Goodman & Gilman

LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA

13ª EDICIÓN

LAURENCE L. BRUNTON
RANDA HILAL-DANDAN
BJÖRN C. KNOLLMANN

Mc Graw Hill Education

Goodman & Gilman

LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA

DECIMOTERCERA EDICIÓN

Vice President and Group Publisher Professional: James Shanahan
Director General para Latinoamérica: Martín Chueco
Gerente de Portafolio de Salud: Víctor López Suero
Gerente de Servicios de Producción: Juan Manjarrez
Supervisión de Producción: Zeferino García
Traducción: Carlos Timossi Baldi

NOTA

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

Goodman & Gilman
LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA
DECIMOTERCERA EDICIÓN

Todos los derechos reservados. Esta publicación no puede ser reproducida, ni parcial, ni totalmente, ni registrada en/o transmitida por, un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni formato, por ningún medio, sea mecánico, fotocopiado, electrónico, magnético, electroóptico, o cualquier otro, sin el permiso previo y por escrito de la editorial.

Mc Graw Hill Education

DERECHOS RESERVADOS © 2019 respecto a la decimotercera edición en español por:
McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. DE C.V.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015,
Torre A, Piso 16, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón
C.P. 01376, Ciudad de México
Miembro de la Cámara Nacional de la Industria Editorial Mexicana Reg. Núm. 736

ISBN-13: 978-1-4562-6356-0
ISBN-10: 1-4562-6356-0
ISBN: 978-607-15-0641-2 (edición anterior)

Translated from the thirteenth English edition of:
Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics by Brunton, Laurence L., Hilal-Dandan, Randa and Knollmann, Björn C., editors.
Copyright © 2018 by McGraw-Hill Global Education Holdings, LLC.
All Rights Reserved
ISBN: 978-1-25-958473-2

1 2 3 4 5 6 7 8 9 0 XXX 24 23 22 21 20 19 18

Impreso en México *Printed in Mexico*



In Memoriam

Alfred Goodman Gilman

(1941-2015)

Mentor, profesor, investigador, premio Nobel, anecdotista,
hombre y editor de este libro por mucho tiempo.

Contenido

Colaboradores *ix*
Comité de revisión científica *xiv*
Prefacio *xv*
Agradecimientos *xvii*

Sección I
Principios generales 1

1. La invención de fármacos y la industria farmacéutica 3
Suzanne M. Rivera y Alfred Goodman Gilman
2. Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos 13
Iain L. O. Buxton
3. Farmacodinámica: mecanismos moleculares de la acción de los fármacos 31
Donald K. Blumenthal
4. Toxicidad de fármacos y envenenamiento 55
Michelle A. Erickson y Trevor M. Penning
5. Transportadores de membrana y respuesta a los fármacos 65
Kathleen M. Giacomini y Yuichi Sugiyama
6. Metabolismo de las drogas 85
Frank J. Gonzalez, Michael Coughtrie y Robert H. Tukey
7. Farmacogenética 101
Dan M. Roden

Sección II
Neurofarmacología 113

8. Neurotransmisión: sistema nervioso motor autónomo y somático 115
Thomas C. Westfall, Heather Macarthur y David P. Westfall
9. Agonistas y antagonistas del receptor muscarínico 149
Joan Heller Brown, Katharina Brandl y Jürgen Wess
10. Agentes anticolinesterásicos 163
Palmer Taylor
11. La nicotina y los agentes que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autonómicos 177
Ryan E. Hibbs y Alexander C. Zambon
12. Agonistas y antagonistas adrenérgicos 191
Thomas C. Westfall, Heather Macarthur y David P. Westfall
13. 5-hidroxitriptamina (serotonina) y dopamina 225
David R. Sibley, Lisa A. Hazelwood y Susan G. Amara
14. La neurotransmisión en el sistema nervioso central 243
R. Benjamin Free, Janet Clark, Susan Amara y David R. Sibley
15. Tratamiento farmacológico de trastornos de depresión y ansiedad 267
James M. O'Donnell, Robert R. Bies y Richard C. Shelton
16. Farmacoterapia de la psicosis y la manía 279
Jonathan M. Meyer
17. Farmacoterapia de la epilepsia 303
Misty D. Smith, Cameron S. Metcalf y Karen S. Wilcox
18. Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central 327
Erik D. Roberson
19. Hipnóticos y sedantes 339
S. John Mihic, Jody Mayfield y R. Adron Harris
20. Opioides, analgesia y control del dolor 355
Tony Yaksh y Mark Wallace
21. Anestésicos generales y gases terapéuticos 387
Hemal H. Patel, Matthew L. Pearn, Piyush M. Patel y David M. Roth
22. Anestésicos locales 405
William A. Catterall y Kenneth Mackie
23. Etanol 421
S. John Mihic, George F. Koob, Jody Mayfield y R. Adron Harris
24. Trastornos del uso de drogas y adicción 433
Charles P. O'Brien

Sección III
Modulación de la función pulmonar, renal y cardiovascular 443

25. Fármacos que afectan la función excretora renal 445
Edwin K. Jackson
26. Renina y angiotensina 471
Randa Hilal-Dandan
27. Tratamiento de la cardiopatía isquémica 489
Thomas Eschenhagen
28. Tratamiento de la hipertensión 507
Thomas Eschenhagen
29. Terapia de insuficiencia cardiaca 527
Thomas Eschenhagen
30. Fármacos antiarrítmicos 547
Bjorn C. Knollmann y Dan M. Roden
31. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar 573
Dustin R. Fraidenburg, Ankit A. Desai y Jason X.-J. Yuan
32. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios 585
Kerstin Hogg y Jeffrey I. Weitz
33. Terapia medicamentosa para las dislipidemias 605
Holly E. Gurgle y Donald K. Blumenthal

Sección IV
Inflamación, inmunomodulación y hematopoyesis 619

34. Introducción a la inmunidad y la inflamación 621
Nancy Fares-Frederickson y Michael David
35. Inmunosupresores y tolerógenos 637
Alan M. Krensky, Jamil R. Azzi y David A. Hafler
36. Inmunoglobulinas y vacunas 655
Roberto Tinoco y James E. Crowe, Jr.

37. Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factor activador de plaquetas 673
Emer M. Smyth, Tilo Grosser y Garret A. FitzGerald

38. Farmacoterapia de inflamación, fiebre, dolor y gota 685
Tilo Grosser, Emer M. Smyth y Garret A. FitzGerald

39. Histamina, bradicinina y sus antagonistas 711
Randal A. Skidgel

40. Farmacología pulmonar 727
Peter J. Barnes

41. Fármacos hematopoyéticos: factores de crecimiento, minerales y vitaminas 751
Kenneth Kaushansky y Thomas J. Kipps

Sección V
Hormonas y antagonistas hormonales 769

42. Introducción a la endocrinología: eje hipotálamo-hipófisis 771
Mark E. Molitch y Bernard P. Schimmer

43. Tiroides y fármacos antitiroideos 787
Gregory A. Brent y Ronald J Koenig

44. Estrógenos, progestinas y tracto reproductor femenino 803
Ellis R. Levin, Wendy S. Vitek y Stephen R. Hammes

45. Andrógenos y tracto reproductor masculino 833
Peter J. Snyder

46. Hormona adrenocorticotrópica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal 845
Bernard P. Schimmer y John W. Funder

47. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus y la hipoglucemia 863
Alvin C. Powers y David D'Alessio

48. Fármacos que modifican la homeostasis de iones minerales y el recambio óseo 887
Thomas D. Nolin y Peter A Friedman

Sección VI
Farmacología gastrointestinal 907

49. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico 909
Keith A. Sharkey y Wallace K. MacNaughton

50. Motilidad gastrointestinal y flujo de agua; antieméticos; enfermedad biliar y pancreática 921
Keith A. Sharkey y Wallace K. MacNaughton

51. Farmacoterapia de la enfermedad intestinal inflamatoria 945
Wallace K. MacNaughton y Keith A. Sharkey

Sección VII
Quimioterapia de enfermedades infecciosas 955

52. Principios generales del tratamiento antimicrobiano 957
Tawanda Gumbo

53. Tratamiento farmacológico del paludismo 969
Joseph M. Vinetz

54. Tratamiento farmacológico de las infecciones por protozoarios: amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis, leishmaniasis y otras infecciones por protozoarios 987
Dawn M. Wetzel y Margaret A. Phillips

55. Tratamiento farmacológico de las helmintosis 1001
Jennifer Keizer, James McCarthy y Peter Hotez

56. Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para las infecciones de vías urinarias 1011
Conan MacDougall

57. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos β 1023
Conan MacDougall

58. Aminoglucósidos 1039
Conan MacDougall

59. Inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos agentes antibacterianos 1049
Conan MacDougall

60. Quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo *Mycobacterium avium* y la lepra 1067
Tawanda Gumbo

61. Agentes antimicóticos 1087
P. David Rogers y Damian J. Krysan

62. Agentes (no retrovirales) 1105
Edward P. Acosta

63. Tratamiento de la hepatitis viral (HBV/HCV) 1119
Jennifer J. Kiser y Charles W. Flexner

64. Antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH 1137
Charles W. Flexner

Sección VIII
Farmacoterapia de enfermedades neoplásicas 1159

65. Principios generales en la farmacología contra el cáncer 1161
Anton Wellstein

66. Fármacos citotóxicos 1167
Anton Wellstein, Giuseppe Giaccone, Michael B. Atkins y Edward A. Sausville

67. Terapias dirigidas: anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína cinasa y varias moléculas pequeñas 1203
Anton Wellstein, Giuseppe Giaccone, Michael B. Atkins y Edward A. Sausville

68. Hormonas y fármacos relacionados en la terapia contra el cáncer 1237
Claudine Isaacs, Anton Wellstein y Anna T. Riegel

Sección IX
Farmacología de sistemas especiales 1249

69. Farmacología ocular 1251
Jeffrey D. Henderer y Christopher J. Rapuano

70. Farmacología dermatológica 1271
Matthew J. Sewell, Craig N. Burkhart y Dean S. Morrell

71. Toxicología ambiental: cancerígenos y metales pesados 1297
Michael C. Byrns y Trevor M. Penning

Apéndices

I. Principios de redacción de la receta médica y la conformidad del paciente 1317
Iain L. O. Buxton

II. Diseño y optimización de los regímenes posológicos: datos farmacocinéticos 1325
Kenneth E. Thummel, Danny D. Shen y Nina Isoherranen

Índice **1379**

Colaboradores

Edward P. Acosta, PharmD
Professor and Director, Division of Clinical Pharmacology
University of Alabama at Birmingham School of Medicine
Birmingham, Alabama

Susan G. Amara, PhD
Scientific Director
National Institute of Mental Health
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Michael B. Atkins, MD
Professor of Oncology and Medicine
Georgetown University, School of Medicine
Washington DC

Jamil Azzi, MD, FAST
Assistant Professor of Medicine
Transplantation Research Center
Harvard Medical School
Boston, Massachusetts

Peter J. Barnes, DM, DSc, FRCP, FMedSci, FRS
Professor and Head of Respiratory Medicine
National Heart & Lung Institute
Imperial College, London

Robert R. Bies, PharmD, PhD
Associate Professor
School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
University at Buffalo
The State University of New York
Buffalo, New York

Donald K. Blumenthal, PhD
Associate Professor of Pharmacology & Toxicology
College of Pharmacy
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Katharina Brandl, PhD
Assistant Professor of Pharmacy
University of California San Diego
Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
La Jolla, California

Gregory A. Brent, MD
Professor of Medicine and Physiology
Geffen School of Medicine
University of California
Los Angeles, California

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

Craig N. Burkhart, MD
Associate Professor of Dermatology, School of Medicine
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina

Iain L. O. Buxton, PharmD
Foundation Professor and Chair
Department of Pharmacology
University of Nevada, Reno School of Medicine
Reno, Nevada

Michael C. Byrns, PhD
Associate Professor of Environmental Health
Illinois State University
Normal, Illinois

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

Janet A. Clark, PhD
Director, Office of Fellowship Training
Intramural Research Program
National Institute of Mental Health
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Michael W. H. Coughtrie, PhD
Professor and Dean
Faculty of Pharmaceutical Sciences
University of British Columbia
Vancouver, Canada

James E. Crowe, Jr.
Professor of Pediatrics, Pathology, Microbiology and Immunology
Director, Vanderbilt Vaccine Center
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

David D'Alessio, MD
Professor, Department of Medicine
Director, Division of Endocrinology
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Michael David, PharmD, PhD
Professor of Biology and Moores Cancer Center
University of California, San Diego
La Jolla, California

Ankit A. Desai, MD
Assistant Professor of Medicine
University of Arizona
Tucson, Arizona

Michelle Erickson, PhD
Research Assistant Professor of Gerontology and Geriatric Medicine, School of Medicine
University of Washington
Seattle, Washington

Thomas Eschenhagen, MD
Professor of Pharmacology and Toxicology
Chair of Pharmacology
University Medical Center Hamburg Eppendorf
Hamburg, Germany

Nancy Fares-Frederickson, PhD
Division of Biology and Moores Cancer Center
University of California, San Diego
La Jolla, California

Garret A. FitzGerald, MD
Professor of Medicine, Pharmacology and Translational Medicine and Therapeutics;
Chair of Pharmacology
University of Pennsylvania School of Medicine
Philadelphia, Pennsylvania

Charles W. Flexner, MD
Professor of Medicine, Pharmacology and Molecular Sciences, and International Health
The Johns Hopkins University School of Medicine and Bloomberg School of Public Health
Baltimore, Maryland

Dustin R. Fraidenburg, MD
Assistant Professor of Medicine
University of Illinois at Chicago
Chicago, Illinois

R. Benjamin Free, PhD
Staff Scientist, Molecular Neuropharmacology Section
National Institute of Neurological Disorders and Stroke
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Peter A. Friedman, PhD
Professor of Pharmacology and Chemical Biology, and of Structural Biology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

John W. Funder, AC, MD, BS, PhD, FRACP
Professor of Medicine, Prince Henry's Institute
Monash Medical Centre
Clayton, Victoria, Australia

Giuseppe Giaccone, MD, PhD
Professor of Medical Oncology and Pharmacology
Georgetown University
Washington DC

Kathleen M. Giacomini, PhD
Professor of Bioengineering and Therapeutic Sciences, School of Pharmacy
University of California
San Francisco, California

Alfred G. Gilman, MD, PhD (fallecido)
Professor (Emeritus) of Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical School
Dallas, Texas

Frank J. Gonzalez, PhD
Chief, Laboratory of Metabolism
Center for Cancer Research, National Cancer Institute
Bethesda, Maryland

Tilo Grosser, MD
Research Associate Professor of Pharmacology
Institute for Translational Medicine and Therapeutics
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Tawanda Gumbo, MD
Director, Center for Infectious Diseases Research and Experimental Therapeutics
Baylor Research Institute
Baylor University Medical Center
Dallas, Texas

Holly Gurgle, PharmD, BCACP, CDE
Assistant Professor (Clinical) of Pharmacotherapy
College of Pharmacy
University of Utah
Salt Lake City, Utah

David A. Hafler, MD
William S. and Lois Stiles Edgerly Professor of Neurology and Immunobiology
Chairman, Department of Neurology
Yale School of Medicine
New Haven, Connecticut

Stephen R. Hammes, MD, PhD
Professor of Medicine, Chief of Endocrinology and Metabolism
School of Medicine and Dentistry
University of Rochester
Rochester, New York

R. Adron Harris, PhD
Professor of Neuroscience and Pharmacology
Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research
University of Texas
Austin, Texas

Lisa A. Hazelwood, PhD
Principal Research Scientist, Liver Disease and Fibrosis, AbbVie
North Chicago, Illinois

Jeffrey D. Henderer, MD
Professor of Ophthalmology
Dr. Edward Hagop Bedrossian Chair of Ophthalmology
Lewis Katz School of Medicine at Temple University
Philadelphia, Pennsylvania

Ryan E. Hibbs, PhD
Assistant Professor of Neuroscience
University of Texas Southwestern Medical School
Dallas, Texas

Randa Hilal-Dandan, PhD
Lecturer in Pharmacology
University of California
San Diego, California

Peter J. Hotez, MD, PhD
Professor of Pediatrics and Molecular Virology & Microbiology
Texas Children's Hospital Endowed Chair in Tropical Pediatrics
Dean, National School of Tropical Medicine
Baylor College of Medicine
Houston, Texas

Claudine Isaacs, MD, FRCPC
Professor of Medicine and Oncology
Georgetown University, School of Medicine
Washington DC

Nina Isoherranen, PhD
Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy
University of Washington
Seattle, Washington

Edwin K. Jackson, PhD
Professor of Pharmacology and Chemical Biology
University of Pittsburgh School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Kenneth Kaushansky, MD
Dean, School of Medicine and Senior Vice President of Health Sciences
SUNY Stony Brook
New York, New York

Jennifer Keiser, PhD
Professor of Neglected Tropical Diseases
Swiss Tropical and Public Health Institute
Basel, Switzerland

Thomas J. Kipps, MD, PhD
Professor of Medicine, Moores Cancer Center
University of California
San Diego, California

Jennifer J. Kiser, PharmD
Associate Professor, Pharmaceutical Sciences
University of Colorado
Denver, Colorado

Ronald J. Koenig, MD, PhD
Professor of Metabolism, Endocrinology and Diabetes
Department of Internal Medicine
University of Michigan Health System
Ann Arbor, Michigan

George F. Koob, PhD
Director, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism
National Institutes of Health
Rockville, Maryland

Alan M. Krensky, MD
Vice Dean
Professor of Pediatrics and Microbiology & Immunology
Feinberg School of Medicine
Northwestern University
Chicago, Illinois

Ellis R. Levin, MD
Professor of Medicine; Chief of Endocrinology
Diabetes and Metabolism
University of California, Irvine, and Long Beach
VA Medical Center
Long Beach, California

Heather Macarthur, PhD
Associate Professor of Pharmacology and Physiology
Saint Louis University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Conan MacDougall, PharmD, MAS
Professor of Clinical Pharmacy
School of Pharmacy
University of California
San Francisco, California

Wallace K. MacNaughton, PhD
Professor and Head of Physiology and Pharmacology
Cumming School of Medicine,
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada

Kenneth P. Mackie, MD
Professor of Psychological and Brain Sciences
Indiana University
Bloomington, Indiana

Jody Mayfield, PhD
Science Writer and Editor
Waggoner Center for Alcohol and Addiction Research
University of Texas
Austin, Texas

James McCarthy, MD
Senior Scientist QIMR Berghofer Intitute of Medical Research
Department of Infectious Diseases, Royal Brisbane
and Womens Hospital
Brisbane, Queensland, Australia

James O. McNamara, MD
Professor and Chair of Neurobiology
Director of Center for Translational Neuroscience
Duke University Medical Center
Durham, North Carolina

Cameron S. Metcalf, PhD
Research Assistant Professor
Associate Director, Anticonvulsant Drug Development Program
Department of Pharmacology & Toxicology
College of Pharmacy
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Jonathan M. Meyer, MD
Psychopharmacology Consultant
California Department of State Hospitals
Assistant Clinical Professor of Psychiatry
University of California
San Diego, California

S. John Mihic, PhD
Professor of Neuroscience
Waggoner Center for Alcohol & Addiction Research
University of Texas
Austin, Texas

Mark E. Molitch, MD
Martha Leland Sherwin Professor of Endocrinology
Northwestern University
Chicago, Illinois

Dean S. Morrell, MD
Professor of Dermatology
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina

Thomas D. Nolin, PharmD, PhD
Associate Professor of Pharmacy and Therapeutics, and of Medicine
University of Pittsburgh School of Pharmacy and School of Medicine
Pittsburgh, Pennsylvania

Charles P. O'Brien, MD, PhD
Professor of Psychiatry, School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

James O'Donnell, PhD
Dean and Professor
School of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences
University at Buffalo
The State University of New York
Buffalo, New York

Hemal H. Patel, PhD
Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System
San Diego, California

Piyush M. Patel, MD, FRCPC
Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System
San Diego, California

Matthew L. Pearn, MD
Associate Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System
San Diego, California

Trevor M. Penning, PhD
Professor of Systems Pharmacology & Translational Therapeutics
Director, Center of Excellence in Environmental Toxicology
School of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Margaret A. Phillips, PhD
Professor of Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical School
Dallas, Texas

Alvin C. Powers, MD
Professor of Medicine, Molecular Physiology and Biophysics
Director, Vanderbilt Diabetes Center
Chief, Division of Diabetes, Endocrinology, and Metabolism
Vanderbilt University School of Medicine
Nashville, Tennessee

Christopher J. Rapuano, MD
Director, Cornea Service and Refractive Surgery
Wills Eye Hospital
Philadelphia, Pennsylvania

Anna T. Riegel, PhD
Professor of Oncology and Pharmacology
Georgetown University, School of Medicine
Washington DC

Suzanne M. Rivera, PhD, MSW
Assistant Professor of Bioethics
Case Western Reserve University
Cleveland, Ohio

Erik D. Roberson, MD, PhD
Associate Professor of Neurology and Neurobiology
Co-Director, Center for Neurodegeneration and
Experimental Therapeutics
University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Dan M. Roden, MD
Professor of Medicine, Pharmacology, and Biomedical Informatics
Senior Vice President for Personalized Medicine
Vanderbilt University Medical Center
Nashville, Tennessee

P. David Rogers, PharmD, PhD, FCCP
First Tennessee Endowed Chair of Excellence in Clinical Pharmacy
Vice-Chair for Research
Director, Clinical and Experimental Therapeutics
Co-Director, Center for Pediatric Pharmacokinetics and Therapeutics
Professor of Clinical Pharmacy and Pediatrics
University of Tennessee College of Pharmacy
Memphis, Tennessee

David M. Roth, MD, PhD
Professor of Anesthesiology
University of California, San Diego
VA-San Diego Healthcare System
San Diego, California

Edward A. Sausville, MD, PhD
Professor of Medicine; Adjunct Professor, Pharmacology &
Experimental Therapeutics
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, Maryland

Matthew J. Sewell, MD
Pediatric Dermatology Fellow
Department of Dermatology
University of North Carolina
Chapel Hill, North Carolina

Bernard P. Schimmer, PhD
Professor (Emeritus) of Pharmacology and Toxicology
University of Toronto
Ontario, Canada

Keith A. Sharkey, PhD, CAGF, FCAHS
Professor of Physiology and Pharmacology
Cumming School of Medicine
University of Calgary
Calgary, Alberta, Canada

Richard C. Shelton, MD
Professor, Department of Psychiatry and Behavioral Neurobiology
The University of Alabama at Birmingham
Birmingham, Alabama

Danny Shen, PhD
Professor of Pharmaceutics, School of Pharmacy
University of Washington
Seattle, Washington

David R. Sibley, PhD
Senior Investigator, Molecular Neuropharmacology Section
National Institute of Neurological Disorders & Stroke
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Randal A. Skidgel, PhD
Professor of Pharmacology
College of Medicine, University of Illinois-Chicago
Chicago, Illinois

Misty D. Smith, PhD
Research Assistant Professor, Department of Pharmacology & Toxicology;
Research Assistant Professor, School of Dentistry
Co-Investigator, Anticonvulsant Drug Development Program
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Emer M. Smyth, PhD
Director, Cancer Research Alliances
Assistant Dean for Cancer Research
Assistant Professor, Pathology and Cell Biology
Herbert Irving Comprehensive Cancer Center
Columbia University Medical Center
New York, New York

Peter J. Snyder, MD
Professor of Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Yuichi Sugiyama, PhD
Head of Sugiyama Laboratory
RIKEN Innovation Center
RIKEN Yokohama
Yokohama, Japan

Palmer Taylor, PhD
Sandra & Monroe Trout Professor of Pharmacology, School of Medicine
Dean Emeritus, Skaggs School of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences
University of California
San Diego, California

Kenneth E. Thummel, PhD
Professor and Chair, Department of Pharmaceutics
University of Washington
Seattle, Washington

Roberto Tinoco, PhD
Research Assistant Professor
Infectious and Inflammatory Diseases Center
Sanford Burnham Prebys Medical Discovery Institute
La Jolla, California

Robert H. Tukey, PhD
Professor of Pharmacology and Chemistry/Biochemistry
University of California
San Diego, California

Joseph M. Vinetz, MD
Professor of Medicine, Division of Infectious Diseases
University of California
San Diego, California

Wendy Vitek, MD
Assistant Professor of Obstetrics and Gynecology
University of Rochester School of Medicine and Dentistry
Rochester, New York

Mark S. Wallace, MD
Professor of Clinical Anesthesiology
University of California
San Diego, California

Jeffrey I. Weitz, MD, FRCP(C), FACP
Professor of Medicine
Biochemistry and Biomedical Sciences McMaster University
Executive Director, Thrombosis & Atherosclerosis Research Institute
Hamilton, Ontario, Canada

Anton Wellstein, MD, PhD
Professor of Oncology and Pharmacology
Georgetown University, School of Medicine
Washington DC

Jürgen Wess, PhD
Chief, Molecular Signaling Section
Lab. of Bioorganic Chemistry
National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases
Bethesda, Maryland

David P. Westfall, PhD
Professor (Emeritus) of Pharmacology
University of Nevada School of Medicine
Reno, Nevada

Thomas C. Westfall, PhD
Professor and Chair Emeritus, Department of Pharmacology and Physiology
Saint Louis University School of Medicine
St. Louis, Missouri

Dawn M. Wetzel, MD, PhD
Assistant Professor of Pediatrics (Division of Infectious Diseases) and Pharmacology
University of Texas Southwestern Medical Center
Dallas, Texas

Karen S. Wilcox, PhD
Professor and Chair, Department of Pharmacology
Director, Anticonvulsant Drug Development Program
University of Utah
Salt Lake City, Utah

Kerstin de Wit, MD
Department of Medicine
Divisions of Emergency and Haematology
McMaster University, Canada;
Thrombosis and Emergency Physician
Hamilton Health Sciences
Hamilton, Ontario, Canada

Tony L. Yaksh, PhD
Professor of Anesthesiology and Pharmacology
University of California, San Diego
La Jolla, California

Jason X.-J. Yuan, MD, PhD
Professor of Medicine and Physiology;
Chief, Division of Translational and Regenerative Medicine
University of Arizona
Tucson, Arizona

Alexander C. Zambon, PhD
Assistant Professor of Biopharmaceutical Sciences
Keck Graduate Institute
Claremont, California

Comité de revisión científica

Dr. Benjamín Alejandro Ledezma Sánchez
Maestro en Ciencias
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud
Profesor titular de terapéutica farmacológica
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Anáhuac (Campus Norte)

Dr. Gil Alfonso Magos Guerrero
Doctor en Ciencias
Jefe de Departamento
Farmacología, Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Gustavo Liy Salmerón
Maestría en Farmacolgía, Doctorado en Neurofarmacología y Posdoctorado en Neurofisiología
Docente Investigador y Coordinador Académico de Medicina
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud,
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Anáhuac (Campus Norte)

Dr. Jimmy Stehberg Liberman
PhD
Profesor Asociado
Centro de Investigaciones Biomédicas
Universidad Andrés Bello

Dr. Jorge Camarasa García
PharmD., PhD
Catedrático de Farmacología
Farmacología, Toxicología y Química Terapéutica
Universidad de Barcelona

Dr. José Antonio Terrón Sierra
PhD
Coordinador Académico e Investigador 3C
Farmacología
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV)

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez
Doctorado en Ciencias Médicas
Subdirector
Investigación Básica
Instituto Nacional de Medicina Genómica

Dr. José Osvaldo Cabrera Molina
Licenciatura en Ciencias de la Salud (Médico Cirujano)
Coordinador de Curso de Farmacología y profesor titular XII
Facultad de Ciencias de la Salud
Centro Universitario de Occidente, Universidad de San Carlos de Guatemala

Dr. José Torres Díaz
Médico Cirujano
Jefe de Departamento
Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Guadalajara

Dr. Ricardo Alfonso Peña Silva
MD, PhD
Director de Investigaciones y Profesor Asociado
Facultad de Medicina
Universidad de Los Andes

Dra. Cristina Lemini Guzmán
Maestra en Ciencias Químicas
Responsable de Laboratorio de Farmacología Endocrina,
Profesora Titular C Tiempo Completo
Farmacología, Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

Dra. Georgina del Carmen Filio Rodríguez
Doctorado en Ciencias en Inmunología
Investigadora titular y catedrática
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud,
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad Anáhuac (Campus Norte)

Dra. Lourdes Garza Ocañas
Doctorado en Farmacología y Toxicología
Jefa de Departamento y Profesora Titular de Farmacología y Toxicología
Farmacología y Toxicología, Facultad de Medicina
Universidad Autónoma de Nuevo León

Prefacio

La primera edición de este libro apareció en 1941, producto de una colaboración entre dos amigos y profesores de Yale, Louis Goodman y Alfred Gilman. Su propósito, expuesto en el prefacio de esa edición, era vincular la farmacología con las ciencias médicas relacionadas; reinterpretar las acciones y usos de las drogas a la luz de los avances en medicina y las ciencias biomédicas básicas, para enfatizar las aplicaciones de la farmacodinámica a la terapéutica y así crear un libro que fuera útil para los estudiantes de farmacología y para los médicos. En esta 13a. edición continuamos fieles a estos principios.

La primera edición fue bastante exitosa a pesar de su alto precio, $12.50, y pronto se le conoció como la "biblia azul de la farmacología". El libro era evidencia de la profunda amistad entre sus autores, y cuando el hijo de los Gilman nació en 1941, fue nombrado Alfred Goodman Gilman. La Segunda Guerra Mundial y la reubicación de ambos autores: Goodman a Utah, Gilman a Columbia, pospusieron una segunda edición hasta 1955. La experiencia de escribir la segunda edición, durante un periodo de aceleración de la investigación básica y el desarrollo de fármacos, persuadió a los autores de convertirse en editores, apoyándose en expertos, en cuya erudición confiaron para contribuir con capítulos individuales, un patrón que se ha seguido desde entonces.

Alfred G. Gilman, hijo, se desempeñó como editor asociado para la 5a. edición (1975), se convirtió en el editor principal para las ediciones 6a. (1980), 7a. (1985) y 8a. (1990), y como editor asesor para la 9a. y 10a. reproducciones, editadas por Lee Limbird y Joel Hardman. Después de una ausencia en la 11a. edición, Al Gilman aceptó ser coautor del capítulo introductorio en la 12a. edición. Su contribución final a G & G, una revisión de ese capítulo, es el primero de esta edición, que dedicamos a su memoria.

Un texto de varios autores de este tipo crece por adición, presentando desafíos a los editores, pero también ofreciendo 75 años de sabiduría, perlas memorables y destellos de ingenio. Partes de ediciones anteriores permanecen en la edición actual, y hemos otorgado crédito a los antiguos colaboradores al final de cada capítulo. Tal texto también tiende a crecer en longitud con cada edición, a medida que los colaboradores agregan texto existente y a medida que avanza la farmacoterapia. Para mantener la longitud manejable y en un solo volumen, la Dra. Randa Hilal-Dandan y yo preparamos una versión abreviada de cada capítulo y luego invitamos a los colaboradores a volver a agregar el material antiguo que era esencial y a agregar material nuevo. También elegimos descartar el uso del tipo de extracto (muy pequeño) y utilizar más figuras para explicar las vías de señalización y los mecanismos de acción del fármaco. Al no querer favorecer la preparación de un agente por parte de una compañía sobre la de otro, hemos dejado de utilizar nombres comerciales, excepto cuando sea necesario, para referirnos a combinaciones de medicamentos o para distinguir formulaciones múltiples del mismo agente con propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas distintivas. Para equilibrar este acortamiento hay cinco capítulos nuevos que reflejan los avances en la manipulación terapéutica del sistema inmune, el tratamiento de la hepatitis viral, la farmacoterapia de la enfermedad cardiovascular y la hipertensión de la arteria pulmonar.

La edición de tal libro pone de manifiesto una serie de cuestiones generales: la prescripción excesiva de antibióticos y su uso desmedido en la cría de animales agrícolas continúa promoviendo el desarrollo de la resistencia a los antimicrobianos; la aplicación de CRISPR/cas9 probablemente proporcionará nuevas avenidas terapéuticas; el calentamiento global y el gran tamaño de la población humana requieren que los científicos y profesionales médicos promuevan acciones correctivas y preventivas, basadas en datos, no en ideologías.

Varias personas han hecho contribuciones invaluables a la preparación de esta edición. Mi agradecimiento a Randa Hilal-Dandan y Bjorn Knollmann, por su trabajo editorial; a Harriet Lebowitz de McGraw-Hill, quien guió nuestro trabajo, prescribió el estilo actualizado y mantuvo el proyecto en marcha; a Vastavikta Sharma de Cenveo Publishers Services, quien supervisó la edición de copias, la composición tipográfica y la preparación de la obra de arte; a Nelda Murri, nuestra farmacéutica consultora, cuya familiaridad con la farmacia clínica es evidente en todo el libro; a James Shanahan, editor de McGraw-Hill, por apoyar el proyecto; y a los muchos lectores que han escrito para criticar el libro y ofrecer sugerencias.

Laurence L. Brunton
San Diego, CA
1 de septiembre de 2017

Agradecimientos

Los editores agradecen el apoyo de:

Harriet Lebowitz
Senior Project Development Editor
McGraw-Hill Education

Laura Libretti
Administrative Assistant
McGraw-Hill Education

Bryan Mott, PhD
Consulting Medicinal Chemist

Nelda Murri, PharmD, MBA
Consulting Pharmacist

Christie Naglieri
Senior Project Development Editor
McGraw-Hill Education

Joseph K. Prinsen, DO, PhD
Jason D. Morrow Chief Fellow in Clinical Pharmacology
Vanderbilt University School of Medicine

David Aaron Rice
Administrative Assistant
University of California, San Diego

James F. Shanahan
Publisher, Medical Textbooks
McGraw-Hill Education

Vastavikta Sharma
Lead Project Manager
Cenveo Publisher Services

Roberto Tinoco, PhD
Research Assistant Professor
Sanford-Burnham-Prebys Medical Discovery Institute

Sección I

Principios generales

Capítulo 1.	La invención de fármacos y la industria farmacéutica / 3
Capítulo 2.	Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos / 13
Capítulo 3.	Farmacodinámica: mecanismos moleculares de la acción de los fármacos / 31
Capítulo 4.	Toxicidad de fármacos y envenenamiento / 55
Capítulo 5.	Transportadores de membrana y respuesta a los fármacos / 65
Capítulo 6.	Metabolismo de las drogas / 85
Capítulo 7.	Farmacogenética / 101

Capítulo 1

La invención de fármacos y la industria farmacéutica

Suzanne M. Rivera y Alfred Goodman Gilman*

DESDE LAS PRIMERAS EXPERIENCIAS CON LAS PLANTAS HASTA LA QUÍMICA MODERNA

ORÍGENES DE LOS FÁRMACOS
- Las moléculas pequeñas son la tradición
- Desde los prototipos hasta las moléculas líderes con potencial terapéutico
- Las moléculas grandes son cada vez más importantes

BLANCOS DE LA ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS
- ¿Es el blanco ("drugable")?
- ¿Se ha validado el blanco?
- ¿El esfuerzo de invención de fármacos es económicamente viable?

INVESTIGACIÓN PRECLÍNICA ADICIONAL

ESTUDIOS CLÍNICOS
- Papel de la FDA
- La realización de estudios clínicos
- Determinación de la "seguridad" y la "efectividad"

MEDICINA PERSONALIZADA (INDIVIDUALIZADA, DE PRECISIÓN)

CONSIDERACIONES ACERCA DE LA POLÍTICA PÚBLICA Y CRÍTICAS SOBRE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA
- ¿Quién paga?
- Propiedad intelectual y patentes
- Promoción de fármacos
- Consideraciones sobre la injusticia global
- Responsabilidad del producto
- "*Me too*" frente a la verdadera innovación: el ritmo de desarrollo de nuevos fármacos

La primera edición de *Goodman & Gilman*, publicada en 1941, ayudó a organizar el campo de la farmacología, dándole validez intelectual e identidad académica. Esa edición comenzaba así: "El tema de la farmacología es amplio y abarca el conocimiento de los orígenes, propiedades físicas y químicas, compuestos, acciones fisiológicas, absorción, destino, excreción y usos terapéuticos de los fármacos. Un *fármaco* puede definirse, en términos generales, como algún agente químico que afecte al protoplasma vivo, y pocas sustancias escaparían de su inclusión según esta definición". Esta sección de Principios generales proporciona las bases para estas definiciones, al explorar los procesos de invención, desarrollo y regulación de fármacos, seguido por las propiedades básicas de las interacciones entre los fármacos y los sistemas biológicos: *farmacodinámica*, *farmacocinética* (incluidos el transporte y el metabolismo de fármacos) y *farmacogenómica*, con una breve incursión en la *toxicidad y envenenamiento* por fármacos. En las secciones siguientes se revisa el empleo de los fármacos como agentes terapéuticos en sujetos humanos.

El uso del término *invención* para describir el proceso por el cual un nuevo fármaco es identificado y traído a la práctica médica, en lugar del término más convencional de *descubrimiento*, es intencional. Hoy en día, fármacos útiles son rara vez descubiertos escondidos en algún lugar esperando ser encontrados. El término *invención* enfatiza el proceso por el cual los fármacos son esculpidos y creados sobre la base de la experimentación y la optimización de muchas propiedades independientes; existe poca probabilidad de que esto ocurra por casualidad.

Desde las primeras experiencias con las plantas hasta la química moderna

La fascinación humana —y a veces el enamoramiento— por los compuestos químicos que alteran la función biológica es antigua y es el resultado de una larga experiencia con las plantas y dependencia de las mismas. Debido a que la mayoría de las plantas están enraizadas, muchas de ellas producen compuestos nocivos para defenderse, compuestos que los animales han aprendido a evitar y los humanos a conocerlos y explotarlos (o abusar de ellos).

Las ediciones anteriores a esta obra describen los siguientes ejemplos: la observación del prior de un convento árabe, de que el café (cafeína) modificaba el comportamiento de las cabras que brincaban y jugueteaban durante la noche después de comer las bayas de la planta de café; el uso de hongos y de la planta mortal solanácea *Atropa belladonna* (que contiene atropina y escopolamina) por envenenadores profesionales; de la belladona ("bella dama") para dilatar las pupilas; de la hierba china *ma huang* (que contiene efedrina) como estimulante circulatorio; del curare empleado por los indios sudamericanos para paralizar y matar a los animales cazados para alimentarse y del jugo de la amapola (opio) que contiene morfina (del griego *Morpheus*, el dios de los sueños) para aliviar el dolor y controlar la disentería. La morfina, por supuesto, tiene propiedades adictivas bien conocidas, imitadas en cierto modo por otros productos naturales ("recreativos") problemáticos como:"): nicotina, cocaína y etanol.

Aunque los organismos terrestres y marinos siguen siendo fuentes valiosas de compuestos con diversas actividades farmacológicas, la invención de fármacos se inclinó más hacia el uso de la química orgánica sintética, una disciplina que floreció durante los últimos 150 años, comenzando en la industria de los colorantes. Los colorantes son compuestos coloreados con afinidad selectiva por los tejidos biológicos. El estudio de estas interacciones fue estimulado por Paul Ehrlich quien quien postuló la existencia de receptores químicos en los tejidos que interactuaban con los colorantes y los "fijaban". De la misma forma, Ehrlich pensó que receptores singulares en microorganismos o parásitos, podrían reaccionar específicamente con ciertos colorantes y que tal selectividad, podría evitar (no incluir) tejido normal. El trabajo de Ehrlich culminó con la invención de la arsfenamina en 1907, la cual fue patentada con el nombre de "salvarsán", " y su advenimiento sugería la esperanza de que los compuestos químicos podrían ser la salvación de la humanidad. Éste y otros arsenicales orgánicos se utilizaron para la quimioterapia de la sífilis hasta el descubrimiento de la penicilina. El trabajo de Gerhard Domagk demostró que otro colorante, el prontosil (la primera sulfonamida clínicamente útil), fue notoriamente eficaz en el tratamiento de las infecciones por estreptococos, iniciándose la era de la quimioterapia antimicrobiana.

La colaboración de la farmacología con la química, por un lado, y con la medicina clínica, por el otro, ha sido el factor principal que contribuyó al tratamiento eficaz de las enfermedades, en especial desde mediados del siglo XX.

Orígenes de los fármacos

Las moléculas pequeñas son la tradición

Con la excepción de unas pocas hormonas naturales (p. ej., la insulina), la mayoría de los fármacos eran moléculas orgánicas pequeñas (por lo común <500 Da), hasta que la tecnología de DNA recombinante permitió la síntesis de proteínas por varios organismos (bacterias, levaduras) y células de mamíferos. El enfoque estratégico habitual para la invención de

* Falleció el 23 de diciembre de 2015. AGG sirvió en el Consejo de Administración de Regeneron Pharmaceuticals, Inc., un potencial conflicto de intereses.

Abreviaturas

ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
AHFS-DI: (*American Hospital Formulary Service-Drug Information*) Formulario de Información sobre Medicamentos del Servicio Hospitalario Estadounidense
BLA: (*Biologics License Application*) Solicitud de licencia de biológicos
CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
CDER: (*Center for Drug Evaluation and Research*) Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos
DHHS: (*U.S. Department of Health and Human Services*) Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos
FDA: (*U.S. Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
HCV: (*hepatitis C virus*) Virus de la hepatitis C
HMG CoA: (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
IND: (*investigational New Drug*) Nuevo fármaco en investigación
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
NDA: (*New Drug Application*) Solicitud de nuevo fármaco
NIH: (*National Institutes of Health*) Institutos Nacionales de Salud
NME: (*New Molecular Entities*) Nuevas entidades moleculares
NMR: (*nuclear magnetic resonance*) Resonancia magnética nuclear
PCSK9: (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
PDUFA: (*Prescription Drug User Fee Act*) Ley de cuotas del usuario de medicamentos recetados
PhRMA: (*Pharmaceutical Research and Manufacturers of America*) Fabricantes e investigadores farmacéuticos de América
R&D: (*research and development*) Investigación y desarrollo
SCHIP: (*State Children's Health Insurance Program*) Programa Estatal de Seguro de Salud para Niños
siRNA: (*small interfering RNA*) Ácidos ribonucleicos interferentes pequeños

un fármaco de molécula pequeña es identificar una colección de sustancias químicas ("biblioteca") con las características deseadas. Una alternativa es sintetizar y enfocarse en compuestos químicos relacionados a una sustancia que se sabe que participa en una reacción biológica de interés (p. ej., congéneres de un sustrato específico de una enzima, elegidos para ser posibles inhibidores de la reacción enzimática). Ésta es una estrategia particularmente importante en el descubrimiento de los fármacos contra el cáncer.

El descubrimiento de fármacos en el pasado a menudo se debía a las observaciones casuales de los efectos de extractos de plantas o compuestos químicos individuales en animales o humanos; el enfoque estratégico actual se basa más en el cribado de alto rendimiento de bibliotecas que contienen cientos de miles o, incluso, millones de compuestos, que se identifican por su capacidad para interactuar con un blanco molecular específico o provocar una respuesta biológica específica. Idealmente las moléculas blanco, generalmente proteínas, son de origen humano y se obtienen por transcripción y traducción del gen humano clonado. Los fármacos potenciales que se identifican en el cribado ("prototipos") se conocen por reaccionar con la proteína humana y no sólo con proteínas altamente similares (ortólogos) obtenidas del ratón u otras especies.

Entre las variables consideradas en el cribado se encuentran la "*drugability*" del blanco y la rigurosidad del cribado en términos de las concentraciones de los compuestos que se prueban. La "*drugability*" se refiere a la facilidad con que la función mediada por el blanco, puede ser alterada de la manera deseada por una molécula orgánica pequeña. Si el blanco de la proteína tiene un sitio de unión bien definido para una molécula pequeña (p. ej., un sitio catalítico o alostérico), hay excelentes oportunidades para obtener prototipos satisfactorios. Si el objetivo es emplear una molécula pequeña para imitar o interrumpir la interacción entre dos proteínas, el desafío es mucho mayor.

Desde los prototipos hasta las moléculas líderes con potencial terapéutico

Los prototipos iniciales obtenidos de un proceso de cribado, rara vez son fármacos comercializables, y a menudo tienen afinidad modesta por el blanco y carecen de la especificidad y de las propiedades farmacológicas deseadas. Los químicos medicinales sintetizan derivados de los prototipos, definiendo así la relación estructura-actividad y optimizando parámetros como afinidad por el blanco, actividad agonista/antagonista, permeabilidad a través de las membranas celulares, absorción y distribución en el cuerpo, metabolismo y efectos no deseados.

Este enfoque estratégico de búsqueda de fármacos nuevos en el pasado fue impulsado en gran medida por la intuición y por procedimientos de ensayo error, pero las estrategias modernas para el desarrollo de fármacos con frecuencia toman ventaja de la determinación de una estructura de alta resolución compatible con un posible fármaco unido a su blanco. La cristalografía de rayos X ofrece información estructural más detallada, si la proteína blanco se puede cristalizar con el fármaco principal unido a ella. Utilizando técnicas de modelado molecular y química computacional, la estructura proporciona al químico información sobre las sustituciones que pueden mejorar la afinidad del fármaco con el blanco. Los estudios NMR del complejo fármaco-receptor también pueden proporcionar información útil (aunque normalmente a una resolución más baja), con la ventaja de que el complejo no necesita ser cristalizado.

El santo grial de esta estrategia de invención de fármacos es lograr el éxito por completo a través de la computación. Imagine una base de datos que contenga información química detallada sobre millones de sustancias químicas y una segunda base de datos que contenga información estructural detallada sobre todas las proteínas humanas. El enfoque computacional es comparar todas las sustancias químicas sobre la proteína de interés, para encontrar aquellas sustancias con interacciones de alta afinidad. El sueño se vuelve más audaz si adquirimos la capacidad de comparar los compuestos químicos que se unen al blanco de interés sobre todas las demás proteínas humanas, para descartar los compuestos que tienen interacciones indeseables. Finalmente, también queremos predecir las consecuencias funcionales y estructurales de un fármaco que se une a su blanco (un desafío enorme), así como todas las propiedades farmacocinéticas relevantes de las moléculas de interés. De hecho, los enfoques estratégicos computacionales han sugerido nuevos usos para fármacos antiguos y ofrecido explicaciones para recientes fracasos en etapas avanzadas del desarrollo clínico (p. ej, torcetrapib; véase cuadro 1-2) (Xie *et al.*, 2007, 2009).

Las moléculas grandes son cada vez más importantes

La terapéutica con proteínas era poco común hasta el advenimiento de la tecnología del DNA recombinante. La insulina se introdujo en la medicina clínica para el tratamiento de la diabetes después de los experimentos de Banting y Best en 1921. Las insulinas purificadas a partir de páncreas porcino o bovino son activas en humanos, pero los anticuerpos a proteínas extrañas, en ocasiones son un problema. La hormona de crecimiento utilizada para tratar el enanismo hipofisario, muestra una especificidad de especie más rigurosa, ya que sólo podría usarse la hormona humana obtenida de glándulas hipofisarias recolectadas durante las autopsias, y semejante uso tendría sus peligros: algunos pacientes que recibieron la hormona humana, desarrollaron la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob (el equivalente humano de la enfermedad de las vacas locas). Ésta es una enfermedad neurológica degenerativa fatal, causada por proteínas priónicas que contaminaron la preparación del fármaco. Gracias a la clonación de genes, y a la producción de grandes cantidades de proteínas por bacterias o células eucariotas, clonadas con genes, los productos terapéuticos de proteínas ahora usan preparaciones altamente purificadas de proteínas humanas (o humanizadas). Proteínas poco comunes se pueden producir en cantidades mayores y las reacciones inmunológicas, se pueden disminuir al mínimo. Las proteínas se pueden diseñar, personalizar y optimizar utilizando técnicas de ingeniería genética. Otros tipos de macromoléculas también se pueden usar terapéuticamente. Por ejemplo, los oligonucleótidos antisentido se usan para bloquear la transcripción o traducción de genes, como siRNA.

Las proteínas usadas con fines terapéuticos incluyen hormonas, factores de crecimiento (p. ej., eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos), citocinas y una serie de anticuerpos monoclonales utilizados en el tratamiento del cáncer y las enfermedades autoinmunes (véanse capítulos 34-36 y 67). Los anticuerpos monoclonales murinos pueden ser "humanizados" (al sustituir secuencias de aminoácidos de ratón por secuencias humanas). Alternativamente, los ratones se han diseñado mediante el reemplazo de genes críticos de ratón con sus equivalentes humanos, de forma tal que producen anticuerpos completamente humanos. Las proteínas terapéuticas por su tamaño molecular grande, son administradas por vía parenteral y sus receptores o blancos, deben estar accesibles extracelularmente.

Blancos de la acción de los fármacos

Los primeros fármacos provenían de la observación de los efectos de las plantas después de ser ingeridas por animales; no se tenía conocimiento

del mecanismo o sitio de acción de los fármacos. Aunque este enfoque, basado en el efecto farmacológico, todavia resulta útil (p. ej., en el cribado de la capacidad de los productos naturales para matar microorganismos o células malignas), la invención moderna de fármacos generalmente toma el enfoque opuesto, comenzando con una suposición (o hipótesis) de que una determinada proteína o vía desempeña un papel esencial en la patogénesis de una determinada enfermedad, y que la alteración de la actividad de la proteína sería eficaz contra esa enfermedad. Derivado de este enfoque surgen preguntas cruciales:

- ¿Puede encontrarse un fármaco que ocasione el efecto deseado en el blanco terapéutico?
- ¿La modulación de la proteína blanco afecta el curso de la enfermedad?
- ¿Este proyecto tiene sentido económicamente?

El esfuerzo dedicado para encontrar el fármaco deseado estará determinado por el grado de confianza en las respuestas a las dos últimas preguntas.

¿Es el blanco ("drugable")?

La posibilidad de que una una molécula orgánica de bajo peso molecular modifique un blanco, se basa en la presencia de un sitio de unión para el fármaco que exhibe afinidad y selectividad considerables.

Si el blanco es una enzima o un receptor para un ligando pequeño, se tiene un incentivo. Si el blanco está relacionado con otra proteína conocida por tener, por ejemplo, un sitio de unión para un ligando regulador, se tienen esperanzas. Sin embargo, si los ligandos conocidos son péptidos o proteínas grandes con un conjunto extenso de contactos con su receptor, el desafío es mucho mayor. Si el objetivo es interrumpir las interacciones entre dos proteínas, puede ser necesario encontrar un "punto activo" que sea crucial para la interacción entre proteínas, y dicha región podría no ser identificada. La accesibilidad del fármaco a su blanco también es fundamental. Los blancos extracelulares son intrínsecamente más fáciles de abordar y, en general, sólo los blancos extracelulares son accesibles a fármacos macromoleculares.

¿Se ha validado el blanco?

La pregunta de si el blanco ha sido validado es obviamente esencial. Una respuesta negativa, que con frecuencia se obtiene sólo de forma retrospectiva, es una causa común de fracaso en la invención del fármaco (cuadro 1-1). Las técnicas modernas de biología molecular ofrecen herramientas poderosas para la validación de posibles blancos a fármacos, en la medida en que la biología de los sistemas modelos se asemeja a la biología humana. Los genes se pueden insertar, interrumpir y alterar en ratones. Por tanto, se pueden crear modelos de enfermedad en animales o imitar los efectos de la interrupción a largo plazo o la activación de un proceso biológico dado. Si, por ejemplo, la interrupción del gen que codifica una enzima o receptor específico tiene un efecto benéfico en un modelo murino válido de una enfermedad humana, se puede creer que el blanco de un fármaco potencial ha sido validado. Las mutaciones en humanos también pueden proporcionar información extraordinariamente valiosa.

Por ejemplo, las mutaciones con pérdida de la función del gen *PCSK9* (que codifica la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9) disminuyen considerablemente las concentraciones de colesterol LDL en sangre y reducen el riesgo de infarto de miocardio (Horton *et al.*, 2009; Poirier y Mayer, 2013). Sobre la base de estos hallazgos, dos compañías ahora comercializan anticuerpos que inhiben la acción de *PCSK9*. Estos anticuerpos reducen de modo sustancial la concentración de colesterol LDL en la sangre y son de modo sustancial aditivos a los efectos de las estatinas; se están llevando a cabo estudios de largo plazo para determinar si también se reduce el riesgo de eventos cardiovasculares significativos. Las moléculas adicionales están en la cola.

CUADRO 1-1 ■ Validación del blanco: la lección de la leptina

Los sistemas biológicos con frecuencia contienen elementos redundantes o pueden alterar la expresión de elementos regulados por el fármaco para compensar el efecto del fármaco. *En general, cuanto más importante es la función, mayor es la complejidad del sistema.* Por ejemplo, muchos mecanismos controlan la alimentación y el apetito, y los fármacos para controlar la obesidad han sido notoriamente difíciles de encontrar. El descubrimiento de la hormona leptina, que suprime el apetito, se basó en mutaciones en ratones que causan la pérdida de la leptina o de su receptor; cualquier tipo de mutación en la producción o en el blanco de la leptina, produce una enorme obesidad tanto en ratones como en humanos. La leptina parecía ser una oportunidad maravillosa para tratar la obesidad. Sin embargo, en la investigación se descubrió que los individuos obesos tienen altas concentraciones circulantes de leptina y parecen insensibles a su acción.

¿El esfuerzo de invención de fármacos es económicamente viable?

La invención y el desarrollo de fármacos son costosos (véase tabla 1-1), y las realidades económicas influyen en la dirección de la investigación farmacéutica. Por ejemplo, las compañías que son propiedad de inversionistas, por lo general no realizan esfuerzos para desarrollar productos destinados a enfermedades raras o aquellas para enfermedades que son comunes sólo en partes del mundo económicamente subdesarrolladas. Los fondos para crear fármacos destinados a enfermedades raras o padecimientos que afectan principalmente a los países en desarrollo (en especial las enfermedades parasitarias) a menudo provienen de contribuyentes o filántropos ricos.

Investigación preclínica adicional

Al seguir el camino recién descrito se puede producir una molécula de un fármaco potencial que interactúe y altere, de la manera deseada, la función de un blanco validado. En seguida, se deben considerar todos los aspectos de la molécula en cuestión: su afinidad y selectividad para interaccionar con el blanco, sus propiedades farmacocinéticas (ADME), su síntesis o purificación a gran escala, sus propiedades farmacéuticas (estabilidad, solubilidad, aspectos de formulación) y su seguridad. Se espera corregir, en la medida de lo posible, alguna deficiencia obvia por modificación de la molécula misma o por cambios en la manera en que la molécula es presentada para su uso.

Antes de administrarse a personas, los fármacos potenciales son probados para identificar toxicidad general a través de monitorear, a largo plazo, de la actividad de varios sistemas en dos especies de animales, por lo general un roedor (habitualmente el ratón) y un no roedor (a menudo el conejo). Los compuestos también se evalúan en cuanto a carcinogenicidad, genotoxicidad y toxicidad reproductiva (véase capítulo 4). Los ensayos *in vitro* y *ex vivo* se utilizan cuando es posible, tanto para ahorrar animales como para minimizar el costo. Si se observa un efecto indeseable, una pregunta obvia es si se debe al mecanismo (es decir, el causado por la interacción del fármaco con su blanco previsto) o se debe a un efecto del fármaco no relacionado con el blanco, que podría minimizarse mediante una optimización mayor de la molécula.

Antes de que pueda administrarse a sujetos humanos un posible fármaco nuevo y llevarse a cabo estudios clínicos, en Estados Unidos, el patrocinador debe presentar ante la FDA una aplicación IND (véase "Estudios clínicos"), con el fin de obtener permiso para usar el fármaco en investigación humana. El IND describe los fundamentos y la evidencia preliminar de la eficacia en sistemas experimentales, así como la farmacología, toxicología, química, fabricación, etc., del posible medicamento. También describe el plan (protocolo) para investigar el fármaco en sujetos humanos. La FDA tiene 30 días para revisar la solicitud IND, tiempo en el cual la agencia puede desaprobar la solicitud, solicitar más información o permitir que se realicen las pruebas clínicas iniciales.

Estudios clínicos

Papel de la FDA

La FDA es una agencia reguladora federal dentro del DHHS de Estados Unidos. Es responsable de proteger la salud pública, al garantizar la seguridad, eficacia y seguridad de los fármacos humanos y veterinarios, productos biológicos, dispositivos médicos, alimentos, cosméticos y productos que emiten radiación (FDA, 2014). La FDA también es responsable de promover la salud pública, al ayudar a acelerar innovaciones que hacen a los medicamentos y a los alimentos más efectivos, seguros y más asequibles, y al ayudar a las personas a obtener información científica precisa que necesitan para emplear medicamentos y alimentos que mejoran su salud.

Las nuevas regulaciones gubernamentales a menudo son el resultado de tragedias. La primera legislación relacionada con los fármacos en Estados Unidos, es la Ley Federal de Alimentos y Medicamentos de 1906, la cual se refería únicamente al transporte interestatal de alimentos y fármacos adulterados o mal etiquetados. No existía la obligación de establecer la eficacia o seguridad de los fármacos. En 1938, esta ley fue enmendada después de la muerte de más de 100 niños por consumo del "elixir de sulfanilamida", una solución de sulfanilamida en dietilenglicol, un solvente excelente pero altamente tóxico que se emplea como ingrediente en anticongelantes. La aplicación de la ley enmendada fue confiada a la FDA, que comenzó a exigir estudios de toxicidad, así como la aprobación de una NDA (véase "La realización de estudios clínicos"), an-

tes de que un medicamento pudiera ser promovido y distribuido. Aunque se tenía que demostrar la seguridad de un fármaco nuevo, no se requería ninguna prueba de su eficacia.

En la década de 1960, la talidomida, un fármaco hipnótico sin ventajas obvias sobre otros fármacos, se introdujo en Europa. La investigación epidemiológica finalmente estableció que este fármaco, tomado en los inicios del embarazo, fue responsable de una epidemia de nacimientos con focomelia, un defecto relativamente raro y grave, en el cual las extremidades están malformadas. En reacción a esta catástrofe, en 1962 el Congreso de Estados Unidos aprobó las enmiendas de Harris-Kefauver a la Ley de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. Estas enmiendas, establecieron el requisito de presentar pruebas de eficacia así como documentar la seguridad relativa en términos de relación riesgo-beneficio para la enfermedad que se va a tratar (cuanto más grave es la enfermedad, mayor es el riesgo que es aceptado).

Hoy, la FDA enfrenta un desafío enorme, especialmente cuando se tiene la creencia generalizada de que su misión no puede lograrse con los recursos asignados por el Congreso. Además, el daño de los fármacos que causan efectos adversos imprevistos, no es el único riesgo de un sistema imperfecto; también se produce daño cuando el proceso de aprobación demora la aceptación de un fármaco nuevo con importantes efectos benéficos.

La realización de estudios clínicos

Los estudios clínicos de los fármacos, están diseñados para adquirir información acerca de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de un fármaco candidato para emplearse en humanos. Se debe probar la eficacia y establecer un margen de seguridad adecuado para que un fármaco sea aprobado para su venta en Estados Unidos.

El NIH de Estados Unidos identifica siete principios éticos que deben cumplirse antes de que se pueda comenzar un ensayo clínico:

1. Valor social y clínico.
2. Validez científica.
3. Selección adecuada de los sujetos.
4. Consentimiento informado.
5. Relación favorable de riesgo-beneficio.
6. Revisión independiente.
7. Respeto por los sujetos potenciales e inscritos (NIH, 2011).

Los estudios clínicos regulados por la FDA generalmente se llevan a cabo en cuatro fases. Las fases I-III están diseñadas para establecer la seguridad y la eficacia, mientras que los estudios poscomercialización de fase IV delinean información adicional con respecto a nuevas indicaciones, riesgos, dosis y programas óptimos. La tabla 1-1 y la figura 1-1 resumen las características importantes de cada fase de los estudios clínicos; note la deserción en cada etapa sucesiva durante un proceso relativamente largo y costoso. Cuando se completan los estudios iniciales de fase III, el patrocinador (generalmente una compañía farmacéutica) solicita a la FDA su aprobación para comercializar el medicamento; esta solicitud se llama NDA o BLA. Dichas solicitudes contienen información completa, incluidos los formularios de informes sobre casos individuales de los cientos o miles de personas que han recibido el medicamento durante las pruebas de fase III. Las solicitudes son revisadas por equipos de especialistas, y la FDA puede recurrir a la ayuda de paneles de expertos externos en casos complejos.

Conforme a las disposiciones de la PDUFA (promulgada en 1992 y renovada cada cinco años, más recientemente en 2012), las compañías farmacéuticas ahora proporcionan una parte significativa del presupuesto de la FDA, a través de tarifas a los usuarios, en un esfuerzo legislativo para agilizar el proceso para la revisión para la aprobación de medicamentos, nuevos al proporcionar mayores recursos. La PDUFA también amplió el programa de seguridad de medicamentos de la FDA y aumentó los recursos para la revisión de la publicidad de medicamentos en televisión. Según la PDUFA, una vez que se envía una NDA a la FDA, la revisión generalmente toma de 6 a 10 meses. Durante ese tiempo, generalmente se llevan a cabo numerosas funciones de revisión, incluidas las reuniones del comité asesor, enmiendas, inspecciones de las instalaciones de fabricación y revisiones de los nombres de propiedad (FDA, 2013a). Antes de que un medicamento sea aprobado para su comercialización, la compañía y la FDA deben acordar el contenido de la "etiqueta" (prospecto del envase): información oficial para la prescripción. Esta etiqueta describe las indicaciones aprobadas para el uso del medicamento y la información farmacológica clínica, incluida la dosis, las reacciones adversas y las advertencias y precauciones especiales (a veces publicadas en un "recuadro negro").

Los materiales promocionales utilizados por las compañías farmacéuticas no pueden desviarse de la información contenida en el prospecto del envase. Es importante destacar que el médico no está obligado a limitarse a la información del prospecto; un médico en Estados Unidos *puede* legalmente prescribir un medicamento para los propósitos que considere razonables. Sin embargo, los terceros pagadores (compañías de seguros, *Medicare* y otros) generalmente no reembolsarán al paciente el costo de un medicamento, si se prescribió para una indicación no contenida en la etiqueta, a menos que el nuevo uso esté respaldado por resumen establecido legalmente (p. ej., en el AHFS-DI). Además, un médico puede ser vulnerable a litigio, si los efectos adversos son resultado de un uso no aprobado de un medicamento.

Determinación de la "seguridad" y la "efectividad"

Demostrar eficacia a la FDA, requiere realizar "investigaciones adecuadas y bien controladas", por lo general interpretadas por medio de dos estudios clínicos repetidos que regularmente son, pero no siempre, aleatorios, doble ciego y controlados con placebo (o de otro modo).

¿Es un placebo el control adecuado? La *Declaración de Helsinki* de la Asociación Médica Mundial (Asociación Médica Mundial 2013) desaprueba el uso de controles con placebo, cuando hay disponible un tratamiento alternativo para comparar. Preocupa que a los participantes asignados al azar con placebo, se les negaría el tratamiento alternativo durante el desarrollo del estudio clínico.

¿Qué se debe medir en los estudios clínicos? En un estudio sencillo, un punto final secundario o sustituto fácilmente cuantificable (es decir, una manifestación de la enfermedad que constituye el punto final a valorar) que se cree predictivo de los resultados clínicos relevantes, se mide en grupos emparejados tratados con fármacos y placebo. Ejemplos de puntos finales sustitutos incluyen el colesterol LDL como un predictor de infarto de miocardio, la densidad mineral ósea como un predictor de

TABLA 1-1 Características típicas de las diversas fases de los estudios clínicos requeridos para la comercialización de nuevos fármacos

FASE I PRIMERO EN HUMANOS	FASE II PRIMERO EN PACIENTES	FASE III ESTUDIOS MULTICÉNTRICOS	FASE IV VIGILANCIA POSCOMERCIALIZACIÓN
10-100 participantes	50-500 participantes	Cientos a miles de participantes	Varios miles de participantes
Usualmente voluntarios sanos, algunas veces pacientes con enfermedad avanzada o poco común	Pacientes-sujetos que reciben medicamentos experimentales	Pacientes-sujetos que reciben medicamentos experimentales	Pacientes en tratamiento con medicamento aprobado
Etiqueta abierta	Aleatorio y controlado (puede ser controlado con placebo), puede ser ciego	Aleatorio y controlado (puede ser controlado con placebo) o no controlado, puede ser ciego	Etiqueta abierta
Seguridad y tolerabilidad	Eficacia y rango de dosis	Confirmación de la eficacia en una población más grande	Eventos adversos, conformidad e interacciones fármaco-fármaco
1-2 años	2-3 años	3-5 años	Sin duración fija
10 millones de dólares estadounidenses	20 millones de dólares estadounidenses	50-100 millones de dólares estadounidenses	—
Tasa de éxito: 50%	Tasa de éxito: 30%	Tasa de éxito: 25-50%	—

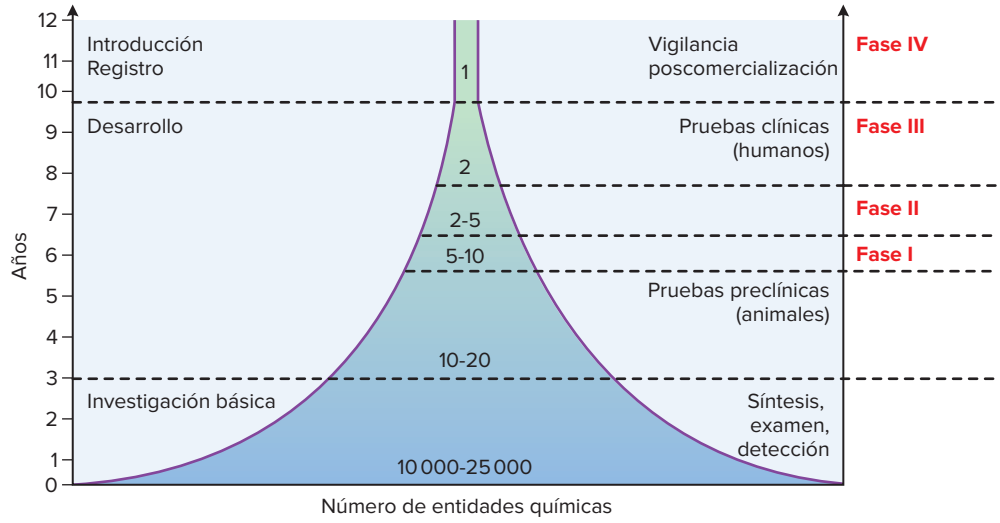


Figura 1-1 *Fases, líneas de tiempo y deserción que caracteriza la invención de nuevas fármacos.* Véase también la tabla 1-1.

fracturas o la hemoglobina A_{1c} como un predictor de las complicaciones de la diabetes mellitus. Estudios más estrictos requerirían la demostración de la reducción de la incidencia de infarto de miocardio en pacientes que toman un fármaco candidato, en comparación con aquellos que toman un inhibidor de la HMG CoA reductasa (estatina) u otro agente reductor del colesterol LDL, o de la reducción de la incidencia de fracturas, en comparación con los que toman un bisfosfonato. El uso de puntos finales sustitutos reduce significativamente el costo y el tiempo requeridos para completar los estudios, pero existen muchos factores atenuantes, incluida la importancia del punto final sustituto para la enfermedad que el fármaco candidato intenta tratar.

Algunas de las dificultades son bien ilustradas por las experiencias con ezetimiba, un fármaco que inhibe la absorción de colesterol del tracto gastrointestinal y reduce las concentraciones de colesterol LDL en sangre, especialmente cuando se usa en combinación con una estatina. Se supuso que la disminución del colesterol LDL era un punto final sustituto apropiado de la efectividad de la ezetimiba para reducir el infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular, y el medicamento se aprobó sobre la base de dichos datos. Sorprendentemente, un ensayo clínico posterior (ENHANCE) demostró que la combinación de ezetimiba y una estatina no reducía el grosor de la íntima media de la arteria carótida (una medida más directa de la acumulación de colesterol subendotelial), en comparación con la estatina sola, a pesar de que la combinación de ambos fármacos redujo las concentraciones de colesterol LDL sustancialmente, más que cualquier fármaco solo (Kastelein *et al.*, 2008).

Los críticos de ENHANCE argumentaron que los pacientes que en el estudio tenían hipercolesterolemia familiar, habían sido tratados con estatinas durante años y no tenían engrosamiento de la arteria carótida al inicio del estudio. ¿Debería aprobarse ezetimiba? ¿Debemos volver a la medición de puntos finales clínicos verdaderos (p. ej., infarto de miocardio) antes de la aprobación de fármacos que reducen el colesterol mediante mecanismos novedosos? Los costos involucrados en semejantes estudios tan extensos y costosos deben ser asumidos de alguna manera (véase más adelante). Un estudio seguido durante siete años con más de 18 000 pacientes (IMPROVE-IT) vindicó la decisión de aprobar la ezetimiba (Jarcho y Keaney, 2015). En combinación con una estatina, el fármaco redujo significativamente la incidencia de infarto de miocardio y el accidente cerebrovascular en pacientes de alto riesgo (cuadro 1-2).

Ningún fármaco es totalmente seguro; todos producen con alguna dosis efectos indeseables en, al menos, algunas personas. Muchos efectos indeseables y graves de los fármacos ocurren con poca frecuencia, quizás sólo una vez en varios miles de pacientes, por lo que pasan inadvertidos en las poblaciones relativamente pequeñas (unos pocos miles), en el estudio clínico estándar de fase III (véase tabla 1-1). Identificar y verificar que dichos eventos están, de hecho, relacionados con los fármacos requeriría la administración del fármaco a decenas o cientos de miles de personas durante los estudios clínicos, lo que agrega enormes gastos y tiempo al desarrollo de medicamentos, y retrasa el acceso a terapias potencialmente benéficas. En general, el verdadero espectro y la incidencia de efectos adversos se conocen sólo después de que un fármaco se lanza a un mercado más amplio y es utilizado por un gran número de personas (fase IV, vigilancia poscomercialización). Los costos de desarrollo de fármacos y los precios de éstos podrían reducirse sustancialmente, si el público estuviera dispuesto a aceptar más riesgos. Esto requeriría cambiar la manera en que se piensa sobre la responsabilidad de una compañía farmacéutica sobre los daños causados por un efecto no deseado de un medicamento, que no se identificó en los estudios clínicos que la FDA consideró adecuados. Si bien el concepto es obvio, muchos pierden de vista el hecho de que los efectos no deseados extremadamente graves de un medicamento, incluida la muerte, pueden considerarse aceptables, si su efecto terapéutico es suficientemente único y valioso. Semejantes dilemas no son simples y pueden convertirse en temas de gran debate.

Existen varias estrategias para identificar reacciones adversas después de la comercialización de un medicamento. Los enfoques formales para la estimación de la magnitud de una respuesta farmacológica adversa incluyen estudios de seguimiento o "cohorte" de pacientes que reciben un fármaco en particular; el estudio de "caso y control", en el cual la frecuencia del uso de fármacos en casos de respuestas adversas es comparado con controles, y el metaanálisis de los estudios previos y posteriores a la comercialización. El informe voluntario de eventos adversos ha probado ser una forma efectiva de generar una señal temprana de que un medicamento puede estar causando una reacción adversa (Aagard y Hansen, 2009). Las fuentes principales de los informes son médicos responsables y alertas, terceros pagadores (administradores de beneficios farmacéuticos, compañías de seguros), así como los consumidores, que también desempeñan un papel importante. Otras fuentes útiles son enfermeras, farmacéuticos y estudiantes de estas disciplinas. Además, los comités de farmacia y terapéutica con base en el hospital y los comités de control de calidad, con frecuencia se encargan de monitorizar las reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. En 2013, el sistema de informes en Estados Unidos llamado *MedWatch* celebró su vigésimo aniversario y anunció mejoras diseñadas para alentar a los consumidores a informar (FDA, 2013b). Los formularios simples para informar se pueden obtener las 24 horas del día, los siete días de la semana, llamando al 800-FDA-1088. De manera alternativa, las reacciones adversas pueden informarse directamente a través de internet (http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/default.htm). Los profesionales de la salud también pueden ponerse en contacto con el fabricante farmacéutico, que está legalmente obligado a presentar informes ante la FDA.

CUADRO 1-2 ■ Una sorpresa tardía en el desarrollo de una superproducción

El torcetrapib eleva el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL) (el "colesterol bueno") y los niveles más altos de colesterol HDL se asocian estadísticamente con (son un punto final sustituto para) una menor incidencia de infarto de miocardio. Sorprendentemente, la administración clínica de torcetrapib causó un *aumento* significativo en la mortalidad por eventos cardiovasculares, terminando un camino de desarrollo de 15 años y 800 millones de dólares. En este caso, la aprobación del medicamento basada en este punto final secundario habría sido un error (Cutler, 2007). Un análisis de sistemas computacionales sugirió una explicación mecánica de esta falla (Xie *et al.*, 2009).

Medicina personalizada (individualizada, de precisión)

Los inventores de fármacos se esfuerzan por "ajustar" el medicamento al paciente individual. Sin embargo, para aprovechar todo el potencial de este enfoque, se requiere un conocimiento profundo de la considerable heterogeneidad de la población de pacientes y del proceso objetivo de la enfermedad. ¿Por qué un antidepresivo parece mejorar la depresión en un paciente dado, mientras que otro con el mismo o muy similar presunto mecanismo de acción no lo hace? ¿Es esto una diferencia en la respuesta del paciente al fármaco, en la susceptibilidad del paciente a los efectos no deseados del medicamento, en el ADME del fármaco o en la etiología de la depresión? Por el contrario, ¿qué parte de esta variabilidad es atribuible a factores ambientales y, posiblemente, a sus interacciones con la variabilidad genética específica del paciente? Los avances recientes, especialmente en genética y genómica, proporcionan herramientas poderosas para comprender esta heterogeneidad. La herramienta más eficaz para desentrañar estos misterios innumerables es la capacidad de secuenciar el DNA de forma rápida y económica. El costo de secuenciar un genoma humano ha disminuido en seis órdenes de magnitud desde el inicio del siglo XXI, y la velocidad del proceso ha aumentado de modo correspondiente. El enfoque actual está en el análisis extraordinariamente complejo de las enormes cantidades de datos que se obtienen en la actualidad de muchos miles de personas, idealmente en conjunción con un conocimiento profundo de sus características fenotípicas, incluyendo en especial su historial médico.

Los biomarcadores de la enfermedad medidos fácilmente son potentes complementos de la información obtenida de la secuencia del DNA. Se pueden desarrollar análisis simples de sangre u otros para supervisar en tiempo real el progreso o el fracaso del tratamiento, y ya existen muchos de esos ejemplos. De manera similar, las pruebas químicas, radiológicas o genéticas pueden ser útiles no sólo para monitorizar la terapia, sino también para predecir el éxito o el fracaso, anticipar los efectos indeseables del tratamiento o reconocer las variables farmacocinéticas que pueden requerir ajustes de la dosis o de elección de los medicamentos. Dichas pruebas ya desempeñan un papel importante en la elección de los medicamentos para la quimioterapia contra el cáncer, y la lista de fármacos diseñados específicamente para "alcanzar" un blanco mutado en un cáncer específico está creciendo. Tal información también se está volviendo cada vez más útil en la elección de pacientes para estudios clínicos de agentes específicos, reduciendo así el costo y el tiempo requerido para tales estudios, sin mencionar de una mejor definición de la población de pacientes que pueden beneficiarse del fármaco. Estos temas importantes se analizan en detalle en el capítulo 7: "Farmacogenética".

Consideraciones acerca de la política pública y críticas sobre la industria farmacéutica

Los fármacos pueden salvar vidas, prolongarlas y mejorar la calidad de vida de las personas. Sin embargo, en una economía de libre mercado, el acceso a los medicamentos no es equitativo. No es sorprendente que exista tensión entre quienes consideran que los medicamentos son un bien social y quienes los ven como productos de alta tecnología de una sociedad capitalista. Los partidarios de la posición de bien social argumentan que un derecho constitucional a la vida debe garantizar el acceso a medicamentos y otros cuidados de salud y critican a las compañías farmacéuticas y a aquellos que se benefician del negocio de fabricar y vender medicamentos. Los expertos en mercado libre señalan que, sin un beneficio económico, sería difícil generar los recursos y la innovación requerida para el desarrollo de fármacos nuevos. Dado el interés público en la industria farmacéutica, el desarrollo de medicamentos es, a la vez, un proceso científico y político en el que las actitudes pueden cambiar rápidamente. Hace dos décadas, Merck fue denominada la compañía más admirada de Estados Unidos por la revista *Fortune* durante siete años consecutivos, un récord que aún se mantiene. En la encuesta de 2015 de las compañías más admiradas de Estados Unidos, ninguna compañía farmacéutica se ubicó entre las 10 primeras.

Los críticos de la industria farmacéutica frecuentemente parten de la posición de que las personas (y los animales) deben ser protegidos de las compañías y de científicos codiciosos y sin escrúpulos (Kassirer, 2005). En ausencia de desarrollo farmacológico controlado por el gobierno, nuestro sistema actual se basa principalmente en compañías farmacéuticas que son propiedad de inversionistas, las cuales, como otras compañías, tienen un motivo financiero y una obligación para los accionistas. El precio de los medicamentos prescritos causa gran consternación entre los consumidores, especialmente porque muchas aseguradoras de salud tratan de controlar los costos al optar por no cubrir ciertos productos "de patentes" (que se analizarán más adelante). Además, algunos medicamentos ((en particular aquellos empleados para el tratamiento del cáncer) se han introducido en el mercado en los últimos años a precios que superan con creces los costos de desarrollo, fabricación y comercialización del producto. Muchos de estos productos fueron descubiertos en laboratorios gubernamentales o bien en laboratorios universitarios respaldados por subvenciones federales.

Estados Unidos es el único país de gran extensión que no impone controles sobre los precios de los medicamentos y donde el precio no desempeña ningún papel en el proceso de aprobación de los medicamentos. Muchos medicamentos estadounidenses cuestan mucho más en Estados Unidos que en otras partes del mundo. Por tanto, los consumidores estadounidenses subsidian los costos de los fármacos para el resto del mundo y les irrita este hecho. El ejemplo de nuevos agentes para el tratamiento de la infección por hepatitis C pone en perspectiva muchas prioridades conflictivas (véase cuadro 1-3).

El proceso de desarrollo de fármacos es largo, costoso y arriesgado (véanse figura 1-1 y tabla 1-1). En consecuencia, los fármacos deben tener un precio para recuperar los costos sustanciales de la invención y el desarrollo para financiar los esfuerzos de comercialización necesarios para introducir nuevos productos a los médicos y pacientes. Sin embargo, el costo de los sistemas de salud en Estados Unidos continúa creciendo a un ritmo alarmante, y los medicamentos de prescripción representan sólo 10% del total de gastos de atención médica de Estados Unidos (CDC, 2013) y una fracción significativa de este costo de medicamentos es por medicina no patentada y a bajo precio. Aunque el aumento en los precios es significativo en ciertas clases de fármacos (p. ej., agentes anticancerígenos), el precio total de los medicamentos recetados está creciendo a un ritmo más lento que otros costos de atención médica. Incluso las reducciones drásticas en los precios de los medicamentos que limitarían severamente la invención de nuevos fármacos, no reducirían el presupuesto general de atención médica más que en pequeño porcentaje.

CUADRO 1-3 ■ El costo de tratar la hepatitis C

La infección con el virus de la hepatitis C (HCV) es una enfermedad crónica que aflige a millones de personas. Algunos sufren poco de esta condición; muchos otros, al cabo del tiempo, desarrollan cirrosis o carcinoma hepatocelular. ¿Quién debería ser tratado? La respuesta es desconocida. Hasta hace poco, el tratamiento de elección para las personas con HCV de genotipo 1 implicaba la administración durante un año de un interferón (por inyección) en combinación con ribavirina y un inhibidor de la proteasa. Los efectos indeseables de este régimen son frecuentes y graves (algunos dicen que es peor que la enfermedad); las tasas de curación varían de 50% a 75%. Un tratamiento más novedoso implica una tableta oral que contiene una combinación de sofosbuvir y ledipasvir (véase capítulo 63). El tratamiento generalmente requiere la ingesta diaria de una tableta, durante 8-12 semanas; las tasas de curación exceden 95% y los efectos secundarios son mínimos.

La controversia rodea el precio del tratamiento, alrededor de $1 000/d. Algunas aseguradoras se negaron a reembolsar este alto costo, relegando a muchos pacientes a tratamientos menos efectivos, más tóxicos, pero menos costosos. Sin embargo, estos terceros pagadores han negociado importantes descuentos del precio, según la disponibilidad de un producto competidor. ¿El costo es exorbitante? ¿Deben las aseguradoras, en lugar de los pacientes y sus médicos, tomar decisiones tan importantes?

La escalada continua y excesiva de los costos de los medicamentos y otros costos de atención de la salud arruinará el sistema de salud. La cuestión del costo apropiado implica consideraciones farmacoeconómicas complejas. ¿Cuáles son los costos relativos de los dos regímenes de tratamiento? ¿Cuáles son los ahorros de la eliminación de las graves secuelas de la infección crónica por HCV? ¿Cómo se le da valor al paciente con el régimen menos tóxico y más eficaz y conveniente? ¿Cuáles son los márgenes de ganancia de la compañía involucrada? ¿Quién debe tomar las decisiones sobre los costos y las opciones de los pacientes para recibir diversos tratamientos? ¿Cómo deberíamos considerar los casos (a diferencia del de HCV) cuyos beneficios son bastante modestos, como cuando un medicamento muy costoso para el cáncer prolonga la vida sólo brevemente? Un observador astuto (y un crítico de la industria de muchos de los precios de los medicamentos) resumió la situación de la siguiente manera: "problema grande e importante; ejemplo equivocado".

¿Los márgenes de ganancia son excesivos para las principales compañías farmacéuticas? No hay una respuesta objetiva a esta pregunta. Las respuestas pragmáticas provienen de los mercados y de las estadísticas de supervivencia de la empresa. El sistema de mercado libre de Estados Unidos ofrece mayores recompensas para campos de trabajo particularmente arriesgados e importantes, y muchas personas están de acuerdo en que las recompensas deberían ser mayores para quienes estén dispuestos a correr el riesgo. La industria farmacéutica es claramente una de las empresas de alto riesgo:

- Los costos de llevar productos al mercado son enormes.
- El margen de éxito es bajo (lo que explica gran parte del costo).
- Contando el largo tiempo de desarrollo, la protección efectiva de la patente para comercializar un nuevo fármaco es de sólo una década (véase en este capítulo "Propiedad intelectual y patentes"), lo que requiere que cada compañía se reinvente por completo en un ciclo de aproximadamente 10 años.
- La regulación es estricta.
- La confiabilidad del producto es grande.
- La competencia es feroz.
- Con fusiones y adquisiciones, el número de empresas en el mundo farmacéutico se está reduciendo.

Muchos piensan que los precios de los medicamentos deberían ser establecidos más por su impacto terapéutico y sus necesidades médicas, que por consideraciones más simples de libre mercado; hay un movimiento en esta dirección. Las dificultades involucran la estimación o medición del valor, y hay muchos elementos en esta ecuación (Schnipper *et al.*, 2015). No existe un enfoque bien aceptado para responder la cuestión del valor.

¿Quién paga?

El costo de los fármacos prescritos corre a cargo de los consumidores ("de su bolsillo"), las aseguradoras privadas y los programas de seguro públicos como *Medicare*, *Medicaid* y SCHIP. Iniciativas recientes de los principales minoristas y farmacias de pedidos por correo administradas por aseguradores privados que ofrecen incentivos al consumidor para la compra de medicamentos genéricos, han ayudado a contener el monto de los gastos del hogar empleados en productos farmacéuticos; sin embargo, más de un tercio del total de los costos de venta minorista de medicamentos en Estados Unidos se paga con fondos públicos: impuestos en dólares.

La atención médica en Estados Unidos es más costosa que en cualquier otro lugar, pero no es, demostrablemente mejor, en promedio, que en cualquier otra parte del mundo. Una forma en que el sistema de Estados Unidos se queda corto es con respecto al acceso a la atención médica. Aunque la Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible de 2010 redujo el porcentaje de estadounidenses sin seguro de salud a un mínimo histórico, las soluciones prácticas al desafío de brindar atención médica a todos los que la necesitan deben reconocer la importancia de incentivar la innovación.

Propiedad intelectual y patentes

La invención de fármacos da origen a propiedad intelectual elegible para la protección de patentes, protección que es enormemente importante para la innovación. Como lo señaló Abraham Lincoln en 1859 (el único presidente de Estados Unidos que poseyó una patente por un dispositivo para levantar barcos sobre bancos de arena, al darle al inventor el uso exclusivo de su invención por un tiempo limitado, el sistema de patentes "agregó combustible de interés al fuego del genio en el descubrimiento y la producción de cosas útiles" (Lincoln, 1859). El sistema de protección de patentes de Estados Unidos brinda protección durante 20 años, contados a partir de que se registra la patente. Durante este periodo, el titular de la patente tiene los derechos exclusivos para comercializar y vender el medicamento. Cuando la patente expira, productos equivalentes (genéricos) no patentados pueden llegar al mercado; un producto genérico debe ser terapéuticamente equivalente al original, contener cantidades iguales del mismo ingrediente químico activo y alcanzar concentraciones iguales en sangre cuando se administra por las mismas vías que el producto patentado. Estos preparados genéricos se venden mucho más baratos que el medicamento original y sin los enormes costos de desarrollo sufragados por el titular original de la patente.

El curso prolongado del desarrollo de fármacos, generalmente más de 10 años (véase figura 1-1), reduce el tiempo durante el cual la protección de patentes funciona según lo previsto. La Ley de Competencia de Precios de Medicamentos y Restablecimiento de Patentes de 1984 (Ley Pública 98-417, llamada informalmente Ley Hatch-Waxman) permite a los titulares de patentes solicitar la extensión de un término de patente, para compensar las demoras en la comercialización causadas por los procesos de aprobación de la FDA; no obstante, el nuevo fármaco promedio que se trae al mercado ahora sólo tiene unos 10-12 años de protección de patente. Algunos argumentan que la protección de patentes para medicamentos debería acortarse, de modo que una competencia más temprana de genéricos reduciría los costos de atención médica. El argumento en contra es que los nuevos medicamentos tendrían que soportar precios aún más altos para proporcionar una compensación adecuada a las empresas durante un periodo más corto de tiempo protegido. Si eso es cierto, alargar la protección de patentes en realidad permitiría precios más bajos. Recuerde que la protección de patentes vale poco si se inventa y se lleva al mercado un producto competitivo superior.

Ley Bayh-Dole

La Ley Bayh-Dole (35 U.S.C. § 200) de 1980 creó fuertes incentivos para los científicos financiados con fondos federales en los centros médicos académicos, para acercarse a la invención de fármacos con un espíritu emprendedor. La ley transfirió los derechos de propiedad intelectual a los investigadores y sus respectivas instituciones (en lugar de al gobierno), con el fin de alentar asociaciones con la industria que traería nuevos productos al mercado para beneficio del público. Si bien la necesidad de proteger la propiedad intelectual es generalmente aceptada, este fomento de las colaboraciones de investigación público-privadas ha suscitado inquietudes sobre los conflictos de intereses de científicos y universidades (Kaiser, 2009).

Biosimilares

Como ya fue señalado, el camino para la aprobación de una molécula pequeña sintetizada químicamente, que es idéntica a un compuesto aprobado y cuya protección por patente ha expirado, es bastante sencillo. No sucede lo mismo para moléculas grandes (habitualmente proteínas), que por lo regular se derivan de un organismo vivo (p. ej., células eucariotas o cultivo bacteriano). La modificación covalente de proteínas (p. ej., glicosilación) o las diferencias conformacionales pueden influir en la farmacocinética, farmacodinámica, inmunogenicidad u otras propiedades, y la demostración de la equivalencia terapéutica puede ser un proceso complejo.

La Ley de Competencia de Precios e Innovación de Productos Biológicos se promulgó como parte de la Ley de Protección al Paciente y Cuidado de Salud Asequible en 2010. La intención era implementar una vía abreviada de licencia para ciertos productos biológicos "similares". La *biosimilaridad* se define como "que el producto biológico es muy similar a un producto de referencia, a pesar de pequeñas diferencias en componentes clínicamente inactivos" y que "no hay diferencias clínicamente significativas entre el producto biológico y el producto de referencia en términos de seguridad, pureza y potencia del producto". En general, una solicitud de licencia de un biosimilar debe proporcionar datos satisfactorios de estudios analíticos, estudios en animales y un estudio, o estudios, clínicos. La interpretación de este lenguaje ha implicado una discusión aparentemente interminable, y las reglas duras y rápidas parecen poco probables.

Promoción de fármacos

En un mundo ideal, los médicos deberían aprender de la literatura médica todo lo que necesitan saber sobre los fármacos, y los medicamentos mejores se venderían por sí mismos. En lugar de eso, contamos con publicidad impresa y visitas de vendedores dirigidas a los médicos, además de una amplia campaña de publicidad directa al consumidor y dirigida al público en general (en impresos, radio y, en especial, la televisión). Existen aproximadamente 80 000 representantes farmacéuticos de ventas en Estados Unidos que se dirigen a alrededor de 10 veces esa cantidad de médicos. Esta cifra de representantes se ha reducido de alrededor de 100 000 en 2010, y la disminución probablemente esté relacionada con una mayor atención a los conflictos de intereses actuales y reales causados por sus prácticas. Se ha observado que los escuadrones de porristas universitarias son fuentes atractivas para el reclutamiento de esta fuerza de ventas. El monto gastado en la promoción de medicamentos se aproxima al gasto en investigación y desarrollo, o incluso lo excede. Las compañías farmacéuticas han sido especialmente vulnerables a las críticas por algunas de sus prácticas de comercialización.

Los materiales promocionales utilizados por las compañías farmacéuticas no pueden desviarse de la información contenida en el prospecto de envase. Además, debe haber un equilibrio aceptable entre la presentación de declaraciones terapéuticas para un producto y la discusión de los efectos indeseables. Sin embargo, la publicidad directa al consumidor de medicamentos que requieren receta sigue siendo controvertida y sólo está permitida en Estados Unidos y Nueva Zelanda. Canadá permite una forma modificada de publicidad en la que se puede mencionar el producto o la indicación, pero no ambos. Con frecuencia, los médicos sucumben a las dudas sobre las solicitudes de medicamentos específicos impulsadas por los pacientes. El argumento en contra es que los pacientes están condicionados por tales esfuerzos de comercialización y en muchos casos busca-

rán atención médica, especialmente para determinadas condiciones (p. ej., la depresión) que pueden haber estado negando (Avery *et al.*, 2012).

La principal crítica a la comercialización de fármacos involucra algunas prácticas desagradables utilizadas para influir en el comportamiento del médico. Los obsequios de valor (p. ej., entradas para eventos deportivos) ahora están prohibidos, pero las cenas donde representantes no vendedores proporcionan información para prescribir fármacos, están muy extendidas. Se paga a un gran número de médicos como "consultor" para realizar presentaciones en dichas cenas. La aceptación de algún obsequio, sin importar cuán pequeño sea, de una compañía farmacéutica por parte de un médico ahora está prohibida en muchos centros médicos académicos y por ley en varios estados. En 2009, la junta directiva de PhRMA adoptó un Código sobre Interacciones con Profesionales Sanitarios mejorado que prohíbe la distribución de artículos no educativos, prohíbe a los representantes de ventas de las compañías proporcionar comidas en restaurantes a profesionales de la salud (aunque se otorgan excepciones cuando un vocero de terceros realiza la presentación) y requiere que las empresas se aseguren de que sus representantes estén capacitados sobre las leyes y regulaciones que rigen las interacciones con los profesionales de la salud.

Consideraciones sobre la injusticia global

Debido a que el desarrollo de nuevos fármacos es tan costoso, la inversión del sector privado en la innovación farmacéutica se ha centrado en productos que tendrán mercados lucrativos en países ricos como Estados Unidos, que combinan la protección de patentes con una economía de libre mercado. En consecuencia, existe preocupación sobre el grado en que las leyes de protección de patentes de Estados Unidos y de Europa han restringido el acceso a medicamentos que pueden salvar vidas en países en desarrollo.

Para reducir los costos, las compañías farmacéuticas prueban cada vez más sus fármacos experimentales fuera de Estados Unidos, en países en desarrollo, donde hay menos regulación y un acceso más fácil a un gran número de pacientes. De acuerdo con el DHHS de Estados Unidos, ha habido un incremento de 2 000% en los estudios clínicos en el extranjero de fármacos estadounidenses durante los últimos 25 años. Cuando estos fármacos tienen éxito y obtienen la aprobación de comercialización, los consumidores de los países donde se realizaron los estudios a menudo no pueden pagarlos. Algunos especialistas en ética argumentan que esta práctica viola el principio de justicia articulado en el Informe Belmont (DHHS, 1979, p 10), que establece que "la investigación no debe involucrar indebidamente a personas de grupos que probablemente no estén entre los beneficiarios de las aplicaciones posteriores de la investigación". Un argumento en contra es que la realización de estudios clínicos en países en vías de desarrollo también, a menudo, brinda atención médica necesaria a las poblaciones desatendidas. Éste es otro tema controvertido.

Responsabilidad del producto

Las leyes de responsabilidad del producto están destinadas a proteger a los consumidores de productos defectuosos. Las compañías farmacéuticas pueden ser demandadas por errores de diseño o fabricación, prácticas promocionales engañosas, violación de los requisitos reglamentarios o por no advertir a los consumidores de los riesgos conocidos. Las llamadas reclamaciones por falta de advertencia (información insuficiente al paciente sobre los riesgos conocidos) pueden hacerse contra los fabricantes de medicamentos, incluso cuando el producto ya está aprobado por la FDA. Con mayor frecuencia, los tribunales están encontrando empresas que comercializan medicamentos recetados directamente a los consumidores, cuando estos anuncios no proporcionan una advertencia adecuada de los posibles efectos adversos.

Aunque los pacientes afectados tienen derecho a emprender acciones legales, los efectos negativos de las demandas de responsabilidad por productos defectuosos, contra las compañías farmacéuticas. pueden ser considerables. En primer lugar, el temor a la demanda de responsabilidad puede hacer que las compañías farmacéuticas sean demasiado cautelosas con respecto a las pruebas, retrasando así el acceso al fármaco. Segundo, el costo de los fármacos incrementa para los consumidores, cuando las compañías farmacéuticas aumentan la duración y el número de pruebas que realizan para identificar riesgos, incluso los más pequeños y cuando las agencias reguladoras incrementan el número o la intensidad de las revisiones regulatorias. En tercer lugar, los costos excesivos por demandas de responsabilidad crean pocos incentivos para el desarrollo de los denominados medicamentos huérfanos, productos farmacéuticos que benefician a un pequeño número de pacientes. ¿Deben las compañías farmacéuticas ser responsables por no advertir, de los riesgos, cuando se siguieron todas las reglas para que el producto fuera probado por la FDA y los efectos indeseables no se identificaron debido a su rareza u otro factor de confusión? La única forma de encontrar "todos" los efectos indeseables de un fármaco sería al comercializarlo y realizar un "estudio clínico" fase IV o estudio observacional. Esta fricción básica entre el riesgo para los pacientes y el riesgo financiero del desarrollo de medicamentos no parece que se resuelva, excepto caso por caso, en la Corte.

La Corte Suprema de Estados Unidos agregó más combustible a estos temas candentes en 2009, en el caso *Wyeth vs. Levine*. Una paciente (Levine) sufrió gangrena de un brazo después de la administración intraarterial equivocada del fármaco empleado para la náusea, prometazina. Ella posteriormente perdió la mano. El proveedor que proporcionó la atención médica había tenido la intención de administrar el fármaco mediante el llamado bolo intravenoso. La etiqueta aprobada por la FDA para el medicamento *advertía*, pero no prohibía, la administración por inyección intravenosa. El tribunal estatal y luego el Tribunal Supremo de Estados Unidos responsabilizaron tanto al proveedor de servicios de salud como *a la compañía* por los daños. Específicamente, la corte de Vermont encontró que la compañía farmacéutica Wyeth había etiquetado inadecuadamente el medicamento. Esto significa que la aprobación de la etiqueta por parte de la FDA no protege a una compañía de responsabilidad o impide que los estados individuales impongan regulaciones más estrictas que las requeridas por el gobierno federal.

"*Me too*" frente a la verdadera innovación: el ritmo de desarrollo de nuevos fármacos

El término en inglés *"Me too"* (yo también) es usado para describir un producto farmacéutico que, por lo general, es estructuralmente similar a un medicamento que ya está en el mercado. Otros nombres utilizados son *medicamentos derivados*, *modificaciones moleculares* y *medicamentos de seguimiento*. En algunos casos, un fármaco "*me too*" es una molécula diferente, desarrollada deliberadamente por una empresa competidora, para compartir el mercado con los medicamentos existentes en el comercio. Cuando el mercado para una clase de fármacos es especialmente grande, varias compañías pueden compartir el mercado y obtener ganancias. Otros fármacos "*me too*" son el resultado, por casualidad, de numerosas compañías que desarrollan productos simultáneamente, sin saber qué medicamentos se aprobarán para la venta (véase cuadro 1-4).

Hay críticas válidas sobre los fármacos "*me too*". En primer lugar, un énfasis excesivo en las ganancias puede sofocar la verdadera innovación. De los 487 fármacos aprobados por la FDA entre 1998 y 2003, la FDA consideró que sólo 67 (14%) eran NME. Entre 1998 y 2011, en promedio, sólo 24 NME fueron aprobados por el CDER de la FDA. En segundo lugar, algunos fármacos "*me too*" son más caros que versiones anteriores que buscan reemplazar, lo que aumenta los costos de la atención médica sin el correspondiente beneficio para los pacientes. Sin embargo, para algunos pacientes, estos fármacos pueden tener una mejor eficacia o menos efectos secundarios o promover el cumplimiento del régimen de tratamiento. Por ejemplo, el fármaco que se puede tomar una vez al día, en lugar de con mayor frecuencia, es conveniente y promueve la adherencia al tratamiento. Algunos fármacos "*me too*" añaden un gran valor desde el punto de vista médico y empresarial. La atorvastatina fue la séptima estatina en ser introducida al mercado; posteriormente se convirtió en el fármaco más vendido en el mundo.

Los críticos argumentan que las compañías farmacéuticas no son innovadoras y no toman riesgos y, además, que el progreso médico en realidad se hace más lento por la cantidad excesiva de los productos "*me too*". La figura 1-2 resume algunos de los hechos acerca de este y otros argumentos. Claramente, sólo un número modesto de NME, entre alrededor de dos docenas

CUADRO 1-4 ■ Un fármaco no tan nuevo

Algunos de los fármacos "*me too*" son formulaciones apenas modificadas del fármaco de la propia compañía, empaquetadas y promovidas como si realmente ofrecieran algo nuevo. Un ejemplo es el esomeprazol, medicamento para la acidez estomacal, comercializado por la misma empresa que fabrica omeprazol. El omeprazol es una mezcla de dos estereoisómeros; el esomeprazol contiene sólo uno de los isómeros y se elimina con menos rapidez. El desarrollo de esomeprazol creó un nuevo periodo de exclusividad en el mercado, aunque se comercializan versiones genéricas de omeprazol, al igual que los congéneres de marca de omeprazol/esomeprazol. Tanto el omeprazol como el esomeprazol están ahora disponibles en el mercado sin receta médica, reduciendo la diferencia de precio anterior.

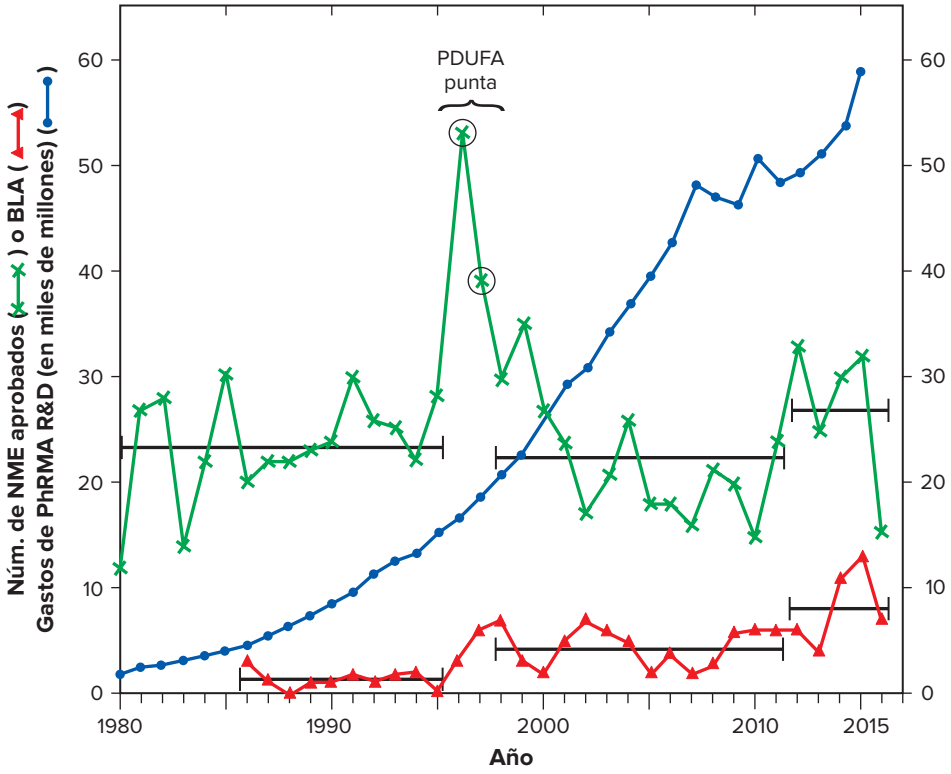


Figura 1-2 ***El costo de la invención de fármacos está aumentando. ¿Es productividad?*** Cada línea negra horizontal muestra el número promedio anual de NME o BLA para el periodo limitado por la línea longitudinal.

al año, logró la aprobación de la FDA entre los años 1980 a 2011, con la excepción del aumento de varios NME, años después de la introducción de PDUFA. Sin embargo, de 1980 a 2010, la inversión anual de la industria en investigación y desarrollo creció de $2 mil millones a $50 mil millones. Esta desconexión entre la inversión en investigación y desarrollo y los nuevos fármacos aprobados se produjo en un momento en que la química combinatoria estaba floreciendo, el genoma humano se estaba secuenciando, se estaban desarrollando técnicas de detección altamente automatizadas y nuevas técnicas de biología molecular y genética ofrecían nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la enfermedad humana.

En los últimos años, ha habido un modesto aumento en la aprobación de NME (inhibidores de varias proteínas cinasas) y de nuevos productos biológicos (numerosos anticuerpos terapéuticos) (véase figura 1-2). Se necesitará un aumento continuo en la productividad para mantener a las compañías farmacéuticas de hoy en día, ya que enfrentan una ola de vencimientos de patentes. Existen argumentos sólidos de que el desarrollo de fármacos mucho más específicos e individualizados, basados en una nueva generación de técnicas de diagnóstico molecular y una mejor comprensión de la enfermedad en pacientes individuales, mejorará tanto la atención médica como la supervivencia de las compañías farmacéuticas.

Por último, muchos de los avances en genética y biología molecular aún son recientes, particularmente cuando se miden en el marco de tiempo requerido para el desarrollo de fármacos. Se puede esperar que la medicina molecular moderna sostenga el desarrollo de los tratamientos farmacológicos más eficaces y más específicos para un espectro cada vez más amplio de enfermedades humanas.

Bibliografía

Aagard L, Hansen EH. Information about ADRs explored by pharmacovigilance approaches: a qualitative review of studies on antibiotics, SSRIs and NSAIDs. *BMC Clin Pharmacol* **2009**;*9*:4.

Avery RJ, *et al*. The impact of direct-to-consumer television and magazine advertising on antidepressant use. *J Health Econ* **2012**;*31*:705–718.

CDC. Health expenditures [Internet]. **2013** [citado 18 Jul 2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nchs/fastats/health-expenditures.htm

Cutler DM. The demise of a blockbuster? *N Engl J Med* **2007**;*356*: 1292–1293.

DHHS. The Belmont Report. Ethical Principles and Guidelines for the Protection of Human Subjects of Research. The National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, **1979**.

FDA. An evaluation of the PDUFA Workload Adjuster: Fiscal Years 2009–2013 [Internet]. **2013a** [citado 19 Jun 2015]. Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/ForIndustry/UserFees/PrescriptionDrugUserFee/UCM350567.pdf

FDA. MedWatch: Improving on 20 Years of Excellence. FDA *Voice* [Internet]. **2013b** [citado 11 May 2017]. Disponible en: http://blogs.fda.gov/fdavoice/index.php/2013/06/medwatch-improving-on-20-years-of-excellence/

FDA. What we do [Internet]. **2014** [citado 19 Jun 2015]. Disponible en: http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/

Horton JD, *et al*. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *Lipid Res* **2009**;*50*:S172–S177.

Jarcho JA, Keaney JF Jr. Proof that lower is better—LDL cholesterol and IMPROVE-IT. *N Engl J Med* **2015**;*372*:2448–2450.

Kaiser J. Private money, public disclosure. *Science* **2009**;*325*:28–30.

Kassirer JP. *On the Take. How Medicine's Complicity With Big Business Can Endanger Your Health*. New York: Oxford University Press; 2005.

Kastelein JJ, *et al*. Simvastatin with or without ezetimibe in familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* **2008**;*358*:1421–1443.

Lincoln A. Second speech on discoveries and inventions [Internet]. **1859** [citado 8 May 2017]. Disponible en: http://quod.lib.umich.edu/l/lincoln/lincoln3/1:87?rgn=div1;view= fulltext

NIH. Ethics in clinical research [Internet]. **2011** [citado 8 Jul 2015]. Disponible en: http://clinicalcenter.nih.gov/recruit/ethics.html

Poirier S, Mayer G. The biology of PCSK9 from the endoplasmic reticulum to lysosomes: new and emerging therapeutics to control low-density lipoprotein cholesterol. *Drug Design Dev Ther* **2013**;*7*:1135.

Schnipper LE, *et al*. American Society of Clinical Oncology Statement: a conceptual framework to assess the value of cancer treatment options. *J Clin Oncol* **2015**;*33*:2563–2577.

World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA* **2013**;*310*:2191–2194.

Xie L, *et al*. Drug discovery using chemical systems biology: identification of the protein-ligand binding network to explain the side effects of CETP inhibitors. *PLoS Comput Biol* **2009**;*5*:e1000387.

Xie L, *et al*. In silico elucidation of the molecular mechanism defining the adverse effect of selective estrogen receptor modulators. *PLoS Comput Biol* **2007**;*3*:e217.

Capítulo 2

Farmacocinética: dinámica de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos

Iain L. O. Buxton

PASO DE LOS FÁRMACOS A TRAVÉS DE LAS BARRERAS DE MEMBRANA
- La membrana plasmática es selectivamente permeable
- Modos de penetración y transporte

ABSORCIÓN, BIODISPONIBILIDAD Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE LOS FÁRMACOS
- Absorción y biodisponibilidad
- Vías de administración
- Los nuevos métodos de administración de los fármacos

BIOEQUIVALENCIA

DISTRIBUCIÓN DE FÁRMACOS
- No todos los tejidos son iguales
- La unión a proteínas plasmáticas
- La unión a los tejidos

METABOLISMO DE FÁRMACOS
- Algunos principios del metabolismo y la eliminación
- Profármacos; farmacogenómicos

EXCRECIÓN DE FÁRMACOS
- Excreción renal
- Excreción biliar y fecal
- Excreción por otras vías

FARMACOCINÉTICA CLÍNICA
- Aclaramiento
- Distribución
- Concentración en estado estable
- Vida media
- Grado y tasa de absorción
- Farmacocinética no lineal
- Diseño y optimización de los regímenes de dosificación

MONITORIZACIÓN DE FÁRMACOS TERAPEÚTICOS

El cuerpo humano restringe el acceso a moléculas extrañas; por tanto, para alcanzar su blanco dentro del cuerpo y tener un efecto terapéutico, las moléculas del fármaco deben cruzar una serie de barreras que condicionan el camino hacia su sitio blanco. Posterior a su administración, el fármaco debe ser absorbido y luego distribuido, generalmente a través de los vasos de los sistemas circulatorio y linfático; además de atravesar las barreras de la membrana, el fármaco debe sobrevivir al metabolismo (principalmente hepático) y a la eliminación (por riñón, hígado y heces). La absorción, distribución, metabolismo y eliminación (ADME, *absorption, distribution, metabolism and elimination*) de los fármacos, son los procesos de la *farmacocinética* (figura 2-1). La comprensión de estos procesos y su interacción, así como el empleo de los principios farmacocinéticos incrementan la probabilidad del éxito terapéutico y reducen la aparición de eventos adversos debidos a los fármacos.

La absorción, distribución, metabolismo y excreción de un fármaco implican el paso a través de numerosas membranas celulares. Los mecanismos por los cuales los fármacos las atraviesan, así como las propiedades fisicoquímicas de las moléculas y las membranas que influyen en esta transferencia son fundamentales para comprender la disposición de los fármacos en el cuerpo humano. Las características del fármaco que predicen su movimiento y disponibilidad en los sitios de acción son: su tamaño y estructura molecular, el grado de ionización, la solubilidad relativa de sus formas ionizadas y no ionizadas en los lípidos y su unión con proteínas séricas y tisulares. Pese a que las barreras físicas para el movimiento del fármaco pueden ser de una sola capa de células (p. ej., epitelio intestinal) o de varias capas de células asociadas a proteínas extracelulares (p. ej., piel), la membrana plasmática es la barrera básica.

Paso de los fármacos a través de las barreras de membrana

La membrana plasmática es selectivamente permeable

La membrana plasmática consiste en una bicapa de lípidos anfipáticos con sus cadenas de hidrocarbonos orientadas hacia el interior del centro de la bicapa para formar una fase hidrofóbica continua, y sus cabezas hidrófilas orientadas hacia fuera. Las moléculas individuales de lípidos en la bicapa varían de acuerdo con la membrana en particular y pueden moverse lateralmente y organizarse en microdominios (p. ej., regiones con esfingolípidos y colesterol, formando balsas lipídicas). Este arreglo estructural dota a la membrana celular de fluidez, flexibilidad, organización, alta resistencia eléctrica, e impermeabilidad relativa a moléculas altamente polares. Las proteínas de la membrana enclavadas en la bicapa, como anclajes estructurales, receptores, canales de iones o transportadores sirven como transductores de las vías de señalización eléctricas o químicas y proporcionan blancos específicos para las acciones de los fármacos. Lejos de ser un mar de lípidos con proteínas flotando aleatoriamente, las membranas se ordenan y compartimentan (Suetsugu *et al.*, 2014), con elementos estructurales de armazón que se unen al interior de la célula. Las proteínas de la membrana celular pueden estar asociadas con caveolinas y secuestradas dentro de las caveolas de donde pueden ser excluidas, o pueden estar organizadas en dominios de señalización ricos en colesterol y esfingolípidos que no contienen caveolina u otras proteínas de andamiaje.

Modos de penetración y transporte

La difusión pasiva domina el movimiento a través de la membrana de la mayoría de los fármacos. Sin embargo, los mecanismos mediados por transportador (*transporte activo* y *difusión facilitada*) también desempeñan funciones importantes (figura 2-2; figura 5-4).

Difusión pasiva

En el transporte pasivo, las moléculas del fármaco generalmente penetran por difusión a lo largo de un gradiente de concentración gracias a la solubilidad en la bicapa lipídica. Tal transferencia es directamente proporcional a la magnitud del gradiente de concentración a través de la membrana, al coeficiente de reparto lípido-agua del fármaco, y al área de superficie de la membrana expuesta al fármaco. En estado estable, la concentración del fármaco no unido es la misma en ambos lados de la membrana siempre y cuando el fármaco no sea electrolito. Para compuestos iónicos, las concentraciones en estado estable dependen del gradiente electroquímico para el ion y de las diferencias en el pH a través de la membrana. Ambos factores influirán en el estado de ionización desigual que guarden las moléculas del fármaco a cada lado de la membrana de tal manera que el fármaco ionizado puede quedar atrapado eficazmente en un lado de la membrana.

Abreviaturas

ABC: (*ATP-binding cassete*) Casete de unión a ATP
ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de la angiotensina
AUC: (*area under the concentration-time curve of drug absortion and elimination*) Área bajo la curva de concentración-tiempo de absorción y eliminación del fármaco
BBB: (*blood-brain barrier*) Barrera hematoencefálica
CL: (*clearance*) Aclaramiento
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CNT1: (*concentrative nucleoside transporter 1*) Transportador concentrador de nucleósido 1
C_p: (*plasma concentration*) Concentración plasmática
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
C_{ss}: (*steady-state concentration*) Concentración en estado estable
CYP: (*cytocrome P450*) Citocromo P450
F: (*bioavailability*) Biodisponibilidad
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
h: (*hours*) Horas
k: (*a rate constant*) Una tasa (velocidad) constante
MDR1: (*multidrug resistance protein*) Proteína de resistencia a múltiples fármacos
MEC: (*minimum effective concentration*) Concentración mínima efectiva
min: (*minutes*) Minutos
SLC: (*solute carrier*) Transportador de soluto
T,t: (*time*) Tiempo
$t_{1/2}$: (*half-life*) Tiempo de vida media
V: (*volume of distribution*) Volumen de distribución
V_{ss}: (*volume of distribution at steady state*) Volumen de distribución en estado estable

Influencia del pH en los fármacos ionizables

Muchos fármacos son ácidos o bases débiles que en solución acuosa están en forma ionizada y no ionizada. Esta última forma tiene solubilidad en lípidos y difunde a través de la membrana, mientras que la forma ionizada es relativamente insoluble en lípidos y escasamente difunde en la membrana. Entre los grupos químicos funcionales ionizables comunes se encuentran los ácidos carboxílicos y los grupos amino (primarios, secundarios y terciarios, las aminas cuaternarias tienen una carga positiva permanente). La distribución a través de la membrana de un electrolito débil está influida por su pK_a y el gradiente de pH a través de la membrana. El pK_a es el pH al cual la mitad de las moléculas del fármaco (electrolito débil ácido o base) están en su forma ionizada. La proporción de fármaco no ionizado al ionizado en algún pH puede calcularse a partir de la ecuación de Henderson-Hasselbalch (ecuación 2-1):

$$\log \frac{[\text{forma protonada}]}{[\text{forma no protonada}]} = pK_a - pH \qquad \text{(ecuación 2-1)}$$

La ecuación 2-1 relaciona el pH del medio que rodea al fármaco y la constante de disociación ácida del fármaco (pK_a) con la proporción de las formas protonadas (HA o BH^+) y las no protonadas (A^- o B), donde

$$HA \leftrightarrow A^- + H^+, \text{ donde } K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}$$

describe la disociación de un ácido, y

$$BH^+ \leftrightarrow B + H^+, \text{ donde } K_a = \frac{[B][H^+]}{[BH^+]}$$

describe la disociación de la forma protonada de una base.

En estado estable, se acumulará un fármaco ácido en el lado más básico de la membrana y un fármaco básico en el lado más ácido. Este fenómeno, conocido como *atrapamiento de iones*, es un proceso importante en la distribución de los fármacos con beneficio potencial terapéutico (Perletti *et al.*, 2009). En la figura 2-3 se ilustra este efecto y se muestran los valores calculados para la distribución de un ácido débil entre el plasma y los compartimentos gástricos.

Se puede aprovechar el efecto del pH en la partición de las moléculas del fármaco a través de la membrana para alterar la excreción. En los túbulos renales, el pH de la orina puede variar en un amplio rango, de 4.5 a 8. A medida que disminuye el pH de la orina (como aumenta $[H^+]$), los ácidos débiles (A^-) y las bases débiles (B) existirán en mayor medida en sus formas protonadas (HA y BH^+); lo contrario es cierto a medida que aumenta el pH, donde se favorecen las formas A y B. Por tanto, la orina alcalina favorece la excreción de los ácidos débiles; la orina ácida favorece la excreción de las bases débiles. La elevación del pH de la orina (al administrar bicarbonato de sodio) promoverá la excreción urinaria de los ácidos débiles como la aspirina ($pK_a \approx 3.5$) y el urato ($pK_a \approx 5.8$). Otra consecuencia útil de que un fármaco se ionice a pH fisiológico se ilustra por la falta relativa de efectos sedantes de los antagonistas de histamina H_1 de segunda generación (p. ej., loratadina): los antihistamínicos de segunda generación son moléculas ionizadas (menos lipófilas, más hidrófilas) que cruzan la BBB pobremente a diferencia con los agentes antihistamínicos de primera generación como la difenhidramina, que actualmente se usa como medicamento para dormir porque atraviesa la BBB y actúa en el CNS.

Transporte de membrana mediado por transportador

Las proteínas en la membrana plasmática median los movimientos a través de la membrana de muchos solutos fisiológicos; estas proteínas también median los movimientos de los fármacos de un lado a otro de la membrana y pueden ser blancos de la acción del fármaco. El transporte mediado se caracteriza ampliamente como *difusión facilitada* o *como transporte activo* (véanse figura 2-2 y figura 5-4). Los transportadores de membrana y sus funciones en la respuesta a los fármacos se presentan en detalle en el capítulo 5.

Difusión facilitada. La *difusión facilitada* es un proceso de transporte mediado por transportadores, en el que la fuerza impulsora es simplemente el gradiente electroquímico del soluto transportado; por tanto, estos transportadores pueden facilitar el movimiento del soluto, ya sea hacia

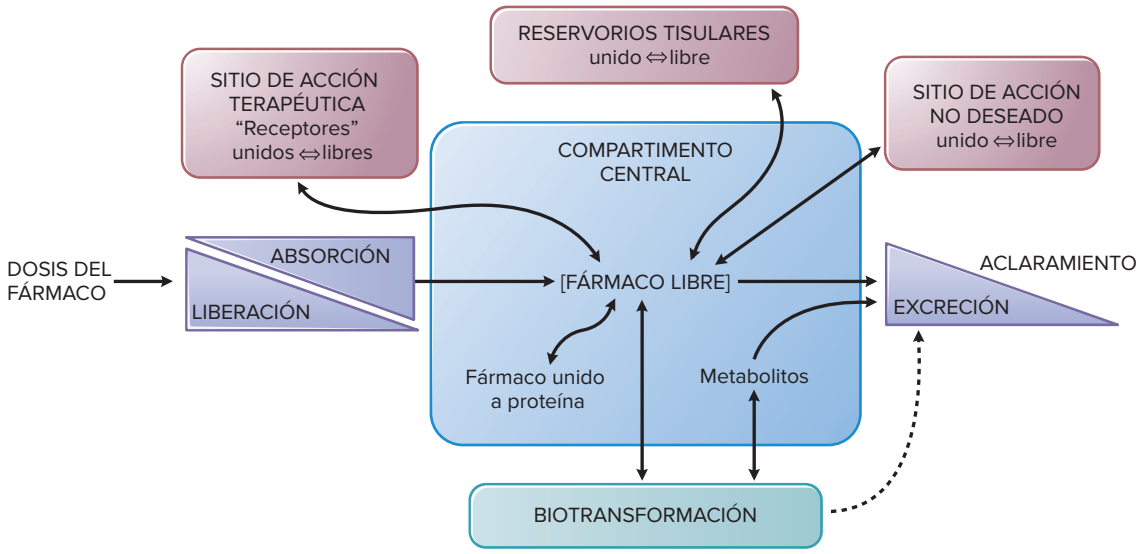


Figura 2-1 *La interrelación de la absorción, distribución, unión, metabolismo y excreción de un fármaco y su concentración en sus sitios de acción.* No se ilustra la posible distribución y unión de los metabolitos en relación con sus acciones potenciales en los receptores.

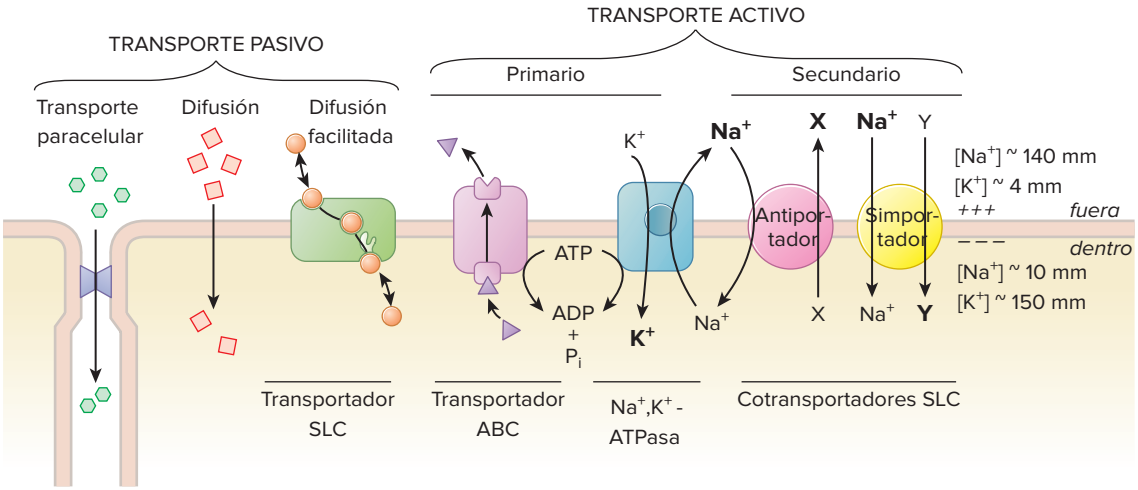


Figura 2-2 *Los fármacos se mueven a través de las barreras celulares y de la membrana en una variedad de formas.* Véanse detalles en las figuras 5-1 a la 5-5.

dentro o hacia fuera de las células, dependiendo de la dirección del gradiente electroquímico. La proteína transportadora puede ser altamente selectiva para una estructura de conformación específica de un soluto endógeno o de un fármaco cuya velocidad de transporte por difusión pasiva a través de la membrana sería de otro modo bastante lenta. Por ejemplo, el transportador de cationes orgánicos OCT1 (SLC22A1) facilita el movimiento de un soluto fisiológico, de tiamina y también de fármacos, como la metformina que se usa en el tratamiento de la diabetes tipo 2. En el capítulo 5 se describe el OCT1 y otros miembros de la superfamilia de transportadores humanos SLC.

Transporte activo. El transporte activo se caracteriza por: requerimiento directo de energía, capacidad para mover el soluto contra un gradiente electroquímico, saturabilidad, selectividad, y por la inhibición competitiva entre los compuestos cotransportados. La Na^+,K^+-ATPasa es un ejemplo importante de un mecanismo de transporte activo que también es blanco terapéutico de la digoxina en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (capítulo 29). Un grupo de transportadores activos primarios, la familia ABC, hidroliza el ATP para exportar sustratos a través de las membranas. Por ejemplo, la glucoproteína P, también llamada ABCB1 y MDR1, exporta compuestos voluminosos neutros o catiónicos de las células, y sus sustratos fisiológicos incluyen hormonas esteroides como testosterona y progesterona. La MDR1 también exporta muchos fármacos, incluida la digoxina, y una gran variedad de otros agentes (consúltese la tabla 5-4).

La glucoproteína P en el enterocito limita la absorción de algunos fármacos administrados por vía oral, al exportarlos de regreso a la luz del tracto GI después que penetraron la membrana celular. Los transportadores ABC realizan una función similar en las células de la BBB, reduciendo efectivamente la acumulación neta de algunos compuestos en el cerebro. Por el mismo mecanismo, la glucoproteína P también puede conferir resistencia a algunos agentes quimioterapéuticos empleados contra el cáncer (véanse capítulos 65-68).

Los miembros de la superfamilia SLC pueden mediar el transporte activo secundario utilizando la energía electroquímica almacenada en un gradiente (generalmente Na^+) para translocar los solutos biológicos y los fármacos a través de las membranas. Por ejemplo, la proteína de intercambio Na^+-Ca^{2+} (SLC8) usa la energía almacenada en el gradiente de Na^+ establecido por la Na^+,K^+-ATPasa para exportar Ca^{2+} citosólico y mantenerlo en un nivel basal bajo, alrededor de 100 nM en la mayoría de las células. El SLC8 es por tanto un *antiportador*, que utiliza el flujo interno del Na^+ para impulsar un flujo de Ca^{++} hacia fuera; el SLC8 también ayuda a mediar los efectos inotrópicos positivos de la digoxina y otros glucósidos cardiacos que inhiben la actividad de la Na^+,K^+-ATPasa y de ese modo reducen la fuerza motriz para la extrusión de Ca^{++} desde el miocito cardiaco ventricular. Otros cotransportadores de SLC son los *simportadores*, en los cuales el ion de la fuerza motriz y el soluto se mueven en la misma dirección. El CNT1 (SLC28A1), impulsado por el gradiente de Na^+, mueve los nucleósidos de pirimidina y los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer, gemcitabina y citarabina, hacia el interior de las células. Los neurotransportadores de dopamina (DAT, *dopamine transporter*), el transportador de la noradrenalina (NET, *noradrenaline transporter*) y el transportador de la serotonina (SERT, *5HT transporter*) son transportadores activos secundarios que también dependen de la energía almacenada en el gradiente generado a través de la membrana por Na^+. Los *simportadores* que coordinan el movimiento del Na^+ y el neurotransmisor hacia la misma dirección (al interior de la neurona), son blancos de los agentes activos del CNS utilizados en la terapia de la depresión. Los miembros de la superfamilia SLC están activos transportando fármacos en el tracto gastrointestinal, hígado y riñón, entre otros sitios.

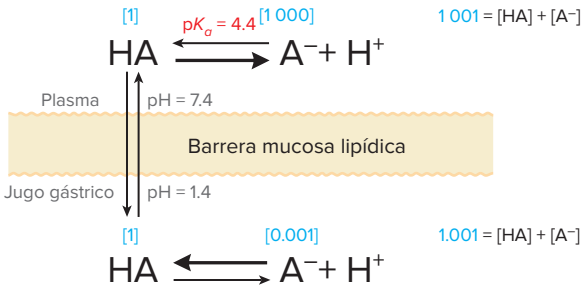


Figura 2-3 *Influencia del pH en la distribución de un ácido débil (pK_a = 4.4) entre el plasma y el jugo gástrico separados por una barrera lipídica.* Un ácido débil se disocia en diferentes grados en el plasma (pH 7.4) y en el ácido gástrico (pH 1.4): El pH más alto facilita la disociación; el pH más bajo reduce la disociación. La forma sin carga, HA, se equilibra a través de la membrana. Los números azules entre paréntesis muestran concentraciones de equilibrio relativo de HA y A^-, calculadas a partir de la ecuación 2-1.

Transporte paracelular

En el compartimento vascular, el paso paracelular de los solutos y el líquido a través de los espacios intercelulares es suficientemente grande como para que la transferencia pasiva a través del endotelio de los capilares y de las vénulas poscapilares generalmente esté limitada por el flujo sanguíneo. Los capilares del CNS y una variedad de tejidos epiteliales tienen uniones estrechas que limitan el movimiento paracelular de los fármacos (Spector *et al.*, 2015).

Absorción, biodisponibilidad y vías de administración de los fármacos

Absorción y biodisponibilidad

La *absorción* es el traslado de un fármaco desde su sitio de administración hasta el compartimento central (véase figura 2-1). Para las formas de dosificación sólidas, la absorción primero requiere la disolución de la tableta o cápsula, liberando así el fármaco. Con excepción de los síndromes de mala absorción el clínico se preocupa principalmente por la biodisponibilidad en vez de la absorción (Tran *et al.*, 2013).

La *biodisponibilidad* describe la magnitud fraccionaria de una dosis administrada de fármaco que alcanza su sitio de acción o un fluido biológi-

co (generalmente la circulación sistémica), desde el cual el fármaco tiene acceso a su sitio de acción. Un fármaco administrado por vía oral debe ser absorbido primero por el tracto GI, pero la absorción neta puede estar limitada por las características de la forma de dosificación, las propiedades fisicoquímicas del fármaco, el ataque metabólico en el intestino y por el transporte a través del epitelio intestinal y hacia la circulación portal. El fármaco absorbido continúa su movimiento y pasa a través del hígado, donde puede metabolizarse y excretarse por la bilis antes de que ingrese a la circulación sistémica. En consecuencia, menos de la totalidad de la dosis administrada puede alcanzar la circulación sistémica y distribuirse a los sitios de acción del fármaco. Si la capacidad metabólica o excretora del hígado y el intestino para el fármaco es grande, la biodisponibilidad se reducirá sustancialmente (*efecto de primer paso*). Esta disminución en la disponibilidad es una función del sitio anatómico desde el cual se produce la absorción; por ejemplo, la administración intravenosa generalmente permite que todo el fármaco ingrese a la circulación sistémica. Otros factores anatómicos, fisiológicos y patológicos pueden influir en la biodisponibilidad (descrita más adelante en este capítulo), y la elección de la vía de administración del fármaco debe basarse en la comprensión de estas condiciones. Podemos definir la biodisponibilidad F como en la ecuación 2-2:

$$F = \frac{\text{Cantidad de fármaco que alcanza la circulación sistémica}}{\text{Cantidad de fármaco administrado}} \qquad \text{(ecuación 2-2)}$$

donde $0 < F \leq 1$.

Los factores que modifican la biodisponibilidad se aplican también a los profármacos que son activados por el hígado, en cuyo caso la disponibilidad resulta del metabolismo que experimenta el profármaco para producir la forma activa del fármaco.

Vías de administración

Algunas características de las principales vías empleadas para el efecto sistémico del fármaco se comparan en la tabla 2-1.

Administración oral

La ingestión oral es el método más común de administración de fármacos. También es el más seguro, conveniente y económico. Sus desventajas incluyen la absorción limitada de algunos fármacos debido a: sus características fisicoquímicas (p. ej., baja solubilidad en agua o baja permeabilidad de la membrana), la emesis como resultado de la irritación de la mucosa GI, la destrucción de algunos fármacos por las enzimas digestivas o por el pH gástrico bajo, las irregularidades en la absorción o propulsión en la presencia de alimentos u otros fármacos, y a la necesidad de cooperación por parte del paciente. Además, los fármacos en el tracto GI pueden metabolizarse por las enzimas del microbioma intestinal, de la mucosa o del hígado, antes de que tengan acceso a la circulación general.

La absorción en el tracto GI se rige por factores tales como el área de la superficie de absorción; el flujo de sangre en el sitio de la absorción; el estado físico del fármaco (la forma de dosificación en solución, suspensión o sólida); su solubilidad acuosa, y la concentración del fármaco en el sitio de absorción. Para los fármacos administrados en forma sólida, la velocidad de disolución puede limitar su absorción. Debido a que la mayor parte de la absorción del fármaco del tracto GI ocurre por difusión pasiva, la absorción se favorece cuando el fármaco está en forma no ionizada, más lipofílica. Con base en el concepto de partición dependiente del pH (véase figura 2-3), se podría predecir que los fármacos ácidos débiles serían mejor absorbidos en el estómago (pH 1-2) que en el intestino superior (pH 3-6), y viceversa para los fármacos bases débiles. Sin embargo, el área de superficie de absorción del estómago es relativamente pequeña, y una capa de *moco* cubre el epitelio gástrico. Por el contrario, las vellosidades del intestino superior proporcionan un área de superficie de absorción extremadamente grande (≈200 m^2). En consecuencia, la velocidad de absorción de un fármaco en el intestino será mayor que la del estómago, incluso si el fármaco es ionizado de manera predominante en el intestino y en gran medida no ionizado en el estómago. Por tanto, cualquier factor que acelere el vaciamiento gástrico (recostarse del lado derecho) generalmente aumentará la tasa (velocidad) de absorción del fármaco, mientras que cualquier factor que retrase el vaciamiento gástrico tendrá el efecto contrario. La velocidad de vaciamiento gástrico está influida por numerosos factores, incluido el contenido calórico de los alimentos; volumen, osmolalidad, temperatura y pH del líquido ingerido; variación diurna e interindividual; estado metabólico (reposo o ejercicio), y la temperatura ambiente. El vaciamiento gástrico está influido en las mujeres por los efectos de los estrógenos (es decir, en comparación con los hombres, el vaciamiento es más lento para las mujeres premenopáusicas y para las que toman terapia de reemplazo de estrógenos).

Los fármacos que son destruidos por las secreciones gástricas y el pH bajo o que causan irritación gástrica, a veces se administran en formas de dosificación con recubrimiento entérico para prevenir la disolución en los contenidos gástricos ácidos. Los recubrimientos entéricos son útiles para fármacos que pueden causar irritación gástrica y para proporcionar algún fármaco, como la mesalamina a sitios de acción localizados en el íleon y colon (véase figura 51-4).

TABLA 2-1 Algunas características de las vías comunes de administración de fármacos[a]

VÍA Y BIODISPONIBILIDAD (F)	PATRÓN DE ABSORCIÓN	UTILIDAD ESPECIAL	LIMITACIONES Y PRECAUCIONES
Intravenosa	Evita la absorción	Valiosa para uso de emergencia	Mayor riesgo de efectos adversos
$F = 1$ por definición	Efectos potencialmente inmediatos	Permite la titulación de la dosis	Como regla deben inyectarse las soluciones *lentamente*
	Adecuado para grandes volúmenes y para sustancias irritantes, o mezclas complejas, cuando se diluye	Por lo general, se requiere para proteínas de alto peso molecular y fármacos péptidos	No es adecuado para soluciones oleosas o sustancias poco hidrosolubles
Subcutánea $0.75 < F < 1$	Rápido en solución fase acuosa	Adecuado para algunas suspensiones poco solubles y para la instilación de implantes de liberación lenta	No es adecuado para grandes volúmenes
	Lento y sostenido de los preparados de depósito		Posible dolor o necrosis por sustancias irritantes
Intramuscular $0.75 < F < 1$	Rápido en solución fase acuosa	Adecuado para volúmenes moderados, vehículos aceitosos y algunas sustancias irritantes	Evitar durante la terapia anticoagulante
	Lento y sostenido de los preparados de depósito	Apropiado para la autoadministración (p. ej., insulina)	Puede interferir con la interpretación de ciertas pruebas de diagnóstico (p. ej., creatina cinasa)
Ingestión oral $0.05 < F < 1$	Variable, depende de muchos factores (véase texto)	Más conveniente y económico; generalmente más seguro	Requiere conformidad del paciente
			Biodisponibilidad potencialmente errática e incompleta

[a] Véase texto para una discusión más completa y para otras vías.

Preparados de liberación controlada. La velocidad de absorción de un fármaco administrado como tableta u otra forma de dosificación oral sólida es parcialmente dependiente de su velocidad de disolución en el líquido GI. Ésta es la base para los preparados farmacéuticos de *liberación controlada, extendida, sostenida* y *de acción prolongada,* que están diseñados para producir una absorción lenta y uniforme del fármaco durante ocho horas o más. Las ventajas potenciales de tales preparados son: reducción en la frecuencia de administración en comparación con las formas de dosificación convencionales (a menudo con mayor conformidad por parte del paciente), el mantenimiento de un efecto terapéutico durante la noche: la disminución de la incidencia e intensidad de efectos indeseables (por amortiguación de los picos en la concentración del fármaco) y de los niveles sanguíneos no terapéuticos del fármaco (mediante la eliminación de descensos en las concentraciones del fármaco) que a menudo ocurren después de la administración de formas de dosificación de liberación inmediata. Las formas de dosificación de liberación controlada son más apropiadas para fármacos con vidas medias cortas ($t_{1/2}$ <4 h) o en grupos de pacientes seleccionados, como los que reciben agentes antiepilépticos o antipsicóticos (Bera, 2014).

Administración sublingual. A pesar de que el área de la superficie de absorción de la mucosa oral es pequeña, para ciertos fármacos tiene especial significado. El drenaje venoso de la boca se dirige a la vena cava superior, eludiendo así la circulación portal. Como consecuencia, un fármaco sostenido sublingualmente es absorbido desde este sitio y queda protegido del rápido metabolismo de primer paso intestinal y hepático. Por ejemplo, la nitroglicerina sublingual (véase capítulo 27) es rápidamente efectiva porque es no iónica, tiene una alta solubilidad en lípidos y antes de llegar al corazón y al sistema arterial no es estructuralmente alterada por el efecto de primer paso.

Inyección parenteral

La inyección parenteral (es decir, no vía el tracto GI) tiene ventajas que la distinguen de la vía de administración oral. En algunos casos, la administración parenteral es esencial para conservar el fármaco en su forma activa, como es el caso de los anticuerpos monoclonales. La disponibilidad generalmente es más rápida, extensa y predecible cuando un fármaco es administrado por inyección; la dosis efectiva se puede precisar y administrar con mayor exactitud; esta vía es adecuada para administrar la dosis de carga de fármacos, antes de iniciar la dosis de mantenimiento por vía oral (p. ej., digoxina). En la terapia de emergencia y cuando un paciente está inconsciente, no cooperativo o es incapaz de retener cualquier cosa administrada por vía oral, la terapia parenteral puede ser necesaria. La administración parenteral también tiene desventajas: debe mantenerse la asepsia, especialmente cuando los fármacos se administran a lo largo del tiempo (p. ej., la administración intravenosa o intratecal); el dolor puede acompañar a la inyección; y a veces es difícil para los pacientes inyectarse a sí mismos cuando la automedicación es necesaria.

Las principales vías de administración parenteral son: intravenosa, subcutánea e intramuscular. La absorción desde los sitios subcutáneos e intramusculares se produce por difusión simple a lo largo del gradiente establecido desde la zona donde se deposita el fármaco hasta el plasma. La velocidad está limitada por el área de absorción de las membranas capilares y por la solubilidad de la sustancia en el líquido intersticial. Los canales acuosos, relativamente grandes en la capa endotelial, posibilitan la difusión indiscriminada de moléculas independientemente de su solubilidad en lípidos. Las moléculas más grandes, como las proteínas, ganan lentamente acceso a la circulación a través de los canales linfáticos. Los fármacos administrados en la circulación sistémica por cualquier vía, excluyendo la vía intraarterial, están sujetos a la posible eliminación de primer paso en el pulmón antes de distribuirse al resto del cuerpo. Los pulmones también sirven como filtro para partículas que se pueden administrar por vía intravenosa y proporcionan una ruta de eliminación de sustancias volátiles.

Intravenosa. Los factores que limitan la absorción en otras vías de administración son evadidos cuando se inyectan los fármacos en solución acuosa por vía intravenosa, porque la biodisponibilidad por esta vía es completa (F = 1.0) y la distribución es rápida. Además, la administración de fármacos se controla y se logra con una precisión e inmediatez que no es posible lograr por otras vías. Algunas soluciones irritantes pueden administrarse sólo de esta manera porque el fármaco, cuando se inyecta lentamente se diluye en gran medida por la sangre.

Existen ventajas y desventajas de la administración intravenosa. Pueden ocurrir reacciones desfavorables debido a que se pueden alcanzar altas concentraciones de fármaco rápidamente en plasma y tejidos. Existen circunstancias terapéuticas para las cuales es aconsejable administrar un fármaco mediante inyección en bolo (p. ej., la administración rápida del activador tisular del plasminógeno) y otras circunstancias en las que es aconsejable la administración más lenta o prolongada del fármaco (p. ej., la administración de antibióticos).

La administración intravenosa de fármacos requiere determinar con cuidado la dosis y estrechar la monitorización de la respuesta del paciente; una vez que se inyecta el fármaco, a menudo no hay marcha atrás. Las inyecciones intravenosas repetidas dependen de la capacidad para mantener la vena permeable. Los fármacos que requieren para disolverse un vehículo oleoso, aquellos que precipitan componentes de la sangre o hemolizan eritrocitos, y las combinaciones de fármacos que forman precipitados, *no se deben* administrar por vía intravenosa.

Subcutánea. La inyección en un sitio subcutáneo sólo puede realizarse con fármacos que no irritan del tejido; de lo contrario, puede haber dolor intenso, necrosis y escara de tejido. La velocidad de absorción después de la inyección subcutánea de un fármaco, a menudo es lo suficientemente constante y lenta para proporcionar un efecto sostenido. Además, el periodo durante el cual se absorbe un fármaco puede variarse de forma intencionada, como se logra usando en los diferentes preparados de insulina el tamaño de las partículas, los complejos proteínicos y el pH. La incorporación de un agente vasoconstrictor en la solución de un fármaco que se inyecta por vía subcutánea, también retarda la absorción. La absorción de fármacos implantados debajo de la piel en forma de gránulos sólidos ocurre lentamente durante un periodo de semanas o meses; algunas hormonas (p. ej., anticonceptivos) se administran de esta forma de manera efectiva.

Intramuscular. Después de la inyección intramuscular, la absorción de fármacos en solución acuosa depende de la velocidad del flujo sanguíneo en el sitio de la inyección y puede ser relativamente rápida. La absorción puede ser modulada en cierta medida por el calentamiento local, el masaje o el ejercicio. En general, la velocidad de absorción siguiente a la inyección de una preparación acuosa en el deltoides o en el vasto lateral es más rápida que cuando la inyección se aplica en el glúteo mayor. La velocidad es particularmente más lenta para las mujeres después de la inyección en el glúteo mayor, una característica atribuida a la diferente distribución de la grasa subcutánea en hombres y mujeres y porque la grasa está relativamente poco perfundida. La absorción lenta y constante desde el sitio intramuscular se logra cuando el fármaco se inyecta en solución oleosa o se suspende en alguno de los diversos vehículos repositorios (de depósito).

Intraarterial. Algunas veces se inyecta un medicamento directamente en una arteria para limitar su efecto en un tejido u órgano particular, como en el tratamiento de tumores hepáticos y cáncer de cabeza y cuello. A veces, los agentes de diagnóstico se administran por esta vía (p. ej., albúmina de suero humano marcada con tecnecio). La administración intraarterial inadvertida puede causar complicaciones graves y requiere un manejo cuidadoso (Sen *et al.*, 2005).

Intratecal. La BBB y la barrera sangre-CSF a menudo impiden o lentifican la entrada de fármacos en el CNS, lo que refleja la actividad de la glucoproteína P (MDR1) y otros transportadores que exportan xenobióticos del CNS. Por tanto, cuando se desean efectos locales y rápidos de los fármacos en las meninges o en el eje cerebroespinal, como en la anestesia espinal, los medicamentos a veces se inyectan directamente en el espacio subaracnoideo espinal. Tumores cerebrales (Calias *et al.*, 2014) o infecciones graves del CNS (Imberti *et al.*, 2014) también pueden tratarse mediante administración directa de fármacos en el espacio intraventricular. Este procedimiento se realiza, cada vez más mediante el uso de dispositivos especializados que contienen reservorios de fármaco para administrarse a largo plazo. Las inyecciones en el CSF y el espacio epidural se tratan en capítulos sobre analgesia y anestesia local (capítulos 20 y 22, respectivamente).

Absorción pulmonar

Los fármacos volátiles y gaseosos pueden inhalarse y absorberse a través del epitelio pulmonar y las membranas mucosas del tracto respiratorio. El acceso a la circulación sanguínea por esta vía es rápido debido a que el área de superficie de absorción del pulmón es grande. Además, las soluciones de algunos medicamentos pueden atomizarse y las gotitas finas en el aire (aerosol) pueden inhalarse. Las ventajas son: absorción casi instantánea del fármaco en la sangre, anulación del efecto del primer paso hepático y, en el caso de la enfermedad pulmonar, la aplicación local del fármaco en el lugar de acción deseado (véanse capítulos 21 y 40), como en el uso de óxido nítrico inhalado para la hipertensión pulmonar en recién nacidos a término y casi a término y en adultos (véase capítulo 31).

Aplicación tópica

Membranas mucosas. Los fármacos se aplican a las membranas mucosas de la conjuntiva, nasofaringe, orofaringe, vagina, colon, uretra y vejiga urinaria principalmente para producir efectos locales. La absorción desde estos sitios generalmente es excelente y puede proporcionar ventajas para la inmunoterapia porque la vacunación de las superficies de la mucosa con vacunas mucosales proporciona las bases para generar inmunidad protectora tanto de la mucosa como en los compartimentos sistémicos.

Ojo. Los fármacos oftálmicos aplicados tópicamente se usan por lo regular por sus efectos locales (véase capítulo 69). El uso de lentes de contacto cargados con fármacos e insertos oculares permite colocar mejor los fármacos donde se necesitan para su administración directa.

Piel: absorción transdérmica. La absorción de fármacos capaces de penetrar la piel intacta depende del área de superficie sobre la que se aplican y de su solubilidad en lípidos (véase capítulo 70). La absorción sistémica de los fármacos ocurre mucho más fácilmente a través de la piel erosionada, quemada o desnuda. Los efectos tóxicos son el resultado de la absorción a través de la piel de sustancias altamente solubles en lípidos (p. ej., un insecticida soluble en lípidos en un disolvente orgánico). La absorción a través de la piel se puede mejorar suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso y frotando la preparación resultante en la piel. La hidratación de la piel con un vendaje oclusivo puede usarse para facilitar la absorción. Los parches tópicos de liberación controlada están cada vez más disponibles, con nicotina para la abstinencia de tabaco,con escopolamina para el mareo de locomoción, con nitroglicerina para la angina de pecho, con testosterona y estrógenos para la terapia de reemplazo, con varios estrógenos y progestinas para el control de la natalidad y con fentanilo para el alivio del dolor.

Administración rectal

Aproximadamente 50% del fármaco que se administra y absorbe por vía rectal, evita pasar por el hígado, lo que reduce el metabolismo del primer paso hepático. Sin embargo, la absorción rectal puede ser irregular e incompleta, y ciertos fármacos pueden causar irritación de la mucosa rectal. La administración rectal puede ser deseable como en el uso de opiáceos en el cuidado hospitalario.

Los nuevos métodos de administración de los fármacos

Los dispositivos liberadores de fármacos *estents* y otros dispositivos se utilizan para dirigir los fármacos a nivel local, para maximizar la eficacia y minimizar la exposición sistémica. Los avances recientes en la administración de fármacos incluyen el uso de polímeros y nanopartículas biocompatibles para la administración de fármacos (Yohan y Chithrani, 2014).

Bioequivalencia

Los productos farmacológicos se consideran equivalentes farmacéuticos si contienen los mismos ingredientes activos y son idénticos en potencia o concentración, forma de dosificación y vía de administración. Dos productos farmacológicos equivalentes farmacéuticamente se consideran *bioequivalentes* cuando la velocidad y la magnitud de la biodisponibilidad del ingrediente activo en los dos productos no son significativamente diferentes en condiciones de pruebas adecuadas e idénticas. La prescripción genérica frente a la de marca se analiza con más detalle en relación con la nomenclatura de los fármacos y la elección del nombre del medicamento en las órdenes escritas de prescripción (véase Apéndice I). Los tribunales no siempre han encontrado que los nombres genéricos y de marca de los fármacos sean legalmente equivalentes (consúltese capítulo 1).

Distribución de fármacos

No todos los tejidos son iguales

Después de la absorción o administración sistémica en el torrente sanguíneo, un fármaco se distribuye en los líquidos intersticiales e intracelulares en función de sus propiedades fisicoquímicas, de la velocidad de distribución del fármaco a órganos y compartimentos individuales y de las diferentes capacidades de esas regiones para interactuar con el fármaco. El gasto cardiaco, el flujo sanguíneo regional, la permeabilidad capilar y el volumen del tejido afectan el grado de distribución y la cantidad de fármaco que se distribute en los tejidos (tabla 2-2 y figura 2-4). Inicialmente, hígado, riñón, cerebro y otros órganos bien perfundidos reciben la mayor parte del fármaco; la distribución a músculos, la mayoría de las vísceras y a piel y grasa es más lenta. Esta segunda fase de distribución puede requerir de minutos a varias horas antes de que la concentración del fármaco en el tejido esté en equilibrio con su concentración sanguínea. La segunda fase también implica una fracción mucho mayor de masa corporal (p. ej., muscular) que la fase inicial y generalmente representa la mayor parte de la distribución extravascular. Con excepciones tales como el cerebro, la difusión del fármaco en el líquido intersticial se produce rápidamente debido a la gran naturaleza altamente permeable del endotelio capilar. Por tanto, la distribución del fármaco en los tejidos se determina por la partición de éste entre la sangre y el tejido en particular.

La unión a proteínas plasmáticas

Muchos fármacos circulan en el torrente sanguíneo unidos a proteínas plasmáticas. La albúmina es un importante portador de fármacos ácidos; la glucoproteína ácida α_1 se une a los fármacos básicos. La unión inespecífica a otras proteínas plasmáticas generalmente ocurre en un grado mucho menor. La unión por lo regular es reversible. Además, ciertos fármacos se pueden unir a proteínas que funcionan como proteínas portadoras de hormonas específicas, como la unión del estrógeno o la testosterona a la globulina fijadora de hormonas sexuales o la unión de la hormona tiroidea a la globulina fijadora de tiroxina.

La fracción del fármaco total que en el plasma está unida es determinada por la concentración del fármaco, la afinidad de los sitios de unión para el fármaco y la concentración de sitios de unión disponibles. Para la mayoría de los fármacos, el rango terapéutico de las concentraciones plasmáticas es limitado; por tanto, las magnitudes de las fracciones que se unen o no, son relativamente constantes. El grado de unión a proteínas plasmáticas también puede verse afectado por factores relacionados con la enfermedad (p. ej., hipoalbuminemia). Las afecciones que resultan en respuesta a la reacción de la fase aguda (p. ej., cáncer, artritis, infarto de miocardio, enfermedad de Crohn) conducen a niveles elevados de la glucoproteína ácida α_1 y al incremento de la unión de fármacos básicos. Los cambios en la unión a proteínas causados por estados de enfermedad e interacciones medicamentosas son en clínica relevantes, principalmente para un pequeño subconjunto de los llamados fármacos de alto aclaramiento y de índice terapéutico estrecho que se administran por vía intravenosa, como la lidocaína. Cuando se producen cambios en la unión a proteínas plasmáticas en los pacientes, el fármaco no unido se equilibra con rapidez en todo el cuerpo y sólo se producirá un cambio transitorio significativo en su concentración plasmática. Solamente los fármacos que muestran una relación casi instantánea entre la concentración plasmática libre y el efecto (p. ej., antiarrítmicos) mostrarán un efecto mensurable. Por tanto, las concentraciones del fármaco no unido en el plasma mostrarán cambios significativos sólo cuando se produzca entrada de fármaco o por el aclaramiento del fármaco no unido como consecuencia del metabolismo o del transporte activo. Un problema más común que resulta de la competencia de los fármacos por los sitios de unión a proteínas plasmáticas es la interpretación errónea de las concentraciones medidas de los fármacos en plasma, porque la mayoría de los ensayos no distinguen el fármaco libre del fármaco unido. La competencia por los sitios de unión a proteínas plasmáticas puede generar que un fármaco eleve la concentración de otro que se une a las proteínas menos ávidamente.

La unión de un fármaco a proteínas plasmáticas limita su concentración en los tejidos y en su sitio de acción porque solamente el fármaco no unido está en equilibrio a través de las membranas. En consecuencia, después de alcanzar el equilibrio en la distribución, la concentración de fármaco no unido en el agua intracelular es la misma que en el plasma, excepto cuando está implicado el transporte activo mediado por transportador. La unión de un fármaco a la proteína plasmática limita la filtración glomerular y también puede restringir el transporte y el metabolismo del fármaco.

TABLA 2-2 Distribución del flujo sanguíneo en varones de 70 kg de peso en reposo

	RIÑONES	CORAZÓN	HÍGADO	CEREBRO	MÚSCULOS ESQUELÉTICOS	GRASA	RESIDUO	Σ
Flujo sanguíneo (mL/min)	1 100	250	1 700	800	900	250	500	5 500
Masa (kg)	0.3	0.3	2.6	1.3	34	10	21.5	70
Flujo/masa (mL/min/kg)	3 667	833	654	615	26	25	23	
% de gasto cardiaco	20	4.5	31	14.5	16.4	4.5	9.1	100

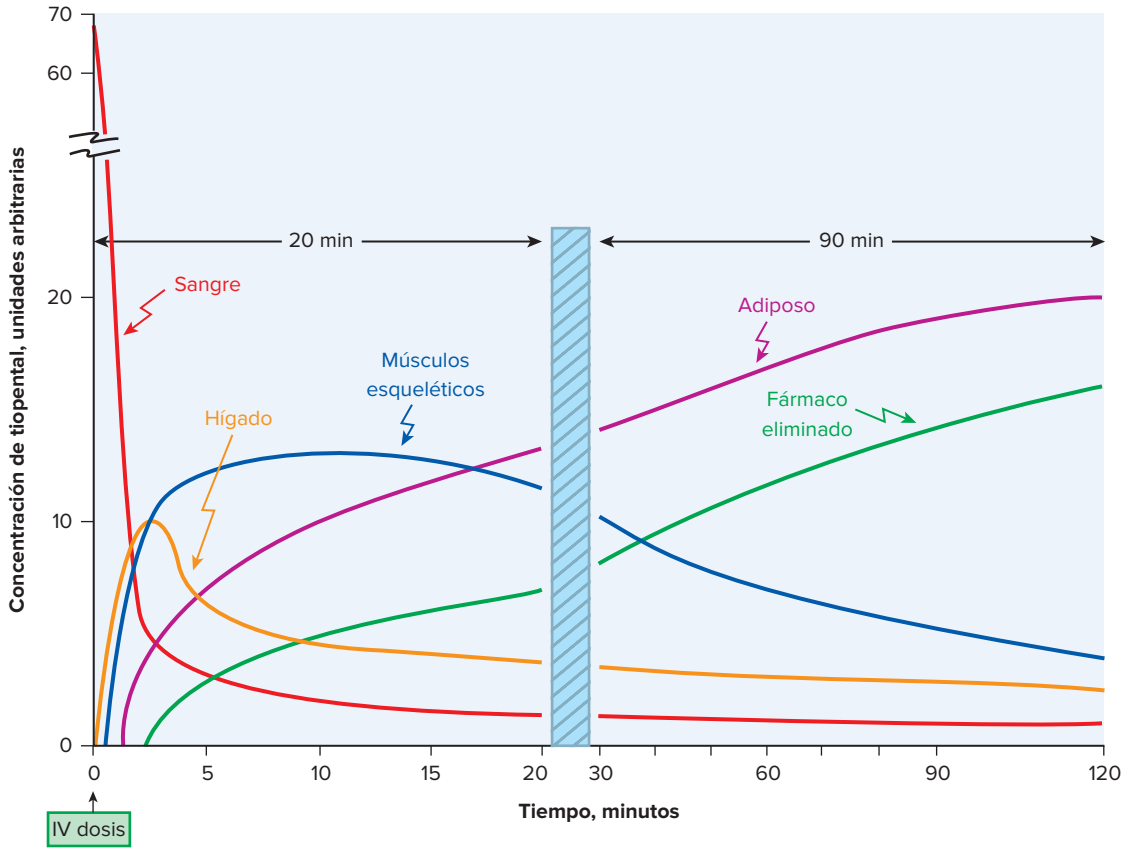


Figura 2-4 ***Redistribución.*** Las curvas representan la distribución del anestésico barbitúrico tiopental en diferentes compartimentos corporales después de una única dosis intravenosa rápida. Nótense las rupturas y cambios de escala en ambos ejes. El nivel del fármaco en el sitio de acción del tiopental en el cerebro refleja estrechamente el nivel plasmático del fármaco. La velocidad de acumulación en los diversos compartimentos corporales depende del flujo sanguíneo regional; el grado de acumulación refleja las diferentes capacidades de los compartimentos y el estable, pero lento efecto de eliminación para reducir la cantidad de fármaco disponible. La emergencia de la influencia anestésica de esta dosis única de tiopental se basa en la redistribución, no en el metabolismo. El fármaco se dividirá en depósitos en los tejidos a medida que el metabolismo y la eliminación sigan su curso. El vaciamiento de los compartimentos seguirá el mismo orden que la acumulación, en función de su perfusión.

La unión a los tejidos

Muchos fármacos se acumulan en los tejidos en concentraciones más altas que las alcanzadas en los líquidos extracelulares y en la sangre. La unión de los fármacos a los tejidos por lo regular ocurre con componentes celulares como las proteínas, los fosfolípidos o proteínas nucleares y generalmente es reversible. Una gran fracción del fármaco en el cuerpo puede estar unida de esta manera y servir como un depósito que prolonga su acción en ese mismo tejido, o en un sitio distante alcanzado por el fármaco a través de la circulación. Esta unión y acumulación al tejido, también puede producir toxicidad local (p. ej., renal y ototoxicidad asociada con antibióticos aminoglucósidos).

CNS, BBB y CSF

Las células endoteliales de los capilares del cerebro presentan uniones estrechas continuas; por tanto, la penetración del fármaco en el cerebro depende del transporte transcelular más que del paracelular. Las características únicas de las células endoteliales capilares del cerebro y las células gliales pericapilares constituyen la BBB. En el plexo coroideo, está presente una barrera sangre-CSF similar, formada por células epiteliales que están conectadas por uniones estrechas. La solubilidad en los lípidos de las especies no ionizadas y no unidas de un fármaco es, por tanto, un determinante importante de su captación por el cerebro; cuanto más liposoluble sea un fármaco, más probabilidades posee de cruzar la BBB. En general, la función de la BBB está bien conservada; sin embargo, la inflamación meníngea y encefálica aumenta la permeabilidad local. Los transportadores específicos también pueden importar y exportar medicamentos del CNS (véase capítulo 5).

Hueso

Los antibióticos tetraciclinas (y otros agentes quelantes de los iones metálicos divalentes) y los metales pesados pueden acumularse en el hueso por adsorción sobre la superficie del cristal del hueso e incorporarse eventualmente al retículo cristalino. El hueso puede convertirse en un reservorio para la liberación lenta de agentes tóxicos como el plomo o el radio; sus efectos, por tanto, pueden persistir mucho después de que la exposición haya cesado. La destrucción local de la médula ósea también puede resultar en un flujo sanguíneo reducido y en la prolongación al efecto del reservorio a medida que el agente tóxico se cierre herméticamente de la circulación; esto puede incrementar aún más el daño local directo al hueso. Se produce un círculo vicioso, por lo que cuanto mayor es la exposición al agente tóxico, más lenta es su velocidad de eliminación. La adsorción del fármaco sobre la superficie del cristal del hueso y la incorporación al retículo cristalino tiene ventajas terapéuticas para el tratamiento de la osteoporosis.

La grasa como un depósito

Muchos fármacos liposolubles se almacenan mediante una solución física en la grasa neutra. En personas obesas, el contenido de grasa del cuerpo puede ser tan alto como 50%, e incluso en individuos delgados, la grasa constituye 10% del peso corporal; por ende, la grasa puede servir como un reservorio para medicamentos solubles en lípidos. La grasa es un reservorio bastante estable porque tiene un flujo sanguíneo relativamente bajo.

Redistribución

La terminación del efecto del fármaco después de suspender su administración generalmente es por metabolismo y excreción, pero también puede ser el resultado de la redistribución del fármaco desde su sitio de acción a otros tejidos o sitios. La redistribución es un factor que termina el efecto del fármaco sobre el cerebro o el sistema cardiovascular, principalmente cuando el fármaco es altamente liposoluble y es administrado rápidamente mediante inyección intravenosa o inhalación. Tal es el caso de la inyección intravenosa del anestésico tiopental, un fármaco soluble en lípidos. Debido a que el flujo de sangre al cerebro es alto y el tiopental cruza con facilidad la BBB, el tiopental alcanza su máxima concentración en el cerebro rápidamente después de su inyección intravenosa. Más adelante, las concentraciones en el plasma y en el cerebro disminuyen a me-

dida que el tiopental se redistribuye a otros tejidos, como el músculo y, finalmente, al tejido adiposo.

Esta redistribución es el mecanismo por el cual termina la anestesia con tiopental (véase figura 2-4) porque su aclaramiento es bastante lento (la $t_{1/2}$ de eliminación después de una dosis única es de 3-8 h). La concentración del fármaco en el cerebro sigue a la del plasma porque existe poca unión del fármaco a los componentes del cerebro. En consecuencia, tanto el inicio como la terminación de la anestesia con tiopental son relativamente rápidos, y ambos están relacionados de manera directa con la concentración del fármaco en el cerebro.

Transferencia placentaria de los fármacos

La transferencia de los fármacos a través de la placenta es de gran importancia porque muchos fármacos pueden causar anomalías en el desarrollo del feto; por tanto, el peso del uso de fármacos basado en la evidencia en el embarazo es primordial (véase Apéndice I). La liposolubilidad, el grado de unión al plasma y el grado de ionización de los ácidos y bases débiles son determinantes generales importantes en la transferencia de los fármacos a través de la placenta. La placenta funciona como una barrera selectiva para proteger al feto contra los efectos nocivos de los fármacos. Los miembros de la familia de transportadores ABC limitan la entrada de los fármacos y otros xenobióticos en la circulación fetal a través de la descarga vectorial de la placenta a la circulación materna (véanse figura 2-2 y capítulo 5). El plasma fetal es ligeramente más ácido que el de la madre (pH 7.0-7.2 contra 7.4), por lo que ocurre el atrapamiento de iones de fármacos básicos. El punto de vista de que la placenta es una barrera absoluta para los fármacos es inexacto, en parte porque también están presentes un número de transportadores que median la entrada de fármacos. El feto está hasta cierto punto expuesto a todos los fármacos ingeridos por la madre. La Administración de Alimentos y Medicamentos categoriza la seguridad relativa de los medicamentos que pueden usarse en mujeres embarazadas (véase Apéndice I).

Metabolismo de fármacos

Algunos principios del metabolismo y la eliminación

La mayoría de los agentes terapéuticos que son liposolubles no pasan fácilmente al entorno acuoso de la orina. El metabolismo de los fármacos y otros xenobióticos para producir metabolitos más hidrófilos es esencial para su eliminación renal del cuerpo, así como para la terminación de su actividad biológica y farmacológica.

Desde el punto de vista de la farmacocinética, los tres aspectos esenciales del metabolismo de los fármacos son los siguientes:

- **Cinética de primer orden**. Para la mayoría de los fármacos en sus rangos de concentración terapéutica, la cantidad del fármaco metabolizado por unidad de tiempo es proporcional a la concentración plasmática del fármaco (C_p) y *la fracción del fármaco eliminada por el metabolismo es constante (es decir, cinética de primer orden).*
- **Cinética de orden cero.** Para algunos fármacos, como etanol y fenitoína, la capacidad metabólica se satura a las concentraciones usualmente empleadas, y el metabolismo del fármaco se convierte *de orden cero; es decir, una cantidad constante de fármaco se metaboliza por unidad de tiempo*. La cinética de orden cero también puede ocurrir con concentraciones altas (tóxicas) a medida que la capacidad metabólica para el fármaco se satura.
- **Enzimas inducibles de biotransformación.** Los principales sistemas que metabolizan fármacos son enzimas inducibles de amplio espectro con algunas variaciones genéticas predecibles. Los fármacos que son sustratos en común para una enzima que los metaboliza pueden interferir con el metabolismo de cada uno, o un fármaco puede inducir o incrementar el metabolismo de sí mismo u otros fármacos.

En general, las reacciones que metabolizan fármacos generan metabolitos inactivos más polares que se excretan fácilmente del cuerpo. Sin embargo, en algunos casos, se generan metabolitos con una potente actividad biológica o propiedades tóxicas. Muchos de los sistemas enzimáticos que transforman los medicamentos en metabolitos inactivos también generan metabolitos biológicamente activos de compuestos endógenos, como en la biosíntesis de esteroides. La biotransformación de fármacos ocurre principalmente en el hígado e involucra *reacciones de fase 1* (oxidación, reducción o reacciones hidrolíticas y las actividades de los CYP) y *las reacciones de fase 2* (conjugaciones del producto de la fase 1 con una segunda molécula) y algunas otras reacciones. Otros órganos con capacidad significativa para metabolizar fármacos incluyen el tracto GI, los riñones y los pulmones. Las enzimas que metabolizan fármacos, especialmente los CYP, son inducibles por algunos fármacos e inhibidas por fármacos y sustratos competidores. El capítulo 6 desarrolla en detalle el metabolismo de los fármacos. El conocimiento de cuál CYP metaboliza un fármaco determinado y qué otros fármacos pueden afectar ese metabolismo es crucial para una buena terapia farmacológica.

Profármacos; farmacogenómicos

Los *profármacos* son compuestos farmacológicamente inactivos que se convierten a sus formas activas por el metabolismo. Este enfoque puede maximizar la cantidad de especies activas que alcanzan su sitio de acción. Los profármacos inactivos se convierten de inmediato en metabolitos biológicamente activos, con frecuencia mediante la hidrólisis de un enlace éster o amida. Tal es el caso con una serie de inhibidores de la ACE empleados en el tratamiento de la presión arterial alta. El enalapril, por ejemplo, es relativamente inactivo hasta que se convierte por la actividad de la esterasa en el enalaprilato diácido (véanse capítulos 6 y 26).

Para varias áreas terapéuticas, farmacogenómicas clínicas, el estudio del impacto de variaciones genéticas o genotipos de individuos en su respuesta a fármacos o al metabolismo de fármacos, permite un mejor tratamiento de individuos o grupos (Ramamoorthy *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015, véase capítulo 7).

Excreción de fármacos

Los fármacos se eliminan del cuerpo sin cambios o como metabolitos. Los órganos excretores, excluidos los pulmones, eliminan los compuestos polares de manera más eficiente que las sustancias con alta solubilidad en lípidos. Por tanto, los fármacos solubles en lípidos no se eliminan fácilmente hasta que se metabolizan a compuestos más polares. El riñón es el órgano más importante para excretar los fármacos y sus metabolitos. La excreción renal del fármaco inalterado es una vía principal de eliminación para 25-30% de los fármacos administrados a los humanos. Las sustancias que se excretan en las heces son principalmente fármacos ingeridos por vía oral no absorbidos o metabolitos de fármacos que se excretan en la bilis o se secretan directamente en el tracto intestinal y no se reabsorben. La excreción de fármacos en la leche materna es importante no por las cantidades eliminadas (que son pequeñas), sino porque los fármacos excretados pueden afectar al lactante (también pequeño y con una capacidad poco desarrollada para metabolizar xenobióticos). La excreción pulmonar es importante principalmente para la eliminación de los gases anestésicos (véase capítulo 21).

Excreción renal

La excreción de los fármacos y los metabolitos en la orina involucra tres procesos distintos: filtración glomerular, secreción tubular activa y reabsorción tubular pasiva (figura 2-5). La cantidad de fármaco que ingresa la luz tubular por filtración depende de la tasa de filtración glomerular y del grado de unión del fármaco al plasma; sólo se filtra el fármaco no unido. En el túbulo renal proximal, la secreción tubular activa mediada por transportador también puede agregar fármaco al flujo tubular (véanse capítulos 5 y 25). El fármaco de la luz tubular puede reabsorberse y regresar a la circulación sistémica. En los túbulos renales, especialmente en el lado distal, las formas no ionizadas de ácidos y bases débiles experimentan una reabsorción pasiva neta. Debido a que las células tubulares son menos permeables a las formas ionizadas de los electrolitos débiles, la reabsorción pasiva de estas sustancias depende del pH. Cuando la orina tubular se hace más alcalina, los ácidos débiles se ionizan en gran medida y se excretan más rápidamente y en mayor medida; por el contrario, la acidificación de la orina reducirá la fracción de la especie ionizada y la excreción de ácidos débiles. Los efectos de cambiar el pH de la orina son opuestos para las bases débiles. En el tratamiento de la intoxicación farmacológica, la excreción de algunos medicamentos puede acelerarse mediante una adecuada alcalinización o acidificación de la orina (véanse figura 2-3 y capítulo 4).

En los recién nacidos, la función renal es baja en comparación con la masa corporal, pero madura rápidamente en los primeros meses después del nacimiento. Durante la edad adulta, existe una disminución lenta de la función renal, alrededor de 1% por año, de modo que en pacientes de edad avanzada puede haber un grado considerable de deterioro funcional y con frecuencia se necesitan ajustes a los medicamentos.

Excreción biliar y fecal

Los transportadores presentes en la membrana canalicular del hepatocito (consúltese figura 5-6) secretan activamente fármacos y metabolitos en la bilis. Por último, fármacos y metabolitos presentes en la bilis se liberan en el tracto GI durante el proceso digestivo. Posteriormente, ambos tipos de sustancias pueden reabsorberse desde el intestino, que, en el caso de

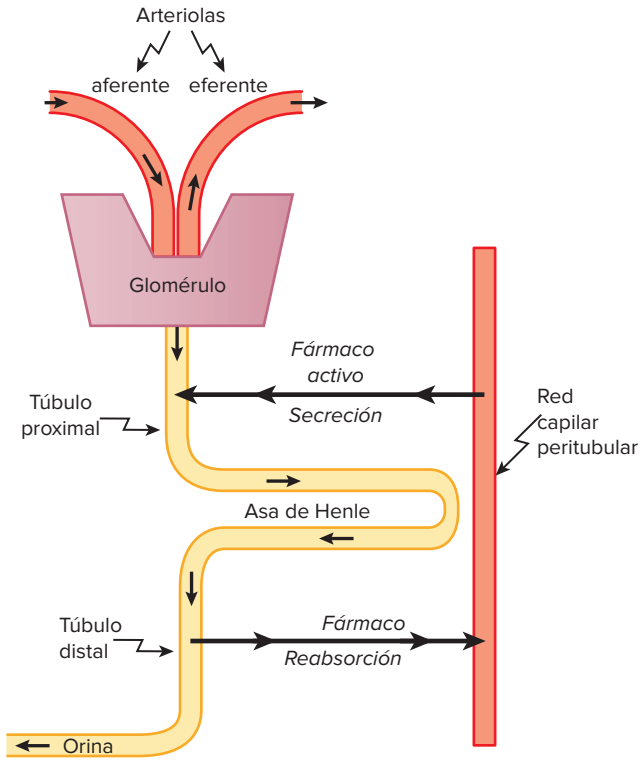


Figura 2-5 ***Manejo renal de los fármacos.*** Los fármacos de la sangre se pueden filtrar en el glomérulo renal, secretarse en el túbulo proximal, reabsorberse del líquido tubular distal y regresar a la circulación sistémica y colectarse en la orina. Los transportadores de membrana (OAT, OCT, MDR1 y MRP2, entre otros) median la secreción en el túbulo proximal (véanse figuras 5-12 y 5-13 para detalles). La reabsorción de compuestos del flujo tubular distal (generalmente ácido) es sensible al pH: los fármacos ionizables están sujetos a atrapamiento de iones, y la alteración del pH urinario para favorecer la ionización puede potenciar la excreción de fármacos con carga (véase figura 2-2).

los metabolitos conjugados tales como los glucurónidos, pueden requerir hidrólisis enzimática por la microflora intestinal. Tal *reciclado enterohepático*, si es extenso, puede prolongar significativamente la presencia de un fármaco(o toxina) y sus efectos dentro del cuerpo antes de que se elimine por otras vías. Para interrumpir el ciclo enterohepático, las sustancias pueden administrarse por vía oral para unirse a metabolitos excretados en la bilis (p. ej., véanse los secuestradores de ácidos biliares y ezetimiba, en capítulo 33). Las excreciones biliares y el fármaco no absorbido se excretan en las heces.

Excreción por otras vías

La excreción de fármacos por el sudor, saliva y lágrimas es cuantitativamente poco importante. Debido a que la leche es más ácida que el plasma, los compuestos básicos pueden estar ligeramente concentrados en este líquido; en contraste, la concentración de compuestos ácidos en la leche es menor que en el plasma. Las sustancias que no son electrolitos (p. ej., el etanol y la urea) ingresan fácilmente en la leche materna y alcanzan la misma concentración que en el plasma, independientemente del pH de la leche (Rowe *et al.*, 2015). La leche materna también puede contener metales pesados debido a las exposiciones ambientales. La administración de los fármacos a mujeres que amamantan conlleva a la precaución general de que el lactante estará expuesto en cierta medida a la medicación o a sus metabolitos. Aunque la excreción en el cabello y la piel carece cuantitativamente de importancia, los métodos sensibles de detección de los fármacos en estos tejidos tienen importancia forense.

Farmacocinética clínica

La farmacocinética clínica relaciona los efectos farmacológicos de un fármaco y su concentración en un compartimento corporal accesible (p. ej., en sangre o plasma) como éstos cambian con el tiempo. En la mayoría de los casos, la concentración del fármaco en sus sitios de acción estará relacionada con su concentración en la circulación sistémica (consúltese figura 2-1). El efecto farmacológico que resulta puede ser el efecto clínico deseado o un efecto adverso o tóxico.

La farmacocinética clínica intenta proporcionar

- una relación cuantitativa entre la dosis y el efecto, y
- un marco de trabajo dentro del cual interpretar las mediciones de la concentración de los fármacos en los fluidos biológicos y su ajuste a través de cambios en la dosificación para el beneficio del paciente.

La importancia de la farmacocinética en la atención del paciente se basa en la mejora de la eficacia terapéutica y en evitar efectos indeseables, lo cual puede lograrse mediante la aplicación de sus principios cuando se eligen y modifican los regímenes de dosificación.

Los siguientes son los cuatro parámetros más importantes que rigen la disposición de los fármacos:

1. *Biodisponibilidad, definida como* la fracción del fármaco absorbido como tal en la circulación sistémica.
2. *Volumen de distribución*, una medida del espacio aparente en el cuerpo disponible para contener el fármaco en función de cuánto se administra contra lo que se encuentra en la circulación sistémica.
3. *Aclaramiento o depuración*, una medida de la eficiencia del cuerpo para eliminar el fármaco de la circulación sistémica.
4. *Tiempo de vida media de eliminación* ($t_{1/2}$), una medida de la velocidad de eliminación del fármaco de la circulación sistémica.

Aclaramiento

El *aclaramiento o depuración* es el concepto más importante a considerar cuando se diseña un régimen racional para la administración de medicamentos a largo plazo. El clínico generalmente desea mantener concentraciones de un fármaco en modo estable dentro de una *ventana terapéutica* o rango asociado con la eficacia terapéutica y un mínimo de toxicidad para un agente dado. Asumiendo una biodisponibilidad completa, la concentración del fármaco en el cuerpo en el estado estable, se logrará cuando la velocidad de eliminación del fármaco se iguale a la velocidad de su administración. Por tanto,

$$\text{Tasa de dosificación} = CL \cdot C_{ss} \qquad \text{(ecuación 2-3)}$$

donde *CL* es el aclaramiento (*clearance*) del fármaco de la circulación sistémica, y C_{ss} es la concentración en estado estable o en equilibrio del fármaco. Cuando se conoce la concentración deseada en el estado estable del fármaco en plasma o sangre, la tasa de aclaramiento del fármaco determinará la velocidad a la que debe ser administrado.

Conocer el aclaramiento o depuración de un fármaco es útil porque su valor para un determinado fármaco por lo general es constante en el rango de concentraciones encontradas clínicamente. Esto es cierto porque las enzimas que metabolizan los fármacos y los transportadores por lo regular no están saturadas; por tanto, la tasa absoluta de eliminación del fármaco es esencialmente una función lineal de su concentración en el plasma (cinética de primer orden), en la cual una *fracción constante* del fármaco en el cuerpo se elimina por unidad de tiempo. Si los mecanismos para la eliminación de un fármaco dado se saturan, la cinética se acerca al orden cero (el caso del etanol y las altas dosis de fenitoína), en cuyo caso se elimina una *cantidad constante* de fármaco por unidad de tiempo.

Con la cinética de primer orden, el *aclaramiento CL* variará con la concentración del fármaco (C), a menudo de acuerdo con la ecuación 2-4:

$$CL = \frac{V_m}{(K_m + C)} \qquad \text{(ecuación 2-4)}$$

donde K_m representa la concentración a la que se alcanza la mitad de la velocidad de eliminación máxima (en unidades de masa/volumen), y V_m es igual a la velocidad máxima de eliminación (en unidades de masa/tiempo). Por tanto, el aclaramiento se obtiene en unidades de volumen que es limpiado (aclarado) de fármaco a través del tiempo. Esta ecuación es análoga a la ecuación de Michaelis-Menten empleada para la cinética enzimática.

El aclaramiento total de un fármaco es la suma de su tasa de eliminación por todas las vías, normalizada a la concentración del fármaco *C* en algún fluido biológico en el que se puede realizar la medición (ecuación (2-5):

$$CL = \text{Tasa de eliminación}/C \qquad \text{(ecuación 2-5)}$$

Por tanto, cuando el *aclaramiento* es constante, la tasa de eliminación del fármaco es directamente proporcional a su concentración. El aclaramien-

to indica el volumen del líquido biológico, tal como la sangre o el plasma, del cual el fármaco debería eliminarse completamente para el aclaramiento por unidad de peso corporal (p. ej., mL/min por kg). El explicar puede definirse además como CL_b aclaramiento de sangre, CL_p aclaramiento plasmático, o CL_u aclaramiento basado en la concentración de fármaco no unido, dependiendo de la medición realizada (C_b, C_p *o* C_u). El aclaramiento del fármaco por varios órganos es aditivo. La eliminación del fármaco de la circulación sistémica puede ocurrir como resultado de procesos que ocurren en el riñón, el hígado y otros órganos. La división de la tasa de eliminación por cada órgano entre una concentración de fármaco (p. ej., la concentración en plasma) producirá el aclaramiento respectivo realizado por ese órgano. La suma de todos los aclaramientos o depuraciones separados proporciona el aclaramiento sistémico total (ecuación 2-6):

$$CL_{renal} + CL_{hepático} + CL_{otros} = CL \qquad \text{(ecuación 2-6)}$$

Cualquier alteración significativa en la función renal o hepática puede generar una disminución del aclaramiento para aquellos medicamentos con un alto aclaramiento renal o hepático. El aclaramiento sistémico puede determinarse en estado estable usando la ecuación 2-3. Para una dosis única de un fármaco con biodisponibilidad completa y cinética de eliminación de primer orden, el aclaramiento sistémico se puede determinar a partir del equilibrio de masas y la integración de la ecuación 2-5 a lo largo del tiempo:

$$CL = \text{Dosis}/AUC \qquad \text{(ecuación 2-7)}$$

El *AUC* es el área total bajo la curva que describe la medida de la concentración del fármaco en la circulación sistémica en función del tiempo (de cero a infinito), como en la figura 2-9.

Ejemplos de aclaramiento o depuración

El aclaramiento plasmático del antibiótico cefalexina es de 4.3 mL/min/kg, 90% del fármaco se excreta sin cambios en la orina. Para un hombre de 70 kg de peso, el aclaramiento del plasma sería de 301 mL/min, y el aclaramiento renal representaría 90% de esta eliminación. En otras palabras, el riñón es capaz de excretar la cefalexina a una velocidad tal que el fármaco se elimina por completo (se aclara) en aproximadamente 270 mL de plasma por minuto (el aclaramiento renal = 90% del aclaramiento total). Debido a que por lo general se supone que el aclaramiento se mantiene constante en un paciente clínicamente estable (p. ej., sin disminución aguda de la función renal), la tasa de eliminación de cefalexina dependerá de su concentración plasmática (véase ecuación 2-5).

El antagonista del receptor β adrenérgico propranolol se elimina de la sangre a un ritmo de 16 mL/min/kg (o 1 600 mL/min en un hombre de 100 kg), casi exclusivamente por el hígado. Por tanto, el hígado puede eliminar en un minuto la cantidad de propranolol contenido en 1 600 mL de sangre, aproximadamente igual a la cantidad total de sangre hepática (véase tabla 2-2). De hecho, el aclaramiento plasmático de algunos fármacos excede la tasa del flujo sanguíneo de este órgano. A menudo, esto es así debido a que el fármaco se separa fácilmente dentro y fuera de los glóbulos rojos (rbc, *red blood cells*), y la velocidad del fármaco proporcionado por la sangre al órgano depurador es considerablemente más alta de lo esperado a partir de la medición de su concentración en el plasma. La relación entre aclaramiento plasmático (subíndice p) y aclaramiento de la sangre (subíndice b; todos los componentes de la sangre) en estado estable o de equilibrio, está dado por la ecuación 2-8:

$$\frac{CL_p}{CL_b} = \frac{C_b}{C_p} = 1 + H\left[\frac{C_{rbc}}{C_p} - 1\right] \qquad \text{(ecuación 2-8)}$$

El aclaramiento de la sangre por tanto puede ser estimado si se divide el aclaramiento del plasma por la razón de la concentración sangre/plasma del fármaco, obtenida del conocimiento del hematócrito (H = 0.45) y la razón de la concentración glóbulos rojos/plasma. En la mayoría de los casos, el aclaramiento de la sangre será menor que el flujo sanguíneo hepático (1.5-1.7 L/min) o, si la excreción renal también está involucrada, la suma de los flujos sanguíneos de cada órgano depurador. Por ejemplo, el aclaramiento plasmático del inmunomodulador tacrolimús, aproximadamente es 2 L/min, más del doble de la tasa del flujo del plasma hepático, e incluso excede el flujo sanguíneo del órgano a pesar del hecho de que el hígado es el sitio predominante de este metabolismo extenso del tacrolimús. Sin embargo, después de tener en cuenta la extensa distribución del tacrolimús en los glóbulos rojos, su aclaramiento de la sangre es sólo de alrededor de 63 mL/min, y en realidad es un fármaco con un aclaramiento bastante bajo, no esun agente de alto aclaramiento como podría esperarse del valor solo del aclaramiento plasmático. El aclaramiento de la sangre por el metabolismo puede exceder el flujo sanguíneo hepático, y esto indica un metabolismo extrahepático. En el caso del antagonista del receptor β_1 esmolol, el valor de aclaramiento de la sangre (11.9 L/min) es mayor que el gasto cardiaco (≈5.5 L/min) porque el fármaco se metaboliza de manera eficiente por las esterasas presentes en los glóbulos rojos.

Otra definición de aclaramiento es útil para comprender los efectos de las variables patológicas y fisiológicas en la eliminación de fármacos, particularmente con respecto a un órgano individual. La velocidad a la cual se lleva el fármaco al órgano es el producto del flujo sanguíneo Q y la concentración arterial del fármaco C_A, y la velocidad de salida del fármaco del órgano es el producto del flujo sanguíneo y la concentración venosa del fármaco C_V. La diferencia entre estas tasas en estado estable es la tasa de eliminación de fármacos por ese órgano (ecuación 2-9):

$$\begin{aligned}\text{Tasa de eliminación} &= Q \cdot C_A - Q \cdot C_V \\ &= Q(C_A - C_V)\end{aligned} \qquad \text{(ecuación 2-9)}$$

Al dividir la ecuación 2-8 entre la concentración del fármaco que entra en el órgano de eliminación, C_A, se obtiene una expresión del aclaramiento del fármaco por parte del órgano en cuestión (ecuación 2-10):

$$CL_{\text{órgano}} = Q\left[\frac{C_A - C_V}{C_A}\right] = Q \cdot E \qquad \text{(ecuación 2-10)}$$

La expresión $(C_A - C_V)/C_A$ en la ecuación 2-10 puede ser referida como la razón de extracción E del fármaco. Si bien no se emplean en la práctica médica general, cálculos de la razón o razones de extracción de fármacos son útiles para modelar los efectos de la enfermedad de un órgano dado que metaboliza en el aclaramiento, y en el diseño de las propiedades terapéuticas ideales de los fármacos en desarrollo.

Aclaramiento hepático

Para un fármaco que se elimina eficientemente de la sangre por procesos hepáticos (metabolismo o excreción del fármaco en la bilis), la concentración del fármaco en la sangre que sale del hígado será baja, la razón de extracción se acercará a la unidad, y el aclaramiento del fármaco de la sangre quedará limitado por el flujo sanguíneo hepático. Los fármacos que el hígado elimina de manera eficiente (p. ej., los fármacos con aclaramientos sistémicos >6 mL/min/kg, como diltiazem, imipramina, lidocaína, morfina y propranolol) tienen una tasa de eliminación restringida no por procesos intrahepáticos, sino por la velocidad a la que pueden transportarse de la sangre al hígado.

Los modelos farmacocinéticos indican que cuando la capacidad del órgano depurador para metabolizar el fármaco es mayor en comparación con la velocidad a la cual se lleva el fármaco al órgano, el aclaramiento se aproximará al flujo sanguíneo del órgano. Por el contrario, cuando la capacidad para metabolizar el fármaco es menor en comparación con la velocidad a la cual se lleva el fármaco, el aclaramiento será proporcional a la fracción no unida del fármaco en la sangre y al aclaramiento intrínseco del fármaco, donde el aclaramiento intrínseco representa la unión del fármaco a componentes de la sangre y tejidos, o la capacidad intrínseca del hígado para eliminar un fármaco en ausencia de limitaciones impuestas por el flujo sanguíneo (Guner y Bowen, 2013).

Aclaramiento renal

El aclaramiento renal de un fármaco resulta en su aparición en la orina. En el aclaramiento de un fármaco por los riñones debe considerarse la filtración glomerular, la secreción, la reabsorción y el flujo sanguíneo glomerular (consúltese figura 2-5). La tasa de filtración de un fármaco depende del volumen de líquido que se filtra en el glomérulo y la concentración de fármaco no unido en el plasma (porque el fármaco unido a la proteína no se filtra). La velocidad de secreción del fármaco en el flujo tubular dependerá del aclaramiento intrínseco del fármaco por parte de los transportadores implicados en la secreción activa es afectada por la unión del fármaco a las proteínas del plasma, el grado de saturación de estos transportadores, la velocidad y administración del fármaco al sitio secretor y la presencia de fármacos que pueden competir por estos transportadores. Además, se deben considerar los procesos de reabsorción del fármaco desde el líquido tubular hacia el torrente sanguíneo. La influencia de los cambios en la unión a proteínas, el flujo sanguíneo y el estado funcional de las nefronas afectarán el aclaramiento renal.

La aspirina demuestra la interacción entre estos procesos. La aspirina tiene un efecto bimodal en el manejo renal del ácido úrico: las dosis altas de aspirina (>3 g/d) son uricosúricas (probablemente al bloquear la reabsorción de los uratos), mientras que las dosis bajas (1-2 g/d) provocan retención del ácido úrico (probablemente a través de la inhibición de la secreción de urato). La dosis baja de aspirina, indicada para la profilaxis de los eventos cardiovasculares, puede causar en los pacientes ancianos cambios en la función renal y en el manejo del ácido úrico.

Distribución

Volumen de distribución

El volumen de distribución *V* relaciona la cantidad de fármaco en el cuerpo con la concentración que tiene *C* en la sangre o en el plasma, dependiendo del fluido medido. Este volumen no se refiere necesariamente a un volumen fisiológico identificable, sino al volumen del líquido que sería requerido para contener todo el fármaco en el cuerpo a la misma concentración medida en la sangre o en el plasma (ecuación 2-11):

$$\text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}/V = C$$

o

$$V = \text{Cantidad de fármaco en el cuerpo}/C \qquad \text{(ecuación 2-11)}$$

Véase *V* como un volumen imaginario porque para muchos fármacos *V* excede el volumen conocido de alguno y de todos los compartimentos corporales (cuadro 2-1). Por ejemplo, el valor de *V* para el antipalúdico altamente liposoluble cloroquina es de unos 15 000 L, mientras que el volumen de agua corporal total es de aproximadamente 42 L en un hombre de 70 kg de peso.

Para los fármacos que se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas pero no están unidos a los componentes del tejido, el volumen de distribución se acercará al del volumen plasmático porque el fármaco unido a la proteína plasmática se puede medir en el ensayo de la mayoría de los fármacos. En contraste, ciertos fármacos tienen altos volúmenes de distribución a pesar de que la mayor parte del fármaco en la circulación está unido a la albúmina debido a que estos fármacos también están secuestrados en otros lugares.

El volumen de distribución definido en la ecuación 2-11 considera el cuerpo como un compartimento único homogéneo. En este modelo de un solo compartimento, toda la administración del fármaco pasa directamente al compartimento central, y la distribución del fármaco es instantánea en todo el volumen *V*. El aclaramiento del fármaco desde este compartimento se produce con una cinética de primer orden, como se define en la ecuación 2-5; es decir, la cantidad de fármaco eliminado por unidad de tiempo depende de la cantidad (concentración) de fármaco existente en ese momento en el compartimento corporal. En la figura 2-6A y en la ecuación 2-9 se describe la disminución de la concentración plasmática con el tiempo para un fármaco introducido en este compartimento central:

$$C = \left[\frac{\text{Dosis}}{V}\right][e^{-kt}] \qquad \text{(ecuación 2-12)}$$

donde *k* es la constante de eliminación que refleja la fracción del fármaco eliminado del compartimento por unidad de tiempo. Esta constante está relacionada inversamente con el tiempo de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) del fármaco [$kt_{1/2} = \ln 2 = 0.693$]. El modelo idealizado unicompartimental no describe todo el curso temporal de las concentraciones plasmáticas. Ciertos reservorios de tejido se pueden distinguir del compartimento central, y la concentración del fármaco parece decaer de una manera que puede describirse en términos exponenciales múltiples (figura 2-6B).

Tasas de distribución

En muchos casos, grupos de tejidos con proporciones similares de perfusión/partición se equilibran esencialmente a la misma velocidad de manera que sólo se observa una fase aparente de distribución (disminución inicial rápida en la concentración de fármaco inyectado por vía intravenosa, como en la figura 2-6B). Es como si el medicamento comenzara en un volumen "central" (véase figura 2-1), que consiste en reservorios de plasma y tejido que están en equilibrio rápido, y se distribuye hasta un volumen "final", en cuyo punto las concentraciones en el plasma disminuyen de forma logarítmica-lineal con una velocidad constante de *k* (véase figura 2-6B). El modelo multicompartimental para la disposición del fármaco puede verse como si la sangre y los órganos magros altamente perfundidos como corazón, cerebro, hígado, pulmones y riñones se agruparan como un único compartimento central, mientras que los tejidos más lentamente perfundidos como músculo, piel, grasa y huesos se comportan como el compartimento final (el compartimento tisular).

Si el flujo sanguíneo a ciertos tejidos cambia dentro de un individuo, las tasas de distribución del fármaco a estos tejidos también cambiarán. Cambios en el flujo sanguíneo pueden hacer que algunos tejidos que originalmente estaban en el volumen "central" se equilibren con la suficiente lentitud para que aparezcan sólo en el volumen "final". Esto significa que los volúmenes centrales parecerán variar con estados de enfermedad que causan un flujo sanguíneo regional alterado (como podría verse en la cirrosis del hígado). Después de una dosis en bolo intravenosa, las concentraciones de fármaco en plasma pueden ser más altas en individuos con perfusión pobre (p. ej., choque) de lo que serían si la perfusión fuera mejor. Estas concentraciones sistémicas más altas, pueden en cambio causar concentraciones más altas (y efectos más intensos) en tejidos como el cerebro y el corazón, cuya perfusión generalmente alta no se ha reducido. Por tanto, el efecto de un fármaco en varios sitios de acción puede variar dependiendo de la perfusión de estos sitios.

Volúmenes multicompartimentales

En la cinética multicompartimental, un término de volumen de distribución es útil, especialmente cuando el efecto de los estados de enfermedad en la farmacocinética debe ser determinado. El volumen de distribución en el estado estable V_{ss} representa el volumen en el que un fármaco parece estar distribuido durante el estado estable, si el fármaco existiera en ese volumen, a la misma concentración que en el fluido medido (plasma o sangre). También se puede apreciar el V_{ss} como se muestra en la ecuación 2-13, donde V_C es el volumen de distribución del fármaco en el compartimento central y V_T es el volumen terminal para el fármaco en el compartimento tisular:

$$V_{ss} = V_C + V_T \qquad \text{(ecuación 2-13)}$$

Concentración en estado estable

La ecuación 2-3 (tasa de dosificación = $CL \cdot C_{ss}$) indica que una concentración en estado estable eventualmente se logrará cuando un fármaco se administre a una velocidad constante. En este punto, la eliminación del fármaco (el producto de aclaramiento y concentración; ecuación 2-5) igualará la velocidad de disponibilidad del fármaco. Este concepto también se extiende a la dosificación intermitente regular (p. ej., 250 mg de fármaco cada 8 h). Durante cada intervalo entre las dosis, la concentración del fármaco disponible aumenta con la absorción y cae por la eliminación. En el estado estable, la concentración que llega a la circulación sistémica iguala a la que se elimina, el ciclo completo se repite de manera idéntica en cada intervalo (figura 2-7). La ecuación 2-3 todavía se aplica a la dosificación intermitente, pero ahora describe el promedio de concen-

CUADRO 2-1 ■ Los valores de *V* pueden exceder cualquier volumen fisiológico

Para muchos fármacos, la ecuación 2-11 dará valores *V* que exceden cualquier volumen fisiológico. Por ejemplo, si 500 µg del glucósido cardiaco digoxina fueran incorporados al cuerpo de un sujeto de 70 kg de peso, se observaría una concentración plasmática de aproximadamente 0.75 ng/mL. Al dividir la cantidad de fármaco en el cuerpo entre la concentración plasmática se obtiene un volumen de distribución de digoxina de aproximadamente 667 L, que es un valor aproximado 15 veces mayor que el volumen corporal total de un hombre de 70 kg de peso. De hecho, la digoxina se distribuye preferentemente a los tejidos musculares y adiposos, y se une a sus receptores específicos, la Na^+, K^+ -ATPasa, dejando una cantidad muy pequeña de fármaco en el plasma para ser medida. Por tanto, el volumen de distribución de un fármaco puede reflejar el grado en que está presente en los tejidos extravasculares, y no en el plasma.

Por tanto, *V* puede variar ampliamente dependiendo de los grados relativos de unión a sitios receptores de alta afinidad, las proteínas plasmáticas y tisulares, el coeficiente de partición del fármaco en grasa y la acumulación en tejidos escasamente perfundidos. El volumen de distribución de un fármaco dado puede diferir según la edad, el sexo, la composición corporal y la presencia de enfermeda. El agua corporal total de los bebés menores de un año, por ejemplo, es 75-80% del peso corporal, mientras que la de los hombres adultos es 60% y la de las mujeres 55%.

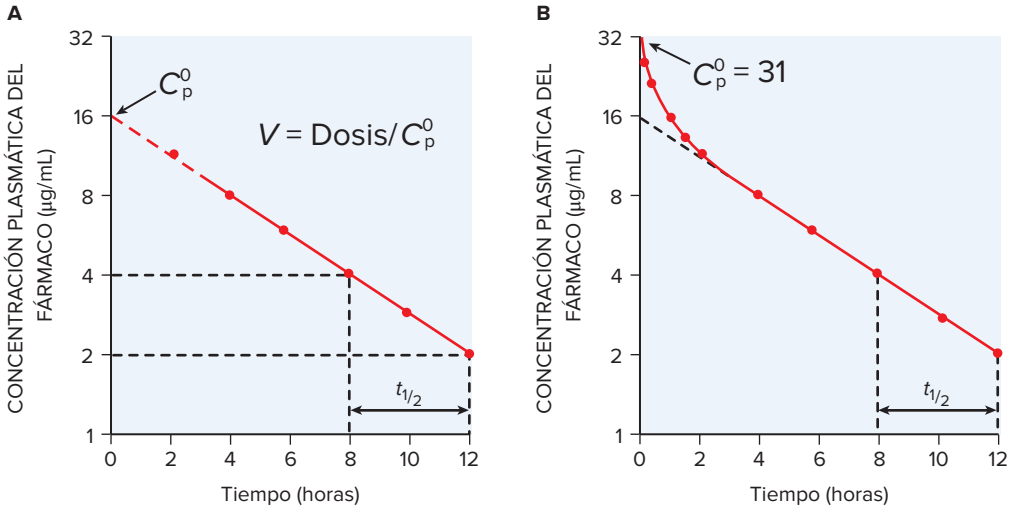


Figura 2-6 *Curvas de concentración plasmática-tiempo después de la administración intravenosa de un fármaco (500 mg) a un paciente de 70 kg de peso.* **A.** Las concentraciones de fármaco se miden en plasma a intervalos de dos horas después de la administración. El gráfico semilogarítmico de la concentración plasmática C_p contra el tiempo sugiere que el fármaco se elimina de un compartimento único mediante un proceso de primer orden (véase ecuación 2-12) con una $t_{1/2}$ de 4 h ($k = 0.693/t_{1/2} = 0.173\ h^1$). El volumen de distribución V puede determinarse del valor de C_p obtenido por la extrapolación a tiempo cero. El volumen de distribución (véase ecuación 2-11) para el modelo unicompartimental es de 31.3 L, o 0.45 L/kg ($V = \text{dosis}/C_p^0$). El aclaramiento para este fármaco es de 90 mL/min; para el modelo unicompartimental, $CL = kV$.
B. Las muestras obtenidas antes de las 2 h indican que el medicamento sigue una cinética multiexponencial. El tiempo de vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de 4 h, el aclaramiento es de 84 mL/min (véase ecuación 2-7), y V_{ss} es de 26.8 L (véase ecuación 2-13). El volumen de distribución inicial o "central" para el fármaco ($V = \text{dosis}/C_p^0$) es de 16.1 L. El ejemplo indica que la cinética multicompartimental puede pasarse por alto cuando se descuida la obtención de muestras en los primeros tiempos. En este caso particular, sólo hay 10% de error en la estimación del aclaramiento cuando se ignoran las características multicompartimentales. Para muchos fármacos, la cinética multicompartimental puede observarse durante periodos significativos, y si no se tiene en cuenta la fase de distribución, pueden producirse errores significativos en las estimaciones de aclaramiento y en las predicciones de la dosificación adecuada.

tración del fármaco en estado estable durante un intervalo entre las dosis. Nótese la extensión de esta idea para derivar $\bar{C}_{ss}$ durante la infusión intravenosa continua de fármacos, como se explica en la leyenda de la figura 2-7.

Vida media

El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) es el tiempo que lleva reducir la concentración plasmática del fármaco al 50%. Para el modelo unicompartimental de la figura 2-6A, la $t_{1/2}$ se puede determinar fácilmente mediante la inspección de los datos y es utilizada para tomar decisiones sobre la dosificación del fármaco. Sin embargo, como se indica en la figura 2-6B, las concentraciones del fármaco en el plasma a menudo siguen un modelo multicompartimental de disminución.

Vida media, volumen de distribución y aclaramiento

Cuando se utiliza la farmacocinética para calcular la dosificación del fármaco en la enfermedad, nótese que el $t_{1/2}$ cambia en función del aclaramiento y el volumen de distribución:

$$t_{1/2} \cong 0.693 \cdot V_{ss}/CL \qquad \text{(ecuación 2-14)}$$

Este tiempo de vida media $t_{1/2}$ refleja la disminución de las concentraciones sistémicas del fármaco durante un intervalo de dosificación en estado estable como se muestra en la figura 2-7.

Vida media terminal

Con una dosificación prolongada (o con altas concentraciones de fármaco), un fármaco puede penetrar más allá del compartimento central, en compartimentos corporales "profundos" o secundarios que se equilibran sólo lentamente con el plasma. Cuando la infusión o dosificación se detienen, el fármaco se aclarará o se despegará al inicio del plasma como se esperaba, pero finalmente se reducirá a un punto en el que comienza la difusión neta desde los compartimentos secundarios al compartimento central y este equilibrio lento prolongará el tiempo de la vida media del fármaco, conocida como vida media de eliminación terminal.

Comparación entre la $t_{1/2}$ en estado estable y la $t_{1/2}$ terminal

Los ejemplos de fármacos con marcadas diferencias entre la $t_{1/2}$ terminal y la $t_{1/2}$ de estado estable son la gentamicina y la indometacina. La gentamicina tiene una $t_{1/2}$ de 2-3 h después de una única administración, pero una $t_{1/2}$ terminal de 53 h porque el medicamento se acumula en espacios como el parénquima renal (donde esta acumulación puede resultar en toxicidad). El ciclo biliar probablemente sea responsable del valor terminal de 120 h para la indometacina (en comparación con el valor de estado estable de 2.4 h). Los anestésicos intravenosos proporcionan un buen ejemplo; muchos tienen tiempos de vida media sensibles al contexto estos agentes, con vidas medias cortas después de dosis intravenosas únicas, presentan vidas medias más prolongadas en proporción a la duración de la exposición cuando se utilizan en el mantenimiento de la anestesia (véase figura 21-2).

El *aclaramiento* es la medida de la capacidad del cuerpo para eliminar un fármaco; por tanto, a medida que disminuye el aclaramiento, debido a un proceso de enfermedad, por ejemplo, el $t_{1/2}$ aumentará siempre que el volumen de distribución permanezca sin cambios; alternativamente, el volumen de distribución puede cambiar, pero el *CL* permanece constante o una combinación de los dos cambios. Por ejemplo, el $t_{1/2}$ del diazepam incrementa con el aumento de la edad; sin embargo, esto no refleja un cambio en el aclaramiento, sino un cambio en el volumen de distribución. De forma similar, los cambios en la unión de un fármaco a las proteínas (p. ej., hipoalbuminemia) pueden afectar su aclaramiento, así como su volumen de distribución, dando lugar a cambios impredecibles en el $t_{1/2}$ como una función de la enfermedad. El $t_{1/2}$ definido en la ecuación 2-14 proporciona una aproximación del tiempo requerida para alcanzar el estado estable después de iniciar o cambiar un régimen de dosificación (p. ej., cuatro vidas medias para alcanzar ≈94% de un nuevo estado estable).

Grado y tasa de absorción

Biodisponibilidad

Es importante distinguir entre la cantidad de fármaco que se administra y la cantidad de fármaco que finalmente alcanza la circulación sistémica. La disolución y absorción del fármaco puede ser incompleta; algunos fármacos pueden destruirse antes de ingresar a la circulación sistémica, especialmente por el metabolismo hepático de primer paso. El efecto de primer paso es amplio para muchos medicamentos orales que ingresan a la vena portal y pasan directamente al hígado. La fracción de una dosis *F* que se absorbe y escapa a la eliminación de primer paso mide la *biodisponibilidad* del fármaco; por tanto, $0 < F \leq 1$ (véase ecuación 2-2).

Para algunos fármacos, el amplio metabolismo de primer paso reduce en gran medida su efectividad o impide su uso como fármacos orales (p. ej., la lidocaína, el propranolol, la naloxona y el trinitrato de glicerilo). Para otros fármacos, el grado de absorción puede ser muy bajo, lo que reduce la biodisponibilidad. Cuando los fármacos se administran por una vía que está sujeta a pérdida significativa por efecto de primer paso o absorción incompleta, las ecuaciones presentadas anteriormente que contienen los términos *dosis* o *tasa de dosificación* (véanse las ecuaciones 2-3, 2-7 y

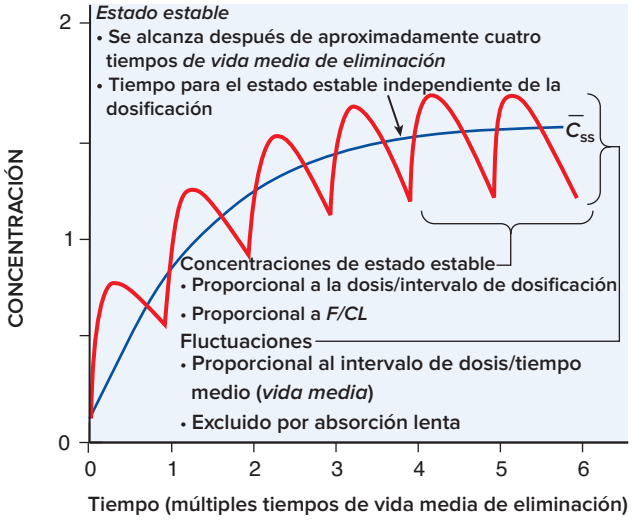


Figura 2-7 *Relaciones farmacocinéticas fundamentales para la administración repetida de fármacos.* La línea roja es el patrón de acumulación del fármaco durante su administración repetida a intervalos iguales a su tiempo de vida media de eliminación. Con la absorción instantánea, cada dosis agregaría una unidad de concentración a la C_p en el momento de la administración, y luego la mitad de eso sería eliminada antes que se administre la siguiente dosis, lo que resulta en oscilación de la C_p entre 1 y 2 después de cuatro o cinco tiempos de vida media de eliminación. Sin embargo, esta simulación más realista utiliza una tasa de absorción del fármaco que no es instantánea, pero es 10 veces tan rápida como la eliminación; el fármaco se elimina durante todo el proceso de absorción, reduciendo el nivel máximo de sangre alcanzado después de cada dosis. Con la administración repetida, la C_p alcanza el estado estable, oscilando alrededor de la línea azul en 1.5 unidades. La línea azul representa el patrón durante la administración de dosis equivalentes por infusión intravenosa continua. Las curvas se basan en el modelo unicompartimental. La concentración promedio de fármaco en estado estable $\bar{C}_{ss}$ es:

$$C_{ss} = \frac{F \cdot \text{dosis}}{CL \cdot T} = \frac{F \cdot \text{tasa de dosificación}}{CL}$$

donde la tasa de dosificación es la dosis por intervalo de tiempo y es la dosis/T, F es la biodisponibilidad fraccionaria, y CL es el aclaramiento. Nótese que la sustitución de la tasa de infusión por [F · dosis/T] proporciona la concentración mantenida en estado estable durante la infusión intravenosa continua (F = 1 con la administración intravenosa).

2-12) también deben incluir el término de biodisponibilidad F de manera que se utilice la dosis o la tasa de dosificación disponible (cuadro 2-2). Por ejemplo, la ecuación 2-2 se modifica para obtener la ecuación 2-15:

$$\text{F} \cdot \text{Tasa de dosificación} = CL \cdot C_{ss} \quad \text{(ecuación 2-15)}$$

donde el valor de F está entre 0 y 1.

Velocidad de absorción

La velocidad de absorción puede ser importante con la administración de un fármaco en dosis única, como por ejemplo un medicamento inductor del sueño que debe actuar en un tiempo razonable, requiere enmarcar y alcanzar un nivel sanguíneo efectivo que se mantenga para lograr la duración adecuada. Sin embargo, con la dosificación periódica y repetida, la velocidad de absorción del fármaco no influye, en general, en su concentración plasmática media alcanzada en estado estable, siempre que el fármaco sea estable antes de ser absorbido; la tasa de absorción puede, sin embargo, influir en la terapia farmacológica. Si un fármaco se absorbe rápidamente (p. ej., una dosis administrada como un bolo intravenoso) y tiene un pequeño volumen "central", la concentración del fármaco inicialmente será alta. Luego caerá cuando el fármaco se distribuya a su volumen "final" (más grande) (véase figura 2-6B). Si el mismo fármaco se absorbe más lentamente (p. ej., mediante infusión lenta), se distribuirá una cantidad significativa del fármaco mientras se administra, y los picos de concentraciones máximas serán más bajos y ocurrirán más tarde. Las preparaciones orales de liberación controlada, en comparación con más formulaciones de liberación inmediata, están diseñadas para proporcionar una velocidad de absorción lenta y sostenida para producir menores fluctuaciones en el perfil de concentración plasmática-tiempo durante el intervalo de dosificación. Debido a que los efectos benéficos y no tóxicos de los fármacos se basan en el conocimiento de un rango ideal o deseado de concentración plasmática, mantener ese rango evitando grandes oscilaciones entre las concentraciones máximas y mínimas puede mejorar el resultado terapéutico.

CUADRO 2-2 ■ A pesar de una escasa absorción, algunos agentes con baja biodisponibilidad son efectivos por vía oral

El valor de F varía ampliamente para los medicamentos administrados por vía oral, y aún se puede lograr una terapia exitosa para algunos medicamentos con valores de F tan bajos como 0.03 (p. ej., etidronato y aliskireno). El aliskireno es el primer inhibidor directo de la renina aplicable por vía oral aprobado para el tratamiento de la hipertensión; su biodisponibilidad es 2.6%. El etidronato, un bisfosfonato utilizado para estabilizar la matriz ósea en el tratamiento de la enfermedad de Paget y la osteoporosis, tiene una biodisponibilidad igualmente baja de 0.03 lo que significa que sólo 3% del fármaco aparece en el torrente sanguíneo después de la administración oral. En estos casos, la terapia con administración oral sigue siendo útil, aunque la dosis administrada del fármaco por kilogramo de peso corporal es mayor que la que se administraría por inyección.

Farmacocinética no lineal

La farmacocinética no lineal (es decir, cambios en los parámetros de aclaramiento, volumen de distribución y el $t_{1/2}$ como una función de la dosis o concentración del fármaco) generalmente es causada por saturación de la unión a proteínas, el metabolismo hepático o el transporte renal activo del fármaco.

Unión a proteínas saturables

A medida que aumenta la concentración molar de pequeñas moléculas del fármaco, la fracción no unida a proteínas (fracción libre) finalmente también debe aumentar (debido a que todos los sitios de unión se saturan cuando las concentraciones del fármaco en el plasma están en el rengo de decenas a cientos de microgramos por mililitro). Para un fármaco que es metabolizado por el hígado con una baja proporción intrínseca de aclaramiento-extracción, la saturación de la unión a proteínas plasmáticas causará que tanto V como CL aumenten a medida que aumentan las concentraciones del fármaco y en consecuencia el $t_{1/2}$ puede permanecer constante (véase ecuación 2-14). Para tal fármaco, la, C_{ss} no aumentará linealmente a medida que lo haga la velocidad de administración del fármaco. Para los fármacos que se eliminan con altas relaciones intrínsecas de aclaramiento-extracción, la C_{ss} puede permanecer linealmente proporcional a la velocidad de administración del fármaco. En este caso, el aclaramiento hepático no cambiará, y el incremento de V aumentará el tiempo de la vida media de eliminación al reducir la fracción del fármaco total en el cuerpo que lleva la sangre al hígado por unidad de tiempo. La mayoría de los fármacos se encuentra entre estos dos extremos.

Eliminación saturable

En el caso de la eliminación saturable, la ecuación de Michaelis-Menten (véase ecuación 2-4) generalmente describe la falta de linealidad. Todos los procesos activos son sin duda saturables, pero parecerán ser lineales si los valores de las concentraciones de fármacos encontradas en la práctica son mucho menores que la K_m (cuadro 2-3). Cuando las concentraciones del fármaco exceden la K_m, se observan cinéticas no lineales. El metabolismo saturable causa que el metabolismo de primer paso de un fármaco administrado por vía oral sea menor de lo esperado [mayor *fracción (F) biodisponible*], lo que también resulta en una fracción mayor en la C_{ss} que en sí el aumento de la fracción correspondiente en la velocidad de administración del fármaco; básicamente, la tasa de entrada del fármaco en el sistema circulatorio excede la tasa máxima posible de metabolismo del fármaco, y la cinética de eliminación se convierte en orden cero. Las principales consecuencias de saturar el metabolismo o el transporte son opuestas a la saturación de la unión del fármaco a proteínas. La saturación de la unión a proteínas conducirá a un CL aumentado porque el CL incrementa a medida que asciende la concentración del fármaco, mientras que la saturación del metabolismo o el transporte puede disminuir el CL.

La C_{ss} se puede calcular sustituyendo la ecuación 2-4 (con C = C_{ss}) en la ecuación 2-3 y se resuelve para la concentración de estado estable (ecuación 2-16):

$$C_{ss} = \frac{\text{Tasa de dosificación} \cdot K_m}{v_m - \text{Tasa de dosificación}} \quad \text{(ecuación 2-16)}$$

A medida que la tasa de dosificación o dosis se aproxima a la tasa de eliminación máxima v_m, el denominador de la ecuación 2-16 se aproxima a cero, y la C_{ss} aumenta de manera desproporcionada. Como la saturación del metabolismo no debería tener ningún efecto sobre el volumen de distri-

CUADRO 2-3 ■ Metabolismo saturable: fenitoína

El anticonvulsivo fenitoína es un fármaco cuyo metabolismo puede saturarse con dosis que se encuentran en el rango terapéutico. Los factores que contribuyen a esto son el tiempo variable de la vida media y del aclaramiento de la fenitoína y una concentración efectiva que varía y puede saturar los mecanismos de eliminación, de modo que la C_{ss} puede saturar los mecanismos de eliminación o estar muy por encima o por debajo de la C_{ss} de saturación. La $t_{1/2}$ de la fenitoína es de 6-24 h. Para el aclaramiento, K_m (5-10 mg/L) se encuentra típicamente cerca del extremo inferior del rango terapéutico (10-20 mg/L). Para algunas personas, especialmente niños pequeños y recién nacidos tratados por convulsiones emergentes, la K_m puede ser tan baja como 1 mg/L. Considere un caso extremo de un adulto de 70 kg en el que la concentración objetivo (C_{ss}) es 15 mg/L, K_m = 1 mg/L, y la tasa de eliminación máxima, v_m (del Apéndice II) es de 5.9 mg/kg/día, o 413 mg/día/70 kg. Sustituyendo en la ecuación 2-16:

15 mg/L = (tasa de dosificación)(1 mg/L)/(413 mg/día – tasa de dosificación) tasa de dosificación o dosis = 387 mg/día

En este caso, la tasa de dosificación está justo por debajo de la capacidad de eliminación. Si la tasa de dosificación variara hacia arriba en un 10% (a 387 + 38.7 o ≈ 426 mg/día), la tasa de dosificación o dosis excedería la capacidad de eliminación en 13 mg/día y la C_p de fenitoína comenzaría un ascenso lento a niveles tóxicos. Por el contrario, si la tasa de dosificación o dosis variara hacia abajo en 10% (a 387-38.7 o ≈ 348 mg/día), la C_{ss} lograda sería de 5.4 mg/L, una reducción drástica a un nivel por debajo del rango terapéutico.

Considere una K_m más común, 8 mg/L, de modo que la C_{ss} deseada de 15 mg/L esté más lejos de saturar la capacidad de eliminación. En un sujeto de 70 kg de peso (v_m = 413 mg/día), estos datos requieren una tasa de dosificación o dosis de sólo 269 mg/día. Un aumento de esta tasa en 10% (a 296 mg/día) no saturaría la capacidad de eliminación, pero generaría un C_{ss} = 20.2 mg/L. Una variación descendente de 10% en la tasa de dosificación (a 242 mg/día) producirá una C_{ss} = 11.3 mg/L, una disminución mucho menos drástica que la anterior y aún en el rango terapéutico.

Teniendo en cuenta todas las variables, predecir y controlar la dosis con tanta precisión (<10% de error) puede ser difícil. Por tanto, para pacientes en los que el objetivo de la concentración de fenitoína es ≥10 veces la K_m, es común alternar entre terapia ineficaz y toxicidad, por lo que es esencial una monitorización cuidadosa, y una consulta farmacocinética para establecer o revisar la dosificación que puede ser apropiada.

Otros agentes que saturan el metabolismo cerca de sus concentraciones terapéuticas comúnmente empleadas incluyen la aspirina, la fluoxetina, el verapamilo y el etanol.

bución, el aclaramiento y la velocidad relativa de eliminación disminuyen a medida que aumenta la concentración; por tanto, la curva de tiempo log C_p es cóncava hacia abajo hasta que el metabolismo se desature de manera suficiente de modo que se observe la eliminación de primer orden (figura 2-8).

Por tanto, en la región donde se satura el metabolismo, el concepto de una constante como es el $t_{1/2}$ no es aplicable. Consecuentemente, cambiar la tasa de dosificación o dosis para un fármaco con metabolismo no lineal es difícil e impredecible porque el estado estable resultante se alcanza más lentamente y, lo que es importante, ocasiona efectos farmacológicos que no guardan proporción con las modificaciones realizadas en la tasa de dosificación.

La figura 2-8 compara los efectos de la cinética de eliminación de primer orden y de orden cero en parámetros farmacocinéticos importantes.

Diseño y optimización de los regímenes de dosificación

La ventana terapéutica

La intensidad del efecto de un fármaco está relacionada con su concentración (generalmente la C_p) por encima de una concentración efectiva mínima, mientras que la duración del efecto refleja el tiempo que el nivel del fármaco supera el valor de dicha concentración (figura 2-9). Estas consideraciones, en general, se aplican a los efectos de los fármacos tanto deseados como no deseados (adversos); como resultado, existe una *ventana terapéutica* que refleja un rango de concentración que proporciona eficacia sin toxicidad inaceptable. Después de la administración de una dosis única, un periodo de latencia precede al inicio del efecto del fármaco, después del cual la magnitud del efecto aumenta hasta un máximo y luego disminuye; si no se administra una dosis posterior, el efecto finalmente desaparece a medida que se elimina el fármaco. Este curso temporal refleja los cambios en la concentración del fármaco según lo determinado por la farmacocinética de su absorción, distribución y eliminación.

Se aplican consideraciones similares después de la dosificación múltiple asociada con la terapia a largo plazo, y determinan la cantidad y la frecuencia de la administración del fármaco para lograr un efecto terapéutico óptimo. *En general, el límite inferior del rango terapéutico de un fármaco es aproximadamente igual a la concentración del fármaco que produce aproximadamente la mitad del efecto terapéutico más grande posible, y el límite superior del rango terapéutico es tal que no más del 5-10% de los pacientes experimenta un efecto tóxico*. Para algunos fármacos, esto puede significar que el límite superior del rango no es más que el doble del límite inferior. Por supuesto, estas cifras pueden ser muy variables, y algunos pacientes pueden beneficiarse en gran medida de las concentraciones del fármaco que exceden el intervalo terapéutico, mientras que otros pueden sufrir toxicidad significativa a valores mucho más bajos (p. ej., con la digoxina).

Para un número limitado de fármacos, se puede medir fácilmente algún efecto del fármacos (p. ej., la presión sanguínea, glucosa en sangre) y puede usarse para optimizar la dosificación usando un enfoque de prueba y error. Incluso en un caso ideal, lo cierto es que surgen problemas cuantitativos, como la frecuencia con que se cambia la dosis y la cantidad. Estos generalmente se pueden resolver con simples reglas basadas en los princi-

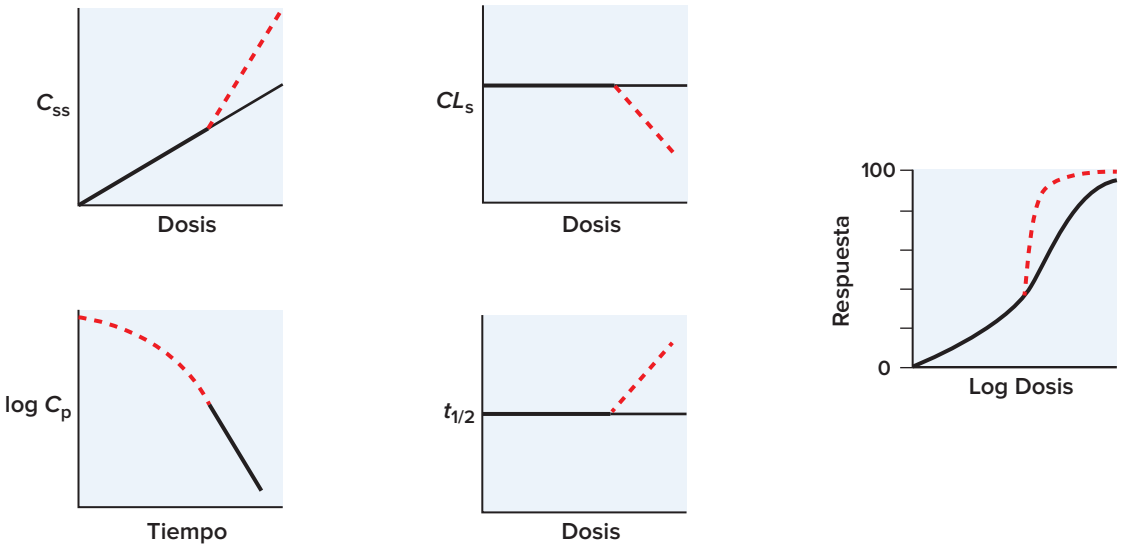


Figura 2-8 *Comparación de los parámetros farmacocinéticos con la eliminación de primer orden y de orden cero.* Las líneas negras representan las relaciones bajo la cinética de eliminación de primer orden. Las líneas rojas discontinuas indican los efectos de la transición a una región de eliminación saturada (cinética de orden cero).

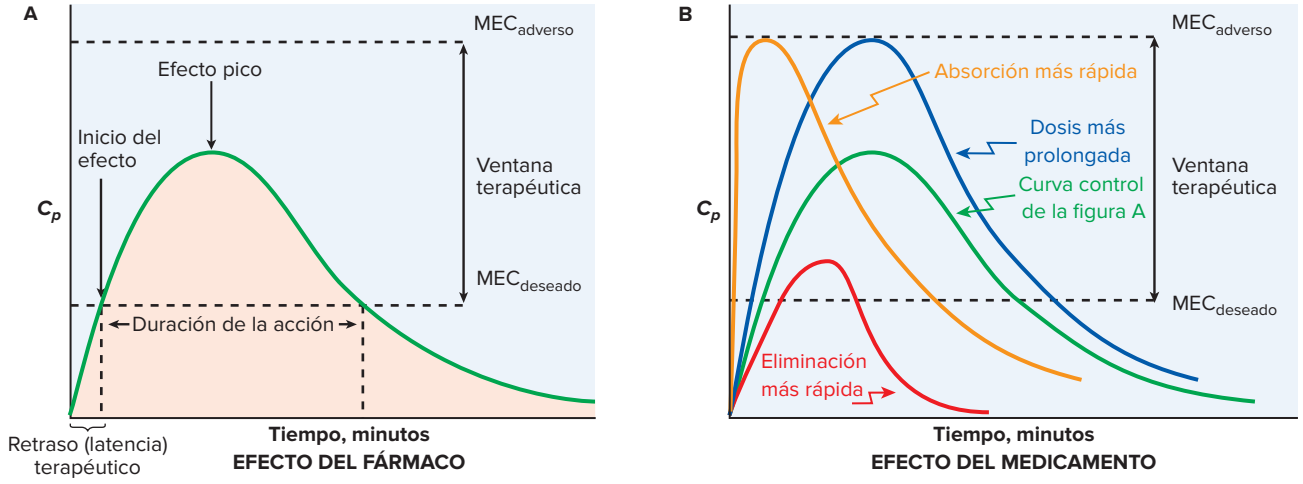


Figura 2-9 **A.** *Características temporales del efecto del fármaco y la relación con la ventana terapéutica (p. ej., dosis única, administración oral).* Hay un periodo de retraso antes de que la concentración del fármaco en plasma C_p exceda el MEC para el efecto deseado, $MEC_{deseado}$. Tras el inicio de la respuesta, la intensidad del efecto aumenta a medida que el fármaco continúa siendo absorbido y distribuido. Esto alcanza un pico, después del cual la eliminación del fármaco produce una disminución en la C_p y en la intensidad del efecto. El efecto desaparece cuando la concentración del fármaco cae por debajo del $MEC_{deseado}$. La duración de la acción de un fármaco está determinada por el periodo durante el cual las concentraciones superan el $MEC_{deseado}$. También existe un MEC para cada respuesta adversa ($MEC_{adverso}$), y si la concentración del fármaco excede esto, se producirá toxicidad. El objetivo terapéutico es obtener y mantener las concentraciones dentro de la ventana terapéutica para la respuesta deseada con un mínimo de toxicidad. La respuesta del fármaco por *debajo* del $MEC_{deseado}$ será subterapéutica; por encima del $MEC_{adverso}$, la probabilidad de toxicidad aumentará. El AUC (rojo pálido) se puede usar para calcular el aclaramiento (véase ecuación 2-7) para una cinética de eliminación de primer orden. El AUC también se usa como una medida de la biodisponibilidad (definida como 100% para un fármaco administrado por vía intravenosa). La biodisponibilidad es inferior al 100% para los fármacos administrados por vía oral, debido principalmente a la absorción incompleta y al metabolismo y eliminación de primer paso. El cambio de la dosificación del fármaco desplaza la curva hacia arriba o hacia abajo en la escala de la C_p y se usa para modular el efecto del fármaco, como se muestra en la figura B.
B. *Efectos de la absorción, eliminación y dosificación alteradas y el perfil temporal de una dosis única administrada por vía oral.* La curva verde negrita es la misma que la que se muestra en la figura A. El aumento de la dosis (*línea azul*) disminuye el periodo de latencia y prolonga la duración efectiva del fármaco, pero con el riesgo de aumentar la probabilidad de efectos adversos. A menos que el fármaco no sea tóxico (p. ej., penicilinas), aumentar la dosis no es una estrategia útil para extender la duración de la acción si el aumento pone el nivel del fármaco cerca del $MEC_{adverso}$. En su lugar, se debe administrar otra dosis de medicamento, programada para mantener las concentraciones dentro de la ventana terapéutica (véase figura 2-7). Una mayor velocidad de absorción de la dosis (línea naranja) reduce el periodo de latencia, conduce a una C_p máxima más alta que se alcanza en tiempo más reducido, pero da como resultado una duración de la acción farmacológica más corta (tiempo superior a $MEC_{deseado}$). El aumento de la tasa de eliminación de la dosis disminuye la C_p máxima y reduce el tiempo de $C_p > MEC_{deseado}$.

pios presentados (p. ej., cambiar la dosis en no más del 50% y no más a menudo que cada tres o cuatro vidas medias). Alternativamente, algunos fármacos tienen poca toxicidad relacionada con la dosis y, por lo general, se desea la máxima eficacia. En tales casos, las dosis muy por encima del promedio requerido asegurarán la eficacia (si esto es posible) y prolongarán la acción del fármaco. Tal estrategia de "dosis máxima" típicamente se usa para las penicilinas. Para muchos fármacos, sin embargo, los efectos son muy difíciles de medir (o el fármaco se administra para profilaxis), la toxicidad y la falta de eficacia son peligros potenciales, o el índice terapéutico es estrecho. En estas circunstancias, las dosis deben valorarse cuidadosamente, y la dosificación del fármaco está limitada por la toxicidad en lugar de la eficacia. Por tanto, el objetivo terapéutico es mantener los niveles de fármaco en estado estable dentro de la ventana terapéutica. Cuando no se conocen las concentraciones asociadas con este rango terapéutico deseado, es suficiente entender que la eficacia y la toxicidad dependen de la concentración y cómo la dosificación del fármaco y la frecuencia de administración afectan el nivel del fármaco. Sin embargo, para un pequeño número de fármacos para los cuales existe una pequeña diferencia (de 2 a 3 veces) entre las concentraciones que resultan en eficacia y toxicidad (p. ej., la digoxina, la teofilina, la lidocaína, los aminoglucósidos, la ciclosporina, el tacrolimús, el sirolimús, la warfarina y algunos anticonvulsivantes), se han definido un rango de concentración plasmática asociado con una terapia efectiva. En estos casos, se elige una concentración deseada (objetivo) en estado estable del fármaco (generalmente en el plasma) asociada con eficacia y toxicidad mínima, y se calcula una dosificación que se espera que logre este valor. Las concentraciones del fármaco se miden posteriormente, y la dosificación se ajusta si es necesario (se describe con más detalle en el capítulo).

Dosis de mantenimiento

En la mayoría de las situaciones clínicas, los fármacos se administran en una serie de dosis repetidas o en infusión continua para mantener una concentración de fármaco en estado estable o en equilibrio asociado con la ventana terapéutica. El cálculo de la dosis de mantenimiento apropiada es un objetivo principal en la terapéutica. Para mantener la concentración elegida en estado estable o concentración objetivo, la tasa de administración de fármaco se ajusta de modo que la velocidad de entrada sea igual a la de pérdida. Esta relación se expresa aquí en términos de la concentración deseada (ecuación 2-17)::

$$\text{Tasa de dosificación} = C_p \text{ objetivo} \cdot CL/F \qquad \text{(ecuación 2-17)}$$

Si el clínico elige la concentración deseada del fármaco en plasma y conoce la eliminación y la biodisponibilidad de ese fármaco en un paciente en particular, podrá calcular la dosis adecuada y el intervalo de dosificación apropiado (cuadro 2-4).

Intervalo de dosificación para dosis intermitentes

En general, las fluctuaciones marcadas en las concentraciones del fármaco entre las dosis intermitentes no son deseables. Si la absorción y la distribución fueran instantáneas, las fluctuaciones en las concentraciones del fármaco entre las dosis administradas en un intervalo de dosificación establecido se regirían por completo por el $t_{1/2}$ de eliminación del fármaco. Si el intervalo de dosificación t se eligiera para ser igual al $t_{1/2}$, entonces la fluctuación total sería del doble; esto a menudo es una variación tolerable. Consideraciones farmacodinámicas modifican este escenario. Si un fármaco es relativamente no tóxico, de manera que se puede tolerar fácilmente una concentración muchas veces superior a la necesaria para la terapia, se puede usar la estrategia de administrar dosis máxima, y el intervalo de dosificación puede ser mucho más prolongado que el $t_{1/2}$ de eliminación (por conveniencia). El $t_{1/2}$ de la amoxicilina es de aproximadamente 2 h, pero la dosificación cada 2 h sería poco práctica. En cambio, la amoxicilina a menudo se administra en grandes dosis cada 8 o 12 h.

Para algunos medicamentos con un rango terapéutico estrecho, puede ser importante estimar las concentraciones máximas y mínimas que se producirán para un intervalo de dosificación particular. La concentración mínima en estado estable $C_{ss,min}$ puede estar razonablemente determinada por la ecuación 2-18:

$$C_{ss,\,mín} = \frac{F \cdot \text{dosis} / V_{ss}}{1 - e^{-kT}} \cdot e^{-kT} \qquad \text{(ecuación 2-18)}$$

CUADRO 2-4 ■ Cálculo de la dosis de digoxina en insuficiencia cardiaca

La digoxina oral se debe usar como dosis de mantenimiento para "digitalizar" gradualmente a un paciente de 63 años con 84 kg de peso con insuficiencia cardiaca congestiva. Una concentración plasmática en estado estable de 0.7-0.9 ng/mL es seleccionada como objetivo conservador basado en el conocimiento previo de la acción del medicamento en pacientes con insuficiencia cardiaca para mantener los niveles en el rango de 0.5 a 1.0 ng/mL (Bauman *et al.*, 2006) o por debajo. El aclaramiento de creatinina de este paciente CL_{Cr} se da como 56 mL/min/84 kg; sabiendo que el aclaramiento de digoxina puede estimarse consultando la entrada de digoxina en el apéndice II: $CL = 0.88\ CL_{Cr} + 0.33$ mL/min/kg. Así,

$$CL = 0.88\ CL_{Cr} + 0.33 \text{ mL/min/kg}$$
$$= 0.88 \times 56/84 + 0.33 \text{ mL/min/kg}$$
$$= 0.92 \text{ mL/min/kg}$$

Para este paciente de 84 kg de peso:

$$CL = (84 \text{ kg})(0.92 \text{ mL/min/kg}) = 77 \text{ mL/min} = 4.6 \text{ L/h}$$

Sabiendo que la biodisponibilidad oral de la digoxina es 70% ($F = 0.7$) y con una C_p objetivo de 0.75 ng/mL, se puede usar la ecuación 2-17 para calcular una tasa de dosificación o dosis apropiada para este paciente de 84 kg de peso:

$$\text{Tasa de dosificación} = C_p \text{ blanco} \cdot CL/F$$
$$= [0.75 \text{ ng/mL} \times 77 \text{ mL/min}] \div [0.7] = 82.5 \text{ ng/min}$$
$$\text{u } 82.5 \text{ ng/min} \times 60 \text{ min/h} \times 24 \text{ h/d} = 119 \text{ µg/d}$$

En la práctica, la tasa de dosificación o dosis se redondea al tamaño de dosificación oral más cercano, 0.125 mg/d, lo que daría como resultado una C_{ss} de 0.79 ng/mL ($0.75 \times 125/119$ o usando la ecuación 2-15). La digoxina es un ejemplo bien caracterizado de un fármaco que es difícil de administrar, tiene un índice terapéutico bajo (≈2-3) y un gran coeficiente de variación para la ecuación de aclaramiento en pacientes con insuficiencia cardiaca (52%); el nivel sanguíneo efectivo en un paciente puede ser tóxico o ineficaz en otro. Por tanto, es esencial controlar el estado clínico de los pacientes (edema en los tobillos nuevo o aumentado, incapacidad para dormir en el decúbito, disminución de la tolerancia al ejercicio), ya sea por seguimiento domiciliario o consultas periódicas al médico, para evitar resultados adversos (véase capítulo 29).

CUADRO 2-5 ■ Estimación de los niveles sanguíneos máximos y mínimos de digoxina

En el paciente de 84 kg de peso con insuficiencia cardiaca congestiva discutido en el cuadro 2-4, se calculó una dosis de mantenimiento oral de 0.125 mg de digoxina por 24 h para lograr una concentración plasmática promedio de 0.79 ng/mL durante el intervalo de dosificación. La digoxina tiene un índice terapéutico estrecho, y los niveles plasmáticos ≤1.0 ng/mL generalmente se asocian con eficacia y toxicidad mínima. ¿Cuáles son las concentraciones plasmáticas máxima y mínima asociadas con este régimen? Esto primero requiere una estimación del volumen de distribución de digoxina basado en datos farmacocinéticos (Apéndice II).

$$V_{ss} = 3.12\ CL_{Cr} + 3.84 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$= 3.12 \times (56/84) + 3.84 \text{ L} \cdot \text{kg}^{-1}$$
$$= 5.92 \text{ L/kg}$$

o 497 L en este paciente de 84 kg de peso.

La combinación de este valor con el del aclaramiento de digoxina proporciona una estimación del $t_{1/2}$ de eliminación de la digoxina en el paciente (ecuación 2-14).

$$t_{1/2} = 0.693\ V_{ss}/CL$$
$$= \frac{0.693 \times 497 \text{ L}}{4.6 \text{ L/h}} = 75 \text{ h} = 3.1 \text{ días}$$

En consecuencia, la tasa constante fraccionaria de eliminación k es igual a 0.22 día^{-1} (0.693/3.1 días). Entonces, se pueden predecir las concentraciones máximas y mínimas de la digoxina en plasma, según el intervalo de dosificación. Con $T = 1$ día (es decir, 0.125 mg administrados todos los días),

$$C_{ss,máx} = \frac{F \cdot \text{dosis}/V_{ss}}{1 - e^{-kT}} \qquad \text{(ecuación 2-19)}$$
$$= \frac{0.7 \times 0.125 \text{ mg}/497 \text{ L}}{0.2}$$
$$= 0.88 \text{ ng/m L } (\sim 0.9 \text{ ng/mL})$$

$$C_{ss,mín} = C_{ss,máx} \cdot e^{-kt} \qquad \text{(ecuación 2-20)}$$
$$= (0.88 \text{ ng/mL})(0.8) = 0.7 \text{ ng/mL}$$

Por tanto, las concentraciones plasmáticas fluctuarían mínimamente alrededor de la concentración de estado estable de 0.79 ng/mL, dentro del rango terapéutico recomendado de 0.5-1.0 ng/mL.

Donde k es igual a 0.693 dividido entre la $t_{1/2}$ en plasma clínicamente relevante, y T es el intervalo de dosificación. El término e^{-kT} es la fracción de la última dosis (corregida para la biodisponibilidad) que permanece en el cuerpo al final de un intervalo de dosificación.

Para los fármacos administrados por vía oral que siguen una cinética multiexponencial, la estimación de la concentración máxima en estado estable $C_{ss,max}$ involucra un conjunto de parámetros para la distribución y la absorción (cuadro 2-5). Si se ignoran estos términos para la administración oral múltiple, se puede estimar fácilmente una concentración máxima en estado estable omitiendo el término e^{-kT} en el numerador de la ecuación 2-18 (véase ecuación 2-19 en cuadro 2-5). Debido a que es una estimación aproximada, la concentración máxima prevista de la ecuación 2-19 será mayor que la observada realmente.

Dosis de carga

Como se señaló, la administración repetida de un fármaco con más frecuencia que su completa eliminación dará como resultado su acumulación en un o alrededor de un nivel de concentración estable (véase figura 2-7). Cuando se administra una dosificación constante, alcanzar un nivel de fármaco en estado estable (la concentración terapéutica deseada) requerirá cuatro a cinco tiempos de vida media de eliminación. Este periodo puede ser demasiado largo cuando el tratamiento exige una respuesta terapéutica más inmediata. En tal caso, se puede emplear una *dosis de carga*, una o una serie de dosis administradas al inicio de la terapia con el propósito de alcanzar la concentración objetivo rápidamente. La dosis de carga se calcula como

$$\text{Dosis de carga} = C_p \text{ objetivo} \cdot V_{ss}/F \qquad \text{(ecuación 2-21)}$$

Considere el caso para el tratamiento de arritmias con lidocaína, por ejemplo la $t_{1/2}$ de la lidocaína es generalmente de 1-2 h. Las arritmias que aparecen después del infarto del miocardio pueden ser potencialmente mortales y no se puede esperar cuatro tiempos medios (4-8 h) para lograr una concentración terapéutica de lidocaína mediante la infusión del fármaco a la velocidad requerida para alcanzar esta concentración. Por tanto, el uso de una dosis de carga de lidocaína en la unidad de cuidados coronarios es estándar.

El uso de una dosis de carga también tiene desventajas significativas. Primero, el individuo muy sensible puede estar expuesto abruptamente a una concentración tóxica de un medicamento que puede tardar mucho tiempo en disminuir (es decir, larga $t_{1/2}$). Las dosis de carga tienden a ser grandes y, a menudo, se administran por vía parenteral y con rapidez; esto puede ser particularmente peligroso si se producen efectos tóxicos como resultado de las acciones del medicamento en sitios que están en equilibrio rápido con el plasma. Esto ocurre porque la dosis de carga calculada sobre la base del V_{ss} posterior a la distribución de medicamentos se limita al principio dentro del volumen de distribución "central" inicial y más pequeño. Por tanto, generalmente es aconsejable dividir la dosis de carga en varias dosis fraccionadas más pequeñas que se administran durante un periodo (cuadro 2-6). Alternativamente, la dosis de carga debe administrarse como una infusión intravenosa continua durante un periodo usando bombas de infusión computarizadas.

CUADRO 2-6 ■ Una dosis de carga de digoxina

En el paciente de 84 kg de peso descrito previamente, la acumulación de digoxina en un nivel de estado estable efectivo fue gradual cuando se administró una dosis diaria de mantenimiento de 0.125 mg (durante al menos 12.4 días, basado en $t_{1/2}$ = 3.1 días). Se podría obtener una respuesta más rápida (si se considera necesario) utilizando una estrategia de dosis de carga y la ecuación 2-21. Elegir una C_p objetivo de 0.9 ng/mL (la $C_{ss,máx}$ calculada en el cuadro 2-5 e inferior al máximo recomendado de 1.0 ng/mL):

$$\text{Dosis de carga} = 0.9 \text{ ng} \cdot \text{mL}^{-1} \times 497 \text{ L}/0.7 = 639 \text{ µg}$$

Usando tamaños de dosificación estándar, se usaría una dosis de carga de 0.625 mg administrada en dosis divididas. Para evitar la toxicidad, esta dosis de carga oral se administraría como una dosis inicial de 0.25 mg seguida de una dosis de 0.25 mg, 6-8 h más tarde, con una monitorización cuidadosa del paciente, y la dosis final de 0.125 mg administrada con otras 6-8 h más tarde.

Monitorización de fármacos terapéuticos

El uso principal de las concentraciones medidas de los fármacos (en estado estable) es afinar la estimación de *CL/F* para el paciente que se está tratando, utilizando la ecuación 2-15 reorganizada como:

$$CL/F_{\text{paciente}} = \text{Tasa de dosificación}/C_{ss} \text{ (medida)} \qquad \text{(ecuación 2-22)}$$

La nueva estimación de *CL/F* puede usarse en la ecuación 2-17 para ajustar la dosis de mantenimiento para lograr la concentración objetivo deseada (cuadro 2-7).

Deben tenerse en cuenta los detalles prácticos asociados con la monitorización terapéutica de los medicamentos. El primero de ellos se refiere al tiempo de muestreo para la medición de la concentración del fármaco

El propósito del muestreo durante el supuesto estado estable es modificar la estimación de *CL/F* y, por tanto, la elección de la dosis. Las concentraciones tempranas posteriores a la absorción no reflejan el aclaramiento; ellas están determinadas principalmente por la velocidad de absorción, el volumen de distribución "central" (en lugar del estado estable) y la tasa de distribución, los cuales son características farmacocinéticas de prácticamente ninguna relevancia en la elección de la dosis de mantenimiento a largo plazo. Cuando la meta de la medición es el ajuste de la dosificación, la muestra debe tomarse justo antes de la siguiente dosis planificada, cuando la concentración esté a su mínimo.

CUADRO 2-7 ■ Ajuste de la dosis en estado estable

Si un fármaco sigue una cinética de primer orden, las concentraciones promedio, mínima y máxima en estado estable están linealmente relacionadas con la dosis y la tasa de dosificación (véanse ecuaciones 2-15, 2-18 y 2-19). Por tanto, la relación entre las concentraciones medidas y deseadas se pueden utilizar para ajustar la dosis, de acuerdo con los tamaños de dosis disponibles:

$$\frac{C_{ss}\text{(medida)}}{C_{ss}\text{(pronosticada)}} = \frac{\text{Dosis (previa)}}{\text{Dosis (nueva)}} \qquad \text{(ecuación 2-23)}$$

Considere, por ejemplo, al paciente previamente descrito que recibió 0.125 mg de digoxina cada 24 h. Si se encontró que la concentración mínima (valle) medida en el estado estable era de 0.35 ng/mL en lugar del nivel predicho de 0.7 ng/mL, un cambio apropiado y práctico en el régimen de dosificación sería incrementar la dosis diaria en 0.125 mg para 0.25 mg de digoxina al día.

Si no está claro, si se están logrando concentraciones eficaces de fármaco, una muestra tomada poco después de una dosis puede ser útil. Por otro lado, si una preocupación es si un aclaramiento bajo (como en la insuficiencia renal) puede causar acumulación de fármaco, las concentraciones medidas justo antes de la siguiente dosis revelarán tal acumulación y son considerablemente más útiles para este propósito que el conocimiento de la concentración máxima.

Se recomienda la determinación de concentraciones máximas y mínimas. Estos dos valores pueden ofrecer una imagen más completa del comportamiento del fármaco en un paciente específico (particularmente si se obtienen durante más de un periodo de dosificación) y pueden respaldar mejor el modelado farmacocinético para ajustar el tratamiento.

Cuando se administra una dosificación constante, el estado estable se alcanza después de cuatro a cinco vidas medias de eliminación. Si se obtiene una muestra demasiado pronto después de comenzar la dosificación, no reflejará este estado como tampoco el aclaramiento o eliminación del fármaco con precisión. Sin embargo, para fármacos tóxicos, si el muestreo se retrasa hasta el estado estable, el daño puede haberse realizado. En tales casos, la primera muestra debe tomarse después de dos $t_{1/2}$, suponiendo que no se haya administrado una dosis de carga. Si la concentración rebasa 90% de la concentración esperada en estado estable, la tasa de dosificación a la dosis debe reducirse a la mitad, . Si una medición en el tiempo equivalente a dos vidas medias excede la concentración objetivo, entonces, la dosis se reduce a la mitad nuevamente. Si la primera concentración no es demasiado alta, la tasa de dosificación inicial continúa; incluso si la concentración es inferior a la esperada, generalmente es razonable esperar al logro del estado estable en otras dos $t_{1/2}$ estimadas y luego proceder a ajustar la dosificación como se describe en el cuadro 2-7.

Agradecimientos: *Grant R. Wilkinson, Leslie Z. Benet, Deanna L. Kroetz y Lewis B. Sheiner quienes contribuyeron a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Bibliografía

Bauman JL, *et al*. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med* **2006**;*166*:2539–2545.

Bera RB. Patient outcomes within schizophrenia treatment: a look at the role of long-acting injectable antipsychotics. *J Clin Psychiatry* **2014**; *75*(suppl 2):30–33.

Calias P, *et al*. Intrathecal delivery of protein therapeutics to the brain: a critical reassessment. *Pharmacol Ther,* **2014**;*144*:114–122.

Guner OF, Bowen JP.Pharmacophore modeling for ADME.*Curr Top Med Chem* **2013**;*13*:1327–1342.

Imberti R, *et al*. Intraventricular or intrathecalcolistin for the treatment of central nervous system infections caused by multidrug-resistant gram-negative bacteria. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2014**;*12*:471–478.

Perletti G, *et al*. Enhanced distribution of fourth-generation fluoroquinolones in prostatic tissue. *Int J Antimicrob Agents* **2009**;*33*:206–210.

Ramamoorthy A, *et al*. Racial/ethnic differences in drug disposition and response: review of recently approved drugs. *Clin Pharmacol Ther* **2015**;*97*:263–273.

Rowe H, *et al*. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* **2015**;*24*:1–20.

Sen S, *et al*. Complications after unintentional intra-arterial injection of drugs: risks, outcomes, and management strategies. *Mayo Clin Proc* **2005**;*80*:783–795.

Spector R, *et al*. A balanced view of choroid plexus structure and function: focus on adult humans. *Exp Neurol* **2015**;*267*:78–86.

Suetsugu S, *et al*. Dynamic shaping of cellular membranes by phospholipids and membrane-deforming proteins. *Physiol Rev* **2014**;*94*:1219–1248.

Tran TH, *et al*. Drug absorption in celiac disease. *Am J Health Syst Pharm* **2013**;*70*:2199–2206.

Yohan D, Chithrani BD. Applications of nanoparticles in nanomedicine. *J Biomed Nanotechnol* **2014**;*10*:2371–2392.

Zhang G, *et al*. Web resources for pharmacogenomics. *Genomics Proteomics Bioinformatics* **2015**;*13*:51–54.

Capítulo 3

Farmacodinámica: mecanismos moleculares de la acción de los fármacos

Donald K. Blumenthal

CONCEPTOS FARMACODINÁMICOS

- Receptores fisiológicos
- Especificidad de las respuestas a los fármacos
- Relaciones estructura-actividad y diseño de fármacos
- Aspectos cuantitativos de las interacciones de los fármacos con los receptores
- Variabilidad farmacodinámica: farmacodinamia individual y poblacional

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

- Receptores que afectan las concentraciones de ligandos endógenos
- Receptores de fármacos asociados con procesos extracelulares
- Receptores utilizados por agentes antiinfecciosos
- Receptores que regulan el medio iónico
- Vías intracelulares activadas por receptores fisiológicos
- Familias estructurales y funcionales de los receptores fisiológicos
- Vías de la apoptosis y de autofagia
- Desensibilización del receptor y regulación de los receptores
- Enfermedades resultantes de la disfunción del receptor y su vía
- Sistemas fisiológicos integradores de señales múltiples

VÍAS DE SEÑALIZACIÓN Y ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS

Conceptos farmacodinámicos

La *farmacodinámica* es el estudio de los efectos bioquímicos, celulares y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción. Los efectos de la mayoría de los fármacos son el resultado de su interacción con los componentes macromoleculares del organismo. El término *receptor* de fármaco o *blanco* de fármaco se refiere a la macromolécula celular o el complejo macromolecular con el cual el fármaco interactúa para obtener una respuesta celular o sistémica. Los fármacos comúnmente alteran la velocidad o magnitud de una respuesta celular intrínseca o fisiológica en lugar de crear respuestas nuevas. Los receptores de fármacos a menudo se localizan en la superficie de las células, pero también pueden ubicarse en compartimentos intracelulares específicos como el núcleo, o en el compartimento extracelular como en el caso de los fármacos que tienen como blanco a los factores de la coagulación y a los mediadores inflamatorios. Muchos fármacos también interactúan con *aceptores* (p. ej., la albúmina sérica), entidades que no causan ningún cambio directo en la respuesta bioquímica o fisiológica, pero que pueden alterar la farmacocinética de un fármaco.

Un gran porcentaje de los nuevos medicamentos aprobados en los últimos años son *biológicos terapéuticos*, incluidas las enzimas genéticamente modificadas y los anticuerpos monoclonales. Más allá del concepto tradicional de un fármaco están los virus y microorganismos genéticamente modificados. Un agente aprobado en fecha reciente para el tratamiento del melanoma es un virus oncolítico del herpes modificado genéticamente que se inyecta en tumores que no se pueden extirpar por completo mediante cirugía. Los *productos de la terapia génica* que usan virus como vectores para reemplazar las mutaciones genéticas que originan enfermedades mortales y debilitantes, ya han sido aprobados en China y Europa. La próxima generación de productos de terapia génica serán aquellos capaces de editar el genoma blanco con el uso de oligonucleótidos antisentido y RNAi, y con la liberación del sistema de edición genética CRISPR/Cas9 mediante el empleo de virus o microorganismos genéticamente modificados. Estos nuevos agentes tendrán propiedades farmacológicas que son claramente diferentes de los fármacos tradicionales de moléculas pequeñas.

Receptores fisiológicos

Muchos receptores de fármacos son proteínas que normalmente sirven como receptores para ligandos reguladores endógenos. Estos blancos de fármacos se denominan *receptores fisiológicos.* Los fármacos que se unen a los receptores fisiológicos e imitan a los efectos reguladores de los compuestos de señalización endógenos se denominan *agonistas*. Si el fármaco se une al mismo *sitio de reconocimiento* que el agonista endógeno, se dice que el fármaco es un *agonista primario*. Los *agonistas alostéricos* (*alotrópicos*) se unen a una región diferente del receptor, denominada sitio alostérico o *alotrópico*. Los fármacos que bloquean o reducen la acción de un agonista se denominan *antagonistas*. El antagonismo generalmente resulta de la competencia con un agonista por el mismo sitio o superposición en el receptor (una *interacción sintópica*), pero también puede ocurrir al interactuar con otros sitios del receptor (*antagonismo alostérico*), al combinarse con el agonista (*antagonismo químico*), o por el *antagonismo funcional* al inhibir indirectamente los efectos celulares o fisiológicos del agonista. Los agentes que son sólo parcialmente efectivos como agonistas se denominan *agonistas parciales*. Muchos receptores exhiben alguna actividad constitutiva en ausencia de un ligando regulador; los fármacos que estabilizan a dichos receptores en una conformación inactiva se denominan *agonistas inversos* (figura 3-1) (Kenakin, 2004; Milligan, 2003). En presencia de un agonista completo, los agonistas parciales e inversos se comportarán como antagonistas competitivos.

Especificidad de las respuestas a los fármacos

La fuerza de la interacción reversible entre un fármaco y su receptor medida por la **constante de disociación** se define como la *afinidad* de uno por el otro. (Por tradición, sólo en raras ocasiones se usará el inverso de la constante de disociación, es decir, la constante de asociación, aunque ambos contienen la misma información). Tanto la *afinidad* de un fármaco por su receptor como su *actividad intrínseca* están determinadas por *su estructura química*. La estructura química de un fármaco también contribuye a su *especificidad*. Un medicamento que interactúa con un solo tipo de receptor que se expresa en sólo un número limitado de células diferenciadas exhibirá alta especificidad. Por el contrario, un fármaco que actúa sobre un receptor expresado en todo el cuerpo exhibirá efectos generalizados.

Muchos medicamentos clínicamente importantes exhiben una amplia (baja) especificidad porque interactúan con múltiples receptores en diferentes tejidos. Tan amplia especificidad podría no sólo mejorar la utilidad clínica de un fármaco sino también, contribuir a un espectro de efectos secundarios adversos debido a las interacciones fuera del blanco. Un ejemplo de un medicamento que interactúa con múltiples receptores es la *amiodarona*, un agente utilizado para tratar las arritmias cardiacas. La amiodarona también posee varias toxicidades graves, algunas de las cuales son causadas por la similitud estructural del medicamento con la hormona tiroidea y, como resultado, su capacidad para interactuar con los receptores nucleares tiroideos. Los efectos terapéuticos y las toxicidades de la amiodarona también pueden estar mediados por interacciones con receptores que están pobremente caracterizados o son desconocidos.

Algunos medicamentos se administran como mezclas racémicas de estereoisómeros. Los estereoisómeros pueden mostrar diferentes propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas. Por ejemplo, el medicamento antiarrítmico *sotalol* se prescribe como una mezcla racémica; los enantiómeros D y L son equipotentes como los bloqueadores de los canales del K^+, pero el enantiómero L es un antagonista betaadrenérgico mucho más potente (véase capítulo 30). Un fármaco puede tener múltiples mecanismos

Abreviaturas

AAV: (*adeno-associated virus*) Virus adenoasociado
AC: (*adenylyl cyclase*) Adenilil ciclasa
ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina
ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
AChE: (*acetylcholinesterase*) Acetilcolinesterasa
AKAP: (*A-kinase anchoring protein*) Proteína de fijación de cinasa A
AMPA: (α *-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*) Ácido propiónico α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol
AngII: (*angiotensin II*) Angiotensina II
ANP: (*atrial natriuretic peptide*) Péptido natriurético auricular
Apaf-1: (*apoptotic activating protease factor 1*) Factor 1 de la proteasa activadora de la apoptosis
ASO: (*antisense oligonucleotide*) Oligonucleótido antisentido
ATG: (*autophagy gene*) Gen de la autofagia
AT_1R: (AT_1 *receptor*) Receptor de angiotensina 1
BNP: (*brain natriuretic peptide*) Péptido natriurético cerebral
cAMP: (*cyclic adenosine monophosphate*) Monofosfato de adenosina cíclico
cAMP-GEF: (*cAMP-guanine exchange factor*) cAMP-factor intercambiador de nucleótido de guanina
cGMP: (*cyclic guanosine monophosphate*) Monofosfato de guanosina cíclico
CNG: (*cyclic nucleotide gated channel*) Canal activado por nucleótidos cíclicos
CNP: (*C-type natriuretic peptide*) Péptido natriurético tipo C
CREB: (*cAMP response element binding protein*) Proteína de unión a elementos de respuesta al cAMP
CRISPR/Cas9: (*clustered regularly interspersed short palindromic repeats/ CRISPR-associated protein 9*) Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente interespaciadas)/proteína 9 asociada CRISPR
DA: (*dopamina*) Dopamina
DAG: (*diacylglycerol*) Diacilglicerol
DMD: (*duchenne muscular dystrophy*) Distrofia muscular de Duchenne
DRAM: (*damage-regulated autophagy modulator*) Modulador de la autofagia regulado por daño
4EBP: (*eukaryotic initiation factor 4e (eif-4E)-binding protein*) Proteína de unión del factor de iniciación eucariótico 4e (eif-4E)
EC_{50}: (*half-maximally effective concentration*) La mitad de la concentración efectiva máxima
EGF: (*epidermal growth factor*) Factor de crecimiento epidérmico
eNOS: (*Endothelial NOS [NOS3]*) Sintasa de óxido nítrico endotelial (NOS3)
EPAC: (*exchange protein activated by cAMP*) Proteína de intercambio activada por cAMP
FADD: (*fas-associated death domain*) Dominio de muerte asociado a Fas
FGF: (*fibroblast growth factor*) Factor de crecimiento de fibroblastos
FKBP12: (*immunophilin target (binding protein) for tacrolimus) (FK506)* Blanco de inmunofilina (proteína de unión) para tacrolimús (FK506)
FXR: (*farnesoid X receptor*) Receptor X de farnesoide
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GAP: (*GTPase-activating protein*) Proteína activadora de GTPasa
GC: (*guanylyl cyclase*) Guanilil ciclasa
GEF: (*guanine nucleotide exchange factor*) Factor de intercambio de nucleótidos de guanina
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*G proteincoupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
GRK: (*GPCR kinase*) Cinasa GPCR
HCN: (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotidegated channel*) Canal controlado por nucleótido cíclico activado por hiperpolarización
HRE: (*hormone response element*) Elemento de respuesta hormonal
5HT: (*serotonin*) Serotonina
IGF1R: (*insulinlike growth factor 1 receptor*) Receptor del factor de crecimiento 1 similar a la insulina
IKK: (*IκB kinase*) Cinasa IκB
iNOS: (*inducible NOS [NOS2]*) Sintasa de óxido nítrico inducible (NOS2)
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trifosfato de inositol
IRAK: (*interleukin-1 receptor-associated kinase*) Cinasa asociada al receptor de interleucina-1
Jak: (*Janus kinase*) Cinasa de Janus
JNK: (*c-Jun N-terminal kinase*) Cinasa c-Jun N-terminal
K_{ATP}: (*ATP-dependent K^+ channel*) Canal de K^+ dependiente de ATP
Ki: (*affinity of a competitive antagonist*) Afinidad de un antagonista competitivo
LBD: (*ligand-binding domain*) Dominio de unión al ligando
LDLR: (*low-density lipoprotein receptor*) Receptor de lipoproteína de baja densidad
LXR: (*liver X receptor*) Receptor hepático X
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoamino oxidasa
MAPK: (*mitogen-activated protein kinase*) Proteína cinasa activada por mitógeno
MHC: (*major histocompatibility complex*) Complejo mayor de histocompatibilidad
MLCK: (*myosin light chain kinase*) Cinasa de cadena ligera de miosina
mTOR: (*mammalian target of rapamycin*) Blanco de células mamíferas de la rapamicina
MyD88: (*myeloid differentiation protein 88*) Proteína de diferenciación mieloide 88
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NF-κB: (*nuclear factor kappa B*) Factor nuclear kappa B
NGF: (*nerve growth factor*) Factor de crecimiento nervioso
NGG: (*5′-[any Nucleotide]-Guanosine-Guanosine-3′*) 5′-(cualquier nucleótido)-guanosina-guanosina-3′
NMDA: [*N-methyl-D-aspartate*] *N*-metil-D-aspartato
nmDMD: (*nonsense mutation Duchenne muscular dystrophy*) Mutación sin sentido de la distrofia muscular de Duchenne
nNOS: (*neuronal NOS [NOS1]*) Sintasa de óxido nítrico neuronal (NOS1)
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NOS: (*NO synthase*) Sintasa de óxido nítrico
NPR-A: (*ANP receptor*) Receptor ANP
NPR-B: (*natriuretic peptide B receptor*) Receptor del péptido natriurético B
NPR-C: (*natriuretic peptide C receptor*) Receptor del péptido natriurético C
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Fármaco antiinflamatorio no esteroideo
PDE: (*cyclic nucleotide phosphodiesterase*) Fosfodiesterasa de nucleótido cíclico
PAM: (*protospacer-adjacent motif*) Motivo adyacente al protoespaciador
PDGF: (*platelet-derived growth factor*) Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PDGF-R: (*PDGR receptor*) Receptor de PDGR
PI3K: (*phosphatidylinositol 3-kinase*) Cinasa-3 de fosfatidilinositol 3
PIP_3: (*phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*) 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol
PK_: (*protein kinase_[e.g., PKA]*) Proteína cinasa (p. ej., PKA)
PKB: (*protein kinase B [also known as Akt]*) Proteína cinasa B (también conocida como Akt)
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
PPAR: (*peroxisome proliferator-activated receptor*) Receptor activado por proliferador de peroxisoma
RGS: (*regulator of G protein signaling*) Regulador de señalización de proteína G
RIP1: (*receptor interacting protein 1*) Proteína que interactúa con el receptor 1
RISC: (*RNA-induced silencing complex*) Complejo de silenciamiento inducido por RNA
RNAi: (*RNA interference*) Interferencia de RNA
RXR: (*retinoic acid receptor*) Receptor de ácido retinoico
SERCA: (*SR Ca^{2+}-ATPase*) SR Ca^{2+}-ATPasa
sGC: (*soluble guanylyl cyclase*) Guanilil ciclasa soluble
sgRNA: (*single "guide" RNA*) RNA de "guía" simple
siRNA: (*small interfering RNA*) ARN pequeño de interferencia
S6K: (*S6 kinase*) Cinasa S6
SMAC: (*second mitochondria-derived activator of caspase*) Segundo activador de caspasa derivado de la mitocondria
SMC: (*smooth muscle cell*) Célula muscular lisa
SR: (*sarcoplasmic reticulum*) Retículo sarcoplásmico
STAT: (*signal transducer and activator of transcription*) Transductor de señal y activador de la transcripción
TAK1: (*transforming growth factor β-activated kinase 1*) Cinasa-1 activada por el factor de crecimiento transformante β
TCR: (*t cell receptor*) Receptor de célula T
TGF-β: (*transforming growth factor* β) Factor de crecimiento transformante β
TLR: (*toll-like receptor*) Receptor tipo Toll
TNF-α: (*tumor necrosis factor* α) Factor de necrosis tumoral α
TRADD: (*TNF receptor–associated death domain*) Dominio de muerte asociado al receptor de TNF
TRAF: (*TNF receptor-associated factor*) Factor asociado al receptor de TNF
TRAIL: (*TNF-related apoptosis-inducing ligand*) Ligando de inducción de apoptosis relacionado con TNF
TRP: (*transient receptor potential*) Potencial de receptor transitorio
VEGF: (*vascular endothelial growth factor*) Factor de crecimiento endotelial vascular

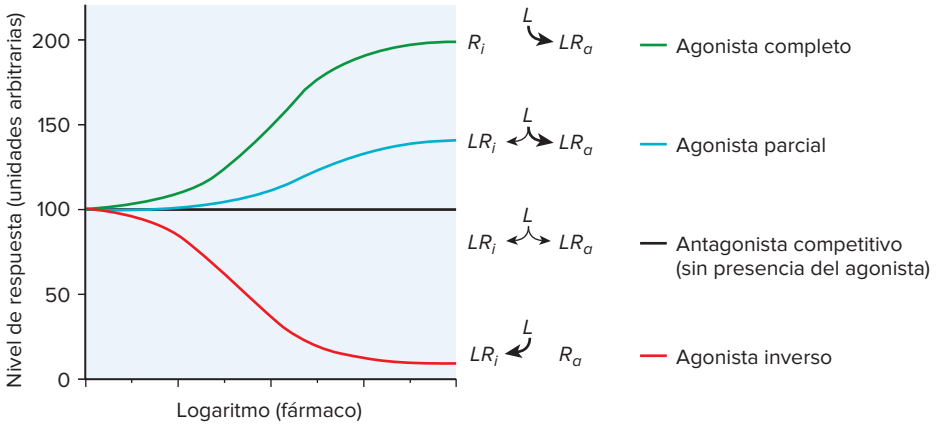


Figura 3-1 ***Regulación de la actividad de un receptor con fármacos de conformación selectiva.*** En este modelo, el receptor *R* puede existir en conformaciones activas (R_a) e inactivas (R_i), y los fármacos unidos a uno, o al otro o a ambos estados de *R* que pueden influir en el equilibrio de las dos formas de *R* y en el efecto neto de los eventos controlados por el receptor. La ordenada es la actividad del receptor producido por R_a, que es la conformación del receptor activo (p. ej., la estimulación de AC por un receptor adrenérgico β activado). Si un fármaco *L* se une selectivamente a R_a, producirá una respuesta máxima. Si *L* tiene la misma afinidad por R_i y R_a, no perturbará el equilibrio entre ellos y no tendrá efecto en la actividad neta; *L* aparecería como un antagonista competitivo si bloquea un sitio de unión de un agonista (véase figura 3-4). Si el fármaco se une selectivamente a R_i, entonces la influencia neta y la cantidad de R_a disminuirán. Si *L* puede unirse al receptor en una conformación activa R_a, pero también se une al receptor inactivo R_i con menor afinidad, el fármaco producirá una respuesta parcial; *L* será un agonista parcial. Si existe suficiente R_a para producir una respuesta basal elevada en ausencia de ligando (actividad constitutiva independiente del agonista), y *L* se une a R_i, entonces esa actividad basal se inhibirá; *L* entonces será un agonista inverso. Los agonistas inversos se unen de modo selectivo a la forma inactiva del receptor y desplazan el equilibrio de conformación hacia el estado inactivo. En los sistemas que no son constitutivamente activos, los agonistas inversos se comportarán como antagonistas competitivos, lo que ayuda a explicar que las propiedades de los agonistas inversos y el número de tales agentes, antes descritos como antagonistas competitivos, fueran sólo apreciados recientemente. Los receptores que tienen actividad constitutiva y son sensibles a los agonistas inversos incluyen benzodiacepinas, histamina, opioides, cannabinoides, dopamina, bradicinina y receptores de adenosina.

de acción que dependen de la especificidad del receptor, la expresión específica del tejido del receptor o los receptores, el acceso del fármaco a los tejidos blancos, las diferentes concentraciones de los fármacos en diferentes tejidos, la farmacogenética y las interacciones con otros fármacos.

La administración crónica de un medicamento puede causar una *regulación a la baja* de los receptores o la *desensibilización* de la respuesta que puede requerir ajustes de dosis para mantener una terapia adecuada. La administración crónica de nitrovasodilatadores para tratar la angina de pecho, causa el rápido desarrollo de *tolerancia completa*, un proceso conocido como *taquifilaxia*. La *resistencia a los fármacos* también puede desarrollarse debido a mecanismos farmacocinéticos (es decir, el fármaco se metaboliza más rápidamente con la exposición crónica), el desarrollo de los mecanismos que impiden que el medicamento alcance a su receptor (es decir, expresión incrementada del transportador de resistencia a múltiples fármacos en células cancerígenas resistentes al tratamiento, véase que tienen receptores de fármacos con mutaciones resistentes a los medicamento.

Algunos efectos farmacológicos no ocurren por medio de receptores macromoleculares. Por ejemplo, los hidróxidos de aluminio y magnesio [$Al(OH)_3$ y $Mg(OH)_2$] reducen el ácido gástrico químicamente, al neutralizar los H^+ con OH^+ elevando el pH gástrico. El manitol actúa osmóticamente para causar cambios en la distribución del agua para promover la diuresis, la catarsis, la expansión del volumen circulante en el compartimento vascular, o la reducción del edema cerebral (véase capítulo 25). Los fármacos antiinfecciosos tales como: los antibióticos, los antivirales y los antiparasitarios alcanzan su especificidad por receptores blanco o procesos celulares que son fundamentales para el crecimiento o la supervivencia del agente infeccioso, pero que no son esenciales o faltan en el organismo hospedero. La resistencia a los antibióticos, antivirales y a otros fármacos puede ocurrir a través de una variedad de mecanismos, que incluyen la mutación del receptor blanco, la expresión incrementada de enzimas que degradan o aumentan la salida del fármaco del agente infeccioso, y el desarrollo de vías bioquímicas alternativas que eluden los efectos del medicamento sobre el agente infeccioso.

Relaciones estructura-actividad y diseño de fármacos

Los receptores responsables de los efectos clínicos de muchos fármacos aún no se han identificado. Por el contrario, la secuenciación del genoma humano completo ha identificado nuevos genes relacionados por su secuencia con receptores conocidos, para los cuales los ligandos endógenos y exógenos son desconocidos; éstos son llamados *receptores huérfanos*.

Tanto la afinidad de un fármaco por su receptor como su actividad intrínseca están determinadas por su estructura química. Esta relación frecuentemente es estricta. Las modificaciones relativamente menores en la molécula del fármaco pueden generar cambios importantes en sus propiedades farmacológicas basadas en la afinidad alterada por uno o más receptores. La explotación de las relaciones estructura-actividad frecuentemente ha conducido a la síntesis de valiosos agentes terapéuticos. Debido a que los cambios en la configuración molecular no necesitan alterar todas las acciones y los efectos de un medicamento por igual, algunas veces es posible desarrollar un congénere con una relación más favorable de efectos terapéuticos que adversos, selectividad mejorada entre diferentes células o tejidos, o características secundarias más aceptables que aquellos del medicamento original. Los antagonistas terapéuticamente útiles de hormonas o neurotransmisores se han desarrollado por modificación química de la estructura del agonista fisiológico.

Con la información sobre las estructuras moleculares y las actividades farmacológicas de un grupo relativamente grande de congéneres, es posible utilizar el análisis por computadora para identificar las propiedades químicas (es decir, el *farmacóforo)* requeridas para la acción óptima en el receptor: el tamaño, la forma, posición y la orientación de grupos cargados o donadores de enlaces de hidrógeno, y así sucesivamente. Los avances en el modelado molecular de los compuestos orgánicos y los métodos para el descubrimiento del blanco del fármaco (receptor) y la medición bioquímica de las acciones primarias de los fármacos en sus receptores han enriquecido la cuantificación de las relaciones estructura-actividad y su uso en el diseño de fármacos (Carlson y McCammon, 2000). Dicha información permite cada vez más la optimización o el diseño de sustancias químicas que pueden unirse a un receptor con afinidad, selectividad o efecto regulador mejorado. También se utilizan enfoques similares basados en la estructura para mejorar las propiedades farmacocinéticas de los fármacos, particularmente si se tiene el conocimiento de su metabolismo. El conocimiento de las estructuras de los receptores y de los complejos fármaco-receptor determinado a resolución atómica por cristalografía de rayos X, es aún más útil en el diseño de ligandos y en la comprensión de las bases moleculares de la resistencia a los medicamentos para evitarla. La tecnología emergente en el campo de la farmacogenética (véase capítulo 7) está mejorando nuestra comprensión de la naturaleza y la variación en los receptores y su impacto en la farmacoterapia (Jain, 2004).

Aspectos cuantitativos de las interacciones de los fármacos con los receptores

La teoría de la ocupación del receptor asume que la respuesta a un fármaco emana de un receptor ocupado por el fármaco, el cual es un concepto que tiene su base en la ley de acción de masas. En la *curva dosis-respuesta*

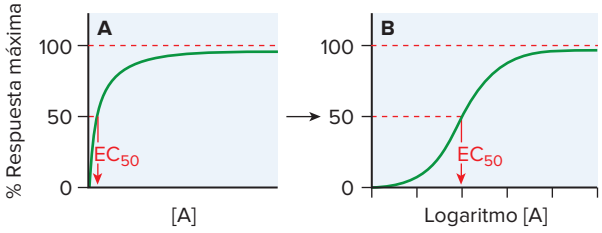


Figura 3-2 *Respuestas graduadas. En el eje y, la respuesta se expresa como un porcentaje de la respuesta máxima trazada en función de la concentración del fármaco A presente en el receptor (eje x).* La forma hiperbólica de la curva en el panel **A** se vuelve sigmoidea cuando se traza semilogarítmicamente, como en el panel **B**. La concentración de fármaco que produce 50% de la respuesta máxima cuantifica la actividad del fármaco y se conoce como EC_{50} (concentración efectiva del agonista para una respuesta del 50%). El rango de concentraciones necesario para representar completamente la relación dosis-respuesta (≈3 $\log_{10}$ [10] unidades) es demasiado amplio para ser útil en el formato lineal de la figura 3-2A; por tanto, la mayoría de las curvas dosis-respuesta usan log [*Fármaco*] en el eje *x*, como en la figura 3-2B. Las curvas dosis-respuesta presentadas de esta manera son de forma sigmoidea y tienen tres propiedades notables: el umbral, la pendiente y la asíntota máxima. Estos tres parámetros cuantifican la actividad del fármaco.

se representa el efecto observado de un fármaco en función de su concentración en el compartimento receptor. En la figura 3-2 se muestra una curva dosis-respuesta típica, generalmente trazada como se observa en la figura 3-2B.

Algunos fármacos causan estimulación en dosis bajas e inhibición en dosis altas. Se dice que tales relaciones en forma de U muestran *hormesis*. Varios sistemas receptores de fármacos pueden exhibir esta propiedad (p. ej., las prostaglandinas, la endotelina y los agonistas purinérgicos y serotoninérgicos), que pueden estar en el origen de algunas toxicidades del fármaco (Calabrese y Baldwin, 2003).

Afinidad, eficacia y potencia

En general, la interacción fármaco-receptor se caracteriza por 1) unión del fármaco al receptor y 2) generación de una respuesta en un sistema biológico, como se ilustra en la ecuación 3-1, en el que el fármaco o ligando se denota como *L* y el receptor inactivo como *R*. La primera reacción, la formación reversible del complejo ligando-receptor *LR*, se rige por la propiedad química de la *afinidad.*

$$L + R \underset{k_{-1}}{\overset{k_{+1}}{\rightleftharpoons}} LR \underset{k_{-2}}{\overset{k_{+2}}{\rightleftharpoons}} LR^* \qquad \text{(ecuación 3-1)}$$

*LR** se produce en proporción a [*LR*] y conduce a una *respuesta*. Esta simple relación ilustra la dependencia de la afinidad del ligando (*L*) con el receptor (*R*) tanto en la velocidad de avance o *de asociación* k_{+1} como en la velocidad de retroceso o disociación k_{-1}. En un momento dado, la concentración del complejo ligando-receptor [*LR*] es igual al producto de $k_{+1}[L][R]$, la tasa de formación del complejo bimolecular *LR*, menos el producto $k_{-1}[LR]$, la velocidad de disociación de *LR* en *L* y *R*. En equilibrio (es decir, cuando $\delta[LR]/\delta t = 0$), $k_{+1}[L][R] = k_{-1}[LR]$. La *constante de disociación en equilibrio* K_D se describe a continuación por la relación de las constantes de velocidad de disociación y la constante de velocidad de asociación k_{-1}/k_{+1}.

Por tanto, en el equilibrio:

$$K_D = \frac{[L][R]}{[LR]} = \frac{k_{-1}}{k_{+1}} \qquad \text{(ecuación 3-2)}$$

La *constante de afinidad* o *constante de asociación de equilibrio* K_A es la recíproca de la constante de disociación en equilibrio (es decir, $K_A = 1/K_D$); por tanto, *un fármaco de alta afinidad tiene un* K_D *bajo y se unirá a un mayor número de receptores particulares a una baja concentración que un fármaco de baja afinidad*. Como cuestión práctica, la afinidad de un fármaco se ve influida más a menudo por los cambios en la velocidad de disociación (k_{-1}) que en la velocidad de asociación (k_{+1}).

La ecuación 3-2 nos permite describir la *ocupación fraccional f* de receptores por el agonista *L* como una función de [*R*] y [*LR*]:

$$f = \frac{[\text{ligando-complejos receptores}]}{[\text{total de receptores}]} = \frac{[LR]}{[R]+[LR]} \qquad \text{(ecuación 3-3)}$$

f también se puede expresar en términos de K_A (o K_D) y [*L*]:

$$f = \frac{K_A[L]}{1+K_A[L]} = \frac{[L]}{1/K_A+[L]} = \frac{[L]}{K_D+[L]} \qquad \text{(ecuación 3-4)}$$

De la ecuación 3-4, se deduce que *cuando la concentración del fármaco iguala a la de* K_D (o $1/K_A$), $f = 0.5$, *el fármaco ocupará 50% de los receptores.* Cuando $[L] = K_D$:

$$f = \frac{K_D}{K_D+K_D} = \frac{1}{2} \qquad \text{(ecuación 3-4A)}$$

La ecuación 3-4 describe sólo la ocupación del receptor, no la respuesta eventual que puede ser amplificada por la célula. Debido a la amplificación corriente abajo, muchos sistemas de señalización pueden alcanzar una respuesta biológica completa con sólo una fracción de receptores ocupados.

La potencia se define a través del ejemplo de la figura 3-3. Básicamente, cuando dos fármacos producen respuestas equivalentes, el fármaco cuya curva dosis-respuesta (trazada como en la figura 3-3A) se encuentra a la izquierda del otro (es decir, su concentración efectiva media *[*EC_{50}*] es menor) se dice que es más potente*.

La *eficacia* refleja la capacidad de un fármaco para activar un receptor y generar una respuesta celular. Por tanto, un fármaco con alta eficacia puede ser un agonista completo al propiciar, en cierta concentración, una respuesta completa. Un fármaco con una menor eficacia en el mismo receptor pudiera no provocar una respuesta completa en cualquier dosis (consúltese figura 3-1). Un fármaco con una baja eficacia intrínseca será un agonista parcial. Un fármaco que se une a un receptor y muestra una eficacia cero es un antagonista.

Cuantificación del agonismo

Cuando se mide la potencia relativa de dos agonistas de igual eficacia en el mismo sistema biológico y los eventos de señalización corriente abajo son los mismos, para ambos fármacos, la comparación arroja una medida relativa de la afinidad y la eficacia de los dos agonistas (véase figura 3-3). A menudo se describe la respuesta agonista al determinar la *concentración que produce la mitad del efecto máximo* (EC_{50}) para un efecto deter-

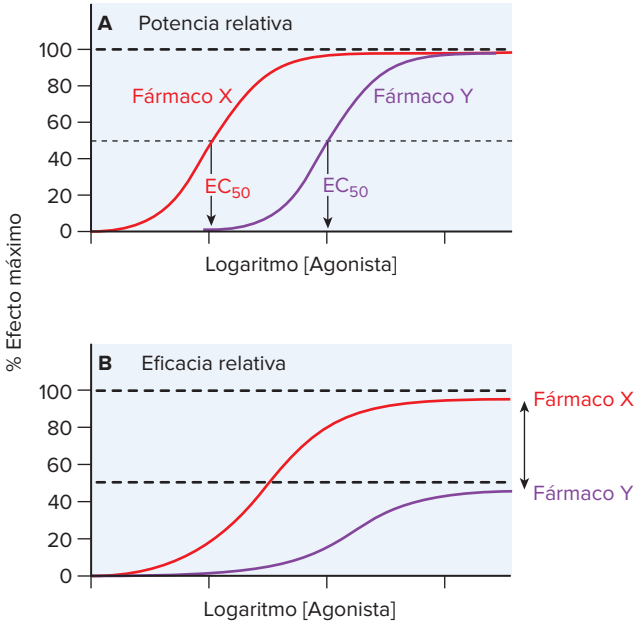


Figura 3-3 *Dos formas de cuantificar el agonismo.* **A.** La potencia relativa de dos agonistas (*fármaco X,*____; *fármaco Y,*__) obtenida en el mismo tejido es una función de sus afinidades relativas y eficacias intrínsecas. La EC_{50} del fármaco X se produce a una concentración que es un décimo de la EC_{50} del fármaco Y. Por tanto, el fármaco X es más potente que el fármaco Y. **B.** En sistemas en los que ambos fármacos no producen la respuesta máxima característica del tejido, la respuesta máxima observada es una función no lineal de sus eficacias intrínsecas relativas. El fármaco X es más eficaz que el fármaco Y; sus respuestas fraccionadas asintóticas son 100% para el fármaco X y 50% para el fármaco Y.

minado. También podemos comparar asíntotas máximas en sistemas donde los agonistas no producen una respuesta máxima (figura 3-3B). La ventaja de usar máximas es que esta propiedad depende únicamente de la eficacia, mientras que la *potencia* del fármaco es una función mixta de afinidad y eficacia.

Cuantificación del antagonismo

Los patrones característicos del antagonismo están asociados con ciertos mecanismos del bloqueo del receptor. Uno es el *antagonismo competitivo* directo, por el cual un fármaco con afinidad por un receptor pero que carece de eficacia intrínseca (es decir, un antagonista) compite con el agonista por el sitio de unión primario en el receptor (Ariens, 1954; Gaddum, 1957). *El patrón característico de tal antagonismo es la producción dependiente de la concentración de un desplazamiento paralelo hacia la derecha de la curva dosis-respuesta del agonista sin cambio en la respuesta máxima* (figura 3-4A). La magnitud del desplazamiento hacia la derecha de la curva depende de la concentración del antagonista y su afinidad por el receptor (Schild, 1957). *Un antagonista competitivo reducirá la respuesta a cero.*

Un agonista parcial de manera similar puede competir con un agonista "completo" para unirse al receptor. *Sin embargo, el aumento de las concentraciones de un agonista parcial inhibirá la respuesta a un nivel finito característico de la eficacia intrínseca del agonista parcial.* Los agonistas parciales pueden usarse terapéuticamente para amortiguar una respuesta inhi-

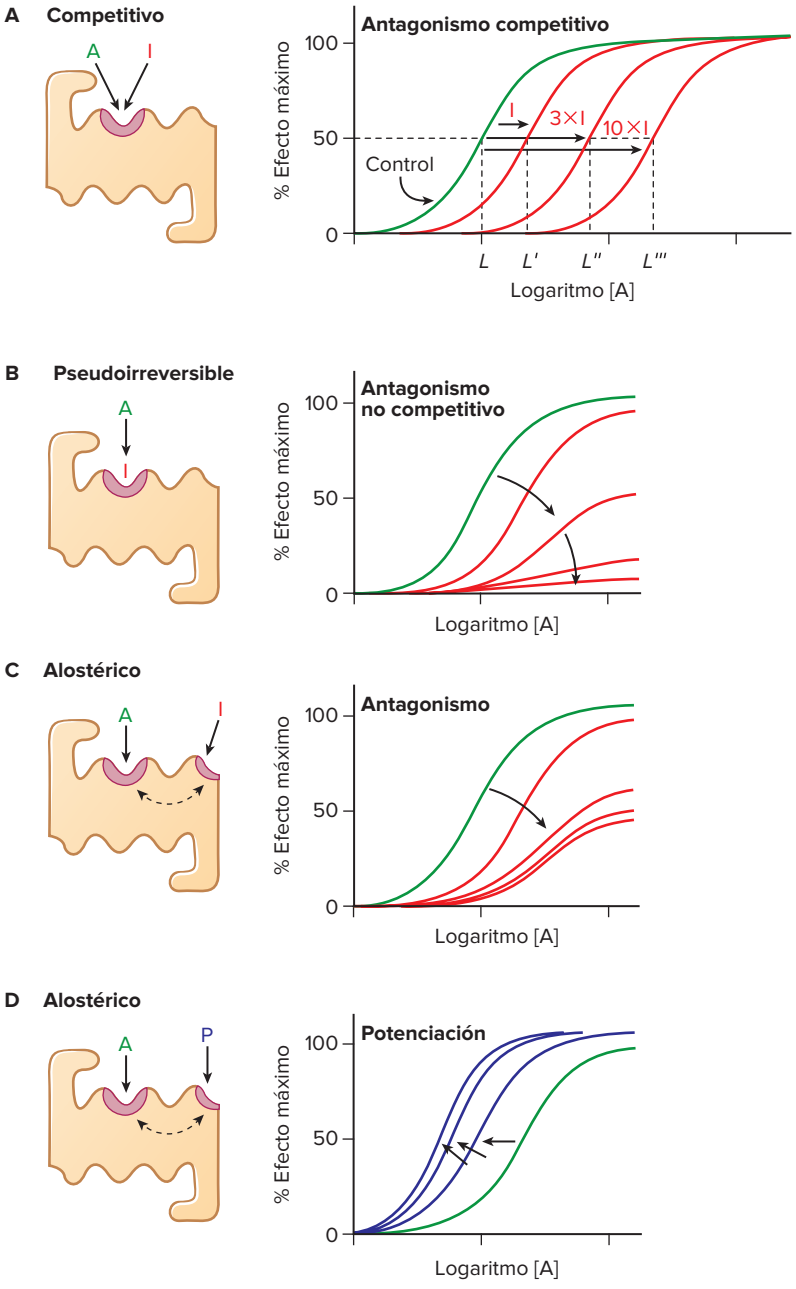


Figura 3-4 ***Mecanismos del antagonismo del receptor.*** En cada conjunto de curvas, la curva verde representa el efecto del agonista ortostérico, no modulado por ningún antagonista o potenciador. **A.** El antagonismo competitivo se produce cuando el agonista **A** y el antagonista **I** compiten por el mismo sitio de unión en el receptor. Las curvas de respuesta para el agonista se desplazan hacia la derecha de un modo relacionado con la concentración por el antagonista de manera que la EC_{50} para el agonista aumenta (p. ej., *L* frente a *L′*, *L″*, y *L‴*) con la concentración del antagonista. **B.** Si el antagonista se une al mismo sitio que el agonista pero lo hace de manera irreversible o pseudoirreversible (disociación lenta pero no enlace covalente), causa un desplazamiento de la curva dosis-respuesta hacia la derecha, con una depresión progresiva de la respuesta máxima a medida que [**I**] aumenta. Los efectos alostéricos ocurren cuando un ligando alostérico **I** o **P** se une a un sitio diferente en el receptor para inhibir la respuesta (**I**) (panel **C.** Las concentraciones crecientes de I desplazan las curvas progresivamente hacia la derecha y hacia abajo) o potencian la respuesta de (**P**) (panel **D.** Concentraciones crecientes de P desplazan las curvas progresivamente hacia la izquierda). Este efecto alostérico es saturable; la inhibición o potenciación alcanza un valor límite cuando el sitio alostérico está completamente ocupado.

biendo la estimulación excesiva del receptor sin abolir totalmente la estimulación del receptor. Por ejemplo, la vareniclina es un agonista parcial del receptor nicotínico utilizado en la terapia para dejar de fumar.

Su utilidad se deriva del hecho de que activa los receptores nicotínicos cerebrales lo suficiente como para prevenir el ansia, pero bloquea los efectos de la administración de dosis altas de nicotina al fumar un cigarrillo.

Un antagonista puede disociarse con tanta lentitud del receptor que su acción es excesivamente prolongada. En presencia de un antagonista que se disocia tan lento, la respuesta máxima al agonista se verá deprimida a algunas concentraciones del antagonista (figura 3-4B). Operacionalmente, esto se conoce como *antagonismo no competitivo*, aunque el mecanismo de acción molecular no se puede inferir inequívocamente del efecto sobre la curva dosis-respuesta. Un *antagonista irreversible* que compite por el mismo sitio de unión que el agonista puede producir el mismo patrón de antagonismo que se muestra en la figura 3-4B. El antagonista no competitivo puede ser producido por un *antagonista alostérico* o *alotrópico*, que se une a un sitio en el receptor distinto del agonista primario, y se cambia de ese modo la afinidad del receptor por el agonista. *En el caso de un antagonista alostérico, la afinidad del receptor por el agonista disminuye por el antagonista* (figura 3-4C). Por el contrario, un fármaco que se une a un sitio alostérico podría potenciar los efectos de los agonistas primarios (figura 3-4D); dicho medicamento se denominaría *agonista alostérico* o *coagonista* (May *et al.*, 2007).

La *afinidad de un antagonista competitivo* (K_i) por su receptor se puede determinar en ensayos de unión de radioligandos o mediante la medición de la respuesta funcional de un sistema a un fármaco en presencia del antagonista (Cheng, 2004; Cheng y Prusoff, 1973; Limbird, 2005). Al medir una respuesta funcional, las curvas de concentración se ejecutan con el agonista solo y con el agonista más una concentración efectiva del antagonista (consúltese figura 3-4A). A medida que se agrega más antagonista (I), se necesita una concentración más alta del agonista para producir una respuesta equivalente (la mitad de la respuesta máxima, o 50%, es un nivel de respuesta conveniente que se determina con precisión). *La extensión del desplazamiento hacia la derecha de la curva de dependencia-concentración es una medida de la afinidad del inhibidor, y un inhibidor de alta afinidad causará un mayor desplazamiento hacia la derecha que un inhibidor de baja afinidad a la misma concentración del inhibidor.*

Con el uso de las ecuaciones 3-3 y 3-4, se pueden escribir expresiones matemáticas de *ocupación fraccional* f del receptor R por un ligando agonista (L) para el agonista solo [$f_{control}$] y el agonista en presencia del inhibidor [f_{+I}].

Para el fármaco agonista solo, la ocupación fraccional está dada por las ecuaciones 3-3 y 3-4:

$$f_{control} = \frac{[L]}{[L] + K_D} \qquad \text{(ecuación 3-5)}$$

Para el caso del agonista más el antagonista, el problema involucra dos equilibrios:

$R + L \rightleftarrows RL$ (la ocupación fraccional se expresa mediante la ecuación 3-5)

$$R + L \rightleftarrows RI; \quad K_i = \frac{[R][I]}{[RI]} \text{ o } [RI] = \frac{[R][I]}{K_i} \qquad \text{(ecuación 3-6)}$$

La ocupación fraccional por el agonista L en presencia de I es:

$$f_{+I} = \frac{[RL]}{[RL] + [RI] + [R]} \qquad \text{(ecuación 3-7)}$$

Las ocupaciones fraccionales iguales pueden ocurrir en la ausencia y la presencia de un inhibidor competitivo, pero a diferentes concentraciones de agonista. La concentración de agonista necesaria para lograr una ocupación fraccional determinada en presencia del antagonista ([L′]) será mayor que la concentración de agonista necesaria en ausencia del inhibidor ([L]). Con el uso de las expresiones de las constantes de disociación para los ligandos agonistas y antagonistas (ecuaciones 3-2 y 3-6) y con la aplicación de un pequeño retoque algebraico al lado derecho de la ecuación 3-7, la ocupación fraccional en presencia del inhibidor competitivo [f_{+I}] puede expresarse en términos de L′, K_D, K_i e I:

$$f_{+I} = \frac{[L']}{[L'] + K_D\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} \qquad \text{(ecuación 3-8)}$$

Al asumir que las respuestas iguales son el resultado de ocupaciones fraccionales de receptores iguales tanto en la ausencia como en la presencia del antagonista, se pueden establecer las ocupaciones fraccionales iguales en concentraciones de agonista determinadas experimentalmente ([L] y [L′]) que generan respuestas equivalentes, como se muestra en la figura 3-4A. Así:

$$f_{control} = f_{+I} \qquad \text{(ecuación 3-9)}$$

$$\frac{[L]}{[L] + K_D} = \frac{[L']}{[L] + K_D\left(1 + \frac{[I]}{K_i}\right)} \qquad \text{(ecuación 3-10)}$$

Al simplificar se obtiene:

$$\frac{[L']}{[L]} - 1 = \frac{[I]}{K_i} \qquad \text{(ecuación 3-11)}$$

en el que se conocen todos los valores, excepto K_i. *Por tanto, se puede determinar la* K_i *para un antagonista competitivo reversible sin conocer la* K_D *para el agonista y sin la necesidad de definir la relación precisa entre el receptor y la respuesta.*

Aditividad y sinergismo: isobologramas

Los fármacos con diferentes mecanismos de acción a menudo se usan en combinación para lograr efectos *sinérgicos aditivos* y *positivos* (figura 3-5). Tales interacciones positivas de dos agentes pueden permitir el uso de concentraciones reducidas de cada fármaco, así se reducen los efectos adversos dependientes de la concentración. El *sinergismo positivo* se refiere a los efectos *superaditivos* de los fármacos usados en combinación. Los fármacos usados en combinación también pueden mostrar *sinergismo negativo* o *efectos subaditivos*, en el que la eficacia de la combinación del fármaco es menor de la esperada si los efectos fueran aditivos. La figura 3-5 es un gráfico conocido como *isobolograma*, que muestra que la línea que conecta los valores EC_{50} de dos fármacos, A y B, describe las concentraciones relativas de cada fármaco que alcanzarán una respuesta máxima media *cuando se usan A y B en combinación, si los efectos de A y B* son *aditivos*. Se pueden usar líneas similares dibujadas en paralelo a la línea aditiva al 50% para determinar las concentraciones relativas de A y B para lograr otras respuestas (p. ej., 10%, 20%, 80%, 90%, etc.). Si A y B son superaditivos (sinergismo positivo), las concentraciones relativas de A y B necesarias para lograr una respuesta determinada caerán por debajo de la línea de respuesta aditiva. Por el contrario, si A y B son subaditivos (sinergismo negativo), sus concentraciones relativas se encontrarán por encima de la línea de respuesta aditiva. La base para el uso de isobologramas en la caracterización de los efectos de combinaciones de fármacos ha sido desarrollada y revisada por Tallarida (2006, 2012).

Variabilidad farmacodinámica: farmacodinamia individual y poblacional

Los individuos varían en la magnitud de su respuesta a la misma concentración de un mismo fármaco, y una persona determinada no siempre responde de la misma manera a la misma concentración del fármaco. La respuesta al fármaco puede cambiar debido a la enfermedad, la edad o la administración previa del fármaco. Los receptores son dinámicos, y sus concentraciones y funciones pueden estar reguladas al alza o a la baja por factores endógenos y exógenos.

Los datos sobre la correlación de los niveles de fármaco con la eficacia y la toxicidad deben interpretarse en el contexto de la variabilidad farmacodinámica en la población (p. ej., la genética, edad, enfermedad y presencia de fármacos administrados conjuntamente). La variabilidad en la respuesta farmacodinámica en la población puede analizarse construyendo una *curva de concentración-efecto* cuantal (figura 3-6A). La dosis de un fármaco requerida para producir un efecto específico en 50% de la población es la de la *dosis efectiva mediana* (ED_{50}, véase figura 3-6A). En estudios preclínicos de fármacos, la *dosis letal mediana* (LD_{50}) se determina en animales de experimentación (figura 3-6B). La relación LD_{50}/ED_{50} es una indicación del *índice terapéutico*, un término que refleja cuán selectivo es el medicamento para producir sus efectos deseados frente a sus efectos adversos. Un término similar, la *ventana terapéutica*, es el rango de concentraciones de un fármaco en estado estable que proporciona eficacia terapéutica con una toxicidad mínima (figuras 2-9 y 3-7). En estudios clínicos, la dosis, o preferiblemente la concentración de un fármaco requerida para producir efectos tóxicos, se puede comparar con la concentración requerida para los efectos terapéuticos en la población y determinar el *índice terapéutico clínico*. La concentración o dosis del fármaco requerida para producir un efecto terapéutico en la mayoría de la población generalmente se superpondrá a la concentración requerida para producir toxicidad en parte de la población, aunque el índice terapéutico del fármaco en un paciente individual puede ser grande. Por tanto, una *ventana tera-*

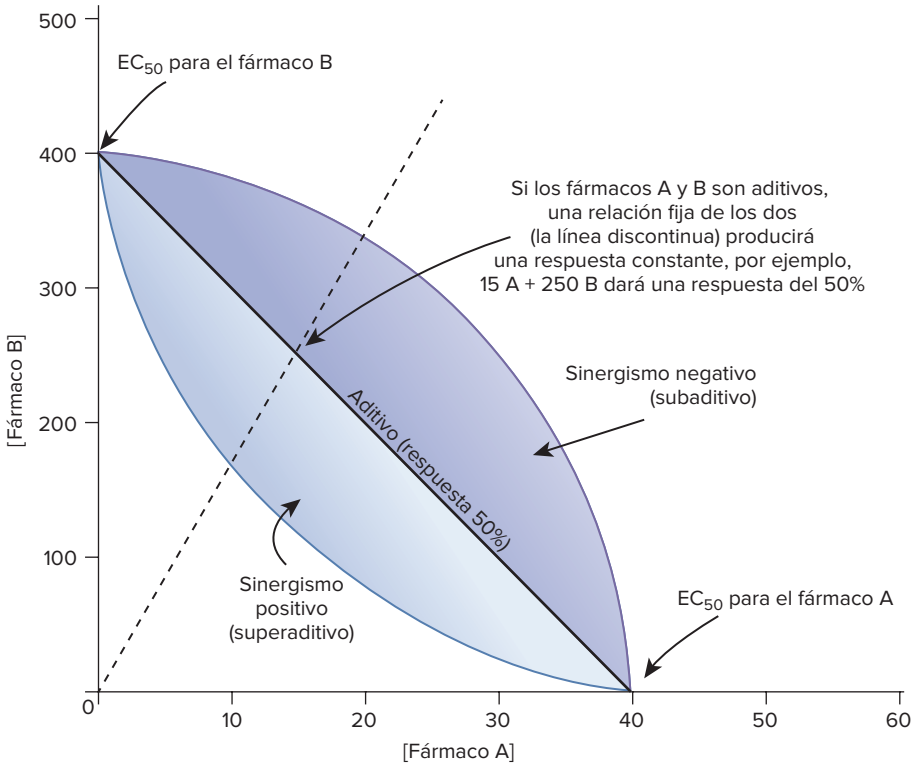


Figura 3-5 ***Isobolograma que muestra la aditividad y el sinergismo de una combinación de fármacos.*** El isobolograma muestra la línea de aditividad para un 50% del efecto obtenido con una combinación de dos fármacos (las concentraciones del fármaco A están en el eje *x*, las concentraciones del fármaco B están en el eje y) que tienen efectos similares pero diferentes mecanismos de acción. La intersección de la línea de aditividad (efecto 50%) con el eje *x* es EC_{50} para A, mientras que la intersección en el eje *y* es EC_{50} para B. Si la combinación de A y B muestra sinergismo positivo (superaditividad), entonces el efecto al 50% con una combinación de los dos medicamentos caerá en algún lugar por debajo de la línea de aditividad, mientras que el sinergismo negativo (subaditividad) caerá por encima de la línea de aditividad. Las líneas de aditividad para diferentes efectos porcentuales (p. ej., 90% de efecto) son paralelas a la línea de aditividad al 50%. El isobolograma se puede usar para estimar las concentraciones de dos fármacos necesarios para obtener un efecto determinado cuando se usan en combinación. Para una explicación completa del concepto y utilidad de los isoboles, consúltese Tallarida (2006, 2012).

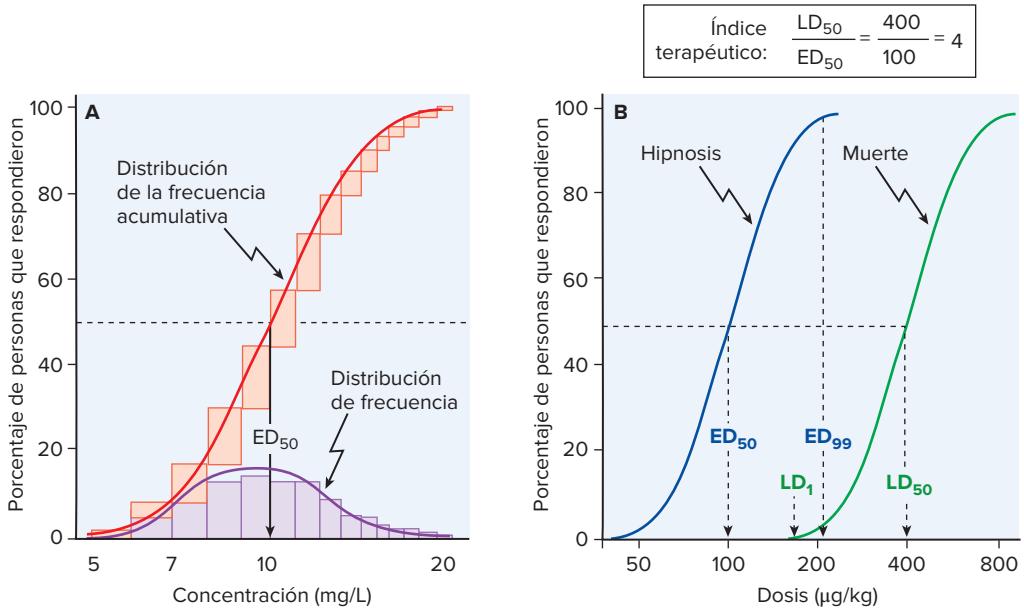


Figura 3-6 ***Curvas de distribución de frecuencias y curvas cuantales de concentración-efecto y dosis-efecto.*** **A.** *Curvas de distribución de frecuencia*. Se realizó un experimento en 100 sujetos, y se determinó la concentración efectiva en plasma que produjo una respuesta cuantal para cada individuo. Se trazó el número de sujetos que requirieron cada dosis, dando una distribución de frecuencia normal (**barras violetas**). La distribución de frecuencia normal, cuando se suma, produce la distribución de frecuencia acumulada, una curva sigmoidal que es una curva de efecto de concentración cuantal (**barras rojas, línea roja**). **B.** *Curvas dosis-efecto cuantales*. Los animales fueron inyectados con dosis variables de un fármaco, y las respuestas se determinaron y trazaron. El índice terapéutico, la proporción entre LD_{50} y ED_{50}, es una indicación de qué tan selectivo es un fármaco para producir sus efectos deseados en relación con su toxicidad. Véase el texto para una explicación adicional.

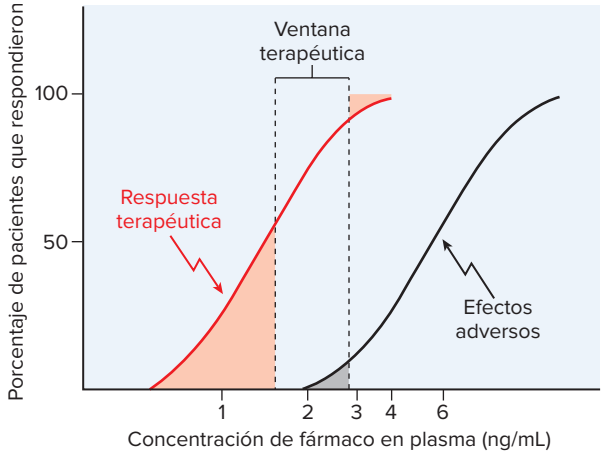


Figura 3-7 *Relación de la ventana terapéutica y de las concentraciones del fármaco con los efectos terapéuticos y adversos en la población.* La ordenada es lineal; la abscisa es logarítmica.

péutica poblacional expresa un rango de concentraciones en el cual la posibilidad de eficacia es alta y la probabilidad de efectos adversos es baja (véase figura 3-7); esto no garantiza eficacia o seguridad. *Por tanto, el uso de la ventana terapéutica poblacional para optimizar la dosificación de un fármaco debe complementarse con un seguimiento apropiado de marcadores clínicos y sustitutos del efecto(s) del fármaco en un paciente determinado.*

Factores que modifican la acción del fármaco

Numerosos factores contribuyen a la amplia variabilidad de paciente a paciente en la dosis requerida de muchos fármacos para una terapia óptima (figura 3-8). Los efectos de estos factores en la variabilidad de la farmacocinética de los fármacos se describen con más detalle en capítulos 2, 5, 6 y 7.

Interacciones con otros medicamentos y terapia combinada

Los fármacos se usan comúnmente en combinación con otros fármacos, algunas veces para lograr un efecto aditivo o sinérgico, pero más a menudo porque se necesitan dos o más medicamentos para tratar múltiples enfermedades. Cuando los fármacos son usados en combinación, no se puede asumir que sus efectos son los mismos que cuando cada agente se administra solo. Importantes alteraciones en los efectos de algunos fármacos pueden resultar de la administración conjunta con otros agentes, incluidos los medicamentos recetados y no recetados, suplementos y nutracéuticos. Tales interacciones pueden causar toxicidad o inhibir el efecto del fármaco y el beneficio terapéutico. Siempre se deben considerar las interacciones farmacológicas cuando ocurren respuestas inesperadas a los fármacos. La comprensión de los mecanismos de interacción entre los fármacos, proporciona un marco para prevenirlos.

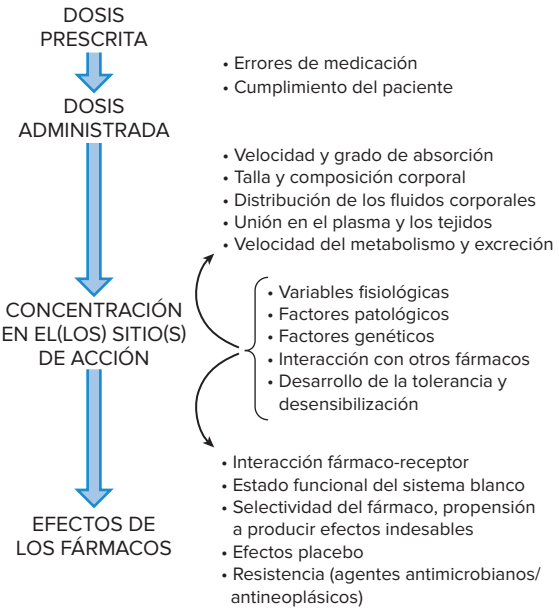


Figura 3-8 *Factores que influyen en la respuesta a una dosis de fármaco prescrita.*

Las interacciones farmacológicas pueden ser farmacocinéticas (la administración de un fármaco a su sitio de acción se altera por un segundo fármaco) o farmacodinámicas (la respuesta del blanco farmacológico se modifica por un segundo fármaco). En el capítulo 2 se brindan ejemplos de interacciones farmacocinéticas que pueden potenciar o disminuir la administración del fármaco a su sitio de acción. En un paciente con múltiples comorbilidades que requieren una variedad de medicamentos, puede ser difícil identificar los efectos adversos debido a las interacciones medicamentosas y determinar si son farmacocinéticas, farmacodinámicas o alguna combinación de interacciones.

La terapia combinada constituye el tratamiento óptimo de muchas enfermedades, incluida la insuficiencia cardiaca (véase capítulo 29), la hipertensión (véase capítulo 28) y el cáncer (véanse capítulos 65-68). Sin embargo, algunas combinaciones de fármacos producen interacciones farmacodinámicas que resultan en efectos adversos. Por ejemplo, los nitrovasodilatadores, por ejemplo, producen vasodilatación del músculo liso vascular a través de la elevación del cGMP dependiente de NO. Los efectos farmacológicos del sildenafil, tadalafil y vardenafil resultan de la inhibición de la PDE5 que hidroliza el cGMP a 5′GMP en la vasculatura. Por tanto, la administración conjunta de un donador de NO (p. ej., nitroglicerina) con un inhibidor de PDE5 puede causar vasodilatación potencialmente catastrófica e hipotensión grave.

El anticoagulante oral warfarina tiene un margen estrecho entre la inhibición terapéutica de la formación de los coágulos y las complicaciones hemorrágicas, y está sujeto a numerosas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes. Las alteraciones en la ingesta de vitamina K en la dieta pueden afectar significativamente la farmacodinamia de la warfarina y mandar una dosis inadecuada; los antibióticos que alteran la microbiota intestinal reducen la síntesis bacteriana de vitamina K, favoreciendo así el efecto de la warfarina; la administración concomitante de este medicamento con los NSAID aumenta el riesgo de hemorragia GI casi cuatro veces en comparación con la warfarina sola. La aspirina al inhibir la agregación plaquetaria, incrementa la incidencia de hemorragia en pacientes tratados con warfarina.

La mayoría de los medicamentos se evalúan en jóvenes y en adultos de mediana edad, y los datos sobre su uso en niños y ancianos son escasos. En los extremos de la vida, la farmacocinética y la farmacodinámica de los fármacos pueden alterarse, y posiblemente requieren la suspensión de fármacos seleccionados o una modificación importante en la dosis o en el régimen de dosificación para producir de forma segura el efecto clínico deseado. La Sociedad Americana de Geriatría publica los Criterios de Beers para el uso de medicamentos potencialmente inapropiados en adultos mayores, la cual es una lista explícita que incluye medicamentos que deben evitarse en adultos mayores, medicamentos que deben evitarse o usarse en dosis más bajas en pacientes con función renal reducida, y las interacciones específicas fármaco-enfermedad y fármaco-medicamento que se sabe son perjudiciales en los adultos mayores (Beers Update Panel, 2015).

Mecanismos de acción de los fármacos

Receptores que afectan las concentraciones de ligandos endógenos

Una gran cantidad de fármacos actúan alterando la síntesis, almacenamiento, liberación, transporte, o el metabolismo de ligandos endógenos como los neurotransmisores, las hormonas y otros mediadores intercelulares. Por ejemplo, algunos de los fármacos que actúan sobre la neurotransmisión adrenérgica incluyen la *α-metiltirosina* (inhibe la síntesis de NE), la *cocaína* (bloquea la recaptación de NE), la *anfetamina* (promueve la liberación de NE) y la *selegilina* (inhibe la descomposición NE por MAO) (véanse capítulos 8 y 12). Existen ejemplos similares para otros sistemas neurotransmisores, incluidos la ACh (véanse capítulos 8 y 10), la DA y la 5HT (véanse capítulos 13-16). Los fármacos que afectan la síntesis y la degradación de los mediadores circulantes como los péptidos vasoactivos (p. ej., los inhibidores de la ACE, véase capítulo 26) y los autocoides derivados de lípidos (p. ej., los inhibidores de la ciclooxigenasa, véase capítulo 37) también se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión, inflamación, isquemia miocárdica y la insuficiencia cardiaca.

Receptores de fármacos asociados con procesos extracelulares

Muchos fármacos ampliamente utilizados tienen como blanco las enzimas y las moléculas que controlan los procesos extracelulares tales como la trombosis, la inflamación y las respuestas inmunes. Por ejemplo, el sistema de coagulación está altamente regulado y tiene un número de blancos de fármacos que controlan la formación y la degradación de los coágulos, e incluyen varios factores de coagulación (la trombina y el factor Xa), la antitrombina y las glucoproteínas que localizadas en la superficie de las plaquetas controlan la activación y la agregación plaquetarias (véase capítulo 32).

Receptores utilizados por agentes antiinfecciosos

Los receptores blanco de los agentes antiinfecciosos como los antibacterianos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios son proteínas microbianas. Estas proteínas son enzimas claves en las rutas bioquímicas que requiere el agente infeccioso, pero que no son fundamentales para el hospedero. Los ejemplos de los diversos mecanismos de acción de los antibióticos se describen en los capítulos 52 a 64. Un enfoque novedoso para prevenir infecciones como la del mosquito portador del parásito de la malaria es diseñar genéticamente el organismo vector para que sea resistente a la infección por el parásito con el uso de técnicas como el sistema CRISPR-Cas9. Aunque este enfoque recién se está probando fuera del laboratorio, y debe someterse a numerosos obstáculos regulatorios antes de ser utilizado a gran escala, proporciona una prueba del principio de que al interrumpir el ciclo de vida de un parásito en el vector podría ser tan eficaz como tratar al huésped infectado (véase capítulo 53).

Receptores que regulan el medio iónico

Un número relativamente pequeño de fármacos actúa afectando el medio iónico de la sangre, la orina y el tracto GI. Los receptores para estos medicamentos son bombas de iones y transportadores, muchos de los cuales se expresan sólo en células especializadas del riñón y el tracto GI. La mayoría de los diuréticos (p. ej., furosemida, clorotiazida, amilorida) actúan afectando directamente a las bombas de iones y a los transportadores de las células epiteliales de la nefrona lo que aumenta el movimiento de Na^+ en la orina o altera la expresión de las bombas de iones en estas células (p. ej., la aldosterona). Otro blanco terapéuticamente importante es la ATPasa-H^+,K^+ (bomba de protones) de las células parietales gástricas. La inhibición irreversible de esta bomba de protones por fármacos como el esomeprazol reduce la secreción del ácido gástrico en un 80-95% (véase capítulo 49).

Vías intracelulares activadas por receptores fisiológicos

Vías de transducción de señales

El mayor número de receptores de fármacos son receptores fisiológicos expresados en la superficie de las células que transducen señales extracelulares a señales que dentro de las células alteran sus funciones. Los receptores fisiológicos en la superficie de las células tienen dos funciones principales: la unión del ligando y la propagación del mensaje (es decir, la señalización transmembrana e intracelular). Estas funciones implican la existencia de al menos dos dominios funcionales dentro del receptor: un *LBD* y un *dominio efector*.

Las acciones reguladoras de un receptor pueden ejercerse directamente sobre su(s) blanco(s) celular(es), sobre la(s) *proteína(s) efectora(s)*, o sobre moléculas intermediarias de la señalización llamadas *transductores*. El receptor del fármaco, su blanco celular, y cualquier molécula intermediaria se conocen como *sistema receptor-efector* o una *vía de transducción de señal*. Con frecuencia, la proteína efectora celular proximal no es el blanco fisiológico final, sino que es una enzima, canal iónico o proteína de transporte que crea, mueve o degrada una molécula pequeña (p. ej., un nucleótido cíclico, el IP_3 o el NO) o ion (p. ej., Ca^{2+}) denominado como *segundo mensajero*. Los segundos mensajeros pueden difundir a sitios en la proximidad de su síntesis o liberar y transmitir información a una variedad de blancos que pueden integrar múltiples señales. Aunque originalmente se pensó que estos segundos mensajeros eran moléculas libremente difusibles dentro de la célula, los estudios bioquímicos y de imagen muestran que su difusión y acciones intracelulares están limitadas por la selectiva *compartimentación*-localización de los complejos receptor/transductor/efector/señal/complejos de terminación de señal establecidos por las interacciones de proteína-lípido y proteína-proteína (Baillie, 2009). Todas las células expresan múltiples formas de proteínas diseñadas para localizar vías de señalización por interacciones proteína-proteína; estas proteínas se denominan *andamios* o *proteínas de anclaje* (Carnegie *et al.*, 2009).

Los receptores y sus efectores, así como las proteínas transductoras asociadas actúan tanto como integradores de la información como coordinadores de las señales de múltiples ligandos entre sí, y con la actividad diferenciada de la célula blanco. Por ejemplo, los sistemas de transducción de señal regulados por cambios en el cAMP y Ca^{2+} intracelular son integrados en muchos tejidos excitables. En los miocardiocitos, un incremento en el cAMP celular causado por la activación de los receptores β adrenérgicos mejora la contractilidad cardiaca al aumentar la velocidad y la cantidad de Ca^{2+} liberado al aparato contráctil; por tanto, el cAMP y el Ca^{2+} son señales contráctiles positivas en los miocardiocitos. Por el contrario, el cAMP y el Ca^{2+}producen efectos opuestos sobre la contracción de las SMC: como de costumbre, el Ca^{2+} es una señal contráctil; sin embargo, la activación de la vía del receptor β-cAMP-PKA en estas células conduce a la relajación a través de la fosforilación de proteínas que median la señalización del Ca^{2+}, como la MLCK y los canales iónicos que hiperpolarizan la membrana celular.

Otra propiedad importante de los receptores fisiológicos es su capacidad para amplificar significativamente una señal fisiológica. Los neurotransmisores, las hormonas y otros ligandos extracelulares a menudo están presentes en el LBD de un receptor en concentraciones muy bajas (los niveles nanomolares a micromolares). Sin embargo, el dominio efector o la vía de transducción de señal a menudo contiene enzimas y cascadas enzimáticas que amplifican catalíticamente la señal deseada. Estos sistemas de señalización son blancos excelentes para los fármacos.

Familias estructurales y funcionales de los receptores fisiológicos

Los receptores de moléculas reguladoras fisiológicas se pueden asignar a familias funcionales que comparten estructuras moleculares comunes y mecanismos bioquímicos. En la tabla 3-1 se describen seis familias principales de receptores con ejemplos de sus ligandos fisiológicos, sistemas de transducción de señales y fármacos que afectan estos sistemas.

Receptores unidos a proteína G

Los GPCR comprenden una gran familia de receptores transmembrana (figura 3-9) que abarcan la membrana plasmática como un paquete de siete hélices α (Palczewski *et al.*, 2000) (figura 3-10). Entre los ligandos para los GPCR existen neurotransmisores tales como la ACh, las aminas biogénicas tales como la NE, todos los eicosanoides y otras moléculas de señalización de lípidos, hormonas peptídicas, opioides, aminoácidos tales como GABA, y muchos otros ligandos peptídicos y proteicos. Los GPCR son reguladores importantes de la actividad nerviosa en el sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) y son los receptores de los neurotransmisores del sistema nervioso autónomo periférico (GPCR Network, Stevens *et al.*, 2013). Debido a su número e importancia fisiológica, los GPCR son el blanco de muchos medicamentos.

Subtipos de los GPCR. Existen múltiples subtipos de receptores dentro de familias de receptores. Los estudios de unión a ligando identificaron inicialmente subtipos de receptores; la clonación molecular ha acelerado enormemente el descubrimiento y la definición de subtipos de receptores adicionales; su expresión como proteínas recombinantes ha facilitado el descubrimiento de fármacos selectivos a los subtipos del receptor. La distinción entre clases y subtipos de receptores, sin embargo, es a menudo arbitraria o histórica. Los receptores adrenérgicos α_1, α_2 y β difieren entre sí tanto en la selectividad del ligando como en el acoplamiento a proteínas G (G_q, G_i y G_s, respectivamente), aunque α y β se consideran clases de receptores y α_1 y α_2 se consideran subtipos. Las diferencias farmacológicas entre los subtipos de receptores se explotan terapéuticamente a través del desarrollo y el uso de los fármacos selectivos al receptor. Por ejemplo, los agonistas adrenérgicos β_2 como la terbutalina se utilizan para la broncodilatación en el tratamiento del asma con la esperanza de minimizar los efectos secundarios cardiacos causados por la estimulación del receptor adrenérgico β_1 (véase capítulo 12). Por el contrario, el uso de antagonistas selectivos β_1 minimiza la probabilidad de broncoconstricción en pacientes tratados por la hipertensión o la angina (véanse capítulos 12, 27 y 28).

Dimerización del receptor. Los GPCR se someten a homo y heterodimerización y posiblemente a oligomerización. La dimerización de los receptores puede regular la afinidad y la especificidad del complejo por proteínas G y la sensibilidad del receptor a la fosforilación por cinasas de receptor y la unión de la arrestina, los cuales son eventos importantes en la terminación de la acción de los agonistas y la eliminación de los receptores de la superficie celular. La dimerización también puede permitir la unión de receptores a otras proteínas reguladoras, tales como los factores de transcripción.

TABLA 3-1 Receptores fisiológicos

FAMILIA ESTRUCTURAL	FAMILIA FUNCIONAL	LIGANDOS FISIOLÓGICOS	EFECTORES Y TRANSDUCTORES	EJEMPLOS DE FÁRMACOS
GPCR	Receptores β adrenérgicos	NE, EPI, DA	G_s; AC	Dobutamina, propranolol
	Receptores colinérgicos muscarínicos	ACh	G_i y G_q; AC, canales de iones, PLC	Atropina
	Receptores de eicosanoides	Prostaglandinas, leucotrienos, tromboxanos	Proteínas G_s, G_i y G_q	Misoprostol, montelukast
	Receptores de trombina (PAR)	Péptido receptor	$G_{12/13}$, GEF	(En desarrollo)
Canales de iones	Activado por ligando	ACh (M_2), GABA, 5HT	Na^+, Ca^{2+}, K^+, Cl^-	Nicotina, gabapentina
	Activado por voltaje	Ninguno (activado por despolarización de la membrana)	Na^+, Ca^{2+}, K^+, otros iones	Lidocaína, verapamilo
Enzimas transmembrana	Receptor tirosina cinasas	Insulina, PDGF, EGF, VEGF, factores de crecimiento	Dominio SH2 y proteínas que contienen PTB	Trastuzumab, imatinib
	GC unida a la membrana	Péptidos natriuréticos	cGMP	Nesiritida
	Tirosinas fosfatasas	Pleiotrofinas, contactinas	Proteínas tirosinas fosforiladas	
Transmembrana, no enzimas	Receptores de citocina	Interleucinas y otras citocinas	Jak/STAT, cinasas de tirosina solubles	Interferones, anakinra
	Receptores tipo Toll	Lipopolisacáridos, productos bacterianos	MyD88, IRAK, NF-kB	(En desarrollo)
Receptores nucleares	Receptores de esteroides	Estrógeno, testosterona	Coactivadores	Estrógenos, andrógenos, cortisol
	Receptores de hormona tiroidea	Hormona tiroidea		Hormona tiroidea
	PPARγ	PPARγ		Tiazolidinedionas
Enzimas intracelulares	GC soluble	NO, Ca^{2+}	cGMP	Nitrovasodilatadores

Proteínas G. Los GPCR se unen a una familia de proteínas reguladoras de la unión a GTP heterotriméricas denominadas *proteínas G*. Las proteínas G son transductores de señal que transmiten la información del receptor unido al agonista a una o más proteínas efectoras. Los efectores regulados por proteína G incluyen enzimas tales como: AC, PLC, cGMP PDE6 y canales de iones de membrana selectivos para Ca^{2+} y K^+ (véanse tabla 3-1 y figura 3-10).

El heterotrímero de proteína G consiste de una subunidad α que une el nucleótido de guanina y le confiere reconocimiento específico tanto a receptores como a efectores, y de un dímero asociado de subunidades β y γ que por prenilación de esta última le confiere la posición en la membrana al heterotrímero de la proteína G. En el estado basal del complejo receptor-heterotrímero, la subunidad α contiene GDP unido, y el complejo α-GDP: βγ se une al receptor sin ligando (Gilman, 1987) (véase figura 3-9). Las subunidades α caen dentro de cuatro familias (G_s, G_i, G_q y $G_{12/13}$), que son responsables de acoplar los GPCR a efectores relativamente distintos. La subunidad $G_s\alpha$ activa uniformemente AC; la subunidad $G_i\alpha$ inhibe ciertas isoformas de AC; la subunidad $G_q\alpha$ activa todas las formas de PLCβ; y las subunidades $G_{12/13}\alpha$ se unen a los GEF, como p115RhoGEF para las pequeñas proteínas de unión a GTP Rho y Rac (Etienne Manneville y Hall, 2002). La especificidad de señalización de la gran cantidad de posibles combinaciones de βγ aún no está clara; no obstante, se sabe que los canales de K^+, los canales de Ca^{2+} y PI3K son algunos de los efectores del dímero βγ libre. En el caso de la señalización de cAMP, la endocitosis de los GPCR puede prolongar aspectos de la señalización y prestar "codificación espacial" a la señalización distal y a la regulación de la transcripción (Irannejad *et al.*, 2015). En la figura 3-10 con su leyenda se resume el esquema básico de activación/inactivación para los sistemas vinculados a los GPCR.

Sistemas del segundo mensajero. ***AMP cíclico.*** El cAMP es sintetizado por la enzima AC, su estimulación está mediada por la subunidad $G_s\alpha$ y la inhibición por la subunidad $G_i\alpha$. Existen nueve isoformas de AC unidas a la membrana y una isoforma soluble encontrada en los mamíferos (Dessauer *et al.*, 2017, Hanoune y Defer, 2001). El cAMP generado por AC posee tres blancos principales en la mayoría de las células: la PKA dependiente del cAMP, los GEF regulados por el cAMP denominados la EPAC (Cheng *et al.*, 2008; Roscioni *et al.*, 2008); y, a través de la fosforilación de la PKA, un factor de transcripción denominado CREB (Mayr y Montminy, 2001; Sands y Palmer, 2008). En células con funciones especializadas, el cAMP puede tener blancos adicionales como el CNG y la HCN (Wahl-Schott y Biel, 2009), y las PDE reguladas por nucleótidos cíclicos. Para una descripción general de la acción de nucleótidos cíclicos y una perspectiva histórica, véase Beavo y Brunton (2002).

- **PKA**. La holoenzima PKA consiste en dos subunidades catalíticas (C) unidas reversiblemente a un dímero de subunidad reguladora (R) para formar un complejo heterotetramérico (R_2C_2). Cuando se activa AC e incrementa las concentraciones del cAMP, cuatro moléculas del cAMP se unen al complejo R_2C_2, dos a cada subunidad R, y causan un cambio conformacional en las subunidades R que disminuye su afinidad por las subunidades C, lo que resulta en su activación. Las subunidades C activas fosforilan residuos de serina y treonina en específicos sustratos proteicos. Existen múltiples isoformas de PKA; la clonación molecular ha revelado las isoformas α y β de ambas subunidades reguladoras (RI y RII), así como tres isoformas de la subunidad Cα, Cβ y Cγ. Las subunidades R exhiben diferentes localizaciones subcelulares y afinidades de unión para el cAMP, generan las holoenzimas de PKA con diferentes umbrales de activación (Taylor *et al.*, 2008). La función PKA también está modulada por localización subcelular mediada por las AKAP (Carnegie *et al.*, 2009).
- **PKG.** La estimulación de los receptores que aumentan las concentraciones de cGMP intracelular (véase figura 3-13) lo que conduce a la activación de la PKG dependiente del cGMP que fosforila algunos de los mismos sustratos como la PKA y algunos que son específicos de la PKG. A diferencia de la estructura del heterotetrámero (R_2C_2) de la holoenzima PKA, el dominio catalítico y los dominios de unión de nucleótidos cíclicos de la PKG se expresan como un único polipéptido, que se dimeriza para formar la holoenzima PKG.

  La proteína cinasa G existe en dos formas homólogas PKG-I y PKG-II. La PKG-I tiene un extremo N-terminal acetilado que se encuentra con el citoplasma, y tiene dos isoformas (Iα e Iβ) que surgen de un em-

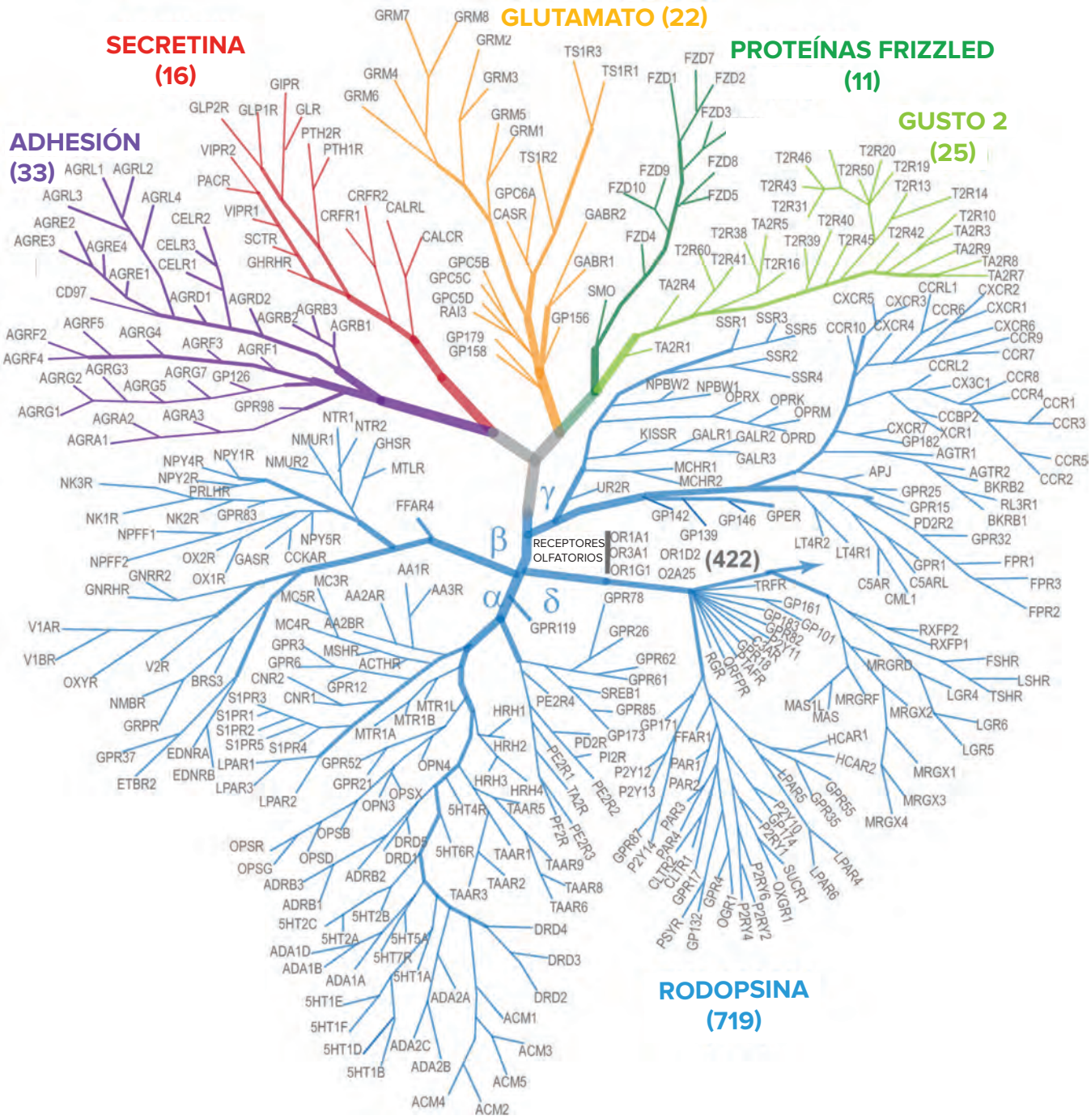


Figura 3-9 ***La superfamilia del GPCR humano.*** Los GPCR humanos son el blanco de aproximadamente 30% de los fármacos comercializados. Este dendrograma, construido con el uso de similitudes de secuencia dentro de la región de siete transmembranas, identifica los GPCR por sus nombres en la base de datos de UniProt. Existen más de 825 GPCR humanos, que se pueden subdividir en los grupos codificados por colores nombrados por las palabras en mayúscula en el borde externo del dendograma (número de miembros del grupo entre paréntesis). Estos grupos se pueden subdividir en base a la similitud de su secuencia. La gran clase de Rodopsina se subdivide en cuatro amplios grupos: α, β, δ y γ. Los receptores olfatorios constituyen la fracción más grande de la clase Rodopsina de GPCR, con 422 miembros. Los receptores en el dendrograma que los lectores encontrarán con frecuencia incluyen AA2AR: receptor de adenosina A_{2A}; ACM3: receptor de acetilcolina muscarínico M_3; ADRB1: receptor adrenérgico β_1; AGTR1: receptor de angiotensina AT_1; CNR1: receptor cannabinoide CB_1; CXCR4: receptor de quimiocina CXC_4; DRD2: receptor de dopamina D_2; EDNRA: receptor de endotelina ET_A; FPR1: receptor f-Met-Leu-Phe; GCGR: receptor de glucagón; GRM1: receptor de glutamato metabotrópico, $mGluR_1$; HRH1: receptor de histamina H_1; 5HT2B: receptor de serotonina $5HT_{2B}$; OPRM: receptor opioide μ; RHO: rodopsina; SMO: homólogo suavizado; S1PR1: receptor de esfingosina-1-fosfato $S1P_1$, también conocido como EDG_1; TSHR: receptor de tirotropina (TSH); y VIPR1: receptor de péptido intestinal vasoactivo V_1. Los detalles de las entradas en el dendrograma están disponibles en GPCR Network (http://gpcr.usc.edu). Se puede obtener información adicional sobre los GPCR en la Guía IUPHAR/BPS de Farmacología (http://www.guidetopharmacology.org). (Reproducido con permiso de Angela Walker, Vsevolod Katrich, y Raymond Stevens de la Red GPCR en la Universidad del Sur de California, como fue creado en el laboratorio Stevens por Yekaterina Kadyshevskaya).

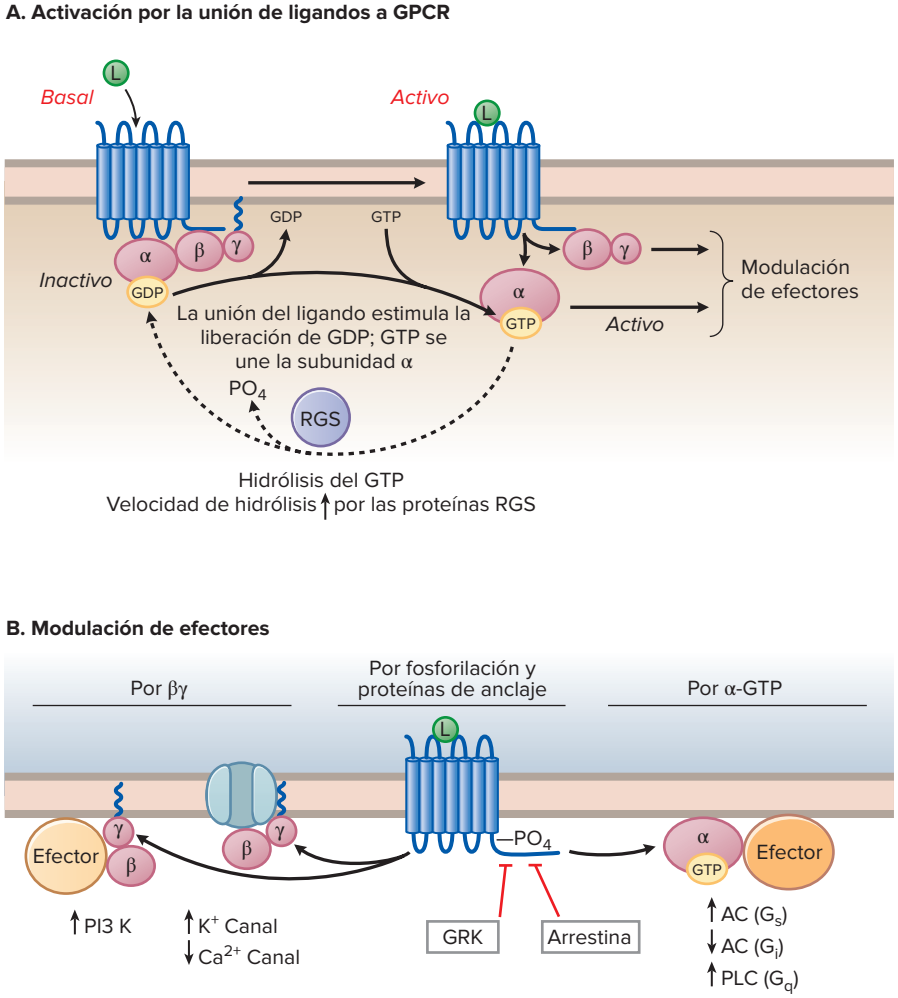


Figura 3-10 *Vía proteína GPCR-G_s-efector básica.* En ausencia de ligando, la forma heterotrímero de proteína GPCR y G forma un complejo en la membrana con la subunidad Gα unida al GTP. Tras la unión del ligando, el receptor y la subunidad α de la proteína G experimentan un cambio conformacional que conduce a la liberación del GDP, después la unión del GTP, y finalmente la disociación del complejo. La subunidad Gα unida a GTP activada y el dímero βγ liberado se unen y regulan a los efectores. El sistema regresa al estado basal por la hidrólisis del GTP en la subunidad α, esta reacción se potencia notablemente por las proteínas RGS. La estimulación prolongada del receptor puede conducir a la regulación a la baja del receptor. Este evento es iniciado por los GRK que fosforilan la cola C-terminal del receptor, lo que lleva al reclutamiento de proteínas denominadas arrestinas; las arrestinas se unen al receptor en la porción intracelular desplazando las proteínas G e inhibiendo la señalización. Las descripciones detalladas de estas vías de señalización se dan a lo largo del texto en relación con las acciones terapéuticas de los fármacos que afectan a estas vías.

palme alternativo. La PKG-II posee un extremo N-terminal miristilado que está asociado a la membrana y puede ser localizado por proteínas de anclaje de PKG de una manera análoga a la de PKA, aunque los dominios de acoplamiento de la PKA y la PKG difieren de modo estructural. Los efectos farmacológicamente importantes del cGMP elevado incluyen la modulación de la activación plaquetaria y la relajación del músculo liso (Rybalkin *et al.*, 2003). Los receptores vinculados a la síntesis del cGMP se tratan en una sección separada a continuación.

- **PDE**. Las PDE de nucleótidos cíclicos forman otra importante familia de señalización de proteínas, cuyas actividades están reguladas a través de la tasa de transcripción de genes así como por los segundos mensajeros (los nucleótidos cíclicos o Ca^{2+}) e interacciones con otras proteínas de señalización como la β arrestina y las PK. Las PDE hidrolizan la unión 3′,5′-fosfodiéster cíclico en el cAMP y en el cGMP, y terminan así su acción. Las PDE comprenden una superfamilia con más de 50 proteínas diferentes (Conti y Beavo, 2007). Las especificidades de sustrato de las diferentes PDE incluyen aquellas específicas para la hidrólisis de cAMP, hidrólisis de cGMP y algunas que hidrolizan ambos nucleótidos cíclicos. Las PDE (principalmente formas PDE3) son blancos farmacológicos para el tratamiento de enfermedades tales como el asma, enfermedades cardiovasculares como: la insuficiencia cardiaca, arteriopatía coronaria aterosclerótica, enfermedad arterial periférica y trastornos neurológicos. Los inhibidores de la PDE5 (p. ej., el sildenafil) se emplean en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la disfunción eréctil (Mehats *et al.*, 2002).
- **EPAC**. La EPAC, también conocida como el cAMP-GEF, es una nueva proteína de señalización dependiente del cAMP que desempeña papeles únicos en la señalización del cAMP. La señalización de cAMP a través de la EPAC puede ocurrir aisladamente o en conjunto con la señalización de la PKA (Schmidt *et al.*, 2013). La EPAC sirve como un GEF regulado por el cAMP para la familia de las pequeñas Ras GTPasas (especialmente las Rap pequeñas GTPasas), catalizan el intercambio de GTP por GDP, y así activan a la pequeña GTPasa al promover la formación de la forma unida al GTP. Se conocen dos isoformas de la EPAC: la EPAC1 y la EPAC2, que difieren en su arquitectura y expresión tisular. Ambas isoformas de la EPAC son proteínas multidominio que contienen un dominio regulador de unión al cAMP, un dominio catalítico y dominios que determinan la localización intracelular de la EPAC. Comparado con el EPAC2, el EPAC1 contiene un dominio N-terminal adicional de baja afinidad para la unión a cAMP. La expresión de la EPAC1 y la EPAC2 está regulada diferencialmente durante el desarrollo y en una variedad de estadios de enfermedad. La EPAC2 puede promover la secreción de insulina estimulada por la incretina a partir de células β-pancreáticas a través de la activación de Rap1 (figura 47-3). Las sulfonilureas, medicamentos orales importantes utilizados para tratar la diabetes mellitus tipo II, pueden actuar en parte al activar la EPAC2 en las células β e incrementar la liberación de la insulina.

Vía G_q-PLC-DAG/IP_3-Ca^{2+}. El calcio es un mensajero importante en todas las células y puede regular diversas respuestas, incluida la expresión génica, la contracción, la secreción, el metabolismo y la actividad eléctrica. El Ca^{2+} puede ingresar a la célula a través de los canales de Ca^{2+} en la membrana plasmática (véase la sección de los canales iónicos) o ser liberado por las hormonas o los factores de crecimiento desde los almacenamientos intracelulares. En consonancia con su función como señal, el nivel basal de Ca^{2+} en las células se mantiene en el rango de 100-nM mediante bombas de membrana Ca^{2+} que expulsan Ca^{2+} al espacio extracelular y SERCA en la membrana del retículo endoplasmático (ER, *endoplasmatic reticulum*) que acumula Ca^{2+} en su sitio de almacenamiento en el ER/SR.

Las hormonas y los factores de crecimiento liberan Ca^{2+} desde su sitio de almacenamiento intracelular en el ER, a través de una vía de señalización que comienza con la activación de la PLC, de la cual existen dos formas primarias: la PLCβ y PLCγ. Los GPCR que se unen a G_q o G_i activan la PLCβ por la activación de la subunidad Gα (consúltese figura 3-10) y la liberación del dímero βγ. Tanto la subunidad α unida a G_q-GTP activa como el dímero βγ pueden activar ciertas isoformas de PLCβ. Las isoformas de PLCγ se activan mediante la fosforilación de tirosina, incluida la fosforilación por receptores y las tirosinas cinasas no receptoras.

Las PLC son enzimas citosólicas que se traslocan a la membrana plasmática con la estimulación del receptor. Cuando se activan, hidrolizan un fosfolípido de membrana menor, el fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, para generar dos señales intracelulares, el IP_3 y el lípido DAG. El DAG activa directamente algunos miembros de la familia de la proteína cinasa C (PKC, *protein kinase C*). El IP_3 se difunde al ER, en el que se activa el receptor IP_3 en la membrana ER, y causa la liberación del Ca^{2+} almacenado del ER (Patterson *et al.,* 2004). La liberación del Ca^{2+} de estos almacenamientos intracelulares eleva los niveles del Ca^{2+} en el citoplasma muchas veces en segundos y activa las enzimas dependientes del Ca^{2+}, como algunas enzimas sensibles a Ca^{2+}/calmodulina por ejemplo una de las PDE que hidrolizan el cAMP y una familia de las PK (p. ej., la fosforilasa cinasa, MLCK y CaM cinasas II y IV) (Hudmon y Schulman, 2002). Dependiendo de la función diferenciada de la célula, las Ca^{2+}/calmodulina cinasas y la PKC pueden regular la mayor parte de los eventos posteriores en las células activadas.

Canales iónicos

Los cambios en el flujo de iones a través de la membrana plasmática son críticos eventos regulados en células excitables y no excitables. Para establecer los gradientes electroquímicos requeridos para mantener un potencial de membrana, todas las células expresan transportadores de iones para Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^-. Por ejemplo, la Na^+, K^+ -ATPasa gasta ATP celular para bombear Na^+ fuera de la célula y K^+ dentro de la célula. Los gradientes electroquímicos así establecidos son utilizados por tejidos excitables como el nervio y el músculo para generar y transmitir impulsos eléctricos, por células no excitables para desencadenar eventos bioquímicos y secretores, y por todas las células para soportar una variedad de procesos secundarios de cotransporte de moléculas hacia la misma dirección o en direcciones opuestas (véanse figuras 2-2 y 5-4).

Los flujos pasivos de iones por gradientes electroquímicos celulares están regulados por una gran familia de canales iónicos ubicados en la membrana. Los humanos expresan alrededor de 232 canales de iones distintos para regular con precisión el flujo de Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^- a través de la membrana celular (Jegla *et al.,* 2009). Debido a su desempeño como reguladores de la función celular, estas proteínas son importantes blancos farmacológicos. La familia diversa de los canales iónicos se puede dividir en subfamilias basado en los mecanismos que abren los canales, su arquitectura y los iones que conducen. También se pueden clasificar como *canales activados por voltaje*, *por ligando*, *por depósito*, *por estiramiento* y *por temperatura.*

Canales activados por voltaje. Los humanos expresan múltiples isoformas de canales activados por voltaje para los iones Na^+, K^+, Ca^{2+} y Cl^-. En las células nerviosas y musculares, los canales de Na^+ activados por voltaje son responsables de la generación de fuertes potenciales de acción que despolarizan la membrana desde su potencial de reposo de -70 mV hasta un potencial de +20 mV en unos pocos milisegundos. Estos canales de Na^+ se componen de tres subunidades, un poro formado por la subunidad α y dos subunidades β reguladoras (Purves *et al.,* 2011). La subunidad α es una proteína de 260 kDa que contiene cuatro dominios que forman un poro selectivo al ion Na^+ mediante la disposición en forma de pseudotetrámero. Las subunidades β son proteínas de 36-kDa que atraviesan la membrana una sola vez (figura 311A). Cada dominio de la subunidad α contiene seis hélices que abarcan la membrana (S1-S6) con un bucle extracelular entre S5 y S6 denominado formador de poros o bucle P; el bucle P se sumerge nuevamente en el poro y combinado con residuos de los bucles P correspondientes de los otros dominios, proporciona un filtro de selectividad para el ion Na^+ (consúltese figura 14-2). Otras cuatro hélices que rodean el poro (una hélice S4 de cada uno de los dominios) contienen un conjunto de aminoácidos cargados que forman el sensor de voltaje y causan un cambio conformacional en el poro a voltajes más positivos, lo que conduce a la apertura del poro y a la despolarización de la membrana (figura 11-2). Los canales de Na^+ activados por voltaje en las neuronas del dolor son los blancos para los anestésicos locales como la lidocaína y la tetracaína, que bloquean el poro, inhibiendo la despolarización y bloqueando la sensación de dolor (véase capítulo 22). También son los blancos de las toxinas marinas naturales *tetrodotoxina* y *saxitoxina*. Los canales de Na^+ activados por voltaje también son blanco importante de muchos fármacos empleados para tratar arritmias cardiacas (véase capítulo 30).

Los canales de Ca^{2+} activados por voltaje tienen una arquitectura similar a los canales de Na^+ activados por voltaje con una subunidad α grande (cuatro dominios de cinco hélices extensión de membrana) y tres subunidades reguladoras (las subunidades β, δ y γ). Los canales de Ca^{2+} pueden ser responsables de iniciar un potencial de acción (como en las células marcapasos del corazón) pero son más comúnmente responsables de modificar la forma y la duración de un potencial de acción iniciado por canales rápidos de Na^+ activados por voltaje. Estos canales inician la afluencia de Ca^{2+} que estimula la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central, entérico y autónomo y que controlan la frecuencia cardiaca y la conducción de los impulsos en el tejido miocárdico (véanse capítulos 8, 14 y 30). Los canales de Ca^{2+} activados por voltaje de tipo L están sujetos a la regulación adicional a través de la fosforilación por la PKA. Los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje expresados en el músculo liso regulan el tono vascular debido a que la concentración intracelular de Ca^{2+} es fundamental para regular el estado de fosforilación del aparato contráctil a través de la actividad de la MLCK sensible al complejo Ca^{2+}/calmodulina. Los antagonistas de los canales del Ca^{2+} como nifedipino, diltiazem y verapamilo son vasodilatadores eficaces y se usan ampliamente para tratar la hipertensión, angina de pecho y ciertas arritmias cardiacas (véanse capítulos 27, 28 y 30).

Los canales de K^+ dependientes de voltaje son los más numerosos y estructuralmente diversos miembros de la familia de los canales activados por voltaje e incluyen los canales K_v activados por voltaje, el canal K^+ rectificador de entrada, y los canales K^+ (canales de fuga) de doble dominio de poro o en tándem (Jegla *et al.,* 2009). Los canales rectificadores de entrada y los canales de dos poros son insensibles al voltaje, pero están regulados por las proteínas G y los iones H^+, y son bastante estimulados por los anestésicos generales. El incremento de la conductancia de K^+ a través de estos canales hace que el potencial de membrana sea más negativo (más cercano al potencial de equilibrio para el K^+); por tanto, estos canales son importantes para regular el potencial de membrana en reposo y restaurar la membrana en reposo de -70 a -90 mV después de la despolarización.

Canales activados por ligando. Los canales activados por la unión de un ligando a un sitio específico en la proteína del canal tienen una arquitectura diversa y un conjunto de ligandos. Los principales canales activados por ligandos en el sistema nervioso son aquellos que responden a neurotransmisores excitadores como ACh (figuras 3-11B y 11-1) o glutamato (o agonistas como AMPA y NMDA) y neurotransmisores inhibidores como la glicina o GABA (Purves *et al.,* 2011). La activación de estos canales es responsable de la mayoría de la transmisión sináptica por neuronas tanto en el CNS como en el periférico (véanse capítulos 8, 11 y 14). Además, existe una variedad de canales iónicos más especializados que son activados por pequeñas moléculas intracelulares y son estructuralmente distintos de los canales iónicos activados por ligandos convencionales. Éstos incluyen canales iónicos que son miembros formales de la familia K_v como el canal HCN expresado en el corazón, que es responsable de la despolarización lenta observada en la fase 4 de los potenciales de acción de las células nodales atrioventriculares y sinoatriales (Wahl-Schott y Biel, 2009) (véase capítulo 30) y el canal CNG que es importante para la vista (véase capítulo 69). La categoría de los canales iónicos intracelulares de moléculas pequeñas también incluye al canal del Ca^{2+} sensible a IP_3 responsable de la liberación del Ca^{2+} desde el ER y al "receptor" de sulfonilurea (SUR1) que se asocia con el canal $K_{ir}6.2$ para regular la K_{ATP} en las células β-pancreáticas. El canal K_{ATP} es el blanco de los fármacos hipoglucemiantes orales como las sulfonilureas y las meglitinidas que estimulan la liberación de la insulina de las células β-pancreáticas y son utilizadas para tratar la diabetes mellitus tipo 2 (véase capítulo 47).

El receptor nicotínico de ACh es un ejemplo ilustrativo de un canal iónico activado por ligando. Las isoformas de este canal se expresan en el CNS, en ganglios autonómicos y en la unión neuromuscular (figuras 3-11B y 11-2). Este canal pentamérico consiste en cuatro subunidades diferentes (2α, β, δ, γ) en la unión neuromuscular o dos subunidades diferentes (2α, 3β) en los ganglios autonómicos (Purves *et al.,* 2011). Cada subunidad α tiene un sitio de unión de ACh idéntico; las diferentes com-

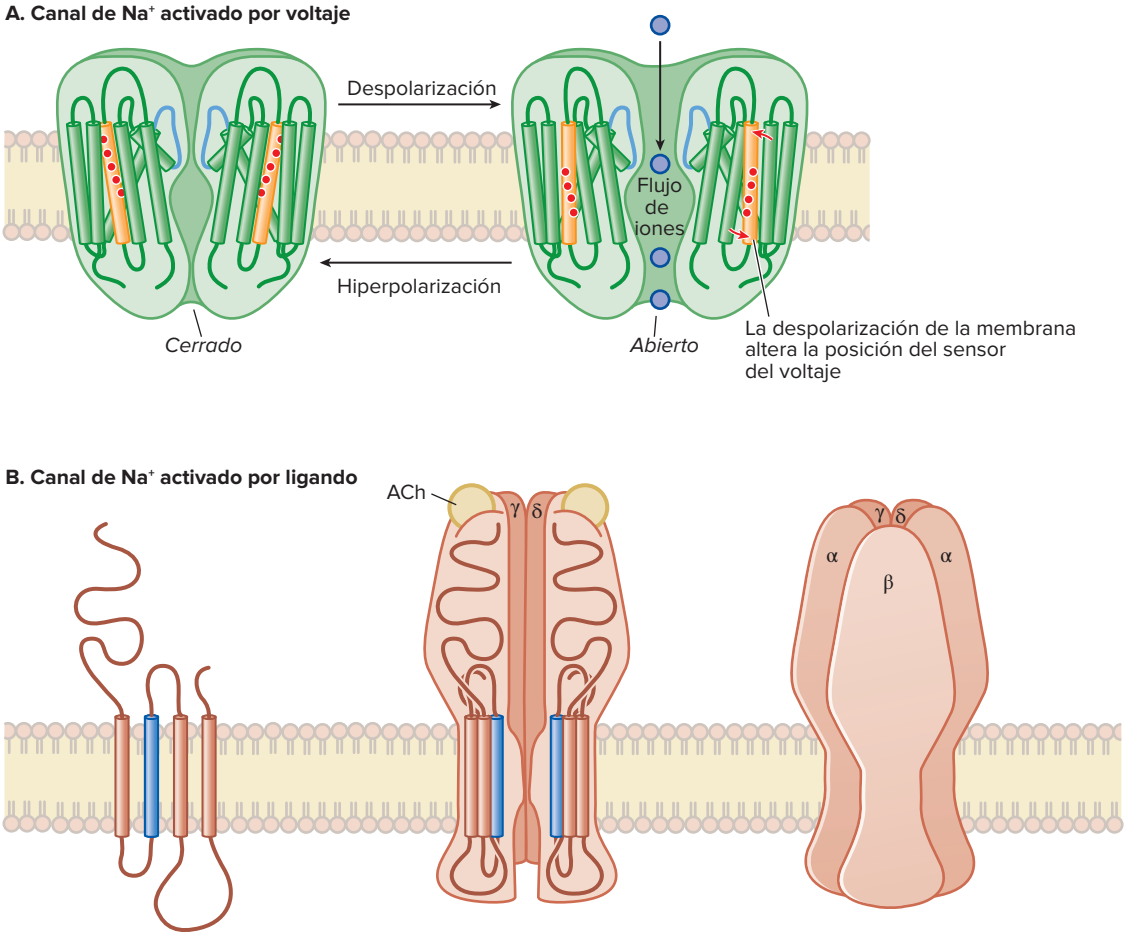


Figura 3-11 *Dos tipos de canales iónicos regulados por receptores y fármacos.* **A.** Un canal de Na^+ activado por voltaje con el poro en los estados cerrado y abierto. Los bucles P formadores de poros se muestran en azul, en ángulo en el poro para formar el filtro de selectividad. Las hélices S4 que forman el sensor de voltaje se muestran en naranja, con los aminoácidos con carga positiva que se muestran como puntos rojos. **B.** El receptor de ACh nicotínico dependiente de ligando expresado en la unión neuromuscular del músculo esquelético. El poro está formado por cinco subunidades, cada una con un gran dominio extracelular y cuatro hélices transmembrana (una de estas subunidades se muestra a la izquierda del panel B). La hélice que recubre el poro se muestra en azul. El receptor está compuesto por dos subunidades α y subunidades β, γ y δ. Véase el texto para la discusión de otros canales iónicos activados por ligando. Se proporcionan descripciones detalladas de los canales específicos a lo largo del texto en relación con las acciones terapéuticas de los medicamentos que afectan a estos canales (consúltese especialmente capítulos 11, 14 y 22). (Adaptado con permiso de Purves D *et al.* (eds.). *Neuroscience*. 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc.; 2011. Con permiso de Oxford University Press, Estados Unidos).

posiciones de las otras tres subunidades entre los receptores de unión neuronal y neuromuscular explican la capacidad de los antagonistas competitivos tales como el rocuronio para inhibir el receptor en la unión neuromuscular, sin efecto sobre el receptor ganglionar. Esta propiedad se explota para proporcionar la relajación muscular durante la cirugía con efectos secundarios mínimos autonómicos (capítulo 11). Cada subunidad del receptor contiene un gran dominio N-terminal extracelular, cuatro hélices que abarcan la membrana (una de las cuales alinea el poro en el complejo ensamblado), y un bucle interno entre las hélices 3 y 4 que forman el dominio intracelular del canal. La apertura de poro en el canal mide aproximadamente 3 nm, mientras que el diámetro de un ion Na^+ o K^+ es sólo de 0.3 nm o menos. Por consiguiente, los canales iónicos activados por ligando no poseen la exquisita selectividad iónica encontrada en la mayoría de los canales activados por voltaje, y la activación del receptor nicotínico ACh permite el paso de ambos iones Na^+ y K^+.

Canales iónicos receptores de potencial transitorio. Los canales de catión TRP están involucrados en una variedad de procesos sensoriales fisiológicos y fisiopatológicos, que incluyen la nocicepción, la sensación de calor y frío, la mecanosensación y la sensación de sustancias químicas como la capsaicina y el mentol. La superfamilia del canal TRP es diversa y consta de 28 canales en seis familias (Cao *et al.*, 2013; Ramsey *et al.*, 2006; Venkatachalam y Montell, 2007). La estructura típica del canal TRP consiste en monómeros que se predice que tienen seis hélices transmembrana (S1-S6) con un bucle de formación de poros entre S5 y S6 y grandes regiones intracelulares en los extremos amino y carboxilo. La mayoría de los canales de TRP funcionales son homotetrámeros, pero también se forman heteromultímeros. Las mutaciones genéticas en los canales de TRP están relacionadas con canalopatías asociadas con el síndrome de dolor hereditario, varias enfermedades renales y de la vejiga, y displasias esqueléticas. Los agonistas y antagonistas se están desarrollando y están en ensayos clínicos para una amplia variedad de indicaciones, que incluyen el dolor, el trastorno por reflujo gastroesofágico, los trastornos respiratorios, la osteoartritis, los trastornos de la piel y la vejiga hiperactiva.

Receptores transmembrana asociados a enzimas intracelulares

Receptor tirosina cinasa. Los receptores tirosina cinasa incluyen los receptores para hormonas tales como la insulina; los factores de crecimiento como: EGF, PDGF, NGF, FGF, VEGF y las efrinas. Con la excepción del receptor de la insulina, que tiene cadenas α y β (véase capítulo 47), estas macromoléculas constan de cadenas polipeptídicas únicas con grandes dominios extracelulares ricos en cisteína, dominios transmembrana cortos, y una región intracelular que contiene uno o dos dominios de proteína tirosina cinasa. La activación de los receptores del factor de crecimiento conduce a la supervivencia celular, proliferación celular y diferenciación. La activación de los receptores de efrinas conduce a la angiogénesis neuronal, la migración axonal y la conducción (Ferguson, 2008).

El estado inactivo de los receptores del factor de crecimiento es monomérico; la unión del ligando induce a la dimerización del receptor y a la fosforilación cruzada de los dominios cinasa en múltiples residuos de tirosina (figura 3-12A). La fosforilación de otros residuos de tirosina forma sitios de acoplamiento para los dominios SH2 contenidos en un gran número de proteínas de señalización. Existen más de 100 proteínas codificadas en el genoma humano que contienen dominios SH2, y después de la activación del receptor, se forman grandes complejos de se-

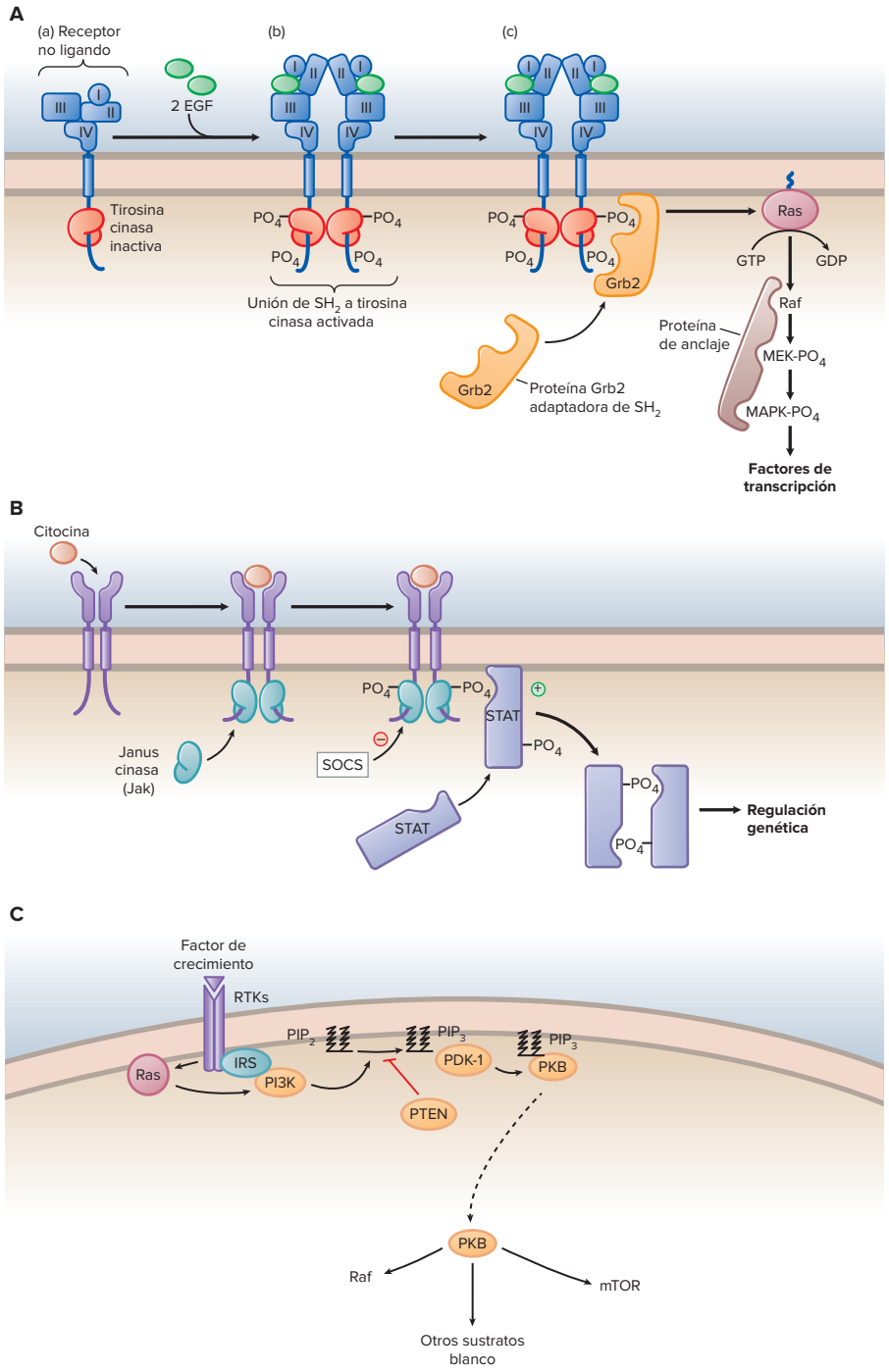


Figura 3-12 *Mecanismo de activación de un receptor tirosina cinasa y un receptor de citocinas.* **A.** *Activación del receptor de EGF.* La estructura extracelular del receptor no unido: (a) contiene cuatro dominios (I-IV), que se reordenan significativamente en la unión de dos moléculas de EGF. En (b), los cambios conformacionales conducen a la activación de los dominios citoplásmicos de la tirosina cinasa y a la fosforilación de la tirosina de las regiones intracelulares para formar sitios de unión al SH2. (c) La molécula adaptadora Grb2 se une a los residuos de tirosina fosforilados y activa la cascada de Ras-MAPK. **B.** *Activación de un receptor de citocinas.* La unión de la citocina provoca la dimerización del receptor y recluta los Jak a las colas citoplasmáticas del receptor. El Jak se transfosforila y conduce a la fosforilación de los STAT. Los STAT fosforilados se translocan al núcleo y regulan la transcripción. Existen proteínas denominadas SOCS (supresores de señalización de citocinas) que inhiben la vía Jak-STAT. **C.** *Activación de la vía de mTOR.* La señalización a través de esta vía promueve el crecimiento, la proliferación y la supervivencia de las células a través de una red compleja de vías de señalización (véanse figuras 35-2 y 67-4 y Guri y Hall, 2016). La señalización de mTOR está emergiendo como una consideración importante en inmunosupresión y farmacoterapia contra el cáncer, y los inhibidores de dicha señalización a veces se incluyen como terapia adjunta.

ñalización en el receptor que finalmente conducen a la proliferación celular.

Las moléculas reclutadas para proteínas que contienen fosfotirosina por sus dominios SH2 incluyen PLCγ, cuya actividad aumenta los niveles intracelulares de Ca^{2+} y activa la PKC. Las isoformas α y β de PI3K contienen dominios SH2 acoplados en el receptor fosforilado que se activan e incrementan el nivel del PIP_3 y la PKB (también conocido como Akt). La PKB puede regular mTOR, que está corriente arriba de varias vías de señalización, y la proteína *Bad* que es importante en la apoptosis.

Además de reclutar enzimas, las proteínas que presentan fosfotirosina pueden interactuar con moléculas adaptadoras que contienen el dominio SH2 sin actividad (p. ej., Grb2), que a su vez atraen a los GEF como Sos que pueden activar la pequeña proteína de unión a GTP Ras. Las pequeñas proteínas de unión al GTP Ras y Rho pertenecen a una gran familia de pequeñas GTPasas monoméricas. Todas las pequeñas GTPasas son activadas por los GEF que son regulados por una variedad de mecanismos e inhibidos por las GAP (Etienne-Manneville y Hall, 2002). La activación de los miembros de la familia Ras conduce a su vez a la activación de una cascada de la PK denominada vía de Ras-MAPK. La activación de la vía MAPK es una de las principales rutas utilizadas por los receptores del factor de crecimiento para señalizar al núcleo y estimular el crecimiento celular (figura 3-12A). Las mutaciones oncogénicas que generan receptores del factor de crecimiento activados de forma constitutiva y el Ras también puede activar la vía MAPK e impulsar la proliferación del tumor. Los agentes contra el cáncer que se dirigen a la vía MAPK y la actividad de la proteína tirosina cinasa de los factores de crecimiento oncogénicos actualmente son agentes importantes en el tratamiento de varias formas de cáncer (véanse capítulos 65 y 67).

Vía del receptor Jak-STAT. Las células expresan una familia de receptores para citocinas tales como el interferón γ y las hormonas tales como la hormona del crecimiento y la prolactina, que señalizan al núcleo de una manera más directa que la del receptor tirosina cinasa. Estos receptores no tienen actividad enzimática intrínseca; más bien, el dominio intracelular se une a una tirosina cinasa intracelular separada denominada Jak. Con la dimerización inducida por la unión del ligando, Jak fosforila otras proteínas denominadas STAT, que se translocan al núcleo y regulan la transcripción (figura 3-12B). La vía completa se denomina vía Jak-STAT (Gough *et al.,* 2008; Wang *et al.,* 2009). Existen cuatro Jaks y seis STAT en mamíferos que, según el tipo de célula y la señal, se combinan diferencialmente para activar la transcripción génica.

Receptor serina-treonina cinasas. Los ligandos proteicos tales como el TGF-β activan una familia de receptores que son análogos a los receptores tirosina cinasas excepto que tienen un dominio serina-treonina cinasa en la región citoplasmática de la proteína. Existen dos isoformas de la proteína receptora monomérica, la tipo I (siete formas) y tipo II (cinco formas). En estado basal, estas proteínas existen como monómeros; al unirse a un ligando agonista, se dimerizan, lo que conduce a la fosforilación del dominio cinasa del monómero tipo I, que activa el receptor. El receptor activado luego fosforila a una proteína reguladora de los genes denominada *Smad*. Una vez fosforilada por el receptor activado en un residuo de serina, la Smad se disocia del receptor, migra al núcleo, se asocia con factores de transcripción y regula los genes que conducen a la morfogénesis y a la transformación. También hay Smads inhibidoras (las isoformas Smad6 y Smad7) que compiten con las Smads fosforiladas para terminar la señalización.

Receptores tipo Toll. La señalización relacionada con el sistema inmune innato se realiza por una familia de más de 10 receptores individuales que abarcan la membrana denominados TLR, que están altamente expresados en células hematopoyéticas. En una única cadena polipeptídica, estos receptores contienen un gran LBD extracelular, un dominio corto que abarca la membrana y una región citoplasmática denominada dominio TIR que carece de actividad enzimática intrínseca. *Los ligandos para el TLR comprenden una multitud de productos patógenos, que incluyen lípidos, peptidoglicanos, lipopéptidos y virus*. La activación de los TLR produce una respuesta inflamatoria a los microorganismos patógenos.

El primer paso en la activación de los TLR por los ligandos es la dimerización, que a su vez causa que las proteínas de señalización se unan al receptor para formar un complejo de señalización. La dimerización inducida por ligando recluta una serie de proteínas adaptadoras, que incluyen a Mal y a MyD88 en el dominio TIR intracelular; estas proteínas a su vez reclutan a los IRAK. Los IRAK se autofosforilan en el complejo y posteriormente forman un complejo más estable con MyD88. El evento de fosforilación también recluta a TRAF6 al complejo, lo que facilita la interacción con una ubiquitina ligasa que une una molécula de poliubiquitina a TRAF6. Este complejo ahora puede interactuar con TAK1 y la proteína adaptadora TAB1. TAK1 es miembro de la familia MAPK, que activa las cinasas NF-κB; la fosforilación de los factores de transcripción NF-κB causa su translocación al núcleo y la activación transcripcional de una variedad de genes inflamatorios (Gay y Gangloff, 2007).

Receptores de TNF-α. El mecanismo de acción de la señalización del TNF-α para los factores de transcripción de NF-κB es similar al utilizado por el TLR en el que el dominio intracelular del receptor no tiene actividad enzimática. El receptor TNF-α es otra proteína de membrana monospan con un LBD extracelular, un dominio transmembrana y un dominio citoplásmico denominado *dominio de muerte*. El TNF-α se une a un complejo compuesto por el receptor 1 de TNF y el receptor 2 de TNF. Tras la trimerización, los dominios de muerte se unen a la proteína adaptadora TRADD, que recluta el RIP1 para formar un complejo receptor-adaptador en la membrana. El RIP1 es poliubiquinado, lo que ocasiona el reclutamiento de la cinasa TAK1 y el complejo IKK a las moléculas ubiquinadas (Skaug *et al.,* 2009). El bucle de activación de la IKK se fosforila en el complejo, dando ocasionalmente como resultado la liberación de IκBα del complejo, lo que permite que el heterodímero p50/p65 del complejo se transloque al núcleo y active la transcripción de genes inflamatorios (Ghosh y Hayden, 2008; Hayden y Ghosh, 2008; Kataoka, 2009). Si bien actualmente no existen medicamentos que interrumpan las porciones citoplasmáticas de la vía de señalización del TNF-α, los anticuerpos monoclonales humanizados contra el TNF-α, como *infliximab* y *adalimumab*, son importantes para el tratamiento de la artritis reumatoide y la enfermedad de Crohn (véanse capítulos 34, 35, 37 y 51).

Receptores que estimulan la síntesis de cGMP

Las vías de señalización que regulan la síntesis de cGMP en las células incluyen la regulación hormonal de las transmembranas guanilil ciclasas tales como el receptor ANP y la activación de los sGC por NO (figura 3-13). Los efectos corriente abajo del cGMP se llevan a cabo mediante múltiples isoformas de PKG, canales iónicos CGMP-regulados y las PDE moduladas con CGMP que degradan cAMP.

Receptores de péptido natriurético: guanilil ciclasas activadas por ligandos. La clase de receptores de membrana con actividad enzimática intrínseca incluye los receptores para tres pequeños ligandos peptídicos liberados de las células en los tejidos cardiacos y el sistema vascular, los péptidos natriuréticos: ANP, liberado de los gránulos de almacenamiento auricular después de la expansión del volumen intravascular o la estimulación con hormonas presoras; BNP, sintetizado y liberado en grandes cantidades del tejido ventricular en respuesta a la sobrecarga de volumen; y CNP, sintetizado en el cerebro y las células endoteliales. Al igual que el BNP, el CNP no se almacena en gránulos; más bien, su síntesis y liberación aumentan por los factores de crecimiento y el estrés absoluto en las células endoteliales (CE, *endotelial cell*) vasculares. Los principales efectos fisiológicos de estas hormonas son: la disminución de la presión arterial (ANP, BNP), la reducción de la hipertrofia y la fibrosis cardiaca (BNP) y la estimulación del crecimiento de los huesos largos (CNP). Los receptores transmembrana para el ANP, BNP y el CNP son las guanilil ciclasas activadas por el ligando. El NPR-A es la molécula que responde al ANP y al BNP. La proteína es ampliamente expresada y prominente en el riñón, pulmón, tejido adiposo, y las SMC cardiacas y vasculares. El ANP y el BNP juegan un papel en el mantenimiento del estado normal del sistema cardiovascular; los ratones *knock-out* a NPR-A desarrollaron hipertensión y corazones hipertróficos. El agonista sintético del BNP, la *nesiritida* y el inhibidor de neprilisina, el *sacubitril* (bloquea la descomposición de ANP y BNP) se usan en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada aguda (capítulo 29).

El receptor NPR-B responde al CNP, se expresa ampliamente y tiene una estructura física similar al receptor NPR-A. La observación de que los ratones *knock-out* para NPR-B presentan enanismo sugiere una función para el CNP en los huesos. El NPR-C tiene un dominio extracelular similar a los de NPR-A y NPR-B, pero no contiene el dominio de la guanilil ciclasa. El NPR-C no tiene actividad enzimática y se considera que funciona como un receptor de aclaramiento, eliminando el exceso de péptido natriurético de la circulación (Potter *et al.,* 2009).

NO sintasa y guanilil ciclasa soluble. El NO se produce localmente en las células por las diferentes isoformas de la enzima NOS. El NO estimula a la sGC para producir cGMP. Hay tres formas de NOS: nNOS (o NOS1), eNOS (o NOS3) e iNOS (o NOS2). Las tres formas se expresan mucho, pero son especialmente importantes en el sistema cardiovascular, donde se encuentran en los miocardiocitos, las células del músculo liso vascular, las células endoteliales, las células hematopoyéticas y en las plaquetas. El Ca^{2+} celular elevado, que actúa a través de la calmodulina, activa notablemente al nNOS y al eNOS; la forma inducible es menos sensible al Ca^{2+}, pero la síntesis de la proteína iNOS en las células puede ser inducida más de 1 000 veces por estímulos inflamatorios como la endotoxina, el TNF-α, la interleucina 1β y el interferón γ. La enzima óxido nítrico sintasa produce NO al catalizar la oxidación del nitrógeno guanido de la L-arginina,

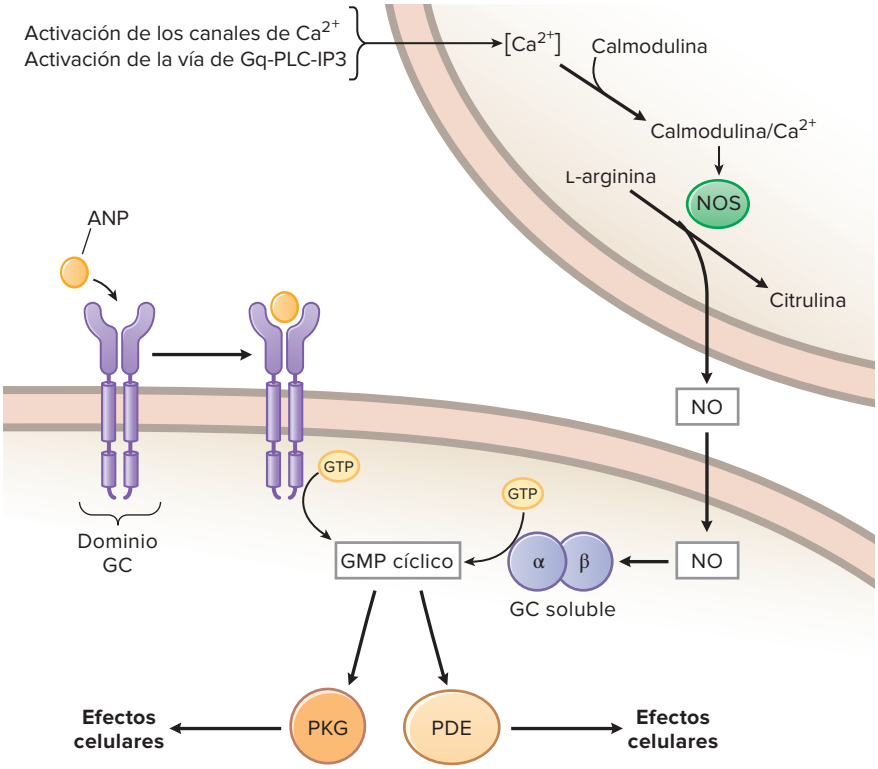


Figura 3-13 *Vías de señalización del GMP cíclico.* La formación de cGMP está regulada por receptores de superficie celular con actividad intrínseca de GC y por formas solubles de GC. Los receptores de superficie celular responden a péptidos natriuréticos tales como el ANP con un aumento en la cGMP. La sGC responden al NO generado a partir de la L-arginina por NOS. Los efectos celulares de la cGMP se llevan a cabo mediante PDE reguladas por PKG y cGMP. En este diagrama, el NO se produce por un NOS dependiente de Ca^{2+}/calmodulina en una célula endotelial adyacente. Las descripciones detalladas de estas vías de señalización se dan a lo largo del texto en relación con las acciones terapéuticas de los fármacos que afectan a estas vías.

produciendo L-citrulina y NO. El NO activa la sGC, un heterodímero que contiene un dominio de hemo de la protoporfirina-IX. El NO se une a este dominio a bajas concentraciones nanomolares y produce un aumento de 200 a 400 veces en la $V_{máx}$ de la guanilil ciclasa, lo que produce una elevación del cGMP celular (Tsai y Kass, 2009). Los efectos celulares del cGMP en el sistema vascular están mediados por varios mecanismos, pero especialmente por la PKG. En el músculo liso vascular, la activación de la PKG conduce a la vasodilatación por:

- La inhibición de la liberación de Ca^{2+} mediada por IP_3 desde los almacenes intracelulares.
- La fosforilación de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje para inhibir el flujo de Ca^{2+}.
- La fosforilación de fosfolamban, un modulador de la bomba de Ca^{2+} sarcoplasmático, que conduce a una recaptación más rápida de Ca^{2+} en las reservas intracelulares.
- La fosforilación y apertura del canal de K^+ activado por Ca^{2+}, que conduce a la hiperpolarización de la membrana celular, que cierra los canales de Ca^{2+} de tipo L y reduce el flujo de Ca^{2+} en la célula.

Receptores de hormonas nucleares y factores de transcripción

Los receptores de hormonas nucleares comprenden una superfamilia de 48 receptores que responden a un conjunto de diversos ligandos. Las proteínas receptoras nucleares son factores de transcripción capaces de regular la expresión de genes que controlan numerosos procesos fisiológicos, como la reproducción, el desarrollo y el metabolismo. Los miembros de la familia incluyen receptores para hormonas esteroideas circulantes como andrógenos, estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea y vitamina D. Otros miembros de la familia son receptores de un grupo diverso de ácidos grasos, ácidos biliares, lípidos y metabolitos lipídicos (McEwan, 2009).

Los ejemplos incluyen el RXR; el LXR (el ligando es el 22-OH colesterol); el FXR (el ligando es ácido quenodesoxicólico); y los PPARs α, β y γ; 15-desoxi prostaglandina J2 es un posible ligando para PPARγ; los fibratos que reducen al colesterol se unen y regulan el PPARγ. En el estado inactivo, los receptores para esteroides como los glucocorticoides residen en el citoplasma y se traslocan al núcleo en el ligando de unión. Otros miembros de la familia, tales como los LXR y los FXR residen en el núcleo y se activan mediante cambios en la concentración de moléculas lipídicas hidrófobas.

Los receptores de hormonas nucleares contienen cuatro dominios principales en una única cadena polipeptídica. El dominio N-terminal puede contener una *región de activación* (AF-1) esencial para la regulación transcripcional, seguida de una región muy conservada con dos dedos de zinc que se unen al DNA (el *dominio de unión al DNA*). La región de activación N-terminal (AF-1) está sujeta a regulación por la fosforilación y otros mecanismos que estimulan o inhiben la transcripción. La mitad C-terminal de la molécula contiene una *región bisagra* (que puede estar involucrada en el enlace del DNA), que es el dominio responsable de la unión de la hormona o ligando (el LBD) y conjuntos específicos de residuos de aminoácidos para unir *coactivadores* y *correpresores* en una segunda región de activación (AF-2). El LBD está formado por un conjunto de 12 hélices; la unión del ligando induce un cambio conformacional importante en la hélice 12 que afecta la unión de las proteínas correguladoras esenciales para la activación del complejo receptor-DNA (figura 3-14) (Privalsky, 2004; Tontonoz y Spiegelman, 2008).

Cuando se unen al DNA, la mayoría de los receptores de hormonas nucleares actúan como dímeros: algunos como homodímeros, otros como heterodímeros. Los receptores de la hormona esteroidea, como el receptor de glucocorticoides, son comúnmente homodímeros, mientras que los de los lípidos son heterodímeros con el receptor RXR. Los dímeros del receptor se unen a secuencias de DNA repetitivas, ya sean secuencias de repetición directas o repeticiones invertidas denominadas *HRE* que son específicas para cada tipo de receptor. Los HRE en el DNA se encuentran corriente arriba de los genes regulados o en algunos casos dentro de los genes regulados. Un receptor de hormonas nucleares unido a un agonista a menudo activa una gran cantidad de genes para llevar a cabo un programa de diferenciación celular o regulación metabólica.

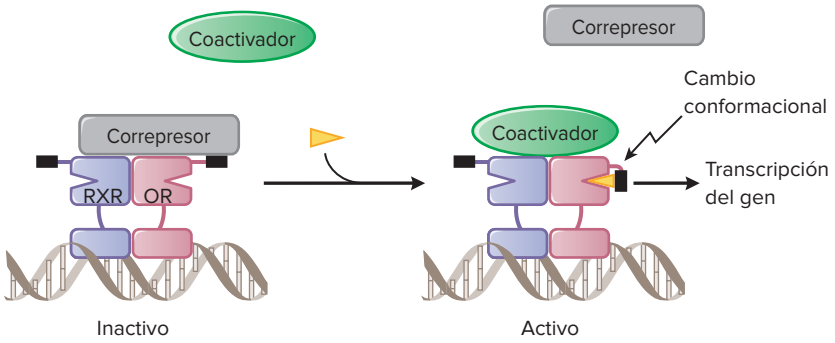


Figura 3-14 ***Activación de los receptores de hormonas nucleares.*** Un receptor de hormonas nucleares (OR) es mostrado en conjunto con el RXR. Cuando se unen un agonista (triángulo amarillo) y un coactivador, se produce un cambio conformacional en la hélice 12 (barra negra) y se estimula la transcripción génica. Si los correpresores están vinculados, la activación no ocurre. Véase texto para más detalles; véase también la figura 6-12.

Una propiedad de estos receptores es que deben unirse a su ligando, al apropiado HRE, y a un corregulador, para regular sus genes blanco. La actividad de los receptores de hormonas nucleares en una célula determinada depende no sólo del ligando, sino también de la relación de coactivadores y correpresores reclutados para el complejo. Los coactivadores reclutan enzimas para el complejo de transcripción que modifica la cromatina, como la histona acetilasa que sirve para desenrollar el DNA para la transcripción. Los correpressores reclutan proteínas tales como la histona deacetilasa, que mantiene el DNA bien compactado e inhibe la transcripción.

Vías de la apoptosis y la autofagia

El desarrollo y la renovación de órganos requieren un equilibrio entre la supervivencia y expansión de la población celular frente a la muerte y eliminación celular. El proceso por el cual las células están genéticamente programadas para la muerte se denomina *apoptosis*. La apoptosis defectuosa es una característica importante de muchos cánceres que contribuye tanto a la tumorogénesis como a la resistencia a las terapias contra el cáncer. La *autofagia* es una vía de degradación intracelular que puede haber evolucionado antes de la apoptosis que también puede conducir a la muerte celular programada. La alteración farmacológica de estos procesos podría ser importante en muchas enfermedades.

Apoptosis

La apoptosis es un programa celular altamente regulado de reacciones bioquímicas que conduce a la forma redondeada de las células, al encogimiento del citoplasma, a la condensación del núcleo y el material nuclear y a los cambios en la membrana celular que eventualmente lleva a la presentación de la fosfatidilserina en la superficie externa de la célula. La fosfatidilserina se reconoce como un signo de apoptosis por los macrófagos, que engullen y fagocitan a la célula moribunda. Durante este proceso, la membrana de la célula apoptótica permanece intacta y la célula no libera su citoplasma o material nuclear. Por tanto, a diferencia de la muerte celular necrótica, el proceso apoptótico no inicia una respuesta inflamatoria. Las alteraciones en las vías apoptóticas están implicadas en el cáncer, enfermedades neurodegenerativas, enfermedades autoinmunes. Por tanto, mantener o restablecer las vías apoptóticas normales es el objetivo de los principales esfuerzos de desarrollo de fármacos para tratar enfermedades que implican vías apoptóticas desreguladas. La resistencia a muchas quimioterapias contra el cáncer se asocia con una función reducida de las vías apoptóticas.

Dos vías principales de señalización inducen la apoptosis. La apoptosis puede iniciarse por señales externas que tienen características en común con aquellas usadas por los ligandos tales como el TNF-α o por una vía interna activada por daño en el DNA como proteínas incorrectamente plegadas o carencia de factores de supervivencia celular (figura 3-15). El programa apoptótico se lleva a cabo por una gran familia de las cisteína proteasas denominadas *caspasas*. Las caspasas son proteasas citoplasmáticas altamente específicas que son inactivas en células normales pero se activan por señales apoptóticas (Bremer *et al.,* 2006; Ghavami *et al.,* 2009).

La vía de señalización externa de la apoptosis puede ser activada por ligandos tales como el TNF, Fas (también llamado Apo-1) o TRAIL. Los receptores para Fas y TRAIL son receptores transmembrana sin actividad enzimática, similar a la organización del receptor de TNF descrito anteriormente.

Al unirse TNF, Fas ligando o TRAIL, estos receptores forman un dímero receptor, experimentan un cambio conformacional y reclutan proteínas adaptadoras para el dominio de la muerte. Las proteínas adaptadoras luego reclutan RIP1 y caspasa 8 para formar un complejo que da como resultado la activación de la caspasa 8. La activación de la caspasa 8 conduce a la activación de la caspasa 3, que inicia el programa de apoptosis. Los pasos finales de la apoptosis son llevados a cabo por las caspasas 6 y 7, que conducen a la degradación de enzimas, proteínas estructurales y la fragmentación del DNA característica de la muerte celular (Danial y Korsmeyer, 2004; Wilson *et al.,* 2009) (véase figura 3-15).

La vía de la apoptosis interna puede activarse por señales tales como el daño en el DNA, lo que lleva a una transcripción incrementada del gen p53, e implica daño a la mitocondria por miembros proapoptóticos de la familia de las proteínas Bcl-2. Esta familia incluye miembros proapoptóticos como Bax, Bak y Bad, que inducen daño en la membrana mitocondrial. También hay miembros antiapoptóticos Bcl-2, como Bcl-2, Bcl-X y Bcl-W, que sirven para inhibir el daño mitocondrial y son reguladores negativos del sistema (Rong y Distelhorst, 2008). Cuando se produce daño en el DNA, la transcripción de p53 se activa y retiene la célula en un punto de control del ciclo celular hasta que se repara el daño. Si el daño no se puede reparar, la apoptosis se inicia a través de los miembros proapoptóticos Bcl-2, como el Bax. El Bax se activa, se trasloca a las mitocondrias, supera a las proteínas antiapoptóticas e induce la liberación de citocromo *c* y una proteína denominada SMAC. La SMAC se une e inactiva el inhibidor de las proteínas de apoptosis (IAP, *inhibitor of apoptosis proteins*) que normalmente previenen la activación de las caspasas. El citocromo *c* se combina en el citosol con otra proteína, la Apaf-1, y con la caspasa 9. Este complejo conduce a la activación de la caspasa 9 y finalmente a la activación de la caspasa 3 (Ghobrial *et al.,* 2005; Wilson *et al.,* 2009). Una vez activada, la caspasa 3 activa las mismas vías corriente abajo como la vía externa descrita previamente, lo que conduce a la escisión de proteínas, elementos del citoesqueleto y proteínas de reparación del DNA, con posterior condensación del DNA y la formación de ampollas en las membranas que eventualmente conducen a la muerte celular y al atrapamiento por macrófagos.

Autofagia

La autofagia es una vía catabólica altamente regulada y de pasos múltiples en la que los contenidos celulares (que incluyen proteínas propensas a agregados, organelos como las mitocondrias y los peroxisomas, y agentes infecciosos) se secuestran dentro de vesículas de doble membrana conocidas como autofagosomas, y luego se entregan a los lisosomas, donde ocurre la fusión y los contenidos del autofagosoma son degradados por las proteasas lisosómicas (Bento *et al.,* 2016; Hurley y Young, 2017). Las funciones de la autofagia consisten en eliminar los contenidos celulares que están dañados y proporcionar a las células sustratos de energía y biosíntesis en condiciones de estrés e inanición. La autofagia desempeña una función protectora en una serie de enfermedades, incluidas las enfermedades neurodegenerativas (p. ej., las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington) causadas por proteínas propensas a agregados y ciertas enfermedades infecciosas (*Salmonella typhi* y *Mycobacterium tuberculosis*). Los genes relacionados con la autofagia también pueden contribuir en la supresión tumoral, y la disminución de la capacidad autofágica se correlaciona con un deficiente pronóstico en los tumores cerebrales. Sin embargo, en los cánceres de mama, ovario y próstata, la autofagia puede funcionar como promotora del tumor y pue-

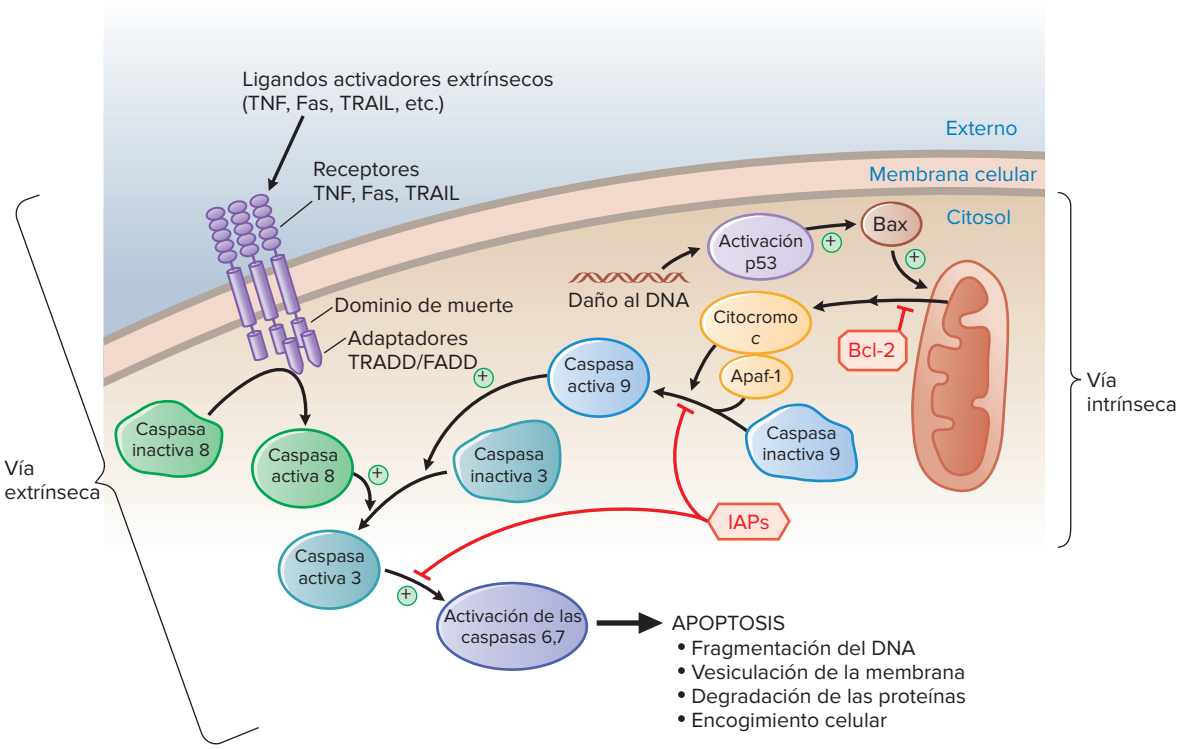


Figura 3-15 ***Dos vías que conducen a la apoptosis.*** La apoptosis puede iniciarse por ligandos externos tales como: el TNF, Fas o TRAIL en receptores transmembrana específicos (mitad izquierda de la figura). La activación conduce a la trimerización del receptor y a la unión de moléculas adaptadoras, como el TRADD, el dominio de muerte intracelular. Los adaptadores reclutan caspasa 8 y la activan, lo que conduce a la escisión y a la activación de la caspasa efectora, caspasa 3, que activa la vía de la caspasa, lo que conlleva a la apoptosis. La apoptosis también puede iniciarse por una *vía intrínseca* regulada por miembros de la familia Bcl-2 tales como: Bax y Bcl-2. El Bax se activa por daño en el DNA o proteínas malformadas por la vía de p53 (mitad derecha de la figura). La activación de esta vía conduce a la liberación de citocromo *c* de las mitocondrias, a la formación de un complejo con Apaf-1 y caspasa 9. La caspasa 9 se activa en el complejo e inicia la apoptosis mediante la activación de la caspasa 3. Tanto la vía extrínseca como la intrínseca pueden activar el inhibidor de las proteínas de apoptosis (IAP, *inhibitor of apoptosis proteins*), de lo contrario mantienen la apoptosis bajo control.

de favorecer la supervivencia de las células metastásicas en sitios donde los nutrientes son limitados.

La autofagia es un proceso altamente conservado que es controlado por genes relacionados con la autofagia (conocidos como los ATG, genes AuTophaGy). Se han identificado más de 30 ATG en eucariotas, y las proteínas ATG funcionan en varios pasos de la autofagia, incluida la inducción del empaquetamiento de la carga de la vesícula, la formación de vesículas, la fusión de vesículas con los lisosomas y la degradación del contenido vesicular. La autofagia está regulada principalmente por diversas vías de señalización del factor de crecimiento celular y mediadas por el estrés celular que integran la señalización de salida a través de la vía PI3K-PKB-mTOR (figura 3-16). El mTORC1 activado inhibe la autofagia. Otro regulador importante de la autofagia es la proteína antiapoptótica Bcl-2 a través de su interacción con Beclin-1, una proteína ATG. La unión de la Bcl-2 a Beclin-1 inhibe la autofagia. La fosforilación de la Beclin-1 por JNK1 promueve la disociación de Beclin-1 a Bcl-2, que promueve la autofagia. El sistema ubiquitina-proteosoma es un importante sistema de degradación de proteínas que complementa funcionalmente la autofagia y también la regula. La ubiquitinación de Beclin-1 interrumpe su interacción con Bcl-2 e inicia la autofagia, pero la degradación de Beclin-1 por el proteosoma regula a la baja la autofagia. El supresor de tumores p53 también es un regulador de la autofagia a través de sus interacciones inhibitorias con un ATG en la membrana lisosómica, DRAM.

Desensibilización del receptor y regulación de los receptores

Los receptores casi siempre están sujetos a la regulación de realimentación por sus propias señalizaciones de salida. La estimulación continua de las células con agonistas generalmente da como resultado un estado de *desensibilización* (también denominado *adaptación*, *refractariedad*, o *regulación a la baja*) de manera que el efecto con la exposición continua o repetida a la misma concentración del fármaco disminuye. Este fenómeno, llamado *taquifilaxia*, se produce de inmediato y es importante terapéuticamente; un ejemplo es la respuesta atenuada al uso repetido de agonistas del receptor β adrenérgico como los broncodilatadores para el tratamiento del asma (véanse capítulos 12 y 40).

La desensibilización puede ser el resultado de la inaccesibilidad temporal al receptor del fármaco agonista o de algunos receptores que sean sintetizados (p. ej., regulación a la baja del número de receptores). La fosforilación de los GPCR por los GRK específicos desempeñan una actividad clave en el desencadenamiento de la desensibilización rápida. La fosforilación de los GPCR ocupados por agonistas mediante los GRK facilita la unión de las proteínas citosólicas, denominadas *arrestinas* al receptor, lo que provoca el desacoplamiento de la proteína G del receptor. Las arrestinas β reclutan proteínas tales como: PDE4, que limita la señalización de cAMP, clatrina y adaptina β_2, promoviendo la captura del receptor de la membrana (*internalización*), al proporcionar así, un anclaje que permite los pasos de señalización adicionales.

Por el contrario, la *supersensibilidad* a agonistas frecuentemente sigue a la reducción crónica de la estimulación del receptor. Como ejemplo, la supersensibilidad puede ser notable después de la retirada del bloqueo prolongado del receptor (p. ej., la administración a largo plazo de antagonistas del receptor β adrenérgico tal como el metoprolol) o en el caso en el que la denervación crónica de una fibra preganglionica induce un aumento en la liberación de neurotransmisores por pulso y un mayor efecto postsináptico, lo que indica una supersensibilidad neuronal posganglionar.

Enfermedades resultantes de la disfunción del receptor y su vía

La alteración en los receptores y sus vías de señalización corriente abajo pueden ser la causa de enfermedad. La pérdida de un receptor en un sistema altamente especializado de señalización puede causar un trastorno fenotípico (p. ej., la deficiencia del receptor de andrógeno y el síndrome de

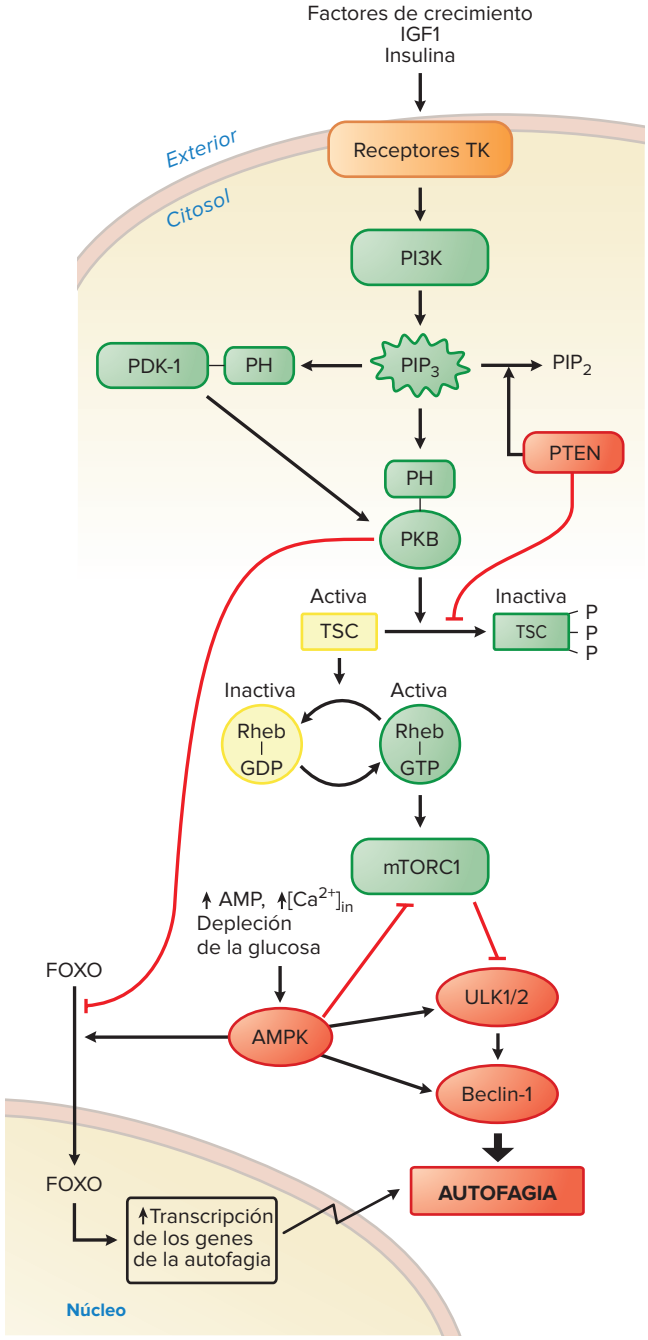


Figura 3-16 ***Vías que regulan la autofagia.*** Dos de los principales reguladores de la autofagia son la señalización del factor de crecimiento y el estrés celular. Las vías de señalización del factor de crecimiento que conducen a la activación de mTORC1 (cuadros verdes) inhiben la autofagia, mientras que el estrés celular causado por la privación de nutrientes aumenta la autofagia a través de la activación de AMPK (recuadros rojos). Estas vías no sólo interactúan entre sí, sino también con otras vías, incluidas las vías de apoptosis, tal como se describe en el texto. Véase la figura 35-5 para conocer el efecto de los inhibidores de mTOR como inmunosupresores.

feminización testicular; véase capítulo 45). Las deficiencias en las vías de señalización ampliamente empleadas tienen efectos múltiples, como se observa en la miastenia gravis (debido a la alteración autoinmune de la función del receptor colinérgico nicotínico, capítulo 11) y en algunas formas de diabetes mellitus resistente a la insulina (como resultado de la depleción autoinmune de insulina y la interferencia con la función del receptor de la insulina; capítulo 47). La expresión de receptores constitutivamente activos (aberrantes o ectópicos), efectores y proteínas de acoplamiento pueden conducir de manera potencial a la *supersensibilidad*, *subsensibilidad* u *otras respuestas adversas* (Smit *et al.*, 2007). Por ejemplo, actualmente se sabe que muchas formas de cáncer surgen de mutaciones que resultan en la actividad constitutiva de los receptores del factor de crecimiento y las enzimas de señalización corriente abajo en la vía Ras-MAPK, o la pérdida de supresores tumorales y otras proteínas que regulan la proliferación celular (véase capítulo 67).

Los polimorfismos comunes en los receptores y las proteínas corriente abajo del receptor también pueden conducir a la variabilidad en las respuestas terapéuticas en poblaciones de pacientes de diferentes orígenes geográficos y étnicos. Un ejemplo es la variabilidad en la respuesta terapéutica a los betabloqueadores en pacientes con insuficiencia cardiaca. Los pacientes afroamericanos con insuficiencia cardiaca no responden tan bien a la terapia con betabloqueadores, como lo hacen los pacientes de descendencia europea y asiática, y al menos, en parte, la menor eficacia en afroamericanos es atribuible a polimorfismos en varios componentes de la vía de señalización del receptor β adrenérgico miocárdico, incluidos los polimorfismos del receptor adrenérgico β_1 que aumentan su actividad constitutiva y la sensibilidad a la activación por NE. Curiosamente, un polimorfismo de ganancia de función GRK5 que es más común en los afroamericanos aumenta la capacidad de GRK5 para desensibilizar receptores β_1 y proporciona un efecto antiadrenérgico β_1 que aumenta la supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca que no reciben terapia bloqueadora.

Farmacoterapias que modifican genes específicos, su transcripción y traducción

Muchas enfermedades hereditarias son el resultado de mutaciones en proteínas fisiológicamente importantes que no son receptores o proteínas asociadas con la señalización corriente abajo. Hasta hace poco, era difícil o imposible tratar muchas de estas enfermedades, excepto para proporcionar terapia de apoyo. Sin embargo, varias terapias génicas que se están probando actualmente en modelos animales y humanos prometen curar o mejorar de modo significativo los efectos de una mutación en una proteína que es clave para un importante proceso fisiológico. Los ejemplos de enfermedades que pueden tratarse o curarse mediante terapias génicas incluyen la DMD, la fibrosis quística, los trastornos metabólicos y los diversos trastornos del ojo.

Aproximadamente 11% de las mutaciones genéticas en las enfermedades hereditarias son mutaciones sin sentido que introducen un codón de terminación prematuro en la transcripción del gen mRNA. El primer fármaco aprobado (en la Unión Europea, pero aún no en Estados Unidos) para el tratamiento de la nmDMD es *ataluren*. Se cree que este fármaco de molécula pequeña actúa sobre el ribosoma para anular la parada prematura (sin sentido) del codón en mutaciones sin sentido, lo que permite que el ribosoma "lea completamente" la transcripción y produzca una proteína normal de longitud completa. En el caso de la nmDMD, ataluren mejora la síntesis de distrofina funcional, una proteína de anclaje citosólica que es un componente del complejo que conecta las fibras intracelulares de una célula muscular con la matriz extracelular. Este efecto del ataluren mejora muy poco los síntomas de los pacientes. El ataluren se encuentra actualmente en ensayos clínicos para el tratamiento de otras enfermedades hereditarias causadas por mutaciones sin sentido, incluida la fibrosis quística (mutación sin sentido en el gen *CFTR*) y la aniridia (mutación sin sentido en el gen *PAX6*).

Un enfoque diferente para tratar enfermedades resultantes de mutaciones genéticas es a través del uso de ácidos nucleicos, incluidos los ASO y RNAi. Los ASO son ácidos nucleicos sintéticos que son complementarios a la cadena de "sentido" del mRNA del gen causante de la enfermedad y actúan uniéndose al mRNA, y previenen su traducción. Los ejemplos de ASO que se han aprobado incluyen el *fomivirsen* para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus, una infección viral del ojo (este agente se ha suspendido en Estados Unidos) y *mipomersen* para el tratamiento de la hipercolesterolemia familiar homocigótica. El gen blanco para el mipomersen es la apolipoproteína B100.

Otra forma de silenciar selectivamente la expresión génica es usar siRNA. El RNAi es un mecanismo celular ubicuo para la supresión guiada por RNA pequeño de expresión génica que usa el RISC. La cadena antisentido del siRNA guía al RISC para destruir el mRNA blanco y está protegido contra la degradación por el RISC, lo que da como resultado la eliminación de muchas copias del mRNA blanco y de los efectos del silenciamiento génico que pueden persistir durante días o semanas. Una serie de ensayos clínicos en curso para tratar el cáncer con el empleo de los siRNA desnudos, así como sistemas de administración de siRNA que usan adenovirus, liposomas, polímeros y diversos tipos de nanopartículas.

Quizás el enfoque terapéutico con mayor potencial para tratar pacientes con una enfermedad hereditaria es el sistema de edición del genoma CRISPR/Cas9 que utiliza virus o microorganismos genéticamente modi-

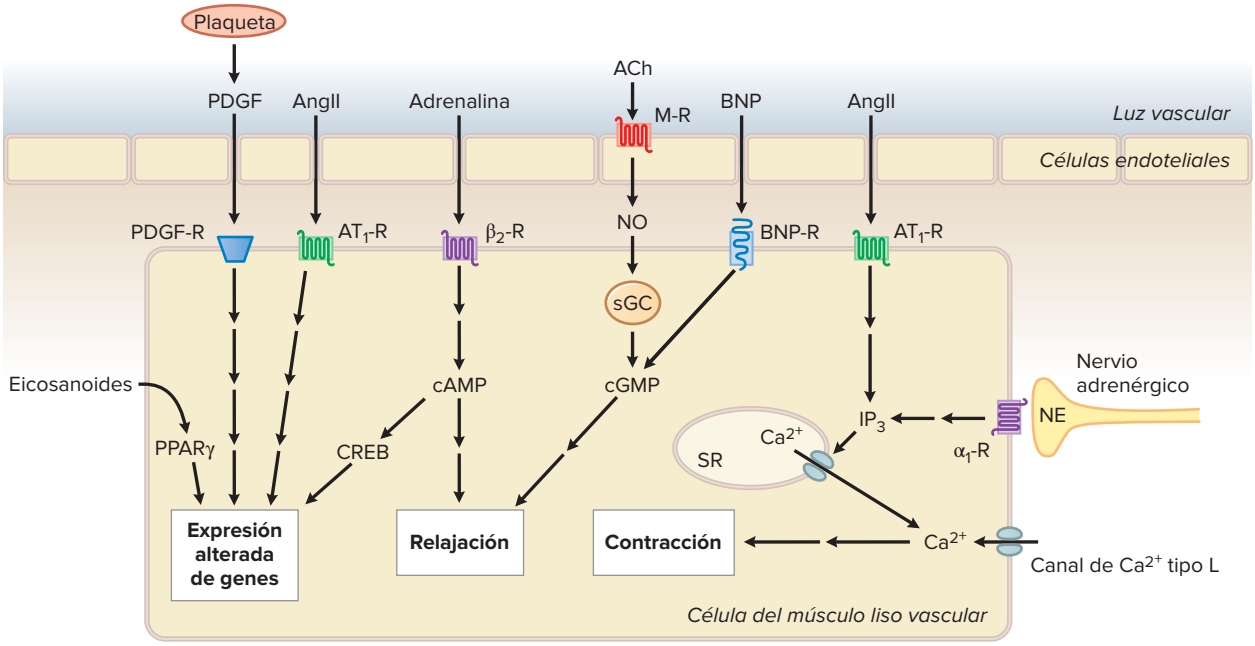


Figura 3-17 *Interacción de múltiples sistemas de señalización que regulan las SMC vasculares.* Véase texto para explicación de la señalización, las vías contráctiles y las abreviaturas.

ficados. El sistema CRISPR/Cas9 permite la edición precisa e imprecisa del genoma con el uso de los sgRNA que se dirigen a la nucleasa de DNA de doble cadena Cas9 a sitios específicos en el genoma que contienen una secuencia NGG PAM adyacente. El sistema CRISPR/Cas9 permite la sustitución dirigida y la modificación de genes que causan enfermedades. Recientes experimentos de prueba de principio en modelos de ratón de la DMD demostraron que CRISPR/Cas9 administrado sistémicamente con el empleo de vectores AAV puede corregir mutaciones causantes de enfermedad en el gen de la distrofina en ratones jóvenes y adultos. Aunque hay muchos obstáculos técnicos, normativos y éticos que superar antes de aprobar la edición del genoma en pacientes, los resultados de estudios preclínicos demostraron el impacto potencial en el tratamiento y la curación de enfermedades que anteriormente no tenían opciones farmacoterapéuticas.

Sistemas fisiológicos integradores de señales múltiples

Considere la pared vascular de una arteriola (figura 3-17). Varios tipos de células interactúan en este sitio, incluidas las células del músculo liso vascular, las células endoteliales, las plaquetas y las neuronas simpáticas posganglionares. Una variedad de receptores fisiológicos y ligandos están presentes, incluyendo a los ligandos que hacen que las SMC se contraigan (AngII, NE) y se relajen (el NO, el BNP y la adrenalina), así como los ligandos que alteran la expresión del gen SMC (PDGF, AngII, NE y los eicosanoides).

La angiotensina II tiene efectos agudos y crónicos sobre las SMC. La interacción de la AngII con los AT_1R moviliza el Ca^{2+} almacenado a través de la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}. El Ca^{2+} se une y activa la calmodulina y su proteína blanco, MLCK. La activación de la MLCK da como resultado la fosforilación de la miosina, que conduce a la contracción de la SMC. La activación del sistema nervioso simpático también regula el tono de SMC a través de la liberación de NE desde las neuronas simpáticas posganglionares. La NE se une a los receptores adrenérgicos α_1, que también activan la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}, lo que resulta en la contracción de la SMC, un efecto que es aditivo al de la AngII.

A la contracción de las SMC se oponen los mediadores que promueven la relajación, que incluyen al NO, el BNP y las catecolaminas que actúan en los receptores adrenérgicos β_2. El NO se forma en las células endoteliales por eNOS cuando la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} se activa y por iNOS cuando se induce esa isoforma. El NO formado en el endotelio se difunde hacia las SMC y las activa, catalizando la formación de cGMP, que conduce a la activación de PKG y a la fosforilación de proteínas en las SMC que reducen las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} y por tanto promueven la relajación. Las concentraciones intracelulares de cGMP también se incrementan por la activación de los receptores del BNP transmembrana (NPR-A, y en menor medida a NPR-B), cuya actividad de la guanilil ciclasa se incrementa cuando el BNP se une.

Como consecuencia de la variedad de vías que afectan el tono arteriolar, un paciente con hipertensión puede tratarse con uno o varios fármacos que alteran la señalización a través de estas vías. Los fármacos comúnmente utilizados para tratar la hipertensión incluyen antagonistas del receptor β_1 adrenérgico para reducir la secreción de renina (el primer paso limitante de la velocidad en la síntesis de AngII); un inhibidor directo de la renina (aliskireno) para bloquear el paso limitante de la velocidad en la producción de AngII; inhibidores de ACE (p. ej., el enalapril) para reducir las concentraciones de AngII circulante; bloqueadores del AT_1R (p. ej., el losartán) para bloquear la unión de AngII a AT1R en la SMC; bloqueadores adrenérgicos α1 para bloquear la unión de NE a SMC; el nitroprusiato de sodio para aumentar las cantidades de NO producido; o un bloqueador de canales de Ca^{2+} (p. ej., el nifedipino) para bloquear la entrada de Ca^{2+} en la SMC. Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β_1 también bloquearían el aumento del reflejo barorreceptor en la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea provocada por una caída en la presión sanguínea inducida por la terapia. Los inhibidores de la ACE también inhiben la degradación de un péptido vasodilatador, la bradicinina (véase capítulo 26). Por tanto, las elecciones y mecanismos son complejos, y la terapia apropiada en un paciente determinado depende de muchas consideraciones, incluidas las causas diagnosticadas de hipertensión en el paciente, los posibles efectos secundarios del fármaco, la eficacia en un paciente determinado y el costo.

Vías de señalización y acción de los fármacos

A lo largo de este texto, las vías de señalización celular ocupan un lugar destacado al explicar las acciones de los agentes terapéuticos. No todas las vías se han mencionado o explorado completamente en este capítulo. Para ayudar a los lectores a encontrar más información sobre señalización y acción de los fármacos, en la tabla 3-2 se enumeran las figuras relevantes que aparecen en otros capítulos.

Agradecimientos: *Elliot M. Ross, Terry P. Kenakin, Iain L. O. Buxton y James C. Garrison contribuyeron con este capítulo en las ediciones recientes de este libro. Nosotros hemos incorporado algunos de sus textos en la edición actual.*

TABLA 3-2 Resumen: vías de señalización del receptor como sitios de acción de los fármacos

RECEPTOR/VÍA	TÍTULO DE LA FIGURA	NÚMERO DE LA FIGURA
Proteínas transportadoras de fármacos	Principales mecanismos por los cuales los transportadores median las respuestas adversas a los fármacos	**Figura 5-3**
Los CYP, metabolismo de fármacos	Ubicación de los CYP en la célula	**Figura 6-2**
Receptores nucleares	Inducción del metabolismo de fármacos por transducción de la señal mediada por receptor nuclear	**Figura 6-13**
Neurotransmisión general	Pasos implicados en la neurotransmisión excitadora e inhibitoria	**Figura 8-3**
Exocitosis	Bases moleculares de la exocitosis: acoplamiento y fusión de las vesículas sinápticas con las membranas neuronales	**Figura 8-4**
Neurotransmisión colinérgica	Una unión neuroefectora colinérgica típica	**Figura 8-6**
Neurotransmisión adrenérgica	Una unión neuroefectora adrenérgica típica	**Figura 8-8**
AChE y su inhibición	Pasos implicados en la hidrólisis de ACh por AChE y en la inhibición y reactivación de la enzima	**Figura 10-2**
Transmisión en la unión neuromuscular (NMJ, *neuromuscular junction*)	Visión de un farmacólogo de la placa motora terminal	**Figura 11-4**
Betabloqueadores y vasodilatación	Mecanismos subyacentes a las acciones vasodilatadores de los betabloqueadores en los vasos sanguíneos	**Figura 12-4**
Neurotransmisión serotoninérgica	Una sinapsis serotoninérgica	**Figura 13-4**
Neurotransmisión dopaminérgica	Una sinapsis dopaminérgica	**Figura 13-9**
Canales de cationes sensibles al voltaje	Canales de Na^+, Ca^{2+} y K^+ sensibles al voltaje	**Figura 14-2**
Neurotransmisión	Liberación, acción e inactivación del transmisor	**Figura 14-4**
Canales iónicos activados por ligando	Canales iónicos pentaméricos activados por ligando	**Figura 14-5**
Receptor $GABA_A$	Sitios de unión farmacológica en el receptor $GABA_A$	**Figura 14-11**
Receptor NMDA	Sitios de unión farmacológica en el receptor NMDA	**Figura 14-12**
Toxicidad del glutamato	Mecanismos que contribuyen a la citotoxicidad inducida por glutamato/lesión neuronal durante la isquemia-reperfusión inducida por la liberación del glutamato	**Figura 14-13**
Señalización de la histamina	Vías de transducción de señales para receptores de histamina	**Figura 14-14**
Cannabinoides en el CNS	Síntesis y señalización de anandamida	**Figura 14-17**
Señalización de neurotrofina	Señalización del factor neurotrófico en el CNS	**Figura 14-18**
Acciones de los antidepresivos	Sitios de acción de los antidepresivos en las terminales nerviosas noradrenérgicas y serotoninérgicas	**Figura 15–1**
Canal Na^+	Inactivación de los canales de Na^+ mejorada por fármacos anticonvulsivos	**Figura 17-2**
Receptor $GABA_A$/canal	Algunos fármacos anticonvulsivos mejoran la transmisión sináptica $GABA_A$	**Figura 17-3**
Canal de Ca^{2+} de tipo T	Reducción de la corriente de iones a través de los canales de Ca^{2+} tipo T inducida por fármacos anticonvulsivantes	**Figura 17-4**
Señalización dopaminérgica	Terminal nerviosa dopaminérgica	**Figura 18-1**
Señalización opioide endógena	Especificidad del receptor de los opioides endógenos; efectos de la activación del receptor en las neuronas	**Figura 20-3**
Señalización opioide sesgada	Señalización sesgada a través de receptores opioides	**Figura 20-4**
Señalización de cationes	Estructura y función de los canales de Na^+ dependientes de voltaje	**Figura 22-2**
Acción de los anestésicos locales en los canales de Na^+	Punto de vista de un farmacólogo sobre la interacción de un anestésico local con un canal de Na^+ dependiente de voltaje	**Figura 22-3**
Señalización de aldosterona	Efectos de aldosterona en el túbulo contorneado distal, en el conducto colector y en el mecanismo diurético de los antagonistas de la aldosterona	**Figura 25-6**
Señalización del ANP	Transporte de Na^+ por el conducto colector intermedular y su regulación	**Figura 25-7**
Señalización del receptor V_1	Mecanismo del acoplamiento receptor V_1-efector	**Figura 25-11**
Señalización del receptor V_2	Mecanismo del acoplamiento receptor V_2-efector	**Figura 25-12**
Señales que regulan la liberación de renina	Mecanismos por los cuales la mácula densa regula la liberación de renina	**Figura 26-4**
Señales que regulan la presión sanguínea	Principios de regulación de la presión arterial y su modificación por fármacos	**Figura 28-2**
Acoplamiento excitación-contracción (E-C)	Acoplamiento excitación-contracción cardiaca y su regulación por fármacos inotrópicos positivos	**Figura 29-6**

RECEPTOR/VÍA	TÍTULO DE LA FIGURA	NÚMERO DE LA FIGURA
Señalización NO/cGMP en la hipertensión pulmonar	Estimuladores de señalización NO/cGMP	**Figura 31-3**
Señalización cAMP en la hipertensión pulmonar	Agonistas del receptor de membrana que aumentan el cAMP	**Figura 31-4**
Señalización PLC en la hipertensión pulmonar	Antagonistas del receptor de membrana que inhiben la activación de la fosfolipasa C	**Figura 31-5**
Señalización endotelio músculo liso	Interacciones entre el endotelio y el músculo liso vascular en la hipertensión arterial pulmonar	**Figura 31-7**
Señal de agregación	Adherencia y agregación de las plaquetas	**Figura 32-1**
Señalización coagulatoria	Principales reacciones de la coagulación sanguínea	**Figura 32-2**
Señalización fibrinolítica	Fibrinólisis	**Figura 32-3**
Coagulación de la sangre y su prevención	Sitios de acción de fármacos antiplaquetarios	**Figura 32-7**
LDLR y endocitosis	Catabolismo de la LDL: efectos de PCSK9, anticuerpo para PCSK9 y estatinas	**Figura 33-4**
Ligandos del receptor de células T (TCR)	Señalización de TCR y su modulación por correceptores y anticuerpos	**Figura 34-4**
Complejos de MHC/antígeno que conducen a la señalización del TCR	Células presentadoras de antígeno profesionales (APC, *antigen presenting cell*)	**Figura 34-5**
Señalización del receptor de células T, inmunofilinas	Activación de células T y sitios de acción de los agentes inmunosupresores	**Figura 35-2**
Activación de células T	Activación de células T: puntos de coestimulación y coinhibitorios	**Figura 35-4**
Receptores prostanoides	Receptores prostanoides y sus principales vías de señalización	**Figura 37-4**
Señalización eicosanoide	Receptores de eicosanoides humanos	**Figura 37-2**
Señalización de bradicinina/calicreína	Síntesis e interacciones del receptor de péptidos activos generados por los sistemas de calicreína-cinina y renina-angiotensina	**Figura 39-4**
Señalización inflamatoria y receptores de glucocorticoides	Mecanismo de acción antiinflamatoria de los corticosteroides en el asma	**Figura 40-7**
Receptor de la hormona del crecimiento (GHR, *growth hormone receptor*)	Mecanismos de acción de la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) y la prolactina (PRL), y del antagonismo de GHR	**Figura 42-5**
Señalización de receptores de oxitocina	Sitios de acción de la oxitocina y el fármaco tocolítico en el miocito uterino	**Figura 42-8**
Receptor de estrógeno (ER, *estrogen receptor*), señalización nuclear	Mecanismo molecular de la acción de ER nuclear	**Figura 44-4**
Guanilil ciclasa soluble y PDE5	Mecanismo de acción de los inhibidores de PDE5 en el cuerpo cavernoso	**Figura 45-6**
Receptor de glucocorticoides (GR, *glucocorticoid receptor*)	Mecanismo de acción intracelular del GR	**Figura 46-5**
Secreción de insulina	Regulación de la secreción de insulina desde una célula β pancreática	**Figura 47-3**
Receptor de insulina	Vías de señalización de la insulina	**Figura 47-4**
Receptor de FGF	Complejo FGF23-FGFR-Klotho	**Figura 48-4**
Receptores H_2 y de gastrina; secreción gástrica	El punto de vista de un farmacólogo sobre la secreción gástrica y su regulación: la base de la terapia de los trastornos ácido-pépticos	**Figura 49-1**
Receptores EP_2 y EP_4; transportadores de iones GI; cAMP, cGMP	Mecanismo de acción de fármacos que alteran la absorción y secreción epitelial intestinal	**Figura 50-4**
Señalización emética	La visión del farmacólogo de los estímulos eméticos	**Figura 50-5**
Receptor de EGF	Blanco del EGFR en cáncer	**Figura 67-1**
Receptores del factor de crecimiento	Vía de señalización celular en el cáncer y blancos de fármacos	**Figura 67-2**
IGF1R	Advertencia mTOR: efecto de la rapamicina sobre la señalización del factor de crecimiento	**Figura 67-4**
Señalización células T /APC	Blanco de puntos de control inmunológico	**Figura 67-5**
Receptor de IL-2	El punto de vista de un farmacólogo de los receptores de IL-2, sus vías de señalización celular y su inhibición	**Figura 67-6**
Señalización apoptótica	Los miméticos BH3 mejoran la apoptosis	**Figura 67-7**
Rodopsina	Punto de vista del farmacólogo de la señalización del fotorreceptor	**Figura 69-9**

Bibliografía

Ariens EJ. Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. I. Problems and theory. *Arch Int Pharmacodyn Ther* **1954**;*99*:32–49.

Baillie GS. Compartmentalized signalling: spatial regulation of cAMP by the action of compartmentalized phosphodiesterases. *FEBS J* **2009**;*276*:1790–1799.

Beavo JA, Brunton LL. Cyclic nucleotide research—still expanding after half a century. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2002**;*3*:710–718.

Beers Update Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc* **2015**,*63*:2227–2246.

Bento CF, *et al.* Mammalian autophagy: how does it work? *Annu Rev Biochem* **2016**;*85*:685–713.

Bremer E, *et al.* Targeted induction of apoptosis for cancer therapy: current progress and prospects. *Trends Mol Med* **2006**;*12*:382–393.

Calabrese EJ, Baldwin LA. Hormesis: the dose-response revolution. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2003**;*43*:175–197.

Cao E, *et al.* TRPV1 structures in distinct conformations reveal activation mechanisms. *Nature* **2013**;*504*:113–118.

Carlson HA, McCammon JA. Accommodating protein flexibility in computational drug design. *Mol Pharmacol* **2000**;*57*:213–218.

Carnegie GK, *et al.* A-kinase anchoring proteins: from protein complexes to physiology and disease. *IUBMB Life* **2009**;*61*:394–406.

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

Cheng X, *et al*. Epac and PKA: a tale of two intracellular cAMP receptors. *Acta Biochim Biophys Sin (*Shanghai*)* **2008**;*40*:651–662.

Cheng Y, Prusoff WH. Relationship between the inhibition constant (*Ki*) and the concentration of inhibitor which causes 50 per cent inhibition (*I*50) of an enzymatic reaction. *Biochem Pharmacol* **1973**;*22*:3099–3108.

Conti M, Beavo J. Biochemistry and physiology of cyclic nucleotide phosphodiesterases: essential components in cyclic nucleotide signaling. *Annu Rev Biochem* **2007**;*76*:481–511.

Danial NN, Korsmeyer SJ. Cell death: critical control points. *Cell* **2004**;116:205–219.

Dessauer CW, *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. CI. Structures and small molecule modulators of mammalian adenylyl cyclases. *Pharmacol Rev* **2017**;*69*:93–139.

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

Ferguson KM. Structure-based view of epidermal growth factor receptor regulation. *Annu Rev Biophys* **2008**;*37*:353–373.

Gaddum JH. Theories of drug antagonism. *Pharmacol Rev* **1957**;*9*: 211–218.

Gay NJ, Gangloff M. Structure and function of toll receptors and their ligands. *Annu Rev Biochem* **2007**;*76*:141–165.

Ghavami S, *et al.* Apoptosis and cancer: mutations within caspase genes. *J Med Genet* **2009**;*46*:497–510.

Ghobrial IM, *et al.* Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA Cancer J Clin* **2005**;*55*:178–194.

Ghosh S, Hayden MS. New regulators of NFκB in inflammation. *Nat Rev Immunol* **2008**;*8*:837–848.

Gilman AG. G proteins: transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem* **1987**;*56*:615–649.

Gough DJ, *et al*. IFN-γ signaling—does it mean JAK-STAT? *Cytokine Growth Factor Rev* **2008**;*19*:383–394.

GPCR Network. Understanding human GPCR biology. Home page. Available at: http://gpcr.usc.edu. Accessed March 15, **2017**.

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

Hayden MS, Ghosh S. Shared principles in NFκB signaling. *Cell* **2008**;*132*: 344–362.

Hudmon A, Schulman H. Structure-function of the multifunctional Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase II. *Biochem J* **2002**, *364*: 593–611.

Hurley JH, Young LN. Mechanisms of autophagy initiation. *Annu Rev Biochem*, March **2017**. doi:10.1146/annurev-biochem-061516-044820.

Irannejad R, *et al.* Effects of endocytosis on receptor-mediated signaling. *Curr Opin Cell Biol* **2015**;*35*:137–114.

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

Jegla TJ, *et al*. Evolution of the human ion channel set. *Comb Chem High Throughput Screen* **2009**;*12*:2–23.

Kataoka T. Chemical biology of inflammatory cytokine signaling. *J Antibiot (*Tokyo*)* **2009**;*62*:655–667.

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

Limbird LE. *Cell Surface Receptors: A Short Course on Theory and Methods*. New York: Springer-Verlag; **2005**.

May LT, *et al.* Allosteric modulation of G protein–coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2007**;*47*:1–51.

Mayr B, Montminy M. Transcriptional regulation by the phosphorylation-dependent factor creb. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2001**;*2*:599–609.

McEwan IJ. Nuclear receptors: one big family. *Methods Mol Biol* **2009**;*505*:3–18.

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

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

Palczewski K, *et al.* Crystal structure of rhodopsin: a G protein-coupled receptor. *Science* **2000**;*289*:739–745.

Patterson RL, *et al.* Inositol 1,4,5-trisphosphate receptors as signal integrators. *Annu Rev Biochem* **2004**;*73*:437–465.

Potter LR, *et al*. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol* **2009**;*341*–366.

Privalsky ML. The role of corepressors in transcriptional regulation by nuclear hormone receptors. *Annu Rev Physiol* **2004**;*66*:315–360.

Purves D, *et al.* Channels and transporters. In: Purves D, *et al.* (eds.). *Neuroscience.* 5th ed. Sunderland, MA: Sinauer, **2011**. pp. 61–84.

Ramsey IS, *et al.* An introduction to TRP channels. *Annu Rev Physiol* **2006**;*68*:619–647.

Rong Y, Distelhorst CW. Bcl-2 protein family members: versatile regulators of calcium signaling in cell survival and apoptosis. *Annu Rev Physiol* **2008**;*70*:73–91.

Roscioni SS, *et al.* Epac: effectors and biological functions. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **2008**;*377*:345–357.

Rybalkin SD, *et al.* Cyclic GMP phosphodiesterases and regulation of smooth muscle function. *Circ Res* **2003**;*93*:280–291.

Sands WA, Palmer TM. Regulating gene transcription in response to cyclic AMP elevation. *Cell Signal* **2008**;*20*:460–466.

Schild HO. Drug antagonism and pA_2. *Pharmacol Rev* **1957**;*9*:242–246.

Schmidt M, *et al.* Exchange protein directly activated by cAMP (Epac): a multidomain cAMP mediator in the regulation of diverse biological functions. *Pharmacol Rev* **2013**;*65*:670–709.

Skaug B, *et al.* The role of ubiquitin in NFκB regulatory pathways. *Annu Rev Biochem* **2009**;*78*:769–796.

Smit MJ, *et al.* Pharmacogenomic and structural analysis of constitutive G protein-coupled receptor activity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2007**;*47*:53–87.

Stevens RC, *et al*. The GPCR Network: a large-scale collaboration to determine human GPCR structure and function. *Nat Rev Drug Discov* **2013**;*12*:25–34.

Tallarida RJ. An overview of drug combination analysis with isobolograms. *J Pharmacol Exp Ther* **2006**;*319*:1–7.

Tallarida RJ. Revisiting the isobole and related quantitative methods for assessing drug synergism. *J Pharmacol Exp Ther* **2012**;*342*:2–8.

Taylor SS, *et al.* Signaling through cAMP and cAMP-dependent protein kinase: diverse strategies for drug design. *Biochim Biophys Acta* **2008**;*1784*:16–26.

Tontonoz P, Spiegelman BM. Fat and beyond: the diverse biology of PPARγ. *Annu Rev Biochem* **2008**;*77*:289–312.

Tsai EJ, Kass DA. Cyclic GMP signaling in cardiovascular pathophysiology and therapeutics. *Pharmacol Ther* **2009**;*122*:216–238.

Venkatachalam K, Montell C. TRP channels. *Annu Rev Biochem* **2007**;*76*:387–417.

Wahl-Schott C, Biel M. HCN channels: Structure, cellular regulation and physiological function. *Cell Mol Life Sci* **2009**;*66*:470–494.

Wang X, *et al.* Structural biology of shared cytokine receptors. *Annu Rev Immunol* **2009**;*27*:29–60.

Wilson NS, *et al.* Death receptor signal transducers: nodes of coordination in immune signaling networks. *Nat Immunol* **2009**;*10*:348–355.

Capítulo 4

Toxicidad de fármacos y envenenamiento

Michelle A. Erickson y Trevor M. Penning

LA DOSIS-RESPUESTA
- Curvas dosis-respuesta convencionales
- Curvas dosis-respuesta no monotónicas

FARMACOCINÉTICA *VERSUS* TOXICOCINÉTICA
- Alteraciones en ADME
- Tipos de toxicidad terapéutica

PRUEBAS DESCRIPTIVAS DE TOXICIDAD EN ANIMALES

FARMACOLOGÍA DE SEGURIDAD Y ENSAYOS CLÍNICOS

EPIDEMIOLOGÍA DE LAS RESPUESTAS ADVERSAS A LOS FÁRMACOS E INTOXICACIONES POR FÁRMACOS

PREVENCIÓN DE INTOXICACIÓN
- Reducción de errores de medicación
- Prevención de intoxicaciones en el hogar

PRINCIPIOS DEL TRATAMIENTO ANTE UNA INTOXICACIÓN
- Identificación de los patrones clínicos de toxicidad
- Descontaminación del paciente intoxicado
- Mejorando la eliminación de tóxicos

MEDIOS PARA LA INFORMACIÓN SOBRE LA TOXICIDAD DE FÁRMACOS Y ENVENENAMIENTO

La farmacología se intersecta con la toxicología cuando la respuesta fisiológica a un fármaco, es un *efecto adverso*. Un *veneno* es cualquier sustancia, incluyendo cualquier fármaco, que posee la capacidad de dañar a un organismo vivo. El *envenenamiento*, en general, implica que los efectos fisiológicos dañinos sean el resultado de la exposición a productos farmacéuticos, drogas ilícitas o productos químicos.

La dosis-respuesta

Curvas dosis-respuesta convencionales

Existe una relación dosis-respuesta graduada en el individuo y una relación dosis-respuesta, cuántica, en la población (véanse figuras 3-2, 3-3 y 3-6). Las dosis graduadas de un fármaco, administradas a un individuo, generalmente suelen causar una respuesta de mayor magnitud, a medida que aumenta la dosis. Vista de una manera cuántica, la relación dosis-respuesta implica que el porcentaje de población afectada aumenta, a medida que se incrementa la dosis; la relación es cuántica cuando se considera que el efecto establecido puede estar presente o ausente, en un individuo dado. Esta relación cuántica de la dosis-respuesta es utilizada para determinar la DL_{50} de los fármacos, como se expone en la figura 4-1A.

También se puede determinar una curva dosis-respuesta cuántica, para el efecto terapéutico de un fármaco para generar $ED_{50;}$ la concentración de un fármaco con el cual el 50% de la población tendrá la respuesta deseada y una curva cuántica dosis-respuesta, en el caso de la letalidad ocasionada por el mismo fármaco (figura 4-1B). Estas dos curvas pueden ser empleadas para ilustrar un TI, que cuantifica la seguridad relativa de un medicamento:

$$\text{TI} = \frac{DL_{50}}{ED_{50}} \qquad \text{(ecuación 4-1)}$$

Evidentemente, a medida que la proporción es mayor, más seguro es el fármaco.

Los valores de TI varían ampliamente, de 1-2 a más de 100. Los fármacos con un bajo nivel de TI deben administrarse con precaución (p. ej., el glicósido cardiaco digoxina y los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer). Los medicamentos con una TI muy alta (p. ej., la penicilina) son, extremadamente, seguros en ausencia de una respuesta alérgica conocida, en un paciente dado. Obsérvese que el uso de dosis medias no considera que la pendiente de las curvas dosis-respuesta, para efectos terapéuticos y letales (tóxicos), puede diferir (figura 4-1). Como una alternativa, la ED_{99} para el efecto terapéutico puede ser comparada con la DL_1 para la letalidad (efecto tóxico), para obtener un margen de seguridad.

$$\text{Margen de seguridad} = \frac{DL_1}{ED_{99}} \qquad \text{(ecuación 4-2)}$$

Curvas dosis-respuesta no monotónicas

No todas las curvas dosis-respuesta siguen una forma sigmoidal típica. En la figura 4-2 se muestran tres ejemplos. Pueden observarse *curvas dosis-respuesta en forma de U*, para metales esenciales y vitaminas (figura 4-2A). En dosis bajas, se observan efectos adversos porque hay una deficiencia de estos nutrientes para mantener la homeostasis. A medida que la dosis se incrementa, se recupera la homeostasis y se alcanza el fondo de la curva dosis-respuesta en forma de U. A medida que aumenta la dosis para superar la cantidad requerida, con el objetivo de mantener la homeostasis, puede producirse una toxicidad por sobredosis. Por tanto, los efectos adversos pueden observarse tanto en dosis bajas como altas.

Algunos tóxicos, como el formaldehído, son también subproductos metabólicos para los cuales las células tienen mecanismos de desintoxicación. Así, dosis muy bajas de formaldehído exógeno no exceden, suficientemente, los niveles producidos, de manera fisiológica, para provocar una respuesta adversa significativa y no saturan los mecanismos desintoxicantes (p. ej., el alcohol deshidrogenasa [ADH5/GSNOR; Pontel *et al.*, 2015]).

Cuando estos mecanismos de protección endógena están sobresaturados, se observará una respuesta tóxica. Los toxicólogos representan este tipo de respuesta, como un "palo de hockey" (figura 4-2B) una región donde no hay respuesta, seguida de una respuesta adversa, a medida que el tóxico excede los mecanismos endógenos de protección y se incrementa lo suficiente para causar una respuesta negativa. Se observan *curvas de dosis-respuesta en forma de U invertida*, cuando se produce la regulación negativa/desensibilización del receptor después de la exposición a un ligando o, cuando se produce un efecto negativo adicional y diferente en una concentración, más allá de lo que produce el efecto positivo primario.

Por ejemplo, el estrógeno en niveles altos puede tener efectos máximos. Sin embargo, en niveles suprafisiológicos, los efectos del estrógeno se reducen, presumiblemente, debido a la regulación negativa de los receptores de estrógenos. Se piensa que muchos productos químicos que producen trastornos endocrinos tienen curvas dosis-respuesta en forma de U invertida, similares a las del estrógeno.

Abreviaturas

ADME: (*absorption, distribution, metabolism, and elimination*) Absorción, distribución, metabolismo y eliminación
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DL_{50}: (*median lethal dose*) Dosis letal media
EAM: (*adverse drug events*) Efectos adversos de los medicamentos
ECG: (*electrocardiogram*) Electrocardiograma
ED_{50}: (*median effective dose*) Dosis efectiva media
FDA: (*U.S. Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
IG: (*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
IRB: (*Institutional Review Board*) Comité de revisión institucional
NFI: (*investigational new drug*) Nuevo fármaco en investigación
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
TI: (*therapeutic index*) Índice terapéutico
WBI: (*whole-bowel irrigation*) Irrigación de todo el intestino

De hecho, las curvas multifácicas en forma de U son comunes en sistemas complejos, en los que un compuesto administrado provoca efectos múltiples a medida que aumenta la concentración, primero un efecto y luego otro, posiblemente opuestos. Este fenómeno pone de manifiesto la necesidad del empleo de un amplio rango de dosis y un tiempo de respuesta suficiente para garantizar la detección del espectro completo de la vinculación con la respuesta y toxicidad de una sustancia dada.

Farmacocinética *versus* toxicocinética

Alteraciones en ADME

Una intoxicación puede alterar, significativamente, las funciones de ADME (véanse capítulos 2, 5 y 6), y estas alteraciones pueden afectar, profundamente, las decisiones en el tratamiento y el pronóstico. La farmacocinética de un medicamento, en circunstancias que producen toxicidad o exposición excesiva, se denomina *toxicocinética*. Ingerir dosis mayores que las dosis terapéuticas de un fármaco, puede prolongar su absorción; alterar su unión a proteínas, su volumen de distribución y cambiar su destino metabólico. Cuando se enfrenta una intoxicación potencial, los clínicos deben tener en cuenta dos preguntas importantes:

- ¿Por cuánto tiempo un paciente asintomático necesita ser monitorizado? (absorción y dinámica del fármaco).
- ¿Cuánto tiempo tomará un paciente intoxicado para mejorar? (eliminación y dinámica del fármaco).

Absorción de fármacos

La intoxicación por aspirina es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad por sobredosis, según se informó a los centros de control de envenenamiento de Estados Unidos (Bronstein *et al.*, 2008). En una dosificación terapéutica, la aspirina alcanza las concentraciones de plasma máximas en, aproximadamente, 1 h. Sin embargo, la sobredosis de aspirina puede causar espasmo de la válvula pilórica, retrasando la entrada del fármaco en el intestino delgado. La aspirina, especialmente con revestimiento entérico, puede fusionarse y formar bezoares, reduciendo la superficie efectiva para la absorción. Concentraciones máximas de salicilato plasmático por sobredosis de aspirina pueden no alcanzarse de 4 a 35 horas, después de la ingestión (Rivera *et al.*, 2004).

Eliminación de fármacos

La tabla 4-1 enumera algunos productos farmacéuticos, notorios por desarrollar los primeros síntomas *después* de un periodo típico de observación de 4 a 6 horas, en una emergencia médica (cuadro 4-1).

Tipos de toxicidad terapéutica

En la terapéutica, un fármaco típicamente produce numerosos efectos pero, por lo regular, sólo uno es el buscado como el objetivo primario del tratamiento, la mayor parte de los demás son efectos indeseables para esa indicación terapéutica. Los *efectos secundarios* de los fármacos son, generalmente, molestos pero no letales. Otros efectos indeseables pueden ser caracterizados como tóxicos (figura 4-3).

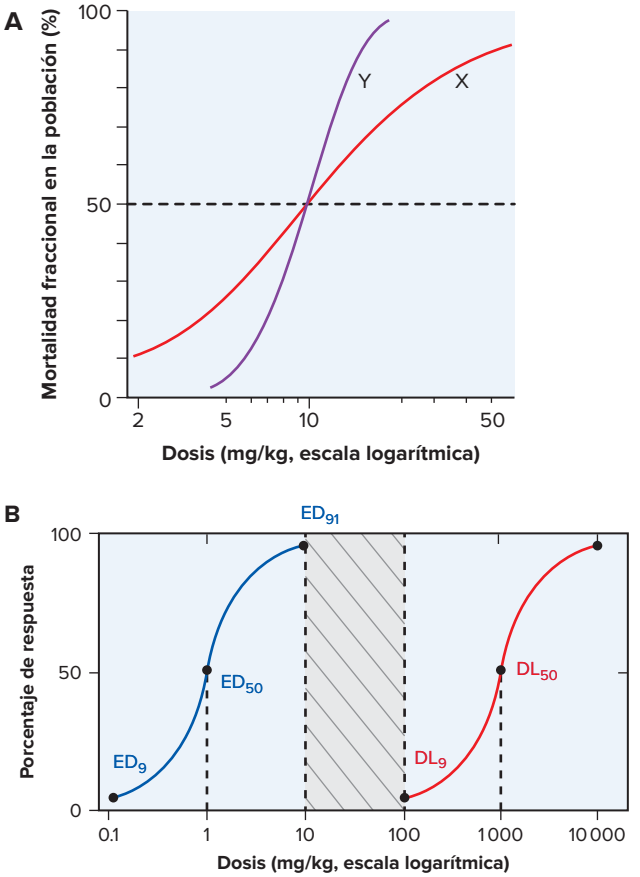


Figura 4-1 *Relaciones dosis-respuesta.* **A.** La DL_{50} de un compuesto se determina, experimentalmente, de modo usual, por administración del producto químico a ratones o ratas (por vía oral o intraperitoneal). El punto medio de la curva que ilustra el porcentaje de población que responde (respuesta aquí se refiere a la muerte) *versus* dosis (escala logarítmica), representa la DL_{50}, o la dosis de fármaco que es letal en el 50% de la población. Los valores de DL_{50} para ambos compuestos son los mismos (10 mg/kg); sin embargo, las pendientes de las curvas dosis-respuesta son muy diferentes. Así, frente a una dosis igual a la mitad de la DL_{50} (5 mg/kg), menos del 5% de los animales expuestos al compuesto *Y* moriría; sin embargo, aproximadamente el 25% de los animales a los que se les haya suministrado el compuesto *X*, moriría. **B.** Representación de ED y DL. El área cruzada entre la ED_{91} (10 mg/kg) y la DL_9 (100 mg/kg) ofrece un estimado del margen de seguridad.

Reacciones dependientes de la dosis

Los efectos tóxicos de los fármacos pueden clasificarse como *farmacológicos*, *patológicos* o *genotóxicos*. En general, la incidencia y gravedad de la toxicidad está, proporcionalmente, relacionada con la concentración del fármaco en el cuerpo y la duración de la exposición.

Toxicidad farmacológica. La depresión del CNS producida por barbitúricos es, en gran medida, predecible pues depende de las características de la dosis. La progresión de los efectos clínicos va de la ansiólisis a la sedación, la somnolencia y el coma. De manera similar, el grado de hipotensión producido por la nifedipina está relacionado con la dosis del fármaco administrado. La discinesia tardía (véase capítulo 16), un trastorno motor extrapiramidal asociado con el uso de medicamentos antipsicóticos, parece depender de la duración de la exposición. La toxicidad farmacológica también puede ocurrir cuando se administra la dosis correcta, por ejemplo, hay fototoxicidad asociada con la exposición a la luz solar en pacientes tratados con tetraciclinas, sulfonamidas, clorpromazina y ácido nalidíxico.

Toxicidad patológica. El acetaminofén es metabolizado en conjugados no tóxicos de glucurónido y sulfato, no tóxicos y en un metabolito, altamente, reactivo NAPQI, a través de isoformas de CYP. En una dosis terapéutica de acetaminofén, la NAPQI se une al glutationonucleofílico, pero en la sobredosis de acetaminofén, el agotamiento del glutatión puede conducir al hallazgo patológico de necrosis hepática, debido a la derivación de NAPQI hacia interacciones con macromoléculas nucleofílicas celulares (figura 4-4).

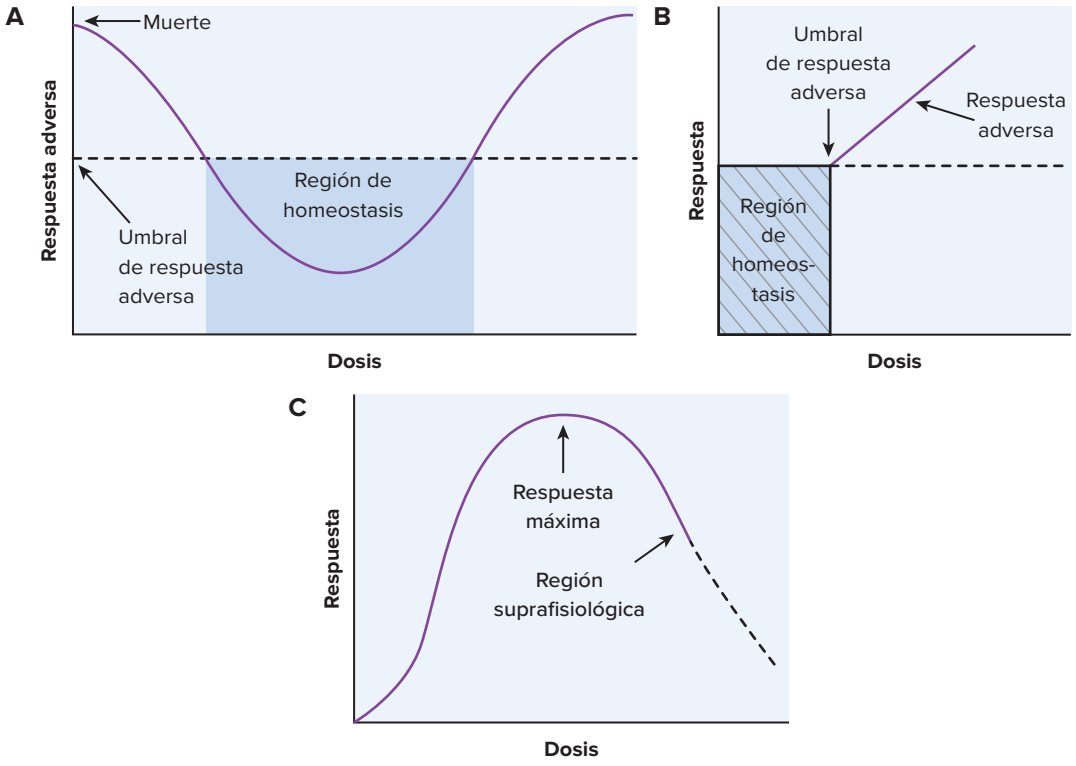


Figura 4-2 *Relaciones dosis-respuesta no monotónicas.* **A.** Curva dosis-respuesta en forma de U para metales esenciales y vitaminas. **B.** Curva de dosis-respuesta en forma de palo de hockey para tóxicos que también son subproductos metabólicos. **C.** Curva dosis-respuesta inversa en U para ligandos que regulan negativamente sus receptores.

Efectos genotóxicos. Se sabe que la radiación ionizante y muchos químicos ambientales dañan el ADN y pueden dar lugar a toxicidades mutagénicas o cancerígenas. Muchos de los agentes quimioterapéuticos para el cáncer (véanse capítulos 65-68) pueden ser genotóxicos (véanse capítulos 6 y 7).

Reacciones alérgicas

Una *alergia* es una reacción adversa, mediada por el sistema inmune, que es resultado de la sensibilización previa a un químico en particular o a uno que es estructuralmente similar (véase capítulo 34). Las respuestas alérgicas han sido divididas en cuatro categorías generales basadas en el mecanismo de implicación inmunológica.

Tipo I: reacciones anafilácticas. La anafilaxis está mediada por anticuerpos IgE. La porción Fc de IgE puede unirse a receptores en mastocitos y basófilos. Si la porción Fab de la molécula de anticuerpo se une entonces, a un antígeno, se liberan varios mediadores (p. ej., histamina, leucotrienos y prostaglandinas) y causan vasodilatación, edema y una respuesta inflamatoria. Los principales órganos blanco de este tipo de reacción son el tracto gastrointestinal (alergias alimentarias); la piel (urticaria y dermatitis atópica); el sistema respiratorio (rinitis y asma) y el vascular (choque anafiláctico). Estas respuestas tienden a ocurrir, rápidamente, después de la estimulación con un antígeno al que el individuo ha sido sensibilizado y se denominan *reacciones de hipersensibilidad inmediatas*.

Tipo II: reacciones citolíticas. Las alergias de tipo II están mediadas tanto por anticuerpos IgG como IgM y, por lo general, se atribuyen a su capacidad para activar el sistema del complemento. Los principales tejidos diana, para las reacciones citolíticas, son las células del sistema circulatorio. Ejemplos de respuestas alérgicas de tipo II incluyen anemia hemolítica inducida por penicilina, púrpura trombocitopénica inducida por quinidina y granulocitopenia inducida por sulfonamida. Estas reacciones autoinmunes a los fármacos suelen desaparecer dentro de varios meses, después de la eliminación del agente agresor.

Tipo III: reacciones de Arthus. Las reacciones alérgicas tipo III están mediadas, predominantemente, por IgG; el mecanismo implica la generación de complejos antígeno-anticuerpo que, más adelante, fijan el complemento. Los complejos se depositan en el endotelio vascular, donde se produce una respuesta inflamatoria destructiva, llamada *enfermedad del suero*. Los síntomas clínicos de la enfermedad del suero incluyen erupciones cutáneas por urticaria, artralgia o artritis, linfadenopatía y fiebre. Varios fármacos, incluyendo los antibióticos comúnmente utilizados, pueden inducir reacciones similares a la enfermedad del suero. Estas

TABLA 4-1 ■ Fármacos que generalmente manifiestan síntomas iniciales después de más de 4 a 6 horas, posteriores a la sobredosis oral[a]

Acetaminofén
Ácido valproico
Anticoagulantes de tipo warfarina
Aspirina
Hormonas tiroideas
Inhibidores de la monoaminoxidasa
Medicamentos de formulación de liberación sostenida
Medicamentos ilícitos en envases de goma o plástico
Sulfonilureas

[a] Los fármacos ingeridos junto con agentes que tienen actividad anticolinérgica, debido a la disminución de la motilidad gastrointestinal, también pueden presentar un inicio retardado de la acción.

CUADRO 4-1 ■ Ácido valproico

Después de la dosificación terapéutica, el ácido valproico tiene una eliminación $t_{1/2}$ de cerca de 14 h, aproximadamente. La intoxicación con ácido valproico puede provocar coma. Al predecir la duración del coma es importante considerar que, después de una sobredosis, los procesos metabólicos de primer orden, para el valproato, parecen saturarse y la $t_{1/2}$, de eliminación aparente puede exceder de 30 a 45 h (Sztajnkrycer, 2002), poniendo al paciente en riesgo, por un tiempo mucho más prolongado

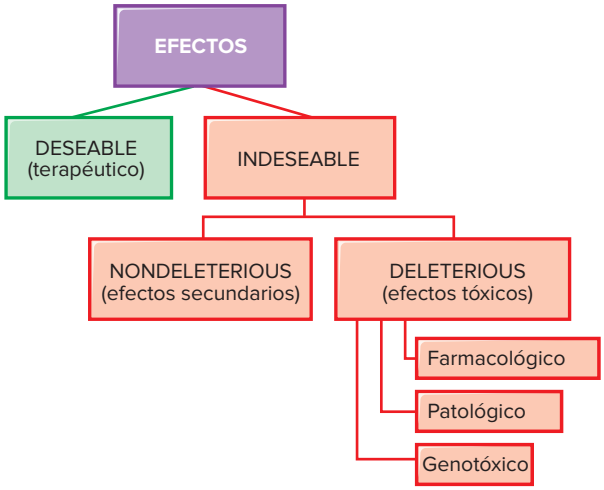


Figura 4-3 *Espectro de los efectos de los productos farmacéuticos.*

reacciones, comúnmente, duran de 6 a 12 días y, luego que el agente agresor se elimina, desaparecen.

Tipo IV: reacciones de hipersensibilidad retardadas. Estas reacciones están mediadas por linfocitos T sensibilizados y macrófagos. Cuando las células sensibilizadas entran en contacto con el antígeno, se genera una reacción inflamatoria mediante la producción de linfoquinas y la posterior afluencia de neutrófilos y macrófagos. Un ejemplo de hipersensibilidad de tipo IV o retardada es la dermatitis de contacto causada por hiedra venenosa.

Reacciones idiosincráticas y contribuciones farmacogenéticas

La *idiosincrasia* es una reactividad anormal a un producto químico que es peculiar en un individuo dado, la respuesta idiosincrática puede ser de extrema sensibilidad a dosis bajas o extrema insensibilidad a altas dosis de fármacos. Un mecanismo común es la unión de un fármaco covalente con proteínas séricas que conduce a la presentación de un hapteno extraño, dando como resultado una respuesta inmunotoxicológica.

Muchas diferencias interindividuales en las respuestas a los fármacos tienen una *base farmacogenética* (véase capítulo 7). Una fracción de hombres de piel negra (~10%) desarrollan una anemia hemolítica grave cuando reciben primaquina, como tratamiento antimalárico; esta evolución se debe a una genética de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa eritrocitaria. Los polimorfismos en NAT2 conducen a una distribución multimodal de la acetilación y el aclaramiento de isoniazida. (figuras 60-3 y 60-4). La variabilidad en la respuesta anticoagulante a la warfarina se debe a polimorfismos en CYP2C9 y VKORC1 (véase figura 7-7, figura 32-6 y tabla 32-2). Además, CYP3A4 y CYP2D6 metabolizan un gran número de fármacos en el hígado (véase figura 6-3). Las variantes polimórficas de un solo nucleótido en CYP3A4 y CYP2D6 pueden afectar la actividad enzimática y, por tanto, alterar la $t_{1/2}$ del fármaco. La administración de un fármaco que es un sustrato de CYP, en combinación con un fármaco que es un inhibidor del mismo CYP, puede conducir a toxicidad por sobredosis del fármaco. Muchos prospectos para medicamentos proporcionan información de prescripción que advierte de estas interacciones entre fármacos.

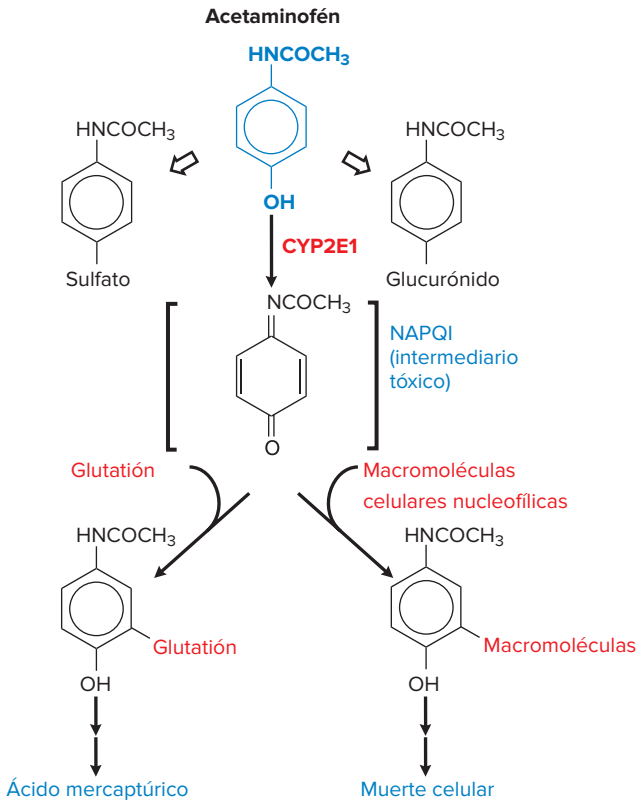


Figura 4-4 ***Vías del metabolismo y toxicidad del acetaminofén.*** El NAPQI intermediario tóxico es *N*-acetil-*p*-benzoquinoneimina.

Interacciones entre fármacos

Los pacientes son comúnmente tratados con más de un fármaco, también pueden estar usando medicamentos de venta libre, vitaminas y otros suplementos "naturales"; además, pueden tener dietas inusuales. Todos estos factores pueden contribuir a las interacciones medicamentosas, un fracaso de la terapia y la toxicidad. La figura 4-5 resume los mecanismos y tipos de interacciones.

Interacción de absorción. Un fármaco puede causar un aumento o una disminución en la absorción de otro fármaco desde el lumen intestinal. La ranitidina un antagonista de los receptores de histamina H_2, aumenta el pH gastrointestinal y puede aumentar la absorción de fármacos básicos como el triazolam (O'Connor-Semmes *et al.*, 2001). Por el contrario, el secuestrador de ácido biliar colestiramina conduce a concentraciones séricas, significativamente, reducidas de propranolol (Hibbard *et al.*, 1984).

Interacción de la unión de proteínas. Muchos fármacos, como la aspirina, los barbitúricos, la fenitoína, las sulfonamidas, el ácido valproico y la warfarina están altamente ligados a proteínas en el plasma, y es el fármaco libre (no unido) el que produce los efectos clínicos. Estos fármacos pueden tener una mayor toxicidad en la sobredosis si los sitios de unión a proteínas se saturan, en estados fisiológicos que conducen a hipoalbuminemia o cuando se desplazan de proteínas de plasma por otros fármacos (Guthrie *et al.*, 1995).

Interacción del metabolismo. Un fármaco puede influir con frecuencia en el metabolismo de uno o varios fármacos (véase capítulo 6), especialmente cuando están implicados los CYP hepáticos. El acetaminofén es transformado, parcialmente, por CYP2E1 al metabolito tóxico NAPQI (véase figura 4-4). La ingesta de etanol, un potente inductor de CYP2E1, puede conducir a una mayor susceptibilidad a la intoxicación por acetaminofén, después de una sobredosis (Dart *et al.*, 2006).

Interacción de la unión del receptor. La buprenorfina es un opioide con actividades de agonista parcial y antagonista en el receptor, comúnmente utilizado para tratar la adicción a los opioides. El fármaco se une a los receptores opiáceos con alta afinidad y puede prevenir la euforia por el uso concomitante de fármacos narcóticos de abuso.

Interacción de la acción terapéutica. La aspirina es un inhibidor de la agregación plaquetaria y la heparina es un anticoagulante; suministrados juntos, pueden aumentar el riesgo de sangramiento. Las sulfonilureas causan hipoglucemia estimulando la liberación de insulina pancreática, mientras que los fármacos biguanida (p. ej., lametoformina) conducen a una disminución de la producción de glucosa hepática. Estos fármacos pueden usarse juntos para controlar la hiperglucemia diabética.

Tales interacciones de fármacos son *aditivas*, cuando el efecto combinado de dos fármacos es igual a la suma del efecto de cada agente administrado solo y, *sinérgicas*, cuando el efecto combinado excede la suma de los efectos de cada fármaco administrado solo. La *potenciación de la toxicidad* describe la creación de un efecto tóxico de un fármaco, debido a la presencia de otro fármaco. El *antagonismo* es la interferencia de una droga con la acción de otra. El *antagonismo funcional* o *fisiológico* se produce cuando dos productos químicos provocan efectos opuestos sobre la misma función fisiológica. El *antagonismo químico*, o *inactivación*, es una reacción entre dos productos químicos para neutralizar sus efectos, como se observa con la terapia de quelación. El *antagonismo en la disposición* es la alteración de la disposición de una sustancia (su absorción, biotransformación, distribución o excreción) de manera que menor cantidad del agente llega al órgano

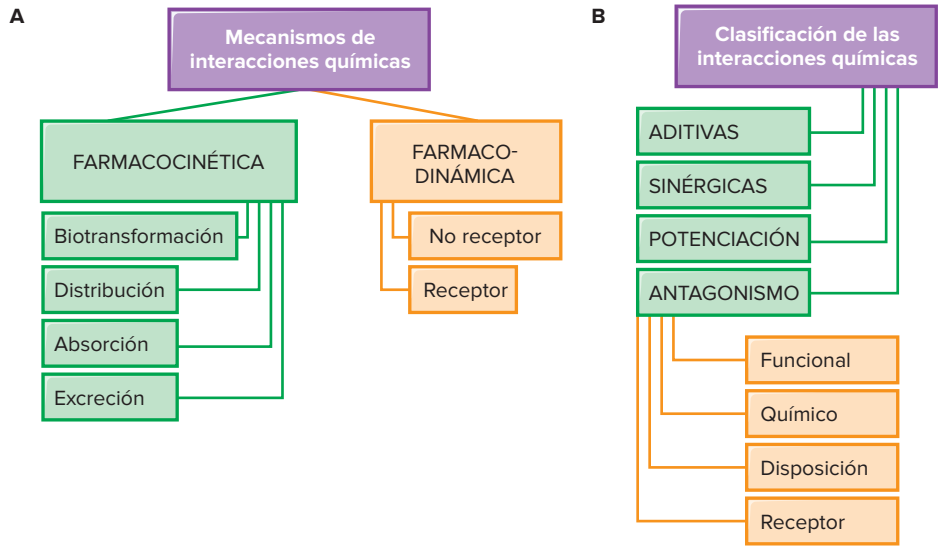


Figura 4-5 *Mecanismos y clasificación de las interacciones farmacológicas.*

diana u órgano de destino, o se reduce su persistencia en el mismo. El *antagonismo en el receptor* (que significa receptor, enzima, transportador de fármacos, canal iónico, etc.) es el bloqueo del efecto de un fármaco por otro que compite en el sitio del receptor.

Pruebas descriptivas de toxicidad en animales

Dos principios, o supuestos fundamentales, subyacen a todas las pruebas descriptivas de toxicidad realizadas en animales.

Primero, los efectos de los productos químicos producidos en animales de laboratorio, cuando están calificados debidamente, se aplican a la toxicidad humana. Cuando se calcula sobre la base de la dosis por unidad de superficie del cuerpo, los efectos tóxicos en seres humanos, generalmente se encuentran en el mismo rango de concentraciones que en los animales de experimentación. Sobre la base del peso corporal, los seres humanos, en general, son más vulnerables que los animales de experimentación.

Segundo, la exposición de los animales de experimentación a agentes tóxicos, en dosis elevadas, es un método necesario y válido para descubrir posibles peligros para los seres humanos, que están expuestos a dosis mucho más bajas. Este principio se basa en el concepto cuántico dosis-respuesta. Como cuestión de practicidad, el número de animales utilizados en experimentos con materiales tóxicos, por lo regular, será pequeño comparado con el tamaño de las poblaciones humanas, potencialmente en riesgo. Por ejemplo, el 0.01% de incidencia de un efecto tóxico grave (como el cáncer) representa 25 000 personas en una población de 250 millones. Tal incidencia es, inaceptablemente, alta. Sin embargo, la detección experimental de una incidencia de 0.01%, tal vez, requeriría un mínimo de 30 000 animales. Para estimar el riesgo a dosis bajas, se deben dar grandes dosis a grupos relativamente pequeños. *La validez de la extrapolación necesaria es, claramente, una cuestión crucial.*

Los productos químicos se prueban primero en cuanto a la toxicidad mediante la estimación de la DL_{50} en dos especies animales por dos vías de administración, uno de ellos es la ruta prevista de exposición de los seres humanos al producto químico que se está probando. Se registra el número de animales que mueren en un periodo de 14 días, después de una dosis única. Los animales también son examinados para detectar signos de intoxicación, letargo, modificación de la conducta y morbilidad. El producto químico se probará de nuevo en cuanto a toxicidad por exposición repetida, usualmente durante 90 días. Este estudio se realiza con mayor frecuencia en dos especies, por la vía de uso previsto o la exposición con, al menos, tres dosis. Una serie de parámetros se controlan durante este periodo, y al final del estudio, los órganos y tejidos son examinados por un patólogo.

Estudios a largo plazo o sistemáticos se realizan en animales, al mismo tiempo que se llevan a cabo ensayos clínicos. Para los fármacos, la duración de la exposición depende, en cierta medida, del uso clínico previsto. Si el fármaco se utiliza, normalmente, durante periodos cortos y bajo supervisión médica, al igual que un agente antimicrobiano, una exposición sistemática de los animales durante seis meses podría ser suficiente. Si el fármaco se utiliza en seres humanos por periodos más largos, puede ser necesario un estudio sistemático de su uso durante dos años. Los estudios sobre exposición sistemática, a menudo se utilizan para determinar el potencial carcinogénico de los productos químicos. Estos estudios, generalmente, se realizan en ratas y ratones durante el periodo de vida promedio de la especie. Otras pruebas están diseñadas para evaluar la teratogenicidad (malformaciones congénitas), la toxicidad perinatal y posnatal y los efectos sobre la fertilidad. Los estudios de teratogenicidad, generalmente se realizan administrando fármacos a ratas embarazadas y conejos, durante el periodo de organogénesis. Los métodos computacionales de sistemas de biología química *in silico*, pueden contribuir pronto a tales estudios.

Farmacología de seguridad y ensayos clínicos

Menos de un tercio de los medicamentos, probados en ensayos clínicos, llegan al mercado. La ley federal estadounidense y las consideraciones éticas exigen que el estudio de nuevos fármacos, en seres humanos, se lleve a cabo de acuerdo con normas estrictas.

Una vez que un fármaco se juzga listo para ser estudiado en seres humanos, una solicitud de NFI debe ser presentada con la AMM. El NFI incluye 1) información sobre la composición y fuente del fármaco; 2) información química y de fabricación; 3) todos los datos de estudios en animales; 4) planes y protocolos clínicos propuestos; 5) los nombres y credenciales de los médicos que llevarán a cabo los ensayos clínicos, y 6) una recopilación de los datos clave, relevantes para estudiar el fármaco en humanos, puestos a disposición de los investigadores y sus IRB.

Los ensayos en seres humanos comienzan, solamente, después de que se han completado estudios suficientes de toxicidad aguda y subaguda, en animales. Las pruebas de seguridad crónicas en animales, incluidos los estudios de carcinogenicidad, suelen realizarse simultáneamente con ensayos clínicos. La acumulación y el análisis de todos los datos necesarios, a menudo requieren de 4 a 6 años de pruebas clínicas. En cada una de las tres fases formales de los ensayos clínicos, los voluntarios o pacientes deben ser informados del estado de la investigación del fármaco, así como los posibles riesgos, y deben ser autorizados a declinar o aceptar su participación y el consumo del medicamento. Estos reglamentos se basan en los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Además, un IRB interdisciplinario, en la instalación donde se llevará a cabo el ensayo clínico de medicamentos, debe revisar y aprobar los planes científicos y éticos para las pruebas en seres humanos. Las fases prescritas, las líneas de tiempo y los costos para desarrollar un nuevo fármaco se presentan en la tabla 1-1 y la figura 1-1.

Epidemiología de las respuestas adversas a los fármacos e intoxicaciones por fármacos

La intoxicación puede ocurrir de muchas maneras, después de exposiciones terapéuticas y no terapéuticas a fármacos o productos químicos (tabla 4-2). En Estados Unidos, se estima que 2 millones de pacientes hospitalizados tienen reacciones adversas graves cada año y alrededor de 100 000 sufren reacciones adversas, fatales a los medicamentos (Lazarou *et al.*,

TABLA 4-2 Escenarios potenciales para la ocurrencia del envenenamiento

Toxicidad terapéutica de los fármacos
Exposición exploratoria por niños pequeños
Exposición ambiental
Exposición ocupacional
Abuso recreativo
Errores de la prescripción, dispensación o administración
Administración intencional de autolesión
Administración intencional para dañar a otra persona

1998). El uso de buenos principios de prescripción, como se describe en el apéndice I y la tabla 4-5, puede ayudar a evitar tales resultados adversos.

Algunas toxicidades de fármacos pueden predecirse basándose en su mecanismo farmacológico conocido, sin embargo, a menudo el perfil de toxicidad terapéutica de un fármaco solo se hace evidente durante el periodo posterior a la comercialización. El sistema de notificación de eventos adversos de la FDA se basa en dos señales para detectar EAM, menos comunes. En primer lugar, la FDA exige a los fabricantes de fármacos realizar vigilancia poscomercialización de medicamentos recetados y productos sin receta médica. En segundo lugar, la FDA opera un sistema de información voluntaria (*MedWatch*, en http://www.fda.gov/Safety/MedWatch) disponible tanto para profesionales de la salud, como para los consumidores. Los hospitales también pueden apoyar a los comités para investigar los EAM potenciales. Desafortunadamente, es probable que cualquier conjunto nacional de datos subestime la morbilidad y mortalidad atribuible a los EAM debido a la falta de notificación y a la dificultad para identificar el denominador de la exposición total de los pacientes.

La toxicidad farmacológica terapéutica es sólo un subconjunto de la intoxicación, como se indica en la tabla 4-2. El mal uso y abuso de los fármacos recetados y las drogas ilícitas son problemas importantes de salud pública. La incidencia de envenenamiento no iatrogénico no intencional es bimodal, afectando principalmente, a los niños en sondeo, de 1 a 5 años y ancianos. La sobredosis *intencional* con fármacos es más común en la adolescencia y durante la edad adulta. Las sustancias implicadas, con mayor frecuencia, en exposiciones y muertes humanas se presentan en las tablas 4-3 y 4-4, respectivamente.

TABLA 4-3 Sustancias involucradas con más frecuencia en el envenenamiento humano

SUSTANCIA	%
Analgésicos	11.3
Productos de higiene personal	7.7
Sustancias de limpieza	7.7
Sedantes/hipnóticos/antipsicóticos	5.9
Antidepresivos	4.4
Antihistamínicos	4.0
Medicamentos cardiovasculares	4.0
Cuerpos extraños/juguetes/diversos	3.9
Pesticidas	3.2

En el subgrupo de exposiciones pediátricas (edad <5 años), los productos cosméticos/de cuidado personal y los productos de limpieza doméstica, representaron el 25% de los casos, seguidos de analgésicos (9.3%), cuerpos extraños/juguetes (6.7%), vitaminas (4.5%) y antihistamínicos (4.3%).
Fuente: Datos de Mowry *et al.*, 2015.

TABLA 4-4 Fármacos asociados al mayor número de pérdidas humanas, fatales por intoxicación

Sedantes/hipnóticos/antipsicóticos	Estimulantes y drogas callejeras
Medicamentos cardiovasculares	Alcoholes
Acetaminofén (solo y en combinación) SSRI	SSRI
Opiáceos	

Como se informó en Mowry *et al.*, 2015.

Prevención de intoxicación

Reducción de errores de medicación

Durante la última década, se ha prestado considerable atención a la reducción de los errores de medicación y los EAM. Los errores de medicación pueden ocurrir en cualquier parte del proceso de prescripción o uso de medicamentos, mientras que los EAM son lesiones relacionadas con el uso o no de medicamentos. Se cree que los errores de medicación son de 50 a 100 veces más frecuentes que los EAM (Bates *et al.*, 1995). Los "cinco correctos" señalados en el cuadro 4-2 pueden servir como correctivos.

En la práctica, lograr una reducción en los errores de medicación implica un escrutinio de los sistemas involucrados en la prescripción, documentación, transcripción, dispensación, administración y monitorización de una terapia, como se presenta en el apéndice I. Las buenas prácticas de uso de medicamentos tienen puntos de verificación obligatoria y redundante (figura 4-6), como tener un farmacéutico, un médico y una enfermera; todos revisan y confirman, antes de la administración del fármaco, que una dosis ordenada de un medicamento es apropiada para el paciente. Varias estrategias prácticas pueden ayudar a reducir los errores de medicación en los entornos de atención médica (tabla 4-5).

Prevención de intoxicaciones en el hogar

Existen varios contextos a los que puede dirigirse la prevención del envenenamiento (tabla 4-2).La depresión y las intenciones suicidas necesitan ser identificadas y tratadas. La exposición a los peligros en el hogar, al aire libre y en las áreas de trabajo debe reducirse a niveles, razonablemente, alcanzables. Las estrategias de prevención de la intoxicación pueden clasificarse como *pasivas*, no requiriendo ningún cambio de comportamiento por parte del individuo o *activas*, aquellas que requieren adaptación sostenida para tener éxito. Las estrategias de prevención pasivas son las más eficaces (tabla 4-6). La incidencia de intoxicación en los niños ha disminuido, notoriamente, en las últimas cuatro décadas, en gran parte debido al mejoramiento de la seguridad de los envases de medicamentos, limpiadores de drenaje, trementina y otros productos químicos domésticos; mayor eficiencia en la formación y la atención médica y el aumento de la conciencia pública acerca de los potenciales venenos.

Principios del tratamiento ante una intoxicación

Cuando se espera o se produce una toxicidad, las prioridades del tratamiento de la intoxicación son:

- *Mantener funciones fisiológicas vitales.*
- *Reducir o prevenir la absorción y mejorar la eliminación para minimizar la concentración del tóxico.*
- *Combatir los efectos toxicológicos del tóxico en los sitios receptores (cuadro 4 -3).*

CUADRO 4-2 Cinco principios de la medicación segura

Cumplir con los "cinco correctos" de la administración segura de la medicación, puede ayudar a los profesionales a evitar errores de medicación:

Medicamento correcto, paciente correcto, dosis correcta, ruta correcta, tiempo adecuado

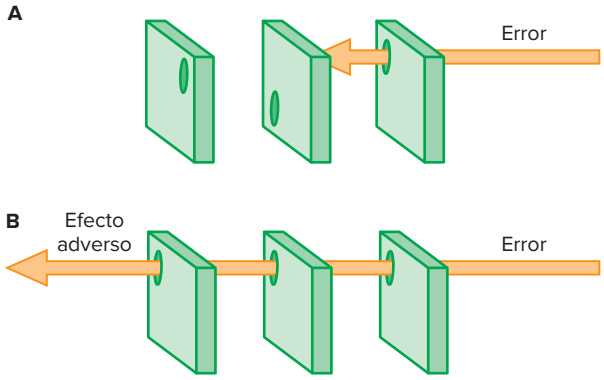


Figura 4-6 *El modelo "queso suizo" del error de la medicación.* Existen varios puntos de control que, típicamente, pueden identificar y prevenir un evento adverso de drogas, y ese evento adverso sólo puede ocurrir si los agujeros en varios sistemas se alinean. **A.** Un error sistemático no conduce a un evento adverso porque es impedido por un obstáculo en el sistema. **B.** Varios errores sistemáticos pueden alinearse para permitir que ocurra un evento adverso. (Datos de: La razón J. *Br Med J* 2000;320:768-770).

Identificación de los patrones clínicos de toxicidad

Un historial médico puede permitir la creación de una lista de medicamentos disponibles o productos químicos implicados en un evento de intoxicación. A menudo, una observación de síntomas y signos físicos puede ser la única pista adicional a un diagnóstico de envenenamiento. Los grupos de signos y síntomas físicos asociados con síndromes de intoxicación específicos se conocen como toxidromes (Erickson *et al.*, 2007; Osterhoudt, 2004) (tabla 4-7).

La prueba toxicológica de fármacos en orina es un inmunoensayo diseñado para detectar fármacos de abuso comunes, como anfetaminas, barbitúricos, benzodiacepinas, cannabis, cocaína y opiáceos. Por lo general, la intoxicación aguda con estas sustancias se puede determinar por razones clínicas, pero los resultados de estos ensayos, con frecuencia no están disponibles con la suficiente rapidez para guiar la estabilización. Además, la detección de fármacos o sus metabolitos en un inmunoensayo de orina no significa que el fármaco detectado sea responsable de la enfermedad observada por intoxicación. Cuando la ingestión de acetaminofén o aspirina no puede ser excluida, claramente, a través de la historia de la exposición, se recomienda la cuantificación sérica de estos fármacos. Un ECG puede ser útil para detectar bloqueo cardiaco, bloqueador de los canales del Na^+, o bloqueador de los canales del K^+, asociados con clases específicas de medicación (tabla 4-8). Los análisis de laboratorio adicionales deben adaptarse a la circunstancia individual de la intoxicación.

TABLA 4-5 Las mejores recomendaciones prácticas para reducir los errores en la administración de medicamentos[a]

CORTO PLAZO
• Mantener los sistemas de distribución de dosis unitarias para medicamentos no emergentes
• Tener preparadas en las farmacias soluciones intravenosas
• Eliminar los medicamentos, inherentemente peligrosos (p. ej., KCl concentrado) de las áreas de atención al paciente
• Desarrollar procedimientos especiales para fármacos de alto riesgo
• Mejorar los recursos de información clínica relacionados con los medicamentos
• Mejorar la educación de la administración de medicamentos para los médicos
• Educar a los pacientes sobre el uso seguro y preciso de los medicamentos
• Mejorar el acceso de los médicos de cabecera a los farmacéuticos
LARGO PLAZO
Implementar salvaguardias basadas en la tecnología:
• Entrada computarizada de órdenes
• Comprobación computarizada de dosis y alergias
• Seguimiento de medicamentos computarizado
• Uso de códigos de barras o lectores electrónicos para la preparación y administración de medicamentos

[a] Véase Coalición de Massachusetts para la prevención de errores médicos, 2017.

TABLA 4-6 Estrategias y ejemplos de prevención de intoxicación pasiva

Reducción de la fabricación/venta de fármacos tóxicos *Retirada de la fenformina del mercado farmacéutico estadounidense*
Disminución de la cantidad de fármaco en un producto de consumo *Limitación del número de píldoras en un frasco de aspirinas pequeño*
Prevenir el acceso al fármaco *Utilización de envases resistentes a los niños*
Cambiar la formulación del producto *Eliminar etanol del enjuague bucal*

Descontaminación del paciente intoxicado

Las intoxicaciones por exposiciones pueden ser por inhalación, por absorción cutánea o mucosa, por inyección o por ingestión. El primer paso para prevenir la absorción de tóxico es detener cualquier exposición continua. Si es necesario, los ojos y la piel deben lavarse, copiosamente. La desintoxicación gastrointestinal previene o reduce la absorción de una sustancia después de haber sido ingerida. Las estrategias para la desintoxicación gastrointestinal son el vaciamiento gástrico, la adsorción del tóxico, el WBI y el empleo de catárticos. Las mínimas indicaciones para considerar la desintoxicación gastrointestinal incluyen:

- El tóxico debe ser potencialmente peligroso.
- El tóxico aún no debe haber sido absorbido en el estómago o el intestino, por lo que debe realizarse inmediatamente después de la ingestión.
- El procedimiento debe realizarse de forma segura y con la técnica adecuada.

El vaciamiento gástrico es recomendado, rara vez (Manoguerra y Cobaugh, 2005), pero la administración de carbón activado y el desempeño de WBI siguen siendo opciones terapéuticas. El vaciado gástrico reduce la absorción del fármaco en alrededor de un tercio, en condiciones óptimas (Academia Americana de Toxicología Clínica, 2004, Tenenbein *et al.*, 1987) (véase la sección que sigue de jarabe de ipecacuana).

Adsorción

La adsorción de un tóxico se refiere a la fusión de un tóxico con la superficie de otra sustancia, para que el tóxico esté menos disponible para ser

CUADRO 4-3 Estabilización inicial del paciente envenenado

La mnemotecnia "ABCDE" de atención de emergencia se aplica al tratamiento de la intoxicación aguda:

Vía aérea	Mantiene la permeabilidad
Respiración	Mantiene la oxigenación y ventilación adecuadas
Circulación	Mantiene la perfusión de los órganos vitales
Discapacidad	Evalúa la disfunción del CNS *Si se detecta una discapacidad neurológica, tenga en cuenta:* • *Administración de O_2 (chequeo de oximetría de pulso)* • *Administración de dextrosa (verificar [glucosa] en sangre)* • *Administración de naloxona (considerar un ensayo empírico)* • *Tiamina (para pacientes adultos que reciben dextrosa)*
Exposición	Evaluar un "toxindrome" (véase tabla 4-7)

En casos graves, la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica, el soporte farmacológico de la presión arterial o el soporte circulatorio extracorpóreo, pueden ser necesarios y apropiados.

TABLA 4-7 Toxindromes comunes

CLASES DE DROGAS	EJEMPLOS	ESTADO MENTAL	HR	BP	RR	T	TAMAÑO DE LA PUPILA	OTROS
Simpáticomimético	Cocaína, anfetamina	Agitación	↑	↑		↑	↑	Temblor Diaforesis
Anticolinérgico	Difenhidramina Atropina	Delirio	↑	↑		↑	↑	Íleo, rubefacción
Colinérgico	Organofosfatos	Somnolencia Coma			↑		↓	SLUDGE,[a] fasciculación
Opioide	Heroína Oxicodona	Somnolencia Coma	↓		↓		↓	
Sedante hipnótico	Benzodiacepinas Barbitúricos	Somnolencia Coma		↓	↓			
Salicilato	Aspirina	Confusión	↑		↑	↑		Diaforesis, vómito
Bloqueador de los canales del Ca^{2+}	Verapamilo		↓	↓				

BP (*blood pressure*): presión arterial; HR (*heart rate*): frecuencia cardiaca; RR (*respiratory rate*): frecuencia respiratoria; T (*temperature*): temperatura.
[a] SLUDGE: efectos muscarínicos de salivación, lagrimeo, micción, defecación, cólicos gástricos y emesis.

absorbido. La tierra de Fuller se ha sugerido como adsorbente para el paraquat; el azul de Prusia une el talio y el cesio, y el poliestireno de sodio puede adsorber el litio. El adsorbente más común, utilizado en el tratamiento de la sobredosis aguda de fármacos, es el carbón activado.

Carbón activado. El carbón vegetal se crea a través de la pirólisis controlada de materia orgánica y se activa, a través de vapor o tratamiento químico, lo que aumenta su estructura interna de poros y su capacidad superficial de adsorción.

La superficie del carbón activado contiene restos de carbono que son capaces de adsorber los tóxicos. La dosis recomendada es, típicamente, de 0.5-2 g/kg de peso corporal, hasta una dosis máxima tolerada de alrededor de 75-100 g. Como una estimación aproximada, se espera que 10 g de carbón activado sea suficiente para adsorber 1 g de fármaco. Los alcoholes, corrosivos, hidrocarburos y metales no son bien adsorbidos por el carbón. Las complicaciones de la terapia con carbón activado incluyen vómitos, estreñimiento, aspiración pulmonar y muerte. La administración nasogástrica de carbón vegetal incrementa la incidencia de vómitos (Osterhoudt *et al.*, 2004) y puede aumentar el riesgo de aspiración pulmonar. El carbón no debe administrarse a pacientes con sospecha de perforación gastrointestinal o a aquellos a los que se vaya a realizar endoscopia. El uso de carbón activado en el tratamiento de intoxicaciones ha disminuido en los últimos 20 años a 2.1% de los casos en 2014 (Mowry *et al.*, 2015).

TABLA 4-8 Diagnóstico diferencial de intoxicación (listado parcial) para manifestaciones de toxicidad electrocardiográficas

BRADICARDIA/BLOQUEO CARDIACO	PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QRS	PROLONGACIÓN DEL INTERVALO QTC
Agentes colinérgicos Fisostigmina Neostigmina Organofosfatos Carbamatos *Agentes simpaticolíticos* Antagonistas de receptor β Clonidina Opiáceos *Otros* Digoxina Bloqueadores de los canales del Ca^{2+} Litio	Fármacos antiarrítmicos Bupropión Cloroquina Difenhidramina Lamotrigina Fenotiazinas Propranolol Antidepresivos tricíclicos	Véase CredibleMeds® Lista de *QTDrugs*: https://www.crediblemeds.org/new-drug-list/

Irrigación de todo el intestino

La irrigación de todo el intestino implica la administración enteral de grandes cantidades de una solución electrolítica isoosmótica de polietilenglicol, de alto peso molecular con el objetivo de eliminar el tóxico por el recto, antes que pueda ser absorbido. Los candidatos potenciales para el WBI incluyen:

- Paquetes corporales: personas con paquetes intestinales de drogas ilícitas.
- Pacientes con sobredosis de hierro.
- Pacientes que han ingerido fármacos en presentación de parche.
- Pacientes con sobredosis de fármacos de liberación sostenida o formadores de bezoares (masas no digeribles).

La solución de electrolito de polietilenglicol se administra, típicamente, en una tasa de 25-40 mL/kg/h hasta que el efluente rectal esté claro y no aparezcan más residuos del veneno. Para lograr estos altos niveles de irrigación se puede utilizar un tubo nasogástrico. La irrigación de todo el intestino está contraindicada en casos de obstrucción intestinal o perforación y se puede complicar por distensión abdominal o aspiración pulmonar.

Catárticos. Las dos categorías más comunes de catárticos simples son las sales de Mg^{2+}, tales como citrato de magnesio y sulfato de magnesio, y los carbohidratos no digeribles, tales como el sorbitol. El uso de catárticos simples ha sido abandonado, como estrategia de desintoxicación gastrointestinal.

Lavado gástrico. El procedimiento para el lavado gástrico requiere el tubo orogástrico en el estómago, con el paciente en la postura de decúbito lateral izquierdo, con la cabeza más baja que los pies. Después de retirar el contenido estomacal, se administra 10-15 mL/kg (hasta 250 mL) de líquido de lavado salino que luego es retirado. Este proceso continúa hasta que el líquido de lavado aparezca claro. Las complicaciones del procedimiento incluyen traumatismo mecánico en el estómago o el esófago; aspiración pulmonar del contenido estomacal y estimulación del nervio vago.

Jarabe de ipecacuana. Los alcaloides cefalina y emetina, en el jarabe de ipecacuana, actúan como eméticos, debido a un efecto irritante, local, sobre el sistema entérico y un efecto central sobre el quimiorreceptor postremo de la médula. *Sobre la base de la revisión de las pruebas existentes, la Academia Americana de Pediatría ya no recomienda el jarabe de ipecacuana como parte de su programa de prevención de lesiones infantiles; a su vez, la Academia Americana de Toxicología Clínica no indica el uso rutinario del vaciamiento gástrico en el paciente envenenado*. Como resultado, la ipecacuana se administró en sólo 0.006% de todos los individuos con intoxicaciones en Estados Unidos en 2014 (Mowry *et al.*, 2015).

Mejorando la eliminación de tóxicos

Una vez absorbidos, los efectos deletéreos, toxicodinámicos, pueden ser reducidos a través de métodos que aceleran su eliminación del cuerpo, como se describe a continuación.

Manipulación del pH urinario: alcalinización urinaria

Los fármacos sujetos a depuración renal son excretados en la orina por filtración glomerular y secreción tubular activa; los compuestos no ionizados pueden ser reabsorbidos mucho más rápidamente que las moléculas polares ionizadas (véase capítulo 2). Los fármacos de acidez débil son susceptibles a la "captura de iones" en la orina. La aspirina es un ácido débil con un $pK_a = 3.0$. Cuando el pH de la orina aumenta, más salicicato, se encuentra en su forma ionizada en equilibrio y más se difunde el ácido salicílico en el lumen tubular del riñón. También se cree que la alcalinización urinaria acelera la eliminación del fenobarbital, la clorpropamida, el metotrexato y el herbicida clorofenoxi. La Academia Americana de Toxicología Clínica recomienda la alcalinización de la orina como un tratamiento de primera línea sólo, y de forma moderada, para casos de envenenamiento grave por salicilato y que no cumplen con los criterios de hemodiálisis (Proudfoot *et al.*, 2004).

Para lograr la alcalinización de la orina, 100-150 mEq de bicarbonato de sodio en 1 L de dextrosa al 5% en agua (D5W, *5% dextrose in water*) se administra dos veces, por vía intravenosa, manteniendo los requerimientos de fluidos y concentrando el efecto. La hipocalcemia debe ser tratada; de lo contrario, dificultará los esfuerzos para alcalinizar la orina debido al intercambio H^+-K^+ en el riñón. La alcalinización de la orina está contraindicada en casos de insuficiencia renal, o cuando la administración de líquidos puede empeorar el edema pulmonar o la insuficiencia cardiaca congestiva. La acetazolamida no se utiliza para alcalinizar la orina, ya que promueve la acidemia.

Carbón activado con dosis múltiples

El carbón activado absorbe los fármacos hacia su superficie y permite su total eliminación. Las dosis múltiples de carbón activado pueden acelerar la eliminación de la droga absorbida por dos mecanismos: el carbón puede interrumpir la circulación enterohepática del fármaco metabolizado, hepáticamente, y excretado en la bilis, y también puede crear un gradiente de difusión a través de la mucosa GI y provocar un fluido del fármaco, del torrente sanguíneo hacia el carbón, en el lumen intestinal. El carbón activado se puede administrar en dosis múltiples 12.5 g/h cada 1, 2, o 4 h (se pueden emplear pequeñas dosis en los niños). El carbón mejora la eliminación de muchos fármacos de bajo peso molecular, pequeño volumen de distribución y eficiente $t_{1/2}$ de eliminación. Se piensa que las dosis múltiples de carbón activado tienen la mayor utilidad potencial en las sobredosis de carbamazepina, dapsona, fenobarbital, quinina, teofilina y la adelfa amarilla (Academia Americana de Toxicología Clínica, 1999; Silva *et al.*, 2003).

Extracción extracorpórea de fármacos

El fármaco ideal susceptible de eliminación por hemodiálisis tiene un bajo peso molecular, un bajo volumen de distribución, una alta solubilidad en agua y un mínimo enlace proteico. La hemoperfusión implica pasar la sangre a través de un cartucho que contiene partículas adsorbentes. Las intoxicaciones más comunes para los que se utiliza a veces hemodiálisis, incluyen salicilato, metanol, etilenglicol, litio, carbamazepina y valproato.

Terapia con antídotos

La terapia con antídotos implica el antagonismo o la inactivación química de un veneno absorbido. Entre los antídotos específicos más comunes están la *N*-acetil-*L*-cisteína para el envenenamiento con acetaminofén; los antagonistas opiáceos para sobredosis de opioides y los agentes quelantes para el envenenamiento con ciertos metales iones. En la tabla 4-9 se presenta una lista de antídotos utilizados.

La farmacodinámica de un tóxico puede verse alterada por competir en un receptor, como en el antagonismo proporcionado por la terapia con naloxona en el caso de la sobredosis de heroína. Un antídoto fisiológico puede utilizar un mecanismo para superar los efectos de un tóxico, como en el uso de glucagón para evitar un receptor β-adrenérgico bloqueado y aumentar la actividad celular AMP cíclica, en el contexto de una sobredosis de un antagonista β-adrenérgico. Los antivenenos y los agentes quelantes se unen e inactivan a los venenos de forma directa. La biotransformación de un fármaco también puede ser alterada por un antídoto, por ejemplo, el fomepizol inhibe la deshidrogenasa del alcohol y detiene la formación de metabolitos ácidos, tóxicos, de etilenglicol y metanol. Muchos fármacos utilizados en el cuidado de un paciente intoxicado (anticonvulsivos, agentes vasoconstrictores, etc.) pueden ser considerados antídotos funcionales no específicos.

El pilar de la terapia, para una intoxicación, es el buen apoyo de la vía aérea, la respiración, la circulación y los procesos metabólicos vitales del paciente envenenado, hasta que el tóxico se elimina del cuerpo.

TABLA 4-9 Antídotos comunes y sus indicaciones

ANTÍDOTO	INDICACIÓN(ES) ENVENENAMIENTO
Acetato de octreótido	Sulfonilurea inducida hipoglucemia
Acetilcisteína	Acetaminofén
Azul de metileno	Metahemoglobinemia
Benztropina	Distonía inducida por fármacos
Bicarbonato de sodio	Bloqueo de canales del Na^+
Bromocriptina	Síndrome neuroléptico maligno
Carnitina	Hiperamonemia por valproato
w	Antagonistas β-adrenérgicos
Clorhidrato de hidroxocobalamina	Cianuro
Clorhidrato de naloxona	Opioides
Clorhidrato de piridoxina	Convulsiones con isoniazida
Cloruro de pralidoxima (2-PAM)	Plaguicidas organofosforados
Crotalidae polivalente inmune Fab	Envenenamiento por serpiente crotalina norteamericana
Dantroleno	Hipertermia maligna
Deferoxamina	Hierro
Difenhidramina	Distonía inducida por fármacos
Dimercaprol (BAL)	Plomo, mercurio, arsénico
EDTA, $CaNa_2$	Plomo
Etanol	Metanol, etilenglicol
Fab de inmunidad a la digoxina	Glucósidos cardiacos
Flumazenil	Metanol, etilenglicol
Flumazenil	Benzodiacepinas
Gluconato o cloruro de calcio	Los fármacos bloqueadores del canal del Ca^{2+}, fluoruro
Insulina (dosis alta)	Bloqueadores de canales del Ca^{2+}
Leucovorina de calcio	Metotrexato
Oxígeno hiperbárico	Monóxido de carbono
Penicilamina	Plomo, mercurio, cobre
Salicilato de fisostigmina	Síndrome anticolinérgico
Succimer (DMSA)	Plomo, mercurio, arsénico
Sulfato de atropina	Pesticidas organofosforados y de carbamato
Tiosulfato sódico	Cianuro
Vitamina K_1 (fitonadiona)	Coumarina, indanediona

Medios para la información sobre la toxicidad de fármacos y envenenamiento

Información adicional sobre intoxicación por fármacos y productos químicos puede ser encontrada en muchos libros dedicados a la toxicología (Flomenbaum *et al.*, 2006; Klaassen, 2013; Olson, 2011; Shannon *et al.*, 2007). Una base de datos computarizada popular para información sobre sustancias tóxicas es POISINEDX® (*Micromedex*, Inc., Denver, CO). La Biblioteca Nacional de Medicina ofrece información sobre toxicología y salud ambiental (http://sis.nlm.nih.gov/enviro.html), incluyendo un enlace a TOXNET® (http://toxnet.nlm.nih.gov/). Los centros regionales de control del envenenamiento son un recurso valioso para obtener información sobre este tema y pueden ser contactados en Estados Unidos, a través de la Línea de ayuda de *Poison*: 1-800-222-1222.

Reconocimiento: *Curtis D. Klaassen y Kevin Osterhoudt contribuyeron a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos tenido en cuenta algunos de sus textos en la edición actual.*

Bibliografía

American Academy of Clinical Toxicology and the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol* **2004**;*42*:933–943.

American Academy of Clinical Toxicology and the European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position statement and practice guidelines on the use of multi-dose activated charcoal in the treatment of acute poisoning. *Clin Toxicol* **1999**;*37*:731–751.

Bates DW, *et al*. Relationship between medication errors and adverse drug events. *J Gen Intern Med* **1995**;*10*:199–205.

Bronstein AC, *et al*. 2007 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th annual report. *Clin Toxicol* **2008**;*46*:927–1057.

CredibleMeds. QTDrugs List. Available at: https://crediblemeds.org. Accessed May 24, **2017**.

Dart RC, *et al*. Acetaminophen poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management. *Clin Toxicol* **2006**;*44*:1–18.

de Silva HA, *et al*. Multiple-dose activated charcoal for treatment of yellow oleander poisoning: a single-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* **2003**;*361*:1935–1938.

Erickson TE, *et al*. The approach to the patient with an unknown overdose. *Emerg Med Clin North Am* **2007**;*25*:249–281.

Flomenbaum NE, *et al*. (eds.). *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 8th ed. New York: McGraw-Hill; **2006**.

Guthrie SK, *et al*. Hypothesized interaction between valproic acid and warfarin. *J Clin Psychopharmacol* **1995**;*15*:138–139.

Hibbard DM, *et al*. Effects of cholestyramine and colestipol on the plasma concentrations of propralolol. *Br J Clin Pharmacol* **1984**;*18*:337–342.

Klaassen CD (ed.). *Casarett and Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons*. 8th ed. New York: McGraw-Hill; **2013**.

Lazarou J, *et al*. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* **1998**;*279*:1200–1205.

Manoguerra AS, Cobaugh DJ. Guidelines for the Management of Poisonings Consensus Panel. *Clin Toxicol* **2005**;*43*:1–10.

Massachusetts Coalition for the Prevention of Medical Errors. 2017. Available at: macoalition.org. Accessed May 24, **2017**.

Mowry JB, *et al*. 2014 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 32nd annual report. *Clin Toxicol* **2015**;*53*:962–1147.

O'Connor-Semmes RL, *et al*. Effect of ranitidine on the pharmacokinetics of triazolam and alpha-hydroxytriazolam in both young and older people. *Clin Pharmacol Ther* **2001**;*70*:126–131.

Olson KR (ed.). *Poisoning & Drug Overdose*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; **2011**.

Osterhoudt KC. No sympathy for a boy with obtundation. *Pediatr Emerg Care* **2004**;*20*:403–406.

Osterhoudt KC, *et al*. Risk factors for emesis after therapeutic use of activated charcoal in acutely poisoned children. *Pediatrics* **2004**;*113*:806–810.

Proudfoot AT, *et al*. Position paper on urine alkalinization. *J Toxicol Clin Toxicol* **2004**;*42*:1–26.

Pontel LA, *et al*. Endogenous formaldehyde is a hematopoietic stem cell genotoxin and metabolic carcinogen. *Mol Cell* **2015**;*60*:177–188.

Reason J. Human error: models and management. *Br Med J* **2000**;*320*:768–770.

Rivera W, *et al*. Delayed salicylate toxicity at 35 hours without early manifestations following a single salicylate ingestion. *Ann Pharmacother* **2004**;*38*:1186–1188.

Shannon MW, *et al*. (eds.). *Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose*. 4th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; **2007**.

Sztajnkrycer MD. Valproic acid toxicity: overview and management. *Clin Toxicol* **2002**;*40*:789–801.

Tenenbein M, *et al*. Efficacy of ipecac-induced emesis, orogastric lavage, and activated charcoal for acute drug overdose. *Ann Emerg Med* **1987**;*16*:838–841.

Capítulo 5

Transportadores de membrana y respuesta a los fármacos

Kathleen M. Giacomini y Yuichi Sugiyama

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA EN RESPUESTAS TERAPÉUTICAS A LOS FÁRMACOS
- Farmacocinética
- Farmacodinamia: transportadores como blancos farmacológicos
- Resistencia a los medicamentos

TRANSPORTADORES DE MEMBRANA Y RESPUESTAS ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS

MECANISMOS BÁSICOS DEL TRANSPORTE DE MEMBRANA
- Transportadores *vs.* canales
- Difusión pasiva
- Difusión facilitada
- Transporte activo

CINÉTICA DEL TRANSPORTE

ESTRUCTURA Y MECANISMO DEL TRANSPORTADOR
- Transportadores ABC
- Transportadores SLC

TRANSPORTE VECTORIAL

SUPERFAMILIAS TRANSPORTADORAS EN EL GENOMA HUMANO
- La superfamilia SLC
- La superfamilia ABC
- Roles fisiológicos de los transportadores ABC
- Transportadores ABC en la absorción y eliminación de fármacos

TRANSPORTADORES INVOLUCRADOS EN FARMACOCINÉTICA
- Transportadores hepáticos
- Transportadores renales

TRANSPORTADORES Y FARMACODINAMIA: ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS EN EL CEREBRO
- Captación de GABA: GAT1, GAT3, GAT2 y BGT1
- Captación de catecolamina: NET
- Captación de dopamina: DAT
- Captación de serotonina: SERT

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA: UN PUNTO DE VISTA FARMACOLÓGICO

EL CONCEPTO DE DEPURACIÓN EXTENDIDA Y EL MODELO FARMACOCINÉTICO BASADO EN PSICOLOGÍA

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

TRANSPORTADORES EN CIENCIAS REGULATORIAS

Las proteínas de transporte de membrana están presentes en todos los organismos. Estas proteínas controlan la afluencia de nutrientes e iones y el flujo de desechos celulares, toxinas ambientales, medicamentos y otros xenobióticos (figura 5-1). De acuerdo con sus funciones fundamentales en la homeostasis celular, cerca de 2 000 genes en el genoma humano, ~7% del número total de genes, codifican para transportadores o proteínas relacionadas con el transportador. Las funciones de los transportadores de membrana pueden ser facilitadas (equilibradas, no requieren energía) o activas (que requieren energía). Al considerar el transporte de medicamentos, los farmacólogos generalmente se enfocan en transportadores de dos superfamilias principales, transportadores ABC y SLC (Nigam, 2015).

La mayoría de las proteínas ABC son transportadores activos primarios que dependen de la hidrólisis de ATP para bombear activamente sus sustratos a través de las membranas. Entre los transportadores mejor reconocidos en la superfamilia ABC se encuentran Pgp (codificado por *ABCB1*, también denominado *MDR1*) y el CFTR (codificado por *ABCC7*).

La superfamilia SLC incluye genes que codifican transportadores facilitados y transportadores activos secundarios acoplados a iones. Cincuenta y dos familias SLC con aproximadamente 395 transportadores se han identificado en el genoma humano (Hediger *et al.*, 2013; Nigam *et al.*, 2015). Muchos transportadores SLC sirven como blancos farmacológicos o en la absorción y disposición del fármaco. Los transportadores SLC ampliamente reconocidos incluyen SERT y el DAT, ambos blancos, para medicamentos antidepresivos.

Transportadores de membrana en respuestas terapéuticas a los fármacos

Farmacocinética

Los transportadores importantes en la farmacocinética generalmente se localizan en el epitelio intestinal, renal y hepático donde funcionan en la absorción y eliminación selectiva de sustancias endógenas y xenobióticos, incluidos los medicamentos. Los transportadores trabajan conjuntamente con las enzimas metabolizadoras de fármacos para eliminar los medicamentos y sus metabolitos (figura 5-2). Además, los transportadores en diversos tipos de células median en la distribución de fármacos específicos del tejido (selección de fármacos). Por el contrario, los transportadores también pueden servir como barreras de protección para determinados órganos y tipos de células. Por ejemplo, la Pgp en la BBB protege al CNS de una variedad de fármacos estructuralmente diversos a través de sus mecanismos de flujo de salida.

Farmacodinamia: transportadores como blancos farmacológicos

Los transportadores de membrana son blancos de muchos fármacos usados clínicamente. El SERT (*SLC6A4*) es un blanco para una clase importante de medicamentos antidepresivos, los *SSRI*. Otros transportadores de recaptación de neurotransmisores sirven como blanco de fármacos para los antidepresivos tricíclicos, diversas anfetaminas (incluidos los medicamentos anfetamínicos utilizados en el tratamiento del trastorno por déficit de atención en niños) y anticonvulsivos.

Estos transportadores también pueden estar implicados en la patogénesis de trastornos neuropsiquiátricos que incluyen las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Un inhibidor del transportador de monoaminas vesiculares, el VMAT2 (SLC18A2), la tetrabenazina, está aprobado para el tratamiento sintomático de la enfermedad de Huntington; el efecto anticorea de la tetrabenazina parece estar relacionado con su capacidad para reducir las reservas de aminas biogénicas al inhibir su captación en las vesículas de almacenamiento por VMAT2. Los transportadores que no son neuronales también pueden ser blancos farmacológicos potenciales (p. ej., transportadores de colesterol en enfermedades cardiovasculares, transportadores de nucleósidos en cánceres, transportadores de glucosa en síndromes metabólicos y cotransportadores Na^+-Cl^- en la familia SLC12 en la hipertensión).

Abreviaturas

ABC: (*ATP binding cassette*) Casete de unión de ATP
ABCC: (*ATP binding cassette family C*) Familia C del casete de unión de ATP
Inhibidor de la ACE: (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) Inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina
AUC: (*area under the concentration-time curve*) Área debajo de la curva concentración-tiempo
BBB: (*blood-brain barrier*) Barrera hematoencefálica
BCRP: (*breast cancer resistance protein*) Proteína de resistencia al cáncer de mama
BSEP: (*bile salt export pump*) Bomba de exportación de sales biliares
CFTR: (*cystic fibrosis transmembrane regulator*) Regulador transmembrana de la fibrosis quística
$CL_{int,all}$: (*overall hepatic intrinsic clearance*) Depuración intrínseca hepática general
CL_{met}: (*metabolic clearance*) Depuración metabólica
CPT-11: (*irinotecan hydrochloride*) Clorhidrato de irinotecán
CSF: (*cerebrospinal flid*) Líquido cefalorraquídeo
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAT: (*dopamine transporter*) Transportador de dopamina
FDA: (*U.S. Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido aminobutírico-γ
GAT: (*GABA reuptake transporter*) Transportador de recaptación GABA
GSH, GSSG: (*reduced and oxidized glutathione*) Glutatión reducido y oxidado
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
HMG-CoA: (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) Coenzima A hidroxi-3-metilglutaril-3
5HT: (*serotonin*) Serotonina
α-KG: (*α-ketoglutarate*) Cetoglutarato α
LAT: (*large amino acid transporter*) Gran transportador de aminoácidos
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MATE1: (*multidrug and toxin extrusion protein 1*) Proteína 1 de expulsión de toxinas y múltiples fármacos
MDMA: (*3,4-methylenedioxymethamphetamine*) 3,4-metilendioximetanfetamina
MRP: (*multidrug resistance protein*) Proteína de resistencia a múltiples fármacos
NBD: (*nucleotide-binding domains*) Dominios de unión a nucleótidos
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NET: (*NE transporter*) Transportador de NE
NME: (*new molecular entity*) Nueva entidad molecular
NTCP: (*Na^+-taurocholate cotransporting polypeptide*) Polipéptido cotransportador de taurocolato-Na^+
OAT1: (*organic anion transporter 1*) Transportador 1 de aniones orgánicos
OCT1: (*organic cation transporter 1*) Transportador 1 de cationes orgánicos
OCTN: (*novel organic cation transporter*) Nuevo transportador de cationes orgánicos
PAH: (*p-aminohippurate*) p-aminohipurato
PGE_2: (*prostaglandin E_2*) Prostaglandina E_2
Pgp: (*P-glycoprotein*) Glucoproteína-P
PPARα: (*peroxisome proliferator-activated receptor α*) Receptor α activado por proliferador de peroxisoma
RAR: (*retinoic acid receptor*) Receptor de ácido retinoico
RXR: (*retinoid X receptor*) Receptor X retinoide
SERT: (*serotonin transporter*) Transportador de serotonina
SLC: (*solute carrier*) Portador de soluto
SNP: (*single-nucleotide polymorphism*) Polimorfismo de un solo nucleótido
SXR: (*steroid X receptor*) Receptor de esteroide X
URAT1: (*uric acid transporter 1*) Transportador 1 de ácido úrico
XOI: (*xanthine oxidase inhibitor*) Inhibidor de xantina oxidasa

Recientemente, los primeros medicamentos en su clase que inhiben los transportadores de glucosa-Na^+ en la familia SLC5 (SGLT1 y SGLT2) han sido aprobados para el tratamiento de diabetes tipo 2. Estos fármacos, que incluyen canagliflozina, dapagliflozina y empagliflozina, reducen la reabsorción renal de glucosa, lo que facilita la eliminación de glucosa en el riñón. Los tres están prescritos como terapia de segunda línea para el tratamiento de la diabetes inadecuadamente controlada. Además, el lesinurad, un fármaco de primera clase que se dirige a URAT1 (SLC22A12), fue aprobado recientemente por la FDA para el tratamiento de la gota cuando se usa con un XOI; otros inhibidores de URAT1 están en ensayo clínico. Estos medicamentos son uricosúricos y actúan inhibiendo selectivamente la reabsorción de ácido úrico en el riñón.

Por último, un fármaco de primera clase, el ivacaftor, fue aprobado recientemente para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística que albergan una mutación de codificación en el CFTR (ABCC7), CFTR-G551D. El ivacaftor, denominado potenciador, aumenta la probabilidad de que el canal de cloruro mutante, CFTR-G551D, permanezca en estado abierto. Otros fármacos en ensayos clínicos para el CFTR incluyen potenciadores y correctores, compuestos que potencian el tránsito de proteínas mutantes a la membrana plasmática.

Resistencia a los medicamentos

Los transportadores de membrana desempeñan papeles críticos en el desarrollo de la resistencia a los medicamentos contra el cáncer, los agentes antivirales y los anticonvulsivos. La *disminución de la absorción de fármacos*, tales como los antagonistas de folato, los análogos de nucleósidos y los complejos de platino, está mediada por la expresión reducida de los transportadores de entrada requeridos para que estos fármacos accedan al tumor. El *eflujo mejorado de los fármacos* hidrófobos es un mecanismo de resistencia antitumoral en los ensayos celulares de resistencia. La sobreexpresión de MRP4 está asociada con la resistencia a los análogos de nucleósidos antivirales (Aceti *et al.*, 2015). La Pgp (MDR1, ABCB1) y la BCRP (ABCG2) pueden sobreexpresarse en células tumorales después de la exposición a agentes citotóxicos anticancerígenos y están implicadas en la resistencia a estos agentes, exportando fármacos anticancerígenos, reduciendo su concentración intracelular y volviendo resistentes a las células a los efectos citotóxicos de los medicamentos. La modulación de la expresión y actividad de MDR1 para regular la resistencia a los fármacos podría ser un complemento útil en farmacoterapia (Gu y Manautou, 2010; He *et al.*, 2011; Toyoda *et al.*, 2008).

Transportadores de membrana y respuestas adversas a los medicamentos

Como controladores de importación y exportación, los transportadores en última instancia controlan la exposición de las células a carcinógenos químicos, toxinas ambientales y fármacos. Por tanto, los transportadores desempeñan papeles cruciales en las actividades celulares y toxicidades de estos agentes. Las respuestas adversas a fármacos mediadas por transportadores generalmente se pueden clasificar en tres categorías (figura 5-3):

- Disminución de la captación o excreción en los órganos de depuración.
- Aumento de la captación o disminución del flujo de salida en los órganos blanco.
- Transporte alterado de compuestos endógenos en órganos blanco.

Los transportadores expresados en el hígado y el riñón, así como las enzimas metabólicas, son determinantes claves de la exposición al fármaco en la circulación sistémica, lo que afecta la exposición y por tanto la toxicidad, en todos los órganos (figura 5-3, panel superior). Por ejemplo, después de la administración oral de un inhibidor de HMG-CoA reductasa (p. ej., la pravastatina), la captación hepática de primer paso eficaz del fármaco por el SLC OATP1B1 maximiza los efectos de tales fármacos sobre la HMG-CoA reductasa hepática. La absorción por OATP1B1 también minimiza el escape de estos fármacos a la circulación sistémica donde pueden causar respuestas adversas como la miopatía del músculo esquelético.

Los transportadores expresados en tejidos que pueden ser blanco de toxicidad del fármaco (p. ej., cerebro) o en barreras a dichos tejidos (p. ej., la BBB) pueden controlar estrechamente las concentraciones locales de fármaco y regular así la exposición de estos tejidos al fármaco (figura 5-3, panel central). Por ejemplo, las células endoteliales en la BBB están vinculadas por uniones estrechas, y algunos transportadores de eflujo se expresan en el lado que da a la sangre (luminal), lo que restringe la penetración de los compuestos en el cerebro. Las interacciones de loperamida y quinidina son buenos modelos de control del transportador de la exposición al fármaco en este sitio. La loperamida es un opioide periférico utilizado en el tratamiento de la diarrea y es un sustrato de la Pgp, que previene la acumulación de loperamida en el CNS. La inhibición del flujo de salida mediado por Pgp en la BBB provocaría un aumento en la concentración de loperamida en el CNS y potenciaría los efectos adversos. De hecho, la administración concomitante de loperamida y el potente inhibidor de la Pgp quinidina produce una depresión respiratoria significativa, una respuesta adversa a la loperamida. La Pgp también se expresa en el intestino, donde la inhibición de Pgp reducirá el flujo intestinal de loperamida, aumentará sus concentraciones sistémicas y contribuirá al aumento de las concentraciones en el CNS.

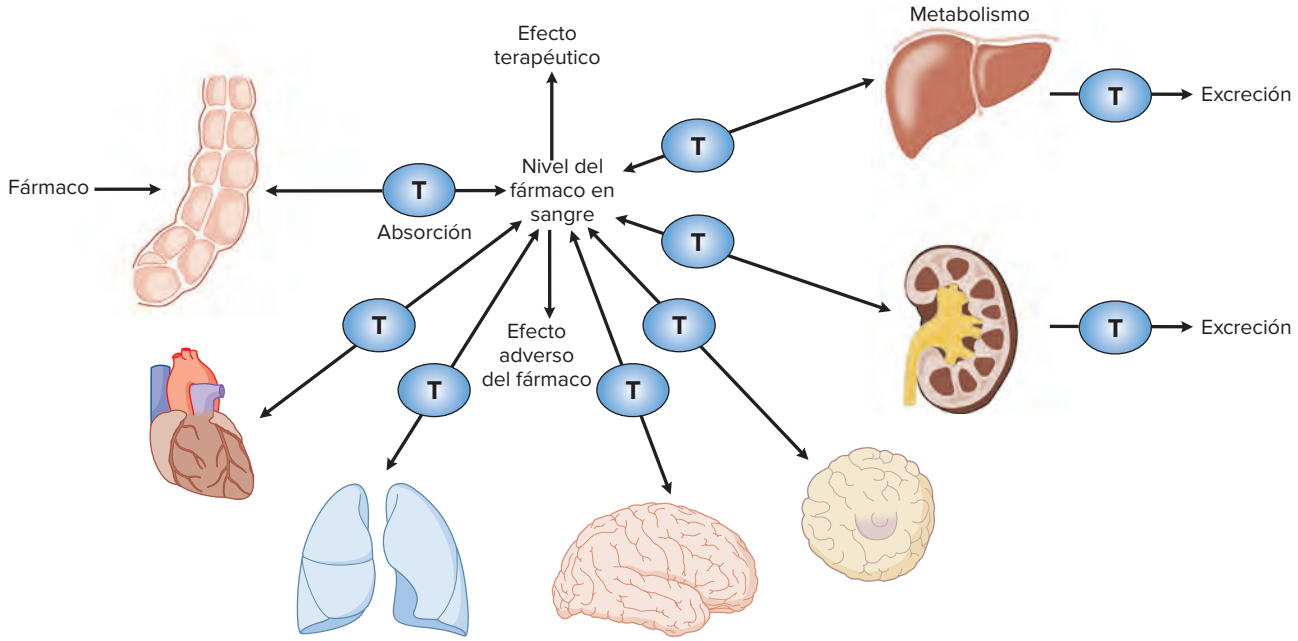


Figura 5-1 ***Transportadores de membranas en vías farmacocinéticas.*** Los transportadores de membrana (T) desempeñan funciones en las vías farmacocinéticas (absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos) estableciendo así niveles de fármacos sistémicos. Los niveles de los fármacos a menudo impulsan los efectos terapéuticos y adversos de los medicamentos.

La toxicidad inducida por fármacos a veces es causada por la distribución de tejido concentrado mediado por transportadores de afluencia. Por ejemplo, las biguanidas (p. ej., la metformina), usadas para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, pueden producir acidosis láctica, un efecto secundario letal. Las biguanidas son sustratos del OCT1 (SLC22A1), altamente expresado en el hígado; del OCT2 (SLC22A2), expresado en el riñón; y del OCT3 (SLC22A3) en adipocitos y músculo esquelético. En animales de experimento que carecen de OCT1, la absorción hepática de biguanidas y el desarrollo de acidosis láctica se reducen en gran medida.Estos resultados indican que la captación hepática mediada por OCT1 de biguanidas y la captación en tejidos tales como el riñón y el músculo esquelético mediada por otros OCT desempeñan un papel importante en la facilitación de las concentraciones de tejido de biguanidas y, por tanto, en el desarrollo de acidosis láctica (Wang *et al.,* 2003), que puede ser el resultado de la alteración inducida por la biguanida de la función mitocondrial y el consiguiente aumento del flujo glucolítico (Dykens *et al.,* 2008). Las biguanidas son exportadas por el transportador MATE1, y la inhibición de este eflujo por una variedad de fármacos, incluidos los inhibidores de la tirosina cinasa, aumenta la toxicidad de la biguanida (DeCorter *et al.,* 2012).

El OAT1 (SLC22A1), el OCT1 y el OCT2 proporcionan otras pautas de toxicidad relacionada con el transportador. El OAT1 se expresa sobre todo en el riñón y es responsable de la secreción tubular renal de compuestos aniónicos. Los sustratos de OAT1, tales como la cefaloridina (un antibiótico β-lactámico) y el adefovir y el cidofovir (fármacos antivirales), causan nefrotoxicidad. La expresión exógena de OCT1 y OCT2 aumenta la sensibilidad de las células tumorales al efecto citotóxico del oxaliplatino para el OCT1 y del cisplatino y el oxaliplatino para el OCT2 (Zhang *et al.,* 2006a). La toxicidad renal del cisplatino está modulada por el OCT2 presente en la membrana basolateral del túbulo proximal así como por transportadores en la familia SLC47, MATE1 (SLC47A1) y MATE2 (SLC47A2), en la membrana apical (Harrach y Ciarimboli, 2015).

Los fármacos pueden modular transportadores para ligandos endógenos y, por tanto, ejercer efectos adversos (figura 5-3, panel inferior). Por ejemplo, los ácidos biliares son absorbidos principalmente por el NTCP y se excretan en la bilis por la BSEP (*ABCB11*). La bilirrubina es absorbida

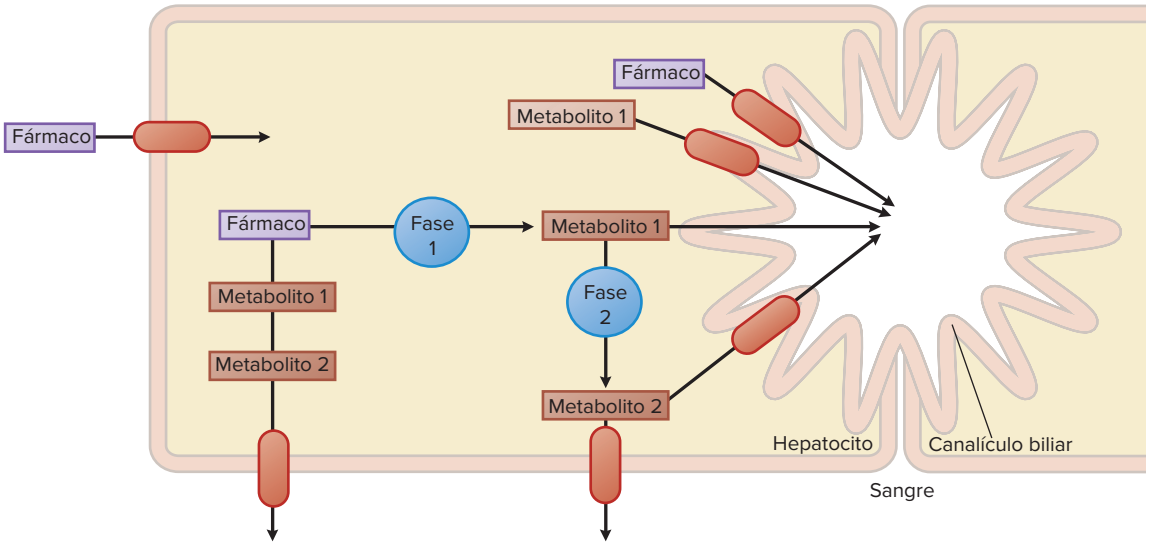


Figura 5-2 ***Transportadores de fármacos hepáticos.*** Los transportadores de membrana (*óvalos rojos con flechas*) funcionan conjuntamente con las enzimas metabolizadoras de fármacos de fase 1 y fase 2 en el hepatocito para mediar en la captación y el flujo de salida de los fármacos y sus metabolitos.

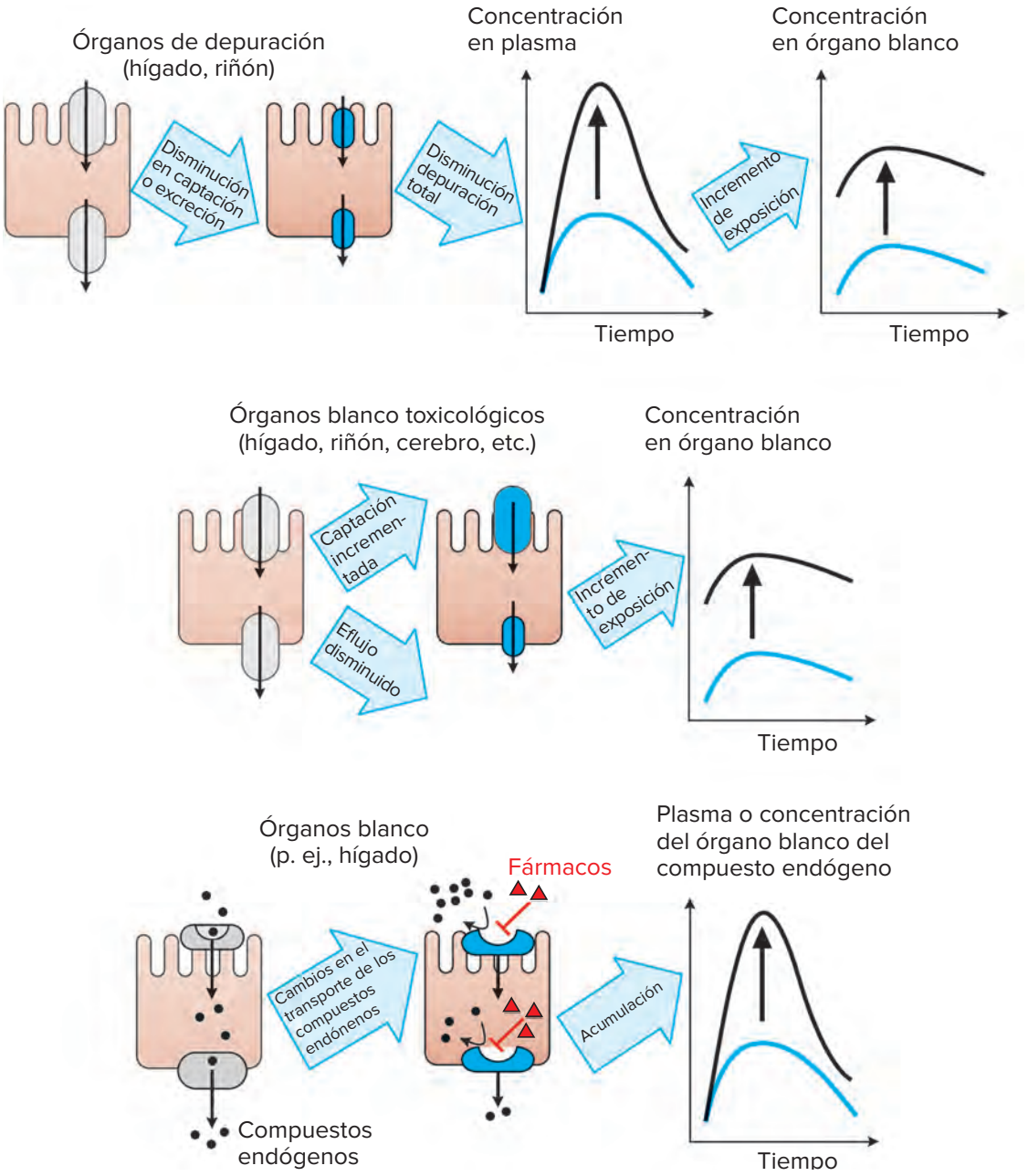


Figura 5-3 ***Principales mecanismos por los cuales los transportadores median las respuestas adversas a los medicamentos.*** Se ofrecen tres casos. El panel izquierdo de cada caso proporciona una representación del mecanismo; el panel derecho muestra el efecto resultante en los niveles de fármaco. (*Panel superior*) Aumento en las concentraciones plasmáticas del fármaco debido a una disminución en la absorción o secreción en los órganos de eliminación (p. ej., hígado y riñón). (*Panel central*) Aumento de la concentración de fármaco en órganos blanco toxicológicos debido a una absorción mejorada o eflujo reducido. (*Panel inferior*) Incremento en la concentración de plasma de un compuesto endógeno (p. ej., un ácido biliar) debido a un fármaco que inhibe la afluencia del compuesto endógeno en su órgano de eliminación o blanco. El diagrama también puede representar un aumento en la concentración del compuesto endógeno en el órgano blanco debido a la salida del compuesto endógeno inhibida por el fármaco.

por OATP1B1 y conjugada con ácido glucurónico; el glucurónido de bilirrubina se excreta en la bilis por la MRP2 (*ABCC2*) y es transportado a la sangre por la MRP3. El glucurónido de bilirrubina en la sangre sufre recaptación en el hígado por el OATP1B1. La inhibición de estos transportadores por fármacos puede causar colestasis o hiperbilirrubinemia.

Los transportadores de captación y eflujo determinan las concentraciones plasmáticas y tisulares de compuestos endógenos y xenobióticos, lo que influye en la toxicidad sistémica o específica del sitio de los fármacos.

Mecanismos básicos del transporte de membrana

Transportadores *vs.* canales

Tanto los canales como los transportadores facilitan la penetración de la membrana de iones inorgánicos y compuestos orgánicos. En general, los canales tienen dos estados principales, abierto y cerrado, que son fenómenos estocásticos. Sólo en estado abierto, los canales parecen actuar como poros para los iones seleccionados que fluyen hacia abajo por un gradiente electroquímico. Después de abrir, los canales vuelven al estado cerrado en función del tiempo. Como se indicó, las drogas denominadas *potenciadores* (p. ej., el ivacaftor) pueden aumentar la probabilidad de que un canal esté en estado abierto. Por el contrario, un transportador forma un complejo intermedio con el sustrato (soluto) y un cambio conformacional posterior en el transportador induce la translocación del sustrato al otro lado de la membrana. Como consecuencia, la cinética del movimiento del soluto difiere entre los transportadores y los canales. Las constantes de velocidad de rotación típicas de los canales son de 10^6 a 10^8 s^{-1}; los de los transportadores son, como máximo, de 10^1 a 10^3 s^{-1}. Debido a que un transportador particular forma complejos intermedios con compuestos específicos (denominados *sustratos*), el transporte de membrana

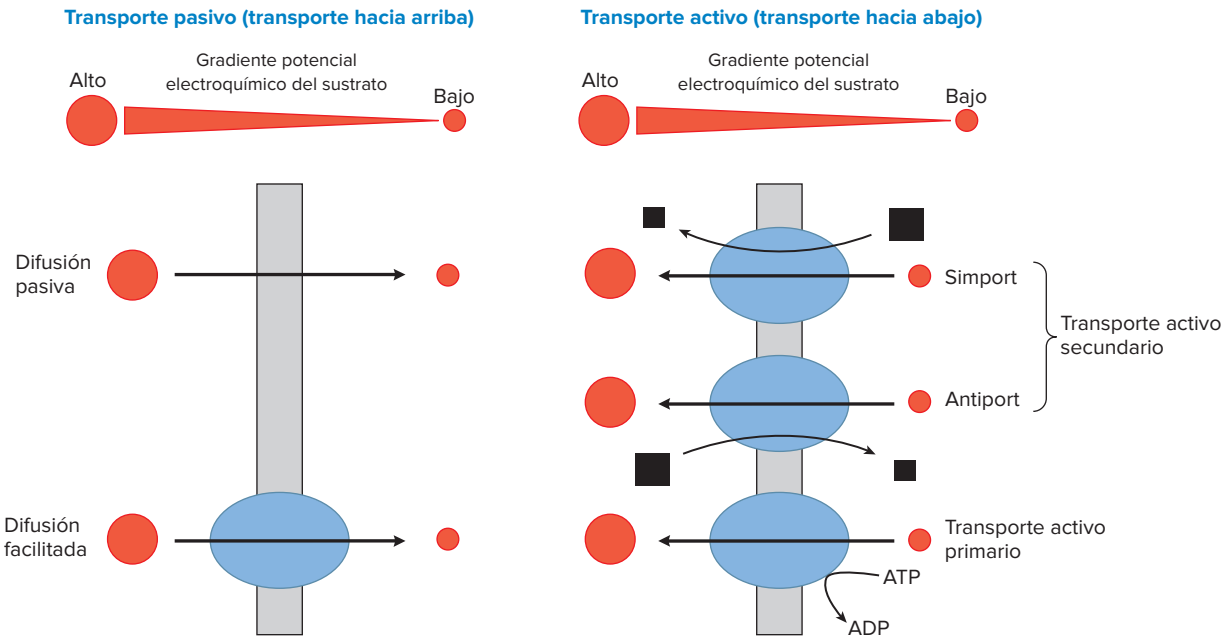


Figura 5-4 ***Clasificación de los mecanismos de transporte de membrana.*** Los círculos rojos representan el sustrato. El tamaño de los círculos es proporcional a la concentración del sustrato. Las flechas muestran la dirección del flujo. Los cuadrados negros representan el ion que suministra la fuerza motriz para el transporte (el tamaño es proporcional a la concentración del ion). Los óvalos azules representan proteínas de transporte.

mediado por transportadores se caracteriza por la saturación e inhibición por análogos de sustrato como se describe en la sección Cinética del transporte.

Los mecanismos básicos implicados en el transporte de solutos a través de las membranas biológicas incluyen la difusión pasiva, la difusión facilitada y el transporte activo. El transporte activo se puede subdividir en transporte activo primario y secundario. Estos mecanismos están representados en la figura 5-4.

Difusión pasiva

La difusión simple de un soluto a través de la membrana plasmática consiste en tres procesos: partición de la fase acuosa a la fase lipídica, difusión a través de la bicapa lipídica y repartición en la fase acuosa en el lado opuesto. La difusión pasiva de cualquier soluto (incluidos los fármacos) se produce por un gradiente de potencial electroquímico del soluto.

Difusión facilitada

La difusión de iones y compuestos orgánicos a través de la membrana plasmática puede ser facilitada por un transportador de membrana. La difusión facilitada es una forma de transporte de membrana mediada por transportador que no requiere entrada de energía. Al igual que en la difusión pasiva, el transporte de compuestos ionizados y no ionizados a través de la membrana plasmática se produce por sus gradientes de potencial electroquímico. Por tanto, se logrará un estado estable cuando los potenciales electroquímicos de un compuesto en ambos lados de la membrana se igualen.

Transporte activo

El transporte activo es la forma de transporte de membrana que requiere la entrada de energía. Es el transporte de solutos contra sus gradientes electroquímicos, lo que conduce a la concentración de solutos en un lado de la membrana de plasma y la creación de energía potencial en el gradiente electroquímico formado. El transporte activo desempeña un papel importante en la absorción y el flujo de drogas y otros solutos. Dependiendo de la fuerza impulsora, el transporte activo puede subdividirse en transporte activo primario, en el que la hidrólisis de ATP se acopla directamente al transporte de solutos, y el transporte activo secundario, en el que el transporte utiliza la energía en un gradiente electroquímico existente establecido mediante un proceso de uso de ATP para mover un soluto hacia arriba contra su gradiente electroquímico. El transporte activo secundario se subdivide a su vez en simportador y antiportadores. El simportador describe el movimiento de los iones de conducción y el soluto transportado en la misma dirección. El antiportador se produce cuando el ion de accionamiento y el movimiento de solutos transportados en direcciones opuestas, como cuando el intercambiador de sodio/calcio (SLC8A1) transporta $3Na^+$ en y $1Ca^{2+}$ de un miocito ventricular cardiaco (véase figura 5-4).

Transporte activo primario

El transporte de membrana que se acopla directamente con la hidrólisis de ATP se denomina *transporte activo primario*. Los transportadores ABC son ejemplos de transportadores activos primarios. En las células de los mamíferos, los transportadores ABC median el flujo unidireccional de solutos a través de las membranas biológicas. Otro ejemplo de transporte activo primario que establece el gradiente de Na^+ hacia dentro y el gradiente de K^+ hacia fuera a través de la membrana plasmática, que se encuentra en todas las células de mamífero, es la ATPasa-Na^+, K^+.

Transporte activo secundario

En el transporte activo secundario, el transporte a través de una membrana biológica de un soluto S_1 contra su gradiente de concentración es energéticamente impulsado por el transporte de otro soluto S_2 de acuerdo con su gradiente electroquímico. Dependiendo de la dirección de transporte del soluto, los transportadores activos secundarios se clasifican como simportadores o antiportadores. Por ejemplo, usando el gradiente de concentración de Na^+ dirigido hacia dentro a través de la membrana plasmática que mantiene la ATPasa- Na^+, K^+ el movimiento hacia dentro de 3 Na^+ puede impulsar el movimiento de 1 Ca^{++} a través del intercambiador Na^+/Ca^{++}, NCX. Éste es un caso de transporte antiportador, o intercambio, en el que el transportador mueve S_2 y S_1 en direcciones opuestas. Los *simportadores*, también denominados *cotransportadores*, transportan S_2 y S_1 en la misma dirección, como para el transporte de glucosa al cuerpo desde la luz del intestino delgado por el transportador de glucosa-Na^+SGLT1 (véase figura 5-4).

Cinética del transporte

El flujo de un sustrato (velocidad de transporte) a través de una membrana biológica mediante un proceso mediado por un transportador se caracteriza por su capacidad de saturación. La relación entre el flujo v y la concentración de sustrato C en un proceso mediado por un transportador viene dada por la ecuación de Michaelis-Menten:

$$v = \frac{V_{máx}\,C}{K_m + C} \qquad \text{(ecuación 5-1)}$$

donde $V_{máx}$ es la velocidad máxima de transporte y es proporcional a la densidad de transportadores en la membrana plasmática, y K_m es la cons-

tante de Michaelis, que representa la concentración de sustrato en la que el flujo es la mitad del valor de $V_{máx}$. K_m es una aproximación de la constante de disociación del sustrato del complejo intermedio. Los valores de K_m y $V_{máx}$ pueden determinarse examinando el flujo a diferentes concentraciones de sustrato. Al reorganizar la ecuación 5-1 da

$$v = -K_m \frac{v}{C} + V_{máx} \qquad \text{(ecuación 5-2)}$$

Al trazar v contra v/C proporciona un método gráfico conveniente para determinar los valores $V_{máx}$ y K_m, el gráfico Eadie-Hofstee (figura 5-5): la pendiente es $-K_m$ y la intersección y es $V_{máx}$.

El transporte de membrana mediado por un transportador de un sustrato también se caracteriza por la inhibición mediante otros compuestos. La forma de inhibición se puede categorizar como uno de tres tipos: *competitivo*, *no competitivo* y *poco competitivo*. La inhibición competitiva se produce cuando los sustratos e inhibidores comparten un sitio de unión común en el transportador, dando como resultado un aumento aparente en el valor de K_m en presencia de inhibidor. El flujo de un sustrato en presencia de un inhibidor competitivo es

$$v = \frac{V_{máx} C}{K_m(1 + I / K_i) + C} \qquad \text{(ecuación 5-3)}$$

donde I es la concentración de inhibidor, y K_i es la constante de inhibición. La inhibición no competitiva supone que el inhibidor tiene un efecto alostérico sobre el transportador, no inhibe la formación de un complejo intermediario de sustrato y transportador, pero inhibe el proceso de translocación posterior.

$$v = \frac{V_{máx} C}{K_m(1 + I / K_i) + C(1 + I / K_i)} \qquad \text{(ecuación 5-4)}$$

La inhibición poco competitiva supone que los inhibidores pueden formar un complejo solo con un complejo intermedio del sustrato y el transportador e inhibir la posterior translocación.

$$v = \frac{V_{máx} C}{K_m + C(1 + I / K_i)} \qquad \text{(ecuación 5-5)}$$

Estructura y mecanismo del transportador

Las predicciones de la estructura secundaria de proteínas de transporte de membrana basadas en el análisis de hidropatía indican que los transportadores de membrana en las superfamilias SLC y ABC son proteínas que abarcan múltiples dominios. Las estructuras de cristales emergentes se suman a nuestras ideas de los mecanismos de transporte a través de estas proteínas.

Transportadores ABC

La superfamilia ABC incluye 49 genes, cada uno con una o dos regiones ABC conservadas. Las regiones ABC catalíticas centrales de estas proteínas se unen e hidrolizan la ATP, usando la energía para el transporte hacia arriba de sus sustratos a través de la membrana. La mayoría de transportadores ABC en eucariotas mueven compuestos desde el citoplasma al exterior de la célula o hacia un compartimento intracelular (retículo endoplásmico, mitocondrias, peroxisomas). Los transportadores de ABC también se encuentran en procariotas, donde están involucrados predominantemente en la importación de compuestos esenciales que no pueden obtenerse por difusión pasiva (azúcares, vitaminas, metales, etcétera).

Los transportadores ABC tienen NBD en el lado citoplásmico. Los NBD se consideran los dominios motores de los transportadores ABC y contienen motivos conservados (p. ej., motivo Walker-A, motivo de la firma ABC) que participan en la unión e hidrólisis del ATP. Las estructuras de cristal de los cuatro transportadores ABC completos muestran dos NBD, que están en contacto entre sí, y un pliegue conservado. El mecanismo, compartido por estos transportadores ABC, parece implicar la unión de ATP a los NBD, lo que posteriormente desencadena una conformación de los transportadores en posición hacia fuera. La disociación de los productos de hidrólisis de ATP parece dar como resultado una conformación dirigida hacia dentro. En el caso de la extrusión de fármacos, cuando se une el ATP, los transportadores se abren hacia el exterior, liberando sus sustratos a los medios extracelulares. En la disociación de los productos de hidrólisis, los transportadores vuelven a la conformación dirigida hacia dentro, lo que permite la unión del ATP y el sustrato (figura 5-6). Aunque algunos transportadores de la superfamilia ABC contienen sólo un motivo ABC, forman homodímeros (BCRP/ABCG2) o heterodímeros (ABCG5 y ABCG8) que presentan una función de transporte.

Transportadores SLC

La superfamilia de transportadores SLC comprende un grupo estructuralmente diverso que incluye canales y transportadores activos secunda-

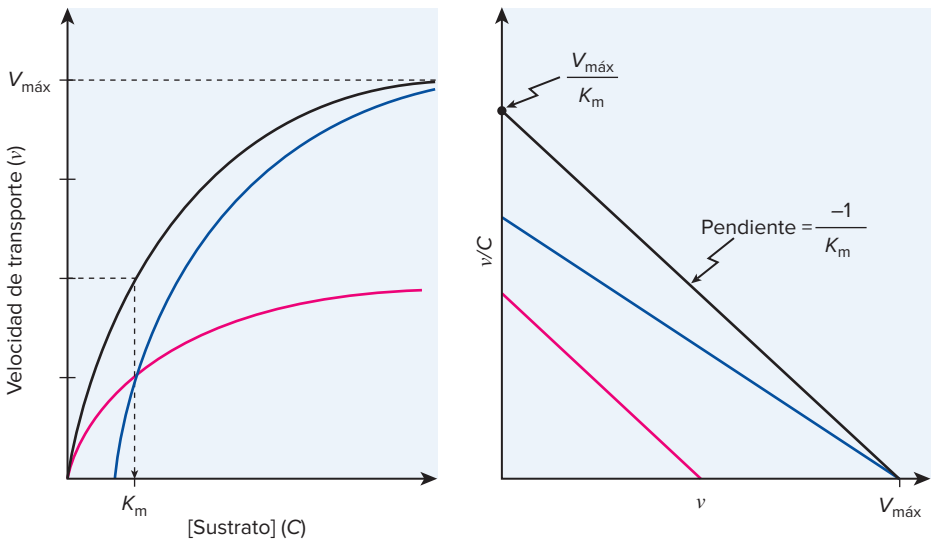


Figura 5-5 *Gráfico de los datos de transporte de Eadie-Hofstee.* Las líneas negras muestran la curva hiperbólica de concentración-dependencia (v *vs.* C, *panel izquierdo*) y la transformación Eadie-Hofstee de los datos de transporte (v/C *vs.* v, *panel derecho*) para un sistema de transporte simple. Las líneas azules representan el transporte en presencia de un inhibidor competitivo (inhibición superable, logra el mismo $V_{máx}$). Las líneas rojas representan el sistema en presencia de un inhibidor no competitivo que reduce efectivamente el número de sitios de transporte, pero no modifica la K_m de los sitios funcionales. La participación de múltiples transportadores con diferentes valores de K_m proporciona una trama de Eadie-Hofstee que es curva y se puede resolver en múltiples componentes. Algebraicamente, el diagrama de datos cinéticos de Eadie-Hofstee es equivalente a la representación de Scatchard de los datos de enlace de equilibrio (véase capítulo 3).

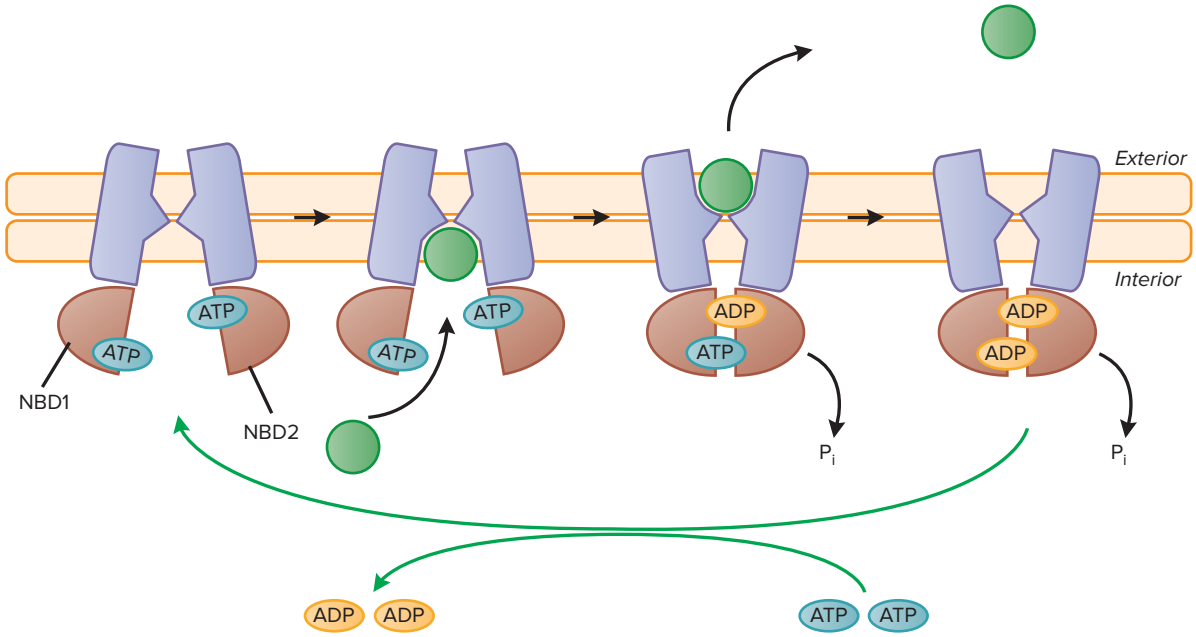


Figura 5-6 ***Modelo de la función del transportador ABC.*** El transportador acepta una molécula de soluto en la superficie de la membrana citoplásmica cuando sus nucleótidos NBD están completamente cargados con ATP. La hidrólisis secuencial de las moléculas de ATP produce un cambio estérico y conduce a la translocación y liberación del soluto en la superficie de la membrana exterior. El intercambio de ADP para ATP en ambos NBD completa el ciclo y restaura el sistema para que esté listo para transportar otra molécula de soluto.

rios (Hediger *et al.*, 2013). Los sustratos de SLC incluyen especies iónicas y no iónicas y una variedad de xenobióticos y fármacos. No obstante, para un número de transportadores SLC que son importantes para la farmacocinética y la farmacodinamia, existen algunos aspectos estructurales y mecánicos comunes. Los transportadores humanos de SLC pueden usar un acceso alterno, el mecanismo de poro cerrado, mediante el cual el transportador expone un único sitio de unión de solutos de forma intercambiable a cada lado de la barrera de membrana (figura 5-7).

En términos generales, el transportador experimenta un cambio conformacional reversible entre los dos lados de la membrana durante el proceso de translocación. El ciclo de transporte sería el siguiente: el sustrato accede al sitio de unión del sustrato en un lado de la membrana; la unión del sustrato induce cambios estructurales en la proteína transportadora, reorientando la apertura del sitio de unión al lado opuesto. El sustrato se disocia del sitio de transporte, lo que permite que otro sustrato se una y transporte en la dirección opuesta. Tal mecanismo requiere que el enlace de sustratos diferentes (los sustratos "saliente" y "entrante") sea mutuamente exclusivo; es decir, hay un único sitio de enlace de reorientación. Las variaciones del modelo son posibles, y algunas se basan en estructuras cristalinas de homólogos bacterianos de transportadores humanos, donde dos protómeros distintivos se unen en el lado citoplásmico mediante un bucle de conexión, que soporta un mecanismo de interruptor basculante (figura 5-7).

Transporte vectorial

El transporte asimétrico a través de una monocapa de células polarizadas, como las células epiteliales y endoteliales de los capilares cerebrales, se denomina *transporte vectorial* (figura 5-8). El transporte vectorial es importante para la absorción de nutrientes y ácidos biliares en el intestino en la absorción intestinal de fármacos (desde el lumem hasta la sangre). El transporte vectorial también desempeña un papel importante en la excreción hepatobiliar y urinaria de fármacos desde la sangre hasta el lumem. Además, la salida de fármacos del cerebro a través de las células endoteliales del cerebro y las células epiteliales del plexo coroideo del cerebro implica el transporte vectorial. Los transportadores ABC median sólo el eflujo unidireccional, mientras que los transportadores SLC median ya sea la absorción del fármaco o la salida del fármaco. Para los compuestos lipófilos que tienen suficiente permeabilidad a la membrana, los transportadores ABC solos pueden lograr el transporte vectorial sin la

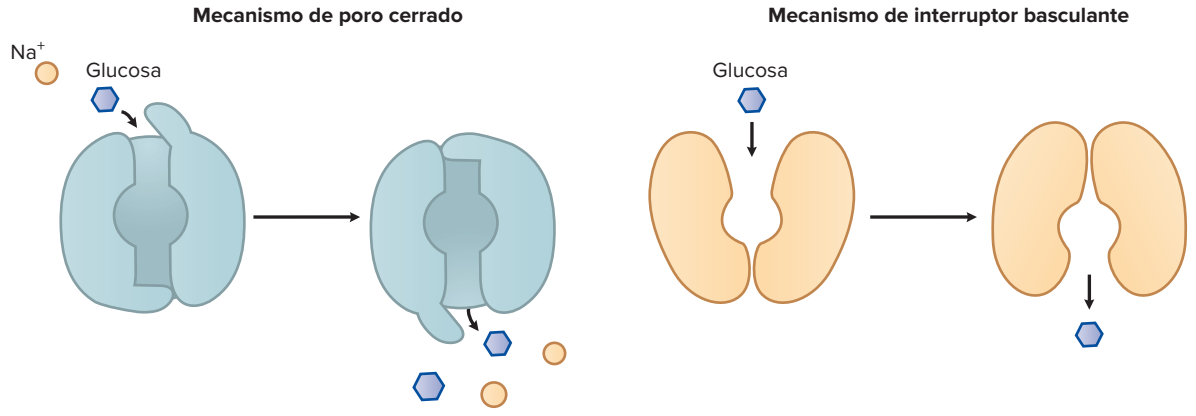


Figura 5-7 ***Modelos de acceso alterno del transporte de dos transportadores.*** El poro cerrado representa el modelo de SGLT en el que la rotación de dos hélices rotas facilita el acceso alterno de sustratos a los lados intracelular y extracelular de la membrana plasmática. El interruptor basculante representa el modelo por el cual funcionan las principales proteínas de la superfamilia facilitadora (MFS), como Lac Y. Este ejemplo modela un transportador de glucosa facilitado, GLUT2.

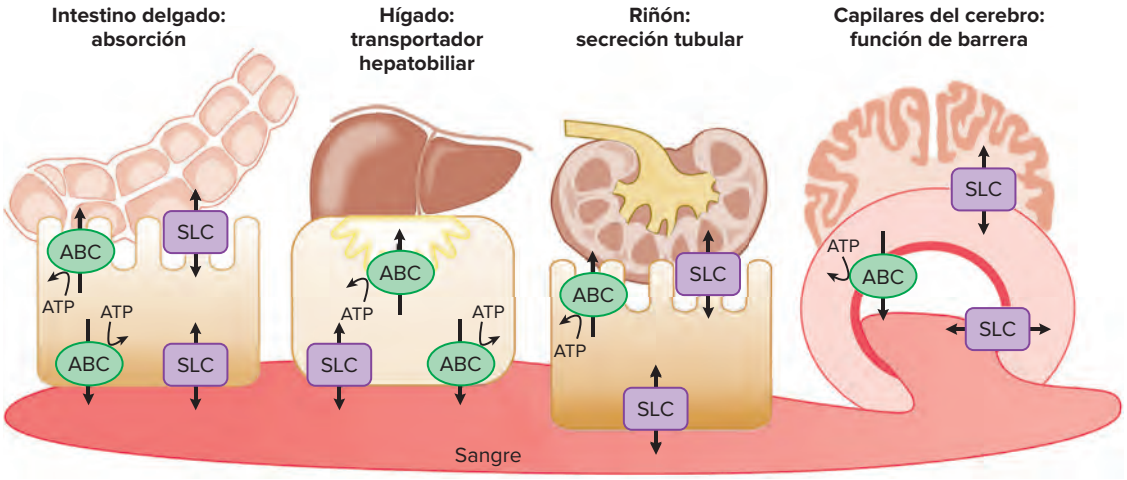


Figura 5-8 ***Flujo transepitelial y transendotelial.*** El flujo transepitelial o transendotelial de fármacos requiere transportadores distintos en las dos superficies de la barrera epitelial o endotelial. Éstos se representan esquemáticamente para el transporte a través del intestino delgado (absorción), el riñón, el hígado (eliminación) y las células endoteliales capilares cerebrales que componen la BBB.

ayuda de transportadores de afluencia. Para aniones y cationes orgánicos relativamente hidrófilos, se necesitan transportadores coordinados de absorción y captación en las membranas plasmáticas polarizadas para lograr el movimiento vectorial de solutos a través de un epitelio. Una configuración típica implica un transportador activo primario o secundario en una membrana y un transportador pasivo en la otra. De esta manera, los sustratos comunes de los transportadores coordinados se transfieren de manera eficiente a través de la barrera epitelial.

En el hígado, un número de transportadores con diferentes especificidades de sustrato se localizan en la membrana sinusoidal (frente a la sangre). Estos transportadores están involucrados en la absorción de ácidos biliares, aniones orgánicos anfipáticos y cationes orgánicos hidrofílicos en los hepatocitos. Del mismo modo, los transportadores ABC en la membrana canalicular (frente a la bilis) exportan dichos compuestos a la bilis. Múltiples combinaciones de captación (OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1) y transportadores de salida (MDR1, MRP2 y BCRP) participan en el transporte transcelular eficiente de una amplia variedad de compuestos en el hígado mediante el uso de un sistema denominado "células doblemente transfectadas"; estas células expresan tanto transportadores de absorción como de salida en cada lado. En muchos casos, las especificidades de sustrato superpuestas entre los transportadores de captación (familia OATP) y los transportadores de salida (familia MRP) hacen que el transporte vectorial de aniones orgánicos sea altamente eficiente. Sistemas de transporte similares también están presentes en el intestino, los túbulos renales y las células endoteliales de los capilares del cerebro (véase figura 5-8).

La expresión del transportador puede regularse transcripcionalmente en respuesta al tratamiento farmacológico y a las condiciones fisiopatológicas, dando como resultado la inducción o regulación baja de los mRNA del transportador. Los receptores nucleares tipo II, que forman heterodímeros con el receptor de ácido retinoico-*cis*-9 (RXR), pueden regular la transcripción de genes para enzimas y transportadores metabolizadores de fármacos (véanse la tabla 6-4, figura 6-8 y Urquhart *et al.,* 2007). Dichos receptores incluyen PXR (NR1I2), CAR [*constitutive androstane receptor*] (NR1I3), FXR [*farnesoid X receptor*] (NR1H4), PPARα y RAR. Excepto por el CAR, éstos son receptores nucleares activados por ligandos que, como heterodímeros con RXR, se unen a elementos específicos en las regiones potenciadoras de genes diana. El CAR tiene actividad transcripcional constitutiva que es antagonizada por agonistas inversos, como androstenol y androstanol, e inducida por barbitúricos. El PXR, también conocido como SXR en humanos, se activa con esteroides sintéticos y endógenos, ácidos biliares y medicamentos como clotrimazol, fenobarbital, rifampicina, sulfinpirazona, ritonavir, carbamazepina, fenitoína, sulfadimidina, paclitaxel e hiperforina (un componente de la hierba de San Juan) (Guo y Zhou, 2015). La potencia de los activadores del PXR varía entre especies, de modo que los roedores no son necesariamente un modelo de efectos en humanos. Existe una superposición de sustratos entre CYP3A4 y Pgp, y el PXR media la coinducción de CYP3A4 y Pgp, lo que respalda su sinergia en la desintoxicación eficiente. Estudios recientes en hepatocitos humanos tratados con un activador de PXR sugirieron que los niveles de expresión de enzimas en la familia CYP son mucho más elevados que los niveles de transportadores en las familias SLC o ABC (Smith *et al.,* 2014). La tabla 5-1 resume los efectos de la activación del fármaco de los receptores nucleares de tipo II en la expresión de transportadores.

La metilación del DNA es un mecanismo que subyace al control epigenético de la expresión génica. Según se informa, la expresión selectiva de tejido de los transportadores se consigue mediante la metilación del DNA (silenciamiento en los tejidos negativos para el transportador), así como mediante la transactivación en los tejidos positivos para el transportador. Los transportadores sometidos a control epigenético incluyen OAT3, URAT1, OCT2, OATP1B2, NTCP y PEPT2 en las familias SLC y MDR1, BCRP, BSEP y ABCG5/ABCG8 (Imai *et al.,* 2009).

Superfamilias transportadoras en el genoma humano

La superfamilia SLC

La superfamilia SLC incluye 52 familias y representa aproximadamente 395 genes en el genoma humano, cuyos productos son proteínas que abarcan la membrana, algunos de los cuales están asociados con enfermedades genéticas (tabla 5-2). Los sustratos de Myriad, incluidos los iones orgánicos e inorgánicos, interactúan con los transportadores SLC. Existen transportadores altamente selectivos que interactúan con moléculas con estructuras similares, como los transportadores de la familia SLC18 que interactúan con las monoaminas. Por otro lado, hay transportadores que aceptan una amplia gama de sustratos químicamente diversos, como transportadores de iones orgánicos en la familia SLC22. A diferencia de los transportadores ABC que dependen de la hidrólisis de ATP para transportar activamente sus sustratos, los transportadores SLC son por lo general transportadores facilitadores, aunque algunos son transportadores activos secundarios (véase figura 5-4). El conocimiento de la superfamilia continúa creciendo; en la última década, se han identificado unos 100 nuevos transportadores humanos de SLC (Lin *et al.,* 2015).

Los roles fisiológicos de los transportadores SLC son importantes y diversos. Por ejemplo, los transportadores en las familias SLC1, SLC3, SLC6, SLC7, SLC25 y SLC36, que se expresan en el intestino y el riñón, entre otros órganos, transportan una serie de aminoácidos críticos en la síntesis de proteínas y la homeostasis energética. La glucosa y otros azúcares interactúan con los transportadores de las familias SLC2, SLC5 y SLC50 para su absorción, eliminación y distribución celular. Las proteínas en las familias SLC11, SLC30, SLC39 y SLC40 transportan zinc, hierro y otros metales. Los miembros de las familias SLC19, SLC46 y SLC52 transportan vitaminas solubles en agua. Los transportadores de la familia SLC6 mueven los neurotransmisores a través de la membrana plasmática; Los miembros de la familia SLC18 transportan neurotransmisores a las vesículas de almacenamiento.

Farmacológicamente, los transportadores de SLC se han caracterizado por su función en la absorción, eliminación y distribución tisular del fármaco y, de manera importante, como mediadores de las interacciones medicamentosas. Notablemente, los transportadores en la familia de aniones orgánicos del transportador de soluto, SLCO, interactúan con diversos sustratos, incluyendo estatinas y medicamentos antidiabéticos. Los transportadores de la familia SLC22 interactúan con fármacos anió-

TABLA 5-1 Regulación de la expresión del transportador mediante receptores nucleares en humanos

TRANSPORTADOR	FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN	LIGANDO	EFECTO
MDR1 (Pgp)	PXR	Rifampina	↑ Actividad de transcripción
			↑ Expresión en el duodeno
			↓ Biodisponibilidad oral de digoxina
			↓ AUC de talinolol
			↑ Expresión en hepatocitos primarios
		Hierba de San Juan	↑ Expresión en el duodeno
			↓ Biodisponibilidad oral de digoxina
	CAR	Fenobarbital	↑ Expresión en hepatocito primario
MRP2	PXR	Rifampin	↑ Expresión en el duodeno
		Rifampin/hiperforin	↑ Expresión en hepatocito primario
	FXR	GW4064/ quenodesoxicolato	↑ Expresión en HepG2-FXR
	CAR	Fenobarbital	↑ Expresión en hepatocitos
BCR	PXR CAR	Rifampin Fenobarbital	↑ Expresión en hepatocitos primarios
MRP3	PXR	Rifampin	↑ Expresión en hepatocitos
OATP1B1	SHP1	Acido cólico	Efecto indirecto sobre la expresión de HNF1α
	PXR	Rifampin	↑ Expresión en hepatocitos
OATP1B3	FXR	Quenodesoxicolato	↑ Expresión en células de hepatoma
BSEP	FXR	Quenodesoxicolato	↑ Actividad de transcripción
OSTα/β	FXR	Quenodesoxicolato/GW4064	↑ Actividad de transcripción
		Quenodesoxicolato	↑ Expresión en biopsias ileales

CAR, receptor de androstano constitutivo; FXR, receptor farnesoide X; HNF1a, factor nuclear de hepatocitos 1a; PXR, receptor de pregnano X; SHP1, heterodímero pequeño asociado 1.

nicos y catiónicos, incluidos muchos antibióticos y agentes antivirales, para mediar en la secreción renal activa. Los transportadores SLC se están enfocando cada vez más en el tratamiento de enfermedades humanas. Más de 100 transportadores SLC están asociados con trastornos monogénicos y, por tanto, pueden ser útiles para el tratamiento de enfermedades raras. Muchos SNP en transportadores SLC han alcanzado un nivel de significación de todo el genoma en estudios de asociación de enfermedades humanas. Notablemente, los polimorfismos en *SLC30A8* están asociados con la diabetes mellitus tipo 1, y los polimorfismos en *SLC22A4* y *SLC22A5* están asociados con la enfermedad inflamatoria intestinal.

La superfamilia ABC

Los siete grupos de transportadores ABC son esenciales para muchos procesos celulares, y las mutaciones en al menos 13 de los genes para transportadores ABC causan, o contribuyen, a trastornos genéticos humanos (tabla 5-3). Además de conferir resistencia a múltiples fármacos, un aspecto farmacológico importante de estos transportadores es la exportación de xenobióticos de tejidos sanos. En particular, MDR1/*ABCB1*, MRP2/*ABCC2* y BCRP/*ABCG2* están involucrados en la disposición general del fármaco.

Distribución tisular de transportadores ABC relacionados con fármacos

La tabla 5-4 resume la distribución tisular de transceptores ABC relacionados con fármacos en humanos junto con información sobre sustratos típicos. MDR1 (*ABCB1*), MRP2 (*ABCC2*) y BCRP (*ABCG2*) se expresan en el lado apical del epitelio intestinal, donde sirven para extraer xenobioticos, incluidos muchos medicamentos administrados por vía oral. La MRP3 (*ABCC3*) se expresa en el lado basal de las células epiteliales.

Clave para la excreción vectorial de drogas en la orina o la bilis, los transportadores ABC se expresan en los tejidos polarizados del riñón y el hígado: MDR1, MRP2, BCRP y MRP4 (*ABCC4*) en la membrana del borde en cepillo del epitelio renal; MDR1, MRP2 y BCRP en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos; y MRP3 y MRP4 en la membrana sinusoidal de hepatocitos. Algunos transportadores ABC se expresan específicamente en el lado sanguíneo de las células endoteliales o epiteliales que forman barreras para la entrada libre de compuestos tóxicos en los tejidos: la BBB (MDR1 y MRP4 en el lado luminal de las células endoteliales capilares cerebrales), la barrera sanguínea del CSF (MRP1 y MRP4 en el lado de la sangre basolateral del epitelio del plexo coroideo), la barrera hematoencefálica (MRP1 en la membrana basolateral de las células de Sertoli del ratón y MDR1 en varios tipos de células testiculares humanas) y la barrera sangre-placenta (MDR1, MRP2 y BCRP en el lado materno luminal y MRP1 en el lado fetal antiluminal de los trofoblastos placentarios).

Familia MRP/ABCC

Los sustratos de los transportadores en la familia MRP/ABCC son en su mayoría aniones orgánicos. Tanto la MRP1 como la MRP2 aceptan conjugados de glutatión y glucurónido, conjugados sulfatados de sales biliares y aniones orgánicos no conjugados de naturaleza anfipática (al menos una carga negativa y un cierto grado de hidrofobicidad). También transportan fármacos anticancerígenos neutros o catiónicos, como los alcaloides de la vinca y las antraciclinas, posiblemente por medio de un mecanismo de cotransporte o simport con GSH. La MRP3 también tiene una especificidad de sustrato que es similar a la de la MRP2 pero con una afinidad de transporte menor por conjugados de glutatión en comparación con la MRP1 y la MRP2. La MRP3 se expresa en el lado sinusoidal de los hepatocitos y se induce en condiciones colestásicas. La MRP3 funciona para devolver sales biliares tóxicas y glucurónidos de bilirrubina a la circulación sanguínea. La MRP4 acepta moléculas cargadas negativamente, que incluyen compuestos citotóxicos (p. ej., mercaptopurina-6 y metotrexato), nucleótidos cíclicos, fármacos antivirales (p. ej., adefovir y tenofovir), diuréticos (p. ej., furosemida y triclormetiazida) y cefalosporinas (p. ej., ceftizoxima y cefazolina). El glutatión permite a la MRP4 acep-

TABLA 5-2 La superfamilia portadora del soluto humano

GEN	FAMILIA	SUSTRATOS DE MEDICAMENTOS SELECCIONADOS	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES HUMANAS VINCULADAS
SLC1	Bajo-K_m glu/neutro aa T		Aminoaciduria dicarboxílica
SLC2	GLUT facilitador		Síndrome de Fanconi-Bickel
SLC3	Subunidades pesadas, aa Ts heteroméricas	Melfalán	Clistinuria clásica tipo I
SLC4	Bicarbonato T		Acidosis del túbulo renal distal
SLC5	Na^+ glucosa co-T	Dapagliflozina	Malabsorción de glucosa-galactosa
SLC6	Neurotransmisor T dependiente de Na^+/Cl^-	Paroxetina, fluoxetina	Síndrome de deficiencia cerebral de creatina
SLC7	aa T catiónico	Melfalán	Intolerancia a la proteína lisinúrica
SLC8	Exch Na^+/H^+	Di-CH_3-arg	
SLC9	Sales biliares co-T Na^+	Diuréticos tiazídicos	Nefrolitiasis hipofosfatémica
SLC10	Sales biliares co-T Na^+	Benzodiacepinas (diltiazem)	Malabsorción primaria de ácidos biliares
SLC11	Ion de metal T acoplado a H^+		Hemocromatosis hereditaria
SLC12	Electroneutral catión-Cl^-co-T		Síndrome de Gitelman
SLC13	Na^+-SO_4^-/COO^- co-T	Conjugados SO_4-/cys	
SLC14	Urea T		Grupo sanguíneo antígeno Kidd
SLC15	Oligopéptido co-T -H^+	Valaciclovir	
SLC16	Monocarboxilato T	Salicilato, T_3/T_4, atorvastatina	Hipoglucemia hiperinsulinémica familiar 7
SLC17	glu T vesicular		Enfermedad de almacenamiento de ácido siálico
SLC18	Amina T vesicular	Reserpina	Síndromes miasténicos
SLC19	Folato/tiamina T	Metotrexato	Anemia megaloblástica sensible a la tiamina
SLC20	Tipo III Na^+-PO_4^- co-T		
SLC21 (SLCO)	Anión orgánico T	Pravastatina	Síndrome de rotor, hiperbilirrubinemia
SLC22	Iones orgánicos T	Pravastatina, metformina	Deficiencia sistémica primaria de carnitina
SLC23	Ascorbato dependiente de Na^+ T	Vitamina C	
SLC24	Exch Na^+(Ca^{2+}-K^+)		Ceguera nocturna estacionaria congénita tipo 1D
SLC25	Portador mitocondrial		Miocardiopatía hipertrófica familiar
SLC26	Exch anión multifuncional	Salicilato, ciprofloxacina	Displasia epifisaria múltiple 4
SLC27	Ácido graso T		Síndrome de prematuridad de ictiosis
SLC28	Nucleósido T acoplado a Na^+	Gemcitabina, cladribina	
SLC29	Nucleósido T facilitador	Dipiridamol, gemcitabina	
SLC30	Eflujo Zn		Hipermanganesemia con distonía
SLC31	Cu T	Cisplatino	
SLC32	Inhibidor vesicular aa T	Vigabatrin	
SLC33	Acetilo-CoA T		Cataratas congénitas
SLC34	Na^+ -PO_4^-/co-T Tipo II		Raquitismo hipercalciúrico
SLC35	Nucleósido-azúcar T		Deficiencia de adhesión de leucocitos II
SLC36	aa T acoplado a $Hxzz^+$	Serina-D, cicloserina	Iminoglicinuria
SLC37	Exch azúcar-fosfato/PO_4^-		Enfermedad de almacenamiento de glucógeno
SLC38	aa T neutral acoplado a Na^+		
SLC39	Metal ion T		Acrodermatitis enteropática
SLC40	Basolateral Fe T		Hemocromatosis tipo IV
SLC41	Mg^{2+} T similar a MgtE		
SLC42	Rh amonio T		Enfermedad reguladora de Rh de tipo nulo
SLC43 *SLC45* *SLC52*	aa T similar a L independiente de Na^+ Sustrato desconocido Familia de transportadores de riboflavina	Riboflavina	Albinismo oculocutáneo tipo 4 Deficiencia de riboflavina

aa, aminoácido; Exch, intercambiador; T, transportador T_3/T_4, hormona tiroidea.

TABLA 5-3 La superfamilia (ABC) humana de unión ATP

GEN	FAMILIA	NÚMERO DE MIEMBROS	EJEMPLOS DE ENFERMEDADES HUMANAS VINCULADAS
ABCA	ABC A	12	Enfermedad de Tángier (defecto en el transporte de colesterol; ABCA1), síndrome de Stargardt (defecto en el metabolismo de la retina, ABCA4)
ABCB	ABC B	11	Síndrome de linfocitos manifiestos tipo 1 (defecto en la presentación de antígenos; ABCB3 y ABCB4), colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 3 (defecto en la secreción de lípidos biliares; MDR3/ABCB4), anemia sideroblástica ligada a X con ataxia (un posible defecto en homeostasis del hierro en las mitocondrias; ABCB7), colestasis intrahepática familiar progresiva tipo 2 (defecto en la excreción de ácidos biliares; BSEP/ABCB11)
ABCC	ABC C	13	Síndrome de Dubin-Johnson (defecto en la excreción de glucurónido de bilirrubina biliar, MRP2/ABCC2), pseudoxantoma (mecanismo desconocido, ABCC6), fibrosis quística (defecto en la regulación del canal de Cl; ABCC7), hipoglucemia hiperinsulinémica persistente de la infancia (defecto en regulación de la conductancia de K+ rectificado interiormente en células B pancreáticas; SUR1/ABCC8)
ABCD	ABC D	4	Adrenoleucodistrofia (un posible defecto en el transporte peroxisomal o catabolismo de ácidos grasos de cadena muy larga; ABCD1)
ABCE	ABC E	1	
ABCF	ABC F	3	
ABCG	ABC G	5	Sitosterolemia (defecto en la excreción biliar e intestinal de esteroles vegetales; ABCG5 y ABCG8)

TABLA 5-4 Transportadores ABC involucrados en la absorción de fármacos, la distribución y los procesos de excreción

NOMBRE DISTRIBUCIÓN DE TEJIDOS	SUSTRATOS
MDR1 (ABCB1) Hígado, riñón, intestino, BBB, BTB, BPB	**Características**: compuestos voluminosos neutros o catiónicos (muchos xenobióticos): etopósido, doxorrubicina, vincristina; diltiazem, verapamil; indinavir, ritonavir; eritromicina, ketoconazol; testosterona, progesterona; ciclosporina, tacrolimús; digoxina, quinidina, fexofenadina, loperamida
MRP1 (ABCC1) Ubicuo	**Características**: anfífilos de carga negativa: vincristina (con GSH), metotrexato; conjugado GSH de LTC4, ácido etacrínico; glucurónido de estradiol, bilirrubina; estrona-3-sulfato; saquinavir; grepafloxacina; folato, GSH, GSSG
MRP2 (ABCC2) Hígado, riñón, intestino, BPB	**Características**: anfífilos con carga negativa: metotrexato, vincristina; conjugados de GSH de LTC4, ácido etacrínico; glucurónidos de estradiol, bilirrubina; sulfato de taurolitocolato; estatinas, antagonistas de los receptores AngII, temocaprilato; indinavir, ritonavir; GSH, GSSG
MRP3 (ABCC3) Hígado, riñón, intestino	**Características**: anfífilos con carga negativa: etopósido, metotrexato; conjugados de GSH de LTC4, PGJ2; glucurónidos de estradiol, etopósido, morfina, acetaminofén, himecromona, harmol; conjugados de sulfato de sales biliares; glicocolato, taurocolato; folato, leucovorina
MRP4 (ABCC4) Ubicuo, incluyendo BBB y BCSFB	**Características**: análogos de nucleótidos, mercaptopurina-6, metotrexato; glucurónido de estradiol; sulfato de dehidroepiandrosterona; AMP/GMP cíclico; furosemida, triclormetiazida; adefovir, tenofovir; cefazolina, ceftizoxima; folato, leucovorina, taurocolato (con GSH)
MRP5 (ABCC5) Ubicuo	**Características**: análogos de nucleótidos mercaptopurina-6; AMP/GMPcíclico; adefovir
MRP6 (ABCC6) Hígado, riñón	**Características:** doxorrubicina, [a] etopósido, un [a]conjugado de GSH de LTC_4; BQ-123 (antagonista de pentapéptido cíclico en el receptor de endotelina ETa)
BCRP(MXR) (ABCG2) Hígado, intestino, BBB	**Características**: compuestos neutros y aniónicos: metotrexato, mitoxantrona, camptotecinas, SN-38, topotecán, imatinib; glucurónidos de 4-metilumbeliferona, estradiol; conjugados de sulfato de dehidroepiandrosterona, estrona; nitrofurantoína, fluoroquinolonas; pitavastatina, rosuvastatina; colesterol, estradiol, dantroleno, prazosina, sulfasalazina, ácido úrico, alopurinol, oxipurinol
MDR3 (ABCB4) Hígado	**Características:** fosfolípidos
BSEP (ABCB11) Hígado	**Características**: sales biliares
ABCG5, ABCG8 Hígado, intestino	**Características**: esteroles vegetales

BBB, barrera hematoencefálica; BTB, barrera de sangre-testículo; BPB, barrera sangre-placenta; BCSFB, barrera sangre-líquido cefalorraquídeo; LTC, leucotrieno C; PGJ, prostaglandina J.

[a] Sustratos y fármacos citotóxicos con resistencia aumentada (la citotoxicidad con mayor resistencia generalmente es causada por la disminución de la acumulación de los fármacos). Aunque MDR3 (ABCB4), BSEP (ABCB11), ABCG5 y ABCG8 no están directamente involucrados en la disposición del fármaco, su inhibición dará lugar a efectos secundarios desfavorables.

tar taurocolato y leucotrieno B_4. La MRP5 tiene una especificidad de sustrato más estrecha y acepta análogos de nucleótidos y medicamentos clínicamente importantes contra el HIV. No se han identificado sustratos que expliquen el mecanismo de la enfermedad relacionada con la MRP6 pseudoxantoma.

BCRP/ABCG2

La BCRP acepta moléculas cargadas tanto neutras como negativas, que incluyen compuestos citotóxicos (p. ej., topotecán, flavopiridol y metotrexato); conjugados sulfatados de fármacos terapéuticos y hormonas (p. ej., sulfato de estrógeno); antibióticos (p. ej., nitrofurantoína y fluoroquinolonas); estatinas (p. ej., pitavastatina y rosuvastatina); y compuestos tóxicos encontrados en alimentos normales [fitoestrógenos (amino-2-metil-1-fenilimidazo-6 [4,5-*b*] piridina) y feoforbida A, un catabolito de la clorofila]. Además, las variantes genéticas en el transportador se han implicado en la hiperuricemia y la gota y en la disposición de ácido úrico y los XOI alopurinol y oxipurinol.

Roles fisiológicos de los transportadores ABC

La importancia fisiológica de los transportadores ABC ha sido ampliamente ilustrada por estudios que involucran animales "knockout" o pacientes con defectos genéticos en estos transportadores. Por ejemplo, los ratones deficientes en la función MDR1 son viables y fértiles y no muestran anormalidades fenotípicas obvias distintas a la hipersensibilidad a la toxicidad de los fármacos. Hay datos igualmente notables para MRP1, MRP4, BCRP y BSEP. La lección es la siguiente: la ausencia total de estos transportadores ABC relacionados con fármacos no es letal y puede permanecer sin reconocimiento en ausencia de perturbaciones exógenas debidas a alimentos, drogas o toxinas. Sin embargo, se debe evitar la inhibición de los transportadores ABC fisiológicamente importantes (en especial aquellos relacionados en forma directa con las enfermedades genéticas descritas en la tabla 5-3) por fármacos para reducir la incidencia de efectos secundarios inducidos por fármacos.

Transportadores ABC en la absorción y eliminación de fármacos

Con respecto a la medicina clínica, MDR1 es el transportador ABC más reconocido hasta la fecha. La exposición sistémica a la digoxina administrada por vía oral disminuye con la administración conjunta de rifampina (un inductor de MDR1) y se correlaciona negativamente con la expresión de la proteína MDR1 en el intestino humano. MDR1 también se expresa en la membrana del borde en cepillo del epitelio renal, y su función puede controlarse usando digoxina (>70% excretada en la orina). Los inhibidores de MDR1 (p. ej., quinidina, verapamilo, valspodar, espironolactona, claritromicina y ritonavir) reducen de manera notable la excreción renal de digoxina. Los fármacos con beneficios terapéuticos estrechos (p. ej., digoxina, ciclosporina, tacrolimús) deben usarse con sumo cuidado si es probable que existan interacciones farmacológicas basadas en MDR1.

En el intestino, la MRP3 puede mediar la absorción intestinal en conjunción con los transportadores de captación. La MRP3 media el flujo de salida sinusoidal en el hígado, disminuyendo la eficacia de la excreción biliar de la sangre y la excreción de metabolitos formados intracelularmente, en particular conjugados de glucurónido. Por tanto, la disfunción de MRP3 resulta en el acortamiento de la eliminación $t_{1/2}$. Los sustratos de MRP4 también pueden ser transportados por el OAT1 y el OAT3 en la membrana basolateral de las células epiteliales en el riñón. El proceso limitante de la secreción tubular renal es probablemente el proceso de captación en la superficie basolateral. La disfunción de MRP4 aumenta la concentración renal, pero tiene un efecto limitado sobre la concentración sanguínea.

Transportadores implicados en farmacocinética

Los transportadores de fármacos desempeñan una función destacada en la farmacocinética (véanse la figura 5-1 y la tabla 5-4). Los transportadores en el hígado y el riñón tienen un papel importante en la eliminación de los medicamentos de la sangre y, por tanto, en el metabolismo y la excreción.

Transportadores hepáticos

La absorción hepática de aniones orgánicos (p. ej., fármacos, leucotrienos y bilirrubina), cationes y sales biliares está mediada por transportadores de tipo SLC en la membrana basolateral (sinusoidal) de los hepatocitos: OATP (SLCO), OCT (SLC22) y NTCP (SLC10A1), respectivamente. Estos transportadores median la captación por mecanismos activos facilitados o secundarios.

Los transportadores ABC, tales como MRP2, MDR1, BCRP, BSEP y MDR2, en la membrana canalicular biliar de los hepatocitos intervienen en la salida (excreción) de fármacos y sus metabolitos, sales biliares y fosfolípidos frente a un gradiente de concentración abrupto desde el hígado hasta la bilis. Este transporte activo primario es conducido por hidrólisis de ATP.

El transporte vectorial de fármacos desde la sangre circulante hasta la bilis mediante un transportador de captación (familia OATP) y un transportador de salida (MRP2, BCRP) es importante para determinar la exposición al fármaco en la sangre circulante y el hígado. Además, hay muchos otros transceptores de absorción y eflujo en el hígado (figura 5-9).

Los siguientes ejemplos ilustran la importancia del transporte vectorial en la determinación de la exposición al fármaco en la sangre y el hígado circulantes y el papel de los transportistas en las interacciones medicamentosas.

Inhibidores de HMG-CoA reductasa

Las estatinas son agentes reductores del colesterol que inhiben reversiblemente la HMG-CoA reductasa, que cataliza un paso limitante en la biosíntesis del colesterol (véase capítulo 33). La mayoría de las estatinas en su forma ácida son sustratos de transportadores de captación hepática y se someten a recirculación enterohepática (véase figura 5-6). En este proceso, los transportadores de captación hepática tales como OATP1B1 y los transportadores de eflujo tales como MRP2 actúan cooperativamente para producir *transporte transcelular vectorial de bisubrato*. La eficiente captación hepática de primer paso de estas estatinas por OATP1B1 ayuda a concentrarlas en el hígado donde producen sus efectos farmacológicos, minimizando así sus niveles sistémicos y los efectos adversos en el músculo liso. Los polimorfismos genéticos de OATP1B1 también afectan la función de este transportador (Meyer zu Schwabedissen *et al.*, 2015).

Gemfibrozilo

El agente reductor del colesterol gemfibrozilo, un activador PPARα, puede mejorar la toxicidad (miopatía) en varias estatinas por un mecanismo que involucra el transporte. El gemfibrozilo y su glucurónido inhiben la absorción de las formas hidroxi activas de las estatinas en los hepatocitos mediante OATP1B1, lo que resulta en un aumento de la concentración plasmática de estatinas y un aumento concomitante en la toxicidad.

Irinotecán

El CPT-11 es un potente medicamento contra el cáncer, pero la toxicidad gastrointestinal de inicio tardío, como la diarrea intensa, hace que sea un agente difícil de usar de forma segura. Después de la administración intravenosa de CPT-11, una carboxilesterasa convierte el fármaco a SN-38, un metabolito activo. El SN-38 se conjuga posteriormente con ácido glucurónico en el hígado. El SN-38 y el glucurónido SN-38 son luego excretados a la bilis por la MRP2, ingresan al tracto GI y causan efectos adversos. La inhibición de la excreción biliar mediada por MRP2 de SN-38 y su glucurónido mediante la coadministración de probenecid reduce la diarrea inducida por fármacos en los sistemas experimentales y puede resultar útil en humanos (Horikawa *et al.*, 2002). Para detalles adicionales, véanse las figuras 6-6, 6-8 y 6-9.

Bosentán

El bosentán es un antagonista de la endotelina utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar. Se absorbe en el hígado por OATP1B1 y OATP1B3 y posteriormente se metaboliza por CYP2C9 y CYP3A4. La captación hepática mediada por transportador puede ser un factor determinante de la eliminación de bosentán, y la inhibición de su captación hepática por ciclosporina, rifampicina y sildenafil puede afectar su farmacocinética.

Temocaprilo y otros inhibidores de la ACE

El temocaprilo es un inhibidor de la ACE (véase capítulo 26). Su metabolito activo, el temocaprilat, se excreta tanto en la bilis como en la orina por el hígado y el riñón, respectivamente, mientras que otros inhibidores de la ACE se excretan por lo general por el riñón. Una característica especial del temocaprilo entre los inhibidores de la ACE es que su concentración plasmática permanece relativamente sin cambios incluso en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, el AUC plasmático de enalaprilat y otros inhibidores de la ACE aumenta notablemente en pacientes con trastornos renales. El temocaprilat es un bisustrato de la familia OATP y la MRP2, mientras que otros inhibidores de la ACE no son buenos sustratos de MRP2 (aunque la familia OATP los absorbe en el hígado). Teniendo en cuenta estos hallazgos, la afinidad por MRP2 puede dominar en la determinación de la excreción biliar de cualquier serie de inhibidores de la ACE. Se espera que los fármacos que son excretados tanto en la bilis como en la orina en el mismo grado presenten mínimas diferencias interindividuales en su farmacocinética.

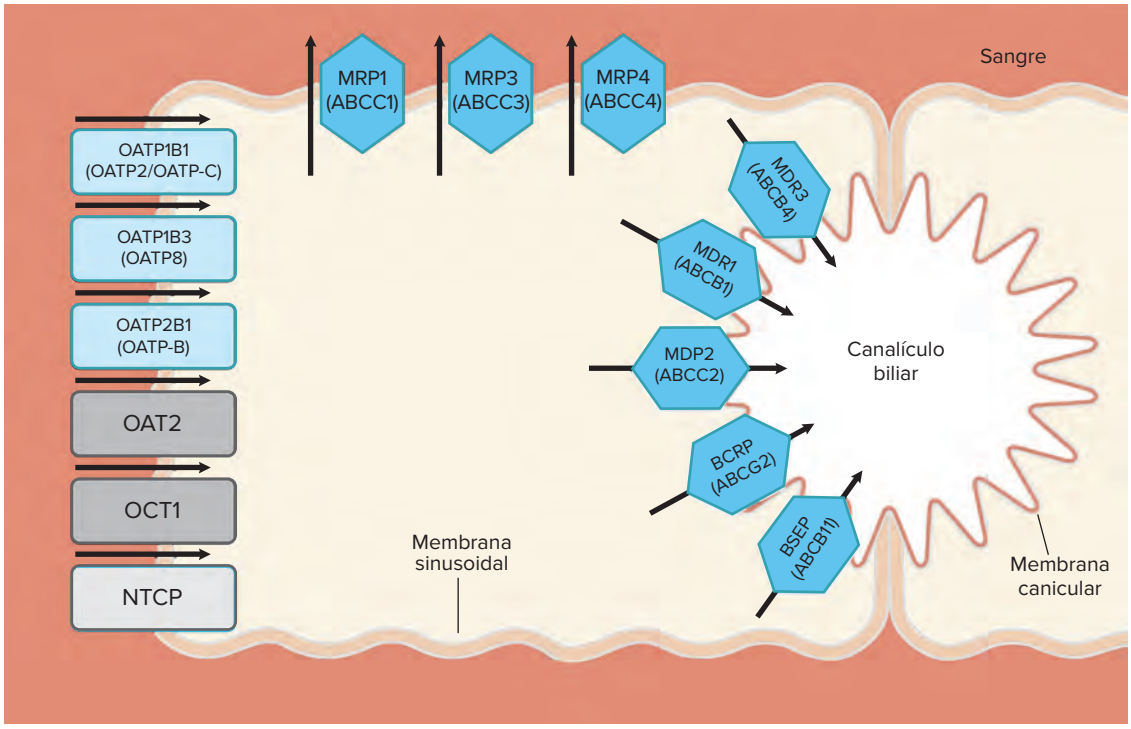


Figura 5-9 *Transportadores en el hepatocito que funcionan en la captación y salida de fármacos a través de la membrana sinusoidal y salida de fármacos a la bilis a través de la membrana canalicular.* Las flechas muestran la dirección principal de transporte. Véase texto para detalles de los transportadores en la foto.

Antagonistas del receptor de angiotensina II

Los antagonistas del receptor de angiotensina II se usan para el tratamiento de la hipertensión, actuando sobre los receptores AT_1 expresados en el músculo liso vascular, el túbulo proximal, las células medulares suprarrenales y en otros lugares. Para la mayoría de estos medicamentos, la absorción hepática y la excreción biliar son factores importantes para su farmacocinética y efectos farmacológicos. El telmisartán se absorbe en los hepatocitos humanos de manera saturable, predominantemente a través de OATP1B3 (Ishiguro *et al.*, 2006). Por otro lado, tanto OATP1B1 como 1B3 son responsables de la absorción hepática de valsartán y olmesartán, aunque las contribuciones relativas de estos transportadores no están claras. Los estudios que utilizan células doblemente transfectadas con transportadores de captación hepática y transportadores de excreción biliar han aclarado que MRP2 desempeña el papel más importante en la excreción biliar de valsartán y olmesartán.

Repaglinida y nateglinida

La repaglinida es un medicamento antidiabético análogo a la meglitinida. Aunque se elimina casi por completo por el metabolismo mediado por los CYP 2C8 y 3A4, la captación hepática mediada por el transportador es uno de los factores determinantes de su tasa de eliminación. En sujetos con el genotipo OATP1B1 (SLCO1B1) 521CC, se observó un cambio significativo en la farmacocinética de repaglinida (Niemi *et al.*, 2005). El polimorfismo genético en SLCO1B1 521T>C da como resultado una farmacocinética alterada de nateglinida, lo que sugiere que OATP1B1 es un factor determinante de su eliminación, aunque luego se metaboliza mediante los CYP 2C9, 3A4 y 2D6 (Zhang *et al.*, 2006b).

Transportadores renales

Transporte orgánico de cationes

Los cationes orgánicos estructuralmente diversos se secretan en el túbulo proximal. Muchos cationes orgánicos secretados son compuestos endógenos (p. ej., colina, metil nicotinamida-N y DA), y la secreción renal ayuda a eliminar el exceso de concentraciones de estas sustancias. Otra función de la secreción de cationes orgánicos es liberar al cuerpo de xenobióticos, incluidos muchos fármacos cargados positivamente y sus metabolitos (p. ej., cimetidina, ranitidina, metformina, vareniclina y trospio) y toxinas del entorno (p. ej., nicotina y paraquat). Los cationes orgánicos que secretan los riñones pueden ser hidrofóbicos o hidrófilos. Los cationes de fármacos orgánicos hidrofílicos generalmente tienen pesos moleculares menores que 400 Da; un modelo actual para su secreción en el túbulo proximal de la nefrona se muestra en la figura 5-10 que involucra a los transportadores que se describen a continuación.

Para el flujo transepitelial de un compuesto (p. ej., secreción), el compuesto debe atravesar dos membranas secuencialmente, la membrana basolateral frente a la sangre y la membrana apical frente al lumen tubular. Los cationes orgánicos parecen atravesar la membrana basolateral en el túbulo proximal humano mediante dos transportadores distintos en la familia SLC 22 (SCL22): OCT2 (*SLC22A2*) y OCT3 (*SLC22A3*). Los cationes orgánicos se transportan a través de esta membrana por un gradiente electroquímico.

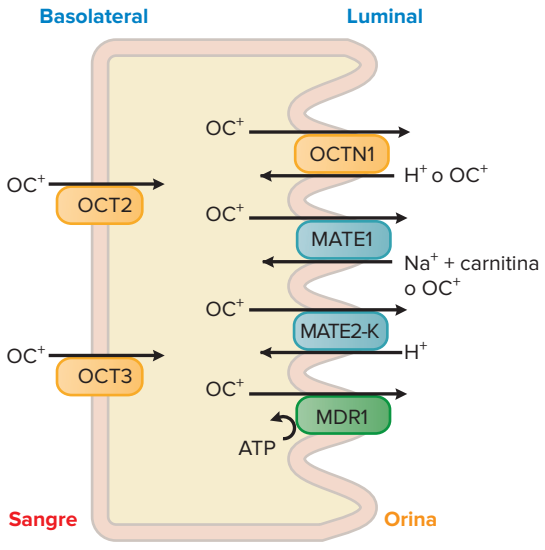


Figura 5-10 *Transportadores secretores de cationes orgánicos en el túbulo proximal.* OC^+, catión orgánico. Véase texto para detalles de los transportadores en la foto.

El transporte de cationes orgánicos desde la célula al lumen a través de la membrana apical ocurre por un intercambio de catión orgánico protónico electroneutral que está mediado por los transportadores de la familia SLC47, que comprende miembros de la familia MATE. Los transportadores en la familia MATE, asignados a la membrana apical del túbulo proximal, parecen desempeñar un papel clave en el desplazamiento de los cationes orgánicos hidrofílicos de la célula tubular a la luz. Además, los OCTN, ubicados en la membrana apical, parecen contribuir al flujo de catión orgánico a través del túbulo proximal. En humanos, éstos incluyen *OCTN1* (SLC22A4) y *OCTN2* (SLC22A5). Estos transportadores bifuncionales están implicados no sólo en la secreción de cationes orgánicos sino también en la reabsorción de carnitina. En el modo de recaptación, los transportadores funcionan como cotransportadores de Na^+, confiando en el gradiente de Na^+ dirigido hacia dentro creado porNa^+-K^+ATPasa, para mover la carnitina del lumen tubular a la célula. En el modo de secreción, los transportadores parecen funcionar como intercambiadores de cationes orgánicos de protones. Es decir, los protones se mueven desde el lumen tubular al interior de la célula a cambio de cationes orgánicos, que se mueven desde el citosol hasta el lumen tubular. El gradiente de protones dirigido hacia dentro (lumen tubular → citosol) se mantiene mediante transportadores de la familia SLC9, que son intercambiadores Na^+/K^+ (NHEs, antiportadores). De los dos pasos involucrados en el transporte secretor, el transporte a través de la membrana luminal parece ser limitante de la frecuencia.

***OCT2* (SLC22A2).** Los ortólogos humanos, de ratón y de rata de OCT2 se expresan en abundancia en el riñón humano y, hasta cierto punto, en el tejido neuronal, como el plexo coroideo. En el riñón, el OCT2 se localiza en los túbulos proximal y distal y los conductos colectores. En el túbulo proximal, el OCT2 está restringido a la membrana basolateral. El transporte mediado por OCT2 de cationes orgánicos modelo MPP^+ (fenilpiridinio-4-metil-1) y TEA (tetraetilamonio) es electrogénico, y tanto el OCT2 como el OCT1 pueden favorecer el intercambio orgánico de cationes orgánicos. El OCT2 generalmente acepta una amplia gama de cationes orgánicos monovalentes con pesos moleculares por debajo de 400 Da. El OCT2 también está presente en los tejidos neuronales; sin embargo, los neurotransmisores de monoamina tienen baja afinidad por OCT2.

***OCT3* (SLC22A3).** El gen OCT3 se encuentra conjuntamente con los genes OCT1 y OCT2 en el cromosoma 6. Los estudios de distribución tisular sugieren que el OCT3 humano se expresa en hígado, riñón, intestino, placenta, músculo esquelético y tejido adiposo, aunque en el riñón aparece para ser expresado en considerablemente menos abundancia que el OCT2, y en el hígado es menos abundante que el OCT1. Al igual que OCT1 y OCT2, el OCT3 parece apoyar el transporte de catión orgánico sensible al potencial electrogénico. El OCT3 desempeña un papel tanto en la eliminación renal como en la absorción intestinal de metformina.

***OCTN1* (SLC22A4).** El OCTN1 parece funcionar como un intercambiador de cationes-protones orgánicos. La afluencia mediada por el OCTN1 de cationes orgánicos modelo se mejora a pH alcalino, mientras que el eflujo se incrementa mediante un gradiente de protón dirigido hacia dentro. El OCTN1 contiene un motivo de secuencia de unión a nucleótidos, y el transporte de sus sustratos parece ser estimulado por ATP celular. El OCTN1 también puede funcionar como un intercambiador catiónico de cationes orgánicos. El OCTN1 funciona como un transportador bidireccional dependiente de pH y ATP en la membrana apical de las células epiteliales tubulares renales y parece ser importante en el transporte renal de gabapentina.

***OCTN2* (SLC22A5).** El OCTN2 es un transportador bifuncional; funciona como un transportador de carnitina dependiente de Na^+ y un OCT dependiente de Na^+. El transporte OCTN2 de cationes orgánicos es sensible al pH, lo que sugiere que el OCTN2 puede funcionar como un intercambiador catiónico orgánico. El transporte de L-carnitina mediante el OCTN2 es un proceso electrogénico dependiente de Na^+. Las mutaciones en el OCTN2 pueden dar como resultado una reabsorción renal insuficiente de carnitina y parecen ser la causa de la deficiencia primaria de carnitina sistémica (Tamai, 2013).

***MATE1 y MATE2-K* (SLC47A1, SLC47A2).** Los miembros de la familia de extrusión multifármaco y toxina MATE1 y MATE2-K interactúan con cationes orgánicos hidrofílicos estructuralmente diversos, que incluyen el fármaco antidiabético metformina, el antagonista cimetidina H_2 y el fármaco topotecán anticancerígeno. Además de los compuestos catiónicos, los transportadores reconocen algunos aniones, incluidos los agentes antivirales aciclovir y ganciclovir. Los compuestos bipolares, cefalexina y cefradina son sustratos específicos de MATE1. El herbicida paraquat, un compuesto de amonio biscuaternario que es nefrotóxico en humanos, es un sustrato de alta afinidad de MATE1. Tanto la MATE1 como la MATE2-K se han localizado en la membrana apical del túbulo proximal. La MATE1, no así la MATE2-K, también se expresa en la membrana canalicular del hepatocito. Estos transportadores parecen ser los antiportadores de protones catiónicos orgánicos largamente buscados en la membrana apical del túbulo proximal; es decir, un gradiente de protones opuestamente dirigido puede impulsar el movimiento de cationes orgánicos a través de MATE1 o MATE2-K. Los antibióticos levofloxacina y ciprofloxacina, aunque inhibidores potentes, no son transportados por MATE1 o MATE2-K.

Polimorfismos de OCT y MATE. El OCT1 exhibe el mayor número de polimorfismos de aminoácidos, seguido de OCT2 y luego OCT3. Estudios recientes sugieren que las variantes genéticas de OCT1 y de OCT2 se asocian con alteraciones en la eliminación renal y la respuesta al fármaco antidiabético metformina. Las MATE tienen menos polimorfismos de aminoácidos; sin embargo, estudios recientes sugirieron que las variantes de región no codificadora de SLC47A1 y SLC47A2 están asociadas con la variación en respuesta a la metformina.

Transporte de aniones orgánicos

Al igual que con el transporte de cationes orgánicos, una función principal de la secreción de aniones orgánicos parece ser la eliminación de xenobióticos del cuerpo. Los sustratos candidatos son estructuralmente diversos e incluyen muchos fármacos débilmente ácidos (p. ej., pravastatina, captopril, HAP y penicilinas) y toxinas (p. ej., ocratoxina). Los OAT no sólo mueven aniones hidrofóbicos e hidrofílicos, sino que también pueden interactuar con cationes y compuestos neutros.

La figura 5-11 muestra un modelo actual para el flujo transepitelial de aniones orgánicos en el túbulo proximal. Dos transportadores primarios en la membrana basolateral median el flujo de aniones orgánicos del fluido intersticial al túbulo celular: OAT1 (*SLC22A6*) y OAT3 (*SLC22A8*). Energéticamente, los aniones orgánicos hidrófilos se transportan a través de la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico en intercambio por cetoglutarato α intracelular, que baja su gradiente de concentración de citosol a sangre. El gradiente dirigido hacia el exterior del cetoglutarato α se mantiene al menos en parte mediante un transportador basolateral de dicarboxilato-Na^+(NaDC3), usando el gradiente de Na^+ establecido por ATPasa-Na^+, K^+. El transporte de aniones orgánicos de bajo peso molecular por los transportadores clonados OAT1 y OAT3 puede ser impulsado por cetoglutarato α; el transporte acoplado de cetoglutarato α y aniones orgánicos de bajo peso molecular (p. ej., PAH) se

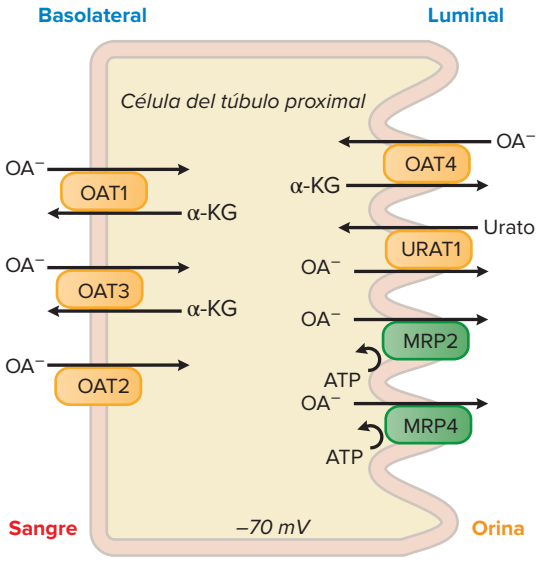


Figura 5-11 ***Transportadores secretores de aniones orgánicos en el túbulo proximal.*** Dos transportadores primarios en la membrana basolateral median el flujo de AO desde el líquido intersticial hasta la célula del túbulo: OAT1 (*SLC22A6*) y OAT3 (*SLC22A8*). Los OA hidrofílicos se transportan a través de la membrana basolateral contra un gradiente electroquímico en intercambio con cetoglutarato α intracelular (KG-α), que baja su gradiente de concentración de citosol a sangre. El gradiente dirigido hacia el exterior de KG-α se mantiene, al menos en parte, por un transportador basolateral de absorción dedicarboxilato-Na^+(NaDC3). El gradiente de Na^+ que impulsa NaDC3 es mantenido por ATPasa-Na^+, K^+.

produce en vesículas aisladas de la membrana basolateral. La farmacología molecular y la biología molecular de OAT han sido revisadas recientemente (Srimaroeng *et al.*, 2008).

El mecanismo responsable del transporte de la membrana apical de aniones orgánicos desde el citosol de la célula tubular al lumen tubular sigue siendo controvertido. El OAT4 puede servir como el transportador de membrana luminal para aniones orgánicos, pero el movimiento de los sustratos a través de este transportador puede ser impulsado por intercambio con un cetoglutarato α, lo que sugiere que el OAT4 puede funcionar en la reabsorción, en lugar de la secreción, flujo de aniones orgánicos. El NaPT1, en su origen clonado como un transportador de fosfato, puede soportar el transporte de baja afinidad de aniones orgánicos hidrofílicos tales como HAP. Los MRP2 y MRP4, transportadores de resistencia a múltiples fármacos en la ABCC, pueden interactuar con algunos aniones orgánicos y pueden bombearlos activamente desde el citosol de la célula tubular al lumen tubular.

***OAT1* (SLC22A6).** Las isoformas de mamífero de OAT1 se expresan principalmente en el riñón, con alguna expresión en el cerebro y el músculo esquelético. Los estudios inmunohistoquímicos sugieren que el OAT1 se expresa en la membrana basolateral del túbulo proximal en humanos, con la expresión más alta en el segmento medio, S2 (véase figura 25-1). Con base en la PCR cuantitativa, el OAT1 se expresa en un tercio del nivel de OAT3. El OAT1 exhibe un transporte saturable de aniones orgánicos tales como PAH. Este transporte se transmite por otros aniones orgánicos, incluido el cetoglutarato α. Por tanto, la diferencia interna de potencial negativo impulsa el flujo de salida del cetoglutarato α de dicarboxilato, que a su vez soporta la afluencia de monocarboxilatos como la PAH. Los esteroides sexuales regulan la expresión de OAT1 en el riñón. El OAT1 generalmente transporta aniones orgánicos de bajo peso molecular, ya sean endógenos (p. ej., PGE_2 y urato) o exógenos (fármacos ingeridos y toxinas). Algunos compuestos neutros también son transportados por el OAT1 a una afinidad más baja (p. ej., la cimetidina).

***OAT2* (SLC22A7).** El OAT2 está presente tanto en el riñón como en el hígado; el OAT2 renal se localiza en la membrana basolateral del túbulo proximal. Funciona como un transportador de nucleótidos, en particular nucleótidos de guanina tales como GMP cíclico, para el cual es un transportador facilitador bidireccional (Cropp *et al.*, 2008). Los estudios celulares indican que OAT2 funciona tanto en la afluencia como en la salida de los nucleótidos de guanina. El OAT2 transporta aniones orgánicos tales como HAP y metotrexato con baja afinidad, PGE_2 con alta afinidad, y algunos compuestos neutros, pero con menor afinidad (p. ej., la cimetidina).

***OAT3* (SLC22A8).** El OAT3 humano está confinado a la membrana basolateral del túbulo proximal. Esta proteína consiste en dos variantes, una de las cuales transporta una gran variedad de aniones orgánicos, incluyendo PAH, sulfato de estrona, y muchos de los medicamentos (p. ej., pravastatina, cimetidina, mercaptopurina-6 y metotrexato) (Srimaroeng *et al.*, 2008). La variante más larga no es compatible con el transporte. Las especificidades del OAT3 y el OAT1 se solapan, aunque los parámetros cinéticos difieren: el sulfato de estrona es transportado por ambos, aunque por OAT3 con una afinidad mucho más alta; el OAT1 transporta cimetidina el antagonista del receptor H_2 con una alta afinidad.

***OAT4* (SLC22A11).** El OAT4 humano se expresa en la placenta y el riñón (en la membrana luminal del túbulo proximal). El transporte de anión orgánico por OAT4 puede ser estimulado por transgradientes de cetoglutarato α, lo que sugiere que el OAT4 puede estar implicado en la reabsorción de aniones orgánicos de lumen tubular en la célula (véase figura 5-11). La especificidad de OAT4 incluye los compuestos modelo sulfato de estrona y PAH, así como zidovudina, tetraciclina y metotrexato. Colectivamente, los estudios emergentes sugieren que el OAT4 puede estar involucrado, no en el flujo secretor de aniones orgánicos, sino en la reabsorción.

Otros transportadores de aniones. El URAT1 (*SLC22A12*) es un transportador específico de riñón confinado a la membrana apical del túbulo proximal. El URAT1 es el principal responsable de la reabsorción de uratos que media el transporte de urato electroneutral que puede ser transestimulado por gradientes-Cl. La proteína 1 de transporte de fosfato dependiente de NPT1, Na^+ (SLC17A1), se expresa en la membrana luminal del túbulo proximal así como en el cerebro. El NPT1 transporta HAP, probenecid y penicilina G. Parece estar involucrado en el eflujo de aniones orgánicos desde la célula del túbulo hacia la luz e interactúa con el ácido úrico.

Se considera que la MRP2 (*ABCC2*) es el transportador principal implicado en la salida de muchos conjugados de fármacos (tales como conjugados de GSH) a través de la membrana canalicular del hepatocito. La MRP2 también se encuentra en la membrana apical del túbulo proximal, donde se cree que desempeña un papel en la salida de aniones orgánicos en la luz tubular. En general, la MRP2 transporta compuestos más grandes y voluminosos que la mayoría de los OAT de la familia SLC22. La MRP4 (*ABCC4*), localizada en la membrana apical del túbulo proximal, transporta una amplia gama de aniones conjugados, que incluyen glucurónidos y conjugados de GSH. Parece que la MRP4 interactúa con metotrexato, análogos de nucleótidos cíclicos y análogos de nucleósidos antivirales. La BCRP (ABCG2) se localiza en la membrana apical del túbulo y el duodeno proximales y está implicada en la secreción de ácido úrico y la secreción de los XOI, alopurinol y oxipurinol.

Se han identificado polimorfismos en el OAT1 y el OAT3 en subpoblaciones humanas étnicas (véase https://www.pharmgkb.org). En particular, los polimorfismos en ABCG2 se han asociado con una respuesta reducida al alopurinol y al oxipurinol.

Transportadores y farmacodinamia: acción de los fármacos en el cerebro

Los neurotransmisores aminogénicos biogénicos se empaquetan en vesículas en neuronas presinápticas, se liberan en la sinapsis mediante la fusión de las vesículas con la membrana plasmática y luego se devuelven a las neuronas presinápticas o postsinápticas (véanse capítulos 8 y 14). Los transportadores implicados en la recaptación neuronal de los neurotransmisores y la regulación de sus niveles en la hendidura sináptica pertenecen a dos superfamilias principales, SLC1 y SLC6. Los transportadores de ambas familias desempeñan papeles en la recaptación de GABA, glutamato y los neurotransmisores monoamina NE, 5HT y DA. Estos transportadores pueden servir como objetivos farmacológicos para fármacos neuropsiquiátricos. Los miembros de la familia SLC6 localizados en el cerebro e involucrados en la recaptación de neurotransmisores en neuronas presinápticas incluyen NET (SLC6A2), DAT (SLC6A3), SERT (SLC6A4) y varios GAT (GAT1, GAT2 y GAT3). Cada uno de estos transportadores parece tener 12 regiones de transmembrana (TM) y un gran bucle extracelular con sitios de glucosilación entre TM3 y TM4.

Los miembros de la familia SLC6 son transportadores activos secundarios, según el gradiente de Na^+ para transportar sus sustratos a las células. También se requiere Cl^-, aunque en un grado variable según el miembro de la familia. A través de sus mecanismos de reabsorción, los transportadores de neurotransmisores de la familia SLC6A regulan las concentraciones y los tiempos de permanencia de los neurotransmisores en la hendidura sináptica; la extensión de la captación del transmisor también influye en el almacenamiento vesicular posterior de los transmisores. Muchos de estos transportadores están presentes en otros tejidos (p. ej., intestino, riñón y plaquetas) y pueden cumplir otras funciones. Además, los transportadores pueden funcionar en la dirección inversa; es decir, los transportadores pueden exportar neurotransmisores de forma independiente Na^{2+}.

Captación de GABA: GAT1 (*SLC6A1*), GAT3 (*SLC6A11*), GAT2 (*SLC6A13*) y BGT1 (*SLC6A12*)

El GAT1 es el transportador de GABA más importante en el cerebro, se expresa en neuronas GABAérgicas y se encuentra en su mayor parte en las neuronas presinápticas. El GAT1 es abundante en la neocorteza, el cerebelo, los ganglios basales, el tallo cerebral, la médula espinal, la retina y el bulbo olfatorio. El GAT3 se encuentra sólo en el cerebro, principalmente en células gliales. El GAT2 se localiza en los tejidos periféricos, incluidos el riñón y el hígado, y dentro del CNS en el plexo coroideo y las meninges. Fisiológicamente, el GAT1 parece ser responsable de regular la interacción de GABA en los receptores. La presencia de GAT2 en el plexo coroideo y su ausencia en las neuronas presinápticas sugieren que este transportador puede desempeñar una función principal en el mantenimiento de la homeostasis del GABA en el LCR. El GAT1 es el objetivo del fármaco antiepiléptico tiagabina (un derivado del ácido nipecótico), que presumiblemente actúa para prolongar el tiempo de permanencia del GABA en la hendidura sináptica de las neuronas GABAérgicas al inhibir la recaptación de GABA. Un cuarto GAT, BGT1, ocurre en regiones extrasinápticas del hipocampo y la corteza (Madsen *et al.*, 2011).

Captación de catecolamina: NET (*SLC6A2*)

El NET se encuentra en tejidos nerviosos centrales y periféricos, así como en tejido cromafín adverso. El NET se localiza con marcadores neuronales, lo que resulta consecuente con su papel en la recaptación de neuro-

transmisores monoamínicos. Esto proporciona la recaptación de NE (y DA) en las neuronas, lo que limita el tiempo de permanencia sináptico de NE y termina sus acciones, guardando NE para el reenvasado posterior. El NET sirve como blanco farmacológico para el antidepresivo desipramina, otros antidepresivos tricíclicos y la cocaína. La intolerancia ortostática, un raro trastorno familiar caracterizado por una presión sanguínea anormal y una respuesta de la frecuencia cardiaca a los cambios en la postura, se ha asociado con una mutación en el NET.

Captación de dopamina: DAT (*SLC6A3*)

El DAT se encuentra principalmente en el cerebro en neuronas dopaminérgicas. La función principal del DAT es la recaptación de DA, terminando sus acciones. Aunque está presente en las neuronas presinápticas en la unión neurosináptica, el DAT también se halla en abundancia a lo largo de las neuronas, lejos de la hendidura sináptica. Fisiológicamente, el DAT está involucrado en funciones atribuidas al sistema dopaminérgico, incluido el estado de ánimo, el comportamiento, la recompensa y la cognición. Los medicamentos que interactúan con el DAT incluyen cocaína y sus análogos, anfetaminas y la neurotoxina MPTP (metilfeniltetrahidropiridina).

Captación de serotonina: SERT (*SLC6A4*)

El SERT es responsable de la reabsorción y eliminación de 5HT en el cerebro. Al igual que los otros miembros de la familia SLC6A, el SERT transporta sus sustratos en una forma dependiente de Na^+ y depende de Cl^- y posiblemente en el transporte de K^+. Los sustratos de SERT incluyen 5HT, diversos derivados de triptamina y neurotoxinas tales como MDMA (éxtasis) y fenilfamuramina. El SERT es el blanco específico de los antidepresivos SSRI (p. ej., fluoxetina y paroxetina) y uno de los varios blancos de antidepresivos tricíclicos (p. ej., amitriptilina). Las variantes genéticas de SERT se han asociado con una variedad de trastornos conductuales y neurológicos. Se desconoce el mecanismo preciso por el cual la actividad reducida de SERT, causada por una variante genética o un antidepresivo, finalmente afecta el comportamiento, incluida la depresión.

Barrera hematoencefálica: un punto de vista farmacológico

El CNS está bien protegido de los neurotransmisores circulantes, bien surtido con nutrientes e iones necesarios, y capaz de excluir muchas toxinas, bacterias y xenobióticos. Este cuidadoso conjunto de condiciones se logra mediante una barrera llamada BBB. Esta barrera es el resultado de las propiedades especializadas de la microvasculatura del CNS. Funcionalmente, la BBB es en parte física, en parte es una consecuencia de la permeabilidad selectiva (exportación de moléculas indeseables e importación de moléculas necesarias), y en parte es consecuencia de la destrucción enzimática de ciertos permeantes por enzimas en la barrera. Hay algunas regiones neurosensoriales y neurosecretoras del cerebro que carecen de la barrera: hipófisis posterior, eminencia media, área postrema, órgano subfornical, órgano subcomisural y lámina terminal.

La *parte física* de la BBB se deriva de la estructura distintiva del endotelio capilar en el cerebro y el plexo coroideo. A diferencia de las células endoteliales de la microvasculatura periférica que tienen espacios entre ellas que permiten el flujo de agua y moléculas pequeñas hacia el espacio intersticial, las células endoteliales del CNS tienen uniones estrechas que limitan el flujo paracelular y generalmente tienen tasas muy bajas de transporte vesicular (transcitosis) en comparación con el endotelio periférico. Además, el endotelio del CNS está envuelto por la membrana basal, los pericitos y los procesos pseudopodiales de la astroglia. Las moléculas lipofílicas y los gases como el O_2 y el CO_2 pueden difundirse fácilmente a través de estas capas desde la sangre hasta el cerebro. Las moléculas hidrofílicas (nutrientes, iones, moléculas cargadas, muchos fármacos) no pueden atravesar estas barreras múltiples de membrana por difusión a velocidades suficientes.

Por tanto, el sistema se basa en la *permeabilidad selectiva.* Por ejemplo, hay sistemas de transporte: para iones; para nutrientes, muchos en la familia de SLC de proteínas de transporte, tales como SLC2A1/GLUT1 (glucosa), SLC7A1 y SLC7A5/LAT1 (aminoácidos); para nucleósidos; y para subproductos metabólicos tales como lactato y piruvato (SLC16A1). Los miembros de la familia SLC22 (OAT1 y OAT3) desempeñan un papel en la salida de xenobióticos del LCR al plasma. Existen sistemas de transporte mediados por receptores para la ferritina y la insulina, y existe un bajo nivel de transcitosis (tránsito de vesículas dependiente de caveolina). Las membranas endoteliales también expresan exportadores que básicamente evitan que moléculas tales como fármacos crucen el endotelio. Hay transportadores como Pgp (ABCB1/MDR1), el transportador de eflujo bien caracterizado que extruye sus sustratos a través de la membrana luminal de las células endoteliales capilares del cerebro en la sangre, lo que limita la penetración en el cerebro. Hay evidencia acumulada para roles similares de BCRP y MRP4. Los compuestos fisiológicos que necesitan cruzar la BBB son capaces de cruzar.

Hay una *barrera metabólica* para algunos compuestos. Por ejemplo, las MAO en las células endoteliales inactivan las catecolaminas circulantes y la MAO endotelial y la dopa descarboxilasa (aminoácido aromático descarboxilasa; véase capítulo 8) metabolizan L-dopa dihidroxifenilacetato-3,4 (de ahí la necesidad de incluir un inhibidor de la dopa descarboxilasa cuando se administra L-dopa para tratar la enfermedad de Parkinson). La enzima de la barrera metabólica glutamil-γ transpeptidasa escinde el mediador de leucotrienos producido por la vía lipoxigenasa-5, LTC4 y otros aductos de glutatión.

¿Qué sucede con las moléculas del fármaco? Una vez que alcanzan la circulación sistémica, llegar a la región general del cerebro no es un problema: el cerebro recibe aproximadamente 15% del gasto cardiaco (véase tabla 2-2). ¿Qué hay de cruzar la BBB? Los fármacos pequeños pueden difundirse a través de la BBB en función de su solubilidad en lípidos (coeficiente de partición aceite/agua). Por tanto, los anestésicos como el óxido nitroso y el tiopental se mueven fácilmente a través de la BBB. Algunos medicamentos pueden parecerse a sustratos que se transportan al cerebro (p. ej., aminoácidos, nucleósidos) y de ese modo obtienen entrada. El LAT1 (SLC7A5) está involucrado en la afluencia de varios medicamentos, como L-dopa y gabapentina a través de la BBB. El OAT1 y el OAT3, que generalmente desempeñan un papel en la descarga de fármacos del LCR, median en la absorción de compuestos orgánicos tales como antibióticos β-lactámicos, estatinas y antagonistas del receptor H_2. Por otro lado, los fármacos cargados y grandes por lo general no penetran con tanta facilidad en el cerebro. Las proteínas de transporte, sobre todo MDR1, BCRP y MRP4, expulsan activamente muchos fármacos; está claro que el reconocimiento de estos transportadores es una gran desventaja para un medicamento utilizado para tratar la enfermedad del CNS.

Existen métodos de permeabilidad en desarrollo: nanopartículas y liposomas que contienen fármacos, medicamentos aducidos a ferritina y desarrollo de formas de fármacos con una lipofilia adecuada. La investigación biomédica básica está avanzando en nuestra comprensión del papel de los receptores nucleares en la regulación de transportadores de fármacos en la BBB (Chan *et al.,* 2013) y del desarrollo de la BBB y la interacción de sus componentes celulares y subcelulares para mantener la función de barrera (Daneman y Prat, 2015). Kim y Bynoe (2015) informaron que la activación del receptor de adenosina A_{2A} en un modelo de barrera endotelial cerebral humana *in vitro* permeabilizó la barrera suficientemente para permitir el paso de las células T y el agente quimioterapéutico gemcitabina. Dichos estudios y técnicas pueden proporcionar progreso para poner el control de la permeabilidad de la BBB en manos de los médicos.

El concepto de depuración extendida y el modelo farmacocinético basado en fisiología (PBPK)

Basado en el "concepto de depuración extendida", la depuración hepática consiste en algunos procesos intrínsecos, como absorción hepática PS_1, retroflujo de hepatocitos a sangre PS_2, metabolismo hepático CL_{met} y secuestro biliar PS_3 (figura 5-12) (Shitara *et al.,* 2006, 2013).

La depuración total intrínseca hepática $CL_{int,all}$ se expresa como

$$CL_{int,all} = PS_1 \frac{CL_{máx} + PS_3}{PS_2 + CL_{máx} + PS_3} \qquad \text{(ecuación 5-6)}$$

Si la suma de la depuración intrínseca del metabolismo y los secuestros biliares es mucho mayor que la depuración de retroflujo ($PS_2 \ll (CL_{met} + PS_3)$), $CL_{int,all}$ se aproxima a PS_1, y la captación es un proceso de determinación de la velocidad de depuración intrínseca hepática general. En general, muchos sustratos transportadores se excretan de manera eficiente en la bilis o se metabolizan ampliamente en lugar de fluir de vuelta a la sangre, por lo que sus espacios de absorción a menudo determinan su eliminación hepática intrínseca general. Suponiendo que un fármaco administrado por vía oral se absorbe por completo en el intestino delgado y se elimina principalmente por el hígado, su AUC de sangre basada en el "modelo bien agitado" se puede describir como

$$AUC_{sangre} = \frac{\text{Dosis}}{f_B \cdot CL_{int,all}} = \frac{\text{Dosis}}{f_B \cdot PS_1 \dfrac{CL_{met} + PS_3}{PS_2 + CL_{met} + PS_3}} \qquad \text{(ecuación 5-7)}$$

donde f_B representa la fracción libre en sangre.

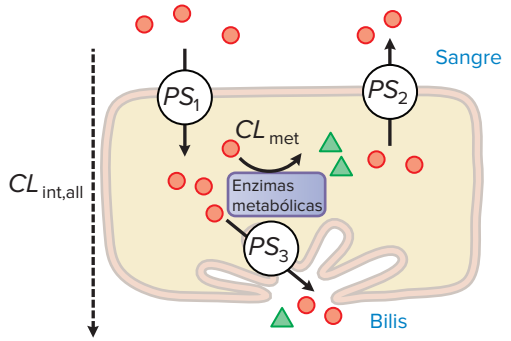


Figura 5-12 *Concepto de depuración prolongada: captación hepática, reflujo hacia la sangre, metabolismo y eflujo hacia la bilis.* Los círculos rojos representan fármacos parentales; los triángulos verdes representan metabolitos de drogas.

La $AUC_{hígado}$ se describe como (Shitara *et al.*, 2013)

$$AUC_{hígado} = \frac{PS_1}{PS_2 + CL_{mat} + PS_3} \cdot AUC_{sangre}$$

$$= \frac{PS_1}{PS_2 + CL_{mat} + PS_3} \cdot \frac{\text{Dosis}}{f_B \cdot PS_1 \dfrac{CL_{met} + PS_3}{PS_2 + CL_{met} + PS_3}} \quad \text{(ecuación 5-8)}$$

$$= \frac{\text{Dosis}}{f_B \cdot (CL_{met} + PS_3)}$$

Las ecuaciones 5-6 a 5-8 sugieren que, si se reduce la eliminación de absorción PS_1, el AUC_{sangre} se incrementa en proporción inversa a PS_1, mientras que $AUC_{hígado}$ no se ve afectada. Por otro lado, si la absorción del fármaco es un proceso de determinación de la velocidad de depuración intrínseca hepática global, la disminución de la función del metabo-

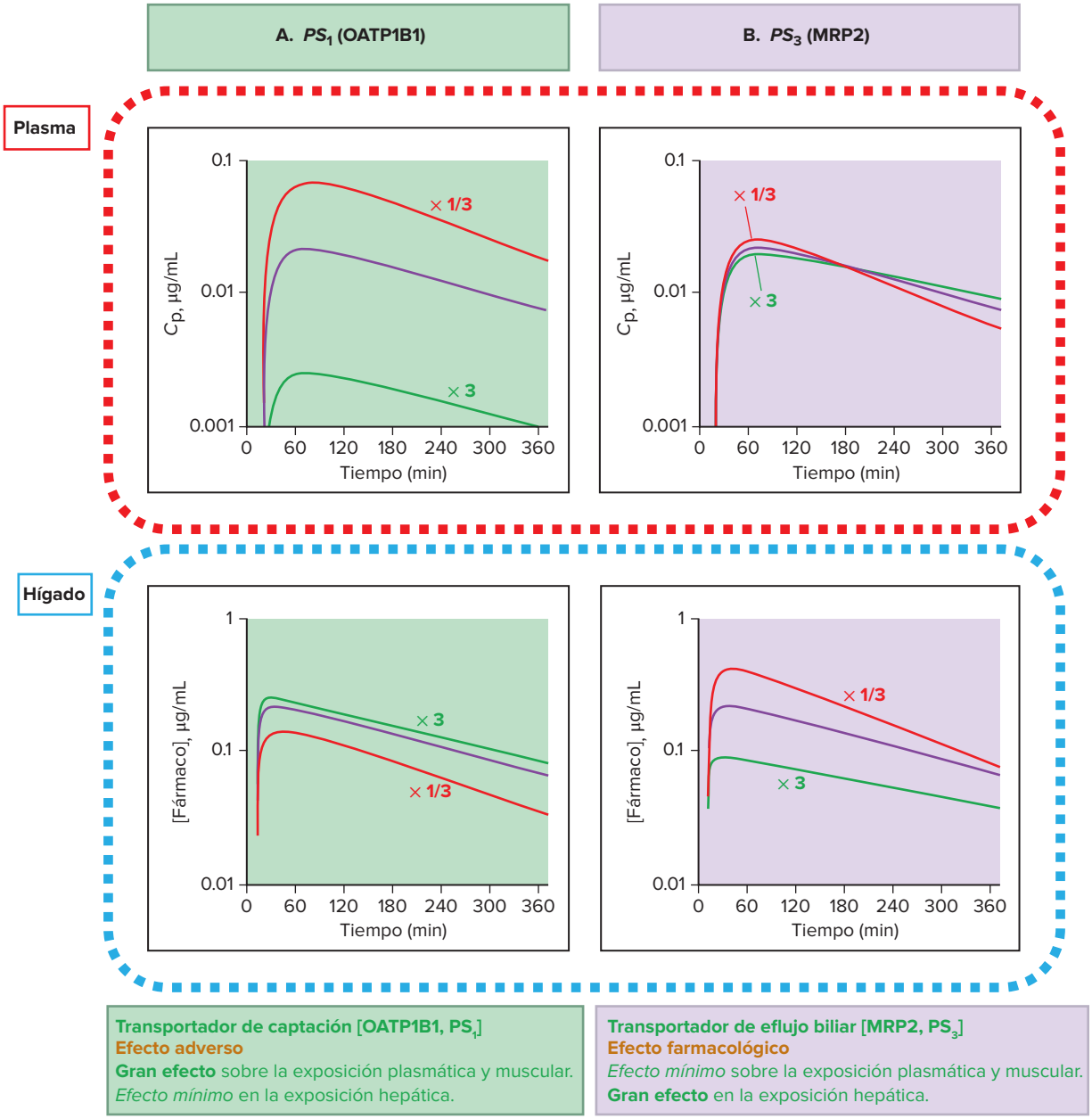


Figura 5-13 *Análisis de sensibilidad del efecto de los cambios funcionales de la depuración de absorción hepática* PS_1*(A) y de la depuración de excreción biliar* PS_3*(B)* en las concentraciones plasmáticas y hepáticas de pravastatina (Watanabe *et al.*, 2009). Estos análisis de sensibilidad se realizaron con base en el modelo de PBPK, que conectó cinco compartimentos hepáticos secuenciales por flujo sanguíneo, de modo que este modelo se puede usar para fármacos que presentan una alta depuración mediada por el transportador. Se simularon las concentraciones plasmáticas y hepáticas después de la administración oral (40 mg) con actividades variables de transporte hepático en un rango de 1/3 a 3 veces los valores iniciales.

lismo o del secuestro biliar causa el aumento del nivel de AUC, pero no de la sangre del AUC. Por tanto, si los objetivos moleculares del efecto farmacológico y el efecto adverso inducido por fármacos se localizan dentro y fuera de los hepatocitos, respectivamente, como en el caso de las estatinas, la disminución de la absorción hepática de fármacos provocada por la interacción medicamentosa o el polimorfismo genético de transportadores afectan principalmente el efecto adverso y no tanto el efecto farmacológico.

Para simular el impacto de las variaciones en las actividades del transportador sobre la exposición sistémica y hepática de una estatina, que se elimina principalmente a través de OATP1B1 y MRP2, se ha utilizado un modelo PBPK (Jamei *et al.,* 2014; Watanabe *et al.,* 2009).

En un modelo PBPK, los compartimentos que representan tejidos reales se conectan por flujo sanguíneo para predecir el curso temporal de la disposición del fármaco en el cuerpo. Un modelo de PBPK permite un conocimiento profundo de los factores que rigen la exposición sistémica y la distribución tisular de los fármacos y simula el impacto de las variaciones en los parámetros fisiológicos o dependientes del fármaco sobre la disposición del fármaco. Los análisis de sensibilidad basados en el modelo PBPK indican que la variación en las actividades de OATP1B1 tendrá un impacto mínimo en la eficacia terapéutica pero un gran impacto en el efecto secundario (miopatía) de la pravastatina; lo contrario será cierto para las variaciones en las actividades de MRP2: un gran impacto en la eficacia, un pequeño impacto en el efecto secundario (Watanabe *et al.,* 2009) (figura 5-13). Tales características se han demostrado para algunas estatinas (p. ej., simvastatina y rosuvastatina): la variación farmacogenómica de la actividad OATP1B1 se asocia con el riesgo de reacciones adversas, mientras que la variación de la excreción biliar y los mecanismos de absorción intestinal dan como resultado una variación en la respuesta terapéutica (Chasman *et al.,* 2012; SEARCH Collaborative Group, 2008).

Variación genética en transportadores de membrana: implicaciones para la respuesta clínica a los fármacos

Existen defectos hereditarios en los transportadores SLC (véase tabla 5-2) y en los transportadores ABC (véase tabla 5-3). Los polimorfismos en los transportadores de membrana desempeñan un papel en la respuesta a los fármacos y están produciendo nuevos conocimientos en farmacogenética y farmacología (véase capítulo 7).

Los estudios clínicos se han centrado en un número limitado de transportadores, y relacionan la variación genética en los transportadores de membrana con la disposición y respuesta del medicamento. Por ejemplo, dos SNP comunes en *SLCO1B1* (OATP1B1) se asocian con niveles plasmáticos elevados de pravastatina (Niemi *et al.*, 2011), un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de la hipercolesterolemia (véase capítulo 33). Estudios recientes que usan métodos de asociación amplia del genoma muestran que las variantes genéticas en *SLCO1B1* (OATP1B1) predisponen a los pacientes a un riesgo de toxicidad muscular asociado con el uso de simvastatina, así como a una respuesta alterada a las estatinas seleccionadas. Otros estudios indican que las variantes genéticas en los transportadores de la familia SLC22A están asociadas con la variación en la depuración renal y la respuesta a diversos fármacos, incluido el medicamento antidiabético metformina (Chen *et al.*, 2013). Las respuestas al alopurinol XOI y a la rosuvastatina se han asociado recientemente con variantes genéticas en ABCG2 (BCRP) (Chasman *et al.*, 2012; Wen *et al.*, 2015). Para ambos medicamentos, un mecanismo farmacocinético es responsable de la farmacodinámica alterada. Asimismo, las variantes genéticas de la MRP2 y la MRP4 están asociadas con fenotipos relacionados con fármacos (Rungtivasuwan *et al.*, 2015). Por ejemplo, la disposición de tenofovir, un agente antiviral, se ha asociado con polimorfismos tanto en ABCC2 como en ABCC4 (MRP2 y MRP4, respectivamente).

Transportadores en ciencias regulatorias

Debido a su importancia en la disposición y acción del fármaco, los transportadores son los principales determinantes de la variación en las reacciones terapéuticas y adversas a los medicamentos. Como resultado, los transportadores pueden mediar en las interacciones entre medicamentos que resultan en problemas de seguridad de estos. Un ejemplo notable es la interacción entre gemfibrozilo y cerivastatina. El glucurónido de gemfibrozilo formado en los hepatocitos reduce la captación hepática y el metabolismo de la cerivastatina; el resultado es una C_p alta para la cerivastatina. Los niveles elevados de estatinas producen miopatías inducidas por estatinas, incluida la rabdomiólisis, un efecto adverso potencialmente mortal. Esta interacción resultó en la eliminación de la cerivastatina del mercado debido a las muertes debidas a la rabdomiólisis. La FDA de Estados Unidos ha publicado un borrador de orientación de farmacología clínica sobre la realización de estudios de interacción medicamentosa durante el desarrollo clínico de fármacos (FDA, 2012). La guía presenta información sobre cómo usar *in vitro* datos para estudios de transportadores para tomar decisiones sobre si llevar a cabo un estudio clínico de interacción medicamentosa. Por ejemplo, si una nueva entidad molecular (NME) inhibe la absorción *in vitro* de un sustrato canónico de OCT2 a concentraciones clínicamente relevantes (no ligadas), la guía recomienda que el patrocinador considere realizar un estudio clínico de interacción medicamentosa para determinar si la NME inhibe la depuración renal de un sustrato OCT2 (p. ej., metformina) *in vivo*. Por otro lado, si la NME no inhibe la captación mediada por OCT2 en ensayos *in vitro* a concentraciones terapéuticas, la guía no recomienda un estudio clínico. Aunque sólo un grupo de transportadores (OATP1B1, OATP1B3, Pgp, BCRP, OCT2, MATE1, OAT1 y OAT3) está incluido en la guía de la FDA, se está realizando un creciente número de estudios para identificar y caracterizar a los transportadores que median en las interacciones medicamentosas.

Bibliografía

Aceti A, *et al*. Pharmacogenetics as a tool to tailor antiretroviral therapy: a review. *World J Virol* **2015**;*4*:198–208.

Chan GN, *et al*. Role of nuclear receptors in the regulation of drug transporters in the brain. *Trends Pharmacol Sci* **2013**;*34*:361–372.

Chasman DI, *et al*. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ Cardiovasc Genet* **2012**;*5*:257–264.

Chen S, *et al*. Pharmacogenetic variation and metformin response. *Curr Drug Metab* **2013**;*14*:1070–1082.

Cropp CD, *et al*. Organic anion transporter 2 (SLC22A7) is a facilitative transporter of cGMP. *Mol Pharmacol* **2008**;*73*:1151–1158.

Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2015**;*7*:1–23.

DeCorter MK, *et al*. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **2012**;*52*:249–273.

Dykens JA, *et al*. Biguanide-induced mitochondrial dysfunction yields increased lactate production and cytotoxicity of aerobically-poised HepG2 cells and human hepatocytes in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* **2008**;*233*:203–210.

FDA. Draft guidance for industry: drug interaction studies—study design, data analysis, implications for dosing, and labeling recommendations, 2012. Disponible en: http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ ucm292362.pdf. [Citado 29 mayo, **2017**].

Gu X, Manautou JE. Regulation of hepatic ABC transporters by xenobiotics and in disease states. *Drug Metab Rev* **2010**;*42*:482–538.

Guo GL, Zhou H-P. Bile acids and nuclear receptors in the digestive system and therapy. *Acta Pharm Sin B* **2015**;*5*:89–168.

Harrach S, Ciarimboli G. Role of transporters in the distribution ofplatinum-based drugs. *Front Pharmacol* **2015**;*6*:85. doi:10.3389/fphar.2015.00085

He S-M, *et al*. Structural and functional properties of human multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1). *Curr Med Chem* **2011**;*18*:439–481.

Hediger MA, *et al*. The ABCs of membrane transporters in health and disease (SLC series): introduction. *Mol Aspects Med* **2013**;*34*:95–107.

Horikawa M, *et al*. The potential for an interaction between MRP2 (ABCC2) and various therapeutic agents: probenecid as a candidate inhibitor of the biliary excretion of irinotecan metabolites. *Drug Metab Pharmacokinet* **2002**;*17*:23–33.

Imai S, *et al*. Analysis of DNA methylation and histone modification profiles of liver-specific transporters. *Mol Pharmacol* **2009**;*75*:568–576.

Ishiguro N, *et al*. Predominant contribution of OATP1B3 to the hepatic uptake of telmisartan, an angiotensin II receptor antagonist, in humans. *Drug Metab Dispos* **2006**;*34*:1109–1115.

Jamei M, *et al*. A mechanistic framework for *in vitro–in vivo* extrapolation of liver membrane transporters: prediction of drug–drug interaction between rosuvastatin and cyclosporine. *Clin Pharmacokinet* **2014**;*53*:73–87.

Kim DG, Bynoe MS. A2A adenosine receptor regulates the human blood-brain barrier permeability. *Mol Neurobiol* **2015**;*52*:664–678.

Lin L, *et al*. SLC transporters as therapeutic targets: emerging opportunities. *Nat Rev Drug Discov* **2015**;*14*:543–560.

Madsen KK *et al*. Selective GABA transporter inhibitors Tiagabine and EF1502 exhibit mechanistic differences in their ability to modulate the ataxia and anticonvulsant action of the extrasynaptic GABAA

receptor agonist Gaboxadol. *J Pharmacol Exp Therap* **2011**;*338*: 214–219.
Meyer zu Schwabedissen HE, *et al*. Function-impairing polymorphisms of the hepatic uptake transporter SLCO1B1 modify the therapeutic efficacy of statins in a population-based cohort. *Pharmacogenet Genomics* **2015**;*25*:8–18.
Niemi M, *et al*. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* **2011**;*63*:157–181.
Niemi M, *et al*. Polymorphic organic anion transporting polypeptide 1B1 is a major determinant of repaglinide pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* **2005**;*77*:468–478.
Nigam S. What do drug transporters really do? *Nat Drug Discov* **2015**;*14*: 29–44.
Nigam S, *et al*. The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev* **2015**;*95*:83–123.
Rungtivasuwan K, *et al*. Influence of ABCC2 and ABCC4 polymorphisms on tenofovir plasma concentrations in Thai HIV-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**;*59*:3240–3245.
SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy—a genomewide study. *N Engl J Med* **2008**;*359*:789–799.
Shitara Y, *et al*. Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. *Eur J Pharm Sci* **2006**;*27*:425–446.
Shitara Y, *et al*. Clinical significance of organic anion transporting polypeptides (OATPs) in drug disposition: their roles in hepatic clearance and intestinal absorption. *Biopharm Drug Dispos* **2013**;*34*:45–78.
Srimaroeng C, *et al*. Physiology, structure, and regulation of the cloned organic anion transporters. *Xenobiotica* **2008**;*38*:889–935.
Smith RP, *et al*. Genome-wide discovery of drug-dependent human liver regulatory elements. *PLoS Genet* **2014**;*10*:e1004648.
Tamai I. Pharmacological and pathophysiological roles of carnitine/organic cation transporters (OCTNs: SLC22A4, SLC22A5 and Slc22a21). *Biopharm Drug Dispos* **2013**;*34*:29–44.
Toyoda Y, *et al*. MRP class of human ATP binding cassette (ABC) transporters: historical background and new research directions. *Xenobiotica* **2008**;*38*:833–862.
Urquhart BL, *et al*. Nuclear receptors and the regulation of drug-metabolizing enzymes and drug transporters: implications for interindividual variability in response to drugs. *J Clin Pharmacol* **2007**;*47*:566–578.
Wang DS, *et al*. Involvement of organic cation transporter 1 in the lactic acidosis caused by metformin. *Mol Pharmacol* **2003**;*63*:844–848.
Watanabe T, *et al*. Physiologically based pharmacokinetic modeling to predict transporter-mediated clearance and distribution of pravastatin in humans. *J Pharmacol Exp Ther* **2009**;*328*:652–662.
Wen CC, *et al*. Genome-wide association study identifies ABCG2 (BCRP) as an allopurinol transporter and a determinant of drug response. *Clin Pharmacol Ther* **2015**;*97*:518–525.
Zhang S, *et al*. Organic cation transporters are determinants of oxaliplatin cytotoxicity. *Cancer Res* **2006a**;*66*:8847–8857.
Zhang W, *et al*. Effect of SLCO1B1 genetic polymorphism on the pharmacokinetics of nateglinide. *Br J Clin Pharmacol* **2006b**;*62*:567–572.

Capítulo 6

Metabolismo de las drogas

Frank J. Gonzalez, Michael Coughtrie y Robert H. Tukey

ENFRENTANDO LOS XENOBIÓTICOS

LAS FASES DEL METABOLISMO LOS MEDICAMENTOS

SITIOS DEL METABOLISMO DE LOS MEDICAMENTOS

REACCIONES DE FASE 1

- CYP: la superfamilia del citocromo P450
- Monooxigenasas que contienen flavina
- Enzimas hidrolíticas

REACCIONES DE FASE 2: ENZIMAS DE CONJUGACIÓN

- Glucuronidación
- Sulfatación
- Conjugación del glutatión
- *N*-acetilación
- Metilación

PAPEL DEL METABOLISMO XENOBIÓTICO EN EL USO SEGURO Y EFECTIVO DE LAS DROGAS

INDUCCIÓN DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS

PAPEL DEL METABOLISMO DE LOS FÁRMACOS EN EL DESARROLLO DE MEDICAMENTOS

Enfrentando los xenobióticos

Los seres humanos entran en contacto con miles de sustancias químicas extrañas o xenobióticos (sustancias extrañas para el organismo) a través de la dieta y la exposición a contaminantes ambientales. Los humanos, por fortuna, han desarrollado un medio para eliminar muy rápido los xenobióticos para que no se acumulen en los tejidos y causen daño. Las plantas son una fuente común de xenobióticos en la dieta, que proporcionan muchos productos químicos, en su estructura diversos, algunos de ellos se asocian con la producción de pigmentos y otros, que en realidad son toxinas (llamadas *fitoalexinas*) que protegen a las plantas de los depredadores. Los hongos venenosos son un ejemplo común: tienen muchas toxinas letales para los mamíferos, como la amanitina, giromitrina, orellanina, muscarina, ácido iboténico, muscimol, psilocibina y coprina. Los animales deben ser capaces de metabolizar y eliminar dichos químicos para poder consumir vegetación. Si bien los seres humanos ahora pueden elegir sus fuentes dietéticas, un animal típico no tiene esta oportunidad y, como resultado, está sujeto a su entorno y su vegetación. Por tanto, la capacidad de metabolizar sustancias químicas inusuales en plantas y otras fuentes de alimentos, es fundamental para la adaptación a un entorno cambiante y, en última instancia, para la supervivencia de los animales.

Las enzimas que metabolizan a los xenobióticos se han denominado, a través de la historia, enzimas metabolizadoras de fármacos; sin embargo, estas enzimas están involucradas en el metabolismo de muchos productos químicos extraños, a los que los humanos están expuestos y se les llama, con propiedad, *enzimas metabolizadoras de xenobióticos*. En los animales han evolucionado múltiples enzimas diversas para metabolizar sustancias químicas extrañas. Las diferencias dietéticas entre las especies, en el transcurso de la evolución, podrían explicar la marcada variación de especies en la complejidad de las enzimas metabolizadoras de xenobióticos. La diversidad adicional dentro de estos sistemas enzimáticos también se ha derivado de la necesidad de "desintoxicar" una gran cantidad de sustancias químicas endógenas que, de otro modo, resultarían perjudiciales para el organismo, como la bilirrubina, las hormonas esteroides y las catecolaminas. Muchos de estos productos bioquímicos endógenos son destoxificados por las mismas enzimas metabolizadoras de xenobióticos o por otras, sobre todo relacionadas con ellas.

Las drogas son xenobióticos, y la capacidad de metabolizar y eliminar fármacos implica las mismas vías enzimáticas y sistemas de transporte que se usan para el metabolismo normal de los componentes de la dieta. De hecho, muchas drogas se derivan de los productos químicos que se encuentran en las plantas, algunos de los cuales han sido utilizados en la medicina tradicional china, durante miles de años. En la actualidad, de los medicamentos en uso controlados por prescripción para el tratamiento del cáncer, algunos también se derivan de las plantas (véase capítulo 68); la investigación de reclamos folclóricos condujo al descubrimiento de la mayoría de estas drogas. La capacidad de metabolizar los xenobióticos, aunque en gran medida resulta beneficiosa, ha conllevado a que el desarrollo de los fármacos consuma más tiempo y sea más costoso debido en parte a:

- diferencias entre especies en la expresión de enzimas que metabolizan fármacos y, por tanto, limitan la utilidad de modelos animales para predecir los efectos de los fármacos en los humanos,
- variaciones interindividuales, en la capacidad de los humanos para metabolizar las drogas,
- interacciones medicamentosas que implican las enzimas metabolizadoras de xenobióticos,
- activación metabólica de productos químicos, en derivados tóxicos y carcinogénicos.

Hoy en día, la mayoría de los xenobióticos, a los que están expuestos los humanos, provienen de fuentes que incluyen la contaminación ambiental, aditivos para alimentos, productos cosméticos, agroquímicos, alimentos procesados y fármacos.

En general, la mayoría de los xenobióticos son sustancias químicas lipofílicas que, en ausencia de metabolismo, no se eliminarían de manera eficiente y, por tanto, se acumularían en el cuerpo, lo que podría resultar en toxicidad. Con pocas excepciones, todos los xenobióticos están sujetos a una o a múltiples vías enzimáticas que constituyen la *fase 1 de oxidación* y la *fase 2 de conjugación*. Como modelo general, el metabolismo sirve para convertir estos productos químicos, hidrofóbicos, en derivados más hidrófilos que pueden eliminarse con facilidad del organismo a través de la orina o la bilis.

Para ingresar a las células y llegar a sus sitios de acción, las drogas por lo general, deben poseer propiedades físicas que les permitan descender por un gradiente de concentración y atravesar las membranas celulares. Muchos medicamentos son hidrofóbicos, una propiedad que permite la entrada mediante la difusión a través de bicapas lípidas en la circulación sistémica y luego, en las células. Con algunos compuestos, los transportadores en la membrana plasmática facilitan la entrada (véase capítulo 5). Esta propiedad de hidrofobicidad hace que los fármacos sean difíciles de eliminar porque, en ausencia de metabolismo, se acumulan en la grasa y en las bicapas fosfolípidas celulares. Las enzimas metabolizadoras de xenobióticos convierten los fármacos y otros xenobióticos, en derivados que son más hidrófilos y que, por tanto, se eliminan con facilidad a través de la excreción en los compartimentos acuosos de los tejidos y, al final, en la orina.

El metabolismo de un medicamento puede comenzar, incluso antes de que éste sea absorbido: las bacterias intestinales representan la primera interfaz metabólica entre los medicamentos administrados por vía oral y el cuerpo. El microbioma del tracto GI puede metabolizar los xenobióti-

Abreviaturas

ADR: (*adverse drug reaction*) Reacción adversa al medicamento
AUC: (*area under the plasma concentration–time curve*) Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo
AZA: (*azathioprine*) Azatioprina
CAR: (*constitutive androstane receptor*) Receptor constitutivo de androstano
CES2: (*carboxylesterase 2*) Carboxilesterasa 2
COMT: (*catechol-O-methyltransferase*) Catecol-O-metiltransferasa
CPT-11: (*irinotecan*) Irinotecán
CYP: (*vytochrome P450*) Citocromo P450
DPYD: (*dihydropyrimidine dehydrogenase*) Deshidrogenasa de dihidropirimidina
EH: (*epoxide hydrolase*) Hidrolasa de epóxido
FMO: (*flavin-containing monooxygenase*) Monooxigenasa que contiene flavina
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GSH and GSSG: (*reduced and oxidized glutathione*) Glutatión reducido y oxidado
GST: (*glutathione-S-transferase*) Glutatión-S-transferasa
HGPRT: (*hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase*) Hipoxantina guanina fosforribosil transferasa
HIF: (*hypoxia-inducible factor*) Factor inducible por hipoxia
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
HNMT: (*histamine N-methyltransferase*) Histamina N-metiltransferasa
HPPH: (*5-[-4-hydroxyphenyl]-5-phenylhydantoin*) 5-(-4-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína
INH: (*isonicotinic acid hydrazide (isoniazid)*) Hidracida de ácido isonicotínico (isoniazida)
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoamina oxidasa
MAPK: (*mitogen-activated protein kinase*) Proteína cinasa activada por mitógeno
mEH: (*microsomal epoxide hydrolase*) Hidrolasa de epóxido microsomal
6-MP: (*6-mercaptopurine*) 6-mercaptopurina
MRP: (*multidrug resistance protein*) Proteína de resistencia a múltiples fármacos
MT: (*methyltransferase*) Metiltransferasa
NADPH: (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) Fosfato dinucleótido de adenina nicotinamida
NAPQI: (*N-acetyl-p-benzoquinone imine*) *N*-acetilo-p-benzoquinona imina
NAT: (*N-acetyltransferase*) *N*-acetiltransferasa
NNMT: (*nicotinamide N-methyltransferase*) *N*-metiltransferasa de nicotinamida
PAPS: (*3′-phosphoadenosine-5′-phosphosulfate*) 3′-fosfoadenosina-5′-fosfosulfato
Per: (*period*) Periodo
Pgp: (*P-glycoprotein*) P-glucoproteína
PNMT: (*phenylethanolamine N-methyltransferase*) Feniletanolamina N-metiltransferasa
POMT: (*phenol-O-methyltransferase*) Fenol-O-metiltransferasa
PPAR: (*eroxisome proliferator–activated receptor*) Receptor activado por proliferador de peroxisoma
PXR: (*pregnane X receptor*) Receptor X de pregnano
RXR: (*retinoid X receptor*) Receptor X de retinoide
SAM: (*S-adenosyl-methionine*) S-adenosil-metionina
sEH: (*soluble epoxide hydrolase*) Hidrolasa de epóxido soluble
SULT: (*sulfotransferase*) Sulfotransferasa
TBP: (*TATA box–binding protein*) Proteína de unión de la caja TATA
6-TGN: (*6-thioguanine nucleotide*) Nucleótido de 6-tioguanina
TMA: (*trimethylamine*) Trimetilamina
TPMT: (*thiopurine methyltransferase*) Metiltransferasa de tiopurina
TPT: (*thiol methyltransferase*) Tiol metiltransferasa
UDP-GA: (*uridine diphosphate–glucuronic acid*) Difosfato de uridina-ácido glucurónico
UGT: (*uridine diphosphate–glucuronosyltransferase*) Difosfato de uridina-glucuronosiltransferasa

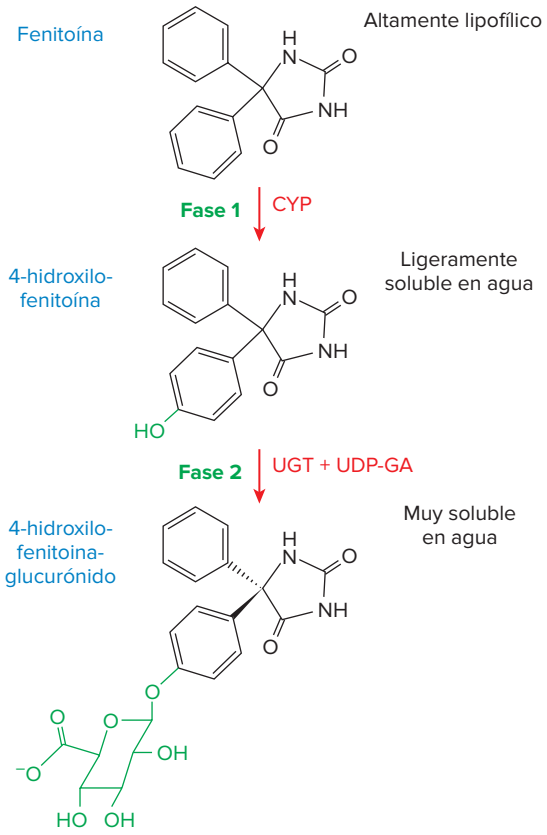


Figura 6-1 ***Metabolismo de la fenitoína.*** En la fase 1, CYP facilita la 4-hidroxilación de fenitoína para producir HPPH. En la fase 2, el grupo hidroxilo sirve como sustrato para UGT, que conjuga una molécula de ácido glucurónico usando UDP-GA como cofactor. Juntas, las reacciones de fase 1 y fase 2 convierten una molécula muy hidrófoba, en un derivado hidrofílico más grande que se elimina a través de la bilis.

cos; las diferencias interindividuales en la composición de la flora intestinal podrían influir en la acción del fármaco y contribuir a las diferencias en la respuesta del mismo. De hecho, las oscilaciones diurnas en las bacterias GI y su capacidad metabólica, superpuestas a las oscilaciones del gen del reloj del anfitrión, parecen afectar la disposición y el efecto del fármaco (FitzGerald *et al.*, 2015).

El proceso del metabolismo de los medicamentos que conduce a la eliminación de sustancias, también juega un papel importante en la disminución de la actividad biológica de un medicamento. Por ejemplo, la *(S)-fenitoína*, un anticonvulsivo usado en el tratamiento de la epilepsia, es en lo virtual, insoluble en agua. El metabolismo por los CYP de fase 1, seguidos por las enzimas UGT de fase 2, produce un metabolito de alta solubilidad en agua que es eliminado con facilidad del cuerpo (figura 6-1). El metabolismo también termina la actividad biológica de la droga. Debido a que los conjugados son por lo general hidrofílicos, la eliminación a través de la bilis o la orina depende de las acciones de muchos transportadores de eflujo para facilitar el paso transmembrana (véase capítulo 5).

Mientras las enzimas metabolizadoras de xenobióticos facilitan la eliminación de sustancias químicas del cuerpo, por paradoja estas mismas enzimas también pueden convertir ciertos productos químicos en metabolitos, muy reactivos, tóxicos y cancerígenos. Esto ocurre cuando se forma un intermediario inestable que tiene reactividad hacia otros compuestos presentes en la célula. Los productos químicos que pueden ser convertidos por el metabolismo xenobiótico en derivados cancerígenos se llaman carcinógenos. En dependencia de la estructura del sustrato químico, las enzimas metabolizadoras de xenobióticos pueden producir metabolitos electrofílicos que reaccionan con las macromoléculas celulares nucleofílicas como el DNA, RNA y la proteína. Esto puede causar muerte celular y toxicidad de los órganos. La mayoría de los medicamentos y otros xenobióticos que causan hepatotoxicidad, dañan las mitocondrias y conducen a la muerte de los hepatocitos. La reacción de estos electrófilos con el DNA, a veces puede provocar cáncer a través de la mutación de genes, como los oncogenes o los genes supresores de tumores. En general, se cree que la mayor parte de los cánceres humanos se deben a la exposición a carcinógenos químicos.

Este potencial para la actividad carcinogénica hace que la prueba de seguridad de los candidatos a fármacos sea de vital importancia. La prueba del potencial causante de cáncer es en lo particular crucial para los medicamentos que se usarán en el tratamiento de enfermedades crónicas. Debido a que cada especie ha desarrollado una combinación única de enzimas metabolizadoras de xenobióticos, no se puede usar sólo los modelos no primates (en lo fundamental roedores) para probar la seguridad de nuevos candidatos a fármacos, destinados a enfermedades humanas. Sin embargo, las pruebas en modelos de roedores (p. ej., ratones y ratas) en general pueden identificar carcinógenos potenciales. Por fortuna, no hay instancias de drogas que arrojen resultados negativos en roedores, pero causen cáncer en humanos, aunque algunos carcinógenos de roedores no están asociados con el cáncer humano. No obstante, muchos medicamentos contra el cáncer citotóxico tienen potencial para causar cáncer; y este riesgo se minimiza con su uso agudo, en lugar de crónico, en la terapia contra el cáncer.

Las fases del metabolismo de los medicamentos

Las enzimas metabolizadoras de xenobióticos se han categorizado, a lo largo de la historia, como:

- *reacciones de fase 1*, que incluyen oxidación, reducción o reacciones hidrolíticas; o
- *reacciones de fase 2*, en las que las enzimas catalizan la conjugación del sustrato (el producto de la fase 1) con una segunda molécula.

Las *enzimas de la fase 1* conducen a la introducción de lo que se denomina grupos funcionales, como -OH, -COOH, -SH, -O- o NH_2 (tabla 6-1). La adición de grupos funcionales no ayuda a aumentar la solubilidad del fármaco, en agua, pero puede alterar, de forma dramática, sus propiedades biológicas. Las reacciones originadas por las enzimas de fase 1, por lo general llevan a la inactivación de un fármaco. Sin embargo, en ciertos casos, el metabolismo, por lo general, la hidrólisis de un enlace éster o amida, da como resultado la bioactivación de un fármaco. Los fármacos inactivos que se metabolizan a uno activo, se denominan profármacos (Huttenen *et al.*, 2011). Ejemplos de profármacos bioactivados por CYP son el fármaco antitumoral *ciclofosfamida*, que se bioactiva a un derivado electrofílico que destruye las células (véase capítulo 66), y el agente antitrombótico clopidogrel, que activado a 2-oxo-clopidogrel, es metabolizado luego a un inhibidor irreversible de los receptores plaquetarios ADP P2Y12. Las *enzimas de fase 2* producen un metabolito con solubilidad mejorada en agua y facilitan la eliminación del fármaco del tejido, de modo normal, a través de los transportadores de salida descritos en el capítulo 5. Por tanto, en sentido general, las reacciones de fase 1 provocan la inactivación biológica de un fármaco y las reacciones de fase 2 facilitan la eliminación del fármaco y la inactivación de los metabolitos electrófilos, tóxicos en potencia, producidos por la oxidación.

Las superfamilias de enzimas y receptores, relacionadas en su evolución, son comunes en el genoma de los mamíferos; los sistemas enzimáticos, responsables del metabolismo de los medicamentos, son buenos ejemplos. Las reacciones de oxidación de la fase 1 son llevadas a cabo por CYP, FMO y EH. Los CYP y FMO se componen de superfamilias de enzimas. Cada superfamilia contiene múltiples genes. Las enzimas de la fase 2 incluyen varias superfamilias de enzimas de conjugación. Entre las más importantes se encuentran las GST, UGT, SULT, NAT y MT (tabla 6-1).

Estas reacciones de conjugación requieren por extensión que el sustrato tenga átomos de oxígeno (grupos hidroxilo o epóxido), nitrógeno y azufre que sirven como sitios aceptores para un resto hidrofílico, como glutatión, ácido glucurónico, sulfato o un grupo acetilo, que es conjugado, covalentemente, a un sitio aceptor en la molécula. Analícese el metabolismo de fase 1 y fase 2 de la fenitoína (figura 6-1). La oxidación, causada por las enzimas de fase 1, agrega o expone un grupo funcional, permitiendo que los productos del metabolismo de fase 1 sirvan como sustratos para las enzimas de conjugación o sintéticas de la fase 2. En el caso de las UGT, el ácido glucurónico se administra al grupo funcional, formando un metabolito de glucurónido que es más soluble en agua y está dirigido a la excreción en la orina o la bilis. Cuando el sustrato es un fármaco, estas reacciones suelen convertir el fármaco original en una forma que no puede unirse a su receptor blanco, atenuando así la respuesta biológica al fármaco.

TABLA 6-1 Enzimas metabolizadoras de xenobióticos

ENZIMAS	REACCIONES
Enzimas de fase 1 (CYP, FMO, EH)	
Citocromo P450 (P450 o CYP)	Oxidación C y O, desalquilación, otros
Monooxigenasas que contienen flavina (FMO)	Oxidación de N, S y P
Hidrolasas de epóxido (EH)	Hidrólisis de epóxidos
"Transferasas" fase 2	
Sulfotransferasas (SULT)	Adición de sulfato
UDP-glucuronosiltransferasas (UGT)	Adición de ácido glucurónico
Glutatión-*S*-transferasas (GST)	Adición de glutatión
N-acetiltransferasas (NAT)	Adición de grupo acetilo
Metiltransferasas (MT)	Adición de grupo metilo
Otras enzimas	
Deshidrogenasas de alcohol	Reducción de alcoholes
Deshidrogenasas de aldehído	Reducción de aldehídos
Oxidorreductasa de NADPH-quinona (NQO)	Reducción de quinonas

mEH y sEH: hidrolasa de epóxido, en proporción microsómica y soluble; NADPH: fosfato dinucleótido de nicotinamida-adenina reducido; UDP: difosfato de uridina.

Sitios del metabolismo de los medicamentos

Las enzimas metabolizadoras de xenobióticos están presentes en la mayoría de los tejidos del cuerpo, con los mayores niveles localizados en el tracto GI (hígado, intestino delgado y grueso). El intestino delgado juega un papel crucial en el metabolismo de los medicamentos. Los medicamentos administrados por vía oral están expuestos primero a la flora GI, que puede metabolizar algunas drogas. Durante la absorción, los fármacos se exponen a las enzimas metabolizadoras de los xenobióticos en las células epiteliales del tracto GI, que constituye el sitio inicial del metabolismo de los medicamentos. Una vez absorbidas, las drogas ingresan a la circulación portal y son trasladadas al hígado, donde pueden ser metabolizadas en extensión (el "efecto de primer paso"). El hígado es la principal "cámara de compensación metabólica" tanto para productos químicos endógenos (p. ej., colesterol, hormonas esteroides, ácidos grasos y proteínas) como xenobióticos. Mientras que una porción del fármaco activo escapa al metabolismo en el tracto gastrointestinal y el hígado, los pases posteriores, a través del hígado, dan como resultado un mayor metabolismo del fármaco original, hasta que se elimina el agente. Por tanto, los medicamentos que se metabolizan mal permanecen en el cuerpo por periodos más largos, y sus perfiles farmacocinéticos muestran vidas medias de eliminación mucho más prolongadas que los medicamentos que se metabolizan con rapidez.

Durante el desarrollo del fármaco, se buscan compuestos que tengan un perfil farmacocinético favorable, en el que se eliminen, a lo largo de las 24 horas posteriores a la administración, lo que permite el uso de dosis única diaria. Si un compuesto con una eficacia favorable no puede modificarse para mejorar su perfil farmacocinético, se debe utilizar una dosificación de dos veces al día o incluso tres veces al día. Otros órganos que contienen importantes enzimas metabolizadoras de xenobióticos incluyen los tejidos de la mucosa nasal y del pulmón, que desempeñan un papel relevante en el metabolismo de las drogas que se administran mediante aerosoles. Estos tejidos también son la primera línea de contacto con los productos químicos peligrosos, transportados por el aire.

Dentro de la célula, las enzimas metabolizadoras de xenobióticos se localizan en las membranas intracelulares y en el citosol. Los CYP, FMO y EH de fase 1 y algunas enzimas de conjugación de fase 2, en especial las UGT, están todas localizadas en el retículo endoplasmático (RE) de la célula (figura 6-2). El retículo endoplasmático consiste en bicapas de fosfolípidos, organizadas como tubos y láminas en todo el citoplasma. Esta red tiene un lumen interno que es, en lo físico, distinto del resto de los componentes citosólicos de la célula y tiene conexiones con la membrana plasmática y la envoltura nuclear. Esta localización en la membrana es ideal para la función metabólica de estas enzimas: las moléculas hidrófobas entran en la célula y se incrustan en la bicapa lipídica, donde entran en contacto directo con las enzimas de fase 1. Una vez sometidos a la oxidación, los fármacos pueden conjugarse, directamente, con las UGT (en el lumen del retículo endoplasmático) o mediante las transferasas citosólicas, como GST y SULT. Los conjugados de glucurónido deben

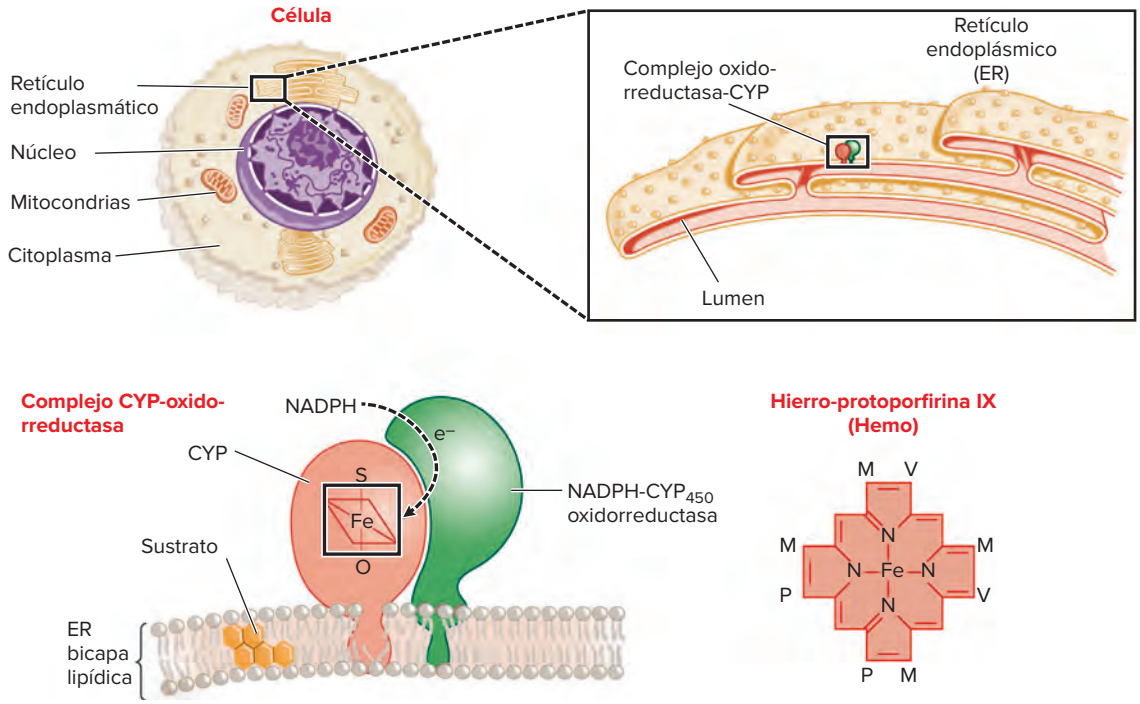


Figura 6-2 ***Ubicación de los CYP en la célula.*** Se muestran niveles de detalle cada vez más microscópicos, expandiendo en secuencia, las áreas dentro de los recuadros negros. Los CYP están incrustados en la bicapa de fosfolípidos del ER. La mayor parte de la enzima se encuentra en la superficie citosólica del ER. Una segunda enzima, la oxidorreductasa NADPH-CYP, transfiere electrones al CYP donde puede, en presencia de O_2, oxidar los sustratos xenobióticos, muchos de los cuales son hidrófobos y se disuelven en el ER. Una sola especie de oxidorreductasa NADPH-CYP transfiere electrones a todas las isoformas CYP en el ER. Cada CYP contiene una molécula de hierro-protoporfirina IX que funciona para enlazar y activar el O_2. Los sustituyentes en el anillo de porfirina son grupos metilo (M), propionilo (P) y vinilo (V).

ser transportados fuera del retículo endoplasmático. Los metabolitos se transportan a través de la membrana plasmática y al torrente sanguíneo, luego se transportan al hígado y a la bilis a través del canalículo biliar, desde donde se depositan en el intestino (véase figura 5-9).

Reacciones de fase 1

CYP: la superfamilia del citocromo P450

Los CYP son una superfamilia de enzimas, cada una de las cuales contiene una molécula de hemo unida, de forma no covalente, a la cadena polipeptídica (figura 6-2). Muchas enzimas que usan O_2 como sustrato para sus reacciones, contienen hemo y éste es el resto de la unión al oxígeno, en la hemoglobina. El hemo contiene un átomo de hierro en una jaula de hidrocarburos que funciona para unir el O_2 en el sitio activo del CYP, como parte del ciclo catalítico de estas enzimas. Los CYP usan O_2 más H+, derivado del NADPH reducido por el cofactor, para llevar a cabo la oxidación de los sustratos. El H+ se suministra a través de la enzima oxidorreductasa NADPH-CYP. El metabolismo de un sustrato por un CYP consume una molécula de O_2 y produce un sustrato oxidado y una molécula de H_2O como subproducto. Sin embargo, para la mayoría de los CYP, en dependencia de la naturaleza del sustrato, la reacción se "desacopla", y el consumo de O_2 es mayor que la generación de sustrato metabolizado, produciendo lo que se llama oxígeno activado u O_2^-. El O_2^-, por lo general, es convertido en agua por la *enzima superóxido dismutasa*. Cuando se eleva, el O_2^-, también llamado especie de oxígeno reactivo (ROS), puede causar estrés oxidativo que es perjudicial para la fisiología celular y se asocia con enfermedades como la cirrosis hepática.

Entre las diversas reacciones llevadas a cabo por los CYP de mamíferos están la *N*-desalquilación, *O*-desalquilación, hidroxilación aromática, *N*-oxidación, *S*-oxidación, desaminación y deshalogenación (tabla 6-2). Se han identificado más de 50 CYP individuales en humanos. Como familia de enzimas, los CYP están involucrados en el metabolismo de los productos químicos dietéticos y xenobióticos, así como en la síntesis de compuestos endógenos como esteroides y moléculas de señalización de ácidos grasos, como los ácidos epoxieicosatrienoicos. Los CYP también participan en la producción de ácidos biliares, a partir del colesterol.

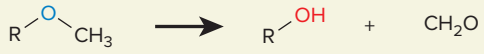
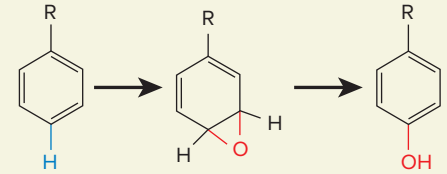
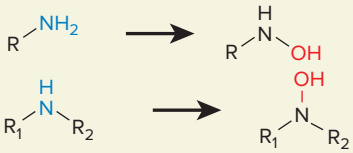
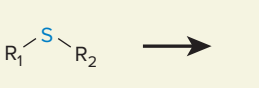
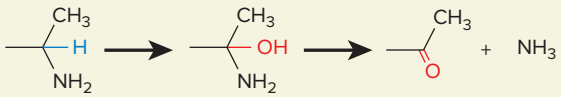
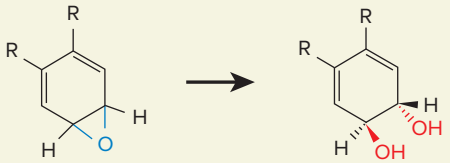
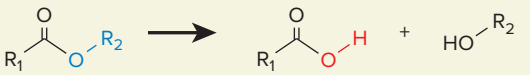
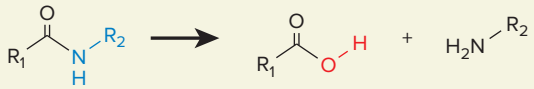
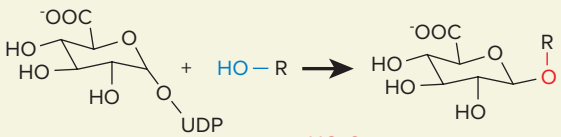
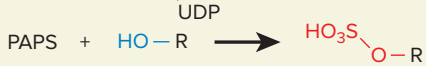
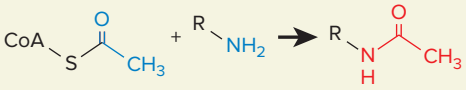
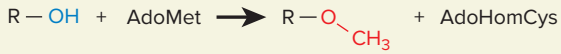
A diferencia de los CYP metabolizadores de fármacos, los CYP que catalizan la síntesis de esteroides y ácidos biliares tienen preferencia por sustratos específicos. Por ejemplo, el CYP que produce estrógeno a partir de testosterona, CYP19 o aromatasa, sólo puede metabolizar testosterona o androstenediona y no metaboliza xenobióticos. Se han desarrollado inhibidores específicos de la aromatasa, como el *anastrozol*, para su uso en el tratamiento de tumores dependientes de estrógenos (véanse capítulos 44 y 66).

La síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol se produce en el hígado, donde, después de la oxidación catalizada por CYP, los ácidos biliares se conjugan con aminoácidos y se transportan a través del conducto y la vesícula biliares, hasta el intestino delgado. Los ácidos biliares son emulsionantes que facilitan la eliminación de los fármacos conjugados del hígado y la absorción de los ácidos grasos y las vitaminas de la dieta. En esta capacidad, más del 90% de los ácidos biliares son reabsorbidos por el intestino y transportados, de vuelta, a los hepatocitos. De forma similar a los CYP biosintéticos con esteroides, los CYP implicados en la producción de ácidos biliares tienen requisitos estrictos de sustrato y no participan en el metabolismo xenobiótico o de los fármacos.

Los CYP que llevan a cabo el metabolismo xenobiótico tienen una capacidad enorme para metabolizar una gran cantidad de productos químicos, diversos en su estructura. Esto se debe a las múltiples formas de CYP y a la capacidad de un solo CYP para metabolizar muchos productos químicos, en su estructura distintos. También hay una especificidad de sustrato superpuesta, significativa, entre los CYP; un solo compuesto puede ser metabolizado, aunque a diferentes tasas, por distintos CYP. Además, los CYP pueden metabolizar un solo compuesto en diferentes posiciones en la molécula. A diferencia de las enzimas corporales que llevan a cabo reacciones altamente específicas, en las que hay un único sustrato y uno o más productos, o dos sustratos simultáneos, los CYP se consideran promiscuos por su capacidad para unir y metabolizar múltiples sustratos (tabla 6-2).

Esta propiedad acomodativa, debido a los sitios grandes y fluidos de unión al sustrato en el CYP, sacrifica las tasas de renovación metabólica: los CYP metabolizan los sustratos a una fracción de la tasa de las enzimas más típicas, involucradas en el metabolismo intermediario y la transferencia mitocondrial de electrones. Como resultado de esto por lo general, los medicamentos tienen vidas medias en el orden de 3-30 h, mientras que los compuestos endógenos tienen vidas medias en el rango de segundos o minutos (p. ej., dopamina e insulina). Aunque los CYP tienen tasas catalíticas lentas, sus actividades son suficientes para metabolizar fármacos que se administran en altas concentraciones, en el cuerpo.

TABLA 6-2 Reacciones fundamentales, implicadas en el metabolismo de las drogas

	REACCIÓN	EJEMPLOS
I. Reacciones oxidativas		
N-desalquilación		Imipramina, diazepam, codeína, eritromicina, morfina, tamoxifeno, teofilina, cafeína
O-desalquilación		Codeína, indometacina, dextrometorfano
Hidroxilación alifática		Tolbutamida, ibuprofeno, fenobarbital, meprobamato, ciclosporina, midazolam
Hidroxilación aromática		Fenitoína, fenobarbital, propanolol, etinil estradiol, anfetamina, warfarina
N-oxidación		Clorfeniramina, dapsona, meperidina
S-oxidación		Cimetadina, cloropromacina, tioridacina omeprazol
Deaminación		Diazepam, anfetamina
II. Reacciones de hidrólisis		
		Carbamazepina (véase figura 6-4)
		Procaína, aspirina, clofibrato, meperidina, enalapril, cocaína
		Lidocaína, procainamida, indometacina
III. Reacciones de conjugación		
Glucuronidación		Acetaminofén, morfina, oxazepam, lorazepam
Sulfatación		Acetaminofén, esteroides, metildopa
Acetilación		
Metilación*		L-dopa, metildopa, mercaptopurina, captopril
Glutationilación		Adriamicina, fosfomicina, busulfán

PAPS, 3′-fosfoadenosina-5′ fosfosulfato; PAP, 3′-fosfoadenosina-5′-fosfato; AdoMet, *S*-adenosilmetionina; AdoHomCys, *S*-adenosilhomocisteína.
* También para RS-, RN-.

Esta característica inusual, de especificidades de sustrato, superpuestas, extensas, que tienen los CYP es una de las razones subyacentes del predominio de interacciones medicamentosas. Cuando dos medicamentos coadministrados son metabolizados por un único CYP, compiten por la unión al sitio activo de la enzima. Esto puede provocar la inhibición del metabolismo de uno o ambos fármacos, lo que conduce a niveles plasmáticos elevados. Si existe un índice terapéutico estrecho para los medicamentos, los niveles séricos elevados pueden provocar toxicidades indeseadas. Las interacciones medicamentosas se encuentran entre las principales causas de las ADR.

El nombramiento de los CYP

Los CYP, responsables de metabolizar la gran mayoría de los medicamentos terapéuticos, son las enzimas metabolizadoras de xenobióticos que se estudian, de manera más activa. Los CYP son complejos y diversos por sus actividades catalíticas y de regulación. La secuenciación del genoma ha revelado la existencia de 102 genes CYP y 88 pseudogenes con probabilidad funcional en los ratones; y se presume en los humanos, 57 genes y 58 pseudogenes funcionales. Estos genes están agrupados, en base a la similitud de secuencia de los aminoácidos, en una superfamilia compuesta por familias y subfamilias, con una creciente similitud de secuencia. Los CYP se nombran con la raíz CYP seguido de un número que designa a la familia, una letra que denota la subfamilia y otro número que designa la forma CYP. Por tanto, CYP3A4 es la familia 3, la subfamilia A y el gen número 4.

Un pequeño número de CYP metaboliza la mayoría de las drogas

Un número limitado de CYP (15 en humanos) que pertenecen a las familias 1, 2 y 3 están involucrados, de forma cardinal, en el metabolismo xenobiótico. Debido a que un solo CYP puede metabolizar una gran cantidad de compuestos, diversos en su estructura, estas enzimas pueden metabolizar en colectivo grandes cantidades de sustancias químicas presentes en la dieta, el medio ambiente y los productos farmacéuticos. En los seres humanos hay 12 CYP (CYP1A1, 1A2, 1B1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4 y 3A5) que son importantes para el metabolismo de los xenobióticos. El hígado contiene la mayor abundancia de CYP metabolizadores de xenobióticos, lo que garantiza un eficiente metabolismo de primer paso de los fármacos. Los CYP también se expresan a través del tracto GI y en cantidades menores en pulmón, riñón e incluso en el SNC.

La expresión de los diferentes CYP puede diferir, de forma notable, como resultado de la exposición dietética y ambiental a los inductores o, a través de cambios interindividuales resultantes de diferencias polimórficas hereditarias en la estructura del gen, y los patrones de expresión específica del tejido pueden afectar el metabolismo y la eliminación, generales del fármaco. Los CYP más activos en el metabolismo de los fármacos son los de las subfamilias CYP2C, CYP2D y CYP3A. El CYP3A4, el de mayor abundancia en el hígado, participa en el metabolismo de más del 50% de los medicamentos utilizados clínicamente (figura 6-3A). Las subfamilias CYP1A, CYP1B, CYP2A, CYP2B y CYP2E no tienen una participación significativa en el metabolismo de los fármacos terapéuticos, pero sí catalizan la activación metabólica de muchas protoxinas y procarcinógenos a sus metabolitos reactivos finales.

Existen grandes diferencias en los niveles de expresión de cada CYP, entre los individuos evaluados mediante estudios farmacológicos clínicos y el análisis de expresión en muestras de hígado humano. Esta gran variabilidad interindividual en la expresión de los CYP se debe a la presencia de polimorfismos genéticos y diferencias en la regulación génica (véase el análisis que sigue a continuación). Varios genes CYP humanos, incluidos los *CYP2A6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* y *CYP2D6*, muestran polimorfismos. Se han encontrado variantes alélicas en los genes *CYP1B1* y *CYP3A4*, pero su presencia en los seres humanos es baja y no parecen tener un papel principal, en los niveles interindividuales de expresión de estas enzimas. Sin embargo, las mutaciones homocigotas en el gen *CYP1B1* se asocian con el glaucoma congénito primario.

Interacciones medicamentosas

Las diferencias en la tasa del metabolismo de un medicamento pueden deberse a interacciones medicamentosas. Esto ocurre comúnmente cuando dos fármacos (p. ej., una estatina y un antibiótico macrólido o agente antifúngico) se administran en su conjunto y son metabolizados por la misma enzima. Como la mayor parte de estas interacciones medicamentosas se deben a los CYP, es importante determinar la identidad del CYP que metaboliza un fármaco en particular y evitar la coadministración de medicamentos que son metabolizados por la misma enzima. De manera independiente algunos medicamentos también pueden inhibir los CYP de ser sustratos para un CYP. Por ejemplo, el agente antifúngico común *ketoconazol* es un potente inhibidor del CYP3A4 y otros CYP, y su administración conjunta con los inhibidores de la proteasa viral antiHIV, reduce la eliminación del inhibidor de la proteasa y aumenta su concentración plasmática y el riesgo de toxicidad.

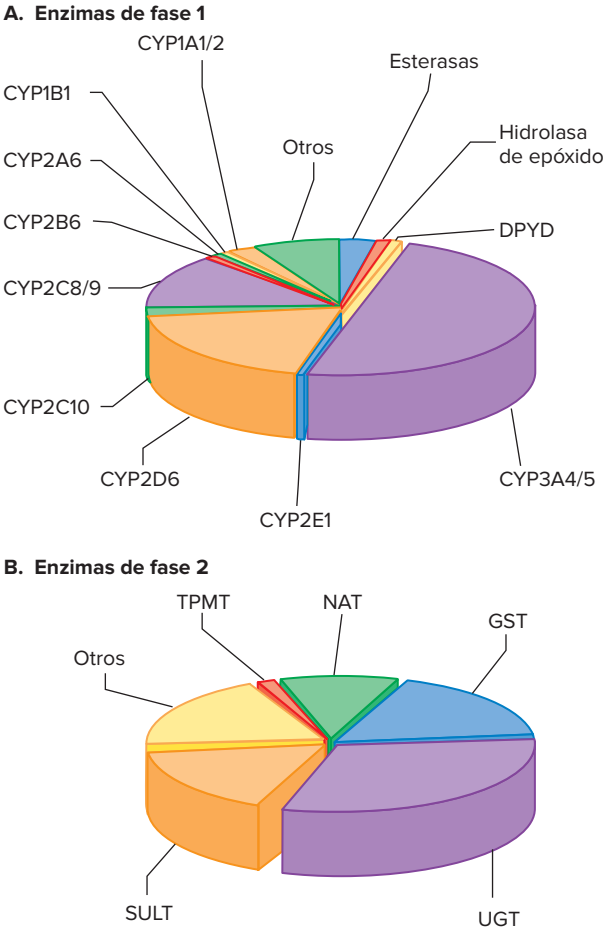


Figura 6-3 *La fracción de fármacos utilizados, clínicamente, que son metabolizados por las principales enzimas de fase 1 y fase 2.* El tamaño relativo de cada sección circular representa el porcentaje estimado de fármacos metabolizados por las principales enzimas de fase 1 (**A**) y fase 2 (**B**), según los estudios disponibles en la literatura. En algunos casos, el metabolismo de un solo medicamento es realizado por más de una enzima.

Algunas drogas son inductores de CYP y no sólo pueden aumentar sus propias tasas de metabolismo, sino que también pueden inducir el metabolismo de otras drogas administradas en su conjunto (consúltese análisis siguiente y figura 6-12). Las hormonas esteroides y los productos herbales, como la hierba de San Juan, pueden aumentar los niveles hepáticos de CYP3A4, lo que incrementa el metabolismo de muchos medicamentos administrados por vía oral. El metabolismo de los medicamentos también puede verse influido por la dieta. Los inhibidores e inductores de CYP están presentes por lo común en los alimentos y, en algunos casos, pueden influir en la toxicidad y la eficacia de un medicamento. Para la mayoría de los medicamentos, la información descriptiva que se presenta en el prospecto enumera el CYP que la metaboliza y el potencial de interacciones medicamentosas. Los componentes que se encuentran en el jugo de toronja (p. ej., naringina, furanocumarinas) son potentes inhibidores del CYP3A4 y, por tanto, algunos prospectos de medicamentos recomiendan no tomar fármacos con zumo de pomelo porque podrían aumentar la biodisponibilidad de un medicamento.

La *terfenadina*, un antihistamínico antes popular, fue retirada del mercado porque los sustratos de CYP3A4, como la *eritromicina* y el jugo de toronja, inhibían su metabolismo. La terfenadina es en realidad un profármaco que requiere la oxidación del CYP3A4 a su metabolito activo y, en altas dosis, el compuesto original causaba arritmia. Los niveles elevados en plasma del fármaco matriz, como resultado de la inhibición de CYP3A4, causaron taquicardia ventricular en algunos individuos, lo que en última instancia condujo a que la terfenadina fuera retirada del mercado.

Las diferencias interindividuales en el metabolismo de los fármacos están influidas, de forma significativa, por polimorfismos en los CYP. El polimorfismo de CYP2D6 ha llevado a la retirada del mercado de varios

fármacos utilizados clínicamente (p. ej., debrisoquina y perhexilina) y al uso prudente, de otros que son sustratos conocidos de CYP2D6 (p. ej., encainida y flecainida [antiarrítmicos], *desipramina* y *nortriptilina* [antidepresivos] y *codeína*).

Monooxigenasas que contienen flavina

Las FMO son otra superfamilia de enzimas de fase 1, implicadas en el metabolismo de los fármacos. De forma similar a los CYP, las FMO se expresan en niveles elevados en el hígado y se unen al retículo endoplasmático, un sitio que favorece la interacción y el metabolismo de los sustratos de fármacos hidrófobos. Hay seis familias de FMO, y la FMO3 es la que más abunda en el hígado. La FMO3 puede metabolizar la nicotina, así como los antagonistas del receptor H_2 (*cimetidina* y *ranitidina*), antipsicóticos (*clozapina*) y antieméticos (*itoprida*). El *N*-óxido de trimetilamina (TMAO, *trimethylamine* N-*oxide*) se produce en altas concentraciones, hasta 15% en peso, en los animales marinos, en los cuales actúa como regulador osmótico. En los seres humanos, la FMO3 metaboliza con normalidad el TMAO a TMA, pero una deficiencia genética de la FMO3 causa el síndrome del olor a pescado, en el cual el TMAO, no metabolizado, se acumula en el cuerpo y origina un olor a pescado, socialmente ofensivo.

Las FMO se consideran contribuidores menores al metabolismo de los medicamentos y casi siempre producen metabolitos benignos. Además, las FMO no se inhiben, fácilmente, y no son inducidas por ninguno de los receptores xenobióticos (véase el análisis que se presenta a continuación); por tanto, a diferencia de los CYP, no se esperaría que las FMO estuvieran implicadas en las interacciones medicamentosas. De hecho, esto se ha demostrado al comparar las vías del metabolismo de dos fármacos, utilizados en el control de la motilidad gástrica: itoprida y cisaprida. La itoprida es metabolizado por FMO3 y la cisaprida, por CYP3A4. Como se predijo, la itoprida tiene menos probabilidad de participar en las interacciones medicamentosas que la cisaprida. CYP3A4 participa en las interacciones medicamentosas, a través de la inducción y la inhibición del metabolismo, mientras que FMO3 no es inducida o inhibida por ningún medicamento de uso clínico. Es posible que las FMO sean importantes en el desarrollo de nuevos medicamentos. Un fármaco candidato podría diseñarse mediante la introducción de un sitio para la oxidación de FMO, con el conocimiento de que el metabolismo seleccionado y las propiedades farmacocinéticas podrían calcularse, con precisión, para obtener una eficacia biológica, basada en los medicamentos.

Enzimas hidrolíticas

Dos formas de EH llevan a cabo la hidrólisis de epóxidos, la mayoría de los cuales son producidos por CYP. El sEH se expresa en el citosol, y el mEH se localiza en la membrana del retículo endoplasmático. Los epóxidos son electrófilos muy reactivos que se pueden unir a los nucleófilos celulares de las proteínas, el RNA y el DNA, dando como resultado la toxicidad y la transformación de las células. Por tanto, los EH participan en la desactivación de metabolitos, en potencia tóxicos, generados por los CYP.

Hay algunos ejemplos de la influencia de mEH en el metabolismo de los medicamentos. El fármaco antiepiléptico *carbamazepina* es un profármaco que es convertido en su derivado, farmacológicamente activo, la carbamazepina-10, 11-epóxido, por la acción del CYP. Este metabolito es hidrolizado con eficiencia a un dihidrodiol por el mEH, lo que resulta en la inactivación del fármaco (figura 6-4). La inhibición de mEH puede causar una elevación en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo, con los consiguientes efectos secundarios. El tranquilizante *valnoctamida* y el anticonvulsivo *valproato* inhiben el mEH, dando como resultado interacciones medicamentosas, significativas en lo clínico, con la carbamazepina. Esto ha conducido a esfuerzos encaminados a desarrollar nuevos fármacos antiepilépticos, como *gabapentina* y *levetiracetam*, que son metabolizados por CYP y no por EH.

En sentido general, el sEH complementa el mEH en términos de selectividad del sustrato, con el mEH, degradando los epóxidos en sistemas cíclicos y el sEH presentando V_m alto y un K_m bajo, para los epóxidos de ácidos grasos. Los epóxidos de ácidos grasos son mediadores químicos en la rama CYP, de la cascada de ácido araquidónico. De forma simplista, se puede pensar que equilibran las prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos, por lo general proinflamatorios e hipertensivos. Los epóxidos del ácido araquidónico y el ácido docosahexaenoico reducen la inflamación, la hipertensión y el dolor, aunque es normal que se degraden muy rápido por el sEH a dioles vecinales, por lo general menos activos en su biología (figura 6-5). Por tanto, al inhibir el sEH se pueden obtener efectos biológicos dramáticos. Los trabajos recientes se han centrado en el dolor, en el que los inhibidores de la sEH reducen tanto el inflamatorio como el neuropático y actúan, de forma sinérgica, con los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (Kodani y Hammock, 2015). En sistemas

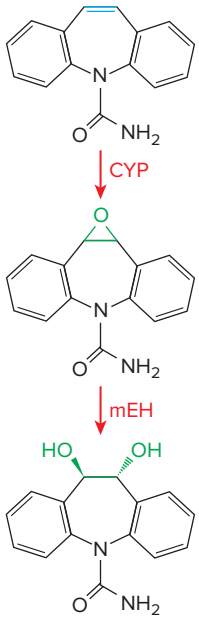


Figura 6-4 *Metabolismo de la carbamazepina por CYP y mEH.* La carbamazepina se oxida, por la acción del CYP al metabolito, farmacológicamente activo carbamazepina-10,11-epóxido. El epóxido es convertido por el mEH en un trans-dihidrodiol. Este metabolito es en su biología inactivo y puede ser conjugado por las enzimas de fase 2.

experimentales, los epóxidos de ácidos grasos, omega-3 y omega-6 dietéticos, tienen propiedades antiinflamatorias, moderando la inflamación y la autofagia en tejidos sensibles a la insulina, efectos que son promovidos por los inhibidores de sEH (López-Vicario *et al.*, 2015).

Las *carboxilesterasas* comprenden una superfamilia de enzimas que catalizan la hidrólisis de productos químicos que contienen ésteres y amidas. Estas enzimas se encuentran tanto en el retículo endoplasmático como en el citosol de muchos tipos de células y están involucradas en la

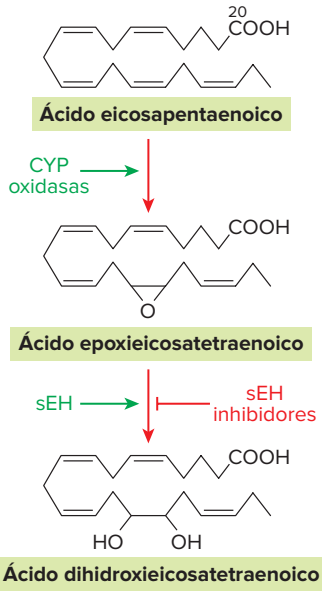


Figura 6-5 *Producción y metabolismo de un epóxido de ácido graso omega-3.* Los epóxidos de ácidos grasos, como el epóxido del ácido graso omega-3 que se muestra aquí, tienen una variedad de propiedades antiinflamatorias y antinociceptivas en los sistemas de prueba, pero, por lo general, son evanescentes y se metabolizan a formas dihidroxílicas menos activas en su biología mediante SEH. La inhibición de sEH puede promover los efectos saludables de estos epóxidos.

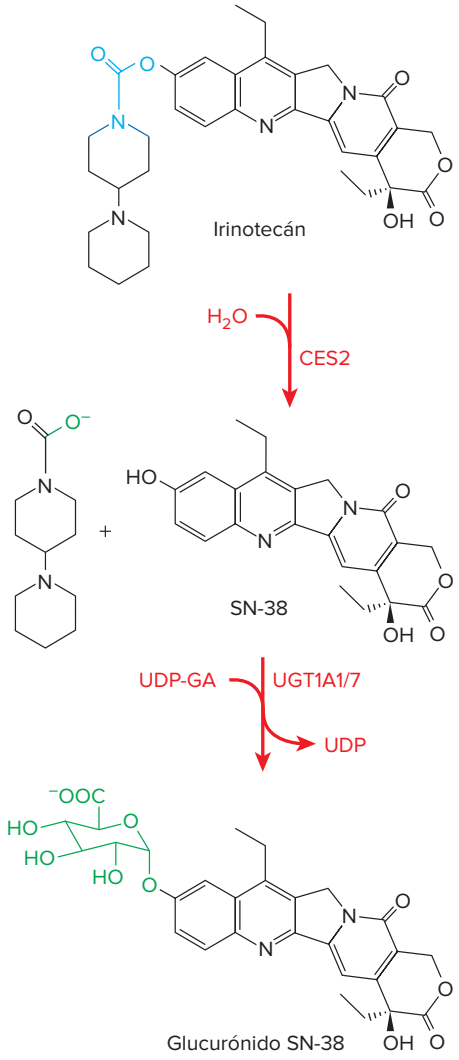


Figura 6-6 ***Metabolismo de irinotecán (CPT-11).*** El profármaco CPT-11 es metabolizado en un inicio por una esterasa sérica (CES2), inhibidor de la topoisomerasa SN-38, que es el análogo activo de la camptotecina que ralentiza el crecimiento tumoral. El SN-38 está entonces sujeto a la glucuronidación que da como resultado la pérdida de actividad biológica y facilita la eliminación de SN-38 en la bilis.

desintoxicación o la activación metabólica de diversos fármacos, tóxicos ambientales y carcinógenos. Las carboxilesterasas también catalizan la activación de profármacos en sus respectivos ácidos libres. Por ejemplo, el profármaco y agente quimioterapéutico contra el cáncer, *irinotecán,* es un análogo de la camptotecina que es bioactivado por las carboxilesterasas intracelulares y convertido en un potente inhibidor de la topoisomerasa SN-38 (figura 6-6).

Reacciones de fase 2: enzimas de conjugación

Hay un gran número de enzimas de conjugación de fase 2, todas las cuales se consideran de naturaleza sintética porque dan como resultado la formación de metabolitos con masa molecular incrementada. Por lo regular, las reacciones de fase 2 también terminan la actividad biológica del fármaco, aunque hay excepciones: para la *morfina* y el *minoxidil,* los conjugados de glucurónido y sulfato, respectivamente, son más activos en su farmacología que las matrices. Las contribuciones de diferentes reacciones de fase 2 al metabolismo del fármaco se muestran en la figura 6-3B.

Dos de las reacciones de fase 2, la glucuronidación y la sulfatación, dan como resultado la formación de metabolitos con un aumento significativo de los coeficientes de partición agua-lípido. La sulfatación y la acetilación, generalmente, terminan la actividad biológica de las drogas, y el pequeño cambio en la carga global aumenta la solubilidad acuosa del metabolito. La hidrofilia mejorada facilita la transportación de los metabolitos a los compartimentos acuosos de la célula y el cuerpo. Una característica de las reacciones de fase 2 es la dependencia de las reacciones catalíticas para los cofactores (o, en su corrección, cosustrato): UDP-GA para UGT y PAPS para SULT, que reaccionan con los grupos funcionales disponibles en los sustratos. Los grupos funcionales reactivos, a menudo son generados por los CYP de fase 1, aunque hay muchos fármacos (p. ej., *acetaminofén*) para los que la glucuronidación y la sulfatación se producen, de manera directa, sin un metabolismo oxidativo previo. Todas las reacciones de la fase 2 se producen en el citosol de la célula, con la excepción de la glucuronidación, que se localiza en el lado luminal del retículo endoplasmático.

Las tasas catalíticas de las reacciones de fase 2 son, significativamente, más rápidas que las de los CYP. Por tanto, si un fármaco está dirigido a la oxidación de fase 1, a través de los CYP, seguido de una reacción de conjugación de fase 2, por lo general la tasa de eliminación dependerá de la reacción de oxidación inicial (fase 1). Debido a que la tasa de conjugación es más rápida y el proceso conduce a un aumento de la hidrofilia del fármaco, entonces se considera que las reacciones de la fase 2 aseguran la eliminación y la desintoxicación eficientes de la mayoría de las drogas.

Glucuronidación

Entre las reacciones más importantes de la fase 2 en el metabolismo del fármaco están aquellas catalizadas por UGT (figura 6-3B). Estas enzimas catalizan la transferencia de ácido glucurónico del cofactor UDP-GA, a un sustrato para formar ácidos β-D-glucopiranosidurónicos (glucurónidos), metabolitos que son sensibles a la escisión por β-glucuronidasa. Los glucurónidos se pueden formar a través de grupos hidroxilo alcohólicos y fenólicos; restos carboxilo, sulfurilo y carbonilo y aminas primarias, secundarias y terciarias. Los sustratos de UGT incluyen cientos de productos farmacéuticos, químicamente únicos; sustancias dietéticas, agentes ambientales, agentes humorales tales como hormonas circulantes (andrógenos, estrógenos, mineralocorticoides, glucocorticoides, tiroxina); ácidos biliares, retinoides y bilirrubina, el producto final del catabolismo del hemo.

En la tabla 6-2 y en las figuras 6-1 y 6-6 se muestran ejemplos de reacciones de glucuronidación. La diversidad estructural de los medicamentos y otros xenobióticos, que se procesan a través de la glucuronidación, aseguran que la mayoría de los agentes terapéuticos, clínicamente eficaces, sean excretados como glucurónidos.

Las UGT se expresan de forma muy coordinada, específica de los tejidos y, a menudo, inducible, con la mayor concentración en el tracto GI y el hígado. Por peso de tejido, hay un mayor número y una mayor concentración de las UGT en el intestino delgado, en comparación con el hígado, por lo que el metabolismo de primer paso eficiente, desempeña un papel en la predicción de la biodisponibilidad de muchos medicamentos, administrados por vía oral. La formación de glucurónidos y su mayor polaridad pueden dar lugar a su paso, a la circulación, de la cual se excretan en la orina. De manera alternativa, a medida que los xenobióticos ingresan al hígado y son absorbidos por los hepatocitos, la formación de glucurónidos proporciona sustratos para la transportación activa hacia los canalículos biliares y la excreción final, con los componentes de la bilis (véase figura 5-9). Muchos de los glucurónidos que se excretan en la bilis con el tiempo se convierten en sustratos para la β-glucuronidasa microbiana, soluble en el intestino grueso, lo que da como resultado la formación de ácido glucurónico libre y el sustrato inicial. El colon absorbe agua, y una variedad de otros compuestos (véase figura 50-3). En dependencia de su solubilidad, el glucurónido o el sustrato original pueden ser reabsorbidos por difusión pasiva o, por transportadores apicales en el colon y reingresar a la circulación sistémica. Este proceso, llamado *recirculación enterohepática*, puede prolongar la vida media de un xenobiótico que se conjuga en el hígado, porque la excreción final del compuesto se retrasa (véanse figuras 6-8 y 6-9).

Hay 19 genes humanos que codifican las proteínas UGT. Nueve están codificados por el *locus UGT1A*, en el cromosoma 2q37 (1A1, 1A3, 1A4, 1A5, 1A6, 1A7, 1A8, 1A9 y 1A10), mientras que los otros 10 están codificados por la familia de genes UGT2 en el cromosoma 4q13.2 (2B17, 2B15, 2B10, 2A3, 2B7, 2B11, 2B2, 2B4, 2A1, 2A2 y 2A3). De estas proteínas, las principales UGT implicadas en el metabolismo de fármacos son UGT1A1, 1A3, 1A4, 1A6, 1A9 y 2B7 (para una lista de sustratos de fármacos UGT comunes, consúltese Rowland *et al.*, 2013). Aunque ambas familias de proteínas están asociadas con el metabolismo de fármacos y xenobióticos, al parecer, la familia de proteínas UGT2 tiene una mayor especificidad para la glucuronidación de sustancias endógenas.

El *locus UGT1*, en el cromosoma 2 (figura 6-7) abarca casi 200 kb, con más de 150 kb de una matriz tándem, de regiones exónicas de casete que codifican, por aproximado 280 aminoácidos de la porción amino terminal de las proteínas UGT1A. En el extremo 3′ del *locus* se encuentran cuatro exones, los cuales codifican los 245 aminoácidos carboxílicos que se combinan con uno de los conjuntos de los primeros exones numera-

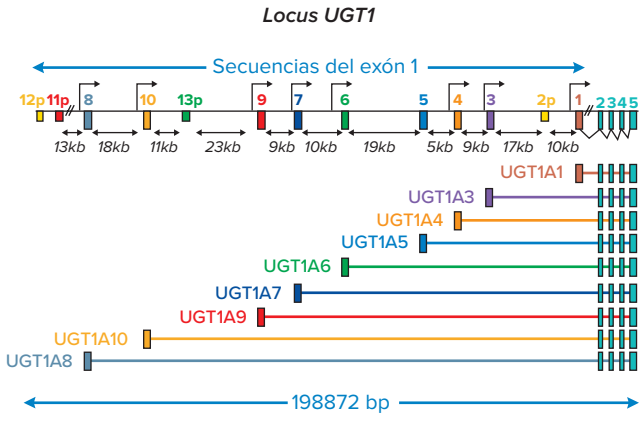


Figura 6-7 ***Organización del* locus UGT1A.** La transcripción de los genes *UGT1A* se inicia con la activación de PolII, que es controlada mediante eventos específicos del tejido. Los exones conservados del 2 al 5 se empalman con la respectiva secuencia de exón 1, dando como resultado la producción de secuencias únicas de *UGT1A*. El *locus UGT1A* codifica nueve proteínas funcionales.

dos de forma consecutiva para formar los productos del gen *UGT1A* individual. Debido a que los exones 2 a 5 codifican la misma secuencia para cada proteína UGT1A, la variabilidad en la especificidad del sustrato para cada una de las proteínas UGT1A, resulta de la divergencia significativa en la secuencia codificada por las regiones del exón 1. La actividad UGT reducida, resultante de las mutaciones alélicas en los exones 2 a 5, afecta a todas las proteínas UGT1A, mientras que las mutaciones inactivantes, en la región del exón 1 conducen a la glucuronidación reducida, efectuada sólo por la proteína UGT1A afectada. Se han identificado más de 100 variantes alélicas dirigidas a las regiones divergentes del exón 1, muchas de las cuales dan como resultado una reducción en la actividad de la UGT.

Desde el punto de vista clínico, la expresión de UGT1A1 asume un papel importante en el metabolismo de los fármacos porque la glucuronidación de la bilirrubina, por la UGT1A1, es el paso limitante de la tasa para garantizar la eliminación eficaz de la bilirrubina, y esta tasa puede verse afectada, tanto por la variación genética como por la competencia de los sustratos (drogas). La bilirrubina es el producto de la degradación del hemo, 80% de la cual procede de la hemoglobina circulante y 20% de otras proteínas que contienen hemo, como los CYP. La bilirrubina es hidrofóbica, se asocia con la albúmina sérica y debe metabolizarse aún más mediante la glucuronidación para garantizar su eliminación. La incapacidad de metabolizar la bilirrubina, de manera eficiente mediante la glucuronidación, conduce a niveles séricos elevados y un síntoma clínico llamado hiperbilirrubinemia o ictericia. La expresión tardía del gen *UGT1A1* en los recién nacidos es la razón principal para la ocurrencia de hiperbilirrubinemia neonatal.

En el gen *UGT1A1* hay más de 40 lesiones genéticas que pueden conducir a hiperbilirrubinemia no conjugada, hereditaria. El síndrome de Crigler-Najjar tipo 1 (CN-1, *Crigler-Najjar syndrome-type 1*) se diagnostica como una ausencia total de glucuronidación de la bilirrubina y es el resultado de mutaciones inactivantes, en el exón 1 o en los exones comunes del gen *UGT1A1*. El CN-2 se distingue por la detección de bajas cantidades de glucurónidos de bilirrubina en las secreciones duodenales y está relacionado con mutaciones promotoras o mutaciones del marco de lectura en el gen *UGT1A1* que conducen a la formación muy reducida de glucurónidos. El peligro asociado con el CN-1 y CN-2 es la acumulación de niveles tóxicos de bilirrubina no conjugada, que puede provocar toxicidad en el SNC. Los niños diagnosticados con CN-1 requieren terapia de luz azul inmediata y extensiva, para descomponer la bilirrubina circulante; estos pacientes, eventualmente, requieren trasplante de hígado. Los agentes que inducen la expresión del gen *UGT1A1*, tales como el fenobarbital, pueden mejorar la glucuronidación de la bilirrubina y su eliminación en pacientes con CN-2. El gen *UGT1A1* es el único gen asociado con el metabolismo xenobiótico que es esencial para la vida, porque la eliminación diaria de la bilirrubina sérica es una necesidad absoluta. Las variantes alélicas asociadas con otros genes metabolizadores de xenobióticos (fase 1 y fase 2) pueden realzar la enfermedad y la toxicidad asociada con el uso de fármacos, pero muestran pocos o ningún efecto fenotípico.

El síndrome de Gilbert es por lo general una condición benigna que está presente en 8-23% de la población, en función de la diversidad étnica. Se diagnostica a través de la clínica, por niveles circulantes de bilirrubina que son 100-300% más altos que los niveles normales. Cada vez hay más evidencia epidemiológica que sugiere que el síndrome de Gilbert puede en potencia proteger contra la enfermedad cardiovascular como resultado de las propiedades antioxidantes de la bilirrubina. El polimorfismo genético más común, asociado con el síndrome de Gilbert, es una mutación en el promotor del gen *UGT1A1*, identificado como el alelo *UGT1A1*28*, que conduce a una secuencia del promotor $ATA(TA)_7TAA$ que difiere de la secuencia $A(TA)_6TAA$ más común. Los niveles elevados de bilirrubina sérica total se asocian con niveles de expresión de UGT1A1 hepático, reducidos de manera significativa.

Los sujetos diagnosticados con síndrome de Gilbert pueden estar predispuestos a reacciones adversas (tabla 6-3), como resultado de una reducción en la capacidad de UGT1A1 para metabolizar los fármacos. Si un medicamento se somete a un metabolismo selectivo por parte de UGT1A1, se presenta una competencia por el metabolismo de los medicamentos con la glucuronidación de la bilirrubina, dando como resultado una hiperbilirrubinemia pronunciada y una reducción en la eliminación del fármaco metabolizado. El *tranilast* [*N*-(3′4′-demetoxicinamoil)-ácido antranílico] es un fármaco de investigación utilizado para la prevención de la reestenosis, en pacientes sometidos a revascularización coronaria transluminal (estents intracoronarios). La terapia con tranilast, en pacientes con síndrome de Gilbert, puede provocar hiperbilirrubinemia, así como también, complicaciones hepáticas potenciales como resultado de niveles elevados de tranilast.

El síndrome de Gilbert también altera la respuesta de los pacientes al irinotecán, un profármaco utilizado en la quimioterapia de tumores sólidos (véase capítulo 66), y que es metabolizado a su forma activa, el SN-38, mediante las carboxilesterasas tisulares (figura 6-6). El SN-38, un potente inhibidor de la topoisomerasa, es inactivado por UGT1A1 y excretado en la bilis (figuras 6-8 y 6-9). Una vez en el lumen del intestino, el glucurónido SN-38 es escindido por la β-glucuronidasa bacteriana y vuelve a entrar en la circulación a través de la absorción intestinal. Los niveles elevados de SN-38, en sangre, conducen a toxicidades hematológicas caracterizadas por leucopenia y neutropenia, así como a daños a las células epiteliales intestinales, lo que resulta en una ileocolitis aguda con expectativa de mortalidad. Los pacientes con síndrome de Gilbert que están recibiendo terapia con irinotecán están predispuestos a las toxicidades hematológicas y gastrointestinales, resultantes de niveles séricos elevados de SN-38, el resultado neto de la actividad insuficiente de UGT1A y la consiguiente acumulación de un fármaco tóxico en el epitelio GI.

Mientras que la mayoría de los fármacos metabolizados por UGT1A1 compiten con la bilirrubina por la glucuronidación, los pacientes con síndrome de Gilbert, que son positivos al HIV y que reciben terapia de inhibidores de la proteasa con atazanavir, desarrollan hiperbilirrubinemia porque el atazanavir inhibe la función de UGT1A1, a pesar de no ser un sustrato para la glucuronidación. Se puede desarrollar hiperbilirrubinemia intensa en pacientes con síndrome de Gilbert que también han sido genotipificados para contener las mutaciones inactivantes, en los genes *UGT1A3* y *UGT1A7*. Resulta evidente que los efectos secundarios, inducidos por fármacos y atribuidos a la inhibición de las enzimas UGT, pueden ser una preocupación importante y complicarse en presencia de polimorfismos inactivantes de los genes.

TABLA 6-3 Toxicidad farmacológica y síndrome de Gilbert

PROBLEMA	CARACTERÍSTICAS
Síndrome de Gilbert	UGT1A1*28 (variante principal en caucásicos)
Reacciones de toxicidad establecidas	Irinotecán, atazanavir
	Gemfibrozil,[a] ezetimibe
Sustratos UGT1A1 (¿riesgo potencial?)	Gemfibrozilo,[a] ezetimiba
	Simvastatina, atorvastatina, cerivastatin[a]
	Etinilestradiol, buprenorfina, fulvestrant
	Ibuprofeno, ketoprofeno

[a] Una reacción farmacológica intensa debido a la inhibición de la glucuronidación (UGT1A1) y CYP2C8 y CYP2C9. Cuando ambos fármacos se combinaron se retiró la cerivastatina del mercado.

Fuente: Reproducido con permiso de Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* **2008**;9:703–715. Copyright © 2008 Future Medicine Ltd. Todos los derechos reservados.

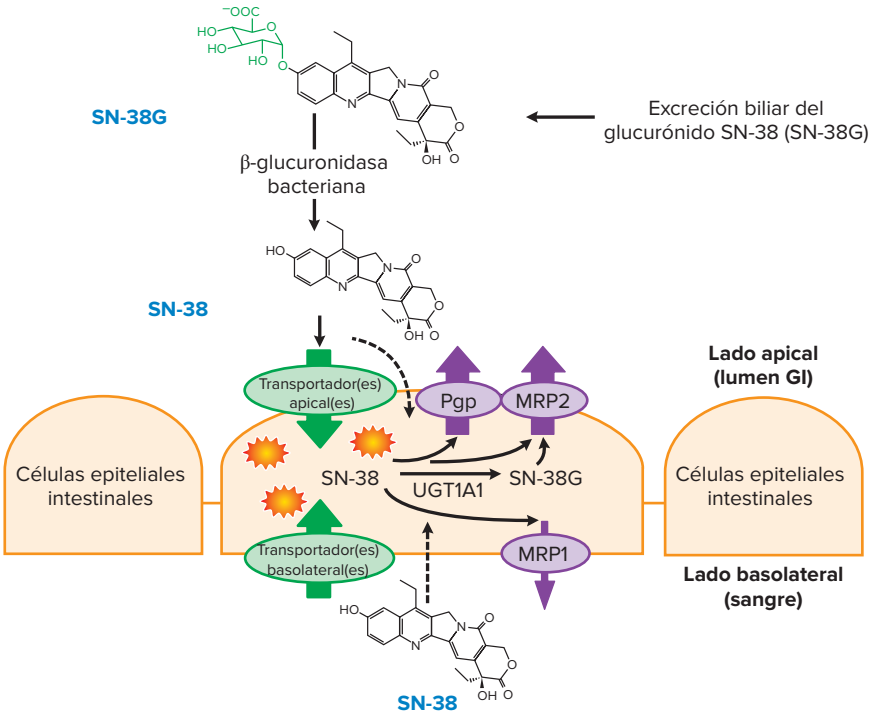


Figura 6-8 *Rutas de transportación del SN-38 y exposición a las células epiteliales intestinales.* El SN-38 se transporta a la bilis, después de la glucuronidación por el UGT1A1 del hígado y el UGT1A7 extrahepático. Tras la escisión del glucurónido SN-38 luminal (SN-38G) por la β-glucuronidasa bacteriana, la reabsorción en las células epiteliales puede ocurrir por difusión pasiva (indicada por las flechas punteadas que entran en la célula), así como por transportadores apicales. El movimiento hacia las células epiteliales también puede ocurrir desde la sangre, por medio de los transportadores basolaterales. El SN-38 intestinal puede ser expulsado al lumen, a través de Pgp y MRP2, y a la sangre, mediante MRP1. La acumulación excesiva del SN-38 en las células epiteliales intestinales, como resultado de una reducción de la glucuronidación, puede provocar daño celular y toxicidad. (Modificada y reproducida con permiso de Tukey RH *et al*. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyl transferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol* **2002**;*62*:446-450. Copyright © 2002, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics).

Sulfatación

Las SULT, localizadas en el citosol, conjugan el sulfato derivado de PAPS a hidroxilo y, con menor frecuencia, a grupos amino de compuestos aromáticos y alifáticos. Al igual que todas las enzimas metabolizadoras de xenobióticos, las SULT metabolizan una amplia gama de sustratos endógenos y exógenos. En los seres humanos se han identificado 13 isoformas SULT; en base a las comparaciones de secuencias, se clasifican en las familias SULT1 (SULT1A1, SULT1A2, SULT1A3 / 4, SULT1B1, SULT1C2, SULT1C3, SULT1C4, SULT1E1); SULT2 (SULT2A1, SULT2B1a, SULT2B1b); SULT4 (SULT4A1); y SULT6 (SULT6A1). Existen importantes diferencias interespecies en el complemento expresado de SULT, lo que hace que la extrapolación de datos de la sulfatación xenobiótica de animales a los humanos sea en lo particular poco confiable.

Las SULT desempeñan un papel importante en la homeostasis humana normal. Por ejemplo, la SULT2B1b es una forma predominante expresada en la piel, que realiza la catálisis del colesterol. El sulfato de colesterol es

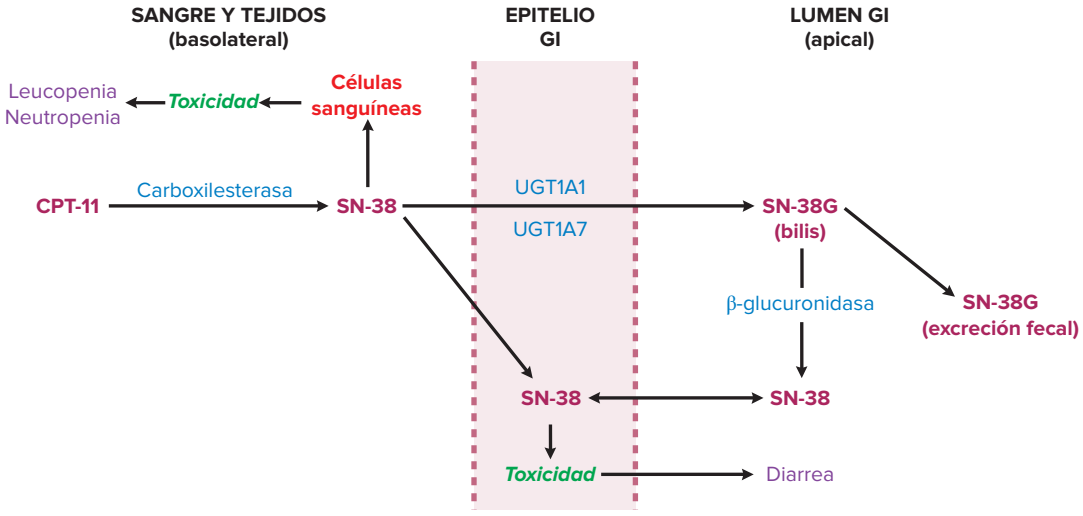


Figura 6-9 *Blancos celulares del SN-38 en la sangre y los tejidos intestinales.* La acumulación excesiva de SN-38 puede provocar toxicidades en la sangre, como leucopenia y neutropenia, así como daños en el epitelio intestinal. Estas toxicidades son pronunciadas en personas que tienen una capacidad reducida para formar el glucurónido SN-38, tales como los pacientes con síndrome de Gilbert. Téngase en cuenta los diferentes compartimentos corporales y tipos de células involucradas. (Modificada y reproducida con permiso de Tukey RH *et al*. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol* **2002**;*62*:446-450. Copyright © 2002, The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics).

un metabolito esencial para regular la diferenciación de los queratinocitos y el desarrollo de la piel.

La SULT2A1 está muy expresada en la glándula suprarrenal fetal, donde produce las grandes cantidades de sulfato de dehidroepiandrosterona que se requieren para la biosíntesis de estrógenos placentarios, durante la segunda mitad del embarazo. Las SULT 1A3 y 1A4 son muy selectivas para las catecolaminas, mientras que los estrógenos (en particular el 17β-estradiol) son sulfatados por SULT1E1. En los humanos hay fracciones significativas de catecolaminas, estrógenos, yodotironinas y DHEA circulantes, en forma sulfatada.

Algunas SULT humanas muestran especificidades de sustrato únicas, mientras que otras son más variadas. Los miembros de la familia SULT1 son las principales isoformas involucradas en el metabolismo xenobiótico, siendo la SULT1A1 la más importante en el hígado, en lo cuantitativo y cualitativo. La SULT1A1 muestra una gran diversidad en su capacidad para catalizar la sulfatación de una amplia gama de xenobióticos, en su estructura heterogéneos con alta afinidad. Las isoformas en la familia SULT1 son reconocidas como fenol SULT, y catalizan la sulfatación de moléculas fenólicas como el *acetaminofén*, el *minoxidil* y el *17α-etinilestradiol*. La SULT1B1 es similar a la SULT1A1 por su amplia gama de sustratos, aunque es mucho más abundante en el intestino que en el hígado. Existen tres isoformas SULT1C en los humanos, pero se conoce poco acerca de su especificidad de sustrato. En los roedores, las enzimas SULT1C son capaces de sulfatar el carcinógeno hepático *N*-OH-2-acetilaminofluoreno y son responsables de la bioactivación de este y otros carcinógenos afines. Su papel en esta vía en los humanos no está claro. Las enzimas SULT1C se expresan con abundancia en los tejidos fetales humanos, aunque su prodigalidad disminuye en los adultos. La SULT1E cataliza la sulfatación de esteroides endógenos y exógenos y se localiza en el hígado y en tejidos sensibles a las hormonas, como los testículos, las mamas, la glándula suprarrenal y la placenta. Las SULT1A3/4 y SULT1B1 son en lo particular abundantes en el tracto gastrointestinal superior.

La conjugación de fármacos y xenobióticos se considera, en principio, como un paso de desintoxicación, lo que garantiza que los metabolitos entren en los compartimentos acuosos del cuerpo y sean blanco de la eliminación. Sin embargo, el metabolismo del fármaco, a través de la sulfatación, a menudo conduce a la generación de metabolitos, químicamente reactivos en los que el sulfato elimina electrones y puede escindirse, en lo heterolítico, lo que origina la formación de un catión electrófilo. La mayoría de los ejemplos de la generación por sulfatación, de una respuesta carcinogénica o tóxica en ensayos con animales o de mutagenicidad, se han documentado con productos químicos derivados del medio ambiente o a partir de mutágenos alimentarios de arilamina heterocíclica, generados a partir de carne bien cocida. Por tanto, es importante comprender si se pueden establecer vínculos genéticos asociando los polimorfismos SULT humanos conocidos, con cánceres que se cree que se originan a partir de fuentes ambientales. Debido a que la SULT1A1 es la forma SULT más abundante en los tejidos humanos y muestra una amplia especificidad de sustrato, los perfiles polimórficos asociados con este gen y sus asociaciones con diversos cánceres humanos revisten un interés considerable.

Se han identificado polimorfismos de número de copias génicas dentro de los genes SULT1A1, SULT1A3 y SULT1A4, lo que puede ayudar a explicar gran parte de la variación interindividual en la expresión y la actividad de estas enzimas. El conocimiento de la estructura, las actividades, la regulación y los polimorfismos de la superfamilia SULT ayudarán a comprender los vínculos existentes entre la sulfatación y la susceptibilidad al cáncer, su reproducción y desarrollo. Los datos estructurales los resultados de los estudios cinéticos y las simulaciones de dinámica molecular están empezando a proporcionar una imagen de los mecanismos mediante los cuales las SULT expresan sus patrones únicos de especificidad de sustrato (Tibbs *et al.*, 2015).

Conjugación del glutatión

Las GST catalizan la transferencia de glutatión a electrófilos reactivos, una función que sirve para proteger las macromoléculas celulares de la interacción con electrófilos que contienen heteroátomos electrofílicos (-O, -N y -S) y, a su vez, protegen el ambiente celular contra daños (Hayes *et al.*, 2005). El cosustrato de la reacción es el glutatión, un tripéptido compuesto por ácido γ-glutámico, cisteína y glicina (figura 6-10). El glutatión está presente en la célula en forma oxidada (GSSG) y reducida (GSH), y la relación GSH:GSSG es vital para mantener el entorno celular en estado reducido. Además de afectar la conjugación de los xenobióticos con GSH, una reducción intensa del contenido de GSH puede predisponer a las células al daño oxidativo, un estado que se ha relacionado con una serie de problemas de salud humana.

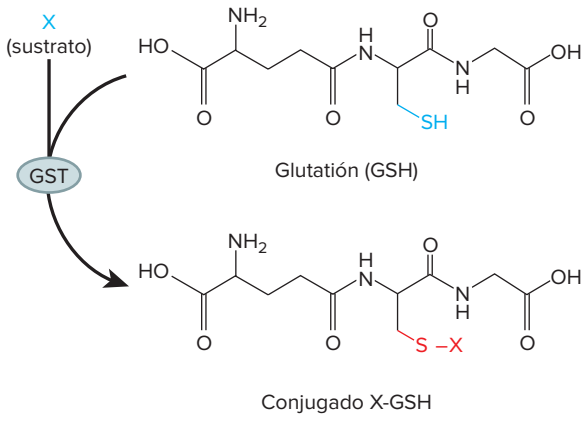


Figura 6-10 *El glutatión es un cosustrato en la conjugación de un xenobiótico (X) por GST.*

En la formación de conjugados de glutatión, la reacción de GST genera un enlace de tioéter con fármaco o xenobiótico, a la fracción de cisteína del tripéptido. Todos los sustratos de GST contienen un átomo electrofílico y son hidrófobos; por naturaleza, se asociarán con las proteínas celulares. Debido a que la concentración de glutatión en las células suele ser alta, en su tipicidad 7 µmol/g de hígado o en el rango de 10 mM, muchos fármacos y xenobióticos pueden reaccionar de forma no enzimática con el glutatión. Sin embargo, se ha observado que las GST ocupan hasta 10% de la concentración total de la proteína hepatocelular, una propiedad que asegura la conjugación eficiente del glutatión a electrófilos reactivos. La alta concentración de GST también proporciona a las células, un sumidero de proteína citosólica, una propiedad que facilita las interacciones no covalentes, y algunas veces covalentes, con compuestos que no son sustratos para la conjugación del glutatión. El conjunto citosólico de GST, una vez identificado como *ligandina*, se une a los esteroides, ácidos biliares, bilirrubina, hormonas celulares y tóxicos ambientales, además de formar complejos con otras proteínas celulares.

Hay más de 20 GST humanas, divididas en dos subfamilias: las formas *citosólica* y *microsomal*. Las principales diferencias en la función entre las GST microsomal y citosólica residen en la selección de sustratos para la conjugación; las formas citosólicas tienen más importancia en el metabolismo de fármacos y xenobióticos, mientras que las GST microsómicas son importantes en el metabolismo endógeno de leucotrienos y prostaglandinas. Las GST citosólicas se dividen en siete clases denominadas: alfa (GSTA1 y 2), mu (GSTM1 a 5), omega (GSTO1), pi (GSTP1), sigma (GSTS1), theta (GSTT1 y GSTT2) y zeta (GSTZ1). Las que están en las clases alfa y mu pueden formar heterodímeros, lo que permite la formación de un gran número de transferasas activas. Las formas citosólicas de GST catalizan las reacciones de conjugación, reducción e isomerización.

Las altas concentraciones de GSH en la célula, así como la sobreabundancia de GST, significan que pocas moléculas reactivas escapan a la desintoxicación. A pesar de la aparición de una sobrecapacidad de enzimas y equivalentes reductores, siempre existe la preocupación de que algunos intermedios reactivos escapen a la desintoxicación y, que por su naturaleza electrofílica, se unan a los componentes celulares y causen estragos. El potencial para tal ocurrencia aumenta si la GSH se agota o si una forma específica de GST es polimórfica y disfuncional. Si bien es difícil reducir los niveles de GSH celular, los agentes terapéuticos que requieren grandes dosis, para ser eficaces en su clínica, tienen el mayor potencial para reducir los niveles de GSH celular.

El acetaminofén, por lo común metabolizado con glucuronidación y sulfatación, también es un sustrato del metabolismo oxidativo mediante CYP2E1 y CYP3A4, que genera el metabolito tóxico NAPQI, el cual, en dosis normales, se neutraliza muy fácil, a través de la conjugación con GSH. Sin embargo, una sobredosis de acetaminofén puede reducir los niveles celulares de GSH y, por tanto, aumentar el potencial de que NAPQI interactúe con otros componentes celulares, lo que resulta en toxicidad y muerte celular. La toxicidad por *acetaminofén* se asocia con niveles aumentados de NAPQI y necrosis hepática, aunque puede ser tratada con la administración de *N*-acetilcisteína de manera dependiente del tiempo y de la concentración del fármaco (véase figura 4-4).

Todas las GST son polimórficas. Los genotipos mu (GSTM1*0) y theta (GSTT1*0) expresan un fenotipo nulo; por tanto, los individuos que son polimórficos en estos *loci* están predispuestos a la toxicidad por agentes que son sustratos selectivos para estas GST. Por ejemplo, el alelo mutante

GSTM1*0 se observa en 50% de la población caucásica y se vincula, genéticamente, con las neoplasias malignas humanas del pulmón, el colon y la vejiga. La actividad nula en el gen *GSTT1* se asocia con efectos secundarios adversos y toxicidad en la quimioterapia contra el cáncer, con fármacos citostáticos; las toxicidades son el resultado de la eliminación insuficiente de los fármacos, a través de la conjugación de GSH. La expresión del genotipo nulo puede llegar a 60% en las poblaciones chinas y coreanas. Los polimorfismos de GST pueden influir en la eficacia y la gravedad de los efectos secundarios adversos de los medicamentos.

Mientras que las GST desempeñan un papel importante en la desintoxicación celular, sus actividades en los tejidos cancerosos se han relacionado con el desarrollo de resistencia medicamentosa a los agentes quimioterapéuticos, que son, a la vez, sustratos y no sustratos para las GST. Muchos medicamentos contra el cáncer son efectivos porque inician la muerte celular o la apoptosis, que está vinculada a la activación de los MAPK tales como JNK y p38. Las investigaciones han demostrado que la sobreexpresión de GST está asociada con la resistencia a la apoptosis y la inhibición de la actividad de MAPK. En una gama de tumores, las GST se sobreexpresan, originando una reducción en la actividad de MAPK y en la eficacia de la quimioterapia. Aprovechando los niveles relativamente altos de GST en las células tumorales, se ha explotado la inhibición de la actividad de GST como una estrategia terapéutica para modular la resistencia a los fármacos, sensibilizando los tumores a fármacos anticancerosos. El TLK199, un análogo del glutatión, es un profármaco que las esterasas plasmáticas convierten en un inhibidor de GST, TLK117, que potencia la toxicidad de diferentes agentes anticancerígenos (figura 6-11).

La actividad elevada de GST en las células cancerosas, de manera alternativa se ha utilizado para desarrollar profármacos que pueden activarse mediante las GST para formar intermedios electrófilos. Por ejemplo, TLK286 es un sustrato para GST que experimenta una reacción de eliminación β, formando un conjugado de glutatión y una mostaza nitrogenada (figura 6-12) que es capaz de alquilar nucleófilos celulares y dar como resultado, una actividad antitumoral (Townsend y Tew, 2003).

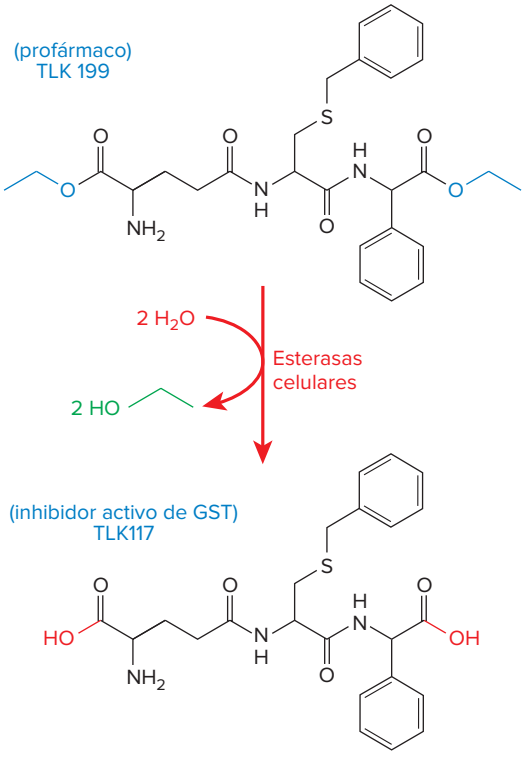


Figura 6-11 *Activación de TLK199 a TLK117, un inhibidor de GST.*

N-acetilación

Los NAT citosólicos son responsables del metabolismo de fármacos y agentes ambientales que contienen un grupo amino aromático o hidracina. La adición del grupo acetilo del cofactor acetil-coenzima A, con frecuencia da lugar a un metabolito que es menos soluble en agua porque la posible amina ionizable es neutralizada por la adición covalente del grupo acetilo. Los NAT se encuentran entre las enzimas metabolizadoras de fármacos xenobióticos humanos más polimórficas.

La caracterización de un fenotipo acetilador en humanos fue uno de los primeros rasgos hereditarios identificados y el responsable del desarrollo del campo de la farmacogenética (véase capítulo 7). Después del descubrimiento de que la isoniazida (hidrazida del ácido isonicotínico)

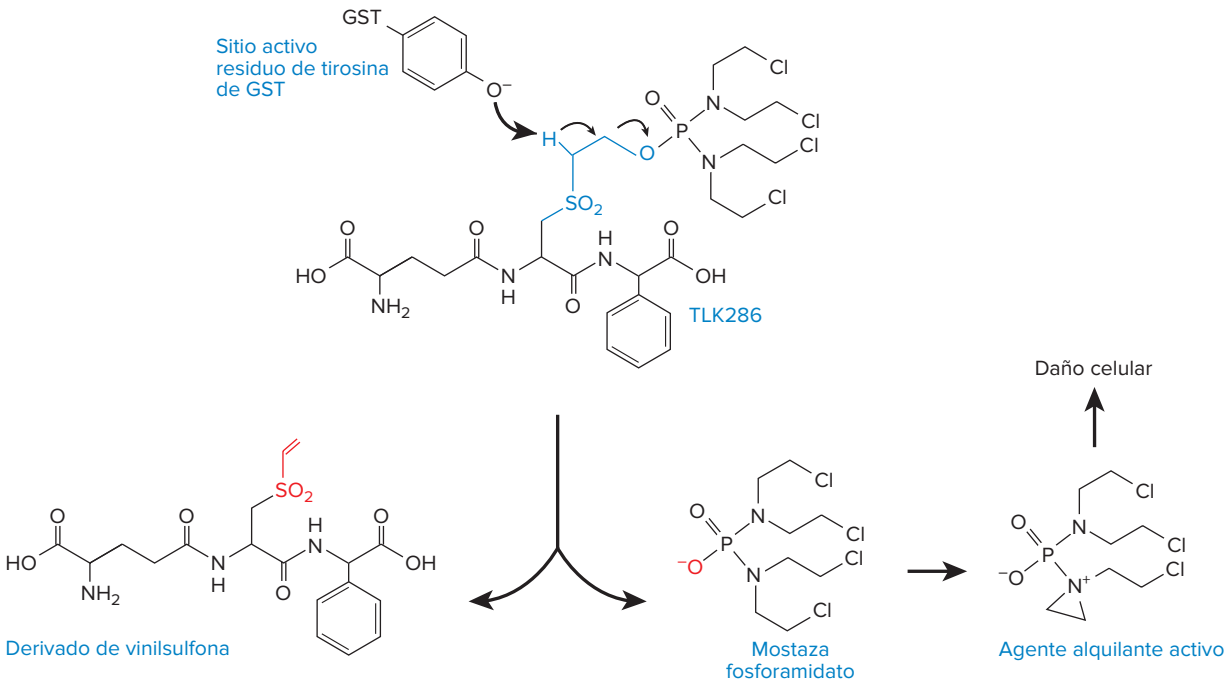


Figura 6-12 ***Generación del agente alquilante reactivo, después de la conjugación de glutatión a TLK286.*** El GST interactúa con el profármaco y el análogo de GSH TLK286, a través de una tirosina en el sitio activo de GST. La porción de GSH se muestra en azul. La interacción promueve la eliminación β y la escisión del profármaco a una vinilsulfona y un fragmento alquilante activo.

podía usarse para tratar la tuberculosis, una proporción significativa de los pacientes (5-15%) experimentaron toxicidades que variaban desde el entumecimiento y hormigueo en los dedos, hasta el daño al SNC. Después de descubrir que la isoniazida se metabolizaba por acetilación y se excretaba en la orina, los investigadores observaron que las personas que tenían los efectos tóxicos del fármaco excretaban la mayor cantidad de fármaco inalterado y la menor cantidad de isoniazida acetilada. Los estudios farmacogenéticos condujeron a la clasificación de acetiladores "rápidos" y "lentos", con el fenotipo lento predispuesto a la toxicidad (véase figura 60-4). La purificación y caracterización de NAT y la clonación eventual de su ARN proporcionaron la caracterización de la secuencia del gen para los acetiladores lentos y rápidos, revelando polimorfismos que corresponden al fenotipo de acetilador lento.

Hay dos genes NAT funcionales en los humanos, *NAT1* y *NAT2*. Además, se han caracterizado más de 25 variantes alélicas de *NAT1* y *NAT2*. En individuos en los que la acetilación de drogas se ve comprometida, se requieren genotipos homocigotos para, al menos, dos alelos variantes para predisponer a un paciente a un metabolismo más lento del fármaco. El polimorfismo en el gen *NAT2* y su asociación con la lenta acetilación de la isoniazida, fueron uno de los primeros genotipos caracterizados por completo que afectan el metabolismo de los fármacos, lo que vincula el fenotipo farmacogenético con un polimorfismo genético. Aunque la cantidad de mutaciones identificadas en el gen *NAT1* es casi igual a la del gen *NAT2*, la frecuencia de los patrones de acetilación lenta se atribuye sobre todo al polimorfismo en el gen *NAT2*.

Algunos sustratos farmacológicos comunes de NAT y sus toxicidades conocidas se enumeran en la tabla 6-4 (para más detalles véase Meisel, 2002). La relevancia terapéutica de los polimorfismos NAT radica en evitar las toxicidades inducidas por fármacos. La respuesta adversa al fármaco, en un acetilador lento, se parece a una sobredosis del fármaco, por tanto, se recomienda reducir la dosis o aumentar el intervalo de dosificación. Existen grupos aromáticos de amina o hidrazina en muchas clases de fármacos utilizados en la clínica, y si se sabe que un fármaco está sujeto a metabolismo por acetilación, la determinación del fenotipo de un individuo puede ser importante para maximizar un resultado terapéutico positivo. Por ejemplo, la *hidralazina*, un fármaco antihipertensivo oral (vasodilatador), otrora popular, es metabolizada por NAT2. La administración de dosis terapéuticas de hidralazina a un acetilador lento puede provocar hipotensión extrema y taquicardia.

Varios blancos conocidos de la acetilación, como las sulfonamidas, se han visto implicados en reacciones de hipersensibilidad idiosincrásicas; en tales casos, una apreciación del fenotipo de acetilación de un paciente es en especial muy importante. Las sulfonamidas se transforman en hidroxilaminas que interactúan con las proteínas celulares, generando haptenos que pueden provocar respuestas autoinmunes, a las que los acetiladores lentos están predispuestos.

Los patrones de expresión de NAT1 y NAT2 específicos de los tejidos tienen un impacto significativo en el destino del metabolismo de los fármacos y la posibilidad de provocar un episodio tóxico. La NAT1 se expresa de forma ubicua en la mayoría de los tejidos humanos, mientras que NAT2 se encuentra con predominio en el hígado y el tracto GI. Tanto NAT1 como NAT2 se caracterizan por su capacidad de formar metabolitos *N*-hidroxiacetilados a partir de hidrocarburos aromáticos bicíclicos, una reacción que conduce a la liberación, no enzimática, de grupos acetilo y la generación de iones de nitrenio muy reactivos. Por tanto, se piensa que la *N*-hidroxiacetilación, activa ciertos tóxicos ambientales. Por el contrario, la *N*-acetilación directa de aminas aromáticas bicíclicas es estable y conduce a la desintoxicación. Los individuos que son acetiladores rápidos NAT2 son capaces de metabolizar y desintoxicar con eficacia las aminas aromáticas bicíclicas, a través de la acetilación hepática-dependiente. Sin embargo, los acetiladores lentos (deficientes en NAT2) acumulan aminas aromáticas bicíclicas que se convierten en sustratos para la *N*-oxidación dependiente de CYP. Estos metabolitos de N-OH se eliminan en la orina. En tejidos como el epitelio vesical, NAT1 está muy acentuado y puede catalizar con eficacia la *N*-hidroxiacetilación de aminas aromáticas bicíclicas, un proceso que conduce a la desacetilación y a la formación del ion mutagénico de nitrenio sobre todo en sujetos con deficiencia de NAT2. Los estudios epidemiológicos han demostrado que los acetiladores lentos están predispuestos al cáncer de vejiga si se exponen al ambiente, a aminas aromáticas bicíclicas.

Metilación

En los seres humanos, las drogas y los xenobióticos pueden sufrir metilación *O*, *N* y *S*. Los humanos expresan dos COMT, tres *N*-metil transferasas, una POMT, una TPMT y una TMT. Todos los MT existen como monómeros y usan *S*-adenosilmetionina (AdoMet) como donante de metilo. Con la excepción de una secuencia de firma que se conserva entre los MT, la conservación en la secuencia es limitada, lo que indica que cada MT ha evolucionado para mostrar una función catalítica única. Aunque el tema común entre los MT es la generación de un producto metilado, la especificidad del sustrato es alta y distingue las enzimas individuales.

Entre las *N*-metil transferasas, NNMT metila la serotonina y el triptófano, así como compuestos que contienen piridina, como la nicotinamida y la nicotina. La PNMT es responsable de la metilación del neurotransmisor norepinefrina para formar epinefrina; el HNMT metaboliza fármacos que contienen un anillo de imidazol. La COMT, que existe como dos isoformas de proteína generadas por el uso alterno de exón, neurotransmisores metilados que contienen un resto catecol, como dopamina y norepinefrina, así como metildopa y *éxtasis* (3,4-metilendioximetanfetamina, MDMA).

TABLA 6-4 Usos terapéuticos y efectos adversos de los sustratos comunes de *N*-acetiltransferasa

SUSTRATO NAT	USOS TERAPÉUTICOS	EFECTOS ADVERSOS
Acebutolol	Carcinoma de la corteza suprarrenal, cáncer de mama	Somnolencia, debilidad, insomnio
Ácido aminosalicílico	Colitis ulcerosa	Fiebre alérgica, picazón, leucopenia
Aminoglutetimida	β-bloqueo, arritmias, hipertensión	Torpeza, náuseas, mareos, agranulocitosis
Amrinona	Inotropo positivo en la insuficiencia cardiaca	Trombocitopenia, arritmias
Benzocaína	Anestesia local	Dermatitis, picazón, erupción cutánea, metahemoglobinemia
Cafeína	Síndrome de dificultad respiratoria neonatal	Mareos, insomnio, taquicardia
Clonazepam	Convulsiones, ansiedad	Somnolencia, ataxia, mareos, dificultad para hablar
Dapsona	Lepra, dermatitis	Hemólisis, metahemoglobinemia, náuseas, dermatitis
Fenelzina	Depresión (actúa por inhibición de la MAO)	Mareos, excitación del SNC, insomnio, hipotensión ortostática, hepatotoxicidad
Hidralazina	Hipertensión (actúa a través de la vasodilatación)	Hipotensión, efectos de reflejo del barorreceptor simpático
Isoniazida	Tuberculosis	Neuritis periférica, hepatotoxicidad
Nitrazepam	Insomnio	Mareos, somnolencia
Procainamida	Taquiarritmia ventricular	Hipotensión, bradicardia, lupus eritematoso
Sulfonamidas	Como agentes bacteriostáticos	Hipersensibilidad, anemia hemolítica aguda, supresión reversible de la médula ósea (con sida o quimioterapia mielosupresora)

Desde una perspectiva clínica, la MT más importante puede ser TPMT, que cataliza la *S*-metilación de compuestos sulfhidrilo aromáticos y heterocíclicos, incluidos los fármacos de tiopurina *AZA*, *6-MP* y *tioguanina*; AZA y 6-MP se utilizan para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (véase capítulo 51), así como también trastornos autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide. La tioguanina se usa en el tratamiento de la leucemia mieloide aguda, y la 6-MP se utiliza en todo el mundo para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda infantil (véase capítulo 66). Debido a que la TPMT es responsable de la desintoxicación de 6-MP, una deficiencia genética en la TPMT puede provocar toxicidades graves en los pacientes que toman la droga (véase el esquema metabólico en la figura 51-5). Cuando se administra por vía oral, a dosis clínicamente establecidas, la 6-MP sirve como un profármaco que es metabolizado por HGPRT a 6-TGN y que se incorpora al ADN y ARN, lo que resulta en la detención de la replicación del ADN y de la citotoxicidad.

Los efectos secundarios tóxicos aparecen cuando la ausencia de metilación de la 6-MP, por parte de TPMT, causa una acumulación de 6-MP y la consiguiente generación de niveles tóxicos de 6-TGN. La identificación de los alelos inactivos de TPMT y el desarrollo de una prueba de genotipaje para identificar los portadores homocigotos del alelo defectuoso, permiten la identificación de individuos que pueden estar predispuestos a los efectos secundarios tóxicos del tratamiento con 6-MP. Los ajustes simples en el régimen de dosificación del paciente son una intervención que salva vidas en aquellos individuos que tienen deficiencia de TPMT.

Papel del metabolismo xenobiótico en el uso seguro y eficaz de las drogas

Cualquier xenobiótico que ingrese al cuerpo debe eliminarse mediante el metabolismo y la excreción, a través de la orina o bilis/ heces. Los mecanismos del metabolismo y la excreción evitan que los compuestos extraños se acumulen en el cuerpo y posiblemente causen toxicidad. En el caso de las drogas, el metabolismo inactiva con normalidad su efectividad terapéutica y facilita su eliminación. La extensión del metabolismo puede determinar la eficacia y la toxicidad de un medicamento al controlar su vida media, biológica. Entre las consideraciones más serias en el uso clínico de las drogas están las ADR (reacciones medicamentosas adversas). Si un medicamento se metaboliza de manera acelerada, pierde muy rápido su eficacia terapéutica. Esto puede ocurrir si las enzimas específicas involucradas en el metabolismo son demasiado activas o son inducidas por factores dietéticos o ambientales. Si un medicamento se metaboliza demasiado lento, puede acumularse en el torrente sanguíneo y, en consecuencia, la eliminación plasmática del fármaco disminuye, el AUC (véase figura 5-3) se eleva, y la exposición al fármaco puede exceder los niveles clínicamente apropiados. A menudo, el aumento en el AUC se produce cuando se inhiben las enzimas específicas metabolizadoras de xenobióticos, lo que puede ocurrir cuando un individuo toma una combinación de diferentes agentes terapéuticos y uno de ellos tiene, como blanco, a la enzima implicada en el metabolismo del fármaco. Por ejemplo, el consumo de jugo de toronja con medicamentos que se toman por vía oral puede inhibir el CYP3A4 intestinal, bloqueando el metabolismo de muchas de estas drogas. La inhibición de los CYP específicos en el intestino, por el consumo dietético de jugo de toronja, altera la biodisponibilidad oral de muchas clases de medicamentos, incluidos ciertos antihipertensivos, inmunosupresores, antidepresivos, antihistamínicos y estatinas, por mencionar algunos. Entre los componentes del zumo de pomelo que inhiben el CYP3A4 se encuentran la *naringina* y las *furanocumarinas*.

Si bien los factores ambientales pueden alterar los niveles de estado estable de las enzimas específicas o inhibir su potencial catalítico, estos cambios fenotípicos en el metabolismo de los fármacos también se observan, clínicamente, en grupos de individuos predispuestos en sus genes a ADR debido a las diferencias farmacogenéticas en la expresión de las enzimas metabolizadoras de xenobióticos (véase capítulo 7). La mayoría de las enzimas metabolizadoras de xenobióticos exhiben diferencias polimórficas en su expresión, resultantes de cambios heredables en la estructura de los genes. Por ejemplo, la hiperbilirrubinemia puede ser el resultado de una reducción en la capacidad de glucuronidar la bilirrubina circulante debido a una expresión disminuida del gen *UGT1A1* (síndrome de Gilbert). Los fármacos que están sujetos a la glucuronidación por UGT1A1, como el inhibidor de topoisomerasa SN-38 (figuras 6-6, 6-8 y 6-9) mostrarán un aumento en el AUC, en individuos con síndrome de Gilbert porque estos pacientes no pueden desintoxicar estos medicamentos. La mayoría de los agentes quimioterapéuticos contra el cáncer tienen un índice terapéutico estrecho, y los aumentos en los niveles circulantes de la forma activa, debido a una deficiencia en la eliminación del fármaco, pueden producir toxicidades significativas.

Se ha reportado que casi todas las clases de agentes terapéuticos inician una ADR. En Estados Unidos, las ADR cuestan en el año un estimado de 100 000 millones y causan más de 100 000 muertes. Se estima que 56% de los fármacos asociados con las ADR son sustratos para las enzimas metabolizadoras de xenobióticos, en particular los CYP y UGT. Debido a que muchos de los CYP y UGT están sujetos a inducción, así como a la inhibición por fármacos, factores dietéticos y otros agentes ambientales, estas enzimas juegan un papel importante en la mayoría de las ADR. Por tanto, antes de presentar una Solicitud de Nuevo Medicamento (NDA, *new drug application*) hay que conocer la ruta de metabolismo de ese nuevo fármaco. Por consiguiente, es práctica habitual en la industria farmacéutica establecer qué enzimas están implicadas en el metabolismo de un fármaco candidato, e identificar los metabolitos y determinar su toxicidad potencial. En consideración del papel principal de los CYP en la generación de ADR, es probable que haya un movimiento para evitar las principales rutas oxidativas del metabolismo cuando se desarrollan nuevos fármacos de moléculas pequeñas.

Inducción del metabolismo de los fármacos

Los xenobióticos pueden influir en el metabolismo de los medicamentos, activando la transcripción e induciendo la expresión de genes que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos. Por tanto, un compuesto extraño puede inducir su propio metabolismo, al igual que lo hacen ciertas drogas. Una consecuencia potencial de esto es una disminución en la concentración del fármaco, en el plasma, a lo largo del tratamiento, lo que resulta en la pérdida de eficacia, ya que el metabolismo autoinducido del medicamento excede la tasa con la que la nueva droga ingresa al cuerpo. En la tabla 6-5 se muestra una lista de ligandos y receptores, a través de los cuales éstos inducen el metabolismo del fármaco. Un receptor en particular, cuando es activado por un ligando, puede inducir la transcripción de una batería de genes blanco, entre los cuales se encuentran ciertos CYP y transportadores de fármacos. Por tanto, cualquier fármaco que sea un ligando para un receptor que induce CYP y transportadores, podría provocar interacciones medicamentosas. La figura 6-13 muestra el esquema mediante el cual un fármaco puede interactuar con los receptores nucleares para inducir su propio metabolismo.

El receptor de hidrocarburo de arilo (AHR, *aryl hydrocarbon receptor*) es un miembro de una superfamilia de factores de transcripción que desempeñan diversos papeles en los mamíferos, tales como servir de regulador en el desarrollo del SNC de los mamíferos y modular la respuesta al estrés oxidativo y químico. Esta superfamilia de factores de transcripción incluye (periodo) y Sim (sencillo), dos factores de transcripción implicados en el desarrollo del SNC, y HIF1α, HIF2α y su asociado de dimerización HIF1β, que activan los genes en respuesta a niveles bajos de O_2 celular.

La AHR induce la expresión de genes que codifican CYP1A1, CYP1A2 y CYP1B1, que son capaces de activar en su metabolismo los carcinógenos químicos, incluidos los contaminantes ambientales y los carcinógenos derivados de los alimentos. Muchas de estas sustancias son inertes, a menos que sean metabolizadas por CYP. Por tanto, la inducción de estos CYPs, por un medicamento, podría resultar en un aumento en la toxicidad y carcinogenicidad de los procarcinógenos. Por ejemplo, el *omepra-*

TABLA 6-5 Receptores nucleares que inducen el metabolismo de drogas

RECEPTOR	LIGANDOS
Receptor de hidrocarburo de arilo (AHR)	Omeprazol
Receptor constitutivo de androstano (CAR)	Fenobarbital
Receptor de pregnano X (PXR)	Rifampin
Receptor Farnesoid X (FXR)	Ácidos biliares
Receptor de vitamina D (VDR)	Vitamina D
Receptores activados por proliferador de peroxisoma (PPAR)	Fibratos
Receptor de ácido retinoico (RAR)	*Todos* los ácidos *trans*-retinoicos
Receptor retinoide X (RXR)	9-*cis*-ácido retinoico

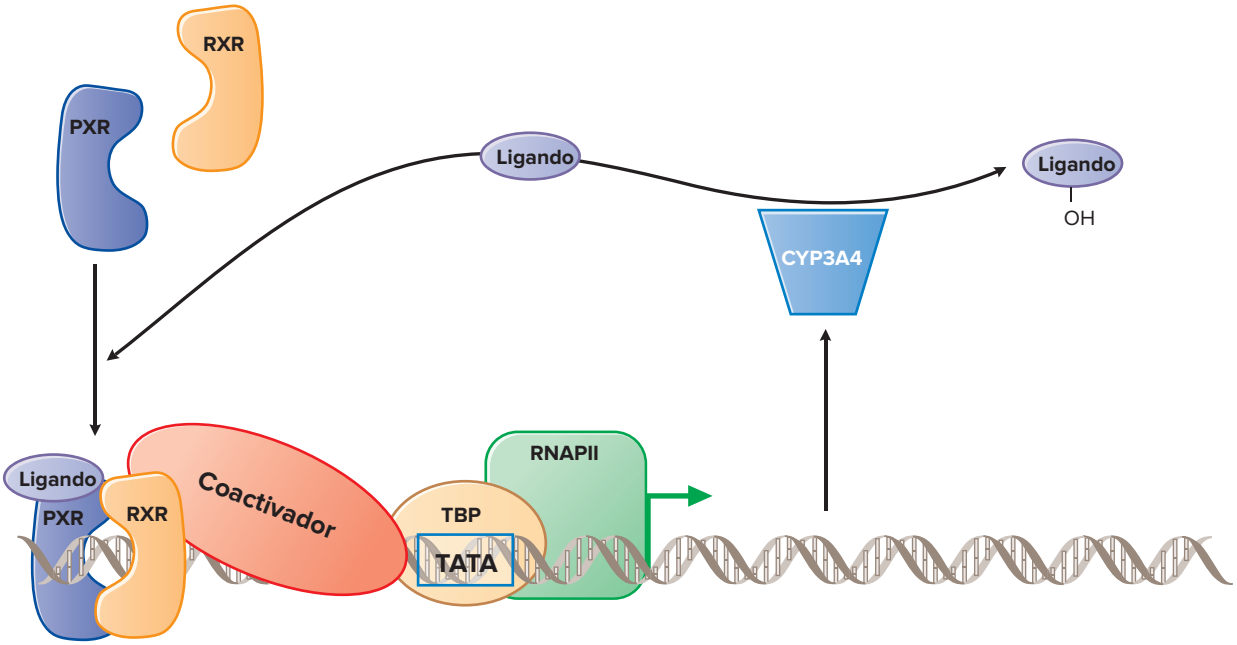


Figura 6-13 ***Inducción del metabolismo del fármaco por transducción de señal, mediada por receptor nuclear.*** Cuando un fármaco como la atorvastatina (ligando) entra en la célula, puede unirse a un receptor nuclear como el PXR. El PXR luego, forma un complejo con el RXR, se une al ADN cadena arriba de los genes blanco, recluta coactivador (que se une al TBP) y activa la transcripción. Entre los genes blanco de PXR se encuentran el *CYP3A4*, que puede metabolizar la atorvastatina y disminuir su concentración celular. Por tanto, la atorvastatina induce su propio metabolismo. La atorvastatina se somete a orto y parahidroxilación.

zol, un inhibidor de la bomba de protones utilizado para tratar úlceras gástricas y duodenales (véase capítulo 49) es un ligando para la AHR y puede inducir CYP1A1 y CYP1A2, con las posibles consecuencias de la activación de toxinas/carcinógenos y las interacciones medicamentosas en pacientes que reciben agentes que son sustratos para cualquiera de estos CYP.

Otro mecanismo de inducción importante se debe a los receptores nucleares de tipo 2 que se encuentran en la misma superfamilia que los receptores de hormonas esteroides. Muchos de estos receptores, identificados sobre la base de su similitud estructural con los receptores de hormonas esteroides, originalmente se denominaron *receptores huérfanos*, porque no se conocía qué ligandos endógenos interactuaban con ellos. Estudios posteriores revelaron que algunos de estos receptores son activados por xenobióticos, incluidos fármacos. Los receptores nucleares, de tipo 2, más importantes para el metabolismo de los medicamentos y la terapia farmacológica incluyen PXR, CAR y PPAR. El PXR, descubierto porque es activado por el esteroide sintético pregnenolona-16α-carbonitrilo, también es activado por muchas otras drogas, incluyendo antibióticos (*rifampicina* y *troleandomicina*), bloqueadores de los canales de Ca^{2+} (*nifedipina*), estatinas (*mevastatina*), medicamentos antidiabéticos (*troglitazona*), inhibidores de la proteasa del HIV *(ritonavir*) y fármacos contra el cáncer (*paclitaxel*).

La hiperforina, un componente de la hierba de San Juan, un remedio herbal que se adquiere sin receta, utilizado para la depresión, también activa el PXR. Se cree que esta activación es la base del aumento de la falla de los anticonceptivos orales, en las personas que toman hierba de San Juan: la PXR activada es un inductor del CYP3A4, que puede metabolizar los esteroides que se encuentran en los anticonceptivos orales. La PXR también induce la expresión de genes que codifican ciertos transportadores de fármacos y enzimas de fase 2, incluidos SULT y UGT. Por tanto, la PXR facilita el metabolismo y la eliminación de xenobióticos, incluidas las drogas con consecuencias notables.

El receptor nuclear CAR se descubrió en base a su capacidad para activar genes en ausencia de ligandos. Los esteroides como el *androstanol*, el agente antifúngico *clotrimazol* y la *meclicina* antiemética son agonistas inversos que inhiben la activación de genes por el CAR, mientras que el pesticida 1,4-bis (2- [3,5-dicloropiridiloxi]) benceno, el esteroide 5-β-pregnano-3,20-diona, y probablemente otros compuestos endógenos son agonistas que activan la expresión génica cuando se unen a CAR. Los genes inducidos por CAR incluyen aquellos que codifican varios CYP (CYP2B6, CYP2C9 y CYP3A4); varias enzimas de fase 2 (incluidas GST, UGT y SULT); y drogas y transportadores endobióticos. CYP3A4 es inducido tanto por PXR como por CAR; por tanto, su nivel está muy influido por numerosas drogas y otros xenobióticos. Además de un posible papel en la inducción de la degradación de fármacos, incluido el *acetaminofén*, analgésico de venta libre, este receptor puede funcionar en el control de la degradación de la bilirrubina, el proceso por el cual el hígado descompone el hemo.

Los PXR y CAR, pueden unirse, de forma evidente, a una gran variedad de ligandos. Al igual que con las enzimas metabolizadoras de xenobióticos, también existen diferencias de especies en las especificidades de los ligandos de estos receptores. Por ejemplo, la rifampicina activa la PXR humana, pero no la PXR de ratón o de rata, mientras que la pregnenolona-16α-carbonitrilo activa con preferencia la PXR de ratón y de rata. La meclicina, paradójicamente, activa el CAR de ratón, pero inhibe la inducción de genes por el CAR humano. Estos hallazgos subrayan aún más que, en algunos casos, los estudios con sistemas de modelos de roedores no reflejan la respuesta de los seres humanos a las drogas.

La familia PPAR se compone de tres miembros: α, β y γ. El PPARα es el blanco de los fármacos hiperlipidemiantes de la clase de fibratos, incluidos el *gemfibrozil* y el *fenofibrato,* ampliamente prescritos. La activación de PPARα da como resultado la inducción de genes blanco que codifican enzimas, las cuales metabolizan los ácidos grasos, originando la disminución de los triglicéridos en suero. Además, la activación de PPARα induce las enzimas CYP4 que llevan a cabo la oxidación de ácidos grasos y fármacos con cadenas laterales que contienen ácidos grasos, tales como los *leucotrienos* y los análogos de araquidonato. El PPARγ es el blanco de los fármacos antidiabetes de tipo 2 de la clase tiazolidinediona, incluyendo la rosiglitazona y la pioglitazona. El PPARγ no induce el metabolismo xenobiótico.

Los genes UGT, en particular UGT1A1, constituyen el blanco de AHR, PXR, CAR, PPARα y Nrf2 (factor nuclear 2 [factor 2 derivado de eritroide]), un importante regulador de la transcripción de genes citoprotectores inducido por una respuesta antioxidante). Debido a que las UGT son abundantes en el tracto GI y en el hígado, se esperaría que la regulación de las UGT, mediante la activación inducida por fármacos de estos receptores, desempeñara un papel con respecto a los parámetros farmacocinéticos de muchos agentes terapéuticos, administrados por vía oral.

Papel del metabolismo de los fármacos en el desarrollo de medicamentos

Existen dos elementos clave, asociados con el desarrollo exitoso de los medicamentos: *eficacia* y *seguridad*. Ambos dependen del metabolismo de los medicamentos. Es necesario determinar qué enzimas metaboli-

zan un nuevo candidato a fármaco para predecir si el compuesto puede causar interacciones farmacológicas, o ser susceptible a una marcada variación interindividual en el metabolismo, debido a polimorfismos genéticos.

Para la determinación del metabolismo, el compuesto se somete a análisis, mediante el empleo de células de hígado humano o extractos de estas células que contienen las enzimas que metabolizan el fármaco. Dichos estudios determinan cómo los humanos metabolizarán un medicamento en particular y, hasta cierto punto, predicen la tasa de metabolismo. Si se trata de un CYP, se puede usar un panel de CYP recombinantes para determinar qué CYP predomina en el metabolismo del fármaco. Si se observa que un solo CYP, como el CYP3A4, es el único CYP que metaboliza un candidato a fármaco, entonces se puede tomar una decisión sobre la probabilidad de interacciones medicamentosas.

Las interacciones se convierten en un problema cuando se administran de manera simultánea varios medicamentos, por ejemplo, en pacientes de edad avanzada, que a diario pueden tomar medicamentos antiinflamatorios; medicamentos para reducir el colesterol; para controlar la presión arterial; un supresor del ácido gástrico, un anticoagulante, y varios medicamentos de venta libre. El mejor candidato ideal a fármaco sería metabolizado por varios CYP, de modo que la variabilidad en los niveles de expresión de un CYP o las interacciones medicamentosas no afectarían significativamente su metabolismo y farmacocinética.

Se pueden realizar estudios similares con enzimas de fase 2 y transportadores de fármacos, para predecir el destino metabólico de un medicamento. Además, del uso de enzimas recombinantes humanas metabolizadoras de xenobióticos para predecir el metabolismo de los fármacos, también se utilizan los sistemas basados en receptores humanos (PXR y CAR) o líneas celulares que expresan estos receptores para determinar si un candidato a fármaco podría ser un ligando o activador de PXR, CAR o PPARα. Por ejemplo, un medicamento que activa la PXR puede provocar la eliminación, rápida, de otras drogas que son sustratos de CYP3A4, disminuyendo así su biodisponibilidad y eficacia.

La predicción computacional (en silicio), basada en computadora, del metabolismo de las drogas es una perspectiva para el futuro inmediato. Se han determinado las estructuras de varios CYP, incluidas las de los CYP 2A6, 2C9 y 3A4. Estas estructuras pueden usarse para predecir el metabolismo de un candidato a fármaco, al adaptar el compuesto al sitio activo de la enzima y determinar los potenciales de oxidación de los sitios en la molécula. Sin embargo, las estructuras, determinadas por análisis de rayos X de cristales de complejos enzima-sustrato, son estáticas, mientras que las enzimas son flexibles y esta distinción vital puede ser una limitante. El gran tamaño de los sitios activos de CYP, que les permite metabolizar muchos compuestos diferentes, también dificulta su modelaje. El potencial para modelar interacciones de ligandos o activadores, con receptores nucleares, también existe con limitaciones similares a las discutidas para los CYP.

La determinación del potencial de un candidato a fármaco, de producir toxicidad aguda, en estudios preclínicos es vital y rutinaria para el desarrollo de fármacos. Esto se hace típico administrando el candidato a fármaco a los roedores en dosis crecientes, por lo general encima de la dosis terapéutica humana prevista. Para los candidatos a fármacos propuestos para el uso habitual, en humanos, tales como para reducir los triglicéridos y el colesterol séricos o para el tratamiento de la diabetes tipo 2, se realizan estudios de carcinogenicidad a largo plazo en modelos de roedores. Se controlan los signos de toxicidad y se evalúa el daño orgánico mediante patologías *post mortem*. Este no es un proceso de alto rendimiento y puede ser un cuello de botella en el desarrollo de compuestos de avanzada.

Se está adoptando una nueva tecnología de detección de alto rendimiento para biomarcadores de toxicidad, con vista al desarrollo de fármacos, usando la *metabolómica*. La metabolómica es la identificación y cuantificación sistemáticas de todos los metabolitos en un organismo dado o muestra biológica. Las plataformas analíticas como la resonancia magnética nuclear 1H y la cromatografía líquida o cromatografía de gases, de conjunto con la espectrometría de masa y el análisis de datos quimiométricos y multivariantes, permiten la determinación y comparación simultáneas de miles de sustancias químicas, en fluidos biológicos como el suero y la orina, así como también de los constituyentes químicos de las células y tejidos. Esta tecnología puede ser una pantalla para la toxicidad de los fármacos en sistemas animales completos, durante el desarrollo de fármacos preclínicos, y puede evitar la necesidad de realizar necropsias y patologías costosas que requieren invertir mucho tiempo en miles de animales.

Usando la metabolómica, los animales, tratados o no con un candidato a fármaco, pueden ser analizados para detectar la presencia de uno o más metabolitos en la orina que se correlacionen con la eficacia o la toxicidad del fármaco. Los metabolitos de la orina que constituyen huellas dactilares para la toxicidad del hígado, los riñones y el sistema nervioso central se han identificado utilizando tóxicos químicos conocidos. Las huellas dactilares metabólicas de compuestos específicos que se elevan en la orina se pueden usar para determinar, en estudios de dosis ascendentes, si un medicamento en particular causa toxicidad, y también se pueden emplear en ensayos clínicos precoces para monitorizar los posibles efectos tóxicos. La metabolómica se puede usar con el fin de hallar biomarcadores para la eficacia y toxicidad de los medicamentos, que pueden ser valiosos en ensayos clínicos dirigidos a identificar respondedores y no respondedores. El metabolismo de los fármacos puede estudiarse en sistemas de modelos de animales completos y en humanos, para determinar los metabolitos de un fármaco o indicar la presencia de un polimorfismo en el metabolismo del fármaco que podría indicar un resultado clínico adverso. Al final, los biomarcadores desarrollados a partir de metabolómica experimental, podrían incrementarse de manera eventual con el objetivo de monitorizar la rutina de los signos de toxicidad en pacientes que reciben farmacoterapia.

Bibliografía

FitzGerald GA, *et al.* Molecular clocks and the human condition: approaching their characterization in human physiology and disease. *Diabetes Obes Metab* **2015**;*17*:139–142.

Hayes JD, *et al.* Glutathione transferases. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2005**;*45*:51–88.

Huttenen KM, *et al.* Prodrugs-from serendipity to rational design. *Pharmacol Rev* **2011**;*63*:750–71.

Kodani S, Hammock BD. Epoxide hydrolases: drug metabolism to therapeutics for chronic pain. *Drug Metab Dispos* **2015**;*43*:788–802.

Lopez-Vicario C, *et al.* Inhibition of soluble epoxide hydrolase modulates inflammation and autophagy in obese adipose tissue and liver. Role for omega-3 epoxides. *Proc Natl Acad Sci USA* **2015**;*112*:536–541.

Meisel P. Arylamine *N*-acetyltransferases and drug response. *Pharmacogenomics* **2002**;*3*:349–366.

Rowland A, *et al.* The UDP-glucuronosyltransferases: their role in drug metabolism and detoxification. *Int J Biochem Cell Biol* **2013**;*45*: 1121–1132.

Strassburg CP. Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* **2008**;*9*:703–715.

Tibbs ZE, *et al*. Structural plasticity in the human cytosolic sulfotransferase dimer and its role in substrate selectivity and catalysis. *Drug Metab Pharmacokinet* **2015**;*30*:3–20.

Townsend DM, Tew KD. The role of glutathione-*S*-transferase in anti-cancer drug resistance. *Oncogene* **2003**;*22*:7369–7375.

Tukey RH, *et al*. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltrans-ferases and irinotecan toxicity. *Mol Pharmacol* **2002**;*62*: 446–450.

Capítulo 7

Farmacogenética

Dan M. Roden

IMPORTANCIA DE LA FARMACOGENÉTICA PARA LA VARIABILIDAD EN LA RESPUESTA A LOS MEDICAMENTOS

PRINCIPIOS DE LA FARMACOGENÉTICA
- Terminología basada en el fenotipo
- Tipos de variantes genéticas
- Diversidad ancestral

CONSIDERACIONES DEL DISEÑO DEL ESTUDIO FARMACOGENÉTICO
- Rasgos farmacogenéticos
- Genotipado
- El gen candidato frente a los amplios enfoques genómicos
- Enfoques "agnósticos" a gran escala
- Estudios funcionales de polimorfismos
- Fenotipos farmacogenéticos
- La genómica como un camino para la identificación de nuevos objetivos farmacológicos

FARMACOGENÉTICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

Es un hecho que los pacientes varían en sus respuestas a la terapia con medicamentos. Algunos pacientes obtienen beneficios llamativos y sostenidos con la administración de un fármaco; otros pueden no mostrar ningún beneficio, y otros muestran reacciones adversas (ADR) leves, graves o incluso fatales. Las fuentes comunes de dicha variabilidad incluyen el incumplimiento, los errores de medicación, las interacciones medicamentosas (véanse capítulo 4 y apéndice I) y los factores genéticos. La farmacogenética es el estudio de la base genética para la variación en la respuesta al fármaco y, a menudo, implica grandes efectos de un pequeño número de variantes en el DNA. La farmacogenómica, por otro lado, estudia un mayor número de variantes, en un individuo o en una población, para explicar el componente genético de las respuestas variables a los fármacos. Descubrir qué variantes o combinaciones de variantes tienen consecuencias funcionales para los efectos de los medicamentos, validar esos descubrimientos y, finalmente, aplicarlos en la atención al paciente y al descubrimiento de fármacos, son las tareas de la farmacogenética y la farmacogenómica modernas.

Importancia de la farmacogenética para la variabilidad en la respuesta a los medicamentos

La respuesta de un individuo a un medicamento depende de la interacción compleja entre los factores ambientales (p. ej., dieta, edad, infecciones, otras drogas, nivel de ejercicio, ocupación, exposición a toxinas y consumo de tabaco y alcohol) y los factores genéticos. La variación genética puede dar como resultado una secuencia y función alterada de la proteína o niveles de proteína alterados a través de la variación reguladora. Los principales genes implicados en la conducción de las acciones de los fármacos incluyen aquellos que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos, las moléculas para el transporte de estos, los blancos moleculares con los que interactúan los medicamentos y una serie de otros genes que modulan el contexto molecular dentro del cual actúan los medicamentos, especialmente los genes desregulados por la enfermedad para la cual se administra el medicamento. En algunas situaciones, la variación en genomas no de línea germinal (p. ej., en cánceres o en agentes infecciosos) puede ser el determinante crítico en las respuestas variables a los fármacos.

El metabolismo farmacológico es altamente heredable, evaluado mediante la exposición a los fármacos en gemelos monocigóticos frente a gemelos fraternos, en exposiciones a fármacos en líneas celulares de sujetos relacionados, o en los análisis de conjuntos de datos muy grandes que utilizan tecnologías tales como el genotipado del genoma completo, lo que será discutido más adelante en este capítulo. Los estudios con gemelos sugirieron que hasta 75% de la variabilidad en la vida media de eliminación de los fármacos metabolizados puede ser hereditaria. Algunos rasgos del metabolismo de los fármacos se comportan de una manera "monogénica" convencional con tres grupos de fenotipos definibles de respuesta a fármacos (y separables): heterocigotos y homocigotos de alelos mayores y menores. El estudio de estos tipos de respuestas ha ayudado a definir variantes genéticas claves que contribuyen a la sorprendente variabilidad en las respuestas descritas en este capítulo. Sin embargo, las variantes únicas de gran tamaño de efecto son la excepción, y para muchas (la mayoría) de las respuestas a los fármacos, el componente genético de las respuestas variables, aunque sustancial, probablemente refleje las influencias interactivas de muchas variantes genéticas. Un desafío importante para el campo es acumular un gran número de sujetos con respuestas farmacológicas bien fenotipadas para permitir el descubrimiento y posterior replicación y validación de los efectos multigénicos o de las interacciones de los genes con los factores ambientales.

Principios de la farmacogenética

Terminología basada en el fenotipo

Un rasgo (p. ej., el "metabolizador pobre" [PM] del *CYP2D6*, en oposición al "metabolizador extensivo" [EM, *extensive metabolizer*]) puede ser evidente sólo con alelos no funcionales en los cromosomas maternos y paternos. Si el gen está en un cromosoma no sexual, el rasgo es autosómico. Los alelos no funcionales pueden ser iguales; entonces el rasgo se denomina *autosómico recesivo* o diferente, en cuyo caso el sujeto es un *heterocigoto compuesto*. Un rasgo se considera *codominante* si los heterocigotos exhiben un fenotipo que es intermedio al de los homocigotos para el alelo común y los homocigotos para el alelo variante. Muchos rasgos polimórficos (p. ej., el metabolismo del CYP2C19 de fármacos tales como clopidogrel y omeprazol) ahora se sabe que exhiben algún grado de codominancia; como resultado, los heterocigotos exhiben actividad metabolizante que es intermedia entre los sujetos EM y PM.

En algunos casos, como el clopidogrel, la codeína y el irinotecán (descritos más adelante en este capítulo), las variantes en un único gen producen diferencias muy bien definidas y clínicamente importantes en la respuesta al fármaco. Sin embargo, estos ejemplos de gran magnitud de efecto son la excepción por dos razones. En primer lugar, incluso dentro de un solo gen, es posible una amplia gama de polimorfismos (promotor, codificación, no codificación, completamente inactivante o muy poco modificado). Cada polimorfismo puede producir un efecto diferente en la función del gen y, por tanto, afectar diferencialmente un rasgo medido. En segundo lugar, incluso si las designaciones de recesivo, codominante y dominante son informativas para un gen dado, su utilidad para describir la variabilidad genética que subyace a la variabilidad en el fenotipo de la respuesta al fármaco disminuye porque la variabilidad es a menudo multigénica.

Tipos de variantes genéticas

Los principales tipos de variación de secuencia son los *polimorfismos de un solo nucleótido* (SNP, a veces denominados *variantes de nucleótido único*, SNV), y las *inserciones* o *deleciones*, que pueden variar en tamaño desde

Abreviaturas

ABCB1: (*multidrug resistance transporter [P-glycoprotein]*) Transportador de resistencia a múltiples fármacos (P-glucoproteína)
ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina
ADR: (*adverse drug reaction*) Reacción adversa al medicamento
AUC: (*area under the curve*) Área bajo la curva
CBS: (*cystathionine β-synthase*) Cistationina β-sintasa
CF: (*cystic fibrosis*) Fibrosis quística
CNV: (*copy number variation*) Variación en el número de copia
cSNP: (*coding SNP*) Codificación SNP
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
EGFR: (*epidermal growth factor receptor*) Receptor del factor de crecimiento epidérmico
EMR: (*electronic medical record*) Registro médico electrónico
FDA: (*U.S. Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
FH: (*familial hypercholesterolemia*) Hipercolesterolemia familiar
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
G6PD: (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) Glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
GST: (*glutathione-S-transferase*) Glutatión S transferasa
***GSTM1*:** (*glutathione-S-transferase M1*) Glutatión S transferasa M1
GWAS: (*genome-wide association study*) Estudio de asociación de genoma completo
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de inmunodeficiencia humana
HMG-CoA: (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) 3 hidroxi 3 metilglutaril coenzima A
5HT: (*5-hydroxytryptamine, serotonin*) 5 hidroxitriptamina, serotonina
Indels: (*insertions or deletions*) Inserciones o deleciones
INR: (*International Normalized Ratio*) Índice internacional normalizado
iPSC: (*induced pluripotent stem cell*) Célula madre pluripotente inducida
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteínas de baja densidad
MAF: (*minor allele frequency*) Frecuencia del alelo menor
MDR1: (*multidrug resistance protein 1*) Proteína 1 de resistencia a múltiples fármacos
mRNA: (*messenger RNA*) ARN mensajero
MTHFR: (*methylenetetrahydrofolate reductase*) Metilentetrahidrofolato reductasa
nsSNP: (*nonsynonymous SNP*) SNP no sinónimo
PharmGKB: (*pharmacogenomics knowledgebase*) Base de conocimiento de farmacogenómica
PheWAS: (*phenome-wide association study*) Estudio de asociación de todo el fenómeno
PM: (*poor metabolizer*) Metabolizador pobre
RCT: (*randomized clinical trial*) Ensayo clínico aleatorio
SNP: (*single-nucleotide polymorphism*) Polimorfismo de nucleótido simple
SNV: (*single-nucleotide variant*) Variante de un solo nucleótido
sSNP: (*synonymous or sense SNP*) SNP sinónimo o sentido
TPMT: (*thiopurine methyltransferase*) Tiopurina metiltransferasa
TYMS: (*thymidylate synthase*) Timidilato sintasa
UDP: (*uridine diphosphate*) Uridina difosfato
UGT: (*UDP-glucuronosyltransferase*) UDP glucuronosiltransferasa
UTR: (*untranslated región*) Región no traducida
***VKORC1*:** (*vitamin K epoxide reductase*) Vitamina K epóxido reductasa

un solo nucleótido hasta un cromosoma entero; los más pequeños generalmente se denominan indels, y los más grandes se les llama CNV. Los SNP son mucho más comunes que los indels o CNVs (figura 7-1). El término *polimorfismo* se aplicaba anteriormente a variantes que se producen a una frecuencia superior a 1%. Sin embargo, la aplicación de la secuenciación del genoma a grandes números de sujetos ha dejado en claro que cada individuo tiene más de 10 millones de sitios en su genoma en los

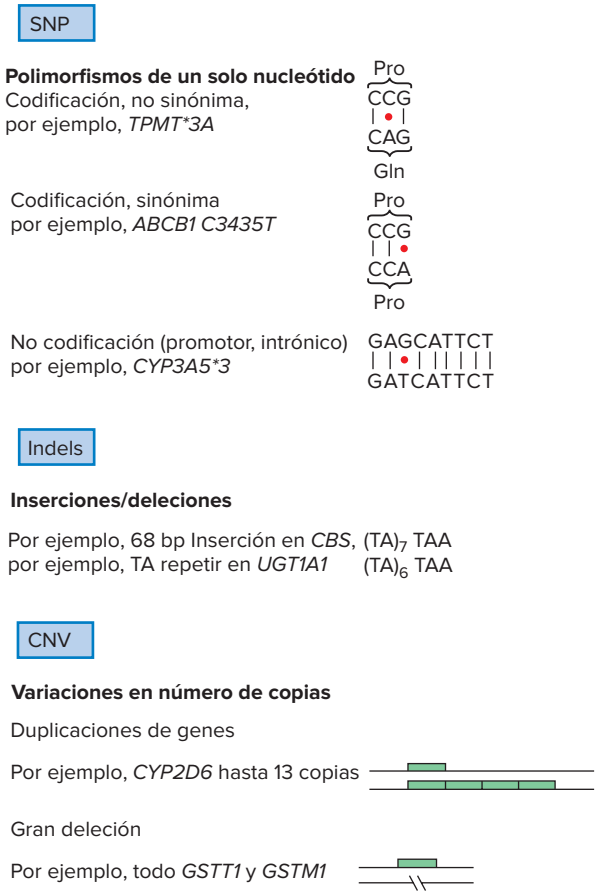


Figura 7-1 ***Mecanismos moleculares de polimorfismos genéticos.*** Las variantes genéticas más comunes son las sustituciones de SNP. La codificación de SNP no sinónimas da como resultado una sustitución de nucleótidos que cambia el codón de aminoácidos (aquí prolina a glutamina), que podría cambiar la estructura de la proteína, la estabilidad o las afinidades del sustrato o introducir un codón de terminación. La codificación sinónima de SNP no cambia el codón de aminoácidos, pero puede tener consecuencias funcionales (estabilidad de la transcripción, corte y empalme). Los SNP no codificadores pueden estar en promotores, intrones u otras regiones reguladoras que pueden afectar la unión del factor de transcripción, de los potenciadores, la estabilidad de la transcripción o el corte y empalme. El segundo tipo principal de polimorfismo son indels. Los indels de SNP pueden tener los mismos efectos que las sustituciones de SNP: repeticiones cortas en el promotor (que pueden afectar la cantidad de transcripción) o indels que agregan o restan aminoácidos. Los CNV involucran grandes segmentos de DNA genómico que pueden involucrar duplicaciones génicas (replicación genética heredada del gen germinal que causa mayor expresión y actividad de proteínas), deleciones génicas que resultan en la falta completa de producción de proteínas o inversiones de los genes que pueden alterar la función del gen. Todos estos mecanismos han sido implicados en el polimorfismo farmacogenético común de la línea germinal.

que difieren de alguna secuencia de referencia (es decir, ~1 variante por 1 000 pares de bases). Si bien algunos de éstos son "comunes" (>1% de frecuencia), la gran mayoría son mucho más raros. Para variantes raras claramente asociadas con una enfermedad genética, también se puede usar el término mutación, pero puede ser difícil distinguir entre una variante muy rara y una mutación. Bases de datos basadas en la web disponibles públicamente (p. ej., http://gnomad.broadinstitute.org) agregan datos de secuencia en decenas de miles de sujetos y resaltan que los MAF pueden variar notablemente entre ancestros (discutido más adelante), y que para la gran mayoría de variantes es mucho menor que 1%.

Los SNP en la región de codificación se denominan *cSNP* y se clasifican además como *no sinónimo* (cambiando la secuencia de aminoácidos codificada) o *sinónimos* (o *sentido*, sin cambios de aminoácidos). Una sustitución de nucleótidos en un nsSNP que cambia el codón de aminoácidos (p. ej., prolina [CCG] a glutamina [CAG]) puede como resultado cambiar la estructura de la proteína, la estabilidad o las afinidades del sustrato. Hay 64 codones de trinucleótidos y sólo 20 aminoácidos, por lo que codones múltiples codifican el mismo aminoácido. A menudo, las sustitucio-

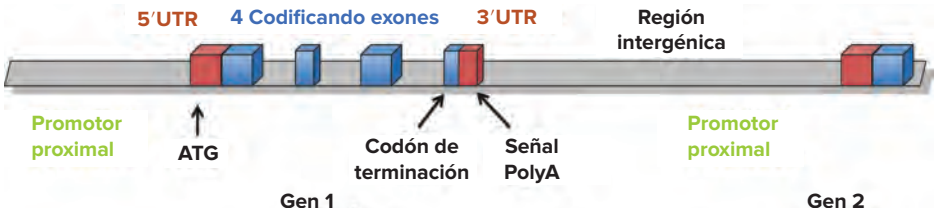


Figura 7-2 *Nomenclatura de regiones genómicas.*

nes del tercer par de bases, denominado posición de oscilación, en un codón con 3 pares de bases, como la sustitución G a A en la prolina (CCG → CCA), no alteran el aminoácido codificado. Hasta aproximadamente 10% de los SNP muestran más de dos alelos posibles (p. ej., una C puede reemplazarse por una A o una G), de modo que el mismo sitio polimórfico puede asociarse con sustituciones de aminoácidos en algunos alelos pero no en otros. Como se discute en el material que sigue, la evaluación de las consecuencias funcionales de nsSNP puede ser desafiante. Los SNP que introducen un codón de terminación prematuro e indels pequeños en una región codificante que interrumpen el marco de lectura abierto y de ese modo introducen secuencias de proteína 3′ anormales a menudo con codones de terminación temprana, se denominan variantes sin sentido, y se cree que son más propensos a mostrar función proteica anormal.

Los *polimorfismos sinónimos* han contribuido a un rasgo fenotípico. Un ejemplo es un polimorfismo en *ABCB1*, que codifica MDR1 (también denominada P-glucoproteína), una bomba de eflujo que interactúa con muchos fármacos utilizados clínicamente. En *MDR1*, un polimorfismo sinónimo, C3435T, se asocia con diversos fenotipos, y algunas pruebas indican que uno de los RNAm resultantes se traduce a un ritmo más lento, lo que altera el plegamiento de la proteína, su inserción en la membrana y, por tanto, su interacción con medicamentos (Kimchi-Sarfaty *et al.*, 2007).

La gran mayoría (>97-99%) del DNA humano es no codificante, y las funciones reguladoras de las secuencias no codificantes sólo se están definiendo ahora. Los polimorfismos en las regiones no codificadoras pueden ocurrir en las regiones 3′ y 5′ no traducidas, en regiones promotoras o potenciadoras, en regiones intrónicas, o en regiones grandes entre genes, regiones intergénicas (para la guía de nomenclatura, véase la figura 7-2). Se cree que los SNP no codificantes en las secuencias promotoras o potenciadoras alteran la unión del DNA a las proteínas reguladoras para afectar la transcripción. Los 3′ SNP pueden alterar la unión de microRNA que afectan la estabilidad de la transcripción. Los SNP que no codifican también pueden crear sitios de corte y empalme de intrones y exones alternativos, y la transcripción alterada puede tener menos o más exones, o exones más cortos o más largos, que la transcripción de tipo salvaje. Los grandes consorcios están definiendo las funciones del DNA no codificante: el proyecto ENCODE identifica elementos funcionales (potenciadores, promotores, etc.) en las secuencias del genoma; y GTEx relaciona la variación de la secuencia del genoma con la variabilidad específica del tejido en la expresión génica (ENCODE Project Consortium, 2012; GTEx Consortium, 2015).

Al igual que los SNP, los indels pueden ser repeticiones cortas en el promotor (lo que puede afectar la cantidad de la transcripción) o inserciones/deleciones que suman o restan aminoácidos en la región de codificación. El número de repeticiones TA en el promotor *UGT1A1* afecta la expresión cuantitativa de esta importante glucuronosiltransferasa en el hígado; el alelo más común tiene seis repeticiones y la variante de siete repeticiones (*UGT1A1*28*) disminuye la expresión de *UGT1A1*. La frecuencia del alelo *28 es de hasta 30%, con hasta 10% de sujetos (dependiendo de la ascendencia) siendo homocigotos. La disminución de la transcripción de *UGT1A1* puede modular las acciones del fármaco como se describe más adelante en el capítulo y también representa una forma común de hiperbilirrubinemia leve (síndrome de Gilbert, véanse la tabla 6-3 y la figura 6-7).

Las CNV parecen suceder en aproximadamente 10% del genoma humano y en un estudio representaron cerca de 18% de la variación genética detectada en la expresión de aproximadamente 15 000 genes en líneas celulares de linfoblastoides (Stranger *et al.*, 2007). El fenotipo metabolizador CYP2D6 ultrarrápido surge como resultado de la(s) duplicación (duplicaciones) de *CYP2D6*, y se han descrito individuos con más de 10 copias funcionales del gen. Un polimorfismo *GSTM1* común es causado por una deleción grande (50 kb), y el alelo nulo tiene una frecuencia de población de 30-50%. Los estudios bioquímicos indicaron que los hígados de individuos homocigóticos nulos tienen sólo aproximadamente 50% de la capacidad de conjugación del glutatión que aquellos con al menos una copia del gen *GSTM1*.

Un *haplotipo*, una serie de alelos vinculados encontrados en un *locus* en un cromosoma, especifica la variación de la secuencia de DNA en un gen o región de un gen en un cromosoma. Por ejemplo, considere dos SNP en *ABCB1*. Un SNP es una sustitución de pares de bases T a A en la posición 3421, y el otro es un cambio de C a T en la posición 3435. Los haplotipos posibles serían $T_{3421}C_{3435}$, $T_{3421}T_{3435}$, $A_{3421}C_{3435}$ y $A_{3421}T_{3435}$. Para cualquier gen, los individuos tendrán dos haplotipos, uno de origen materno y otro de origen paterno. Un haplotipo representa la constelación de variantes que se producen juntas para el gen en cada cromosoma. En algunos casos, esta constelación de variantes, en lugar de la variante individual o el alelo, puede ser funcionalmente importante. En otros, sin embargo, una sola variante también puede serlo, sin importar la presencia de otras variantes vinculadas dentro del (de los) haplotipo(s).

El *desequilibrio del ligamiento* es el término utilizado para describir la situación en la que los genotipos en los dos *loci* no son independientes entre sí. Con el desequilibrio del ligamiento completo, el genotipo en un sitio es un predictor perfecto del genotipo en el sitio vinculado. Los patrones de desequilibrio del ligamiento son específicos de la población, y a medida que se produce la recombinación, el desequilibrio del ligamiento entre dos alelos se desintegrará y se producirá el equilibrio del ligamiento. El desequilibrio del ligamiento ha permitido estudios de asociación de todo el genoma porque el genotipado en un pequeño número de SNP ("SNPs de etiqueta") en el desequilibrio del ligamiento con muchos otros puede capturar la variación común entre las regiones.

Diversidad ancestral

Los polimorfismos difieren en sus frecuencias dentro de las poblaciones humanas y han sido clasificados como cosmopolitas o específicos de la población (o raza y etnia). Los *polimorfismos cosmopolitas* son aquellos polimorfismos presentes en todos los grupos étnicos y es probable que sean antiguos, surgidos antes de las migraciones de humanos desde África, aunque las frecuencias actuales pueden diferir entre los grupos ancestrales. La presencia de *polimorfismos ancestrales específicos* es consistente con el aislamiento geográfico de poblaciones humanas. Estos polimorfismos probablemente surgieron en poblaciones aisladas y luego alcanzaron cierta frecuencia porque son ventajosos de alguna manera (selección positiva) o neutrales para una población. Los individuos descendientes de múltiples ancestros pueden mostrar estructuras de haplotipos y frecuencias alélicas intermedias entre sus padres. En Estados Unidos, los afroamericanos tienen el mayor número de polimorfismos específicos de la población (y los bloques de haplotipos más pequeños) en comparación con los estadounidenses de origen europeo, los mexicoamericanos y los asiaticoamericanos.

Consideraciones del diseño del estudio farmacogenético

Hay muchas consideraciones importantes para la realización de un experimento diseñado para identificar las fuentes de variación genética que contribuyen a las respuestas variables a los fármacos. Éstos incluyen material a estudiar (p. ej., células, órganos, sujetos humanos); los antecedentes genéticos de los sujetos; la presencia de factores de confusión como la dieta o condiciones experimentales variables; la selección de las variantes que se estudiarán (que van desde un solo SNP candidato de alta probabilidad hasta enfoques "agnósticos" que interrogan al genoma completo); los métodos usados para genotipado y control de calidad; consideraciones de análisis estadístico, incluidas las estimaciones de la magnitud del efecto y la consideración de ascendencia; y la replicación de los resultados.

Rasgos farmacogenéticos

Un *rasgo farmacogenético* es cualquier rasgo medible o discernible asociado con un medicamento. Algunos rasgos reflejan el efecto beneficioso o adverso de un medicamento en un paciente; la disminución de la presión sanguínea o la reducción del tamaño del tumor son ejemplos. Éstos tienen

la desventaja de que reflejan muchas influencias genéticas y no genéticas, pero la ventaja de que indican los efectos clínicos de un medicamento. Otros rasgos representan "endofenotipos" de respuesta a fármacos, medidas que pueden reflejar más directamente la acción de un fármaco en un sistema biológico y, por tanto, ser más susceptibles de estudio genético, pero pueden eliminarse de todo el paciente o de toda una población. Los ejemplos de estos últimos incluyen actividad enzimática, niveles de fármaco o metabolito en plasma u orina, o cambios inducidos por fármacos en los patrones de expresión génica.

Se puede inferir una variante de un fenotipo de metabolizador de fármaco a partir de los datos del genotipo o, en algunos casos, directamente medido administrando un "fármaco de sonda" (que se cree que se metaboliza por una vía única) y midiendo las concentraciones del fármaco y del metabolito. Por ejemplo, un método para determinar el estado del metabolizador de *CYP2D6* es medir la proporción urinaria del fármaco padre al metabolito después de una dosis oral única del sustrato de *CYP2D6* dextrometorfano. De forma similar, la mefenitoína puede usarse como un fármaco sonda para el fenotipo metabolizador *CYP2C19*. Una advertencia importante es que otros medicamentos pueden interferir con esta evaluación: si el dextrometorfano se administra con un inhibidor potente de *CYP2D6*, como quinidina o fluoxetina, el fenotipo puede ser consistente o una "fenocopia del genotipo metaboglizador pobre", incluso aunque el sujeto porta alelos de *CYP2D6* de tipo salvaje. En este caso, la asignación de un fenotipo metabolizador lento *CYP2D6* no sería precisa. Otro endofenotipo farmacogenético, la prueba de aliento de eritromicina (para actividad de CYP3A), a veces puede ser inestable dentro de un sujeto, lo que indica que el fenotipo está muy influido por factores no genéticos o multigénicos. La *mayoría de los rasgos farmacogenéticos son multigénicos más que monogénicos* (figura 7-3), y se está haciendo un esfuerzo considerable para identificar los polimorfismos importantes que influyen en la variabilidad de la respuesta al fármaco.

Genotipado

La mayoría de los métodos de genotipado utilizan DNA extraído de las células somáticas y diploides, generalmente glóbulos blancos o células bucales. Este DNA de la "línea germinal" es extremadamente estable si se extrae y se almacena de manera adecuada, y la secuencia de DNA generalmente es (aunque no del todo) invariante a lo largo de la vida de un individuo. Cualquier resultado de genotipado debe estar sujeto a un control de calidad estándar y riguroso, que puede incluir la inspección de datos experimentales del genotipado de origen, la exclusión de SNP con una tasa de fallo de genotipificación elevada, la exclusión de sujetos en los que muchos análisis de SNP fallaron, la evaluación del equilibrio de Hardy Weinberg y la verificación de ausencia de subestructura importante (p. ej., muchos individuos relacionados) en un estudio de población general. El equilibrio de Hardy Weinberg se mantiene cuando el apareamiento dentro de una población es aleatorio y no existe un efecto de selección natural sobre la variante. Tales suposiciones se describen matemáticamente cuando las proporciones de la población que se observa que son homocigóticas para el genotipo de la variante (q^2), homocigóticas para el genotipo de tipo salvaje (p^2) y heterocigóticas ($2*p*q$) no son significativamente diferentes a las de las frecuencia predicha de alelos generales (p = frecuencia del alelo de tipo salvaje, q = frecuencia del alelo variante) en la población. Una desviación del equilibrio de Hardy Weinberg (es decir, de la regla de que $p^2 + 2pq + q^2 = 1$) sugiere una desventaja de supervivencia específica para un genotipo particular o un genotipado u otro error experimental.

El gen candidato frente a los amplios enfoques genómicos

Un estudio del gen candidato usa lo que se conoce acerca de un fármaco (p. ej., su metabolismo, transporte o mecanismo de acción) para probar la hipótesis de que las variantes en los genes subyacentes son causas de los fenotipos con respuestas variables al fármaco. Se pueden elegir variantes porque son comunes, conocidas (o pensadas) para ser funcionales, o etiquetar bloques de haplotipos. Después de desarrollar los ensayos para un conjunto de tales variantes, se usan métodos estadísticos para relacionar el genotipo con el fenotipo. Existen varias bases de datos que contienen información sobre polimorfismos en genes humanos (tabla 7-1); estas bases de datos permiten al investigador buscar por genes para polimorfismos informados. Algunas de las bases de datos, como PharmGKB, incluyen datos fenotípicos y genotípicos.

Enfoques "agnósticos" a gran escala

Si bien el enfoque del gen candidato tiene el atractivo intuitivo de que se estudian las vías conocidas de respuesta al fármaco, tiene el inconveniente de buscar sólo en regiones de actividad biológica conocida. De hecho, los estudios genéticos candidatos para la susceptibilidad a enfermedades comunes tienen una tasa notablemente alta de fracaso al ser replicados, y esto se ha atribuido a la ingenuidad sobre la naturaleza poligénica de la mayoría de los rasgos, tamaños pequeños con bajo poder y una "maldición ganadora" en la que sólo los resultados positivos se publican (Ioannidis *et al.*, 2001). Se ha argumentado que, a diferencia de los estudios de

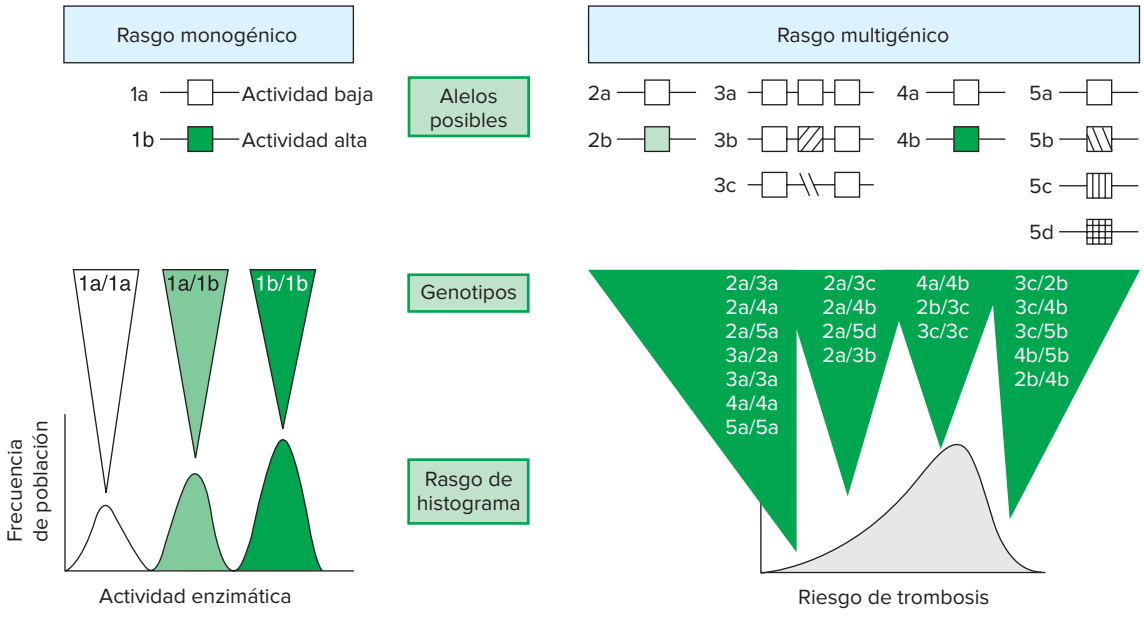


Figura 7-3 ***Rasgos farmacogenéticos monogénicos frente a multigénicos.*** Posibles alelos para un rasgo monogénico (*arriba a la izquierda*), en el que un único gen tiene un alelo de baja actividad (*1a*) y uno de alta actividad (*1b*). La distribución de frecuencia poblacional de un rasgo monogénico (*abajo a la izquierda*), aquí representada como actividad enzimática, puede exhibir una distribución de frecuencia trimodal entre baja actividad (homocigosidad para *1a*), actividad intermedia (heterocigoto para *1a* y *1b*) y alta actividad (homocigosidad para *1b*). Esto se contrasta con rasgos multigénicos (p. ej., una actividad influida por hasta cuatro genes diferentes: 2 a 5), cada uno de los cuales tiene dos, tres o cuatro alelos (*a* hasta *d*). El histograma de población para la actividad es unimodal sesgado, sin diferencias claras entre los grupos genotípicos. Múltiples combinaciones de alelos que codifican baja actividad y alta actividad en varios de los genes pueden traducirse en fenotipos de actividad baja, media y alta.

TABLA 7-1 Bases de datos que contienen información sobre la variación genética humana

NOMBRE DE LA BASE DE DATOS	URL (AGENCIA)	DESCRIPCIÓN DE CONTENIDOS
Pharmacogenomics Knowledge-base (PharmGKB)	www.pharmgkb.org (red de investigación y base de datos del conocimiento patrocinada por los institutos nacionales de salud)	Datos de genotipo y fenotipo relacionados con la respuesta al fármaco
dbSNP	www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP (NCBI, national center for biotechnology information, centro nacional de información biotecnológica)	SNP y frecuencias
GWAS Central	www.gwascentral.org	Genotipo/asociaciones de fenotipo
Genome Aggregation Database,	www.gnomad.broadinstitute.org	Variantes identificadas por secuenciación >120 000 exomes y >15 000 genomas completos
Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM)	www.ncbi.nlm.nih.gov/omim	Genes humanos y desórdenes genéticos
University of California Santa Cruz (UCSC) Genome Browser	http://genome.ucsc.edu	Secuencia del genoma humano; alelos variantes
GTEx	www.gtexportal.org/home/	Genética de la expresión génica
Broad Institute Software	www.broadinstitute.org/data-software-and-tools	Herramientas de software para el análisis de estudios genéticos

enfermedades comunes, el precedente ha demostrado que las respuestas a los fármacos pueden reflejar gran magnitud de efecto de un pequeño número de genes, pero estas limitaciones deben tenerse en cuenta en la realización de estos estudios.

Un enfoque alternativo al del gen candidato es un GWAS, en el que los genotipos en más de 500 000 sitios de SNP (generalmente marcando bloques de haplotipos en el genoma) se comparan a través de un rasgo continuo o entre casos y controles (p. ej., aquellos con o sin un tratamiento respuesta o una ADR). Un GWAS requiere un gran número de sujetos, debe considerar los enfoques estadísticos apropiados para minimizar los errores de tipo I (falsos positivos) y, si tiene éxito, identifica los *loci* de interés que requieren mayor investigación para identificar las variantes causales y la biología subyacente. Si bien las asociaciones identificadas por GWAS generalmente tienen tamaños de efecto modestos (razones probables <2), incluso con muy bajos valores de *P*, los GWAS farmacogenéticos brindan algunas excepciones; por ejemplo, un GWAS en 51 casos de hepatotoxicidad inducida por flucloxacilina y 282 controles identificaron SNP de riesgo en el *locus* HLA-B con una razón probable superior a 80 (Daly *et al.*, 2009). No todos los GWAS farmacogenéticos han identificado con éxito señales con esta fortaleza, pero el enfoque tiene cierta promesa y se usa cada vez más (Karnes *et al.*, 2015; Mosley *et al.*, 2015; Motsinger-Reif *et al.*, 2013; Van Driest *et al.*, 2015).

Los análisis GWAS también han proporcionado un fuerte respaldo para estudios de genes candidatos que implican variantes en *CYP2C9* y *VKORC1* con el requerimiento de dosis de warfarina (Cooper *et al.*, 2008; Takeuchi *et al.*, 2009; véanse figura 32-6 y tabla 32-2) y variantes en *CYP2C19* en la respuesta clínica al clopidogrel (Shuldiner *et al.*, 2009). Las nuevas plataformas de genotipado pueden capturar tanto variantes de regiones de codificación como etiquetas para bloques de haplotipos comunes, y la disponibilidad de cantidades crecientes de datos de secuencias permite inferencias razonables (mediante un método estadístico llamado imputación) de hasta 10 millones de genotipos de un experimento de genotipado de GWAS.

Si bien enfoques experimentales únicos pueden sugerir una relación entre las respuestas variables de los fármacos y una variante en un *locus* o gen específico, el uso de múltiples enfoques complementarios proporciona la evidencia más sólida que respalda tales relaciones. Un método es establecer que las variantes putativas de hecho muestran una función alterada en un sistema *in vitro*, como se discute en el material que sigue. Otro enfoque es integrar los datos de genotipo (por GWAS) con otras medidas a gran escala de la función del gen, como la abundancia de RNAm (transcriptómica) o proteínas (proteómica). Esto tiene la ventaja de que la abundancia de la señal puede reflejar directamente parte de la variación genética relevante. Uno de tales estudios identificó seis *loci* en los cuales la exposición a simvastatina en las líneas celulares cambió la expresión génica, y las variantes en uno de estos genes, la glicina amidinotransferasa, se asociaron con la motoxicidad por simvastatina en un ensayo clínico (Mangravite *et al.*, 2013). Sin embargo, tanto la expresión del RNAm como la de la proteína están muy influidas por la elección del tipo de tejido, que puede no estar disponible; por ejemplo, puede no ser factible obtener biopsias de tejido cerebral para estudios de toxicidad del CNS. El proyecto GTEx descrito anteriormente acopla la secuencia del genoma completo a los niveles de transcripción del RNAm a través de múltiples tejidos y podría permitir otros estudios de este tipo.

El acoplamiento a gran escala de los genotipos con los fenotipos en sistemas EMR con biobancos de DNA asociados representa otro recurso potencial para los estudios de farmacogenómica. Un enfoque interesante que utiliza tales biobancos es cambiar el paradigma de GWAS "de cabeza" y preguntar con qué fenotipo humano se asocia una variante genética particular. Este PheWAS puede usarse para replicar un resultado de GWAS o para identificar asociaciones completamente nuevas (Denny *et al.*, 2013) y se ha utilizado para "reutilizar" (sugerir nuevas indicaciones para) los fármacos comercializados (Rastegar-Mojarad *et al.*, 2015).

Estudios funcionales de polimorfismos

Una vez que se identifica un gen o un *locus* que modula un fenotipo de respuesta al fármaco, un desafío importante es establecer qué codificación o variantes reguladoras contribuyen. La genómica comparada y los estudios funcionales de polimorfismos individuales *in vitro* y en modelos animales son enfoques que se utilizan comúnmente. Los precedentes de las enfermedades mendelianas sugieren que las variantes con las mayores magnitudes de efectos potenciales son variantes raras sin sentido o variantes de sentido erróneo que alteran drásticamente los residuos conservados de modo evolutivo. Por ejemplo, los estudios de variantes en transportadores de membrana y canales iónicos sugirieron que aquellos que le otorgan el mayor cambio en la función tienen bajas frecuencias de alelos y cambian un residuo de aminoácido conservado de manera evolutiva. Estos datos indican que los SNP que alteran los residuos conservados de manera evolutiva son los más perjudiciales. Por ejemplo, la sustitución de un aminoácido cargado (Arg) por un aminoácido no polar, no cargado (Cys) es más probable que afecte a la función que la sustitución de residuos que son más similares químicamente (p. ej., Arg a Lys). Los datos también sugieren que los nsSNP raros tienen más probabilidades de alterar la función que los comunes.

El vínculo entre la enfermedad mendeliana y la variante de respuesta farmacológica se ve resaltado por el hecho de que uno de los primeros ejemplos farmacogenéticos descubiertos fue la deficiencia de G6PD, un rasgo monogénico ligado al cromosoma X que produce anemia hemolítica grave en individuos después de la ingestión de habas o varios fármacos, incluyendo muchos agentes antipalúdicos. La G6PD normalmente está presente en los glóbulos rojos y regula los niveles del glutatión antioxidante. Los antimaláricos, como la primaquina, aumentan la fragilidad de los glóbulos rojos en individuos con deficiencia de G6PD, lo que lleva a una anemia hemolítica profunda; el rasgo es más común en los afroamericanos. La gravedad del síndrome de deficiencia varía entre los individuos y está relacionada con la variante de aminoácidos en G6PD. La forma grave de la deficiencia de G6PD se asocia con cambios en los residuos que están altamente conservados a lo largo de la historia evolutiva. *La información en la tabla 7-2 sobre polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta al fármaco, al final del capítulo, se puede utilizar como guía para priorizar polimorfismos en estudios de asociación de genes candidatos.*

Con la creciente aplicación del exoma o la secuenciación del genoma completo en las poblaciones, se están identificando millones de variantes de DNA, y los métodos para establecer su función están evolucionando. En un enfoque se utilizan algoritmos computacionales para identificar sustituciones de aminoácidos potencialmente nocivas. Los métodos anteriores (p. ej., BLOSUM62, SIFT y PolyPhen) utilizan comparaciones de secuencias en múltiples especies para identificar y anotar las sustituciones, especialmente en residuos muy conservados. Enfoques más recientes usan predicciones estructurales (Kircher *et al.*, 2014) o integran predictores múltiples (p. ej., CADD). Si bien estos programas se están volviendo cada vez más sofisticados, aún no han llegado al punto en que puedan sustituir la verificación experimental.

La actividad funcional de las variantes de aminoácidos para muchas proteínas se puede estudiar de forma aislada, en ensayos celulares o en modelos animales. Un paso tradicional en el estudio celular de una variante no sinónima es aislar el gen variante o construir la variante mediante mutagénesis dirigida al sitio, expresarlo en células y comparar su actividad funcional (actividad enzimática, cinética de transporte, activación del canal iónico, etc.) a la de la proteína de referencia o a la de la forma más común (figura 7-4). En la figura 7-5 se muestra un ejemplo de cómo la combinación de estudios de población, ensayos funcionales *in vitro* y simulaciones *in silico* se pueden integrar para identificar una variante que modula el riesgo de arritmias inducidas por fármacos.

Los SNP identificados en GWAS como asociados con fenotipos clínicos, incluidos los fenotipos de respuesta a fármacos, han estado en gran medida en regiones no codificadoras. Un ejemplo del efecto funcional profundo de un SNP no codificante es proporcionado por *CYP3A5*; un SNP intrónico común no codificante en *CYP3A5* representa su expresión polimórfica en humanos. El SNP que representa la variación en la proteína CYP3A5 crea un sitio de empalme alternativo, lo que resulta no sólo

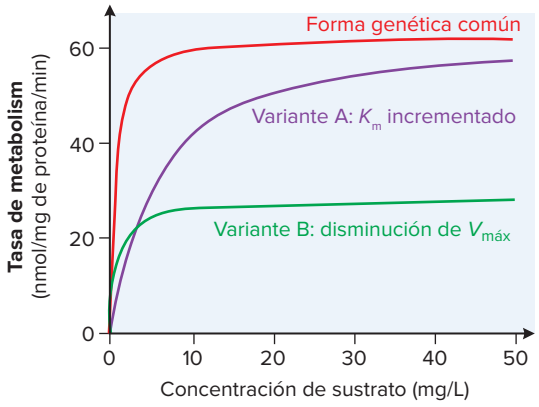


Figura 7-4 ***Curvas de concentración de dependencia simulada para la forma genética común de una enzima y dos variantes no sinónimas.*** En comparación con la forma común de la enzima, la variante A exhibe un K_m incrementado, que probablemente refleja un sitio de unión al sustrato alterado de la proteína por el aminoácido sustituido. La variante B muestra el mismo K_m que la forma común, pero una velocidad máxima reducida del metabolismo del sustrato ($V_{máx}$). Debido a que estas mediciones se realizaron en extractos de células, la $V_{máx}$ reducida puede deberse a un nivel de expresión reducido de la enzima. Si se obtuvieron datos similares con la proteína purificada, entonces la actividad reducida de la variante B podría atribuirse a una alteración estructural en la enzima que afecta su velocidad catalítica máxima, pero no su afinidad por el sustrato en estas condiciones de ensayo.

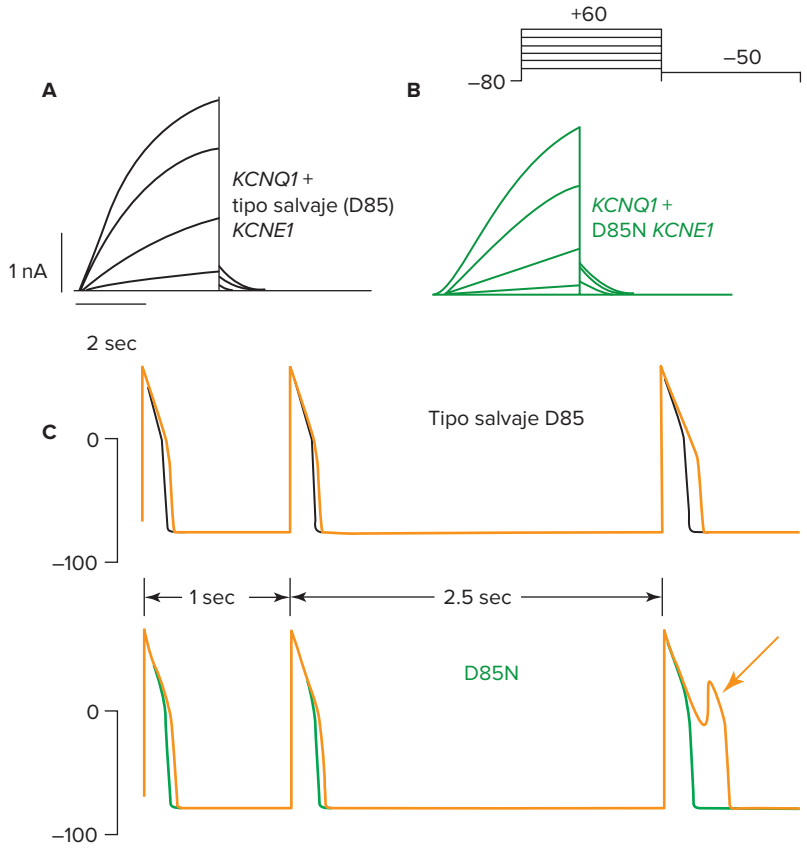


Figura 7-5 ***Evaluación funcional de una variante de canal iónico.*** Un estudio poblacional implicó un nsSNP resultando en D85N en KCNE1 como un modulador del riesgo de arritmias cuando se administran a los pacientes bloqueadores del canal KCNH2K$^+$ (Kääb *et al.*, 2012). El *KCNE1* codifica una subunidad modificadora de función para un canal de K$^+$ cardiaco diferente (codificado por *KCNQ1*), y se muestran en **A** y **B** las corrientes iónicas generadas en un rango de voltajes por coexpresión heteróloga de *KCNQ1*, más el *KCNE1* salvaje o mutante, respectivamente. Si bien hay diferencias sutiles en la cinética de activación y la amplitud de corriente general, no está claro si éstas son funcionalmente importantes. **C.** Resultados de simulaciones de potencial de acción numérica que incorporan la corriente de K$^+$ salvaje o la variante determinada experimentalmente. Al inicio del estudio (trazados negros y verdes), no hay diferencia en la duración del potencial de acción calculado. Sin embargo, cuando se superpone el bloque del fármaco del canal K$^+$ de KCNH2 y se ralentiza la velocidad de estimulación (trazados anaranjados), se observa un pospotencial arritmogénico (*flecha*) con el mutante pero no con el *KCNE1* de tipo salvaje. Tomados en conjunto, estos datos funcionales, por tanto, proporcionan apoyo para el estudio de la población. (Datos de los doctores Al George y Yoram Rudy).

en una transcripción con un exón 3 mayor sino también en la introducción de un codón de terminación temprana (figura 7-6). El alelo no funcional es más común en sujetos de ascendencia europea en comparación con los de ascendencia africana; como resultado, la actividad de *CYP3A5* es menor en individuos que expresan el SNP intrónico no codificante (es decir, para una dosis dada de un fármaco que es un sustrato de *CYP3A5*, las concentraciones del fármaco serán mayores en los europeos). El aumento de las tasas de rechazo de trasplantes en personas de ascendencia africana puede reflejar concentraciones plasmáticas disminuidas del tacrolimús, un sustrato para *CYP3A5* (la forma de actividad más alta que carece del SNP intrónico no codificante) (Birdwell *et al.*, 2012).

Dos nuevas tecnologías parecen estar a punto de revolucionar los estudios funcionales. La primera es la capacidad de generar iPSC de cualquier individuo y luego usar las células para generar tipos celulares específicos (hepatocitos, cardiomiocitos, neuronas, etc.), lo que permite estudios de la fisiología celular de ese individuo. El segundo es la edición rápida y eficiente del genoma usando CRISPR/cas9 en iPSC o en cualquier otro sistema celular (véase capítulo 3). Se están explorando múltiples aplicaciones estimulantes de la tecnología de edición del genoma, desde la generación rápida de animales genéticamente modificados hasta la curación de enfermedades genéticas en humanos. La edición del genoma mantiene la promesa de que la función de las variantes individuales de codificación o no codificación, solas o combinadas, puede evaluarse rápidamente en sistemas celulares.

Fenotipos farmacogenéticos

Los genes candidatos para la respuesta terapéutica y adversa se pueden dividir en tres categorías:

- aquellos que modifican la disposición del medicamento (*farmacocinética*).
- aquellos que alteran la función de las moléculas con las que los medicamentos interactúan para producir sus efectos beneficiosos o adversos (*receptor/objetivo*).
- aquellos que alteran el amplio *entorno biológico* en el que los medicamentos interactúan con las moléculas blanco, incluidos los cambios asociados con las enfermedades para las que se prescribe el medicamento.

Esta sección resume ejemplos importantes de cada tipo, pero no puede ser todo incluido. Los recursos basados en la web como PharmGKB

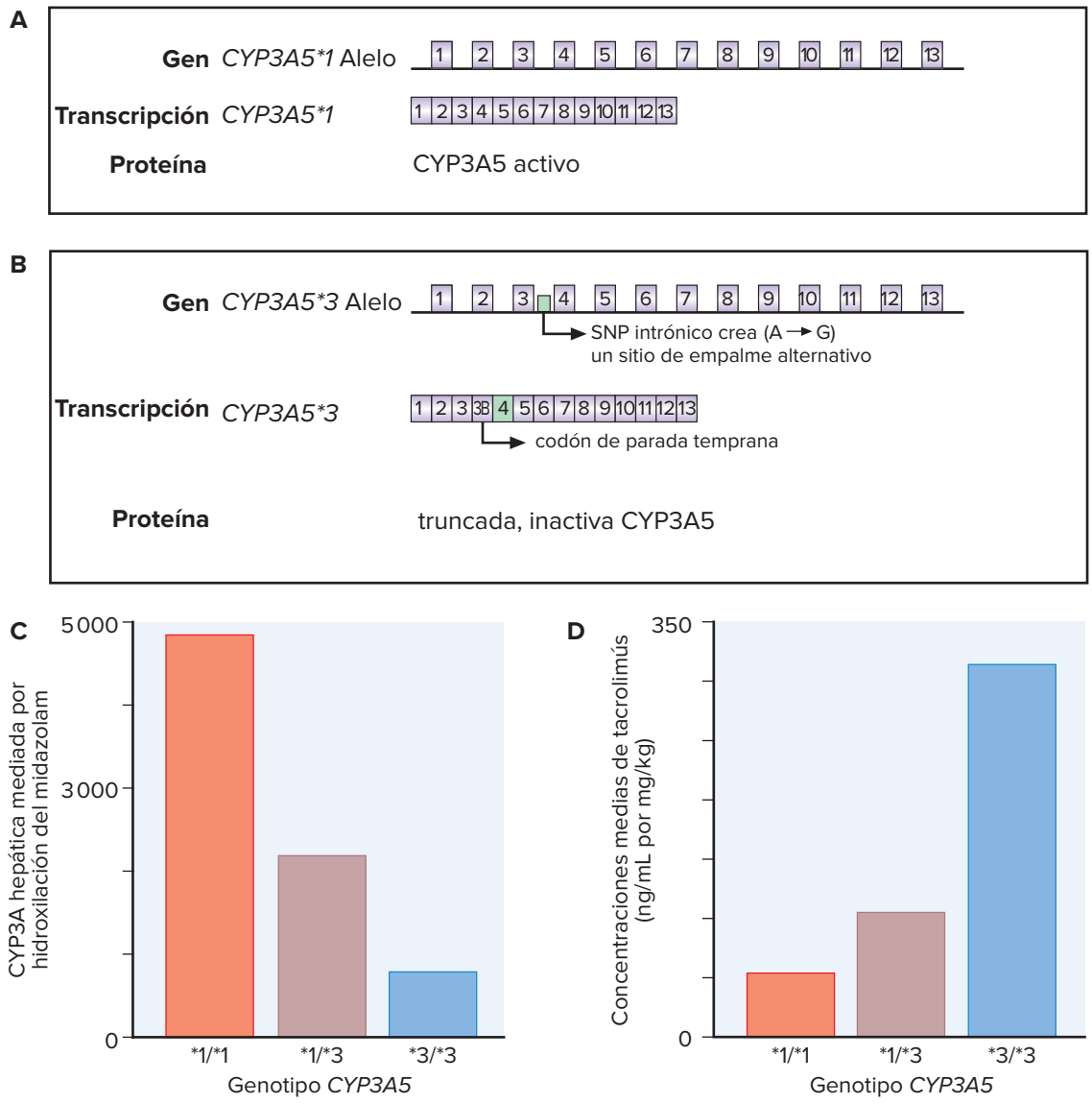


Figura 7-6 ***Un SNP intrónico puede afectar el empalme y explicar la expresión polimórfica de CYP3A5.*** Un polimorfismo común (A>G) en el intrón 3 de CYP3A5 define los genotipos asociados con el alelo de tipo salvaje CYP3A5*1 o el alelo variante no funcional CYP3A5*3. Este SNP intrónico crea un sitio de corte y empalme alternativo que da como resultado la producción de una transcripción de CYP3A5 alternativa que lleva un intrón adicional 3B (**B**), con un codón de parada temprano y la proteína *CYP3A5* truncada. El gen de tipo salvaje (más común en poblaciones africanas que caucásicas o asiáticas) da como resultado la producción de la proteína CYP3A5 activa (**A**); la variante *3 da como resultado una proteína truncada e inactiva. Por tanto, el metabolismo de los sustratos del CYP3A5 se ve disminuido *in vitro* (**C**), y las concentraciones sanguíneas de dichos sustratos (medicamentos) son más altas *in vivo* (**D**) para aquellos con el alelo *3 que el *1. (Datos de Haufroid *et al.*, 2004; Kuehl *et al.*, 2001; Lin *et al.*, 2002).

(tabla 7-1) pueden consultarse para los genes, las variantes, los medicamentos y las enfermedades específicas.

Alteraciones farmacocinéticas

La variabilidad de la línea germinal en los genes que codifican determinantes de la farmacocinética de un fármaco, en particular enzimas y transportadores metabolizantes, afecta las concentraciones del fármaco y, por tanto, es la principal determinante de las respuestas terapéutica y adversa al fármaco (al final del capítulo, véase la tabla 7-2 sobre la genética de los polimorfismos que influyen en la respuesta al fármaco). Una situación particularmente de alto riesgo es un fármaco con un estrecho margen terapéutico eliminado por una vía única: la pérdida de función en esa vía puede conducir a aumentos drásticos en las concentraciones del fármaco (y disminuciones en las concentraciones de metabolitos) con la consiguiente pérdida de eficacia y una mayor probabilidad de ADR (Roden y Stein, 2009). La pérdida de función puede ser genética o bien surgir como resultado de las interacciones de los fármacos o disfunción de los órganos excretores (p. ej., la insuficiencia renal elevará las concentraciones en el plasma de los fármacos excretados por el riñón a menos que se reduzcan las dosificaciones).

Un ejemplo es la CYP2C9 medida en el metabolismo del enantiómero S, forma más activa de la warfarina. Los individuos con la pérdida de la función del alelo *3 requieren dosis más bajas de warfarina en estado estable y tienen un mayor riesgo de hemorragia (Aithal *et al.*, 1999; Kawai *et al.*, 2014; véase también la tabla 32-2). Cuando múltiples enzimas y transportadores están involucrados en la farmacocinética de un fármaco, es poco probable que las variantes únicas produzcan grandes efectos clínicos.

Otra situación de alto riesgo es un medicamento que requiere bioactivación para lograr un efecto farmacológico. Los individuos con bioactivación aumentada o disminuida, debido a variantes genéticas o interacciones de medicamentos, están en riesgo de respuestas a los fármacos variables. El clopidogrel, bioactivado por CYP2C19, y el tamoxifeno, bioactivado por CYP2D6, son ejemplos (véanse tabla 7-2 y figura 6-3A). Los sujetos de PM homocigotos para una variante de función de pérdida común en *CYP2C19* muestran una disminución de los efectos antiplaquetarios y un aumento de la trombosis del estent durante el tratamiento con clopidogrel (Mega *et al.*, 2010; Shuldiner *et al.*, 2009). En los heterocigotos (~20%) que reciben clopidogrel, se pueden lograr efectos antiplaquetarios adecuados mediante el aumento de la dosis, mientras que en los homocigotos (2-3%) se debe utilizar un fármaco antiplaquetario alternativo porque incluso los aumentos de dosis grandes no afectan la función plaquetaria. Otras variantes de pérdida de función (notablemente *3) son comunes en las poblaciones de China y Japón. Varios inhibidores de la bomba de protones, incluyendo omeprazol y lansoprazol, son inactivados por el CYP2C19. Por tanto, los pacientes PM tienen una mayor exposición al fármaco parental activo, un mayor efecto farmacodinámico (pH gástrico más elevado) y una mayor probabilidad de curación ulcerosa que los heterocigotos u homocigotos de tipo salvaje.

Una variación de este tema es el uso de la codeína (un profármaco bioaccionado por CYP2D6 a morfina). En los PM, la analgesia está ausente. Quizás lo más importante es que se genera un exceso de morfina en los metabolizadores ultrarrápidos, y se ha notificado la muerte por paro respiratorio (Ciszkowski *et al.*, 2009). Una gran cantidad de medicamentos (estimados en 15-25% de todos los medicamentos en uso) son sustratos para CYP2D6.

La variante *UGT1A1*28*, que codifica el promotor *UGT1A1* de función reducida 7-AT mencionado previamente, se ha asociado con niveles más altos del metabolito activo SN-38 del agente quimioterapéutico del cáncer *irinotecán* (capítulo 66), y esta concentración incrementada se ha asociado con un mayor riesgo de toxicidad grave (véanse las figuras 6-6, 6-8 y 6-9).

Receptor de medicamentos/alteraciones del objetivo

La warfarina ejerce su efecto anticoagulante al interferir con la síntesis de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, y la molécula blanco con la que la warfarina interactúa para ejercer este efecto está codificada por *VKORC1*, una enzima en el ciclo de la vitamina K (figura 7-7). Las variantes raras de la región de codificación en el gen conducen a una resistencia a la warfarina parcial o total; curiosamente, estas variantes son comunes (5% de la frecuencia de alelos) en pacientes con Ashkenazi y pueden explicar las altas dosis requeridas en sujetos portadores. El promotor *VKORC1* incluye variantes comunes que modulan fuertemente su expresión; en sujetos con expresión reducida, se requieren dosis más bajas de warfarina en estado estable. Estas variantes son más comunes en sujetos asiáticos que en caucásicos o africanos. La variación heredada en *CYP2C9* y *VKORC1* representa más de 50% de la variabilidad en las dosis de warfarina necesarias para alcanzar el nivel de coagulación deseado. *VKORC1* es un ejemplo de cómo las variantes raras y comunes en los genes que codifican los objetivos fármacológicos pueden ejercer efectos importantes sobre las acciones de éstos.

En algunos casos, las variantes altamente penetrantes con profundas consecuencias funcionales pueden causar fenotipos de la enfermedad que confieren una presión negativa selectiva; variaciones más sutiles en los mismos genes se pueden mantener en la población sin causar enfermedad, pero causan variación en la respuesta al fármaco. Por ejemplo, las mutaciones raras de pérdida de función en la MTHFR causan retraso mental grave, enfermedad cardiovascular y una vida más corta. Por el contrario, el SNP 677C→T causa una sustitución de aminoácidos que se mantiene en la población a una frecuencia alta (40% de frecuencia de los alelos en la mayoría de las poblaciones blancas) y se asocia con una actividad de MTHFR modestamente inferior (~30% menos que el alelo 677C) y concentraciones moderadas pero significativamente elevadas de homocisteína en el plasma (~25% superior). Este polimorfismo no altera la far-

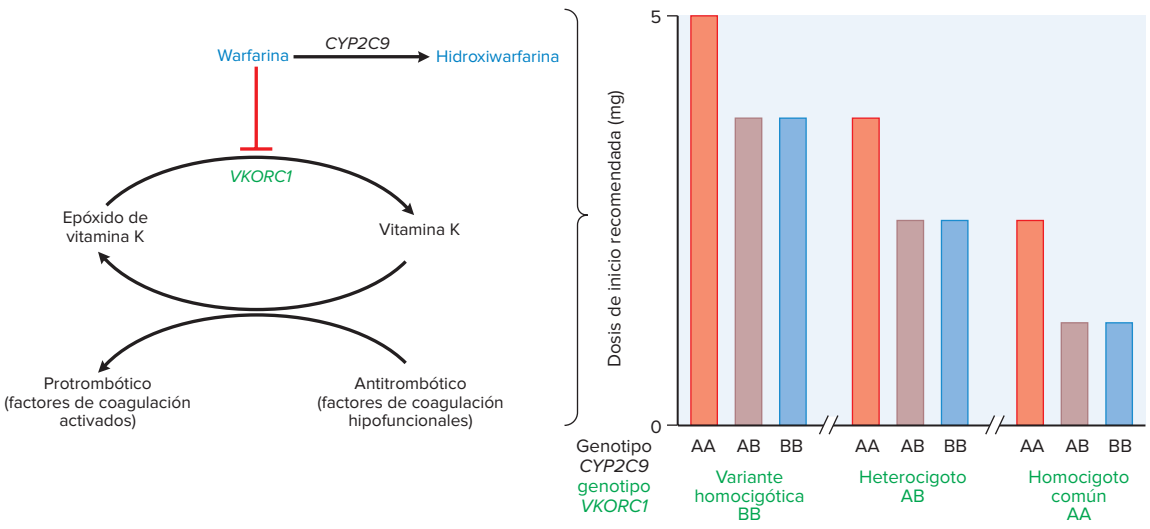


Figura 7-7 ***Farmacogenética de la administración de la warfarina.*** La warfarina es metabolizada por *CYP2C9* a metabolitos inactivos y ejerce su efecto anticoagulante en parte mediante la inhibición de *VKORC1*, una enzima necesaria para la reducción de la vitamina K inactiva a activa. Los polimorfismos comunes en ambos genes, *CYP2C9* y *VKORC1*, tienen un efecto sobre la farmacocinética y la farmacodinámica de la warfarina, respectivamente, por afectar a la población con las dosis terapéuticas medias de warfarina necesarias para mantener el grado deseado de anticoagulación (a menudo medido mediante la prueba de sangre INR) y minimizar el riesgo de muy poca anticoagulación (trombosis) o demasiada anticoagulación (sangrado). Véanse también la figura 32-6 y la tabla 32-2. (Datos de Caraco *et al.*, 2008; Schwarz *et al.*, 2008; Wen *et al.*, 2008).

macocinética del fármaco, pero parece modular la farmacodinámica al predisponer la toxicidad GI al fármaco antifolato metotrexato en receptores de trasplante de células madre.

Al igual que la warfarina, los efectos clínicos del metotrexato dependen de un número de polimorfismos que afectan el metabolismo, el transporte, los modificadores de fármacos y los objetivos farmacológicos. Varios de los objetivos directos (dihidrofolato reductasa, purina transformilasa y TYMS) también están sujetos a polimorfismos comunes. Un indel polimórfico en *TYMS* (dos frente a tres repeticiones de una secuencia de 28 pares de bases en el potenciador) afecta la cantidad de expresión de la enzima tanto en células normales como en células tumorales. El polimorfismo *TYMS* puede afectar tanto la toxicidad como la eficacia de agentes anticancerosos (p. ej., fluorouracilo y metotrexato) que se dirigen a TYMS. Por tanto, la contribución genética a la variabilidad en la farmacocinética y la farmacodinámica del metotrexato no puede entenderse sin evaluar genotipos en varios *loci* diferentes.

En la tabla 7-2, al final del capítulo, se presentan otros ejemplos de variantes de objetivos fármacológicos que afectan la respuesta del fármaco. Los polimorfismos en el receptor de la serotonina se han utilizado como predictores de la capacidad de respuesta a los antidepresivos y del riesgo general de la depresión. Los polimorfismos del receptor β-adrenérgico se han relacionado con la respuesta al asma, a los cambios en la función renal después de los inhibidores de la ACE, a la frecuencia cardiaca sinusal después de la administración de los β-bloqueadores y a la incidencia de la fibrilación auricular durante la terapia con los β-bloqueadores. El grado de disminución de LDL por las estatinas se ha relacionado con polimorfismos en HMG CoA reductasa, objetivo de las estatinas (véase capítulo 31). Los polimorfismos del canal iónico se han relacionado tanto por el gen candidato como por la secuenciación del exoma con el riesgo de arritmias cardiacas en presencia y ausencia de desencadenantes del fármaco (Kääb *et al.*, 2012; Weeke *et al.*, 2014).

Modificadores del medio biológico

El polimorfismo de MTHFR está relacionado con la homocisteinemia, que a su vez afecta el riesgo de trombosis. El riesgo de trombosis inducida por fármacos depende no sólo del uso de fármacos protrombóticos sino también de la predisposición genética y ambiental a la trombosis, que puede verse afectada por los polimorfismos de la línea germinal en *MTHFR*, factor V y protrombina. Estos polimorfismos no actúan directamente sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de los fármacos protrombóticos como los glucocorticoides, los estrógenos y la asparaginasa, pero pueden modificar el riesgo del evento fenotípico (trombosis) en presencia del fármaco. Del mismo modo, los polimorfismos en los canales iónicos (p. ej., *KCNQ1*, *KCNE1*, *KCNE2*) que no son ellos mismos los objetivos de los fármacos que prolongan los intervalos QT pueden afectar la duración del intervalo QT basal y el riesgo global de arritmias cardiacas; esto a su vez puede aumentar el riesgo de arritmias QT largas vistas con antiarrítmicos y una serie de otros fármacos "no cardiovasculares" (p. ej., antibióticos macrólidos, antihistamínicos).

Cáncer como un caso especial

El cáncer parece ser una enfermedad de inestabilidad genómica. Además de la variación subyacente en la línea germinal del huésped, las células tumorales exhiben mutaciones somáticamente adquiridas, algunas de las cuales generan proteínas cinasas mutantes que son conductoras del desarrollo del cáncer. Por tanto, la secuenciación del tumor se está convirtiendo en una atención estándar para elegir entre los medicamentos contra el cáncer en ciertos entornos (véanse los capítulos 65-68).

Por ejemplo, los pacientes con cáncer de pulmón con mutaciones activadoras en *EGFR*, que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico, muestran respuestas incrementadas al inhibidor de EGFR gefitinib (Maemondo *et al.*, 2010). Por tanto, el EGFR está alterado, y los pacientes con la mutación activante tienen, en términos de tratamiento, una categoría farmacogenética distinta de cáncer de pulmón. El anticuerpo Her2 trastuzumab puede producir miocardiopatía en todos los pacientes expuestos. Los pacientes con cáncer de mama cuyos tumores expresan el antiácido Her2 pueden beneficiarse del trastuzumab, mientras que aquellas cuyos tumores no expresan Her2 no se benefician, pero sí son susceptibles a la miocardiopatía. De manera similar, sólo los pacientes con melanoma cuyos tumores expresan el mutante BRAF V600E responden a vemurafinib; curiosamente, vemurafinib también puede ser efectivo en otros tumores (cáncer de tiroides, leucemia de células pilosas) que expresan BRAF V600E. Algunas alteraciones genéticas afectan tanto al tumor como al huésped. La presencia de dos en lugar de tres copias de un polimorfismo de repetición del potenciador de *TYMS* no sólo aumenta el riesgo de toxicidad en el hospedero sino que también incrementa la posibilidad de susceptibilidad tumoral a los inhibidores de TYMS (Evans y McLeod, 2003).

La genómica como un camino para la identificación de nuevos objetivos farmacológicos

La identificación de las vías genéticas en la fisiología normal y en la disnea puede proporcionar pistas importantes para nuevos objetivos farmacológicos. Estudios seminales de pacientes con la rara enfermedad FH identificó HMG-CoA reductasa como la enzima clave limitante de la velocidad en la biosíntesis del colesterol LDL; ahora, los inhibidores de esa enzima (las estatinas) se encuentran entre los medicamentos más eficaces y ampliamente utilizados en la terapia cardiovascular (véase el capítulo 33). La PCSK9 contribuye a la degradación de los receptores de LDL, que son responsables de eliminar el colesterol LDL de la circulación; un aumento en la actividad de PCSK9 da como resultado la reducción de la función del receptor de LDL y un aumento en el colesterol LDL. Una causa rara de FH son las mutaciones de ganancia de función en *PCSK9*. Por el contrario, el trabajo en el Estudio del Corazón de Dallas (*Dallas Heart Study*), mostró que los individuos que portaban mutaciones sin sentido en la *PCSK9* tenían valores de colesterol LDL más bajos y un menor riesgo de enfermedad arterial coronaria en comparación con los no portadores (Cohen *et al.*, 2006). Este resultado, a su vez, identificó a la PCSK9 como un posible objetivo fármacológico. En 2015, dos anticuerpos cuyo objetivo era la PCSK9, alirocumab y evolocumab, fueron aprobados por la FDA para uso clínico en FH y otros trastornos de lípidos. Estos inhibidores de PCSK9 evitan la degradación de los receptores de LDL y mejoran su reciclaje en la membrana de los hepatocitos, lo que facilita la eliminación del colesterol LDL y la reducción de los niveles de colesterol LDL en la sangre (véase la figura 33-4).

De manera similar, nuevos objetivos farmacológicos han sido identificados por el trabajo que muestra que las variantes poco frecuentes de pérdida de función en *APOC3* reducen los triglicéridos y el riesgo de enfermedad de la arteria coronaria (Stitziel *et al.*, 2014) y la pérdida de las variantes funcionales en *SLC30A8* reducen el riesgo de diabetes tipo 2 (Flannick *et al.*, 2014). Los pacientes homocigotos para variantes de pérdida de función *SCN9A* son insensibles al dolor (Cox *et al.*, 2006); los inhibidores de SCN9A podrían ser analgésicos útiles. Cientos de mutaciones en el transportador de cloruro codificadas por CFTR causan CF, pero a través de diversos mecanismos. El ivacaftor corrige parcialmente la activación anormal de ciertas variantes raras de CFTR (G551D y otros), mientras que el lumacaftor mejora la expresión de la superficie celular de la variante más común, ΔF508. El ivacaftor (Ramsey *et al.*, 2011) y la combinación ivacaftor/lumacaftor (Wainwright *et al.*, 2015) mejoran los síntomas y los resultados en pacientes con CF; ambos agentes han sido aprobados en pacientes genotipados.

Farmacogenética en la práctica clínica

La comprensión cada vez mayor de los contribuyentes genéticos a las acciones variables de los medicamentos plantea preguntas sobre cómo los proveedores de servicios de salud podrían utilizar estos datos para elegir entre los fármacos, las dosis y los regímenes de dosificación. Un enfoque es la prueba en el punto de atención, en la que el genotipo se ordena en el momento de la prescripción del medicamento; las plataformas que entregan de manera confiable los genotipos relevantes rápidamente (a menudo en menos de una hora) ahora hacen que estos enfoques sean factibles. Sin embargo, una dificultad en este enfoque es que cada medicamento requiere un ensayo por separado. Un enfoque alternativo prevé la determinación del genotipo en múltiples *loci* relevantes para las respuestas a grandes cantidades de fármacos, incorporando esta información en el EMR de cada paciente y utilizando el apoyo de las decisiones clínicas para asesorar sobre la selección y dosificación de los fármacos cuando se prescribe un fármaco relevante a un paciente con una variante genotípica. Este enfoque se está probando en varios sitios de "usuarios iniciales" (Pulley *et al.*, 2012; Rasmussen-Torvik *et al.*, 2014).

Hay varias barreras que deben abordarse si se adopta ampliamente este enfoque. En primer lugar, las pruebas que relacionan una variante con una respuesta farmacológica variable deben ser sólidas, el resultado variable debe ser clínicamente importante y debe proporcionarse alguna forma de consejo guiado genéticamente (elegir otro medicamento, elegir otra dosis, etc.). Los pares de genes de fármacos como *CYP2C19**2/clopidogrel o *CYP2C9**3/warfarina pueden clasificarse en esta categoría; el Consorcio de Implementación Farmacogenómica Clínica (*Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium*) proporciona directrices sobre dicho asesoramiento para múltiples fármacos por el genotipo (Relling y Klein, 2011). En segundo lugar, la fuerza de la evidencia que respalda una estrategia de prescripción específica del genotipo varía. El mayor nivel de evidencia proviene de los RCT, en los que se compara una estrategia de tratamiento guiada por un genotipo clínicamente importante con un es-

tándar de atención. Usando este enfoque se ha demostrado que el genotipado para HLA-B5701 elimina el riesgo de reacciones cutáneas graves (como el síndrome de Stevens-Johnson) durante el tratamiento con el agente antirretroviral abacavir (Mallal *et al.*, 2008). Varios ensayos han estudiado la utilidad del genotipo para las variantes de *CYP2C9* y *VKORC1* durante el tratamiento con warfarina. La medida del resultado principal ha sido la duración de la exposición al fármaco en el rango terapéutico durante los primeros 30-90 días de tratamiento; los resultados han sido inconsistentes, y ninguno muestra un gran efecto (Kimmel *et al.*, 2013; Pirmohamed *et al.*, 2013). Estos estudios tienen pocos episodios hemorrágicos, pero los estudios de casos y controles basados en EMR que examinan este problema han implicado variantes en CYP2C9 o CYP4F2 como los alelos de riesgo (Kawai *et al.*, 2014; Roth *et al.*, 2014). Los diseños de estudios no aleatorios son más débiles que los RCT, pero realizar un RCT para detectar subconjuntos pequeños de pacientes con variantes poco comunes puede no ser factible.

Reconocimiento: *Mary V. Relling y Kathleen M. Giacomini contribuyeron a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

TABLA 7-2 Ejemplos de polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta a los medicamentos

PRODUCTO GENÉTICO (GEN)	MEDICAMENTOS[a]	RESPUESTAS AFECTADAS
Metabolismo y transporte de medicamentos		
CYP2C9	Tolbutamida, warfarina,[a] fenitoína, antiinflamatorio no esteroideo	Efecto anticoagulante de la warfarina
CYP2C9	Mefenitoína, omeprazol, voriconazol,[a] hexobarbital, mefobarbital, propranolol, proguanil, fenitoína, clopidogrel	Respuesta de la úlcera péptica a omeprazol; eventos cardiovasculares después de clopidogrel
CYP2D6	β-bloqueadores, antidepresivos, antipsicóticos, codeína, debrisoquina, atomoxetina,[a] dextrometorfano, encainida, flecainida, fluoxetina, guanoxan, *N*-propilajmalina, perhexilina, fenacetina, fenformina, propafenona, esparteína, tamoxifeno	Disquinesia tardía de los antipsicóticos, efectos secundarios de los narcóticos, eficacia de la codeína, dosis requerida de imipramina, efecto β-bloqueador; recidiva del cáncer de mama después de tamoxifeno
CYP3A4/3A5/3A7	Macrólidos, ciclosporina, tacrolimús, bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, midazolam, terfenadina, lidocaína, dapsona, quinidina, triazolam, etopósido, tenipósido, lovastatina, alfentanilo, tamoxifeno, esteroides	Eficacia de los efectos inmunosupresores del tacrolimús
Dihidropirimidina deshidrogenasa	Fluorouracilo, capecitabina[a]	Toxicidad del 5-fluorouracilo
N-acetiltransferasa (*NAT2*)	Isoniazida, hidralazina, sulfonamidas, amonafide, procainamida, dapsona, cafeína	Hipersensibilidad a las sulfonamidas, toxicidad amonafide, lupus inducido por hidralazina, neurotoxicidad por isoniazida
Glutatión transferasas (*GSTM1, GSTT1, GSTP1*)	Varios agentes anticancerígenos	Disminución de la respuesta en el cáncer de mama, más toxicidad y peor respuesta en la leucemia mielógena aguda
Tiopurina metiltransferasa (*TPMT*)	Mercaptopurina,[a] tioguanina,[a] azatioprina[a]	Toxicidad y eficacia de la tiopurina, riesgo de un segundo cáncer
UDP-glucuronosil-transferasa (*UGT1A1*)	Irinotecán,[a] bilirrubina	Toxicidad del irinotecán
P-glucoproteína (*ABCB1*)	Productos naturales contra el cáncer, inhibidores proteasas del VIH, digoxina	Disminución de la respuesta de CD4 en pacientes infectados por VIH, disminución del AUC de digoxina, resistencia a los medicamentos en la epilepsia
UGT2B7	Morfina	Niveles plasmáticos de morfina
Transportador de aniones orgánicos (*SLC01B1*)	Estatinas, metotrexato, inhibidores de la ECA	Niveles plasmáticos de estatina, miopatía; niveles plasmáticos de metotrexato, mucositis
Catecol-*O*-metiltransferasa	Levodopa	Efecto farmacológico mejorado
Transportador de cationes orgánicos (*SLC22A1, OCT1*)	Metformina	Efectos farmacológicos y farmacocinéticos
Transportador de cationes orgánicos (*SLC22A2, OCT2*)	Metformina	Aclaramiento renal
Nuevo transportador de cationes orgánicos (*SLC22A4, OCTN1*)	Gabapentina	Aclaramiento renal
CYP2B6	Ciclofosfamida	Fallo ovárico

(*continúa*)

TABLA 7-2 Ejemplos de polimorfismos genéticos que influyen en la respuesta a los medicamentos (*continuación*)

PRODUCTO GENÉTICO (GEN)	MEDICAMENTOS[a]	RESPUESTAS AFECTADAS
Objetivos y receptores		
Enzima convertidora de angiotensina (ACE)	Inhibidores de ACE (p. ej., enalapril)	Efectos de renoprotección, hipotensión, reducción de masa ventricular izquierda, tos
Timidilato sintasa	5-Fluorouracilo	Respuesta al cáncer colorrectal
Receptor de quimioquina 5 (CCR5)	Antirretrovirales, interferón	Respuesta antiviral
Receptor β_2- adrenérgico (ADBR2)	β_2-antagonistas (p. ej., albuterol, terbutalina)	Broncodilatación, susceptibilidad a a la desensibilización para inducir agonista, efectos cardiovasculares (p. ej., aumento de la frecuencia cardiaca, índice cardiaco, vasodilatación periférica)
Receptor β_1-adrenérgico (ADBR1)	β_1-antagonistas	La presión arterial y la frecuencia cardiaca después de los β_1-antagonistas
5-Lipoxigenasa (ALOX5)	Antagonistas del receptor de leucotrienos	Respuesta al asma
Receptores de dopamina (D_2, D_3, D_4)	Antipsicóticos (p. ej., haloperidol, clozapina, tioridazina, nemonaprida)	Respuesta antipsicótica (D_2, D_3-D_4), discinesia tardía inducida por antipsicóticos (D_3) y acatisia aguda (D_3), hiperprolactinemia en mujeres (D_2)
Receptor de estrógeno α	Terapia de reemplazo hormonal de estrógeno	Colesterol de lipoproteínas de alta densidad
Transportador de serotonina (5 HTT)	Antidepresivos (p. ej., clomipramina, fluoxetina, paroxetina, fluvoxamina)	Efectos de clozapina, neurotransmisión 5HT, respuesta antidepresiva
Receptor de serotonina ($5HT_{2A}$)	Antipsicóticos	Respuesta antipsicótica a la clozapina, discinesia tardía, respuesta antidepresiva a la paroxetina, discriminación de medicamentos
HMG CoA reductasa	Pravastatina	Reducción del colesterol sérico
Vitamina K oxidorreductasa (VKORC1)	Warfarina[a]	Efecto anticoagulante, riesgo de sangrado
Receptor de hormona liberadora de corticotropina (CRHR1)	Glucocorticoides	Broncodilatación, osteopenia
Receptor de rianodina (RYR1)	Anestésicos generales	Hipertermia maligna
Modificadores		
Aducin	Diuréticos	Infarto de miocardio o apoplejías, presión arterial
Apolipoproteína E	Estatinas (p. ej., simvastatina), tacrina	La reducción de lípidos; mejora clínica en la enfermedad de Alzheimer
Antígeno leucocitario humano	Abacavir, carbamazepina, fenitoína	Reacciones hipersensibles
Deficiencia de G6PD	Rasburicasa,[a] dapsona[a]	Metemoglobinemia
Proteína de transferencia de éster de colesterilo	Estatinas (p. ej., pravastatina)	Disminución de la progresión de la aterosclerosis
Canales de iones (*HERG, KvLQT1, Mink, MiRP1*)	Eritromicina, cisaprida, claritromicina, quinidina	Mayor riesgo de *torsades de pointes* inducidos por fármacos, aumento del intervalo QT (Roden, 2003, 2004)
Metilguanina-metiltransferasa	Agentes de metilación del DNA	Respuesta del glioma a la quimioterapia
Parkin	Levodopa	Respuesta a la enfermedad de Parkinson
MTHFR	Metotrexato	Toxicidad gastrointestinal (Ulrich *et al.*, 2001)
Protrombina, factor V	Anticonceptivos orales	Riesgo de trombosis venosa
Estromelisina-1	Estatinas (p. ej., pravastatina)	Reducción de eventos cardiovasculares y repetición de angioplastia
Inosina trifosfatasa	Azatioprina, mercaptopurina	Mielosupresión
Receptor de vitamina D	Estrógeno	Densidad mineral del hueso

[a] Información sobre dosis basadas en genética, eventos adversos o pruebas añadidas a la etiqueta del medicamento aprobada por la FDA (Grossman, 2007).

Bibliografía

Aithal GP, *et al.* Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet* **1999**;*353*:717–719.

Birdwell KA, *et al.* The use of a DNA biobank linked to electronic medical records to characterize pharmacogenomic predictors of tacrolimús dose requirement in kidney transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* **2012**;*22*:32–42.

Caraco Y, *et al.* CYP2C9 genotype-guided warfarin prescribing enhances the efficy and safety of anticoagulation: a prospective randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther* **2008**;*83*:460–470.

Ciszkowski C, *et al.* Codeine, ultrarapid-metabolism genotype, and postoperative death. *N Engl J Med* **2009**;*361*:827–828.

Cohen JC, *et al.* Sequence variations in PCSK9, low LDL, and protection against coronary heart disease. *N Engl J Med* **2006**;*354*:1264–1272.

Cooper GM, *et al.* A genome-wide scan for common genetic variants with a large influence on warfarin maintenance dose. *Blood* **2008**;*112*:1022–1027.

Cox JJ, *et al.* An SCN9A channelopathy causes congenital inability to experience pain. *Nature* **2006**;*444*:894–898.

Daly AK, *et al.* HLA-B *5701 genotype is a major determinant of drug-induced liver injury due to flcloxacillin. *Nat Genet* **2009**;*41*:816–819.

Denny JC, *et al.* Systematic comparison of phenome-wide association study of electronic medical record data and genome-wide association study data. *Nat Biotechnol* **2013**;*31*:1102–1111.

ENCODE Project Consortium. An integrated encyclopedia of DNA elements in the human genome. *Nature* **2012**;*489*:57–74.

Evans WE, McLeod HL. Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effcts. *N Engl J Med* **2003**;*348*:538–49.

Flannick J, *et al.* Loss-of-function mutations in SLC30A8 protect against type 2 diabetes. *Nat Genet* **2014**;*46*:357–363.

GTEx Consortium. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) pilot analysis: multitissue gene regulation in humans. *Science* **2015**;*348*: 648–660.

Grossman I. Routine pharmacogenetic testing in clinical practice: Dream or reality? *Pharmacogenomics* **2007**;*8*:1449–1459.

Haufroid V, *et al.* The effct of CYP3A5 and MDR1 (ABCB1) polymorphisms on cyclosporine and tacrolimús dose requirements and trough blood levels in stable renal transplant patients. *Pharmacogenetics* **2004**;*14*:147–154.

Ioannidis JP, *et al.* Replication validity of genetic association studies. *Nat Genet* **2001**;*29*:306–309.

Kääb S, *et al.* A large candidate gene survey identifis the KCNE1 D85N polymorphism as a possible modulator of drug-induced *torsades de pointes*. *Circ Cardiovasc Genet* **2012**;*5*:91–99.

Karnes JH, *et al.* A genome-wide association study of heparin-induced thrombocytopenia using an electronic medical record. *Thomb Haemost* **2015**;*113*:772–781.

Kawai VK, *et al.* Genotype and risk of major bleeding during warfarin treatment. *Pharmacogenomics* **2014**;*15*:1973–1983.

Kimchi-Sarfaty C, *et al.* A "silent" polymorphism in the MDR1 gene changes substrate specificity. *Science* **2007**;*315*:525–528.

Kimmel SE, *et al.* A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med* **2013**;*369*:2283–2293.

Kircher M, *et al.* A general framework for estimating the relative pathogenicity of human genetic variants. *Nat Genet* **2014**;*46*:310–315.

Kuehl P, *et al.* Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nat Genet* **2001**;*27*:383–391.

Lin YS, *et al.* Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* **2002**;*62*: 162–172.

Maemondo M, *et al.* Gefiinib or chemotherapy for non–small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* **2010**;*362*:2380–2388.

Mallal S, *et al.* HLA-B *5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* **2008**;*358*:568–579.

Mangravite LM, *et al.* A statin-dependent QTL for GATM expression is associated with statin-induced myopathy. *Nature* **2013**;*502*:377–380.

Mega JL, *et al.* Reduced-function CYP2C19 genotype and risk of adverse clinical outcomes among patients treated with clopidogrel predominantly for PCI: a meta-analysis. *JAMA* **2010**;*304*:1821–1830.

Mosley JD, *et al.* A genome-wide association study identifis variants in KCNIP4 associated with ACE inhibitor-induced cough. *Pharmacogenomics* J **2015**.

Motsinger-Reif AA, *et al.* Genome-wide association studies in pharmacogenomics: successes and lessons. *Pharmacogenet Genomics* **2013**;*23*: 383–394.

Pirmohamed M, *et al.* A randomized trial of genotype-guided dosing of warfarin. *N Engl J Med* **2013**;*369*:2294–2303.

Pulley JM, *et al.* Operational implementation of prospective genotyping for personalized medicine: the design of the Vanderbilt PREDICT project. *Clin Pharmacol Ther* **2012**;*92*:87–95.

Ramsey BW, *et al.* A CFTR potentiator in patients with cystic fibrosis and the G551D mutation. *N Engl J Med* **2011**;*365*:1663–1672.

Rasmussen-Torvik LJ, *et al.* Design and anticipated outcomes of the eMERGE-PGx project: a multi-center pilot for pre-emptive pharmacogenomics in electronic health record systems. *Clin Pharmacol Ther* **2014**;*96*:482–489.

Rastegar-Mojarad M, *et al.* Opportunities for drug repositioning from phenome-wide association studies. *Nat Biotechnol* **2015**;*33*:342–345.

Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther* **2011**;*89*:464–467.

Roden DM. Cardiovascular pharmacogenomics. *Circulation* **2003**;*108*: 3071–3074.

Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. N *Engl J Med* **2004**;*350*:1013–1022.

Roden DM, Stein CM. Clopidogrel and the concept of high-risk pharmacokinetics. *Circulation* **2009**;*119*:2127–2130.

Roth JA, *et al.* Genetic risk factors for major bleeding in warfarin patients in a community setting. *Clin Pharmacol Ther* **2014**;*95*:636–643.

Schwarz UI, *et al.* Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* **2008**;*358*:999–1008.

Shuldiner AR, *et al.* Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effct and clinical efficy of clopidogrel therapy. *JAMA* **2009**;*302*:849–857.

Stitziel NO, *et al.* Inactivating mutations in NPC1L1 and protection from coronary heart disease. *N Engl J Med* **2014**;*371*:2072–2082.

Stranger BE, *et al.* Relative impact of nucleotide and copy number variation on gene expression phenotypes. *Science* **2007**;*315*:848–853.

Takeuchi F, *et al.* A genome-wide association study confims *VKORC1*, *CYP2C9*, and *CYP4F2* as principal genetic determinants of warfarin dose. *PLoS Genet* **2009**;*5*:e1000433.

Ulrich CN, *et al.* Pharmacogenetics of methotrexate: toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* **2001**;*9*:231–234

Van Driest SL, *et al.* Genome-wide association study of serum creatinine levels during vancomycin therapy. *PLoS One* **2015**;*10*:e0127791.

Wainwright CE, *et al.* Lumacaftor–ivacaftor in patients with cystic fibrosis homozygous for Phe508del CFTR. *N Engl J Med* **2015**;*373*: 220–231.

Weeke P, *et al.* Exome sequencing implicates an increased burden of rare potassium channel variants in the risk of drug-induced long QT interval syndrome. *J Am Coll Cardiol* **2014**;*63*:1430–1437.

Wen MS, *et al.* Prospective study of warfarin dosage requirements based on CYP2C9 and VKORC1 genotypes. *Clin Pharmacol Ther* **2008**;*84*: 83–89.

Sección II

Neurofarmacología

Capítulo 8.	Neurotransmisión: sistema nervioso motor autónomo y somático / 115
Capítulo 9.	Agonistas y antagonistas del receptor muscarínico / 149
Capítulo 10.	Agentes anticolinesterásicos / 163
Capítulo 11.	La nicotina y los agentes que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autonómicos / 177
Capítulo 12.	Agonistas y antagonistas adrenérgicos / 191
Capítulo 13.	5-hidroxitriptamina (serotonina) y dopamina / 225
Capítulo 14.	La neurotransmisión en el sistema nervioso central / 243
Capítulo 15.	Tratamiento farmacológico de trastornos de depresión y ansiedad / 267
Capítulo 16.	Farmacoterapia de la psicosis y la manía / 279
Capítulo 17.	Farmacoterapia de la epilepsia / 303
Capítulo 18.	Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central / 327
Capítulo 19.	Hipnóticos y sedantes / 339
Capítulo 20.	Opioides, analgesia y control del dolor / 355
Capítulo 21.	Anestésicos generales y gases terapéuticos / 387
Capítulo 22.	Anestésicos locales / 405
Capítulo 23.	Etanol / 421
Capítulo 24.	Trastornos del uso de drogas y adicción / 433

Capítulo 8

Neurotransmisión: sistema nervioso motor autónomo y somático

Thomas C. Westfall, Heather Macarthur y David P. Westfall

ANATOMÍA Y FUNCIONES GENERALES
- Diferencias entre nervios autónomos y somáticos
- Divisiones del sistema autónomo periférico
- Comparación entre nervios simpáticos, parasimpáticos y motores

TRANSMISIÓN NEUROQUÍMICA
- Evidencia de transmisión neurohumoral
- Pasos implicados en la neurotransmisión
- Transmisión colinérgica
- Transmisión adrenérgica

CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS
- Interferencia con la síntesis o liberación del transmisor
- Promoción de la liberación del transmisor
- Acciones agonistas y antagonistas en los receptores
- Interferencia con la destrucción del transmisor

OTROS NEUROTRANSMISORES AUTÓNOMOS
- Cotransmisión en el sistema nervioso autónomo
- Transmisión no adrenérgica, no colinérgica por purinas
- Integración de señal y modulación de respuestas vasculares por factores derivados del endotelio: NO y endotelina

Anatomía y funciones generales

El sistema nervioso autónomo, también llamado *sistema nervioso visceral, vegetativo* o *involuntario*, se distribuye ampliamente por todo el cuerpo y regula las funciones autónomas que ocurren sin un control consciente. En la periferia, consta de nervios, ganglios y plexos que inervan el corazón, los vasos sanguíneos, las glándulas, otros órganos viscerales y el músculo liso de diversos tejidos.

Diferencias entre nervios autónomos y somáticos

- Los *nervios eferentes* del sistema nervioso autónomo suministran todas las estructuras inervadas del cuerpo, excepto el músculo esquelético, al cual suministran los *nervios somáticos.*
- Las uniones sinápticas más distales en el arco reflejo autónomo se producen en los *ganglios* que están completamente *fuera del eje cerebroespinal*. Los nervios somáticos no contienen *ganglios* periféricos, y las sinapsis se encuentran completamente *dentro del eje cerebroespinal*.
- Muchos nervios autónomos forman extensos plexos periféricos; tales redes están ausentes del sistema somático.
- Los nervios autónomos posganglionares generalmente *no están mielinizados*; los nervios motores de los músculos esqueléticos están *mielinizados*.
- Cuando se interrumpen los nervios eferentes espinales, los músculos lisos y las glándulas retienen generalmente cierto nivel de actividad espontánea, mientras que los músculos esqueléticos *denervados* quedan paralizados.

Información sensorial: fibras aferentes y arcos reflejos

Las fibras aferentes de las estructuras viscerales son el primer vínculo en los arcos reflejos del sistema autónomo. Con ciertas excepciones, como los reflejos axónicos locales, la mayoría de los reflejos viscerales están mediados a través del CNS.

Fibras aferentes viscerales. La información sobre el estado de los órganos viscerales se transmite al CNS a través de dos sistemas sensoriales principales: el *sistema sensorial visceral del nervio craneal (parasimpático)* y el *sistema aferente visceral espinal (simpático)*. El sistema sensorial visceral craneal transporta fundamentalmente información mecanorreceptora y quimiosensorial, mientras que las aferentes del sistema visceral espinal transmiten principalmente sensaciones relacionadas con la temperatura y la lesión tisular de origen mecánico, químico o térmico.

La información sensorial visceral craneal ingresa al CNS por cuatro nervios craneales: los nervios trigémino (V), facial (VII), glosofaríngeo (IX) y vago (X). Estos cuatro nervios craneales transmiten información sensorial visceral desde la cara y la cabeza internas (V), lengua (gusto, VII), paladar duro y parte superior de la orofaringe (IX) y el cuerpo carotídeo, la parte inferior de la orofaringe, la laringe, la tráquea, el esófago y los órganos torácicos y abdominales (X), con la excepción de las vísceras pélvicas. Las vísceras pélvicas están inervadas por los nervios del segundo al cuarto segmento espinal sacro. Las aferentes viscerales de estos cuatro nervios craneales terminan topográficamente en el núcleo del haz solitario (STN, *solitary tract nucleus*) (Altschuler *et al.*, 1989).

Las aferentes sensoriales de los órganos viscerales también ingresan al CNS desde los nervios espinales. Aquellos que tienen que ver con la quimiorrecepción muscular pueden surgir en todos los niveles espinales, mientras que las aferentes sensoriales viscerales simpáticas surgen generalmente en los niveles torácicos, donde se encuentran las neuronas preganglionares simpáticas. Las aferentes sensoriales pélvicas de los segmentos espinales S2-S4 entran a ese nivel y son importantes para la regulación del flujo parasimpático sacro. En general, las aferentes viscerales que ingresan a los nervios espinales transmiten información relacionada con la temperatura, así como las entradas viscerales nociceptivas relacionadas con la estimulación mecánica, química y térmica. Las vías primarias tomadas por aferentes viscerales espinales ascendentes son complejas (Saper, 2002). Una característica importante de las vías ascendentes es que proporcionan colaterales que convergen con la vía sensorial visceral craneal en prácticamente todos los niveles (Saper, 2000).

Los neurotransmisores que median la transmisión de las fibras sensoriales no se han caracterizado con claridad. La sustancia P y CGRP, presentes en las fibras sensitivas aferentes, los ganglios de la raíz dorsal y el asta dorsal de la médula espinal, probablemente comuniquen estímulos nociceptivos desde la periferia hasta la médula espinal y las estructuras superiores. La SST, el VIP y la CCK también están presentes en las neuronas sensoriales (Hökfelt *et al.*, 2000). El ATP parece ser un neurotransmisor en ciertas neuronas sensoriales (p. ej., la vejiga urinaria). Las encefalinas, presentes en interneuronas de la médula espinal dorsal (dentro de la *sustancia gelatinosa*), tienen efectos antinociceptivos tanto pre como postsinápticos para inhibir la liberación de la sustancia P y disminuir la actividad de las células que se proyectan desde la médula espinal hasta los centros superiores en el CNS. Los aminoácidos excitadores glutamato y aspartato también desempeñan un papel importante en la transmisión de las respuestas sensoriales a la médula espinal. Estos transmisores y sus vías de señalización se revisan en el capítulo 14.

Conexiones autónomas centrales

Probablemente no existan centros de interacción puramente autónomos o somáticos, y se produzca una superposición extensa. Las respuestas somáticas siempre van acompañadas de respuestas viscerales y viceversa. Los reflejos autonómicos pueden ser provocados a nivel de la médula espinal. Son evidentemente demostrables en animales de experimentación o humanos con transección de la médula espinal y se manifiestan por su-

Abreviaturas

AA: (*arachidonic acid*) Ácido araquidónico
AAADC: (*aromatic L-amino acid decarboxylase*) L-aminoácido aromático descarboxilasa
α-BTX: (*α-bungarotoxin*) α-bungarotoxina
AC: (*adenylyl cyclase*) Adenililciclasa
ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
AChE: (*acetylcholinesterase*) Acetilcolinesterasa
AD: (*aldehyde dehydrogenase*) Aldehído deshidrogenasa
ADH: (*alcohol dehydrogenase*) Alcohol deshidrogenasa
anti-ChE: (*anti-cholinesterase*) Anticolinesterasa
AP: (*action potential*) Potencial de acción
AR: (*aldehyde reductase*) Aldehído reductasa
AV: (*atrioventricular*) Atrioventricular
CaM: (*calmodulin*) Calmodulina
CCK: (*cholecystokinin*) Colecistoquinina
CGRP: (*calcitonin gene–related peptide*) Péptido relacionado con el gen de calcitonina
ChAT: (*choline acetyl transferase*) Colina acetiltransferasa
CHT1: (*choline transporter*) Transportador de colina
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COMT: (*catechol-O-methyltransferase*) Catecol-*O*-metiltransferasa
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAG: (*diacylglycerol*) Diacilglicerol
DAT: (*DA transporter*) Transportador de DA
DβH: (*dopamine β-hydroxylase*) Dopamina β-hidroxilasa
DOMA: (*3,4-dihydroxymandelic acid*) Ácido 3,4-dihidroximandélico
DOPEG: (*3,4-dihydroxyphenyl glycol*) 3,4-dihidroxifenilglicol
DOPGAL: (*dihydroxyphenylglycolaldehyde*) Dihidroxifenilglicolaldehído
ENS: (*enteric nervous system*) Sistema nervioso entérico
ENT: (*extraneuronal transporter*) Transportador extraneuronal
EPI: (*epinephrine*) Epinefrina
EPP (*end-plate potential*) Potencial de la placa terminal
EPSP: (*excitatory postsynaptic potential*) Potencial postsináptico excitatorio
ET (*endothelin*) Endotelina
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GRK: (*G protein-coupled receptor kinase*) Cinasa de receptores acoplados a proteína G
GPCR: (*G protein–coupled receptor*) Receptor acoplado a la proteína G
HR: (*heart rate*) Frecuencia cardiaca
5HT: [*serotonin (5-hydroxytryptamine)*] Serotonina (5-hidroxitriptamina)
HVA: (*homovanillic acid*) Ácido homovanílico
IP3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trifosfato de inositol
IPSP: (*inhibitory postsynaptic potential*) Potencial postsináptico inhibidor
KO: (*knockout*)
mAChR: (*muscarinic acetylcholine receptor*) Receptor de acetilcolina muscarínico
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MAPK: (*mitogen-activated protein kinase*) Proteína cinasa activada por mitógeno
mepps: (*miniature end-plate potentials*) Potenciales en miniatura de la placa terminal
MOPEG: (*3-methyl,4-hydroxyphenylglycol*) 3-metil,4-hidroxifenilglicol
MOPGAL: (*monohydroxyphenylglycolaldehyde*) Monohidroxifenilglicolaldehído
nAChR: (*nicotinic ACh receptor*) Receptor nicotínico de ACh
NANC: (*nonadrenergic, noncholinergic*) No adrenérgico, no colinérgico
NE: [*norepinephrine (noradrenaline)*] Norepinefrina (noradrenalina)
NET: (*norepinephrine transporter*) Transportador de norepinefrina
NMJ: [*neuromuscular junction (of skeletal muscle)*] Unión neuromuscular (del músculo esquelético)
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NOS: (*nitric oxide synthase*) Óxido nítrico sintasa
NPY (*neuropeptide Y*) Neuropéptido Y
NSF: (*N-ethylmaleamide sensitive factor*) Factor sensible a *N*-etilmaleimida
PACAP: (*pituitary adenylyl cyclase–activating peptide*) Péptido activador de adenililciclasa hipofisaria
PG_: (*prostaglandin _, as in PGE_2*) Prostaglandina _, como en PGE_2
PK_: (*protein kinase _, as in PKA*) Proteína cinasa _, como en PKA
PL_: (*phospholipase _, as in PLA_2, PLC, etc.*) Fosfolipasa _, como en PLA_2, PLC, etcétera
PNMT: (*phenylethanolamine-N-methyltransferase*) Feniletanolamina-*N*-metiltransferasa
PTX: (*pertussis toxin*) Toxina pertussis
rNTPasa: (*releasable nucleotidase*) Nucleotidasa liberable
SA: (*sinoatrial*) Sinoatrial
SERT: (*serotonin transporter*) Transportador de serotonina
SLC: (*solute carrier*) Portador de soluto
SNAP: (*soluble NSF attachment protein, synaptosome-associated protein*) Proteína soluble de unión a NSF, proteína asociada a sinaptosoma
SNARE: (*SNAP receptor*) Receptor SNAP
SST: (*somatostatin*) Somatostatina
STN: (*solitary tract nucleus*) Núcleo del tracto solitario
TH: (*tyrosine hydroxylase*) Tirosina hidroxilasa
VAChT: (*vesicular ACh transporter*) Transportador de ACh vesicular
VAT: (*vesicle-associated transporter*) Transportador asociado a las vesículas
VIP: (*vasoactive intestinal polypeptide*) Polipéptido intestinal vasoactivo
VMA: (*vanillyl mandelic acid*) Ácido vanililmandélico
VMAT2: (*vesicular uptake transporter*) Transportador de captura vesicular

doración, alteraciones de la presión arterial, respuestas vasomotoras a los cambios de temperatura y vaciado reflejo de la vejiga urinaria, el recto y las vesículas seminales. Existen extensas ramificaciones centrales del sistema nervioso autónomo por encima del nivel de la médula espinal. Por ejemplo, la integración del control de la respiración en el bulbo raquídeo es bien conocida. El hipotálamo y el STN se consideran generalmente *loci* principales de integración de las funciones del sistema nervioso autónomo, que incluyen la regulación de la temperatura corporal, el equilibrio hídrico, el metabolismo de carbohidratos y grasas, la presión sanguínea, las emociones, el sueño, la respiración y la reproducción. Las señales se reciben a través de las vías ascendentes espinobulbares, el sistema límbico, el neoestriado, la corteza y, en menor medida, otros centros cerebrales superiores. La estimulación del STN y el hipotálamo activa las vías bulboespinales y la salida hormonal para mediar las respuestas motoras y autónomas (Andresen y Kunze, 1994) (véase capítulo 14). Los núcleos hipotalámicos que se ubican posterior y lateralmente son simpáticos en sus conexiones principales, mientras que las funciones parasimpáticas están evidentemente integradas por los núcleos de la línea media en la región del *tuber cinereum* y por los núcleos que se ubican anteriormente.

Los patrones de respuesta altamente integrados se organizan por lo general a un nivel hipotalámico e involucran componentes autónomos, endocrinos y conductuales. Se organizan respuestas con patrones más limitados a otros niveles de prosencéfalo basal, tronco encefálico y médula espinal.

Divisiones del sistema autónomo periférico

En el lado eferente, el sistema nervioso autónomo consta de dos grandes divisiones: 1) el *estímulo simpático* o *toracolumbar* y 2) el *estímulo parasimpático* o *craneosacro*. La figura 8-1 resume esquemáticamente la disposición de las partes principales del sistema nervioso autónomo periférico.

El neurotransmisor de todas las fibras autónomas preganglionares, la mayoría de las fibras parasimpáticas posganglionares y algunas fibras simpáticas posganglionares es la ACh. Algunos nervios parasimpáticos posganglionares usan el NO como neurotransmisor y se denominan *nitrérgicos* (Toda y Okamura, 2003). La mayoría de las fibras simpáticas posganglionares son *adrenérgicas*, en las que el transmisor es NE (también llamado noradrenalina). Los términos *colinérgico* y *adrenérgico* describen a las neuronas que liberan ACh o NE, respectivamente. No todos los transmisores de las fibras aferentes primarias, como los de los mecanorreceptores y quimiorreceptores del cuerpo carotídeo y el arco aórtico, se han identificado de manera concluyente. La sustancia P y el glutamato pueden mediar en muchos impulsos aferentes; ambos están presentes en altas concentraciones en la médula espinal dorsal.

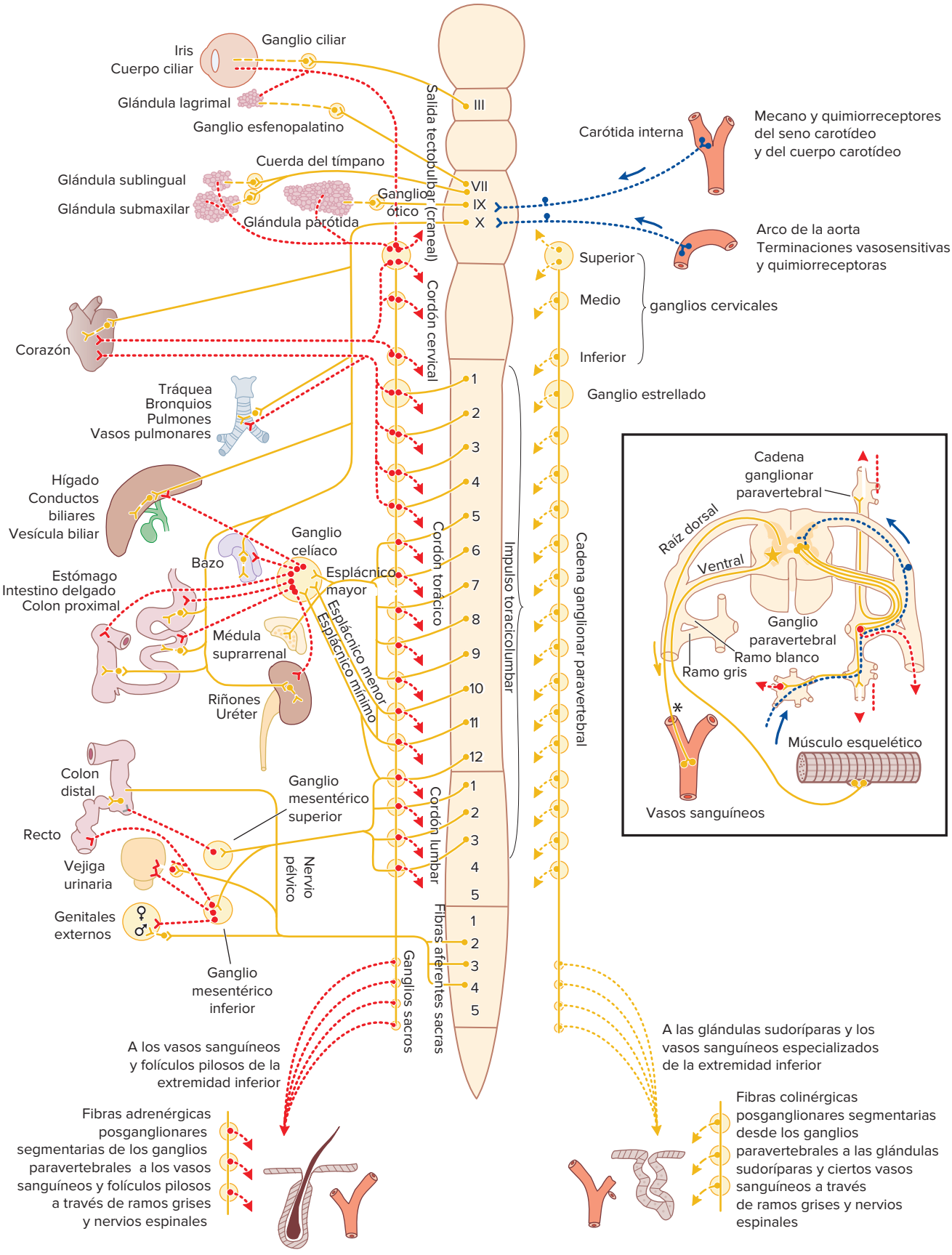


Figura 8-1 *Sistema nervioso autónomo.* Representación esquemática de los nervios autónomos y los órganos efectores con base en la mediación química de los impulsos nerviosos. Amarillo (——), colinérgico; rojo (——), adrenérgico; azul punteado (- - - - -), aferente visceral; líneas continuas, preganglionares; líneas discontinuas, posganglionares. El rectángulo de la derecha muestra los detalles más profundos de las ramificaciones de las fibras adrenérgicas en cualquier segmento de la médula espinal, la ruta de los nervios aferentes viscerales, la naturaleza colinérgica de los nervios motores somáticos al músculo esquelético y la supuesta naturaleza colinérgica de las fibras vasodilatadoras en las raíces dorsales de los nervios espinales. El asterisco (*) indica que no se sabe si estas fibras vasodilatadoras son motoras o sensoriales o dónde se encuentran sus cuerpos celulares.

Sistema nervioso simpático

Las células que dan lugar a las fibras preganglionares de la división del sistema nervioso simpático se encuentran principalmente en las columnas intermediolaterales de la médula espinal y se extienden desde el primer segmento torácico al segundo o tercer segmento lumbar. Los axones de estas células se transportan en las raíces nerviosas anteriores (ventral) y en la sinapsis, y las neuronas se encuentran en ganglios simpáticos fuera del eje cerebroespinal. Los ganglios simpáticos se encuentran en tres ubicaciones: paravertebral, prevertebral y terminal.

Los 22 pares de ganglios simpáticos paravertebrales forman las cadenas laterales a cada lado de la columna vertebral. Los ganglios están conectados entre sí por los troncos nerviosos y, a los nervios espinales, por *ramos comunicantes*. Los ramos blancos están restringidos a los segmentos del flujo toracolumbar y portan fibras preganglionares mielinizadas que salen de la médula espinal por las raíces espinales anteriores. Los ramos grises surgen de los ganglios y llevan las fibras posganglionares a los nervios espinales, para su distribución a las glándulas sudoríparas, a los músculos pilomotores y a los vasos sanguíneos del músculo esquelético y la piel. Los ganglios prevertebrales se encuentran en el abdomen y la pelvis, cerca de la superficie ventral de la columna vertebral ósea, y consisten principalmente en los ganglios celiacos (solar), mesentérico superior, aórtico renal y mesentérico inferior. Los ganglios terminales son pocos en número, se encuentran cerca de los órganos que inervan, e incluyen ganglios conectados con la vejiga urinaria y el recto y los ganglios cervicales en la región del cuello. Además, pequeños ganglios intermedios se encuentran fuera de la cadena vertebral convencional, especialmente en la región toracolumbar. Son variables en número y ubicación, pero por lo general se encuentran cerca de los ramos comunicantes y las raíces anteriores del nervio espinal.

Las fibras preganglionares que salen de la médula espinal pueden hacer sinapsis con las neuronas de más de un ganglio simpático. Sus principales ganglios de terminación no necesitan corresponder al nivel original desde el cual la fibra preganglionar sale de la médula espinal. Muchas de las fibras preganglionares del quinto al último segmento torácico pasan a través de los ganglios paravertebrales para formar los nervios esplácnicos. La mayoría de las fibras nerviosas esplácnicas no producen sinapsis hasta que alcanzan el ganglio celíaco; otras inervan directamente la médula suprarrenal.

Las fibras posganglionares que surgen de los ganglios simpáticos inervan las estructuras viscerales del tórax, el abdomen, la cabeza y el cuello. El tronco y los miembros son abastecidos por las fibras simpáticas en los nervios espinales. Los ganglios prevertebrales contienen cuerpos celulares cuyos axones inervan las glándulas y los músculos lisos del abdomen y las vísceras pélvicas. Muchas de las fibras simpáticas torácicas superiores de los ganglios vertebrales forman plexos temporales, como los plexos cardiaco, esofágico y pulmonar. La distribución simpática a la cabeza y el cuello (vasomotora, dilatadora de la pupila, secretora y pilomotora) se realiza mediante la cadena simpática cervical y sus tres ganglios. Todas las fibras posganglionares en esta cadena surgen de cuerpos celulares localizados en estos tres ganglios. Todas las fibras preganglionares surgen de los segmentos torácicos superiores de la médula espinal, ya que no hay fibras simpáticas que dejen el CNS por encima del primer nivel torácico.

Farmacológica, anatómica y embriológicamente, las células cromafines de la médula suprarrenal se asemejan a una colección de células nerviosas simpáticas posganglionares. Las fibras preganglionares típicas que liberan ACh inervan estas células cromafines, estimulando la liberación de EPI (también llamada adrenalina), a diferencia del NE liberado por las fibras simpáticas posganglionares.

Sistema nervioso parasimpático

El sistema nervioso parasimpático consiste en fibras preganglionares que se originan en el CNS y sus conexiones posganglionares. Las regiones de origen central son el mesencéfalo, el bulbo raquídeo y la parte sacra de la médula espinal. El estímulo de salida del mesencéfalo, o del *tectum*, consiste en fibras que surgen del núcleo Edinger-Westphal del tercer nervio craneal y van al ganglio ciliar en la órbita. El estímulo excedente medular consiste en los componentes parasimpáticos de los nervios craneales VII, IX y X.

Las fibras en el nervio craneal VII (facial) forman la cuerda del tímpano que inerva los ganglios que se encuentran en las glándulas submaxilar y sublingual. También forman el nervio petroso superficial mayor, que inerva el ganglio esfenopalatino. Los componentes autónomos del IX nervio craneal (glosofaríngeo) inervan los ganglios óticos. Las fibras parasimpáticas posganglionares de estos ganglios irrigan el esfínter del iris (músculo constrictor de la pupila), el músculo ciliar, las glándulas salivales y lagrimales y las glándulas mucosas de la nariz, la boca y la faringe. Estas fibras también incluyen nervios vasodilatadores a estos mismos órganos. El nervio craneal X (vago) surge en la médula y contiene fibras preganglionares, la mayoría de las cuales no producen sinapsis hasta que llegan a los muchos ganglios pequeños que yacen directamente sobre o en las vísceras del tórax y el abdomen. En la pared intestinal, las fibras vagales terminan alrededor de las células ganglionares en los plexos mientérico y submucoso. *Por tanto, en la rama parasimpática del sistema nervioso autónomo, las fibras preganglionares son muy largas, mientras que las fibras posganglionares son muy cortas*. El nervio vago también lleva un número mucho mayor de fibras aferentes (pero no fibras del dolor, aparentemente) desde las vísceras hasta la médula. El estímulo de salida parasimpático sacro consiste en axones que surgen de las células en los segmentos segundo, tercero y cuarto de la médula sacra y proceden como fibras preganglionares para formar los nervios pélvicos (*nervios erigentes*). Éstos hacen sinapsis en los ganglios terminales que se encuentran cerca o dentro de la vejiga, el recto y los órganos sexuales. Los flujos vagal y sacro proporcionan fibras motoras y secretoras a los órganos torácico, abdominal y pélvico (véase figura 8-1).

Sistema nervioso entérico

Los procesos de mezcla, avance y absorción de nutrientes en el tracto gastrointestinal se controlan localmente a través de una parte restringida del sistema nervioso periférico llamada *ENS*. El ENS comprende componentes de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático y tiene conexiones sensoriales nerviosas a través de los ganglios espinal y nodoso (véase capítulo 46 y Furness *et al.*, 2014). El ENS está involucrado en el control sensoriomotor y, por tanto, consta de neuronas sensoriales aferentes y una serie de nervios motores e interneuronas que se organizan principalmente en dos plexos nerviosos: el plexo mientérico (Auerbach) y el plexo submucoso (Meissner). El plexo mientérico, localizado entre las capas musculares longitudinales y circulares, juega un papel importante en la contracción y relajación del músculo liso GI. El plexo submucoso está involucrado en las funciones de secreción y absorción del epitelio GI, flujo sanguíneo local y actividades neuroinmunes.

Las entradas preganglionares parasimpáticas se proporcionan al tracto GI a través del nervio vago y de la pelvis. La ACh liberada de las *neuronas preganglionares* activa los nAChR en las neuronas posganglionares dentro de los ganglios entéricos. La entrada preganglionar excitatoria activa tanto las neuronas motoras excitatorias como las inhibidoras que controlan procesos tales como la contracción muscular y la secreción/absorción. Los *nervios simpáticos posganglionares* también realizan sinapsis con neuronas intrínsecas y generalmente inducen la relajación. La entrada simpática es excitatoria (contráctil) en algunos esfínteres. La información de las entradas neuronales aferentes y preganglionares a los ganglios entéricos está integrada y distribuida por una red de interneuronas. La ACh es el neurotransmisor primario que proporciona entradas de excitación entre interneuronas, pero otras sustancias como ATP (a través de receptores P2X posunión), sustancia P (por receptores NK_3) y 5HT (a través de receptores 5HT3) también son importantes para mediar en el proceso integrador a través de interneuronas.

Las capas musculares del tracto GI están doblemente inervadas por neuronas motoras excitadoras e inhibidoras, con cuerpos celulares principalmente en los ganglios mientéricos. La ACh es un neurotransmisor motor excitador primario liberado de las neuronas posganglionares. La ACh activa los receptores M_2 y M_3 en células postsinápticas para provocar respuestas motoras. Sin embargo, el bloqueo farmacológico de mAChR no bloquea toda la neurotransmisión excitadora, debido a que las neurocininas (neurocinina A y sustancia P) también se liberan por neuronas motoras excitatorias y contribuyen a la excitación postsináptica. Las neuronas motoras inhibidoras en el tracto GI regulan los eventos de motilidad tales como la acomodación, la relajación del esfínter y la relajación receptiva descendente. Las respuestas inhibitorias son provocadas por un derivado de purina (ya sea ATP o dinucleótido de adenina de β-nicotinamida) que actúa en los receptores $P2Y_1$ postsináptico y NO. Los neuropéptidos inhibidores, como VIP y PACAP, también pueden liberarse de las neuronas motoras inhibidoras en condiciones de fuerte estimulación.

En general, las neuronas motoras no inervan directamente las células del músculo liso en el tracto gastrointestinal. Las terminales nerviosas establecen conexiones sinápticas con las células intersticiales de Cajal (ICCs, *interstitial cells of Cajal*), y estas células producen conexiones eléctricas (uniones gap) con las células del músculo liso (Ward *et al.*, 2000). Por tanto, las ICC son los transductores receptivos y postsinápticos de las entradas de las neuronas motoras entéricas, y la pérdida de estas células se ha asociado con afecciones que parecen ser neuropatías. Las ICC tienen todos los principales receptores y efectores necesarios para transducir tanto neurotransmisores excitadores como inhibidores en respuestas postsinápticas (Chen *et al.*, 2007).

Comparación entre nervios simpáticos, parasimpáticos y motores

Las diferencias entre los nervios somático motor, simpático y parasimpático se muestran esquemáticamente en la figura 8-2. Para resumir:

- El *sistema simpático* se distribuye a los efectores en todo el cuerpo, mientras que la distribución *parasimpática* es mucho más limitada.
- Una *fibra simpática preganglionar* puede atravesar una distancia considerable de la cadena simpática y pasar a través de varios ganglios antes de que finalmente haga sinapsis con una neurona posganglionar; también, sus terminales hacen contacto con una gran cantidad de neuronas posganglionares. El *sistema parasimpático* tiene ganglios terminales muy cerca o dentro de los órganos inervados y generalmente está más circunscrito a sus influencias.
- Los cuerpos celulares de las *neuronas motoras somáticas* residen en el cuerno ventral de la médula espinal; el axón se divide en muchas ramas, cada una de las cuales inerva una sola fibra muscular; más de 100 fibras musculares pueden ser abastecidas por una neurona motora para formar una unidad motora. En cada NMJ, la terminal axónica pierde su vaina de mielina y forma una arborización terminal que se encuentra en aposición a una superficie especializada de la membrana muscular, denominada *placa terminal motora* (véase figura 11-3). Las señales tróficas recíprocas entre el músculo y el nervio regulan el desarrollo de la NMJ (Witzemann, 2006).
- La organización ganglionar puede diferir entre los diferentes tipos de nervios y locales. En algunos órganos inervados por la rama parasimpática, se ha sugerido una relación 1:1 entre el número de fibras preganglionares y posganglionares. En los ganglios simpáticos, una célula ganglionar puede ser suministrada por varias fibras preganglionares, y la relación de los axones preganglionares a las células ganglionares puede ser 1:20 o más; esta organización permite la descarga difusa del sistema simpático. La relación de fibras vagales preganglionares a células ganglionares en el plexo mientérico se ha estimado en 1:8 000.

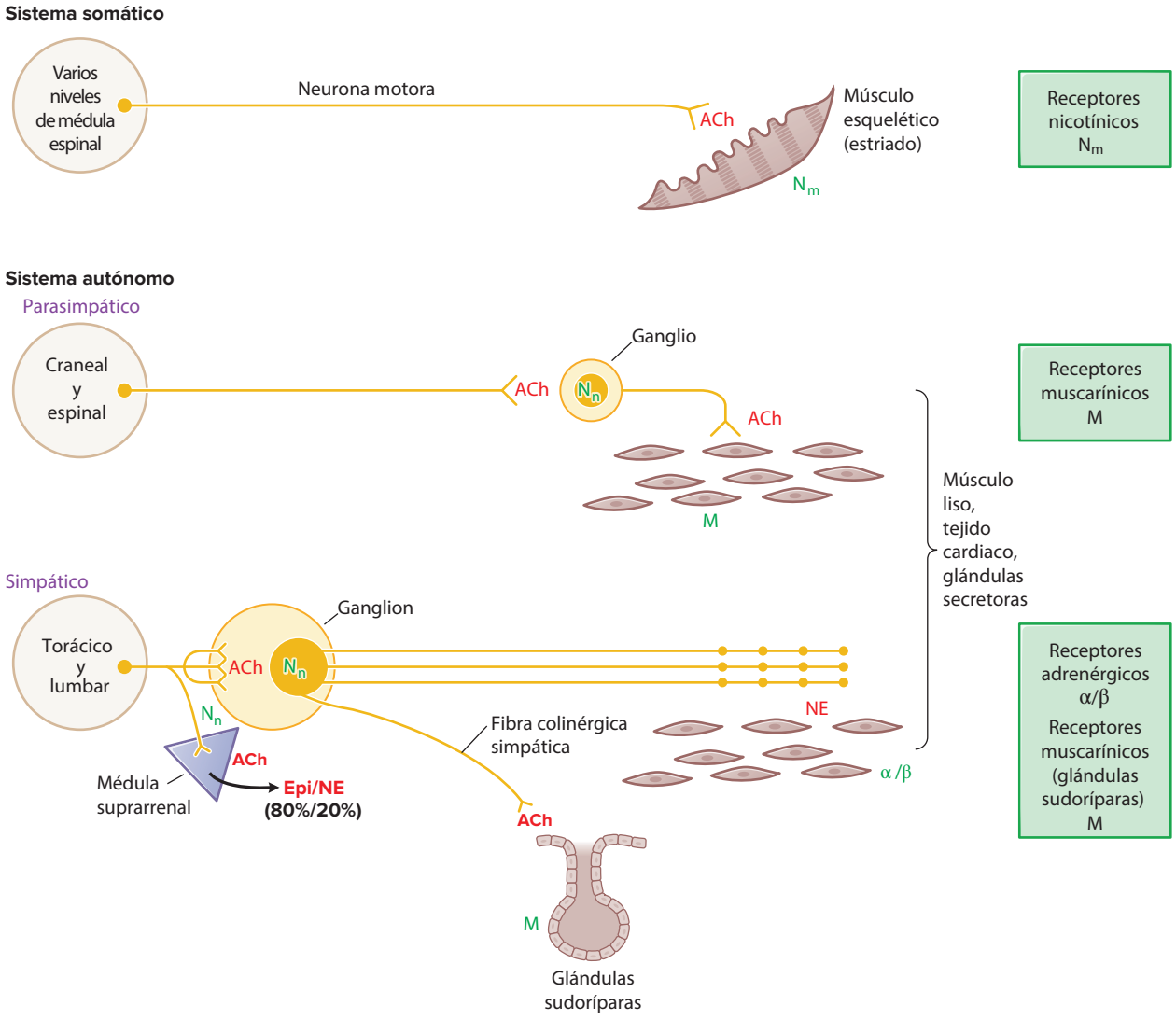


Figura 8-2 *Características comparativas de los nervios motores somáticos y los nervios eferentes del sistema nervioso autónomo.* Los principales neurotransmisores, ACh y NE, se muestran en *rojo*. Los receptores para estos transmisores, receptores colinérgicos nicotínicos (N) y muscarínicos (M), receptores adrenérgicos α y β, se muestran en *verde*. Los nervios somáticos inervan el músculo esquelético directamente en una unión sináptica especializada, la placa terminal motora, donde la ACh activa los receptores N_m. Los nervios autónomos inervan los músculos lisos, el tejido cardiaco y las glándulas. Tanto los sistemas parasimpáticos como los simpáticos tienen ganglios donde la ACh es liberada por las fibras preganglionares; la ACh actúa sobre los receptores N_n en los nervios posganglionares. La ACh es también el neurotransmisor en las células de la médula suprarrenal, donde actúa sobre los receptores N_n para causar la liberación de EPI y NE en la circulación. La ACh es el neurotransmisor dominante liberado por los nervios parasimpáticos posganglionares y actúa sobre los receptores muscarínicos. Los ganglios en el sistema parasimpático están inervados cerca o dentro del órgano, generalmente con una relación de uno a uno entre las fibras pre y posganglionares. La NE es el neurotransmisor principal de los nervios simpáticos posganglionares que actúan sobre los receptores adrenérgicos α o β. Los nervios autónomos forman un patrón difuso con múltiples sitios sinápticos. En el sistema simpático, los ganglios generalmente están lejos de las células efectoras (p. ej., dentro de los ganglios de la cadena simpática). Las fibras simpáticas preganglionares pueden entrar en contacto con una gran cantidad de fibras posganglionares.

Algunos detalles sobre la inervación

Las terminaciones de las fibras autónomas posganglionares en el músculo liso y las glándulas forman un plexo rico o retículo terminal. El retículo terminal (a veces llamado el *plexo solar autónomo*) consiste en las ramificaciones finales de las fibras aferentes posganglionares simpáticas, parasimpáticas y viscerales, todas las cuales están encerradas dentro de una vaina frecuentemente interrumpida de células satélite o de Schwann. En estas interrupciones, se observan varicosidades llenas de vesículas en las fibras eferentes. Tales varicosidades se producen repetidamente, pero a distancias variables, a lo largo del curso de las ramificaciones del axón.

Los "puentes protoplásmicos" se producen entre las fibras del músculo liso en los puntos de contacto entre sus membranas plasmáticas. Se cree que permiten la conducción directa de impulsos de célula a célula sin necesidad de transmisión química. Estas estructuras se han denominado *nexus*, o *uniones estrechas*, y permiten que las fibras del músculo liso funcionen como una unidad sincicial.

Los ganglios simpáticos son extremadamente complejos anatómica y farmacológicamente (véase capítulo 11). Las fibras preganglionares pierden sus vainas de mielina y se dividen en forma repetida en un gran número de fibras terminales con diámetros que oscilan entre 0.1 y 0.3 µm; excepto en los puntos de contacto sináptico, retienen sus vainas de células satélite. La gran mayoría de las sinapsis son axodendríticas. Aparentemente, una terminal axónica dada puede formar una sinapsis con múltiples procesos dendríticos.

Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos. *En muchos casos, los neurotransmisores simpáticos y parasimpáticos se pueden ver como antagonistas fisiológicos o funcionales* (tabla 8-1). La mayoría de las vísceras están inervadas por ambas divisiones del sistema nervioso autónomo, y sus actividades en estructuras específicas pueden ser discretas e independientes o integradas e interdependientes. Los efectos de la estimulación simpática y parasimpática del corazón y el iris muestran un patrón de antagonismo funcional para controlar la frecuencia cardiaca y la apertura pupilar, respectivamente, mientras que sus acciones sobre los órganos sexuales masculinos son complementarias y se integran para promover la función sexual.

A partir de las respuestas de los diversos órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos y el conocimiento del tono autónomo intrínseco, es posible predecir las acciones de los fármacos que imitan o inhiban las acciones de estos nervios.

Funciones generales del sistema nervioso autónomo. *El sistema nervioso autónomo es el principal regulador de la constancia del entorno interno del organismo*.

El *sistema simpático* y su médula suprarrenal asociada no son esenciales para la vida en un ambiente controlado, pero la falta de funciones simpatoadrenales se hace evidente en circunstancias de estrés. En ausencia del sistema simpático, la temperatura corporal no puede regularse cuando varía la temperatura ambiental; la concentración de glucosa en la sangre no aumenta en respuesta a una necesidad urgente; se carece de respuestas vasculares compensatorias a la hemorragia, la privación de oxígeno, la excitación y el ejercicio y la resistencia a la fatiga se reduce. Los componentes simpáticos de las reacciones instintivas al ambiente externo se pierden, y otras deficiencias serias en las fuerzas protectoras del cuerpo son discernibles. El sistema simpático está normalmente activo de manera continua, el grado de actividad varía de un momento a otro y de un órgano a otro, ajustándose a un entorno en constante cambio. El sis-

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La propuesta concreta más temprana de un mecanismo neurohumoral se hizo poco después del paso al siglo XX. Lewandowsky y Langley observaron, de forma independiente, la similitud entre los efectos de la inyección de extractos de la glándula suprarrenal y la estimulación de los nervios simpáticos. En 1905, T. R. Elliott, mientras estudiaba con Langley en Cambridge, postuló que los impulsos nerviosos simpáticos liberan cantidades diminutas de una sustancia similar a la EPI en contacto inmediato con las células efectoras. Consideró que esta sustancia es el paso químico en el proceso de transmisión. También señaló que mucho después de que los nervios simpáticos se hubieran degenerado, los órganos efectores todavía respondían de forma característica a la hormona de la médula suprarrenal. Langley sugirió que las células efectoras tienen "sustancias receptivas" excitatorias e inhibitorias, y que la respuesta a EPI depende del tipo de sustancia que esté presente. En 1907, Dixon, impresionado por la correspondencia entre los efectos del alcaloide muscarina y las respuestas a la estimulación vagal, desarrolló el concepto de que el nervio vago liberaba una sustancia similar a la muscarina, que actuaba como un transmisor químico de sus impulsos. En el mismo año, Reid Hunt describió las acciones de la ACh y otros ésteres de colina. En 1914, Dale investigó las propiedades farmacológicas de la ACh y otros ésteres de colina y distinguió sus acciones similares a la nicotina y la muscarina. Intrigado con la notable fidelidad con la que este fármaco reproducía las respuestas a la estimulación de los nervios parasimpáticos, introdujo el término *parasimpaticomimético* para caracterizar sus efectos. Dale también notó la breve duración de acción de este producto químico y propuso que una esterasa en los tejidos rápidamente divide la ACh en ácido acético y colina, terminando así su acción.

Los estudios de Loewi, comenzados en 1921, proporcionaron la primera evidencia directa de la mediación química de los impulsos nerviosos mediante la liberación de agentes químicos específicos. Loewi estimuló el nervio vago de un corazón de rana perfundido (donante) y permitió que el fluido de perfusión entrara en contacto con un segundo corazón de rana (receptor) utilizado como objeto de prueba. Se descubrió que el corazón de la rana receptora respondía, después de un pequeño retraso, de la misma manera que el corazón del donante. Por tanto, era evidente que del primer órgano se liberó una sustancia que redujo la velocidad del segundo. Loewi se refirió a esta sustancia química como *Vagusstoff* ("sustancia vagal", "parasimpatina"); posteriormente, Loewi y Navratil presentaron pruebas para identificarla como ACh. Loewi también descubrió que una sustancia aceleradora similar a EPI y llamada *Acceleranstoff* se liberaba en el fluido de perfusión en el verano, cuando la acción de las fibras simpáticas en el nervio vago de la rana, un nervio mixto, predominaba sobre la de las fibras inhibidoras. Feldberg y Krayer demostraron en 1933 que la "sustancia vagal" cardiaca es también la ACh en los mamíferos.

En el mismo año del descubrimiento de Loewi, Cannon y Uridil informaron que la estimulación de los nervios hepáticos simpáticos dio como resultado la liberación de una sustancia similar a EPI que aumentaba la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Los experimentos subsiguientes establecieron firmemente que esta sustancia es el mediador químico liberado por los impulsos nerviosos simpáticos en las uniones neuroefectoras. Cannon llamó a esta sustancia "simpatina". En muchas de sus propiedades farmacológicas y químicas, la simpatina se parecía mucho a la EPI, pero también difería en ciertos aspectos importantes. Ya en 1910, Barger y Dale notaron que los efectos de la estimulación simpática del nervio se reproducían más de cerca por la inyección de aminas primarias simpaticomiméticas, que por la EPI u otras aminas secundarias. La posibilidad de que la EPI desmetilada (NE) pudiera ser simpatina se había anticipado repetidamente, pero no se obtuvo una evidencia definitiva de que fuera el mediador del nervio simpático, hasta que se desarrollaron ensayos específicos para la determinación de aminas simpaticomiméticas en extractos de tejidos y fluidos corporales. En 1946, von Euler descubrió que la sustancia simpaticomimética en extractos altamente purificados de nervio esplénico bovino se parecía a NE por todos los criterios utilizados (von Euler, 1946).

Ahora sabemos que NE es la sustancia simpaticomimética predominante en los nervios simpáticos posganglionares de los mamíferos y es el mediador adrenérgico liberado por su estimulación. La NE, la DA, su precursora inmediata, y su derivada EPI *N*-metilada también son neurotransmisores en el CNS (véase capítulo 14). En cuanto a la ACh, además de su papel como transmisor de la mayoría de las fibras parasimpáticas posganglionares y de unas pocas fibras simpáticas posganglionares, funciona como un neurotransmisor en tres clases adicionales de nervios: fibras preganglionares de los sistemas simpático y parasimpático, nervios motores del músculo esquelético y ciertas neuronas dentro del CNS.

TABLA 8-1 Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos

SISTEMA DE ÓRGANOS	EFECTO SIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO[b]	EFECTO PARASIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO[b]
Ojos				
Músculo radial, iris	Contracción (midriasis)++	α_1		
Músculo esfínter, iris			Contracción (miosis)+++	M_3, M_2
Músculo ciliar	Relajación para la visión lejana+	β_2	Contracción para la visión cercana+++	M_3, M_2
Glándulas lagrimales	Secreción+	α	Secreción+++	M_3, M_2
Corazón[c]				
Nodo sinoauricular	↑ frecuencia cardiaca++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ frecuencia cardiaca+++	$M_2 >> M_3$
Aurícula	↑ contractilidad y velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ contractilidad++ y duración acortada de AP	$M_2 >> M_3$
Nodo auriculoventricular	↑ automaticidad y velocidad de conducción++	$\beta_1 > \beta_2$	↓ velocidad de conducción; bloqueo AV+++	$M_2 >> M_3$
Sistema His-Purkinje	↑ automaticidad y velocidad de conducción	$\beta_1 > \beta_2$	Efecto reducido	$M_2 >> M_3$
Ventrículo	↑ contractilidad, velocidad de conducción, automaticidad y frecuencia de marcapasos idioventriculares+++	$\beta_1 > \beta_2$	Ligero ↓ en la contractilidad	$M_2 >> M_3$
Vasos sanguíneos				
Arterias y arteriolas[d]				
Coronario	Constricción+; dilatación[e]++	α_1, α_2; β_2	Sin inervación[h]	–
Piel y mucosa	Constricción+++	α_1, α_2	Sin inervación[h]	–
Músculo esquelético	Constricción; dilatación[e,f]++	α_1; β_2	Dilatación[h] (?)	–
Cerebral	Constricción (ligera)	α_1	Sin inervación[h]	–
Pulmonar	Constricción+; dilatación	α_1; β_2	Sin inervación[h]	–
Víscera abdominal	Constricción+++; dilatación+	α_1; β_2	Sin inervación[h]	–
Glándulas salivales	Constricción+++	α_1, α_2	Dilatación[h]++	M_3
Renal	Constricción++; dilatación++	α_1, α_2; β_1, β_2	Sin inervación[h]	
(Venas)[d]	Constricción, dilatación	α_1, α_2; β_2		
Endotelio	–	–	↑ NO sintasa[h]	M_3
Pulmones				
Músculo liso traqueal y bronquial	Relajación	β_2	Contracción	$M_2 = M_3$
Glándulas bronquiales	secreción, ↑ secreción	α_1	Estimulación	M_2, M_3
		β_2		
Estómago				
Motilidad y tono	↓(normalmente)[i]+	α_1, α_2, β_1, β_2	↑[i]+++	$M_2 = M_3$
Esfínteres	Contracción (normalmente)+	α_1	Relajación (normalmente)+	M_3, M_2
Secreción	Inhibición	α_2	Estimulación++	M_3, M_2
Intestino				
Motilidad y tono	Disminución[h]+	α_1, α_2, β_1, β_2	↑[i]+++	M_3, M_2
Esfínteres	Contracción+	α_1	Relajación (normalmente)+	M_3, M_2
Secreción	↓	α_2	↑++	M_3, M_2
Vesícula biliar y conductos del riñón	Relajación+	β_2	Contracción+	M
Secreción de renina	↓+; ↑++	α_1; β_1	Sin inervación	–
Vejiga urinaria				
Detrusor	Relajación+	β_2	Contracción+++	$M_3 > M_2$
Trígono y esfínter	Contracción++	α_1	Relajación++	$M_3 > M_2$
Uréter				
Motilidad y tono	↑	α_1	↑(?)	M

(*continúa*)

TABLA 8-1 Respuestas de los órganos efectores a los impulsos nerviosos autónomos (*continuación*)

SISTEMA DE ÓRGANOS	EFECTO SIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR ADRENÉRGICO[b]	EFECTO PARASIMPÁTICO[a]	SUBTIPO DE RECEPTOR COLINÉRGICO[b]
Útero	Contracción por embarazo	α_1		
	Relajación	β_2	Variable[j]	M
	Relajación sin embarazo	β_2		
Órganos sexuales, piel masculina	Eyaculación+++	α_1	Erección+++	M_3
Músculos pilomotores	Contracción++	α_1	–	
Glándulas sudoríparas	Secreción localizada[k]++	α_1	–	
		–	Secreción generalizada+++	M_3, M_2
Cápsula del bazo	Contracción+++	α_1	–	–
	Relajación+	β_2	–	
Médula suprarrenal	–		Secreción de EPI y NE	N $(\alpha_3)_2(\beta_4)_3$; M (secundariamente)
Músculo esquelético	Contractilidad incrementada; glucogenólisis; captura de K^+	β_2	–	–
Hígado	Glucogenólisis y gluconeogénesis+++	α_1	–	–
		β_2		
Páncreas				
Acinos	↓ secreción+	α	Secreción++	M_3, M_2
Islotes (células β)	↓ secreción+++	α_2	–	
	↑ secreción+	β_2		
Células adiposas[1]	Lipólisis+++; termogénesis	α_1, β_1, β_2, β_3	–	–
	Inhibición de la lipólisis	α_2		
Glándulas salivales	Secreción de K^+ y agua+	α_1	Secreción de K^+ y agua+++	M_3, M_2
Glándulas nasofaríngeas	–		Secreción++	M_3, M_2
Glándulas pineales	Síntesis de melatonina	β	–	
Hipofisario posterior	Secreción de ADH	β_1	–	
Terminaciones nerviosas autónomas				
Terminal simpático				
Autorreceptor	Inhibición de la liberación de NE	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}(\alpha_{2B})$		
Heterorreceptor	–		Inhibición de la liberación de NE	M_2, M_4
Terminal parasimpático				
Autorreceptor	–	–	Inhibición de la liberación de ACh	M_2, M_4
Heterorreceptor	Inhibición de la liberación de ACh	$\alpha_{2A} > \alpha_{2C}$	–	–

[a] Las respuestas se designan de + a +++ para proporcionar una indicación aproximada de la importancia de la actividad nerviosa simpática y parasimpática en el control de los diversos órganos y funciones enumerados.

[b] Receptores adrenérgicos: α_1, α_2 y subtipos de estos; β_1, β_2, β_3. Receptores colinérgicos: nicotínicos (N); muscarínicos (M), con subtipos 1-4. Los subtipos de receptores se describen más detalladamente en los capítulos 9 y 12 y en las tablas 8-2, 8-3, 8-6 y 8-7. Cuando no se proporciona una designación de subtipo, la naturaleza del subtipo no se ha determinado con claridad. Sólo se muestran los principales subtipos de receptores. Los transmisores distintos de la ACh y la NE contribuyen a muchas de las respuestas.

[c] En el corazón humano, la relación de β_1 a β_2 es de aproximadamente 3:2 en las aurículas y 4:1 en los ventrículos. Aunque los receptores M_2 predominan, los receptores M_3 también están presentes (Wang *et al.*, 2004).

[d] El subtipo de receptor α_1 predominante en la mayoría de los vasos sanguíneos (arterias y venas) es α_{1A}, aunque otros subtipos α_1 están presentes en vasos sanguíneos específicos. El α_{1D} es el subtipo predominante en la aorta (Michelotti *et al.*, 2000).

[e] La dilatación predomina *in situ* debido a mecanismos autorreguladores metabólicos.

[f] Más allá del rango de concentración habitual de EPI circulante liberada fisiológicamente, la respuesta del receptor β (vasodilatación) predomina en los vasos sanguíneos del músculo esquelético y el hígado; la respuesta del receptor β (vasoconstricción) predomina en los vasos sanguíneos de otras vísceras abdominales. Los vasos renales y mesentéricos también contienen receptores dopaminérgicos específicos cuya activación causa dilatación.

[g] Las neuronas colinérgicas simpáticas causan vasodilatación en los lechos de los músculos esqueléticos, pero esto no se incluye en la mayoría de las respuestas fisiológicas.

[h] El endotelio de la mayoría de los vasos sanguíneos libera NO, que causa vasodilatación en respuesta a estímulos muscarínicos. Sin embargo, a diferencia de los receptores inervados por fibras colinérgicas simpáticas en los vasos sanguíneos del músculo esquelético, estos receptores muscarínicos no están inervados y responden sólo a los agonistas muscarínicos agregados exógenamente en la circulación.

[i] Mientras que las fibras adrenérgicas terminan en inhibidores β en fibras musculares lisas y en receptores inhibidores β en células ganglionares excitatorias parasimpáticas (colinérgicas) del plexo mientérico, la respuesta inhibidora primaria está mediada por neuronas entéricas a través de receptores NO, P2Y y receptores peptídicos.

[j] Las respuestas uterinas dependen de las etapas del ciclo menstrual, la cantidad de estrógenos y progesterona circulantes y otros factores.

[k] Las palmas de las manos y algunos otros sitios ("sudoración adrenérgica").

[l] Existe una variación significativa entre especies en los tipos de receptores que median ciertas respuestas metabólicas. Los tres receptores β adrenérgicos se han encontrado en células adiposas humanas. La activación de los receptores β_3 produce una respuesta termogénica vigorosa, así como la lipólisis. La importancia no está clara. La activación de los receptores β también inhibe la liberación de leptina del tejido adiposo.

tema simpatoadrenal puede descargarse como una unidad. La frecuencia cardiaca se acelera, la presión arterial aumenta, el flujo sanguíneo se desplaza de la piel y la región esplácnica hacia los músculos esqueléticos, la glucosa en sangre se eleva, los bronquiolos y las pupilas se dilatan y el organismo está mejor preparado para "luchar o huir". Muchos de estos efectos son el resultado principal de, o están reforzados por, las acciones de la EPI secretada por la médula suprarrenal.

El *sistema parasimpático* está organizado por lo regular para la descarga discreta y localizada. Aunque se ocupa principalmente de la conservación de la energía y el mantenimiento de la función del órgano durante periodos de actividad mínima, su eliminación no es compatible con la vida. El sistema parasimpático reduce la frecuencia cardiaca, disminuye la presión arterial, estimula los movimientos y las secreciones GI, ayuda a la absorción de nutrientes, protege la retina del exceso de luz y vacía la vejiga urinaria y el recto.

Transmisión neuroquímica

Los impulsos nerviosos provocan respuestas en los músculos lisos, cardiacos y esqueléticos, glándulas exocrinas y neuronas postsinápticas mediante la liberación de neurotransmisores químicos específicos.

Evidencia de transmisión neurohumoral

El concepto de transmisión neurohumoral o neurotransmisión química se desarrolló principalmente para explicar las observaciones relativas a la transmisión de impulsos desde fibras autónomas posganglionares hasta células efectoras. Las pruebas que respaldan este concepto incluyen lo siguiente:

- Demostración de la presencia de un compuesto fisiológicamente activo y sus enzimas biosintéticas en sitios apropiados.
- Recuperación del compuesto del perfundido de una estructura inervada durante periodos de estimulación nerviosa pero no (o en cantidades muy reducidas) en ausencia de estimulación.
- Demostración de que el compuesto es capaz de producir respuestas idénticas a las respuestas a la estimulación nerviosa.
- Demostración de que las respuestas a la estimulación nerviosa y al compuesto administrado se modifican de la misma manera por varios fármacos, generalmente antagonistas competitivos.

Si bien estos criterios son aplicables para la mayoría de los neurotransmisores, incluyendo NE y ACh, ahora hay excepciones a estas reglas generales. Por ejemplo, se ha descubierto que el NO es un neurotransmisor en algunos nervios parasimpáticos posganglionares, en neuronas NANC en la periferia, en el ENS y en el CNS. Sin embargo, el NO no es almacenado en las neuronas ni liberado por exocitosis. Por el contrario, se sintetiza cuando es necesario y se difunde fácilmente a través de las membranas.

Se creía que la neurotransmisión en el sistema nervioso periférico y en el CNS se ajustaba a la hipótesis de que cada neurona contiene sólo una sustancia transmisora. Sin embargo, ahora encontramos que la transmisión sináptica puede estar mediada por la liberación de más de un neurotransmisor. Péptidos adicionales, tales como encefalina, sustancia P, NPY, VIP y SST; purinas, tales como ATP y adenosina, y pequeñas moléculas, como el NO, se han encontrado en las terminaciones nerviosas junto con los neurotransmisores "clásicos" de aminas biogénicas. Estas sustancias adicionales pueden despolarizar o hiperpolarizar terminales nerviosas o células postsinápticas. Por ejemplo, las encefalinas se encuentran en las neuronas simpáticas posganglionares y en las células cromafines medulares suprarrenales. El VIP se localiza selectivamente en neuronas colinérgicas periféricas que inervan las glándulas exocrinas, y el NPY se encuentra en las terminaciones nerviosas simpáticas. Estas observaciones sugieren que la transmisión sináptica en muchos casos puede estar mediada por la liberación de más de un neurotransmisor (véase la siguiente sección).

Pasos implicados en la neurotransmisión

La secuencia de eventos implicados en la neurotransmisión es de particular importancia porque los agentes farmacológicamente activos modulan los pasos individuales.

Conducción axónica

La *conducción* se refiere al paso de un impulso eléctrico a lo largo de un axón o fibra muscular. En reposo, el interior del axón de un mamífero típico es de aproximadamente 70 mV negativo para el exterior. En respuesta a la despolarización a un nivel de umbral, se inicia un potencial de acción en una región local de la membrana. El potencial de acción consiste en dos fases. Después de la despolarización que induce una conformación abierta del canal, la *fase inicial* es causada por un aumento rápido en la permeabilidad y el movimiento hacia adentro de Na^+, a través de canales de Na^+ sensibles al voltaje, y una despolarización rápida del potencial de reposo continúa a un exceso positivo. La *segunda fase* resulta de la inactivación rápida del canal de Na^+ y la apertura retardada de un canal de K^+, que permite el movimiento hacia afuera de K^+ para terminar la despolarización. Aunque no es importante en la conducción axónica, los canales de Ca^{2+} en otros tejidos (p. ej., los canales de Ca^{2+} de tipo L en el corazón) contribuyen al potencial de acción, al prolongar la despolarización mediante un movimiento hacia adentro de Ca^{2+}. Esta afluencia de Ca^{2+} también sirve como un estímulo para iniciar eventos intracelulares (Catterall, 2000) y la afluencia de Ca^{2+} es importante en el acoplamiento excitación-exocitosis (liberación del transmisor).

Las corrientes iónicas transmembrana producen tales corrientes locales de circuito, que los canales de descanso adyacentes en el axón se activan y se produce la excitación de una porción adyacente de la membrana *axónica*, lo que conduce a la propagación del potencial de acción sin disminución a lo largo del axón. La región que se ha despolarizado permanece momentáneamente en un estado refractario.

Con la excepción de los anestésicos locales, pocos fármacos modifican la conducción axónica en las dosis empleadas terapéuticamente. El veneno del pez globo, *tetrodotoxina*, y un congénere cercano encontrado en algunos mariscos, *saxitoxina*, bloquean selectivamente la conducción axónica al bloquear el canal de Na^+ sensible al voltaje y prevenir el aumento de la permeabilidad de Na^+ asociada con la fase ascendente del potencial de acción. Por el contrario, la *batracotoxina*, un alcaloide esteroideo extremadamente potente secretado por una rana sudamericana, produce parálisis a través de un aumento selectivo de la permeabilidad del canal de Na^+, que induce una despolarización persistente. Las toxinas de escorpión son péptidos que también causan una despolarización persistente al inhibir el proceso de inactivación (Catterall, 2000). Los canales Na^+ y Ca^{2+} se discuten con más detalle en los capítulos 11, 14 y 22.

Transmisión sináptica

El término *transmisión* se refiere al paso de un impulso a través de una unión sináptica o neuroefectora. La llegada del potencial de acción a las terminales axónicas inicia una serie de eventos que desencadenan la transmisión de un mensaje bioquímico excitador o inhibidor a través de la sinapsis o de la unión neuroefectora. Estos eventos, representados en las figuras 8-3, 8-4 y 8-5, son los siguientes:

1. *Almacenamiento y liberación del transmisor*. Los neurotransmisores no peptídicos (moléculas pequeñas), como las aminas biogénicas, se sintetizan, en gran medida, en la región de las terminales axónicas y se almacenan allí en vesículas sinápticas. El transporte de neurotransmisores a las vesículas de almacenamiento es impulsado por un gradiente electroquímico generado por la bomba de protones vesicular (ATPasa vesicular) (figuras 8-5 y 8-6). Las vesículas sinápticas se agrupan en áreas separadas subyacentes a la membrana plasmática presináptica, denominadas *zonas activas*, alineándose a menudo con las puntas de los pliegues postsinápticos. Las proteínas en la membrana vesicular (p. ej., sinapsina, sinaptofisina, sinaptogirina) están implicadas en el desarrollo y el tránsito de la vesícula de almacenamiento a la zona activa. Los procesos de cebado, acoplamiento, fusión y exocitosis involucran las interacciones de proteínas en las membranas vesiculares y plasmáticas y la entrada rápida de Ca^{2+} extracelular y su unión a las sinaptotagminas (figura 8-4).

Ciclo de vida de una vesícula de almacenamiento; mecanismo molecular de la exocitosis. La fusión de la vesícula de almacenamiento y la membrana plasmática implica la formación de un complejo multiproteico que incluye proteínas en la membrana de la vesícula sináptica, proteínas incrustadas en la superficie interna de la membrana plasmática y varios componentes citosólicos. Estas proteínas se conocen como proteínas SNARE. Mediante el ensamblaje de estas proteínas, las vesículas se acercan a la membrana (cebado, acoplamiento), preparadas espacialmente para el siguiente paso, que inicia la entrada de Ca^{2+}. Cuando el Ca^{2+} ingresa con el potencial de acción, la fusión y la exocitosis ocurren rápidamente. Después de la fusión, la ATPasa NSF acompañante y sus adaptadores SNAP catalizan la disociación del complejo SNARE. Las figuras 8-4 y 8-5 representan este ciclo de vida. La figura 8-4 muestra algunos detalles del ensamblaje del complejo de proteína SNARE, que conduce a la fusión y exocitosis del neurotransmisor. Las isoformas de las proteínas participantes pueden diferir en los distintos sistemas de neurotransmisores, pero el mecanismo general parece estar conservado.

Durante el estado de reposo, hay una liberación lenta y continua de quanta aislados del transmisor; esto produce respuestas eléctricas (*potenciales en miniatura de la placa terminal* o *mepps*) en la membrana postsináp-

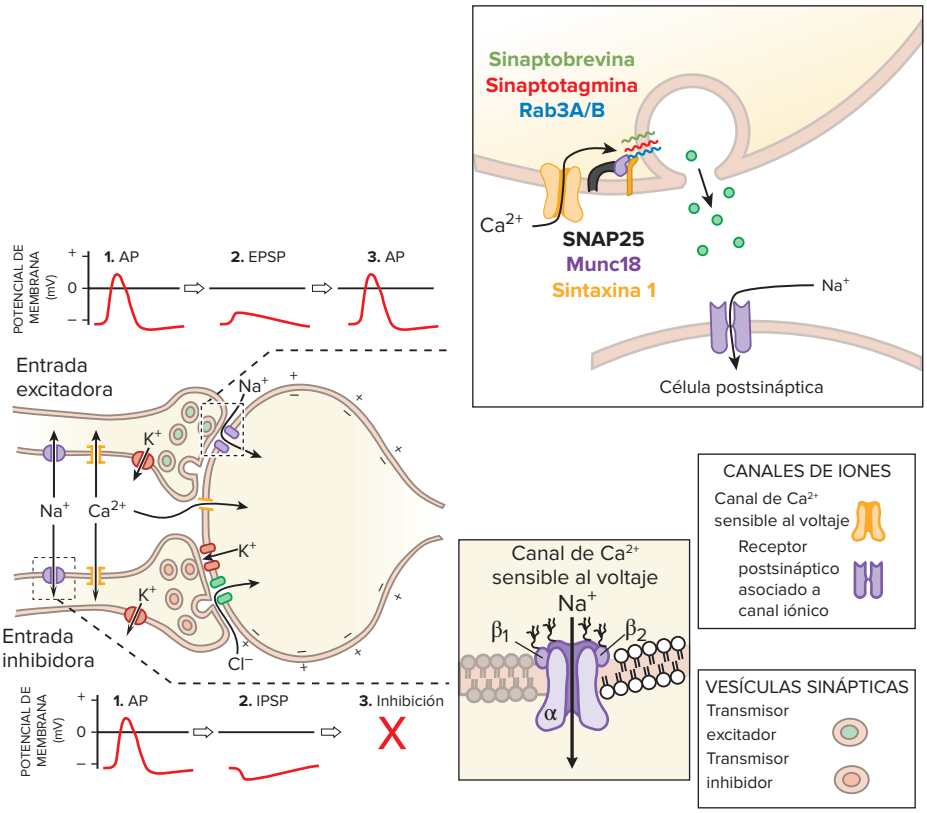


Figura 8-3 *Pasos implicados en la neurotransmisión excitadora e inhibidora.* **1.** El AP del nervio consiste en una inversión de carga transitoria autopropagada en la membrana axónica. (El potencial interno E_i pasa de un valor negativo, a través de un potencial cero, a un valor ligeramente positivo, principalmente a través de incrementos en la permeabilidad de Na^+, y luego regresa a los valores en reposo mediante un aumento en la permeabilidad de K^+). Cuando el AP llega a la terminal presináptica, inicia la liberación del transmisor excitador o inhibidor. La despolarización en la terminación del nervio y la entrada de Ca^{2+} inician el acoplamiento, y luego la fusión, de la vesícula sináptica con la membrana de la terminación del nervio. Se muestran algunas de las proteínas SNARE involucradas en el acoplamiento y la fusión. Las figuras 8-4 y 8-5 muestran algunos detalles adicionales del ciclo de vida de la vesícula de almacenamiento del neurotransmisor y la exocitosis. **2.** La interacción del transmisor excitatorio con los receptores postsinápticos produce una despolarización localizada, el EPSP, a través de un aumento de la permeabilidad a los cationes, especialmente el Na^+. El transmisor inhibidor causa un aumento selectivo en la permeabilidad a K^+ o Cl^-, lo que provoca una hiperpolarización localizada, el IPSP. **3.** El EPSP inicia un AP conducido en la neurona postsináptica; esto puede evitarse, sin embargo, mediante la hiperpolarización inducida por un IPSP concurrente. El transmisor se disipa por destrucción enzimática, por reabsorción en la terminal presináptica o células gliales adyacentes, o por difusión. La despolarización de la membrana postsináptica puede permitir la entrada de Ca^{2+}, si existen canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje.

tica, que están asociadas con el mantenimiento de la capacidad de respuesta fisiológica del órgano efector. Un bajo nivel de actividad espontánea dentro de las unidades motoras del músculo esquelético es particularmente importante, porque el músculo esquelético carece de tono inherente.

El potencial de acción provoca la liberación sincrónica de varios cientos de quanta de neurotransmisores. En el proceso de fusión/exocitosis, el contenido de las vesículas, incluidas las enzimas y otras proteínas, se libera al espacio sináptico. Las vesículas sinápticas pueden exocitarse totalmente con fusión completa o formar un poro de tamaño nanométrico, transitorio, que se cierra después de que el transmisor haya escapado, exocitosis de "besar y correr". En la exocitosis de fusión completa, el foso formado por la fusión de la vesícula con la membrana plasmática se recubre con clatrina, se recupera de la membrana mediante endocitosis y se transporta a un endosoma para su reciclado completo. Durante la exocitosis de besar y correr, el poro se cierra y la vesícula se recicla inmediatamente y localmente para su reutilización en el reenvasado de neurotransmisores (Alabi y Tsien, 2013; Südhof, 2014).

Modulación de la liberación del transmisor. Una serie de factores autocrinos y paracrinos pueden influir en el proceso exocitótico, incluido el propio neurotransmisor liberado. La adenosina, la DA, el glutamato, el GABA, las prostaglandinas y las encefalinas influyen en la liberación de neurotransmisores a través de las neuronas. Los receptores de estos factores existen en las membranas del soma, las dendritas y los axones de las neuronas (Miller, 1998; Westfall, 2004): los *receptores somadendríticos,* cuando se activan, modifican principalmente las funciones de la región somadendrítica, como la síntesis de proteínas y la generación de potenciales de acción. Los *receptores presinápticos*, cuando se activan, modifican las funciones de la región terminal, como la síntesis y la liberación de transmisores.

Se han identificado dos clases principales de receptores presinápticos en la mayoría de las neuronas: los *heterorreceptores* son receptores presinápticos que responden a neurotransmisores, neuromoduladores o neurohormonas liberados de neuronas o células adyacentes. Por ejemplo, la NE puede influir en la liberación de ACh de las neuronas parasimpáticas, al actuar sobre los receptores α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}, mientras que la ACh puede influir en la liberación de NE de las neuronas simpáticas, actuando sobre los receptores M_2 y M_4. Los *autorreceptores* son receptores ubicados en o cerca de las terminales axónicas de una neurona, a través de los cuales el transmisor de la neurona puede modificar la síntesis y liberación del transmisor (véanse las figuras 8-6 y 8-8). Por ejemplo, la NE liberada por las neuronas simpáticas puede interactuar con los receptores α_{2A} y α_{2C} para inhibir la NE liberada neuralmente. De manera similar, la ACh liberada de las neuronas parasimpáticas puede interactuar con los receptores M_2 y M_4 para inhibir la ACh liberada en forma neural.

2. *Interacción del transmisor con los receptores postsinápticos y la producción del potencial postsináptico.* El transmisor se difunde a través de la hendidura sináptica y se combina con receptores especializados en la membrana postsináptica; a menudo, esto provoca un aumento localizado en la permeabilidad iónica, o conductancia, de la membrana. Con ciertas excepciones (señaladas en la siguiente discusión), puede ocurrir uno de los tres tipos de cambio de permeabilidad:

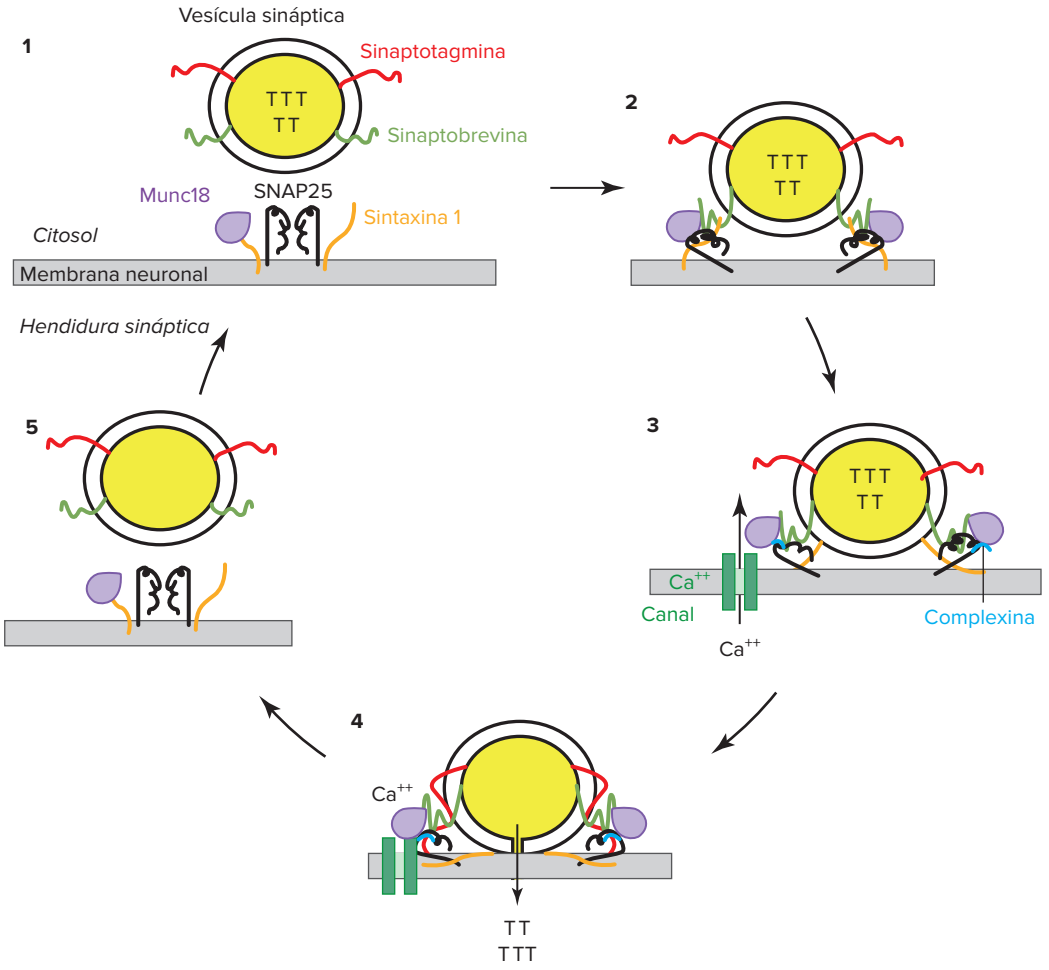


Figura 8-4 ***Base molecular de la exocitosis: acoplamiento y fusión de vesículas sinápticas con membranas neuronales.*** **1.** *Acoplamiento vesicular en la zona activa*: Munc18 se une a sintaxina 1, estabilizando las proteínas SNARE de la membrana neuronal. **2.** *Cebado I:* la sintaxina se une a SNAP25, lo que permite que la proteína SNARE sinaptobrevina de la vesícula se una al complejo. **3.** *Cebado II:* la complexina se une al complejo SNARE y permite que la sinaptotagmina vesicular se una al Ca^{2+} que impulsa el proceso de fusión completo. **4.** *Apertura de los poros de la fusión:* la sinaptotagmina interactúa con el complejo SNARE y se une al Ca^{2+}, lo que permite la fusión de los poros y la exocitosis del neurotransmisor. Otros componentes, no mostrados, son el Rab3/27 vesicular de unión a GTP, las proteínas de enlace Munc13, RIM y RIM-BP y la atadura al canal de Ca^{2+}. **5.** *Regreso al estado base:* después de la fusión, la acompañante ATPasa NSF y sus adaptadores SNAP catalizan la disociación del complejo SNARE. Para una vista más detallada de este proceso, véase Südhof (2014).

- Aumento generalizado de la permeabilidad a los cationes (notablemente Na^+, pero algunas veces Ca^{2+}), lo que resulta en una despolarización localizada de la membrana, es decir, un EPSP.
- Aumento selectivo de la permeabilidad a los aniones, generalmente Cl^-, lo que provoca la estabilización o hiperpolarización real de la membrana, que constituye un IPSP.
- Mayor permeabilidad a K^+. Debido a que el gradiente de K^+ se dirige fuera de la célula, se produce una hiperpolarización y una estabilización del potencial de membrana (un IPSP).

Los cambios de potencial eléctrico asociados con EPSP e IPSP en la mayoría de los sitios son el resultado de flujos pasivos de iones por sus gradientes de concentración. Los cambios en la permeabilidad del canal que causan estos cambios potenciales están específicamente regulados por los receptores especializados postsinápticos para el neurotransmisor que inicia la respuesta (véanse las figuras 8-6, 8-8 y 11-4 y el capítulo 14). Estos receptores pueden agruparse en la superficie de la célula efectora, ***como se ve en la***s NMJs del músculo esquelético y otras sinapsis separadas, o distribuirse de manera más uniforme, como se observa en el músculo liso. Estos *canales iónicos de alta conductancia, activados por ligando*, permiten generalmente el paso de Na^+ o Cl^-; K^+ y Ca^{2+} están involucrados con menos frecuencia. En presencia de un neurotransmisor apropiado, el canal se abre rápidamente a un estado de alta conductancia, permanece abierto durante alrededor de un milisegundo y luego se cierra. Se observa un pulso corto de onda cuadrada de corriente como resultado de la apertura y el cierre del canal. La suma de estos eventos microscópicos da lugar al EPSP.

Los canales activados por ligandos pertenecen a una superfamilia de proteínas receptoras ionotrópicas que incluye el nicotínico, el glutamato y ciertos receptores de 5HT3 y purina, que conducen principalmente Na^+, causan despolarización y son excitatorios; el ácido GABA y los receptores de glicina, que conducen Cl^-, causan hiperpolarización y son inhibidores. Los neurotransmisores también pueden modular la permeabilidad de los canales de K^+ y Ca^{2+} indirectamente. En estos casos, el receptor y el canal son proteínas separadas, y la información es transmitida entre ellos por las proteínas G (véase capítulo 3).

Los receptores nicotínicos, GABA, glicina y 5HT3 están estrechamente relacionados, mientras que los receptores ionotrópicos glutamato y purinérgico tienen estructuras distintas (véanse figura 11-1 y capítulo 14). Los neurotransmisores también pueden modular la permeabilidad de los canales de K^+ y Ca^{2+} indirectamente. En estos casos, el receptor y el canal son proteínas separadas, y la información es transmitida entre ellos por las proteínas G. Otros receptores para neurotransmisores actúan influyendo en la síntesis de segundos mensajeros intracelulares y no siempre provocan un cambio en el potencial de membrana. Los ejemplos más ampliamente documentados de regulación del receptor de sistemas de segundo mensajero son la activación o inhibición de adenililciclasa para modular las concentraciones celulares de cAMP y aumentar las concentraciones citosólicas de Ca^{2+} que resultan de la liberación del ion de las reservas internas por inositol trifosfato (véase capítulo 3).

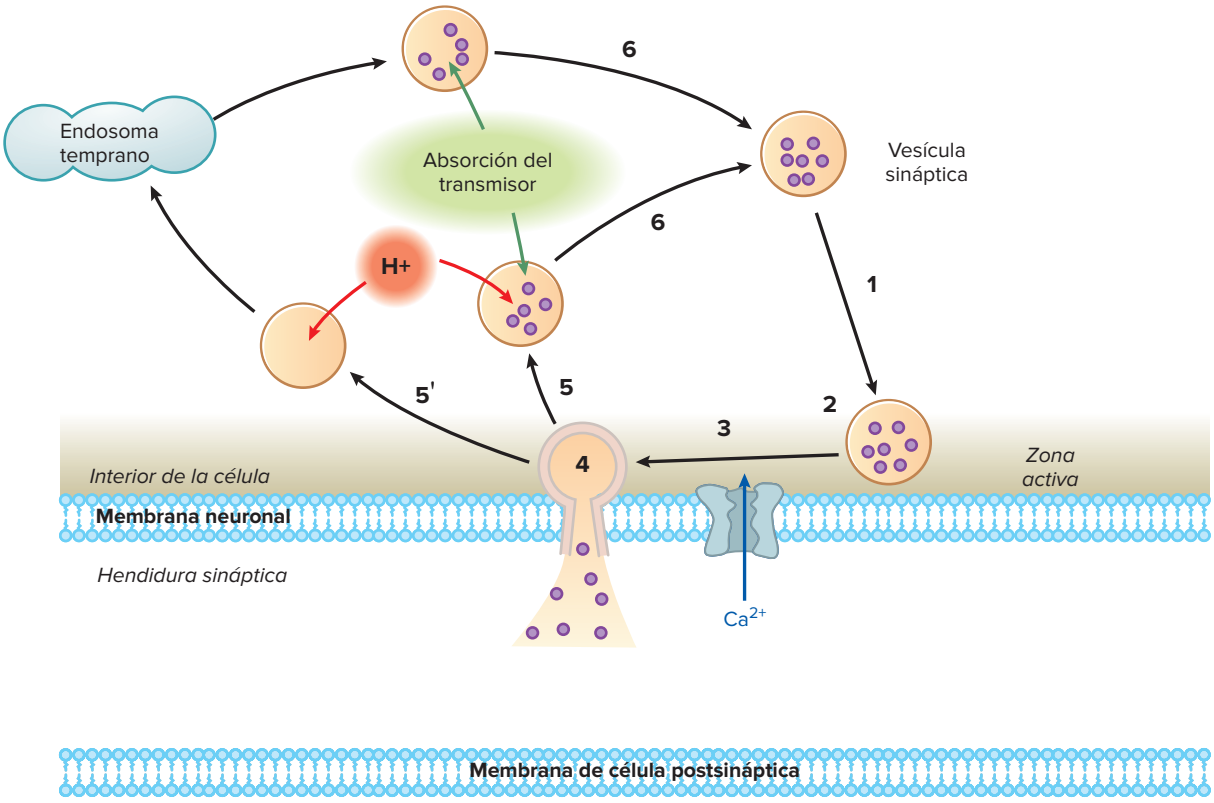


Figura 8-5 ***Ciclo de vida de una vesícula sináptica.*** Una vesícula de almacenamiento madura, repleta de transmisores, se transloca al espacio de la perimembrana (*zona activa*) (**1**). Una vez en la zona activa (**2**), la vesícula experimenta un acoplamiento y un cebado (véase figura 8-4), ya que las proteínas del citosol y las membranas vesiculares y plasmáticas (proteínas SNARE) interactúan para unir la vesícula en una etapa de prefusión. La entrada rápida de Ca^{2+} a través de canales sensibles al voltaje ubicados en la zona activa (**3**) activa el sensor de calcio de sinaptotagmina e inicia el proceso de fusión y exocitosis de los contenidos vesiculares en el espacio sináptico (**4**). Después de la liberación del transmisor, la vesícula se endocitosa, el complejo de proteína SNARE se desensambla por la acompañante ATPasa NSF y sus adaptadores SNAP, y la vesícula vacía se recicla, ya sea conducida directamente de nuevo al uso (**5**) o enrutada a través de una vía endosómica temprana (**5′**). En cualquier caso, la ATPasa vesicular está en funcionamiento, promoviendo la absorción de H^+ para establecer el gradiente que impulsa la absorción del transmisor y la repleción de la vesícula (**6**). Para una vista más detallada del proceso exocitótico, véase Südhof (2014). Los neuropéptidos secretados se almacenan en vesículas más grandes de núcleo denso (véase el texto). Su proceso de secreción es similar, sin embargo, no hay transportadores de absorción para neurotransmisores peptídicos, más bien, se forman vesículas que contienen péptidos liberables en la red *trans* Golgi del cuerpo de la célula nerviosa y se transportan al sitio de liberación mediante motores moleculares (quinesinas, F-actina, etc.); los componentes no secretados de la vesícula se reciclan. Park y Loh (2008), Heaslip *et al*. (2014) y Salogiannis y Reck-Peterson (2016) han revisado aspectos del transporte de tales vesículas.

3. *Iniciación de la actividad postsináptica*. Si un EPSP excede un cierto valor umbral, inicia un potencial de acción propagado en una neurona postsináptica, o un potencial de acción muscular en el músculo esquelético o cardiaco, activando canales sensibles al voltaje en las zonas inmediatas. En general, para obtener tipos de músculo liso en los que los impulsos propagados son mínimos, un EPSP puede aumentar la tasa de despolarización espontánea, causar la liberación de Ca^{2+} y mejorar el tono muscular; en las células de la glándula, el EPSP inicia la secreción a través de la movilización de Ca^{2+}. Un IPSP que se encuentra en las neuronas y en el músculo liso, pero no en el músculo esquelético, tenderá a oponerse a los potenciales excitatorios iniciados simultáneamente por otras fuentes neuronales. Si se produce un impulso propagado u otra respuesta depende de la suma de todos los potenciales.
4. *Destrucción o disipación del transmisor*. Cuando los impulsos pueden transmitirse a través de uniones, a frecuencias de hasta varios cientos por segundo, debe haber un medio eficiente de eliminar el transmisor después de cada impulso. En las sinapsis colinérgicas implicadas en la neurotransmisión rápida, las concentraciones altas y localizadas de AChE están disponibles para este propósito. Cuando se inhibe la actividad de AChE, la eliminación del transmisor se realiza principalmente por difusión. Bajo estas circunstancias, los efectos de la ACh liberada se potencian y amplifican (véase capítulo 10).

   La terminación rápida de NE ocurre por una combinación de difusión simple y reabsorción por las terminales axónicas de la mayor parte de la NE liberada. La terminación de la acción de los transmisores de aminoácidos es consecuencia de su transporte activo hacia las neuronas y la glía circundante. Los neurotransmisores peptídicos se hidrolizan mediante diversas peptidasas y se disipan por difusión.
5. *Funciones no electrogénicas*. La actividad y la renovación de enzimas implicadas en la síntesis e inactivación de neurotransmisores, la densidad de receptores presinápticos y postsinápticos y otras características de las sinapsis están controladas por acciones tróficas de neurotransmisores u otros factores tróficos liberados por la neurona o las células blanco.

Transmisión colinérgica

Los eventos neuroquímicos que subyacen a la neurotransmisión colinérgica se resumen en la figura 8-6.

Síntesis y almacenamiento de ACh

Dos enzimas, colina acetiltransferasa y AChE, están implicadas en la síntesis y degradación de ACh, respectivamente.

Colina acetiltransferasa. La *colina acetiltransferasa* cataliza la síntesis de ACh, la acetilación de colina con acetil CoA. La colina acetiltransferasa se sintetiza dentro del pericarion y luego se transporta a lo largo del axón hasta su terminal. Las terminales axónicas contienen una gran cantidad de mitocondrias, donde se sintetiza acetil CoA. La colina se absorbe desde el fluido extracelular hacia el axoplasma mediante transporte activo. El paso final en la síntesis se produce dentro del citoplasma, después de lo cual la mayor parte de la ACh es secuestrada dentro de las vesículas sinápticas. Aunque existen inhibidores moderadamente potentes de la colina acetiltransferasa no tienen utilidad terapéutica, en parte, porque la etapa limitante de la velocidad en la biosíntesis de ACh es la captura de colina.

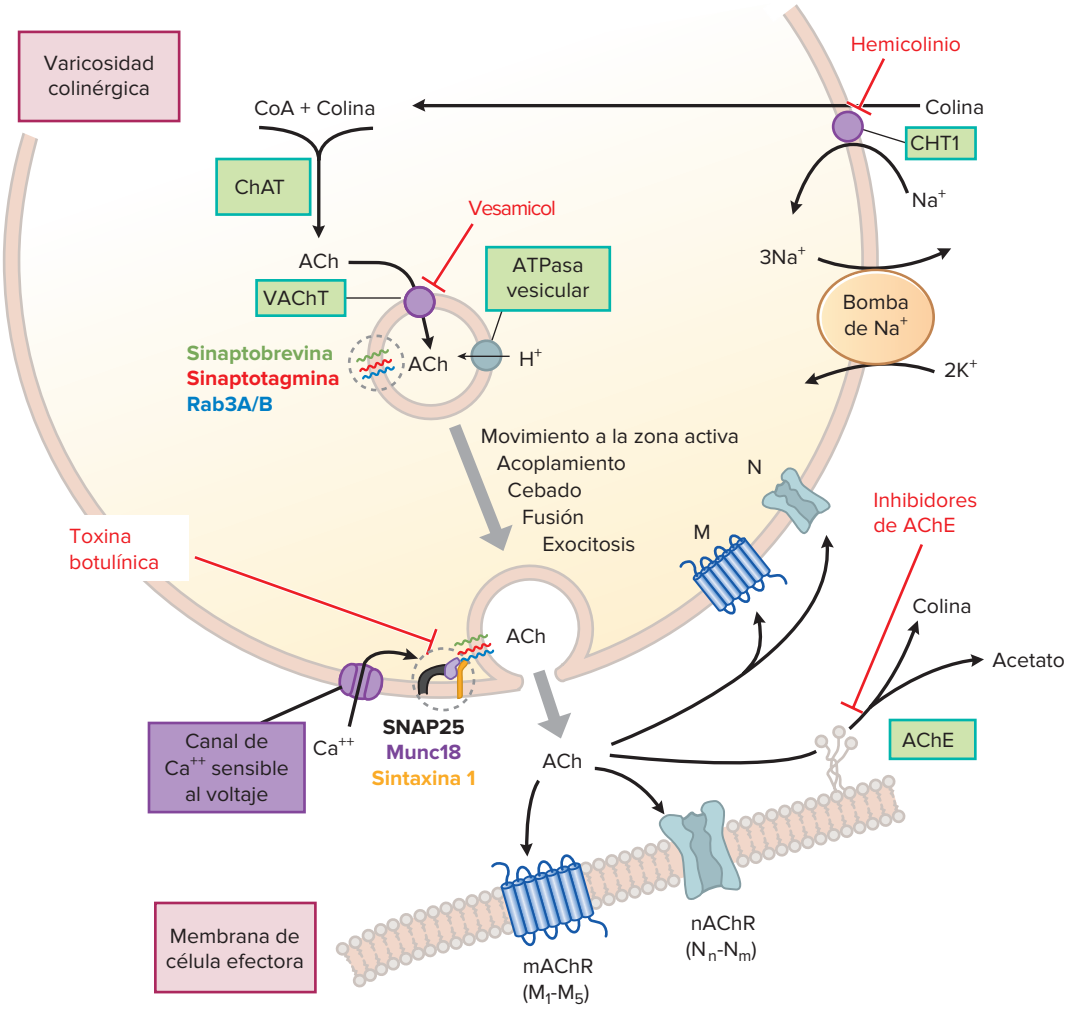


Figura 8-6 ***Una unión neuroefectora colinérgica típica.*** La síntesis de ACh en la varicosidad depende de la absorción de colina a través de un transportador dependiente de Na^+, CHT1, que el hemicolinio puede bloquear. La enzima ChAT cataliza la síntesis de ACh a partir de colina y la mitad acetilo de acetil CoA. La ACh es transportada *a la vesícula de almacenamiento por VAChT, que puede ser inhibido por vesamicol*. La ACh se almacena en vesículas (junto con otros cotransmisores potenciales, como ATP y VIP, en ciertas uniones neuroefectoras). La liberación de ACh y cualquier cotransmisor ocurre por exocitosis (las etapas se detallan a lo largo de la flecha gris), desencadenada por la entrada de Ca^{2+} a través de un canal de Ca^{2+} sensible al voltaje en respuesta a la despolarización de la membrana, como se describe en las figuras 8-3, 8-4 y 8-5. La liberación exocitótica de ACh en la NMJ puede ser bloqueada por toxinas botulínicas, cuyos fragmentos activos son endopeptidasas que escinden sinaptobrevina, un miembro esencial de las proteínas SNARE que median el acoplamiento/cebado/exocitosis. Una vez liberada, ACh puede interactuar con los receptores muscarínicos (M), que son GPCR, o los receptores nicotínicos (N), que son canales iónicos regulados por ligando, para producir la respuesta característica de la célula postsináptica. La ACh también puede actuar sobre mAChR o nAChR presinápticos para modificar su propia liberación. La acción de la ACh termina con el metabolismo extracelular a colina y acetato por AChE, que se asocia con las membranas sinápticas.

Colina y transporte de colina. La disponibilidad de colina es crucial para la síntesis de ACh. La colina debe obtenerse, en primer lugar, de la dieta (hay poca síntesis *de novo* de colina en las neuronas colinérgicas) o, en segundo lugar, del reciclaje de colina. Una vez que la ACh se libera de las neuronas colinérgicas en respuesta a un potencial de acción, ésta se hidroliza mediante AChE a acetato y colina. Gran parte de la colina se absorbe en las terminales nerviosas colinérgicas y se reutiliza para la síntesis de ACh. En muchas circunstancias, esta reabsorción y la disponibilidad de colina parecen ser limitantes de la frecuencia en la síntesis de ACh. Hay tres sistemas de transporte de colina en mamíferos; los tres son proteínas transmembrana con múltiples segmentos TM; todos son inhibidos por el hemicolinio, pero en distintas concentraciones en el mismo orden que sus afinidades por la colina (Haga, 2014):

- El transportador de colina de alta afinidad (4-μM) CHT1 (SLC5A7) se encuentra en las membranas presinápticas de las neuronas colinérgicas. Este transportador es un miembro de la familia SLC5 de proteínas portadoras de soluto que incluye cotransportadores de Na^+-glucosa y comparte aproximadamente 25% de homología con esos transportadores (Haga, 2014). El transporte de colina por CHT1 es dependiente de Na^+ y Cl^-. Este sistema proporciona colina para la síntesis de ACh y es la proteína de unión a hemicolinio de alta afinidad (K_i = 0.05 μM).
- Un transportador independiente de Na^+ de baja afinidad (40 μM), CTL1 (SLC44A), que está ampliamente distribuido y parece suministrar colina para la síntesis de fosfolípidos (p. ej., fosfatidilcolina, esfingomielina).
- Un transportador dependiente de Na^+ de menor afinidad (100 μM), OCT2 (SLC22A2), un transportador secretor de catión orgánico no específico que se encuentra en los túbulos proximales renales (véanse las figuras 5-8 y 5-9), los hepatocitos, el plexo coroideo, la membrana luminal del endotelio cerebral y vesículas sinápticas de neuronas colinérgicas. Su papel en las neuronas aún no se ha aclarado.

En los sistemas modelo, el CHT1 se localiza principalmente en orgánulos intracelulares, incluyendo vesículas de almacenamiento del transmisor; la actividad neural aumenta la fracción de CHT1 en la membrana plasmática, y la fosforilación mediante PKC mejora la internalización (Haga, 2014).

Almacenamiento de ACh. La ACh es transportada a las vesículas sinápticas por VAChT (una proteína transportadora de solutos, SLC18A3) usando la energía potencial de un gradiente electroquímico de protón que establece una ATPasa vacuolar, de modo que el transporte de protones fuera de la vesícula se acople a la absorción de ACh en la vesícula y en contra de un gradiente de concentración. El proceso es inhibido por el *vesamicol*, inhibidor no competitivo y reversible que no afecta a la ATPasa vesicular (figura 8-6). El gen para la colina acetiltransferasa y el transportador vesicular se encuentran en el mismo *locus*, con el gen transportador colocado en el primer intrón del gen de la transferasa. Por tanto, un promotor común regula la expresión de ambos genes (Eiden, 1998).

Al parecer hay dos tipos de vesículas en las terminales colinérgicas: vesículas lúcidas para los electrones (40-50 nm de diámetro) y vesículas de núcleo denso (80-150 nm). El núcleo de las vesículas contiene tanto ACh como ATP, en una proporción de aproximadamente 11:1, que se disuelven en la fase fluida con iones metálicos (Ca^{2+} y Mg^{2+}) y un proteoglicano llamado vesiculina. La vesiculina, cargada negativamente y que se piensa que secuestra Ca^{2+} o ACh, se une dentro de la vesícula, con el resto proteico anclándola en la membrana vesicular. En algunas terminales colinérgicas, hay péptidos, como VIP, que actúan como *cotransmisores*. Los péptidos generalmente se encuentran en las vesículas de núcleo denso.

Las estimaciones del contenido de ACh de las vesículas sinápticas oscilan entre 1 000 y más de 50 000 moléculas por vesícula, con un solo terminal nervioso motor que contiene 300 000 o más vesículas. Además, una cantidad incierta, pero posiblemente significativa, de ACh está presente en el citoplasma extravesicular. El registro de los eventos eléctricos asociados con la apertura de canales individuales en la placa terminal motora, durante la aplicación continua de ACh, ha permitido estimar el cambio potencial inducido por una única molécula de ACh (3×10^{-7} V); a partir de tales cálculos, es evidente que incluso la estimación más baja del contenido de ACh por vesícula (1 000 moléculas) es suficiente para tener en cuenta la magnitud de los potenciales en miniatura de la placa terminal.

Liberación de ACh. La liberación exocitótica de la ACh y los cotransmisores (p. ej., ATP, VIP) tiene lugar en la despolarización de las terminales nerviosas. La despolarización de las terminales permite la entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} regulados por voltaje y promueve la fusión de la membrana vesicular con la membrana plasmática, lo que permite que ocurra la exocitosis, como se describió anteriormente y en la figura 8-6.

Al parecer existen dos reservas de ACh. Una de ellas, la reserva de "depósito" o "de liberación rápida", consiste en vesículas ubicadas cerca de la membrana plasmática de las terminales nerviosas; estas vesículas contienen un transmisor recién sintetizado. La despolarización de las terminales hace que estas vesículas liberen ACh rápidamente o con facilidad. La otra reserva parece que abastece a la reserva de liberación rápida y puede ser necesaria para mantener la liberación de ACh durante los periodos de estimulación nerviosa.

La toxina botulínica bloquea la liberación de ACh al interferir con la maquinaria de la liberación del transmisor. Los fragmentos activos de toxinas botulínicas son endopeptidasas; las proteínas SNARE son sus sustratos. Hay ocho tipos de toxina botulínica, cada uno de los cuales escinde un sitio específico en las proteínas SNARE. Las toxinas del tétanos actúan de manera similar, pero en el CNS. Los fragmentos activos de estas toxinas escinden la sinaptobrevina y bloquean la exocitosis en conjuntos específicos de neutrones (neuronas inhibitorias en el SNC para el tétanos, la NMJ para la botulina).

Acetilcolinesterasa. En la NMJ, la hidrólisis inmediata de ACh por AChE reduce la difusión lateral del transmisor y la activación de los receptores adyacentes. La rápida liberación de ACh sobre los nAChR de la placa terminal motora, seguida de una rápida hidrólisis del neurotransmisor, limita espacialmente la activación del receptor y facilita el control rápido de las respuestas. El tiempo requerido para la hidrólisis de ACh en la NMJ es inferior a un milisegundo. El capítulo 10 presenta detalles de la estructura, el mecanismo y la inhibición de AChE.

La AChE se encuentra en las neuronas colinérgicas y está altamente concentrada en la placa terminal postsináptica de la NMJ. La BuChE (butirilcolinesterasa, también llamada pseudocolinesterasa) está prácticamente ausente en los elementos neuronales del sistema nervioso central y periférico. La BuChE se sintetiza por lo general en el hígado y se encuentra en el hígado y el plasma; su función fisiológica probable es la hidrólisis de ésteres ingeridos de fuentes vegetales. Generalmente, la AChE y la BuChE se distinguen por las tasas relativas de hidrólisis de ACh y butirilcolina y por los efectos de los inhibidores selectivos (véase capítulo 10).

Casi todos los efectos farmacológicos de los agentes antiChE se deben a la inhibición de AChE, con la consecuente acumulación de ACh endógena en las proximidades de la terminación nerviosa. Genes distintos, pero únicos, codifican la AChE y la BuChE en mamíferos; la diversidad de la estructura molecular de AChE surge del procesamiento alternativo de mRNA (Taylor *et al.*, 2000).

Numerosos informes sugieren que la AChE, además de su función clásica, desempeña papeles en la interrupción de la transmisión de impulsos en sinapsis colinérgicas. Las funciones no clásicas de la AChE pueden incluir hidrólisis de ACh en un contexto no sináptico, acción como proteína de adhesión implicada en el desarrollo y mantenimiento sináptico o como proteína de matriz ósea, implicación en el crecimiento de neuritas y aceleración del ensamblaje del péptido Aβ en fibrillas amiloides (Silman y Sussman, 2005).

Características de la transmisión colinérgica en varios sitios

Existen marcadas diferencias entre varios sitios de transmisión colinérgica con respecto a la arquitectura y la estructura fina, las distribuciones de AChE y los receptores, así como los factores temporales implicados en la función normal. En el músculo esquelético, por ejemplo, los sitios de sinapsis ocupan una porción pequeña y separada de la superficie de las fibras individuales y están relativamente aislados de aquellas con fibras adyacentes; en el ganglio cervical superior, alrededor de 100 000 células ganglionares se juntan dentro de un volumen de unos pocos milímetros cúbicos, y tanto el proceso neuronal presináptico como el postsináptico forman redes complejas.

Músculo esquelético. En la NMJ, la ACh estimula el canal intrínseco del receptor nicotínico, que se abre durante aproximadamente 1 ms, admitiendo cerca de 50 000 iones de Na^+. El proceso de apertura del canal es la base para el EPP despolarizante localizado dentro de la placa terminal, lo que desencadena el potencial de acción muscular y conduce a la contracción. La cantidad de ACh (10^{-17} mol) requerida para obtener el EPP, después de su aplicación microiontoforética a la placa terminal motora de una fibra muscular del diafragma de una rata, es equivalente a la cantidad recuperada de cada fibra después de la estimulación del nervio frénico.

Después del seccionamiento y la degeneración del nervio motor del músculo esquelético o de las fibras posganglionares de los efectores autónomos, se produce una marcada reducción en las dosis umbrales de los transmisores y de otros ciertos fármacos necesarios para provocar una respuesta, es decir, se produce supersensibilidad a la denervación. En el músculo esquelético, este cambio se acompaña de una diseminación de las moléculas receptoras desde la región de la placa terminal hasta las porciones adyacentes de la membrana sarcoplásmica, lo que eventualmente afecta toda la superficie del músculo. El músculo embrionario también muestra esta sensibilidad uniforme a ACh antes de la inervación. Por tanto, la inervación reprime la expresión del gen receptor por los núcleos que se encuentran en regiones extrasinápticas de la fibra muscular y dirige los núcleos subsinápticos para expresar las proteínas estructurales y funcionales de la sinapsis.

Células efectoras autónomas. La estimulación o inhibición de las células efectoras autónomas se produce en la activación de los receptores de ACh muscarínicos (discutidos a continuación). En este caso, el efector está acoplado al receptor por una proteína G (capítulo 3). A diferencia del músculo esquelético y las neuronas, el músculo liso y el sistema de conducción cardiaco sinoauricular (nodo SA, aurícula, nodo AV y sistema His-Purkinje) normalmente presentan una actividad intrínseca, tanto eléctrica como mecánica, que es modulada, pero no iniciada, por impulsos nerviosos.

En la condición basal, el músculo liso unitario exhibe ondas de despolarización o espigas que se propagan de célula a célula a velocidades mucho más lentas que el potencial de acción de los axones o el músculo esquelético. Las espigas se inician aparentemente por fluctuaciones rítmicas en el potencial de reposo de la membrana. La aplicación de ACh (0.1 a 1 μM) a los músculos intestinales aislados hace que el potencial de la membrana sea menos negativo y aumenta la frecuencia de la producción de espigas, acompañada de un aumento de la tensión. Una acción primaria de la ACh, al iniciar estos efectos a través de receptores muscarínicos, es probablemente la despolarización parcial de la membrana celular producida por un aumento en el Na^+ y, en algunos casos, la conductancia del Ca^{2+}. La ACh también puede producir la contracción de algunos músculos lisos cuando la membrana se ha despolarizado completamente por altas concentraciones de K^+, siempre que el Ca^{2+} esté presente. Por tanto, la ACh estimula los flujos de iones a través de las membranas o moviliza el Ca^{2+} intracelular para causar contracción.

En el corazón, las despolarizaciones espontáneas normalmente surgen del nodo SA. En el sistema de conducción cardiaca, en particular en los nodos SA y AV, la estimulación de la inervación colinérgica o la aplicación directa de ACh provoca inhibición, asociada con la hiperpolarización de la membrana y una marcada disminución en la velocidad de

despolarización. Estos efectos se deben, al menos en parte, a un aumento selectivo de la permeabilidad a K^+.

Ganglios autónomos. La vía principal de transmisión colinérgica en los ganglios autónomos es similar a la de la NMJ del músculo esquelético. La despolarización inicial es el resultado de la activación de nAChR, que son canales de cationes dependientes de ligandos con propiedades similares a las encontradas en la NMJ. Varios transmisores o moduladores secundarios mejoran o disminuyen la sensibilidad de la célula posganglionar a la ACh (consúltese la figura 11-5).

Sitios presinápticos. La liberación de ACh está sujeta a una regulación compleja por mediadores, incluyendo la misma ACh que actúa sobre los *autorreceptores* M_2 y M_4, y la activación de *heterorreceptores* (p. ej., NE que actúa sobre receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C}) o sustancias producidas localmente en tejidos (p. ej., NO) (Philipp y Hein, 2004; Wess *et al.*, 2007). La inhibición de la liberación de ACh mediada por ACh, después de la activación de los autorreceptores M_2 y M_4, es un mecanismo de control de retroalimentación fisiológica negativa. En algunas uniones neuroefectoras (p. ej., el plexo mientérico en el tracto GI o el nodo cardiaco SA), las terminaciones nerviosas simpáticas y parasimpáticas a menudo se yuxtaponen entre sí. Allí, los efectos opuestos de NE y ACh resultan, no sólo, de los efectos opuestos de los dos neurotransmisores en el músculo liso o las células cardiacas, sino también de la inhibición de la liberación de ACh por NE o la inhibición de la liberación de NE por la ACh que actúa sobre heterorreceptores en terminales parasimpáticas o simpáticas.

Los heterorreceptores inhibidores en terminales parasimpáticas incluyen receptores de adenosina A_1, receptores de histamina H_3, receptores opiáceos y receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C}. Las varicosidades nerviosas parasimpáticas terminales también pueden contener heterorreceptores adicionales que podrían responder por inhibición o potenciación de la liberación de ACh por autacoides, hormonas o fármacos administrados localmente.

Sitios extraneuronales. Todos los elementos del sistema colinérgico se expresan de manera funcional independientemente de la inervación colinérgica en numerosas células no neuronales. Estos sistemas *colinérgicos no neuronales* pueden modificar y controlar las funciones de las células fenotípicas, como la proliferación, la diferenciación, la formación de barreras físicas, la migración y los movimientos de iones y agua.

La síntesis generalizada de ACh en células no neuronales ha cambiado la opinión de que la ACh actúa sólo como un neurotransmisor. Cada componente del sistema colinérgico en células no neuronales puede verse afectado por condiciones fisiopatológicas. Las disfunciones de sistemas colinérgicos no neuronales pueden estar implicadas en la patogénesis de enfermedades (p. ej., procesos inflamatorios) (Wessler y Kirkpatrick, 2008).

Receptores colinérgicos y transducción de señales

Los *receptores nicotínicos* son canales iónicos activados por ligando, cuya activación siempre causa un aumento rápido (en milisegundos) en la permeabilidad celular a Na^+ y Ca^{2+}, despolarización y excitación. Los *receptores muscarínicos* son GPCR. Las respuestas a los agonistas muscarínicos son más lentas; pueden ser excitatorias o inhibitorias, y no están necesariamente relacionadas con cambios en la permeabilidad iónica. Los receptores muscarínicos y nicotínicos para ACh pertenecen a dos familias diferentes, cuyas características se describen en los capítulos 9 y 11, respectivamente.

Subtipos de nAChR. Los *nAChR* existen en la NMJ esquelética, los ganglios autónomos, la médula suprarrenal, el CNS y en tejidos no neuronales. Los nAChR están compuestos de cinco subunidades homólogas organizadas alrededor de un poro central (véanse la tabla 8-2 y la figura 11-2). En general, los nAChR se dividen en dos grupos:

- *Tipo muscular* (N_m), que se encuentra en el músculo esquelético vertebrado, donde media la transmisión en la NMJ.
- *Tipo neuronal* (N_n), que se encuentra principalmente en todo el sistema nervioso periférico, el CNS y los tejidos no neuronales.

Los nAChR neuronales están ampliamente distribuidos en el CNS y se encuentran en sitios presinápticos, perisinápticos y postsinápticos. En sitios pre y perisinápticos, los nAChR parecen actuar como autorreceptores o heterorreceptores para regular la liberación de varios neurotransmisores (ACh, DA, NE, glutamato y 5HT) en diversos sitios del cerebro (Albuquerque *et al.*, 2009).

nAChR de tipo muscular. En el músculo fetal antes de la inervación, en el músculo adulto después de la denervación y en órganos eléctricos de peces, la estequiometría de la subunidad nAChR es $(\alpha_1)_2\beta_1\gamma\delta$, mientras que en el músculo adulto la subunidad γ se reemplaza por ε para producir la estequiometría (α1)2β1εδ (tabla 8-2). Las subunidades γ/ε y δ están implicadas junto con las subunidades α1 en la formación de los sitios de unión al ligando y en el mantenimiento de las interacciones cooperativas entre la subunidad α1. Se otorgan diferentes afinidades a los dos sitios de unión por la presencia de diferentes subunidades no α. Se cree que la unión de ACh a los sitios αγ y αδ induce un cambio conformacional, predominantemente en las subunidades α1, que interactúa con la región transmembrana para causar la apertura del canal.

nAChR de tipo neuronal. Los nAChR neuronales se expresan ampliamente en los ganglios periféricos, la médula suprarrenal, numerosas áreas del cerebro y células no neuronales, como las células epiteliales y las células del sistema inmune. Hasta la fecha, se han clonado nueve genes de la subunidad α (α2-α10) y tres β (β2-β4). Las subunidades α7-α10 se encuentran como homopentámeros (de cinco subunidades α7, α8 y α9) o como heteropentámeros de α7, α8 y α9/α10. Por el contrario, las subunidades α2-α6 y β2-β4 forman normalmente heteropentámeros con estequiometría (αx)2(βy)3. Las subunidades α5 y β3 no parecen ser capaces de formar receptores funcionales, cuando se expresan solas o en combinaciones emparejadas con subunidades α o β, respectivamente (Kalamida *et al.*, 2007).

La función precisa de muchos de los nAChR neuronales en el cerebro no se conoce; parecen actuar más como moduladores sinápticos, la diversidad molecular de las subunidades resulta, supuestamente, en numerosos subtipos de nAChR con diferentes propiedades fisiológicas. Los nAChR neuronales están ampliamente distribuidos en el CNS y se encuentran en sitios presinápticos, perisinápticos y postsinápticos. En los sitios pre y perisinápticos, los nAChR parecen actuar como autorreceptores o heterorreceptores para regular la liberación de varios neurotransmisores (ACh, DA, NE, glutamato y 5HT) en todo el cerebro (Exley y Cragg, 2008). La liberación sináptica de un neurotransmisor particular se puede regular mediante diferentes subtipos de nAChR de tipo neuronal en diferentes regiones del CNS. Por ejemplo, la liberación de DA de las neuronas DA estriatales y talámicas puede controlarse por el subtipo α4β2 o ambos subtipos α4β2 y α6β2β3, respectivamente. Por el contrario, la neurotransmisión glutamatérgica es regulada en todas partes por α7 nAChR (Kalamida *et al.*, 2007).

Subtipos de receptores muscarínicos. En los mamíferos, hay cinco subtipos distintos de mAChR, cada uno producido por un gen diferente. Estas variantes tienen ubicaciones anatómicas distintas en la periferia y en el CNS y diferentes especificidades químicas. Los mAChR son GPCR (véanse la tabla 8-3 y el capítulo 9) presentes en prácticamente todos los órganos, tejidos y tipos de células (tabla 8-3 y capítulo 9). La mayoría de los tipos de células tienen múltiples subtipos mAChR, pero ciertos subtipos a menudo predominan en sitios específicos (Wess *et al.*, 2007). Por ejemplo, el receptor M_2 es el subtipo predominante en el corazón y se localiza principalmente de forma presináptica en las neuronas del CNS, mientras que el receptor M_3 es el subtipo predominante en el músculo detrusor de la vejiga (Dhein *et al.*, 2001; Fetscher *et al.*, 2002).

En la periferia, los mAChR median las acciones muscarínicas clásicas de la ACh en órganos y tejidos inervados por nervios parasimpáticos, aunque los receptores pueden estar presentes en sitios que carecen de inervación parasimpática (p. ej., la mayoría de los vasos sanguíneos). En

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Sir Henry Dale observó que los diversos ésteres de colina provocaban respuestas que eran similares a las de la nicotina o la muscarina, dependiendo de la preparación farmacológica. También se observó una similitud en la respuesta entre la muscarina y la estimulación nerviosa en aquellos órganos inervados por las divisiones craneosacras del sistema nervioso autónomo. Por tanto, Dale sugirió que la ACh u otro éster de colina era un neurotransmisor en el sistema nervioso autónomo; también afirmó que el compuesto tenía acción dual, a lo que denominó una "acción similar a la nicotina" (*nicotínica*) y una "acción similar a la muscarina" (*muscarínica*).

Las capacidades de la tubocurarina y la atropina para bloquear los efectos nicotínicos y muscarínicos de la ACh, respectivamente, proporcionaron un mayor apoyo para la propuesta de dos tipos distintos de receptores colinérgicos. Aunque Dale sólo tuvo acceso a los alcaloides de la planta cruda de la entonces desconocida estructura de *Amanita muscaria* y *Nicotiana tabacum*, esta clasificación sigue siendo la subdivisión primaria de los receptores colinérgicos. Su utilidad ha sobrevivido al descubrimiento de varios subtipos distintos de receptores nicotínicos y muscarínicos.

TABLA 8-2 Características de los subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR)

RECEPTOR (SUBTIPO DE RECEPTOR PRIMARIO)[a]	UBICACIÓN SINÁPTICA PRINCIPAL	RESPUESTA DE LA MEMBRANA	MECANISMO MOLECULAR	AGONISTAS	ANTAGONISTAS
Músculo esquelético (N_m) $(\alpha1)_2\beta1\varepsilon\delta$ adulto $(\alpha1)_2\beta1\gamma\delta$ fetal	Unión esquelética neuromuscular (postsináptico)	Excitatorio; despolarización de la placa terminal; contracción del músculo esquelético	Permeabilidad del catión incrementada (Na^+; K^+)	ACh Nicotina Succinilcolina	Atracurio Vecuronio D-tubocurarina Pancuronio α-conotoxina α-bungarotoxina
Periférico neuronal (N_n) $(\alpha3)_2(\beta4)_3$	Ganglios autónomos; médula suprarrenal	Excitatorio; despolarización; disparo de neurona posganglionar; despolarización y secreción de catecolaminas	Permeabilidad del catión incrementada (Na+; K+)	ACh Nicotina Epibatidina Dimetilfenilpiperazinio	Trimetafán Mecamilamina
CNS neuronal $(\alpha4)_2(\beta4)_3$ (α-*BTX-insensible*)	CNS; presináptico y postsináptico	Excitación pre y postsináptica; control presináptico de la liberación del transmisor	Permeabilidad del catión incrementada (Na^+; K^+)	Citosina, epibatidina Anatoxina A	Mecamilamina DHbE Erisodina Lofotoxina
$(\alpha7)_5$ (α-*BTX-sensible*)	CNS; pre y postsináptico	Excitación pre y postsináptica; control presináptico de la liberación del transmisor	Permeabilidad incrementada (Ca^{2+})	Anatoxina A	Metilicaconitina α-bungarotoxina α-conotoxina ImI

[a] Se han identificado y clonado en el cerebro humano nueve subunidades α (α2-α10) y tres β (β2-β4), que se combinan en diversas conformaciones para formar subtipos de receptores individuales. La estructura de los receptores individuales y la composición del subtipo se entienden de forma incompleta. Sólo se ha identificado un número finito de construcciones nAChR funcionales de origen natural. DHbE, dihidro-β-eritroidina.

el CNS, los mAChR están involucrados en la regulación de un gran número de funciones cognitivas, conductuales, sensoriales, motoras y autónomas. Debido a la falta de agonistas y antagonistas muscarínicos específicos que demuestran selectividad para mAChR individuales y al hecho de que la mayoría de los órganos y tejidos expresan múltiples mAChR, ha sido un desafío asignar funciones farmacológicas específicas a mAChR diferentes. El desarrollo de técnicas de selección de genes en ratones ha sido útil para definir funciones específicas (tabla 8-3) (Wess *et al.*, 2007).

Las funciones de los mAChR están mediadas por interacciones con proteínas G. Los subtipos M_1, M_3 y M_5 se unen a través de $G_{q/11}$ para estimular la ruta PLC-IP_3/DAG-Ca^{2+}, lo que lleva a la activación de enzimas sensibles a PKC y Ca^{2+}. La activación de los receptores M_1, M_3 y M_5 también puede causar la activación de PLA_2, lo que conduce a la liberación de ácido araquidónico y a la consiguiente síntesis de eicosanoides; estos efectos de los mAChR M_1, M_3 y M_5 generalmente son secundarios a la elevación del Ca^{2+} intracelular. Los receptores colinérgicos estimulados M_2 y M_4 se unen a G_i y G_o con inhibición resultante de la adenililciclasa, lo que conduce a una disminución en el cAMP celular, la activación de canales de K^+ rectificadores internos y la inhibición de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (van Koppen y Kaiser, 2003). Las consecuencias funcionales de estos efectos son la hiperpolarización y la inhibición de las membranas excitables. En el miocardio, la inhibición de la adenililciclasa y la activación de las conductancias de K+ explican los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos de la ACh. Además, los sistemas heterólogos pueden producir diferentes interacciones receptor-transductor-efector (Nathanson, 2008).

Después de la activación por agonistas clásicos o alostéricos, los mAChR se pueden fosforilar por una variedad de receptores cinasas y cinasas reguladas por segundos mensajeros; los subtipos de mAChR fosforilados pueden interactuar con β-arrestina y, posiblemente, con otras proteínas adaptadoras. Como resultado, las rutas de señalización de mAChR pueden modificarse de forma diferente. La activación de agonistas de mAChR puede inducir también la internalización y la regulación hacia abajo del receptor (van Koppen y Kaiser, 2003). Los AChR muscarínicos también pueden regular otras vías de transducción de señales que tienen diversos efectos sobre el crecimiento celular, la supervivencia y la fisiología, como MAPK, fosfoinositida-3-cinasa, RhoA y Rac1 (Nathanson, 2008).

Los cambios en los niveles y la actividad de mAChR han sido implicados en la fisiopatología de numerosas enfermedades importantes en el CNS y en el sistema nervioso autónomo (tabla 8-3). El análisis fenotípico de ratones mutantes mAChR, así como el desarrollo de agonistas y antagonistas selectivos han conducido a una gran cantidad de información nueva con respecto a los papeles fisiológicos y potenciales patofisiológicos del subtipo mAChR individual (Langmead *et al.*, 2008; Wess *et al.*, 2007).

Transmisión adrenérgica

La norepinefrina (NE) es el transmisor principal de la mayoría de las fibras posganglionares simpáticas y de ciertos tractos en el CNS, la DA es el transmisor predominante del sistema extrapiramidal de los mamíferos y de varias rutas neuronales mesocorticales y mesolímbicas, la EPI es la principal hormona de la médula suprarrenal. Colectivamente, estas tres aminas se llaman *catecolaminas*. Los medicamentos que afectan a estas aminas endógenas y sus acciones, se usan en el tratamiento de la hipertensión, trastornos mentales y una variedad de otras afecciones. Los detalles de estas interacciones y de la farmacología de las aminas simpaticomiméticas se pueden encontrar en capítulos posteriores. Las características fisiológicas, bioquímicas y farmacológicas básicas se presentan aquí.

Síntesis de catecolaminas

Los pasos en la síntesis de catecolaminas y las características de las enzimas involucradas se muestran en la figura 8-7 y en la tabla 8-4. La tirosina se 3-hidroxila secuencialmente y se descarboxila para formar DA. La DA es β-hidroxilada para producir NE, que está *N*-metilada en tejido cromafín para dar EPI. Las enzimas involucradas han sido identificadas, clonadas y caracterizadas (Nagatsu, 2006). La tabla 8-4 resume algunas de las características importantes de las cuatro enzimas. Estas enzimas no son completamente específicas, por consiguiente, otras sustancias endógenas, así como ciertos medicamentos, también son sustratos. Por ejemplo, la 5HT puede producirse a partir de 5-hidroxi-L-triptófano por la L-aminoácido aromático descarboxilasa (o dopa descarboxilasa). La dopa des-

TABLA 8-3 Características de los subtipos del receptor muscarínico de acetilcolina (mAChR)

RECEPTOR	UBICACIÓN CELULAR Y TISULAR[a]	RESPUESTA CELULAR[b]	RESPUESTA FUNCIONAL[c]	RELEVANCIA DE LA ENFERMEDAD[d]
M_1	CNS; de mayor abundancia en la corteza cerebral, el hipocampo, el estriado y el tálamo Ganglios autónomos Glándulas (gástricas y salivales) Nervios entéricos	Parejas por $G_{q/11}$ para activar la vía PLC-IP_3-Ca^{2+}-PKC Despolarización y excitación (↑ sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑AA	Incremento de la función cognitiva (aprendizaje y memoria) Aumento de la actividad convulsiva Reducción en la liberación de dopamina y en la locomoción Incremento en la despolarización de los ganglios autónomos Incremento en las secreciones	Enfermedad de Alzheimer Disfunción cognitiva Esquizofrenia
M_2	Ampliamente expresado en CNS, rombencéfalo, tálamo, corteza cerebral, hipocampo, cuerpo estriado, corazón, músculo liso, terminales nerviosas autónomas	Parejas por G_i/G_o (sensible a PTX) Inhibición de AC, ↓ cAMP Activación de canales de K^+ rectificadores internos Inhibición de canales de Ca^{2+} regulados por voltaje Hiperpolarización e inhibición	***Corazón:*** Nodo SA: retardo de la despolarización espontánea; hiperpolarización, ↓HR Nodo AV: disminución en la velocidad de conducción Aurícula: ↓periodo refractario, ↓ contracción Ventrículo: contracción leve↓ ***Músculo liso:*** ↑ Contracción ***Nervios periféricos:*** Inhibición neural a través de autorreceptores y del heterorreceptor ↓ Transmisión ganglionar ***CNS:*** Inhibición neural ↑ Temblores; hipotermia; analgesia	Enfermedad de Alzheimer Disfunción cognitiva Dolor
M_3	Expresado ampliamente en el CNS (<otros mAChR), corteza cerebral, hipocampo Abundante en músculo liso y glándulas Corazón	Parejas por $G_{q/11}$ para activar la vía PLC-IP_3/DAG-Ca^{2+}-PKC Despolarización y excitación (↑ sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑AA	***Músculo liso:*** ↑ Contraccción (predominante en algunos, p. ej., vejiga) ***Glándulas:*** ↑ Secreción (predominante en las glándulas salivales) Incremento de la ingesta de alimentos, peso corporal, depósitos de grasa Inhibición de la liberación de DA Síntesis de NO	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, *Chronic obstructive pulmonary disease*) Incontinencia urinaria Enfermedad del intestino irritable
M_4	Expresado preferentemente en el CNS, en particular en el cerebro anterior, también en el estriado, la corteza cerebral, el hipocampo	Parejas por G_i/G_0 (sensible a PTX) Inhibición de AC, ↓ cAMP Activación de canales de K^+ rectificadores internos Inhibición de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje Hiperpolarización e inhibición	Inhibición mediada por autorreceptores y heteroreceptores de la liberación del transmisor en el CNS y la periferia Analgesia; actividad cataléptica Facilitación de la liberación DA	Mal de Parkinson Esquizofrenia Dolor neuropático
M_5	Sustancia negra Expresado en bajos niveles en el CNS y la periferia mAchR predominante en las neuronas, en el VTA y la sustancia negra	Parejas por $G_{q/11}$ para activar la vía PLC-IP3-Ca^{2+}-PKC Despolarización y excitación (↑ sEPSP) Activación de PLD_2, PLA_2; ↑ AA	Mediador de dilatación en arterias cerebrales y arteriolas (?) Facilita la liberación de DA Aumento del comportamiento de búsqueda de drogas y recompensa (p. ej., opiáceos, cocaína)	Dependencia de los medicamentos Mal de Parkinson Esquizofrenia

[a] La mayoría de los órganos, tejidos y células expresan múltiples mAChR.
[b] Los mAChR M_1, M_3 y M_5 parecen acoplarse a las mismas proteínas G y señalizar a través de rutas similares. Asimismo, los mAChR M_2 y M_4 se acoplan a través de proteínas G similares y señalizan a través de vías similares.
[c] A pesar del hecho de que en muchos tejidos, órganos y células coexisten múltiples subtipos de mAChR, un subtipo puede predominar en la producción de una función particular; en otros, puede haber igual predominio.
VTA (*ventral tegmentum area*), área del tegmento ventral.

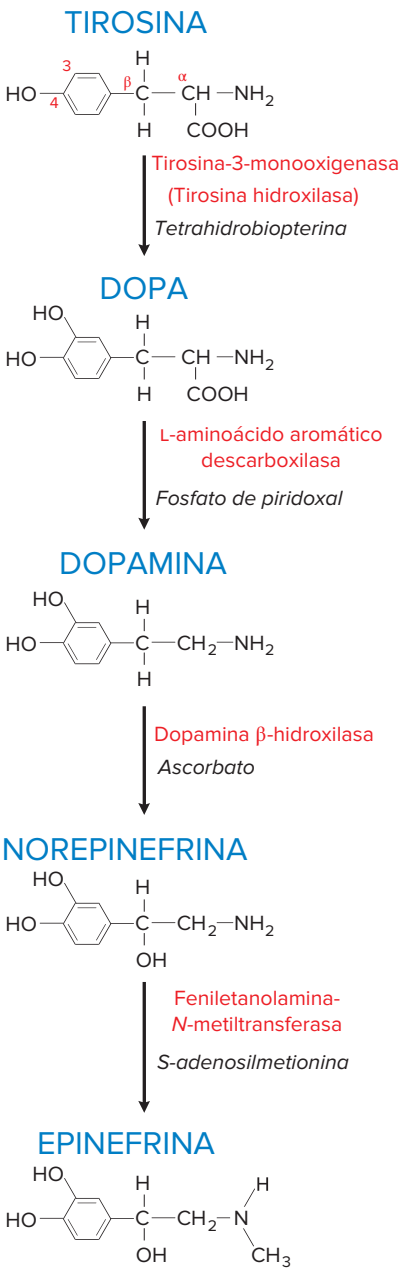


Figura 8-7 *Pasos en la síntesis enzimática de dopamina, norepinefrina y epinefrina.* Las enzimas involucradas se muestran en rojo; los cofactores esenciales en cursiva. El paso final ocurre sólo en la médula suprarrenal y en algunas vías neuronales que contienen epinefrina en el tronco encefálico.

carboxilasa también convierte la dopa en DA (capítulo 13) y la metildopa en α-metildopamina, que, a su vez, se convierte por DβH en metilnorepinefrina.

La hidroxilación de la tirosina por TH es el paso limitante de la velocidad en la biosíntesis de las catecolaminas (Zigmond *et al.*, 1989). Esta enzima se activa después de la estimulación de los nervios simpáticos o la médula suprarrenal. La enzima es un sustrato para PKA, PKC y CaM cinasa; la fosforilación se asocia con una mayor actividad de hidroxilasa. Además, hay un aumento retardado en la expresión del gen TH después de la estimulación nerviosa. Estos mecanismos sirven para mantener el contenido de las catecolaminas en respuesta a una mayor liberación del transmisor. La TH también está sujeta a la inhibición de retroalimentación por compuestos de catecol.

La deficiencia de TH ha sido reportada en humanos y se caracteriza por rigidez generalizada, hipocinesia y bajos niveles de CSF de los metabolitos NE y DA HVA y 3-metoxi-4-hidroxifeniletilenglicol (Wevers *et al.*, 1999). El *knockout* de TH es embrionariamente letal en ratones, al parecer porque la pérdida de catecolaminas da como resultado una función cardiaca alterada. Curiosamente, los niveles residuales de DA están presentes en estos ratones. La tirosinasa puede ser una fuente alternativa para las catecolaminas, aunque las catecolaminas derivadas de la tirosinasa no son claramente suficientes para la supervivencia (Carson y Robertson, 2002).

La deficiencia de DβH en humanos se caracteriza por hipotensión ortostática, ptosis de los párpados, eyaculación retrógrada y niveles plasmáticos elevados de DA. En el caso de ratones deficientes en DβH, hay aproximadamente un 90% de mortalidad embrionaria (Carson y Robertson, 2002).

Nuestra comprensión de los sitios celulares y los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas se deriva de estudios de órganos con inervación simpática y de la médula suprarrenal. Casi todo el contenido de NE de los órganos inervados está confinado a las fibras simpáticas posganglionares; este desaparece a los pocos días después de la sección de los nervios. En la médula suprarrenal, las catecolaminas se almacenan en gránulos de cromafín (Aunis, 1998). Estas vesículas contienen concentraciones extremadamente altas de catecolaminas (~21% de peso seco), ácido ascórbico y ATP, así como proteínas específicas, como cromograninas, DβH y péptidos, incluyendo la encefalina y el neuropéptido Y. Se ha encontrado que la vasostatina 1, el fragmento terminal *N* de cromogranina A, tiene actividad antibacteriana y antifúngica (Lugardon *et al.*, 2000), al igual que otros fragmentos de cromogranina A, como cromofungina, vasostatina II, procromacina y cromatinas I y II (Taupenot *et al.*, 2003). Se encuentran dos tipos de vesículas de almacenamiento en las terminaciones nerviosas simpáticas: vesículas grandes de núcleo denso que corresponden a gránulos de cromafín y vesículas pequeñas de núcleo denso que contienen NE, ATP y DβH unida a la membrana.

Las principales características de los mecanismos de síntesis, almacenamiento y liberación de catecolaminas en una unión neuroefectora adrenérgica y sus modificaciones por fármacos se resumen en la figura 8-8 y su leyenda. La *médula suprarrenal* tiene dos tipos distintos de células que contienen catecolaminas: las que tienen NE y las que tienen principalmente EPI. La última población de células contiene la enzima PNMT. En estas células, la NE formada en los gránulos abandona estas estructuras y se metila en el citoplasma a EPI. La EPI vuelve luego a entrar en los gránulos de cromafín, donde se almacena hasta que se libera. La EPI representa aproximadamente 80% de las catecolaminas de la médula suprarrenal y la NE alrededor de 20%.

Un factor importante que controla la tasa de síntesis de EPI y, por tanto, el tamaño de la reserva disponible para la liberación de la médula suprarrenal, es el nivel de glucocorticoides secretados por la corteza suprarrenal. El sistema vascular portal intrasuprarrenal transporta los corticosteroides directamente a las células cromafines medulares suprarrenales, donde inducen la síntesis de PNMT (figura 8-7). Las actividades tanto de TH como de DβH también aumentan en la médula suprarrenal cuando se estimula la secreción de glucocorticoides (Viskupic *et al.*, 1994). Por consiguiente, cualquier estrés que persista lo suficiente como para provocar una secreción aumentada de corticotropina moviliza las hormonas apropiadas tanto de la corteza suprarrenal (predominantemente cortisol en humanos) como de la médula (EPI). Esta notable relación está presente sólo en ciertos mamíferos, incluidos los humanos, en los cuales las células cromafines suprarrenales están completamente envueltas por células corticales que secretan esteroides. La PMNT se expresa en tejidos de mamíferos, tales como el cerebro, el corazón y el pulmón, lo que conduce a una síntesis de EPI extraadrenal (Ziegler *et al.*, 2002).

Además de la síntesis *de novo*, las reservas de NE en las porciones terminales de las fibras adrenérgicas se reabastecen mediante la reabsorción y el restablecimiento de NE después de su liberación (consúltese la discusión en el siguiente material).

Almacenamiento, liberación y reabsorción de catecolaminas; terminación de la acción

Almacenamiento. NE, ATP y NPY se almacenan frecuentemente en las mismas terminaciones nerviosas.

Catecolaminas. Las catecolaminas se almacenan en vesículas, lo que garantiza su liberación regulada, protegiéndolas del metabolismo por las enzimas celulares y evitando que se filtren fuera de la neurona. El transportador vesicular de monoaminas VMAT2, una proteína de membrana vesicular, mueve la NE y otras catecolaminas desde el citosol hacia los vasos neurotóxicos (Chaudhry *et al.*, 2008). El VMAT2 es impulsado por un gradiente de pH establecido por una translocasa de protones dependiente de ATP en la membrana vesicular; para cada molécula de amina absorbida, se extruyen dos iones H^+. El VMAT2 es un miembro de la superfamilia de proteínas SLC y se designa SLC18A. Los transportadores

TABLA 8-4 Enzimas para la síntesis de catecoleminas

ENZIMA	INCIDENCIA	DISTRIBUCIÓN SUBCELULAR	COFACTORES	ESPECIFICIDAD DEL SUSTRATO	COMENTARIOS
TH	Extendido	Citoplasma	Tetrahidrobiopterina (BH_4), O_2, Fe^{2+}	Específico para la L-tirosina	Paso limitante de velocidad. La inhibición puede agotar la NE.
AAADC	Extendido	Citoplasma	Piridoxal PO_4	No específico	La inhibición no altera NE y EPI en el tejido de manera apreciable.
DβH	Extendido	Vesículas sinápticas	Ascorbato, O_2 (DβH contiene Cu)	No específico	La inhibición puede ↓ los niveles de NE y EPI.
PNMT	En gran parte en la glándula suprarrenal	Citoplasma	*S*-adenosilmetionina (SAM, *S-adenosyl methionine*) como (CH_3 donante)	No específico	La inhibición puede ↓ EPI/NE suprarrenal; regulado por glucocorticoides.

de monoamina en la familia SLC18 son relativamente combinables y transportan DA, NE, EPI y 5HT, así como metayodobencilguanidina, que se puede usar para visualizar tumores de células cromafines (Schuldiner, 1994). La *reserpina* inhibe el transporte de monoaminas en las vesículas de almacenamiento y, finalmente, conduce a la depleción de la catecolamina de las terminaciones nerviosas simpáticas y en el cerebro.

ATP. El ATP es un componente esencial del almacenamiento de catecolaminas; la capacidad del ATP y las catecolaminas para formar complejos relativamente estables facilita, al parecer, la acumulación de altas concentraciones de neurotransmisores dentro del gránulo de almacenamiento adrenérgico. El gránulo acumula ATP a través de otro portador de nucleótidos vesiculares, VNUT, un miembro de la superfamilia SLC. El VNUT es un cotransportador Na^+/anión, nombrado como SLC17A9 (véase capítulo 5). La frecuencia y el tamaño cuántico de la liberación exocitótica duplican la actividad de VNUT (Estévez-Herrera *et al.*, 2016). Por tanto, el ATP vesicular tiene múltiples acciones más allá de su papel como fuente de energía celular y molécula de almacenamiento de energía: el ATP vesicular facilita el almacenamiento vesicular de altas concentraciones de catecolaminas y, cuando se libera con los componentes vesiculares, actúa como un transmisor en receptores purinérgicos (Burnstock *et al.*, 2015).

Neuropéptido Y. El NPY, un péptido con 36 aminoácidos, se sintetiza en el retículo endoplásmico, primero como un precursor de 97 aminoácidos, prepro-NPY, que se procesa mediante tres pasos de proteólisis y una amidación C-terminal final; el NPY_{1-36} resultante se almacena en vesículas grandes de núcleo denso que también pueden contener NE. La NE y el ATP se almacenan, generalmente, en vesículas de núcleo denso más pequeñas, pero el NPY, el ATP y la NE a menudo se liberan después de la estimulación nerviosa, aunque en proporciones que cambian con el patrón y la intensidad de la estimulación (Westfall, 2004). El NPY es abundante en el cerebro y es un poderoso orexígeno. En el sistema nervioso periférico, el NPY se produce en los nervios simpáticos y las células cromafines suprarrenales; también se puede encontrar en las plaquetas, el endotelio y el tracto gastrointestinal y es inducible en el sistema inmune (Hirsch *et al.*, 2012).

Liberación. Los detalles del acoplamiento excitación-secreción en las neuronas simpáticas y la médula suprarrenal se están conociendo y se resumen en las figuras 8-3 y 8-8. El evento desencadenante es la entrada de Ca^{2+}, que da como resultado la exocitosis de los contenidos granulares, que incluyen la catecolamina, el ATP, algunos péptidos neuroactivos (p. ej., NPY) o sus precursores, cromograninas y DβH. Las diversas proteínas SNARE (p. ej., SNAP-25, sintaxina y sinaptobrevina) descritas para la exocitosis de ACh también están implicadas aquí (figuras 8-3 a 8-6).

Repetición y terminación de la acción. Después de su liberación de una varicosidad del nervio simpático, la NE interactúa con receptores de membrana presinápticos y postsinápticos. Las fibras adrenérgicas pueden mantener la producción de NE durante periodos prolongados de estimulación sin agotar su suministro, siempre que la síntesis y la reabsorción del transmisor no se vean afectadas. La regulación aguda de la síntesis del transmisor que implica la activación de TH y DβH se ha descrito previamente en este capítulo. El reciclaje del transmisor también es esencial, y esto es proporcionado por la reabsorción, el restablecimiento y la reutilización del transmisor. *Las acciones de las catecolaminas terminan por la reabsorción en el nervio y las células postsinápticas y, en menor medida, por la difusión fuera de la hendidura sináptica*. Dos sistemas distintos de transporte mediados por el portador están involucrados en la reabsorción (consúltense la figura 8-8, tabla 8-5):

- NET: Este transportador, anteriormente llamado *captura 1*, mueve la NE a través de la membrana neuronal desde el fluido extracelular al citoplasma. El NET tiene una mayor afinidad por NE que por EPI (consúltese la tabla 8-5). El NET es miembro de una familia SLC de transportadores similares y se designa como SLC6A2. Esta familia de proteínas transporta los aminoácidos y sus derivados a las células utilizando el cotransporte de Na^+ extracelular como una fuerza motriz para la translocación del sustrato frente a los gradientes químicos (véase capítulo 5). Los transportadores de monoamina SLC6A incluyen NET, DAT (SLC6A3) y SERT (SLC6A4).
- ENT: Este transportador, anteriormente llamado *captura 2*, es un transportador de cationes orgánicos, OCT3 (*organic cation transporter*), designado como SLC22A3. El OCT3 facilita el movimiento transmembrana pasivo de aniones orgánicos por sus gradientes electroquímicos, incluyendo el movimiento de las catecolaminas en células no neuronales. Comparado con NET, tiene una menor afinidad por las catecolaminas, favorece el EPI sobre NE y DA, tiene una tasa de absorción máxima más alta para las catecolaminas, no depende del Na^+ y tiene un perfil diferente para la inhibición farmacológica. El agonista del receptor β-adrenérgico sintético isoproterenol no es un sustrato para este sistema. La actividad de OCT3 está alterada por la señalización de MAPK y Ca^{2+}-CaM (Roth *et al.*, 2012). Además de las catecolaminas, OCT3 puede transportar una amplia variedad de otros cationes orgánicos, incluyendo 5HT, histamina, colina, espermina, guanidina y creatinina, al igual que los OCT1 y OCT2 estrechamente relacionados. Las características y ubicaciones de los transportadores no neuronales se resumen en la tabla 8-5.

Para la NE liberada por neuronas, la absorción por NET es más importante que la captación por ENT. Los nervios simpáticos, como un todo, eliminan aproximadamente 87% de la NE liberada por NET, en comparación con 5% por la captura extraneuronal (ENT) y 8% por difusión a la circulación. Por el contrario, el aclaramiento de las catecolaminas circulantes, como las liberadas de la médula suprarrenal, se debe principalmente a mecanismos no neuronales, y el hígado y el riñón representan más de 60% del aclaramiento de las catecolaminas circulantes. Debido a que el VMAT2 tiene una afinidad mucho mayor por la NE que la MAO, más de 70% de la NE recuperada se vuelve a depositar en vesículas de almacenamiento (Eisenhofer, 2001).

El NET también está presente en la médula suprarrenal, el hígado y la placenta, mientras que el DAT está presente en el estómago, el páncreas y el riñón (Eisenhofer, 2001). Estos transportadores de membrana plasmática parecen tener una mayor especificidad de sustrato que VMAT2. El NET y el DAT son blancos para fármacos tales como cocaína y antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina); los inhibidores selectivos de la reabsorción de 5HT, como la fluoxetina, inhiben SERT. Los inhibidores de OCT3 incluyen normetanefrina (un metabolito *O*-metilado de NE, véase figura 8-9), las sondas farmacológicas de OCT3 incluyen corticosterona (un inhibidor) y los sustratos metformina y cimetidina. La interacción de sustratos e inhibidores en el OCT3 renal puede provocar efectos adversos del fármaco (véase capítulo 5).

El uso de inhibidores selectivos de NET en estudios de animales y humanos, así como datos del análisis de ratones con deleciones dirigidas (KO) de los genes NET y DAT, revelan el impacto de estos sistemas de captura. Los animales NET-KO y DAT-KO exhiben niveles extracelulares

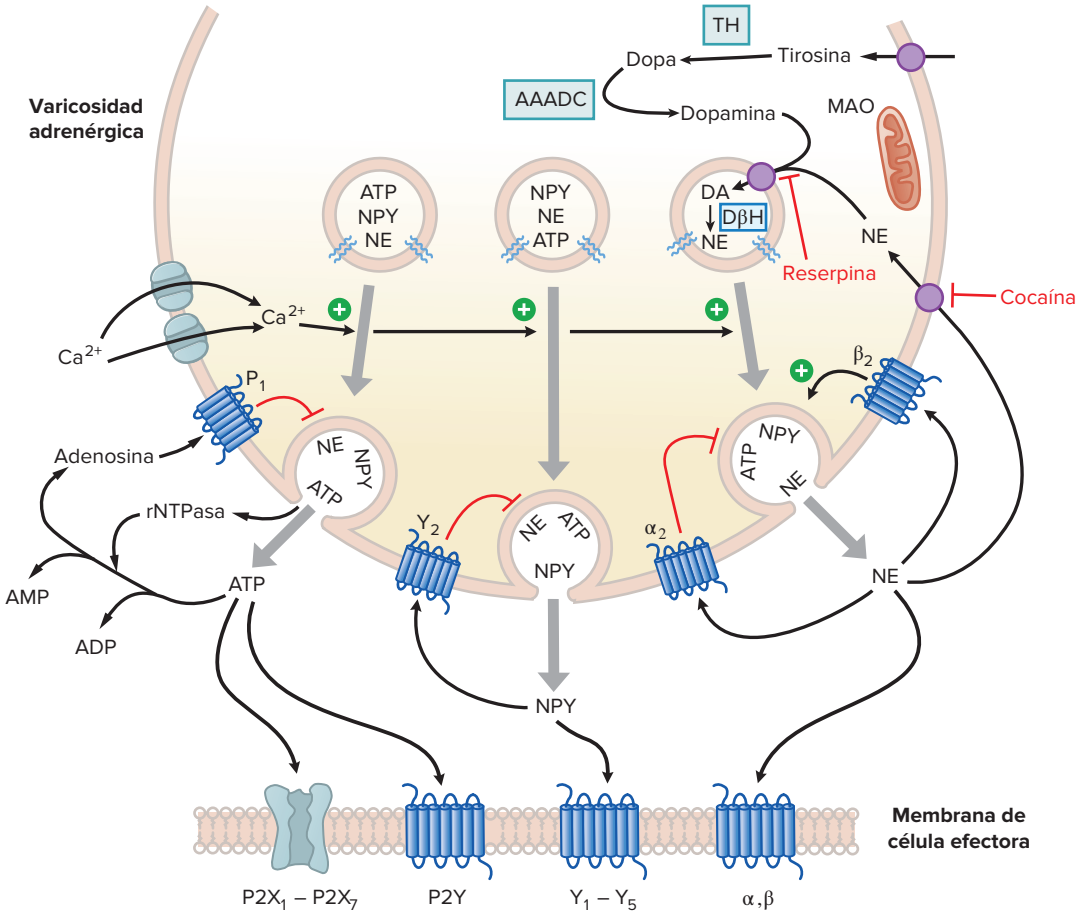


Figura 8-8 *Una unión neuroefectora adrenérgica típica.* La tirosina se transporta a la varicosidad y se convierte en DOPA por TH y la DOPA en DA por acción de AAADC. La DA es transportada a las vesículas de la varicosidad por un transportador, VMAT2, que puede ser bloqueado por la reserpina. La NE citoplasmática también puede ser tomada por este transportador. La DA se convierte en NE dentro de la vesícula a través de la acción de DβH. La NE se almacena en vesículas junto con otros cotransmisores, NPY y ATP, dependiendo de la unión neuroefectora particular. La liberación de los transmisores ocurre por exocitosis, un proceso activado por la despolarización de la varicosidad, que permite la entrada de Ca^{2+} a través de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje y la interacción de numerosas proteínas de acoplamiento y fusión ubicadas en la vesícula y la membrana celular neuronal, como se describe en las figuras 8-3, 8-4 y 8-5. En esta representación esquemática, NE, NPY y ATP se almacenan en las mismas vesículas. Distintas poblaciones de vesículas, sin embargo, pueden almacenar preferentemente diferentes proporciones de los cotransmisores. Una vez en la sinapsis, la NE puede interactuar con los receptores adrenérgicos α y β (GPCR) para producir las respuestas características de la célula postsináptica particular. Los receptores α y β también pueden localizarse presinápticamente; a través de ellos la NE puede disminuir (α_2) o facilitar (β) su propia liberación y la de los cotransmisores. El principal mecanismo por el cual la NE se elimina de la sinapsis es a través de un transportador de absorción neuronal sensible a la cocaína, NET. Una vez que se transporta al citosol, la NE puede volver a almacenarse en la vesícula o ser metabolizada por MAO. El NPY produce sus efectos activando los receptores de NPY (también GCPR), de los cuales hay, al menos, cinco tipos (Y_1 a Y_2). El NPY puede modificar su propia versión y la de los otros transmisores a través de receptores presinápticos Y_2. La acción del NPY se termina por las acciones de las peptidasas. El ATP produce sus efectos mediante la activación de receptores P2X (canales iónicos activados por ligando) o receptores P2Y (GPCR). Existen múltiples subtipos de receptores P2X y P2Y. Al igual que con otros cotransmisores, el ATP puede actuar de modo presináptico, para modificar su propia liberación, a través de receptores para ATP o a través de su degradación metabólica a la adenosina que actúa sobre los receptores P1 (adenosina). El ATP se elimina de la sinapsis principalmente por rNTPasas y por ectonucleotidasas celulares fijadas.

aumentados y niveles intracelulares disminuidos de NE, a pesar de la síntesis de neurotransmisores aumentada o inalterada (Xu *et al.*, 2000; Gainetdinov y Caron, 2003). Los ratones NET-KO también muestran marcadas alteraciones del comportamiento (Xu *et al.*, 2000) y exhiben cambios hemodinámicos característicos (p. ej., taquicardia excesiva y aumento de la presión arterial durante la activación simpática con vigilia y actividad), mientras que la presión arterial media en reposo y la frecuencia cardiaca se mantienen a niveles casi normales, muy probablemente debido a una mayor inhibición simpátrica central (Keller *et al.*, 2004). Una mutación del código en humanos (A457P en TM9) reduce la actividad de NET y produce marcados cambios hemodinámicos e intolerancia ortostática. Cuando se expresó en una línea celular heteróloga, la mutación ocasionó una pérdida de 98% de la función de NET, en comparación con el transportador de tipo salvaje (Shannon *et al.*, 2000). Además, cuando se coexpresa con NET de tipo salvaje, el mutante A457P ejerce un efecto negativo dominante sobre el NET de tipo salvaje, probablemente reflejando la oligomerización del transportador (Hahn *et al.*, 2003), proporcionando una explicación del fenotipo observado en portadores heterocigotos. Otra variante humana de NET con una mutación F528C muestra una mayor expresión de membrana de NET asociada con una mayor absorción de NE en comparación con NET de tipo salvaje (Hahn *et al.*, 2005); esta variante puede estar asociada a una mayor incidencia de depresión (Haenisch *et al.*, 2009).

Ciertos medicamentos simpaticomiméticos (p. ej., efedrina y tiramina) producen algunos de sus efectos indirectamente, al desplazar la NE de las terminales nerviosas al fluido extracelular, donde luego actúa en los sitios receptores de las células efectoras. Los mecanismos por los cuales estos fármacos liberan NE de las terminaciones nerviosas son complejos. Todos esos agentes son sustratos para NET. Como resultado de su captura por NET, hacen que el transportador esté disponible en la superficie interna de la membrana para el transporte de NE hacia el exterior ("difusión de intercambio facilitado"). Además, estas aminas pueden movilizar la NE almacenada en las vesículas compitiendo por el proceso de captura vesicular (VMAT2).

TABLA 8-5 Características de los transportadores de membrana plasmática para catecolaminas endógenas

TIPO DE TRANSPORTADOR	ESPECIFICIDAD DEL SUSTRATO	TEJIDO	REGIÓN/TIPO DE CÉLULA	INHIBIDORES
Neuronal				
NET	DA > NE > EPI	Todos los tejdos inervados simpáticamente	Nervios simpáticos	Desipramina Cocaína Nisoxetina
		Médula suprarrenal	Células cromafines	
		Hígado	Células capilares endoteliales	
		Placenta	Sincitiotrofoblasto	
DAT	DA > NE > EPI	Riñones	Endotelio	Cocaína Imazindol
		Estómago	Células parietales y endoteliales	
		Páncreas	Conducto pancreático	
No neuronal				
OCT1	DA > EPI >> NE	Hígado	Hepatocitos	Isociaminas Corticosterona
		Intestino	Células epiteliales	
		Riñones (no humanos)	Túbulo distal	
OCT2	DA >> NE > EPI	Riñones	Túbulos medulares proximales y distales	Isociaminas Corticosterona
		Cerebro	Células gliales de regiones ricas en DA, algunas neuronas no adrenérgicas	
ENT (OCT3)	EPI >> NE > DA	Hígado	Hepatocitos	Isociacinas Corticosterona *O*-metil isoproterenol
		Cerebro	Células gliales, otros	
		Corazón	Miocitos	
		Vasos sanguíneos	Células endoteliales	
		Riñones	Corteza, túbulos proximales y distales	
		Placenta	Sincitiotrofoblastos (membrana basal)	
		Retina	Fotorreceptores, células amacrinas ganglionares	

Las acciones de las aminas simpaticomiméticas de acción indirecta están sujetas a *taquifilaxia*. Por ejemplo, la administración repetida de tiramina da como resultado una efectividad que disminuye rápidamente, mientras que la administración repetida de NE no reduce la efectividad y, de hecho, revierte la taquifilaxia a la tiramina. Estos fenómenos no han sido explicados completamente. Una hipótesis es que el conjunto de neurotransmisores disponibles para el desplazamiento por estos fármacos es pequeño en relación con la cantidad total almacenada en la terminación simpática del nervio. Se supone que este conjunto reside cerca de la membrana plasmática, y la NE de tales vesículas puede reemplazarse por la amina menos potente, después de la administración repetida de la última sustancia. En cualquier caso, la liberación de neurotransmisores por desplazamiento no está asociada con la liberación de DβH y no requiere Ca^{2+} extracelular, por tanto, se presume que no implica exocitosis.

Regulación presináptica de liberación de NE. La liberación de los tres cotransmisores simpáticos puede ser modulada por autorreceptores y heterorreceptores presinápticos. Después de su liberación de las terminales simpáticas, los tres cotransmisores (NE, NPY y ATP) pueden retroalimentarse en los receptores presinápticos para inhibir la liberación de los otros (Westfall, 2004; Westfall *et al.*, 2002). Los más estudiados han sido los receptores adrenérgicos α_2 presinápticos. Los receptores adrenérgicos α_{2A} y α_{2C} son los principales receptores presinápticos que inhiben la liberación de neurotransmisores simpáticos, mientras que los receptores α_{2B} adrenérgicos también pueden inhibir la liberación del transmisor en sitios seleccionados. Los antagonistas de este receptor, a su vez, pueden mejorar la liberación evocada eléctricamente del neurotransmisor simpático. El NPY, que actúa sobre los receptores Y_2, y la adenosina derivada de ATP, que actúa sobre los receptores P1, también pueden inhibir la liberación de neurotransmisores simpáticos. La activación de numerosos heterorreceptores en las varicosidades nerviosas simpáticas puede inhibir la liberación de neurotransmisores simpáticos; éstos incluyen los receptores muscarínicos M_2 y M_4, 5HT, PGE_2, histamina, encefalina y DA. La activación de la liberación de neurotransmisores simpáticos se puede producir mediante la activación de receptores adrenérgicos β_2, receptores AT_2 de angiotensina y nAChR. Todos estos receptores pueden ser blancos para agonistas y antagonistas (Kubista y Boehm, 2006).

Metabolismo de las catecolaminas. La captura de catecolamina liberada finaliza los efectos del neurotransmisor en la unión sináptica. Después de la captura, las catecolaminas pueden metabolizarse (en células neuronales y no neuronales) o volver a almacenarse en vesículas (en las neuronas). Dos enzimas son importantes en los pasos iniciales de la transformación metabólica de las catecolaminas: MAO y COMT.

MAO y COMT. La MAO metaboliza el transmisor que se libera dentro de la terminal nerviosa o que se encuentra en el citosol como resultado de la reabsorción y aún no ha alcanzado la seguridad de la vesícula de almacenamiento. La COMT, particularmente en el hígado, juega un papel importante en el metabolismo de las catecolaminas endógenas circulantes y administradas. La importancia de la recaptura neuronal de catecolaminas se muestra mediante observaciones de que los inhibidores de la recaptura (p. ej., cocaína e imipramina) potencian los efectos del neurotransmisor; los inhibidores de MAO y COMT tienen un efecto menor.

Tanto la MAO como la COMT se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo, incluyendo el cerebro; sus concentraciones más altas están en el hígado y el riñón. Sin embargo, poco o nada de COMT se encuentra en las neuronas simpáticas. En el cerebro, no hay una COMT significativa en las terminales presinápticas, pero se encuentra en algunas neuronas postsinápticas y células gliales. En el riñón, la COMT se localiza en células

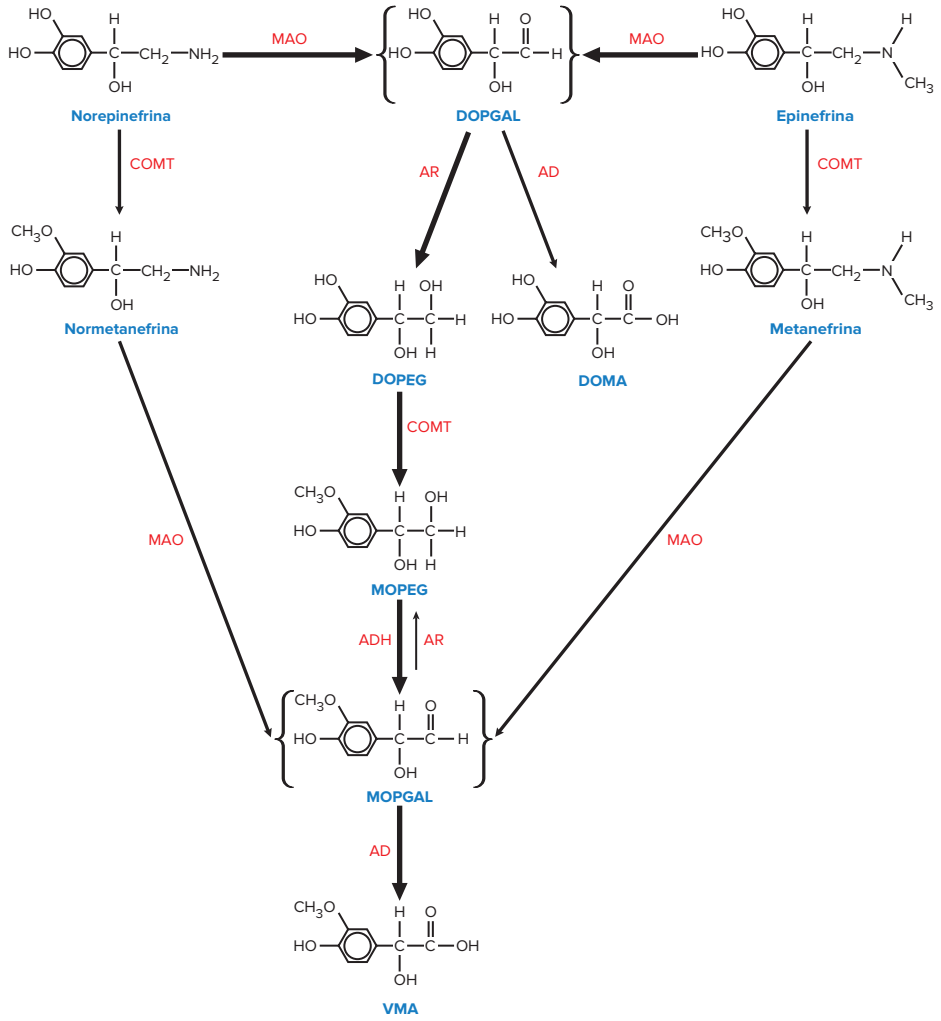


Figura 8-9 ***Metabolismo de las catecolaminas.*** NE y EPI son desaminadas primero oxidativamente a un intermediario de vida corta (DOPGAL) por MAO. Luego, DOPGAL experimenta un metabolismo posterior a metabolitos más estables de alcohol o ácido desaminados. La AD metaboliza DOPGAL a DOMA, mientras que AR metaboliza DOPGAL a DOPEG. En circunstancias normales, DOMA es un metabolito menor, con DOPEG como el principal metabolito producido a partir de NE y EPI. Una vez que DOPEG abandona los sitios principales de su formación (nervios simpáticos, médula suprarrenal), se convierte en MOPEG mediante COMT. Luego, MOPEG se convierte en el aldehído inestable (MOPGAL) por ADH y, finalmente, en VMA por AD. El VMA es el producto final principal. Otra ruta para la formación de VMA es la conversión de NE o EPI en normetanefrina o metanefrina por COMT en la médula suprarrenal o sitios extraneuronales, con metabolismo posterior a MOPGAL y de allí a VMA. Las catecolaminas también son metabolizadas por las *sulfotransferasas*. AD: aldehído deshidrogenasa; ADH: alcohol deshidrogenasa; AR: aldehído reductasa; COMT: catecol-*O*-metiltransferasa; DOMA: ácido 3,4-dihidroximandélico; DOPEG: 3,4-dihidroxifenilglicol; DOPGAL: dihidroxifenilglicolaldehído; MAO: monoaminooxidasa; MOPEG: 3-metil, 4-hidroxifenilglicol; MOPGAL: monohidroxifenilglicolaldehído; VMA: ácido vanililmandélico.

epiteliales tubulares proximales, donde se sintetiza DA y se cree que ejerce efectos diuréticos y natriuréticos locales.

Existen diferencias claras en las localizaciones de las dos enzimas. La MAO está asociada principalmente con la superficie externa de las mitocondrias, incluyendo las que se encuentran dentro de las terminales de las fibras neuronales noradrenérgicas simpáticas o centrales, mientras que la COMT es en gran medida citosólica, excepto en las células cromafines de la médula suprarrenal, donde la COMT está unida a la membrana. Estos factores son importantes tanto para determinar las vías metabólicas primarias seguidas por las catecolaminas en diversas circunstancias, como para explicar los efectos de ciertos fármacos. Los sustratos fisiológicos de COMT incluyen L-dopa, las tres catecolaminas endógenas (DA, NE y EPI), sus metabolitos hidroxilados, catecolestrógenos, ácido ascórbico y compuestos intermedios dihidroxindólicos de melanina (Männistö y Kaakkola, 1999).

Dos isoenzimas diferentes de MAO (MAO-A y MAO-B) se encuentran en proporciones muy variables en diferentes células en el CNS y en los tejidos periféricos. En la periferia, la MAO-A se encuentra en el sincitiotrofoblasto de la placenta a término y en el hígado, mientras que la MAO-B se encuentra en las plaquetas, los linfocitos y el hígado. En el cerebro, la MAO-A se encuentra en todas las regiones que contienen catecolaminas, con mayor abundancia en el *locus* cerúleo. Por otro lado, la MAO-B se encuentra principalmente en regiones que se sabe que sintetizan y almacenan 5HT. La MAO-B es más prominente no sólo en el núcleo dorsal del rafe, sino también en el hipotálamo posterior y en las células gliales en regiones que se sabe que contienen terminales nerviosas. La MAO-B también está presente en los osteocitos alrededor de los vasos sanguíneos (Abell y Kwan, 2001).

Muchos inhibidores de MAO no son selectivos para MAO-A o MAO-B, y estos agentes no selectivos (p. ej., fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazida) mejoran la biodisponibilidad de la tiramina contenida en muchos alimentos; la liberación de NE inducida por tiramina de las neuronas simpáticas puede conducir a un aumento notable de la presión arterial (crisis hipertensiva). Los fármacos con selectividad para MAO-B (p. ej., selegilina, rasagilina, pargilina) o inhibidores reversibles de MAO-A (p. ej., moclobemida) tienen menos probabilidades de causar esta interacción potencial (Volz y Gleiter, 1998; Wouters, 1998).

Los inhibidores de la actividad de MAO pueden causar un aumento en la concentración de NE, DA y 5HT en el cerebro y otros tejidos, acompañado por una variedad de efectos farmacológicos. Ninguna acción farma-

cológica llamativa en la periferia se puede atribuir a la inhibición de COMT. Sin embargo, los inhibidores de COMT entacapona y tolcapona son eficaces en la terapia de la enfermedad de Parkinson (Chong y Mersfelder, 2000 y capítulo 18).

La vía metabólica (figura 8-9). Existe una filtración pasiva continua de catecolaminas de los gránulos de almacenamiento vesicular de neuronas simpáticas y células cromafines medulares suprarrenales. Como consecuencia, la mayor parte del metabolismo de las catecolaminas tiene lugar en las mismas células donde se sintetizan y almacenan las aminas. El VMAT2 secuestra efectivamente alrededor de 90% de las aminas que se filtran en el citoplasma hacia las vesículas de almacenamiento; aproximadamente 10% escapa al secuestro y se metaboliza (Eisenhofer *et al.*, 2004).

Los nervios simpáticos contienen MAO, pero no COMT, y esta MAO cataliza sólo el primer paso de una reacción de dos pasos. La MAO convierte NE o EPI en un intermediario de vida corta, DOPGAL, que experimenta un metabolismo adicional en un segundo paso catalizado por otras de enzimas que forman metabolitos más estables de alcohol o ácido desaminados. El aldehído deshidrogenasa metaboliza DOPGAL a DOMA, mientras que el aldehído reductasa metaboliza DOPGAL a DOPEG. Además del aldehído reductasa, una enzima relacionada, la aldosa reductasa, puede reducir una catecolamina a su correspondiente alcohol. Esta última enzima está presente en las neuronas simpáticas y las células cromafines suprarrenales. En circunstancias normales, DOMA es un metabolito insignificante de NE y EPI, siendo DOPEG el principal metabolito producido por la desaminación en las neuronas simpáticas y las células cromafines medulares suprarrenales.

Una vez que sale de los sitios de formación (neuronas simpáticas, médula suprarrenal), el DOPEG se convierte en MOPEG por COMT. Por tanto, la mayor parte de MOPEG proviene de la *O*-metilación extraneuronal de DOPEG producida y difundida rápidamente desde las neuronas simpáticas hacia el fluido extracelular. El MOPEG luego se convierte en VMA por las acciones secuenciales de alcohol y aldehído deshidrogenasa. El MOPEG se convierte primero en el metabolito de aldehído inestable MOPGAL y luego en VMA, siendo el VMA el principal producto final del metabolismo de NE y EPI. Otra ruta para la formación de VMA es la conversión por COMT de NE y EPI en normetanefrina y metanefrina, respectivamente, seguido de la desaminación a MOPGAL y de ahí a VMA. Actualmente se piensa que ésta es sólo una vía menor, como lo indica el tamaño de las flechas en la figura 8-9.

A diferencia de las neuronas simpáticas, las células cromafines medulares suprarrenales contienen tanto MAO como COMT, principalmente COMT como la forma unida a la membrana. Esta isoforma de COMT tiene una mayor afinidad por las catecolaminas que la forma soluble que se encuentra en la mayoría de los otros tejidos (p. ej., hígado y riñón). En las células cromafines medulares suprarrenales, la fuga de NE y EPI de las vesículas de almacenamiento conducen a una producción intracelular sustancial de los metabolitos *O*-metilados normetanefrina y metanefrina. En los seres humanos, más de 90% de la metanefrina circulante y 25-40% de la normetanefrina circulante se derivan de las catecolaminas metabolizadas dentro de las células cromafines suprarrenales.

La secuencia de absorción celular y el metabolismo de las catecolaminas en los tejidos extraneuronales contribuyen sólo un poco (~25%) al metabolismo total de la NE producida endógenamente en las neuronas simpáticas o en la médula suprarrenal. Sin embargo, el metabolismo extraneuronal es un mecanismo importante para el aclaramiento de catecolaminas circulantes y administradas exógenamente.

Clasificación de los receptores adrenérgicos

Los receptores adrenérgicos se clasifican ampliamente como α o β, con subtipos dentro de cada grupo (tabla 8-6). La subclasificación original se basó en el orden de rango de la potencia agonista:

- EPI ≥ NE >> isoproterenol para receptores α adrenérgicos.
- Isoproterenol> EPI ≥ NE para los receptores β adrenérgicos.

La elucidación de las características de estos receptores y de las vías bioquímicas y fisiológicas que regulan ha aumentado nuestra comprensión de los efectos aparentemente contradictorios y variables de las catecolaminas en varios sistemas de órganos. Aunque estructuralmente relacionados (discutido más adelante en el capítulo), diferentes receptores regulan procesos fisiológicos distintos controlando la síntesis o movilización de una variedad de segundos mensajeros.

Raymond Ahlquist y la definición funcional de receptores α y β. Basándose en estudios de las capacidades de EPI, NE y agonistas relacionados para regular diversos procesos fisiológicos, Ahlquist (1948) propuso la existencia de más de un receptor adrenérgico. Se sabía que los agentes adrenérgicos podían causar contracción o relajación del músculo liso según el sitio, la dosis y el agente elegido. Por ejemplo, se sabía que la NE tenía potentes efectos excitatorios sobre el músculo liso y, correspondientemente, baja actividad como inhibidor; el isoproterenol muestra el patrón de actividad opuesto. La EPI podría excitar e inhibir el músculo liso. Por tanto, Ahlquist propuso las designaciones α y β para los receptores en el músculo liso, donde las catecolaminas producen respuestas excitatorias e inhibidoras, respectivamente (una excepción fue el intestino, que por lo general se relaja mediante la activación de receptores α o β). Desarrolló los órdenes de potencia de rango que definen respuestas mediadas por receptores α y β, como se indicó anteriormente. Esta clasificación inicial fue corroborada por el descubrimiento de que ciertos antagonistas producían un bloqueo selectivo de los efectos de los impulsos nerviosos adrenérgicos y los agentes simpaticomiméticos en los receptores α (p. ej., la fenoxibenzamida), mientras que otros producían bloqueo selectivo del receptor β (p. ej., el propranolol).

Subtipos de receptor α y β. Después de la descripción funcional de Ahlquist de los receptores α y β, los farmacólogos adrenérgicos utilizaron sondas, herramientas y métodos cada vez más sofisticados para esclarecer los subtipos de receptores α y β. Los receptores β se subclasificaron como β_1 (p. ej., en el miocardio) y β_2 (músculo liso y la mayoría de los otros sitios), lo que refleja el hallazgo de que EPI y NE son esencialmente equipotentes en los sitios β_1, mientras que EPI es 10-50 veces más potente que NE en los sitios β_2. Los antagonistas que discriminan entre los receptores β_1 y β_2 se desarrollaron posteriormente (capítulo 12). La clonación confirmó que estos subtipos β son productos de genes diferentes, y se aisló un gen humano que codifica un tercer receptor β (denominado β_3) (Emorine *et al.*, 1989). Debido a que el receptor β_3 es aproximadamente 10 veces más sensible a NE que a EPI y es más o menos resistente al bloqueo por antagonistas tales como el propranolol, el receptor β_3 puede mediar respuestas a la catecolamina en sitios con características farmacológicas "atípicas" (p. ej., tejido adiposo, el cual expresa los tres subtipos de receptores β). Los animales tratados con agonistas del receptor β_3 exhiben una respuesta termogénica vigorosa, así como también una lipólisis (Robidoux *et al.*, 2004). Los polimorfismos en el gen receptor β_3 pueden estar relacionados con el riesgo de obesidad o diabetes mellitus tipo 2 en algunas poblaciones (Arner y Hoffstedt, 1999), y Weyer *et al.* (1999) sugirieron que los agonistas selectivos del receptor β_3 pueden ser beneficiosos para tratar estos trastornos. Se propuso la existencia de un cuarto receptor adrenérgico β, β_4, pero no se ha clonado ningún receptor de este tipo; más bien, el "receptor β_4" parece ser un estado de afinidad del receptor adrenérgico β_1, en lugar de una nueva proteína distinta (Gherbi *et al.*, 2015; Hieble, 2007).

También hay heterogeneidad entre los receptores α adrenérgicos. La distinción inicial se basó en consideraciones funcionales y anatómicas: la NE y otros agonistas adrenérgicos α inhiben profundamente la liberación de NE de las neuronas (Westfall, 1977) (figura 8-8); por el contrario, ciertos antagonistas del receptor α aumentan notablemente la liberación de NE cuando se estimulan los nervios simpáticos. Este efecto inhibidor de la retroalimentación de NE en su liberación desde terminales nerviosas está mediado por receptores α que son farmacológicamente distintos de los receptores α postsinápticos clásicos. Por consiguiente, estos receptores α adrenérgicos presinápticos se denominaron α_2, mientras que los receptores α "excitatorios" postsinápticos se denominaron α_1 (Langer, 1997). Los compuestos tales como la clonidina son agonistas más potentes en los receptores α_2 que en los receptores α_1; por el contrario, la fenilefrina y la metoxamina activan selectivamente los receptores α1 postsinápticos.

Aunque hay poca evidencia para sugerir que los receptores adrenérgicos α_1 funcionan en forma presináptica en el sistema nervioso autónomo, los receptores α_2 están presentes en sitios postsinápticos o no sinápticos en varios tejidos. Por ejemplo, la estimulación de los receptores α_2 postsinápticos en el cerebro se asocia con una reducción del flujo simpático del CNS y parece ser responsable de un componente significativo del efecto antihipertensivo de fármacos como la clonidina (capítulo 12). Por tanto, el concepto anatómico de los receptores adrenérgicos α_2 presináptico y α_1 postsináptico ha sido abandonado en favor de una clasificación farmacológica y funcional (tablas 8-6 y 8-7).

La clonación reveló una heterogeneidad adicional de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2 (Bylund, 1992). Hay tres receptores α1 definidos farmacológicamente (α_1A, α_1B y α_1D) con distintas secuencias y distribuciones tisulares y tres subtipos clonados de receptores α_2 (α_2A, α_2B y α_2C) (tabla 8-6). Un cuarto tipo de receptor α_1, α_1L, se ha definido sobre la base de una baja afinidad por los antagonistas selectivos prazosina y 5-metilurapidil, pero con una alta afinidad por la tamsulosina y la silodosina. Este fenotipo podría ser de importancia fisiológica; el perfil α_{1L} se ha identificado en una miríada de tejidos en varias especies, donde parece regular la contractilidad del músculo liso en la vasculatura y el tracto uri-

TABLA 8-6 Características de los subtipos de receptores adrenérgicos[a]

	ACOPLAMIENTO DE PROTEÍNA G	EFECTORES PRINCIPALES	LOCALIZACIÓN DEL TEJIDO	EFECTOS DOMINANTES[b]
α_{1A}	$G\alpha_q$ ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ PLC, ↑ PLA_2 ↑ Canales de Ca^{2+} ↑ Intercambiador de Na^+/H^+ Modulación de canales de K^+ ↑ Señalización de MAPK	Corazón, pulmones Hígado Músculo liso Vasos sanguíneos Conducto deferente, próstata Cerebelo, corteza Hipocampo	• Receptor dominante para la contracción del músculo liso vascular • Fomenta el crecimiento y la estructura cardiacos • Vasoconstricción de grandes arteriolas resistentes en el músculo esquelético
α_{1B}	$G\alpha_q$ ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ PLC, ↑ PLA_2 ↑ Canales de Ca^{2+} ↑ Intercambiador de Na^+/H^+ Modulación de canales de K^+ ↑ Señalización de MAPK	Riñones, pulmones Bazo Vasos sanguíneos Corteza Tallo cerebral	• Subtipo más abundante en el corazón • Fomenta el crecimiento y la estructura cardiacos
α_{1D}	$G\alpha_q$ ($\alpha_{11}/\alpha_{14}/\alpha_{16}$)	↑ PLC, ↑ PLA_2 ↑ Canales de Ca^{2+} ↑ Intercambiador de Na^+/H^+ Modulación de canales de K^+ ↑ Señalización de MAPK	Plaquetas, aorta Arteria coronaria Próstata Corteza Hipocampo	• Receptor dominante para la vasoconstricción en la aorta y las arterias coronarias
α_{2A}	$G\alpha_i$ $G\alpha_o$ (α_{o1},/α_{o2})	↓ Vía AC-cAMP-PKA	Plaquetas Neuronas simpáticas Ganglios autónomos Páncreas Vasos coronarios/CNS *Locus* cerúleo Tallo cerebral, médula espinal	• Receptor inhibidor dominante en las neuronas simpáticas • Vasoconstricción de vasos precapilares en el músculo esquelético
α_{2B}	$G\alpha_i$ $G\alpha_o$ (α_{o1},/α_{o2})	↓ Vía AC-cAMP-PKA	Hígado, riñones Vasos sanguíneos Vasos coronarios/CNS Diencéfalo Páncreas, plaquetas	• Mediador dominante de la vasoconstricción α_2
α_{2C}	$G\alpha_i$ ($\alpha_{11}/\alpha_{12}/\alpha_{13}$) $G\alpha_o$ (α_{o1}/α_{o2})	↓ Vía AC-cAMP-PKA	Ganglios basales Corteza, cerebelo Hipocampo	• Receptor dominante que modula la neurotransmisión de DA • Receptor dominante que inhibe la liberación de la hormona de la médula suprarrenal
β_1	$G\alpha_s$	↑ Vía AC-cAMP-PKA ↑ Canales de Ca^{2+} tipo-L	Corazón, riñones Adipocitos Músculo esquelético Núcleo olfatorio Corteza, tallo cerebral Núcleos cerebelosos Médula espinal	• Mediador dominante de los efectos positivos inotrópicos y cronotrópicos en el corazón
β_2[c]	$G\alpha_s$	↑ Vía AC-cAMP-PKA ↑ Canales de Ca^{2+}	Corazón, pulmones, riñones Vasos sanguíneos Músculo liso bronquial Músculo liso GI Músculo esquelético Bulbo olfatorio Corteza, hipocampo	• Relajación del músculo liso • Hipertrofia del músculo esquelético
β_3[c,d]	$G\alpha_s$	↑ Vía AC-cAMP-PKA ↑ Canales de Ca^{2+}	Tejido adiposo Tracto GI, corazón	• Efectos metabólicos

[a] Se conocen, al menos, tres subtipos, cada uno de los receptores adrenérgicos α_1 y α_2, pero las distinciones en sus mecanismos de acción no se han definido claramente.
[b] En algunas especies (p. ej., ratas), las respuestas metabólicas en el hígado están mediadas por receptores adrenérgicos α_1, mientras que en otros (p. ej., perros) los receptores adrenérgicos β_2 están predominantemente implicados. Ambos tipos de receptores parecen contribuir a las respuestas en los seres humanos.
[c] El acoplamiento del receptor β a la señalización celular puede ser más complejo. Además de acoplarse a G_s para estimular AC, los receptores β_2 pueden activar la señalización a través de una vía GRK/β-arrestina. Los receptores β_2 y β_3 pueden acoplarse tanto a G_s como a G_i de una manera que puede reflejar la estereoquímica agonista. Véase también el capítulo 12.
[d] Las respuestas metabólicas en tejidos con características farmacológicas atípicas (p. ej., adipocitos) pueden estar mediadas por receptores β_3. La mayoría de los antagonistas del receptor β (incluido el propranolol) no bloquean estas respuestas.

nario inferior. A pesar de los intensos esfuerzos, el receptor adrenérgico α_1L no ha sido clonado; actualmente, se ve como un segundo fenotipo que se origina en el gen del receptor α_1A (Hieble, 2007; Yoshiki *et al.*, 2013). Distintos fenotipos farmacológicos del receptor α_1B también se han descrito (Yoshiki *et al.*, 2014).

Debido a la falta de suficientes ligandos selectivos de subtipo, la función fisiológica precisa y el potencial terapéutico de los subtipos de receptores adrenérgicos no se han dilucidado completamente. Los enfoques genéticos que usan experimentos de *knockout* transgénico y de receptor en ratones (discutidos más adelante en el capítulo) han mejorado nuestra comprensión. Estos modelos de ratón se han utilizado para identificar y localizar subtipos de receptores particulares y para describir la relevancia fisiopatológica de los subtipos de receptores adrenérgicos individuales (Philipp y Hein, 2004; Tanoue *et al.*, 2002a, 2002b; Xiao *et al.*, 2006).

Bases moleculares de la función del receptor adrenérgico

Características estructurales. Todos los receptores adrenérgicos son GPCR que se unen a proteínas G heterotriméricas. Estructuralmente, hay similitudes en las regiones para la unión del ligando y la modulación por las proteínas cinasas intracelulares (figura 8-10). La región codificante de cada uno de los tres genes receptores β adrenérgicos y los tres genes receptores α_2 adrenérgicos está contenida en un único exón, mientras que cada uno de los tres genes receptores α_1 adrenérgicos tiene un gran intrón que separa regiones que codifican el cuerpo del receptor de aquellos que codifican el séptimo dominio transmembrana y el carboxilo terminal (Dorn, 2010). Cada tipo de receptor principal muestra preferencia por una clase particular de proteínas G, es decir, α_1 a G_q, α_2 a G_i y β a G_s (consúltese la tabla 8-6). Las respuestas que siguen a la activación del receptor son consecuencia de los efectos mediados por la proteína G en la generación de segundos mensajeros y en la actividad de los canales iónicos (véase capítulo 3). Las vías de señalización se solapan ampliamente con las discutidas para los receptores de ACh muscarínicos.

Receptores adrenérgicos α. Los receptores α_1 (α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}) y los receptores α_2 (α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}) son proteínas heptahelicales que se acoplan diferencialmente a una variedad de proteínas G, para regular la contracción del músculo liso, las vías secretoras y el crecimiento celular (véase tabla 8-6). Dentro de los dominios que abarcan la membrana, los tres receptores α_1 adrenérgicos comparten aproximadamente 75% de identidad en los residuos de aminoácidos, al igual que los tres receptores α_2, pero los subtipos α_1 y α_2 no son más parecidos que los subtipos α y β (~30-40%).

Receptores adrenérgicos α_1. La estimulación de receptores α_1 activa la vía G_q-PLC_β-IP_3/DAG-Ca^{2+} y da como resultado la activación de PKC y otras vías sensibles a Ca^{2+} y CaM, como las cinasas CaM, con secuelas que dependen de la diferenciación celular (p. ej., contracción del músculo liso vascular, estimulación del crecimiento en músculos lisos e hipertrofia en miocitos cardiacos, y activación de NOS endotelial en el endotelio vascular) (véase capítulo 3). La PKC fosforila muchos sustratos, que incluyen proteínas de membrana tales como canales, bombas y proteínas de intercambio iónico (p. ej., ATPasa de transporte de Ca^{2+}). La estimulación del receptor α_1 de PLA_2 conduce a la liberación de araquidonato libre, que luego se metaboliza mediante ciclooxigenasa (que produce prostaglandinas) y lipoxigenasa (que produce leucotrienos) (véase capítulo 37). La PLD hidroliza la fosfatidilcolina para producir ácido fosfatídico, que puede producir diacilglicerol, un cofactor para la activación de PKC. La PLD es un efector para el factor ADP-ribosilación, lo que sugiere que la PLD puede desempeñar un papel en el tránsito de membranas. En la mayoría de los músculos lisos, la mayor concentración de Ca^{2+} intracelular causa contracción (véase figura 3-17). Por el contrario, la mayor concentración de Ca^{2+} intracelular después de la estimulación α_1 del músculo liso GI causa hiperpolarización y relajación por activación de los canales de K^+ dependientes de Ca^{2+}. La estimulación de los receptores α_1 puede activar p38/p42/p44, PI3K, JNK y otros para afectar el crecimiento y la proliferación celular, aunque en formas de subtipo de receptor específico y de tejido específico.

El receptor α_{1A} es el receptor predominante que causa vasoconstricción en muchos lechos vasculares, incluyendo las siguientes arterias: mamaria, mesentérica, esplénica, hepática, omental, renal, pulmonar y coronaria epicárdica. También es el subtipo predominante en la vena cava y las venas safena y pulmonar (Michelotti *et al.*, 2000). Junto con el subtipo de receptor α_{1B}, promueve el crecimiento y la estructura cardiacos. El subtipo de receptor α_{1B} es el subtipo más abundante en el corazón, mientras que el subtipo de receptor α_{1D} es el receptor predominante que causa vasoconstricción en la aorta. Existe evidencia para apoyar la idea de que los receptores α_{1B} median comportamientos tales como la reacción a lo novedoso y la exploración y están involucrados en la sensibilización conductual y en la vulnerabilidad a la adicción (véase capítulo 24).

Además de su localización tradicional en la membrana plasmática, los receptores α_1 tienen señales de localización nuclear (como receptores β y receptores para endotelina y angiotensina) y se han encontrado en la membrana nuclear de miocitos cardiacos de ratón adulto, donde activan la señalización intranuclear y aparecen para desempeñar un papel cardioprotector (Wu y O'Connell, 2015).

Receptores adrenérgicos α_2. Los receptores α_2 se acoplan a una variedad de efectores (Tan y Limbird, 2005). La inhibición de la actividad adenililciclasa fue el primer efecto observado, pero en algunos sistemas la enzima en realidad es estimulada por receptores adrenérgicos α_2, ya sea por subunidades G_i βγ o por estimulación directa débil de G_s. La importancia fisiológica de estos últimos procesos no está clara actualmente. Los receptores α_2 activan los canales de K^+ regulados por la proteína G, dando como resultado la hiperpolarización de la membrana. En algunos casos (p. ej., neuronas colinérgicas en el plexo mientérico), ésta puede ser dependiente de Ca^{2+}, mientras que en otros (p. ej., receptores de ACh muscarínicos en miocitos auriculares) es consecuencia de la interacción directa de subunidades βγ con canales de K^+. Los receptores α_2 también pueden inhibir canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje; esto está mediado por G_o. Otros sistemas de segundo mensajero vinculados a la activación del receptor α_2 incluyen la aceleración del intercambio de Na^+/H^+, la estimulación de la actividad de $PLC\beta_2$ y la movilización de ácido araquidónico, el aumento de la hidrólisis de fosfoinosítido y una mayor disponibilidad intracelular de Ca^{2+}. El último está involucrado en el efecto de contracción del músculo liso de los agonistas del receptor adrenérgico α_2.

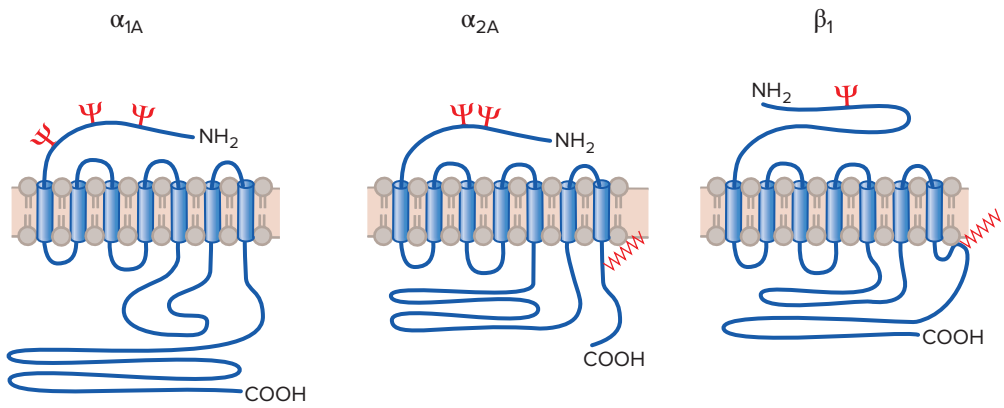


Figura 8-10 ***Características estructurales de los subtipos de receptores adrenérgicos.*** Todos los receptores adrenérgicos son GPCR heptaabarcadores. Se muestra un representante de cada tipo; cada tipo tiene tres subtipos: α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}; α_{2A}, α_{2B} y α_{2C}; y β_1, β_2 y β_3. Los principales sistemas efectores afectados por los receptores α_1, α_2 y β se muestran en la tabla 8-6. ψ indica un sitio para *N*-glicosilación.

Además, los receptores α_2 activan MAPK a través de mecanismos que dependen tanto de los componentes α y βγ de G_i, con la participación de proteínas tirosina cinasas y pequeñas GTPasas (Goldsmith y Dhanasekaran, 2007). Estas vías son una reminiscencia de las vías activadas por las actividades de tirosina cinasa de los receptores del factor de crecimiento. Los receptores α_{2A} y α_{2C} desempeñan un papel principal en la inhibición de la liberación de NE a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas y la supresión del flujo simpático del cerebro, lo que conduce a la hipotensión (Kable *et al.*, 2000).

Por tanto, dependiendo del subtipo, los principales efectos biológicos de los receptores adrenérgicos α_2 pueden ser la agregación plaquetaria, la regulación del flujo de salida simpático del CNS, la recaptura de NE desde dentro de las sinapsis nerviosas simpáticas periféricas, la secreción de insulina y la lipólisis o, hasta cierto punto, la vasoconstricción (Gavras y Gavras, 2001). Se han llevado a cabo estudios similares con ratones *knockout* como se hizo con los receptores adrenérgicos α_1.

En el CNS, los receptores α_{2A}, que parecen ser los receptores adrenérgicos dominantes, probablemente median los efectos antinociceptivos, la sedación, la hipotermia, la hipotensión y las acciones conductuales de los agonistas α_2 (Lakhlani *et al.*, 1997). El receptor α_{2C} está presente en el cuerpo estriado y el hipocampo ventral y dorsal. Parece modular la neurotransmisión DA y diversas respuestas conductuales. El receptor α_{2B} es el receptor principal que media la vasoconstricción inducida por α_2, mientras que el receptor α_{2C} es el receptor predominante que inhibe la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal y modula la neurotransmisión de DA en el cerebro.

Receptores adrenérgicos β

Subtipos. Los tres subtipos de receptores beta comparten aproximadamente 60% de identidad de secuencia de aminoácidos dentro de los dominios putativos que abarcan la membrana donde se encuentran las cavidades fijadas del ligando para EPI y NE. Con base en los resultados de la mutagénesis dirigida al sitio, se han identificado aminoácidos individuales en el receptor β_2 que interactúan con cada uno de los grupos funcionales en la molécula agonista de catecolamina. La figura 8-10 representa la estructura general heptaabarcadora que atraviesa los receptores adrenérgicos y muestra algunas diferencias en los tamaños del tercer y cuarto bucles intracelulares.

Los receptores β regulan numerosas respuestas funcionales, que incluyen la frecuencia cardiaca y la contractilidad, la relajación del músculo liso y una miríada de eventos metabólicos en numerosos tejidos, incluidos el músculo esquelético, el hígado y el tejido adiposo (Lynch y Ryall, 2008) (tabla 8-1).

Señalización del receptor β. Los tres subtipos de receptores β (β_1, β_2 y β_3) se unen a G_s y activan la adenililciclasa (tabla 8-7). La estimulación de los receptores β adrenérgicos conduce a la acumulación de cAMP, la activación de la PKA y la función alterada de numerosas proteínas celulares como resultado de su fosforilación (capítulo 3). Además, las subunidades G_s pueden mejorar directamente la activación de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje en la membrana plasmática de las células musculares esqueléticas y cardiacas.

Los receptores β_1, β_2 y β_3 pueden diferir en sus trayectorias de señalización intracelular y ubicación subcelular (Brodde *et al.*, 2006; Violin y Lefkowitz, 2007; Woo *et al.*, 2009). Si bien los efectos cronotrópicos positivos de la activación del receptor β_1 están claramente mediados por G_s en los miocitos, el acoplamiento dual de los receptores β_2 a G_s y G_i se produce en miocitos de ratones recién nacidos. La estimulación de los receptores β_2 causa un aumento transitorio en la frecuencia cardiaca, seguido de una disminución prolongada. Después del pretratamiento con toxina pertussis, que evita la activación de G_i, se anula el efecto cronotrópico negativo de la activación de β_2. Estas propiedades de señalización específicas de los subtipos de receptores β probablemente sean el resultado de la asociación selectiva de subtipos con el andamiaje intracelular y las proteínas de señalización (Baillie y Houslay, 2005). Los receptores β_2 están confinados normalmente a caveolas en membranas de miocitos cardiacos. La activación de PKA por cAMP y la importancia de la compartimentación de los componentes de la vía cAMP se analizan en el capítulo 3.

Refractariedad a las catecolaminas. La exposición de células y tejidos sensibles a catecolaminas a agonistas adrenérgicos provoca una disminución progresiva en su capacidad para responder a dichos agentes. Este fenómeno, denominado *refractariedad*, *desensibilización* o *taquifilaxia*, puede limitar la eficacia terapéutica y la duración de la acción de las catecolaminas y otros agentes (capítulo 3). La comprensión de los mecanismos implicados en la regulación de la desensibilización de GPCR y los roles de GRK y β-arrestinas se ha desarrollado en las últimas dos décadas debido a los esfuerzos de Lefkowitz *et al.* (Violin y Lefkowitz, 2007) y Houslay *et al.* (Baillie y Houslay, 2005), entre otros. Para una perspectiva sobre la refractariedad y sobre los roles de GRK y β-arrestinas en el agonismo parcial, vea la discusión que sigue.

La desensibilización tiene correlaciones funcionales en la salud humana. La exposición a largo plazo a las catecolaminas puede causar disfunción cardiaca y contribuir al curso del deterioro de la insuficiencia cardiaca. Los datos respaldan la idea de que el receptor β_1 es el principal mediador de la cardiotoxicidad de la catecolamina (Communal *et al.*, 1999). Los estudios en ratones genéticamente manipulados indican que la señalización del receptor β_1 tiene un potencial mayor que la señalización del receptor β_2 para contribuir a la insuficiencia cardiaca.

Desensibilización, regulación hacia abajo, señalización sostenida. Las catecolaminas promueven la regulación de la retroalimentación del receptor β, es decir, la desensibilización, la regulación hacia abajo del receptor y la internalización en los endosomas. Los receptores β difieren en la medida en que se someten a dicha regulación, siendo el receptor β_2 el más susceptible, como se describe en el capítulo 3. Las interacciones posestimuladoras del ligando agonista del receptor β_2 con un GRK producen un receptor fosforilado que interactúa fácilmente con β-arrestina, que bloquea el acceso de los receptores a la proteína G y dirige al receptor hacia una ruta endocítica, reduciendo así el número de receptores disponibles en la superficie celular. Como proteína de andamiaje, la β-arrestina también puede anclar proteínas tales como la fosfodiesterasa 4, que puede modular la acumulación de cAMP. Los complejos β receptor-β-arrestina se localizan en fosas recubiertas y, más adelante, se internalizan reversiblemente en endosomas (donde los receptores pueden desfosforilarse; tales receptores pueden reingresar a la membrana plasmática para ayudar a la resensibilización), algunos complejos alcanzan los lisosomas, donde se degradan (véase capítulo 3). La β-arrestina también sirve como un centro organizador para la formación de un complejo de fosfo-GPCR, una proteína G y β-arrestina, y este complejo puede proporcionar señalización intracelular sostenida desde el GPCR internalizado (Thomsen *et al.*, 2016).

Agonismo parcial y receptividad selectiva. La idea original de que un agonista β adrenérgico activa sólo la vía G_s-AC-cAMP-PKA es incompleta. Los datos recientes demuestran las diferencias en las señales de flujo descendente y los eventos activados por los tres receptores β y las diferencias cuando varios ligandos activan un único subtipo de receptor. Este concepto, denominado *agonismo parcial*, se desprende de cuatro hallazgos:

- La señalización resultante de la activación de GPCR puede ser compleja e involucrar una gran cantidad de vías.
- Los GPCR activados por ligando pueden adoptar una multiplicidad de conformaciones.
- Los GRK y las β-arrestinas son transductores de señal, independientemente de las proteínas G.
- Se reclutan GRK distintos y fosforilan receptores basados en conformaciones de receptores inducidos por ligandos específicos, lo que conduce a una señalización específica mediada por β-arrestina.

Un agonista parcial estabiliza una o un subconjunto de las posibles conformaciones de GPCR y, por tanto, activa un subconjunto de todas las respuestas posibles; estas respuestas pueden implicar mecanismos de señalización mediados por β-arrestinas a través de sus innumerables parejas de andamiaje. En el trabajo que condujo al Premio Nobel en 2012, Lefkowitz *et al.* describieron esta "pluridimensionalidad de la señalización dependiente de β-arrestina" en los GPCR (Reiter *et al.*, 2012). Esta idea plantea la posibilidad de llegar a diseñar agonistas parciales que tengan una especificidad inusualmente precisa. El agonismo parcial se trata con mayor detalle en el capítulo 20 con respecto a los agonistas opiáceos mu.

Polimorfismo del receptor adrenérgico

Numerosos polimorfismos y variantes de unión de receptores adrenérgicos continúan siendo identificados. Tales polimorfismos en los receptores adrenérgicos podrían dar como resultado respuestas fisiológicas alteradas a la activación del sistema nervioso simpático, contribuir a estados de enfermedad y alterar las respuestas a agonistas o antagonistas adrenérgicos (Brodde, 2008). El conocimiento de las consecuencias funcionales de los polimorfismos específicos podría ocasionar, teóricamente, la individualización de la terapia farmacológica basada en la composición genética de un paciente y podría explicar la marcada variabilidad interindividual dentro de la población humana.

Polimorfismos del receptor adrenérgico α_1. El receptor adrenérgico α_1 es abundante en el músculo liso vascular y está implicado en la regulación de la resistencia arterial y la presión arterial (Rokosh y Simpson, 2002). El polimorfismo del receptor adrenérgico α_1 más frecuentemente estudiado

en la hipertensión humana es α_{1A} Arg347Cys; los datos acumulados hasta ahora sugieren sólo un efecto marginal de este polimorfismo en las respuestas cardiovasculares a la estimulación simpática o la hipertensión humana. No hay fenotipos funcionales o asociaciones de enfermedad cardiovascular informadas para los receptores adrenérgicos α_{1B} y α_{1D}.

Polimorfismos del receptor adrenérgico α_{2A}. Al igual que con el receptor adrenérgico α_{1A}, no hay pruebas suficientes que respalden un efecto principal de los polimorfismos del receptor α_2 en la hipertensión. Del mismo modo, aunque hay estudios interesantes y estimulantes que sugieren una asociación entre los polimorfismos α_{2A}, α_{2BA} y α_{2C} y la enfermedad coronaria, la insuficiencia cardiaca y la muerte súbita, estos vínculos aún no son definitivos. Por el contrario, se ha explicado un papel convincente para los polimorfismos del receptor adrenérgico α_{2A} en la diabetes mellitus tipo 2 humana. Además, en ratones, la supresión del receptor adrenérgico α_{2A} da como resultado una secreción de insulina potenciada (Fagerholm *et al.*, 2004) y la sobreexpresión específica de células β de α_{2A}R imita a la diabetes (Devedjian *et al.*, 2000).

Polimorfismos del receptor adrenérgico β_1. La evidencia respalda la noción de que el aumento de la señalización por cualquier medio del receptor β_1 de cardiomiocitos, incluyendo la estimulación agonista crónica (Mobine *et al.*, 2009), el incremento de la expresión del receptor (Dorn *et al.*, 1999; Liggett *et al.*, 2000) o el aumento de la señalización del receptor (Mialet *et al.*, 2003) puede ocasionar, en última instancia, una toxicidad cardiaca y contribuir a la insuficiencia cardiaca. Por otro lado, los polimorfismos del receptor adrenérgico β_1 no parecen ser los principales factores de riesgo en la hipertensión humana.

Los estudios bioquímicos, funcionales y estructurales en sistemas de expresión de células cultivadas y modelos genéticos de ratón, indican que el receptor adrenérgico β_1 Gly389Arg exhibe una función de ganancia de señalización que, inicialmente, puede mejorar la contractilidad cardiaca, pero, en última instancia, predispone a la descompensación cardiomiopática. Este receptor Arg389 anormalmente activo es más sensible al bloqueo farmacológico y exhibe propiedades farmacológicas distintivas de diferentes β bloqueadores. Este polimorfismo puede afectar el riesgo o la progresión de la insuficiencia cardiaca, pero los β bloqueadores actualmente en uso son suficientes para superar las sutiles diferencias que la función del receptor polimórfico puede tener sobre la supervivencia de la insuficiencia cardiaca (Dorn, 2010).

Polimorfismos del receptor adrenérgico β_2. Los datos que respaldan una interacción entre los polimorfismos del receptor adrenérgico β_2 y la hipertensión no son concluyentes y sugieren que los efectos de los polimorfismos del receptor adrenérgico β_2 en la presión arterial son modestos. Del mismo modo, no hay consenso sobre los polimorfismos del receptor adrenérgico β_2 y la enfermedad cardiaca (Dorn, 2010).

Polimorfismos del receptor adrenérgico β_3. Los polimorfismos del receptor adrenérgico β_3 parecen estar asociados con los fenotipos de diabetes, pero han habido pocos estudios clínicos cardiacos (Dorn, 2010).

Localización de receptores adrenérgicos

Los receptores presinápticos α_2 y β_2 regulan la liberación de neurotransmisores desde las terminaciones nerviosas simpáticas. Los receptores presinápticos α_2 también pueden mediar la inhibición de la liberación de neurotransmisores distintos de NE en los sistemas nerviosos central y periférico. Ambos receptores α_2 y β_2 se encuentran en sitios postsinápticos (tabla 8-6), como en muchos tipos de neuronas en el cerebro. En los tejidos periféricos, los receptores postsinápticos α_2 se encuentran en células vasculares y otras células del músculo liso (donde median la contracción), adipocitos y diversas células epiteliales secretoras (intestinales, renales, endocrinas). Los receptores postsinápticos β_2 se pueden encontrar en el miocardio (donde median la contracción), así como en células vasculares y otras células del músculo liso (donde median la relajación) y el músculo esquelético (donde pueden mediar la hipertrofia). De hecho, la mayoría de los tipos de células humanas normales expresan receptores β_2. Ambos receptores α_2 y β_2 pueden estar situados en sitios que están relativamente alejados de las terminales nerviosas que liberan NE. Dichos receptores extrasinápticos se encuentran típicamente en células de músculo liso vascular y elementos sanguíneos (plaquetas y leucocitos) y pueden activarse de preferencia por catecolaminas circulantes, en particular EPI.

Por el contrario, los receptores α_1 y β_1 parecen estar localizados principalmente en la vecindad inmediata de las terminales nerviosas adrenérgicas simpáticas en los órganos blanco periféricos, estratégicamente situados para activarse durante la estimulación de estos nervios. Estos receptores también se distribuyen ampliamente en el cerebro mamífero (tabla 8-6).

Las distribuciones celulares de los tres subtipos de receptores α_1 y α_2 todavía no se conocen por completo. Los estudios que utilizan la hibridación *in situ* con mRNA del receptor y los anticuerpos específicos del subtipo de receptor indican que los receptores α_{2A} en el cerebro pueden ser pre y postsinápticos, lo que sugiere que este subtipo de receptor también puede funcionar como un autorreceptor presináptico en neuronas noradrenérgicas centrales (Aantaa *et al.*, 1995; Lakhlani *et al.*, 1997). Usando enfoques similares, se descubrió que α_{1A} mRNA era el subtipo dominante expresado en el músculo liso de la próstata (Walden *et al.*, 1997).

Consideraciones farmacológicas

Cada paso involucrado en la neurotransmisión es un punto potencial de intervención farmacológica. Los diagramas de las terminales colinérgicas y adrenérgicas y sus sitios postsinápticos (figuras 8-6 y 8-8) muestran estos puntos de intervención. Los fármacos que afectan los procesos implicados en los pasos de transmisión en las uniones tanto colinérgicas como adrenérgicas se resumen en la tabla 8-7, que enumera los agentes representativos que actúan a través de los mecanismos siguientes.

Interferencia con la síntesis o liberación del transmisor

Colinérgico

El hemicolinio, un compuesto sintético, bloquea el sistema de transporte por el cual la colina se acumula en las terminales de las fibras colinérgicas, lo que limita la síntesis de ACh. El vesamicol bloquea el transporte de ACh en sus vesículas de almacenamiento, evitando así la repleción de las reservas de ACh después de la liberación del transmisor y, por tanto, la reducción de ACh disponible para su posterior liberación. El sitio en la terminal nerviosa presináptica para el bloqueo de la liberación de ACh por la toxina botulínica se discutió con anterioridad; la muerte generalmente es consecuencia de la parálisis respiratoria, a menos que los pacientes con insuficiencia respiratoria reciban ventilación artificial. Inyectada localmente, la toxina botulínica tipo A se utiliza en el tratamiento de ciertas afecciones oftálmicas asociadas con espasmos de músculos oculares (p. ej., estrabismo y blefaroespasmo) (capítulo 69) y para una amplia variedad de usos no descritos, que van desde el tratamiento de distonias musculares y parálisis (capítulo 11) hasta el borrado cosmético de líneas faciales y arrugas (un testimonio médico moderno de la vanidad de los deseos humanos, capítulo 70).

Adrenérgico

La α-metiltirosina (metirosina) bloquea la síntesis de NE al inhibir la TH, la enzima que cataliza el paso limitante de la velocidad en la síntesis de catecolaminas. Este medicamento puede ser útil ocasionalmente en el tratamiento de pacientes seleccionados con feocromocitoma. Por otro lado, la metildopa, un inhibidor de la L-aminoácido aromático descarboxilasa, es —como la propia dopa— sucesivamente descarboxilada e hidroxilada en su cadena lateral para formar el supuesto "neurotransmisor falso" α-metilnorepinefrina. El uso de metildopa en el tratamiento de la hipertensión se analiza en el capítulo 28. El bretilio, el guanadrel y la guanetidina actúan al prevenir la liberación de NE por el impulso nervioso. Sin embargo, tales agentes pueden estimular transitoriamente la liberación de NE debido a su capacidad para desplazar a la amina de los sitios de almacenamiento.

Promoción de la liberación del transmisor

Colinérgico

La capacidad de los agentes farmacológicos para promover la liberación de ACh es limitada. Se sabe que las latrotoxinas del veneno de la araña viuda negra y del pez piedra promueven la neuroexocitosis uniéndose a los receptores en la membrana neuronal.

Adrenérgico

Se ha discutido ya sobre varios medicamentos que promueven la liberación de NE. Sobre la base de la velocidad y la duración de la liberación de NE inducida por el fármaco a partir de terminales adrenérgicas, puede predominar uno de los dos efectos opuestos. La tiramina, la efedrina, la anfetamina y los fármacos relacionados causan una liberación relativamente rápida y breve del transmisor y producen un efecto simpaticomimético. Por otro lado, la reserpina, al bloquear la absorción de aminas por VMAT2, produce un agotamiento lento y prolongado del transmisor adrenérgico de las vesículas de almacenamiento adrenérgico, donde se metaboliza en gran medida por la MAO intraneuronal. El agotamiento resultante del transmisor produce el equivalente del bloqueo adrenérgico. La reserpina también causa el agotamiento de aminas 5HT, DA y, posiblemente, otras aminas no identificadas de sitios centrales y periféricos,

TABLA 8-7 Agentes representativos que actúan en las uniones neuroefectoras periféricas colinérgicas y adrenérgicas

MECANISMO DE ACCIÓN	SISTEMA	AGENTES	EFECTO
1. Interferencia con la síntesis del transmisor	Colinérgico	Inhibidores de la colina acetiltransferasa	Depleción mínima de ACh
	Adrenérgico	α-metiltirosina (inhibición de la tirosina hidroxilasa)	Depleción de NE
2. Transformación metabólica por la misma vía que el precursor del transmisor	Adrenérgico	Metildopa	Desplazamiento de NE por la metil-NE-α, el cual es un agonista α_2, similar a la clonidina, que reduce el estímulo simpático desde el CNS
3. Bloqueo del sistema de transporte en la membrana terminal nerviosa	Colinérgico	Hemicolinio	Bloquea la captura de colina con la depleción consecuente de de ACh
	Adrenérgico	Cocaína, imipramina	Acumulación de NE en los receptores
4. Bloqueo del sistema de transporte de la vesícula de almacenamiento	Colinérgico	Vesamicol	Bloquea el almacenamiento de ACh
	Adrenérgico	Reserpina	Destrucción de NE por MAO mitocondrial y depleción de las terminales adrenérgicas
5. Promoción de la exocitosis o desplazamiento del transmisor de los sitios de almacenamiento	Colinérgico	Latrotoxinas	Colinomimético seguido de anticolinérgico
	Adrenérgico	Anfetamina, tiramina	Simpaticomimético
6. Prevención de la liberación del transmisor	Colinérgico	Toxina botulínica (BTX, endopeptidasa, actúa en la sinaptobrevina)	Anticolinérgico (evita la contracción del músculo esquelético)
	Adrenérgico	Bretilio, guanadrel	Antiadrenérgico
7. Mimetismo del transmisor en sitios	Colinérgico		
	Muscarínico[a]	Metacolina, betanecol	Colinomimético
	Nicotínico[b]	Nicotina, epibatidina, citisina	Colinomimético
	Adrenérgico		
	α_1	Fenilefrina	Agonista α_1 selectivo
	α_2	Clonidina	Simpaticomimético (periferia); estímulo simpático reducido (CNS)
	α_1, α_2	Oximetazolina	Adrenomimético α no selectivo
	β_1	Dobutamina	Estimulación cardiaca selectiva (también activa receptores α_1)
	β_2	Terbutalina, albuterol, metaproterenol	Agonista selectivo de los receptores β_2 (inhibición selectiva de la contracción del músculo liso)
	β_1, β_2	Isoproterenol	Agonista β no selectivo
8. Bloqueo del receptor postsináptico	Colinérgico		
	Muscarínico[a]	Atropina	Bloqueo muscarínico
	Nicotínico (N_m)[b]	*d*-tubocurarina, atracurio	Bloqueo neuromuscular
	Nicotínico (N_n)[b]	Trimetafán	Bloqueo ganglionar
	Adrenérgico		
	α_1, α_2	Fenoxibenzamina	Bloqueo no selectivo de receptores α (irreversible)
	α_1, α_2	Fentolamina	Bloqueo no selectivo de receptores α (reversible)
	α_1	Prazosina, terazosina, doxasosina	Bloqueo selectivo de receptores α_1 (reversible)
	α_2	Yohimbina	Bloqueo selectivo de receptores α_2
	β_1, β_2	Propranolol	Bloqueo no selectivo de receptores β
	β_1	Metoprolol, atenolol	Bloqueo selectivo de receptores β_1 (cardiomiocitos; células renales j-g)
	β_2	—	Bloqueo selectivo de receptores β_2 (músculo liso)

(*continúa*)

TABLA 8-7 Agentes representativos que actúan en las uniones neuroefectoras periféricas colinérgicas y adrenérgicas (*continuación*)

MECANISMO DE ACCIÓN	SISTEMA	AGENTES	EFECTO
9. Inhibición del desdoblamiento enzimático del transmisor	Colinérgico	Inhibidores de AChE Edrofonio, neostigmina, piridostigmina	Colinomimético (sitios muscarínicos) Bloqueo de la despolarización (sitios nicotínicos)
	Adrenérgico	Inhibidores de MAO no selectivos: pargilina, nialamida	Poco efecto directo sobre NE o respuesta simpática; potenciación de tiramina
		Inhibidor selectivo de MAO-B: selegilina	Vinculado a la enfermedad de Parkinson
		Inhibidor periférico de COMT: entacapona	Vinculado a la enfermedad de Parkinson
		Inhibidor de COMT: tolcapona	

Las células j-g son células secretoras de renina en el complejo yuxtaglomerular de los riñones.

[a] Existen por lo menos cinco subtipos de receptores muscarínicos (véase tabla 8-3). Los agonistas muestran poca selectividad de subtipo; varios antagonistas muestran selectividad de subtipo parcial (*véase* capítulo 9).

[b] Se han identificado dos subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina muscular y varios subtipos de receptores neuronales (véase tabla 8-2).

y muchos de sus efectos principales pueden ser una consecuencia del agotamiento de los transmisores que no sean NE.

Como se discutió anteriormente, la deficiencia de TH en humanos causa un trastorno neurogénico (Carson y Robertson, 2002) que puede tratarse por suplementación con el precursor DA levodopa.

Un síndrome causado por deficiencia congénita de DβH se caracteriza por la ausencia de NE y EPI, concentraciones elevadas de DA, inervación intacta de fibras aferentes de barorreflejo y colinérgicas y concentraciones indetectables de actividad de DβH en plasma (Carson y Robertson, 2002). Los pacientes con este síndrome tienen hipotensión ortostática grave, ptosis de los párpados y eyaculaciones retrógradas. La dihidroxifenilserina (L-DOPS, *dihydroxyphenylserine*) mejora la hipotensión postural en este raro trastorno. Este enfoque terapéutico aprovecha la inespecificidad de la *L*-aminoácido aromático descarboxilasa, que sintetiza NE directamente a partir de este fármaco en ausencia de DβH (Man in't Veld *et al.*, 1988; Robertson *et al.*, 1991). A pesar de la restauración de la NE plasmática en humanos con L-DOPS, los niveles de EPI no se restauran, lo que lleva a la especulación de que la PNMT puede requerir DβH para un funcionamiento apropiado (Carson y Robertson, 2002).

Acciones agonistas y antagonistas en los receptores

Colinérgico

Los receptores nicotínicos de los ganglios autónomos y el músculo esquelético no son idénticos; responden de manera diferente a ciertos agentes estimulantes y bloqueadores, y sus estructuras pentaméricas contienen diferentes combinaciones de subunidades homólogas (tabla 8-2). El *dimetilfenilpiperazinio* (DMPP, *dimethylphenylpiperazinium*) y el feniltrimetilamonio (PTMA, *phenyltrimethylammonium*) muestran cierta selectividad para la estimulación de las células ganglionares autónomas y las placas terminales motoras musculares. El trimetafán y el hexametonio son agentes bloqueadores ganglionares competitivos y no competitivos más o menos selectivos, respectivamente. Aunque la tubocurarina bloquea con eficacia la transmisión tanto en las placas terminales motoras como en los ganglios autónomos, predomina su acción en el primer sitio. La succinilcolina, un agente despolarizante, produce un bloqueo neuromuscular selectivo. La transmisión en los ganglios autónomos y la médula suprarrenal se complica aún más por la presencia de receptores muscarínicos, además de los principales receptores nicotínicos (véase capítulo 11).

Diversas toxinas en los venenos de serpiente exhiben un alto grado de especificidad hacia los receptores colinérgicos. Las neurotoxinas α de la familia *Elapidae* interactúan con el sitio de unión del agonista en el receptor nicotínico. La α-bungarotoxina es selectiva para el receptor muscular e interactúa sólo con ciertos receptores neuronales, como los que contienen subunidades α_7 a α_9. La bungarotoxina neuronal muestra un rango más amplio de inhibición de los receptores neuronales. Un segundo grupo de toxinas, llamado *fasciculinas*, inhibe AChE. Un tercer grupo de toxinas, denominado *toxinas muscarínicas* (MT_1 a MT_4), incluye agonistas y antagonistas parciales para receptores muscarínicos. Los venenos de la familia de serpientes *Viperidae* y del caracol cónico cazador de peces también tienen toxinas relativamente selectivas para los receptores nicotínicos.

Los receptores de ACh muscarínicos, que median los efectos de la ACh en las células efectoras autoinmunes, ahora se pueden dividir en cinco subclases. La atropina bloquea todas las respuestas muscarínicas a la ACh inyectada y a los fármacos colinomiméticos relacionados, ya sean excitatorios, como en el intestino, o inhibidores, como en el corazón. Los agonistas muscarínicos más nuevos, pirenzepina para M_1, triptramina para M_2 y darifenacina para M_3, muestran selectividad como agentes bloqueadores muscarínicos. Varios antagonistas muscarínicos muestran una selectividad suficiente en el contexto clínico para minimizar los molestos efectos secundarios observados con los agentes no selectivos a dosis terapéuticas (véase capítulo 9).

Adrenérgico

Una gran cantidad de compuestos sintéticos que guardan semejanza estructural con las catecolaminas naturales pueden interactuar con los receptores adrenérgicos α y β para producir efectos simpaticomiméticos (véase capítulo 12). La fenilefrina actúa selectivamente en los receptores α_1, mientras que la clonidina es un agonista selectivo adrenérgico α_2. El isoproterenol exhibe actividad agonista en los receptores β_1 y β_2. La estimulación preferencial de los receptores cardiacos β_1 sigue a la administración de dobutamina. La terbutalina ejerce una acción relativamente selectiva sobre los receptores β_2 y produce una broncodilatación efectiva con efectos mínimos en el corazón. Las principales características del bloqueo adrenérgico, incluida la selectividad de diversos agentes bloqueadores para los receptores adrenérgicos α y β, se analizan en detalle en el capítulo 12. La disociación parcial de los efectos en los receptores β_1 y β_2 se ha logrado mediante antagonistas selectivos de subtipo, como se ejemplifica por los antagonistas del receptor β_1 metoprolol y atenolol, que antagonizan las acciones cardiacas de las catecolaminas, mientras causan algo menos de antagonismo en los bronquiolos. La prazosina y la yohimbina son antagonistas típicos de los receptores α_1 y α_2, respectivamente; la prazosina tiene una afinidad más o menos alta en los subtipos α_{2B} y α_{2C}, en comparación con los receptores α_{2A}. Varios fármacos importantes que promueven la liberación de NE (p. ej., tiramina) o agotan el transmisor (p. ej., reserpina) se asemejan, en sus efectos, a activadores o bloqueadores de receptores postsinápticos.

Interferencia con la destrucción del transmisor

Colinérgico

Los agentes antiChE (véase capítulo 10) constituyen un grupo químicamente diverso de compuestos, cuya acción principal es la inhibición de

AChE, con la consecuente acumulación de ACh endógena. En la NMJ, la acumulación de ACh produce la despolarización de las placas terminales y la parálisis flácida. En los sitios efectores muscarínicos posganglionares, la respuesta es una estimulación excesiva que da como resultado contracción y secreción o una respuesta inhibidora mediada por hiperpolarización. En los ganglios, se observa despolarización y transmisión mejorada.

Adrenérgico

La recaptura de NE por las terminales nerviosas adrenérgicas por medio de NET es el principal mecanismo para terminar la acción del transmisor NE. La interferencia con este proceso es la base del efecto potenciador de la cocaína sobre las respuestas a los impulsos adrenérgicos y las catecolaminas inyectadas. Las acciones antidepresivas y algunos de los efectos adversos de la imipramina y los fármacos relacionados pueden deberse a una acción similar en las sinapsis adrenérgicas en el CNS (capítulo 15).

La entacapona y la tolcapona son inhibidores de la COMT de tipo nitrocatecol. La entacapona es un inhibidor de la COMT de acción periférica, mientras que la tolcapona también inhibe la actividad de COMT en el cerebro. Se ha demostrado que la inhibición de COMT atenúa la toxicidad de la levodopa sobre las neuronas dopaminérgicas y mejora la acción de la DA en el cerebro de pacientes con enfermedad de Parkinson (capítulo 18). Por otro lado, los inhibidores no selectivos de la MAO, como la tranilcipromina, potencian los efectos de la tiramina y pueden potenciar los efectos de los neurotransmisores. Si bien la mayoría de los inhibidores de la MAO utilizados como antidepresivos inhiben tanto la MAO-A como la MAO-B, los inhibidores selectivos de la MAO-A y la MAO-B están disponibles. La selegilina es un inhibidor MAO-B selectivo e irreversible que también se ha usado como un complemento en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Otros neurotransmisores autónomos

El ATP y la ACh coexisten en vesículas colinérgicas (Dowdall *et al.*, 1974) y el ATP, el NPY y las catecolaminas se encuentran dentro de los gránulos de almacenamiento en los nervios y la médula suprarrenal (véase la discusión previa). El ATP se libera junto con los transmisores, y él y sus metabolitos pueden desempeñar un papel importante en la transmisión sináptica en algunas circunstancias (véase la discusión posterior). Recientemente, la atención se ha centrado en la creciente lista de péptidos que se encuentran en la médula suprarrenal, fibras nerviosas o ganglios del sistema nervioso autónomo o en las estructuras que están inervadas por el sistema nervioso autónomo. Esta lista incluye encefalinas, substancia P y otras taquiquininas, SST, hormona liberadora de gonadotropina, CCK, CGRP, galanina, PACAP, VIP, cromograninas y NPY (Hökfelt *et al.*, 2000). Algunos de los GPCR huérfanos descubiertos en el transcurso de proyectos de secuenciación del genoma pueden representar receptores para péptidos no descubiertos u otros cotransmisores.

Cotransmisión en el sistema nervioso autónomo

Existe una amplia literatura sobre cotransmisión en el sistema nervioso autónomo. Gran parte de la investigación en esta área se ha centrado en la coliberación de ATP por los nervios adrenérgicos y colinérgicos. También se ha estudiado la coliberación de NPY, VIP, CGRP, sustancia P y NO. Que estos factores compartidos actúen como neurotransmisores, neuromoduladores o factores tróficos sigue siendo un tema de debate (Burnstock, 2013, 2015; Mutafova-Yambolieva *et al.*, 2014).

La evidencia de que el ATP desempeña un papel en los nervios simpáticos como un cotransmisor con NE es sustancial (Silinsky *et al.*, 1998; Westfall *et al.*, 1991, 2002). Por ejemplo, el conducto deferente del roedor recibe una inervación simpática densa, y la estimulación de los nervios da como resultado una respuesta mecánica bifásica que consiste en una contracción inicial rápida seguida de una contracción sostenida. La primera fase de la respuesta está mediada por el ATP que actúa sobre los receptores P2X postsináptico, mientras que la segunda fase está mediada principalmente por NE que actúa sobre los receptores α_1 (Sneddon y Westfall, 1984). Aparentemente, los cotransmisores se liberan de los mismos tipos de nervios porque el tratamiento previo con 6-hidroxidopamina, un agente que destruye específicamente los nervios adrenérgicos, suprime ambas fases de la contracción bifásica inducida neurogénicamente. Si el ATP y la NE se originan en las mismas poblaciones de vesículas dentro de una terminación nerviosa aún está abierto al debate y la experimentación (Todorov *et al.*, 1996; Mutafova-Yambolieva *et al.*, 2014; Burnstock, 2015).

Una vez que se libera ATP en la unión neuroefectora, parte de este se metaboliza mediante nucleotidasas unidas a la membrana dirigidas extracelularmente hacia ADP, AMP y adenosina (Gordon, 1986). Sin embargo, la mayor parte de su metabolismo ocurre por las acciones de nucleotidasas liberables. También hay evidencia de que el ATP y sus metabolitos ejercen efectos moduladores presinápticos sobre la liberación del transmisor por receptores P2 y receptores para la adenosina. Además de las pruebas que demuestran que el ATP es un cotransmisor con NE, existe evidencia de que el ATP puede ser un cotransmisor con ACh en ciertos nervios parasimpáticos posganglionares, como los que se encuentran en la vejiga urinaria.

La familia de péptidos NPY se distribuye ampliamente en los sistemas nerviosos central y periférico y consta de tres miembros: NPY, polipéptido pancreático y péptido YY. El NPY se localiza y libera de manera simultánea con la NE y el ATP en la mayoría de los nervios simpáticos en el sistema nervioso periférico, especialmente en aquellos que inervan vasos sanguíneos (Westfall, 2004). También hay evidencia convincente de que el NPY ejerce efectos moduladores presinápticos sobre la liberación y síntesis del transmisor. Además, hay numerosos ejemplos de interacciones postsinápticas que son compatibles con el papel de cotransmisor de NPY en varias uniones neuroefectoras simpáticas. Por tanto, NPY, junto con NE y ATP, se califica como el tercer cotransmisor simpático de la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Las funciones de NPY incluyen:

- Efectos contráctiles postsinápticos directos.
- Potenciación de los efectos contráctiles de los otros cotransmisores simpáticos.
- Modulación inhibitoria de la liberación inducida por la estimulación nerviosa de los tres cotransmisores simpáticos, incluidas las acciones sobre los autorreceptores para inhibir su propia liberación.

Los estudios con antagonistas selectivos de NPY-Y_1 proporcionaron evidencia de que el principal receptor postsináptico es del subtipo Y_1, aunque otros receptores también están presentes en algunos sitios y pueden ejercer acciones fisiológicas. Los estudios con antagonistas selectivos de NPY-Y_2 sugirieron que el principal receptor presináptico es del subtipo Y_2 tanto en la periferia como en el CNS. Existe evidencia de la participación para otros receptores de NPY y se espera que se aclare con el desarrollo de antagonistas selectivos adicionales. El NPY también puede actuar en el espacio presináptico para inhibir la liberación de ACh, CGRP y sustancia P. En el CNS, el NPY existe como un cotransmisor con catecolamina en algunas neuronas y con péptidos y mediadores en otras. Una acción destacada del NPY es la inhibición presináptica de la liberación de varios neurotransmisores, incluidos NE, DA, GABA, glutamato y 5HT, así como la inhibición o estimulación de la liberación de neurohormonas como la hormona liberadora de gonadotropina, vasopresina y oxitocina. También hay evidencia de la estimulación de la liberación de NE y DA por NPY.

El NPY puede usar varios mecanismos para producir sus efectos presinápticos, incluida la inhibición de los canales de Ca^{2+}, la activación de los canales de K^+ y la regulación del complejo de liberación de vesículas en algún punto distal a la entrada de Ca^{2+}. El NPY también puede desempeñar un papel en varias condiciones fisiopatológicas. El desarrollo posterior de agonistas y antagonistas de NPY selectivos debería mejorar la comprensión sobre los papeles fisiológicos y fisiopatológicos del NPY.

Los estudios pioneros de Hökfelt y sus compañeros de trabajo, que demostraron la existencia de VIP y ACh en neuronas autónomas periféricas, iniciaron el interés en la posibilidad de cotransmisión peptidérgica en el sistema nervioso autónomo. El trabajo posterior ha confirmado la frecuente asociación de estas dos sustancias en fibras autónomas, incluidas las fibras parasimpáticas que inervan el músculo liso, las glándulas exocrinas y las neuronas simpáticas colinérgicas que inervan las glándulas sudoríparas (Hökfelt *et al.*, 2000).

El papel de VIP en la transmisión parasimpática se ha estudiado más ampliamente en la regulación de la secreción salival. La evidencia para la cotransmisión incluye la liberación de VIP después de la estimulación de la cuerda del nervio lingual y el bloqueo incompleto por atropina de vasodilatación cuando se aumenta la frecuencia de la estimulación; la última observación puede indicar una liberación independiente de las dos sustancias, que es consistente con la evidencia histoquímica para el almacenamiento de ACh y VIP en poblaciones separadas de vesículas. También se ha descrito la sinergia entre ACh y VIP en la estimulación de la vasodilatación y la secreción. El VIP puede estar involucrado en respuestas parasimpáticas en la tráquea y en el tracto GI, donde puede facilitar la relajación del esfínter.

Transmisión no adrenérgica, no colinérgica (NANC) por purinas

El músculo liso de muchos tejidos que están inervados por el sistema nervioso autónomo muestra potenciales de unión inhibitoria después de la

estimulación por electrodos de campo. Debido a que tales respuestas no disminuyen con frecuencia en presencia de antagonistas colinérgicos adrenérgicos y muscarínicos, estas observaciones se han tomado como evidencia de la existencia de transmisión de NANC en el sistema nervioso autónomo.

Burnstock *et al.* han compilado pruebas convincentes de la existencia de neurotransmisión purinérgica en el tracto GI, el tracto genitourinario y en ciertos vasos sanguíneos; el ATP cumple todos los criterios para un neurotransmisor. En, al menos, algunas circunstancias, los axones sensoriales primarios pueden ser una fuente importante de ATP (Burnstock *et al.*, 2015). Aunque la adenosina se genera a partir del ATP liberado por ectoenzimas y nucleotidasas liberables, su función principal parece ser moduladora, al provocar la inhibición por retroalimentación de la liberación del transmisor.

La adenosina puede transportarse desde el citoplasma celular para activar receptores extracelulares en células adyacentes. La absorción eficiente de adenosina por los transportadores celulares y su metabolismo rápido a inosina o a nucleótidos de adenina contribuyen a su rápida renovación. Varios inhibidores de transporte y metabolismo de la adenosina pueden influir en las concentraciones de adenosina extracelular y ATP (Sneddon *et al.*, 1999).

Los receptores purinérgicos encontrados en la superficie celular se pueden dividir en los receptores de adenosina (P1) y los receptores para ATP (receptores P2X y P2Y) (Fredholm *et al.*, 2000). Ambos receptores P1 y P2 tienen varios subtipos. Hay cuatro receptores de adenosina (A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3) y múltiples subtipos de receptores P2X y P2Y en todo el cuerpo. Los receptores de adenosina y los receptores P2Y median sus respuestas a través de las proteínas G, mientras que los receptores P2X son una subfamilia de canales iónicos regulados por ligando (Burnstock *et al.*, 2015). Las metilxantinas, como la cafeína y la teofilina, bloquean preferentemente los receptores de adenosina P1 (capítulo 40).

Integración de señal y modulación de respuestas vasculares por factores derivados del endotelio: NO y endotelina

El contenido de vesículas de almacenamiento adrenérgico no es el único que regula el tono vascular. Muchos otros factores modulan la contractilidad vascular, incluyendo quininas, angiotensina, péptidos natriuréticos, sustancia P, VIP, CGRP y eicosanoides, todos descritos en otra parte de este volumen. Hay factores adicionales generados por el endotelio vascular que influyen en la reactividad vascular: NO y endotelina.

Furchgott *et al*. demostraron que es necesario un endotelio intacto para lograr la relajación vascular en respuesta a ACh (Furchgott, 1999). Ahora se sabe que esta capa celular interna del vaso sanguíneo modula los efectos autonómicos y hormonales sobre la contractilidad de los vasos sanguíneos. En respuesta a una variedad de agentes vasoactivos y estímulos físicos, las células endoteliales liberan un vasodilatador de vida corta denominado factor de relajación derivado del endotelio, ahora identificado como NO. Con menos frecuencia, se liberan un factor hiperpolarizante derivado del endotelio y un factor de contracción derivado del endotelio (Vanhoutte, 1996). La formación del factor de contracción derivado del endotelio depende de la actividad de la ciclooxigenasa.

Los productos de inflamación y agregación de plaquetas (p. ej., 5HT, histamina, bradicinina, purinas y trombina) ejercen toda o parte de su acción estimulando la producción de NO. Los mecanismos de relajación dependientes del endotelio son importantes en una variedad de lechos vasculares, incluida la circulación coronaria (Hobbs *et al.*, 1999). La activación de GPCR específicos que se unen a Gq y la movilización de Ca^{2+} dentro de las células endoteliales promueve la producción de NO. El NO se difunde fácilmente al músculo liso subyacente e induce la relajación del músculo liso vascular activando la forma soluble de la guanilil ciclasa, lo que aumenta las concentraciones cíclicas de GMP (figuras 3-13 y 3-17). Los fármacos nitrovasodilatadores utilizados para disminuir la presión arterial o para tratar la cardiopatía isquémica probablemente actúen a través de la conversión o liberación de NO (capítulo 27). Ciertos nervios (llamados *nitrérgicos*) que inervan los vasos sanguíneos y los músculos lisos del tracto GI también liberan NO. El NO tiene una acción inotrópica negativa en el corazón.

Las alteraciones en la liberación o acción del NO pueden afectar a una serie de situaciones clínicas importantes, como la aterosclerosis (Hobbs *et al.*, 1999; Ignarro *et al.*, 1999). Además, hay pruebas que sugieren que la hipotensión de endotoxemia o inducida por citocinas está mediada por la inducción de NOS2 (la forma inducible de NOS) y la producción aumentada de NO. En consecuencia, el aumento de la producción de NO puede tener significación patológica en el choque séptico.

Las respuestas contráctiles completas de las arterias cerebrales también requieren un endotelio intacto. Una familia de péptidos, denominados *endotelinas*, se almacena en células endoteliales vasculares. La endotelina contribuye al mantenimiento de la homeostasis vascular actuando a través de múltiples receptores de endotelina que son GPCR (Sokolovsky, 1995; Hilal-Dandan *et al.*, 1997). La liberación de endotelina-1 (21 aminoácidos) sobre el músculo liso promueve la contracción mediante la estimulación del receptor de ET_A. Los antagonistas de la endotelina ahora se emplean en el tratamiento de la hipertensión de la arteria pulmonar (capítulo 31).

Bibliografía

Aantaa R, *et al.* Molecular pharmacology of α_2-adrenoceptor subtypes. *Ann Med* **1995**;*27*:439–449.

Abell CW, Kwan SW. Molecular characterization of monoamine oxidases A and B. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* **2001**;*65*:129–156.

Ahlquist RP. A study of the adrenotropic receptors. *Am J Physiol* **1948**;*153*:586–600.

Alabi AA, Tsien RW. Perspectives on kiss-and-run: role in exocytosis, endocytosis, and neurotransmission. *Annu Rev Physiol* **2013**;*75*:393–422.

Albuquerque EX, *et al.* Mammalian nicotinic acetylcholine receptors: from structure to function. *Physiol Rev* **2009**;*89*:73–120.

Altschuler SM, *et al.* Viscerotopic representation of the upper alimentary tract in the rat: sensory ganglia and nuclei of the solitary and spinal trigeminal tracts. *J Comp Neurol* **1989**;*283*:248–268.

Andresen MC, Kunze DL. Nucleus tractus solitarius: gateway to neural circulatory control. *Annu Rev Physiol* **1994**;*56*:93–116.

Arner P, Hoffstedt J. Adrenoceptor genes in human obesity. *J Intern Med* **1999**;*245*:667–672.

Aunis D. Exocytosis in chromaffin cells of the adrenal medulla. *Int Rev Cytol* **1998**;*181*:213–320.

Baillie G, Houslay M. Arrestin times for compartmentalized cAMP signalling and phosphodiesterase-4 enzymes. *Curr Opin Cell Biol* **2005**;*17*:129–134.

Brodde OE. β_1 and β_2 adrenoceptor polymorphisms: functional importance, impact on cardiovascular disease and drug responses. *Pharmacol Ther* **2008**;*117*:1–29.

Brodde OE, *et al.* Cardiac adrenoceptors: physiological and pathophysiological relevance. *J Pharmacol Sci* **2006**;*100*:323–337.

Burnstock G. Cotransmission in the autonomic nervous system. *Handb Clin Neurol* **2013**;*117*:23–35.

Burnstock G, *et al.* Purinergic signalling and the autonomic nervous system. *Autonomic Neurosci* **2015**;*191*:1–147.

Carson RP, Robertson D. Genetic manipulation of noradrenergic neurons. *J Pharmacol Exp Ther* **2002**;*301*:407–410.

Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* **2000**;*26*:13–25.

Chaudhry FA, *et al.* Vesicular neurotransmitter transporters as targets for endogenous and exogenous toxic substances. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2008**;*48*:277–301.

Chen H, *et al.* Differential gene expression in functional classes of interstitial cells of Cajal in murine small intestine. *Physiol Genomics* **2007**;*31*:492–509.

Chong BS, Mersfelder TL. Entacapone. *Ann Pharmacother* **2000**;*34*:1056–1065.

Communal C, *et al.* Opposing effects of beta(1)- and beta(2)-adrenergic receptors on cardiac myocyte apoptosis: role of a pertussis toxin-sensitive G protein. *Circulation* **1999**;*100*:2210–2212.

Devedjian JC, *et al.* Transgenic mice overexpressing alpha2a-adrenoceptors in pancreatic beta-cells show altered regulation of glucose homeostasis. *Diabetologia* **2000**;*43*:899–906.

Dhein S, *et al.* Muscarinic receptors in the mammalian heart. *Pharmacol Res* **2001**;*44*:161–182.

Dorn GW. Adrenergic signaling polymorphisms and their impact on cardiovascular disease. *Phys Rev* **2010**;*90*:1013–1062.

Dorn GW, *et al.* Low- and high-level transgenic expression of beta2-adrenergic receptors differentially affect cardiac hypertrophy and function in galphaq-overexpressing mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1999**;*96*:6400–6405.

Dowdall MJ, *et al.* Adenosine triphosphate, a constituent of cholinergic synaptic vesicles. *Biochem J* **1974**;*140*:1–12.

Eiden LE. The cholinergic gene locus. *J Neurochem* **1998**;*70*:2227–2240.

Eisenhofer G. The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamine. *Pharmacol Ther* **2001**;*91*:35–62.

Eisenhofer G, *et al.* Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* **2004**;*56*:331–349.

Emorine LJ, *et al.* Molecular characterization of the human β_3-adrenergic receptor. *Science* **1989**;*245*:1118–1121.

Estévez-Herrera J, *et al.* ATP: the crucial component of secretory vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2016**;*113*:E4098–E4106.

Exley R, Cragg SJ. Presynaptic nicotinic receptors: a dynamic and diverse cholinergic filter of striatal dopamine neurotransmission. *Br J Pharmacol* **2008**;*153*:5283–5297.

Fagerholm V, *et al.* Altered glucose homeostasis in alpha2a-adrenoceptor knockout mice. *Eur J Pharmacol* **2004**;*505*:243–252.

Fetscher C, *et al.* M3 muscarinic receptors mediate contraction of human urinary bladder. *Br J Pharmacol* **2002**;*136*:641–643.

Fredholm BB, *et al.* Adenosine receptors. En: Girdleston D (ed.). *The IUPHAR Compendium of Receptor Characterization and Classification*. London: IUPHAR Media; **2000**:78–87.

Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* **1999**;*19*:235–251.

Furness JB, *et al.* The enteric nervous system and gastrointestinal innervation: integrated local and central control. *Adv Exp Med Biol* **2014**;*817*: 39–71.

Gainetdinov RR, Caron MG. Monoamine transporters: from genes to behavior. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* **2003**;*43*:261–284.

Gavras I, Gavras H. Role of alpha2-adrenergic receptors in hypertension. *Am J Hyper* **2001**;*14*:171S-177S.

Gherbi K, *et al.* Negative cooperativity across β1-adrenoceptor homodimers provides insights into the nature of the secondary low-affinity CGP 12177 β1-adrenoceptor binding conformation. *FASEB J* **2015**;*29*: 2859–2871.

Goldsmith ZG, Dhanasekaran DN. G protein regulation of MAPK networks. *Oncogene* **2007**;*26*:3122–3142.

Gordon JL. Extracellular ATP: effects, sources and fate. *Biochem J* **1986**; *233*:309–319.

Haenisch B, *et al.* Association of major depression with rare functional variants in norepinephrine transporter and serotonin1a receptor genes. *Am J Med Gen Pt B Neuropsych Gen* **2009**;*150B*:1013–1016.

Haga T. Molecular properties of the high-affinity choline transporter CHT1. *J Biochem* **2014**;*156*:181–194.

Hahn MK, *et al.* Single nucleotide polymorphisms in the human norepinephrine transporter gene affect expression, trafficking, antidepressant interaction, and protein kinase c regulation. *Mol Pharmacol* **2005**; *68*:457–466.

Hahn MK, *et al.* A mutation in the human norepinephrine transporter gene (slc6a2) associated with orthostatic intolerance disrupts surface expression of mutant and wild-type transporters. *J Neurosci* **2003**;*23*: 4470–4478.

Heaslip AT, *et al.* Cytoskeletal dependence of insulin granule movement dynamics in INS-1 beta-cells in response to glucose. *PLoS One* **2014**;*9*: e109082.

Hieble JP. Subclassification and nomenclature of α- and β-adrenoceptors. *Curr Top Med Chem* **2007**;*7*:129–134.

Hilal-Dandan R, *et al.* The quasi-irreversible nature of endothelin binding and G protein-linked signaling in cardiac myocytes. *J Pharmacol Exp Ther* **1997**;*281*:267–273.

Hirsch D, *et al.* NPY and stress 30 years later: the peripheral view. *Cell Mol Neurobiol* **2012**;*32*:645–659.

Hobbs AJ, *et al.* Inhibition of nitric oxide synthase as a potential therapeutic target. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **1999**;*39*:191–220.

Hökfelt T, *et al.* Neuropeptides: an overview. *Neuropharmacology* **2000**;*39*:1337–1356.

Ignarro LJ, *et al.* Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* **1999**;*34*:879–886.

Kable JW, *et al.* In vivo gene modification elucidates subtype-specific functions of α_2-adrenergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **2000**;*293*: 1–7.

Kalamida D, *et al.* Muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors structure function and pathogenicity. *FEBS J* **2007**;*274*:3799–3845.

Keller NR, *et al.* Norepinephrine transporter-deficient mice exhibit excessive tachycardia and elevated blood pressure with wakefulness and activity. *Circulation* **2004**;*110*:1191–1196.

Kubista H, Boehm S. Molecular mechanisms underlying the modulation of exocytoxic noradrenaline release via presynaptic receptors. *Pharmacol Ther* **2006**;*112*:213–242.

Lakhlani PP, *et al.* Substitution of a mutant α_{2A}-adrenergic receptor via "hit and run" gene targeting reveals the role of this subtype in sedative, analgesic, and anesthetic-sparing responses in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1997**;*94*:9950–9955.

Langer SZ. 25 years since the discovery of presynaptic receptors: present knowledge and future perspectives. *Trends Pharmacol Sci* **1997**;*18*: 95–99.

Langmead CJ, *et al.* Muscarinic acetylcholine receptors as CNS drug targets. *Pharmacol Ther* **2008**;*117*:232–243.

Liggett SB, *et al.* Early and delayed consequences of beta(2)-adrenergic receptor overexpression in mouse hearts: critical role for expression level. *Circulation* **2000**;*101*:1707–1714.

Lugardon K, *et al.* Antibacterial and anti-fungal activities of vasostatin-1, the N-terminal fragment of chromogranin A. *J Biol Chem* **2000**;*275*: 10745–10753.

Lynch GS, Ryall JG. Role of β-adrenoceptor signaling in skeletal muscle: implications for muscle wasting and disease. *Physiol Rev* **2008**;*88*: 729–767.

Man in't Veld A, *et al.* Patients with congenital dopamine β-hydroxylase deficiency: a lesson in catecholamine physiology. *Am J Hypertens* **1988**;1:231–238.

Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-*O*-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacol Rev* **1999**;*51*:593–628.

Mialet Perez J, *et al.* Beta 1-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med* **2003**;*9*:1300–1305.

Michelotti GA, *et al.* α_1-Adrenergic receptor regulation: basic science and clinical implications. *Pharmacol Ther* **2000**;*88*:281–309.

Miller RJ. Presynaptic receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **1998**;*38*: 201–227.

Mobine HR, *et al.* Pheochromocytoma-induced cardiomyopathy is modulated by the synergistic effects of cell-secreted factors. *Circ Heart Fail* **2009**;*2*:121–128.

Mutafova-Yambolieva VN, Durnin L. The purinergic neurotransmitter revisited: A single substance or multiple players? *Pharmacol Ther* **2014**;*144*:162–191.

Nagatsu T. The catecholamine system in health and disease—relation to tyrosine 3-monooxygenase and other catecholamine-synthesizing enzymes. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci* **2006**;*82*:388–415.

Nathanson NM. Synthesis, trafficking and localization of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Ther* **2008**;*119*:33–43.

Philipp M, Hein L. Adrenergic receptor knockout mice: distinct functions of 9 receptor subtypes. *Pharmacol Ther* **2004**;*101*:65–74.

Reiter E, *et al.* Molecular mechanism of β-arrestin-biased agonism at seven-transmembrane receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2012**;*52*: 179–197.

Robertson D, *et al.* Dopamine β-hydroxylase deficiency: a genetic disorder of cardiovascular regulation. *Hypertension* **1991**;*18*:1–8.

Robidoux J, *et al.* β-Adrenergic receptors and regulation of energy expenditure: a family affair. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2004**;*44*: 297–323.

Rokosh DG, Simpson PC. Knockout of the alpha 1a/c-adrenergic receptor subtype: the alpha 1a/c is expressed in resistance arteries and is required to maintain arterial blood pressure. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2002**;*99*:9474–9479.

Roth M, *et al.* OATPs, OATs and OCTs: the organic anion and cation transporters of the *SLCO* and *SLC22A* gene superfamilies. *Br J Pharmacol* **2012**;*165*:1260–1287.

Salogiannis J, Reck-Peterson SL. Hitchhiking: a non-canonical mode of microtubule-based transport. *Trends Cell Biol* **2016**. http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2016.09.005.

Saper CB. Pain as a visceral sensation. *Prog Brain Res* **2000**;*122*: 237–243.

Saper CB. The central autonomic nervous system: conscious visceral perception and autonomic pattern generation. *Annu Rev Neurosci* **2002**;*25*:433–469.

Schuldiner S. A molecular glimpse of vesicular monoamine transporters. *J Neurochem* **1994**;*62*:2067–2078.

Shannon JR, *et al.* Orthostatic intolerance and tachycardia associated with norepinephrine-transporter deficiency. *N Engl J Med* **2000**;*342*: 541–549.

Silinsky EM, *et al.* Functions of extracellular nucleotides in peripheral and central neuronal tissues. En: Turner JT, Weisman GA, Fedan JS (eds.). *The P2 Nucleotide Receptors*. Totowa, NJ: Humana Press; **1998**: 259–290.

Silman I, Sussman JL. Acetylcholinesterase: "classical and non-classical" functions and pharmacology. *Curr Opin Pharmacol* **2005**;*5*:293–302.

Sneddon P, Westfall DP. Pharmacological evidence that adenosine trisphosphate and noradrenaline are co-transmitters in the guinea-pig vas deferens. *J Physiol* **1984**;*347*:561–580.

Sneddon P, *et al.* Modulation of purinergic neurotransmission. *Prog Brain Res* **1999**;*120*:11–20.

Sokolovsky M. Endothelin receptor subtypes and their role in transmembrane signaling mechanisms. *Pharmacol Ther* **1995**;*68*:435–471.

Südhof TC. The molecular machine of neurotransmitter release. En: Grandin K (ed.). *The Nobel Prizes, 2013.* Stockholm: Nobel Foundation; **2014**.

Tan CM, Limbird LE. *The α_2-Adrenergic Receptors: Lessons From Knockouts*. Clifton, NJ: Humana; **2005**:241–266.
Tanoue A, *et al.* Transgenic studies of α1-adrenergic receptor subtype function. *Life Sci* **2002a;***71*:2207–2215.
Tanoue A, *et al.* The α_{1D}-adrenergic receptor directly regulates arterial blood pressure via vasoconstriction. *J Clin Invest* **2002b**;*109*:765–775.
Taupenot L, *et al.* The chromogranin–secretogranin family. *N Engl J Med* **2003**;*348*:1134–1149.
Taylor P, *et al.* The genes encoding the cholinesterases: structure, evolutionary relationships and regulation of their expression. En: Giacobini E (ed.). *Cholinesterase and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz; **2000**:63–80.
Thomsen AR, *et al.* GPCR-G protein-β-arrestin super-complex mediates sustained G protein signaling. *Cell* **2016**;*166*:907–919.
Toda N, Okamura J. The pharmacology of nitric oxide in the peripheral nervous system of blood vessels. *Pharmacol Rev* **2003**;*55*:271–324.
Todorov LD, *et al.* Evidence for the differential release of the cotransmitters ATP and noradrenaline from sympathetic nerves of the guinea-pig vas deferens. *J Physiol* **1996**;*496*:731–748.
Vanhoutte PM. Endothelium-dependent responses in congestive heart failure. *J Mol Cell Cardiol* **1996**;*28*:2233–2240.
van Koppen CJ, Kaiser B. Regulation of muscarinic acetylcholine signaling. *Pharmacol Ther* **2003**;*98*:197–220.
Violin JD, Lefkowitz RJ. β-Arrestin-biased ligands at seven-transmembrane receptors. *Trends Pharmacol Sci* **2007**;*28*:416–422.
Viskupic E, *et al.* Increase in rat adrenal phenylethanolamine *N*-methyltransferase mRNA level caused by immobilization stress depends on intact pituitary-adrenocortical axis. *J Neurochem* **1994**;*63*:808–814.
Volz HP, Gleiter CH. Monoamine oxidase inhibitors: a perspective on their use in the elderly. *Drugs Aging* **1998**;*13*:341–355.
Von Euler US. A substance with sympathin E properties in spleen extracts. *Nature* **1946**;*157*:369.
Walden PD, *et al.* Localization of mRNA and receptor binding sites for the α_1-adrenoceptor subtype in the rat, monkey and human urinary bladder and prostate. *J Urol* **1997**;*157*:1032–1038.
Wang Z, *et al.* Functional M_3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts. *Br J Pharmacol* **2004**;*142*:395–408.
Ward SE, *et al.* Interstitial cells of cajal mediate cholinergic neurotransmission from enteric motor neurons. *J Neurosci* **2000**;*20*:1393–1403.
Wess J, *et al.* Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat Rev/Drug Discov* **2007**;*6*:721–733.
Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *Br J Pharmacol* **2008**;*154*:1558–1571.
Westfall DP, *et al.* ATP as neurotransmitter, cotransmitter and neuromodulator. En: Phillis T (ed.). *Adenosine and Adenine Nucleotides as Regulators of Cellular Function*. Boca Raton, FL: CRC Press; **1991**:295–305.
Westfall DP, *et al.* ATP as a cotransmitter in sympathetic nerves and its inactivation by releasable enzymes. *J Pharmacol Exp Ther* **2002**;*303*: 439–444.
Westfall TC. Local regulation of adrenergic neurotransmission. *Physiol Rev* **1977**;*57*:659–728.
Westfall TC. Prejunctional effects of neuropeptide Y and its role as a cotransmitter. En: Michel MC (ed.). *Neuropeptide Y and Related Peptides, Handbook of Experimental Pharmacology.* Berlin: Springer; **2004**: vol. *162*:137–183.
Wevers RA, *et al.* A review of biochemical and molecular genetic aspects of tyrosine hydroxylase deficiency including a novel mutation (291delC). *J Inherit Metab Dis* **1999**;*22*:364–373.
Weyer C, *et al.* Development of β_3-adrenoceptor agonists for the treatment of obesity and diabetes: an update. *Diabetes Metab* **1999**;*25*: 11–21.
Witzemann V. Development of the neuromuscular junction. *Cell Tissue Res* **2006**;*326*:263–71.
Woo AY-H, *et al.* Stereochemistry of an agonist determines coupling preference of β_2-adrenoceptor to different G proteins in cardiomyocytes. *Mol Pharmacol* **2009**;*75*:158–165.
Wouters J. Structural aspects of monoamine oxidase and its reversible inhibition. *Curr Med Chem* **1998**;*5*:137–162.
Wu SC, O'Connell TD. Nuclear compartmentalization of α1-adrenergic receptor signaling in adult cardiac myocytes. *Cardiovasc Pharmacol* **2015**;*65*:91–100.
Yoshiki H, *et al.* Agonist pharmacology at recombinant α1A- and α1L-adrenoceptors and in lower urinary tract α1-adrenoceptors. *Br J Pharmacol* **2013**;*170*:1242–1252.
Yoshiki H, *et al.* Pharmacologically distinct phenotypes of α1B-adrenoceptors: variation in binding and functional affinities for antagonists. *Br J Pharmacol* **2014**;*171*:4890–4901.
Xiao RP, *et al.* Sutype-specific α_1- and β-adrenoceptor signaling in the heart. *Trends Pharm Sci* **2006**;*27*:330–337.
Xu F, *et al.* Mice lacking the norepinephrine transporter are supersensitive to psychostimulants. *Nat Neurosci* **2000**;*3*:465–471.
Ziegler MG, *et al.* Location, development, control, and function of extraadrenal phenylethanolamine *N*-methyltransferase. *Ann N Y Acad Sci* **2002**;*971*:76–82.
Zigmond RE, *et al.* Acute regulation of tyrosine hydroxylase by nerve activity and by neurotransmitters via phosphorylation. *Annu Rev Neurosci* **1989**;*12*:415–461.

Capítulo 9

Agonistas y antagonistas del receptor muscarínico

Joan Heller Brown, Katharina Brandl y Jürgen Wess

ACETILCOLINA Y SU OBJETIVO DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

- Propiedades y subtipos de los receptores muscarínicos
- Efectos farmacológicos de la acetilcolina

AGONISTAS DEL RECEPTOR MUSCARÍNICO

- ADME
- Usos terapéuticos de agonistas de receptores muscarínicos
- Contraindicaciones, precauciones y efectos adversos
- Toxicología

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES MUSCARÍNICOS

- Relaciones estructura-actividad
- Mecanismo de acción
- Efectos farmacológicos de los antagonistas muscarínicos
- Usos terapéuticos de los antagonistas de los receptores muscarínicos
- Contraindicaciones y efectos adversos
- Toxicología de fármacos con propiedades antimuscarínicas

Acetilcolina y su objetivo del receptor muscarínico

Los receptores muscarínicos de acetilcolina en el sistema nervioso periférico se encuentran principalmente en células efectoras autonómicas inervadas por nervios parasimpáticos posganglionares. Los receptores muscarínicos también están presentes en los ganglios autonómicos y en algunas células (p. ej., células endoteliales vasculares) que, paradójicamente, reciben poca o ninguna inervación colinérgica. En el CNS, el hipocampo, la corteza y el tálamo tienen altas densidades de receptores muscarínicos.

La acetilcolina, el neurotransmisor de origen natural para estos receptores, prácticamente no tiene aplicaciones terapéuticas sistémicas porque sus acciones son difusas y su hidrólisis, catalizada tanto por la AChE como por la butirilcolinesterasa plasmática, es rápida. Los agonistas muscarínicos imitan los efectos de ACh en estas zonas. Estos agonistas suelen ser congéneres de acción prolongada de ACh o alcaloides naturales, algunos de los cuales estimulan receptores tanto nicotínicos como muscarínicos.

Los mecanismos de acción de la ACh endógena en las membranas posjuncionales de las células efectoras y neuronas que representan diferentes tipos de sinapsis colinérgicas se discuten en el capítulo 8. Las sinapsis colinérgicas se producen en:

- Los sitios efectores autonómicos inervados por los nervios parasimpáticos posganglionares (o, en las glándulas sudoríparas, por los nervios simpáticos posganglionares).
- Los ganglios simpáticos y parasimpáticos y la médula suprarrenal, inervada por los nervios autonómicos preganglionares.
- Placas motoras en el músculo esquelético, inervadas por nervios motores somáticos.
- Ciertas sinapsis en el CNS (Krnjevíc, 2004) donde ACh puede tener acciones pre o postsinápticas.

Cuando la ACh se administra sistemáticamente, puede actuar en potencia en todas estas zonas; sin embargo, como compuesto de amonio cuaternario, su penetración al CNS es limitada y la cantidad de ACh que alcanza áreas periféricas con flujo sanguíneo bajo está restringida debido a la hidrólisis por la butirilcolinesterasa plasmática.

Las acciones de la ACh y los fármacos relacionados en los sitios efectores autonómicos se denominan *muscarínicos*, basándose en la observación de que el alcaloide muscarina actúa selectivamente en esos sitios y produce los mismos efectos cualitativos que la ACh. Las acciones muscarínicas o parasimpaticomiméticas de los fármacos considerados en este capítulo son prácticamente equivalentes a los efectos parasimpáticos de la ACh enumerados en la tabla 8-1.

Los receptores muscarínicos están presentes en los ganglios autónomos y en la médula suprarrenal, pero actúan principalmente para modular las acciones nicotínicas de ACh en estos sitios (capítulo 11). En el CNS, los receptores muscarínicos están ampliamente distribuidos y tienen un papel en la mediación de muchas respuestas importantes. Las diferencias entre las acciones de la ACh y otros agonistas muscarínicos son en gran medida cuantitativas, con selectividad limitada para un sistema de órganos u otro. Todas las acciones de la ACh y sus congéneres en los receptores muscarínicos pueden inhibirse competitivamente por la atropina.

Propiedades y subtipos de los receptores muscarínicos

Los receptores muscarínicos se caracterizaron inicialmente por el análisis de las respuestas de las células y los sistemas de órganos en la periferia y el CNS. Por ejemplo, los efectos diferenciales de dos agonistas muscarínicos, el betanecol y el McN-A-343, sobre el tono del esfínter esofágico inferior, condujeron a la designación inicial de receptores muscarínicos como M_1 (ganglionar) y M_2 (células efectoras) (Goyal y Rattan, 1978). La clonación molecular de receptores muscarínicos ha identificado cinco productos génicos distintos (Bonner *et al.*, 1987), ahora designados como receptores muscarínicos M_1 a M_5 (capítulo 8). Todos los receptores muscarínicos conocidos son receptores acoplados a la proteína G que a su vez se acoplan a diversos efectores celulares (capítulo 3). Aunque la selectividad no es absoluta, la estimulación de los receptores M_1, M_3 y M_5 provoca la hidrólisis de polifosfoinositidos y la movilización de Ca^{2+} intracelular como consecuencia de la activación de la vía G_q-PLC, lo que da como resultado una variedad de respuestas mediadas por Ca^{2+}. Por el contrario, los receptores muscarínicos M_2 y M_4 inhiben la adenilil ciclasa y regulan canales iónicos específicos a través de su acoplamiento a las proteínas G sensibles a la toxina pertussis, G_i y G_o (capítulo 3).

Recientes estudios de rayos X cristalográficos demostraron convincentemente que el sitio de unión clásico (*ortostérico*) para agonistas y antagonistas muscarínicos está altamente conservado entre los subtipos de receptores muscarínicos (Haga *et al.*, 2012; Kruse *et al.*, 2012, 2013). El sitio de unión ortostérico consiste en una hendidura profundamente enterrada dentro de la membrana, formada por cadenas de aminoácidos conservadas localizadas en varias de las siete hélices TM de los receptores (TM1-TM7). Una característica clave compartida por otros receptores para ligandos de amina biogénica es la presencia de una interacción carga-carga entre el nitrógeno terciario o cuaternario de los ligandos ortostéricos y una cadena lateral de ácido aspártico TM3 conservada. Una característica única de los receptores muscarínicos son las interacciones del enlace de hidrógeno entre el ligando ortostérico y un residuo de asparagina TM6. La unión del agonista al receptor conduce a una contracción considerable de la cavidad de unión al ligando, lo que refleja el tamaño relativamente pequeño de los agonistas muscarínicos, en comparación con los antagonistas muscarínicos. Debido a que los residuos que recubren el sitio de unión ortostérico están altamente conservados entre todos los receptores muscarínicos, el desarrollo de ligandos muscarínicos ortostéricos dotados de un alto grado de selectividad de subtipo de receptor ha resultado difícil.

Los cinco subtipos de receptores muscarínicos están ampliamente distribuidos tanto en el CNS como en los tejidos periféricos; la mayoría de las células manifiestan al menos dos subtipos (Abrams *et al.*, 2006; Wess, 1996; Wess *et al.*, 2007). La identificación del papel de un subtipo específico en la mediación de una respuesta muscarínica particular a la ACh ha

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
AChE: (*acetylcholinesterase*) Acetilcolinesterasa
AV: (*atrioventricular*) Atrioventricular
COPD: (*chronic obstructive pulmonary disease*) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
eNOS: (*endothelial NO synthase*) Sintasa NO endotelial
HCN: [*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide–gated (channels)*] Conductos controlados por nucleótido cíclico, activados por hiperpolarización
5HT: (*serotonin*) Serotonina
$I_{Ca\text{-}L}$: (*L-type Ca^{2+} current*) Corriente de Ca^{2+} de tipo L
I_f: (*cardiac pacemaker current*) Corriente de marcapasos cardiaco
$I_{K\text{-}ACh}$: (*ACh-activated K+ current*) Incremento de la corriente de K+ activada por ACh
M_1, M_2, M_3: (*muscarinic receptor subclasses*) Subclases del receptor muscarínico
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico

sido difícil debido a la falta de agonistas y antagonistas específicos de subtipos. Más recientemente, devastadores estudios con el receptor M_1-M_5 en ratones han ofrecido información novedosa sobre los roles fisiológicos de los subtipos de receptores muscarínicos individuales (Kruse *et al.,* 2014; Wess *et al.,* 2007; tabla 8-3); estos estudios demostraron que múltiples subtipos de receptores están implicados en la mediación de una respuesta muscarínica específica en la mayoría de los casos. Por ejemplo, la abolición de la broncoconstricción colinérgica, la salivación, la constricción pupilar y la contracción de la vejiga generalmente requieren la eliminación de más de un subtipo de receptor.

Varias líneas de evidencia sugieren que los receptores muscarínicos poseen uno o más sitios de unión alostéricos topográficamente distintos formados por cadenas laterales de aminoácidos situadas dentro de los bucles extracelulares o los segmentos externos de diferentes hélices transmembrana (TM, *transmembrane*) (Birdsall y Lazareno, 2005; May *et al.,* 2007). Debido a que estas regiones muestran un grado considerable de variación de secuencias entre los receptores M_1-M_5, se ha logrado un progreso considerable en el desarrollo de los llamados moduladores alostéricos que muestran una alta selectividad para subtipos de receptores muscarínicos distintos (Conn *et al.,* 2009, 2014; Gentry *et al.,* 2015). Estos agentes ejercen sus acciones farmacológicas mediante la alteración de la afinidad o la eficacia de los ligandos muscarínicos ortostéricos. Los moduladores alostéricos positivos (PAM, *positive allosteric modulators*) mejoran la actividad ortostérica, mientras que los moduladores alostéricos negativos (NAM, *negative allosteric modulators*) lo inhiben. Los agentes alostéricos que pueden activar directamente los receptores muscarínicos se denominan *agonistas alostéricos*. Sin embargo, estas designaciones no son absolutas; dependen de la naturaleza del ligando ortostérico, del subtipo de receptor bajo investigación y del sistema de ensayo utilizado. El notable progreso que se ha logrado recientemente en la identificación de los agentes alostéricos muscarínicos selectivos de subtipo puede conducir al desarrollo de nuevos agentes terapéuticos con mayor eficacia y efectos secundarios reducidos. Actualmente, muchas investigaciones se centran en el potencial de tales agentes para el tratamiento de varios trastornos graves del CNS, incluyendo la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia.

Una estructura reciente de rayos X reveló los detalles moleculares de un complejo de receptores PAM-muscarínicos; el orificio aglutinante para PAM muscarínicos está ubicado precisamente por encima de la grieta de unión ortostérica (Kruse *et al.,* 2013). Esta nueva estructura demuestra también que el PAM unido interfiere con la disociación del agonista ortostérico unido desde el receptor. Otra estrategia potencial para conseguir la selectividad del subtipo de receptor es el desarrollo de ligandos bitópicos híbridos, ortostéricos/alostéricos, que interactúan tanto con la cavidad de unión ortostérica como con un sitio alostérico (Lane *et al.,* 2013; Mohr *et al.,* 2010). Al dirigir los sitios ortostéricos y alostéricos simultáneamente, los ligandos bitópicos logran una alta afinidad así como una selectividad del subtipo del receptor.

Efectos farmacológicos de la acetilcolina

La influencia de la ACh y la inervación parasimpática en diversos órganos y tejidos se introdujo en el capítulo 8; una descripción más detallada de los efectos de la ACh se presenta aquí como antecedente para comprender la base fisiológica para los usos terapéuticos de los agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos.

Sistema cardiovascular

La acetilcolina tiene cuatro efectos primarios sobre el sistema cardiovascular:

- Vasodilatación.
- Disminución de la frecuencia cardiaca (efecto cronotrópico negativo).
- En la velocidad de conducción en el nodo AV (efecto dromotrópico negativo).
- Disminución de la fuerza de la contracción cardiaca (efecto inotrópico negativo).

El efecto inotrópico negativo es de menor importancia en los ventrículos que en las aurículas. Además, algunos de estos efectos pueden ser oscurecidos por el barorreceptor y otros reflejos que atenúan las respuestas directas a la ACh.

Aunque la ACh rara vez se administra sistemáticamente, sus acciones cardiacas son importantes porque los efectos de los glucósidos cardiacos, agentes antiarrítmicos y muchos otros fármacos se deben, al menos en parte, a cambios en la estimulación parasimpática (vagal) del corazón; además, la estimulación aferente de las vísceras durante las intervenciones quirúrgicas puede incrementar de forma refleja la estimulación vagal del corazón.

La inyección intravenosa de una pequeña dosis de ACh produce una caída transitoria de la presión sanguínea debido a la vasodilatación generalizada (mediada por el NO vascular endotelial), que suele ir acompañada de taquicardia refleja. La vasodilatación generalizada producida por ACh administrada exógenamente se debe a la estimulación de receptores muscarínicos, por lo regular del subtipo M_3 localizado en las células endoteliales vasculares. La ocupación de estos receptores activa la vía G_q-PLC-IP_3, llevando a la activación de Ca^{2+} calmodulina dependiente de la eNOS (NOS3) y la producción de NO (factor de relajación derivado del endotelio) (Moncada y Higgs, 1995), que se extiende a células de músculo liso vascular, donde estimula la guanilil ciclasa, promoviendo así la relajación a través de un mecanismo dependiente guanosín monofosfato (GMP, *guanosine monophosphate*) cíclico (véase figura 3-11, Furchgott, 1999; Ignarro *et al.,* 1999). Los reflejos de los barorreceptores o quimiorreceptores o la estimulación directa del vago también pueden provocar vasodilatación coronaria parasimpática mediada por la ACh y la consiguiente producción de NO por el endotelio (Feigl, 1998). Sin embargo, si el endotelio está dañado, como ocurre en diversas condiciones fisiopatológicas, la ACh actúa predominantemente sobre los receptores M_3 localizados en las células del músculo liso vascular subyacente, causando vasoconstricción. Esta capacidad para relajar y constreñir los vasos es compartida por muchas hormonas que actúan a través de la G_q-$PLCIP_3$-Ca^{2+} y para la cual tanto las células endoteliales como las células del músculo liso vascular envían receptores. Si el agonista puede alcanzar ambos tipos celulares, cada tipo de célula responderá en su forma diferenciada a una elevación de Ca^{2+} intracelular, endotelio con una estimulación de NO sintasa, músculo liso con contracción.

La acetilcolina tiene efectos directos sobre la función cardiaca con dosis superiores a las requeridas para la vasodilatación. Los efectos cardiacos de la ACh están mediados principalmente por los receptores muscarínicos M_2 (Stengel *et al.,* 2000), que se unen a G_i/G_o. Los efectos directos de ACh incluyen un aumento en la $I_{K\text{-}ACh}$ debido a la activación de los canales de K-ACh, una disminución en la $I_{Ca\text{-}L}$ debido a la inhibición de los canales de Ca^{2+} de tipo L y una disminución en la I_f debido a la inhibición de canales HCN (marcapasos) (DiFrancesco y Tromba, 1987). La ACh que actúa sobre los receptores M_2 también conduce a una disminución mediada por G_i en el adenosín monofosfato (AMP, *adenosine monophosphate*) cíclico, que se opone y contrarresta el incremento mediado por β_1 adrenérgicos/G_s en el AMP cíclico, y una inhibición de la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas simpáticas. La inhibición de la liberación de norepinefrina está mediada por los receptores M_2 y M_3 presinápticos, que son activados por la ACh liberada de las terminales nerviosas posganglionares parasimpáticas adyacentes (Trendelenburg *et al.,* 2005). También hay receptores M_2 presinápticos que inhiben la liberación de ACh de las terminales nerviosas parasimpáticas posganglionares en el corazón humano (Oberhauser *et al.,* 2001).

En el nódulo SA, cada impulso cardiaco normal es iniciado por la despolarización espontánea de las células del marcapasos (capítulo 30). En un nivel crítico (el umbral potencial), esta despolarización inicia un potencial de acción. La ACh reduce la frecuencia cardiaca principalmente al disminuir la tasa de despolarización espontánea; el logro del potencial del umbral y los eventos sucesivos en el ciclo cardiaco se retrasan. Hasta hace poco, se aceptaba ampliamente que los efectos colinérgicos β_1 adrenérgicos y muscarínicos sobre la frecuencia cardiaca se debían a la

regulación de la corriente del marcapasos cardiaco mencionada anteriormente (I_f). Los inesperados hallazgos realizados a través de la supresión genética de HCN4 y la inhibición farmacológica de I_f han generado una teoría alternativa que implica una función de marcapasos para un "reloj" intracelular de Ca^{2+} (Lakatta y DiFrancesco, 2009) que podría mediar los efectos de la ACh sobre la frecuencia cardiaca (Lyashkov *et al.,* 2009).

En las aurículas, la ACh provoca hiperpolarización y disminución de la duración del potencial de acción al aumentar la $I_{K\text{-}ACh}$. La ACh también inhibe la formación de AMP cíclico y la liberación de norepinefrina, disminuyendo la contractilidad auricular. En el nodo AV, la ACh frena la conducción y aumenta el periodo refractario mediante la inhibición de la $I_{Ca\text{-}L}$; la disminución en la conducción AV es responsable del bloqueo cardiaco completo que puede observarse cuando se administran sistemáticamente grandes cantidades de agonistas colinérgicos. Cuando se incrementa el tono parasimpático (vagal) al corazón en reposo (p. ej., por la digoxina), el periodo refractario prolongado del nodo AV puede reducir la frecuencia con la que se transmiten impulsos auriculares aberrantes a los ventrículos y disminuir así la frecuencia ventricular durante el aleteo auricular o la fibrilación.

El miocardio ventricular y el sistema de His-Purkinje reciben sólo inervación colinérgica (vagal) escasa (Levy y Schwartz, 1994), y los efectos de la ACh son menores que los observados en las aurículas y los tejidos nodales. El modesto efecto inotrópico negativo de ACh en el ventrículo es más evidente cuando hay estimulación adrenérgica concomitante o tono simpático subyacente (Brodde y Michel, 1999; Levy y Schwartz, 1994; Lewis *et al.,* 2001). La automaticidad de las fibras de Purkinje se suprime, y el umbral para la fibrilación ventricular se incrementa.

Tracto respiratorio

El sistema nervioso parasimpático juega un papel importante en la regulación del tono broncomotor. Un conjunto diverso de estímulos provoca aumentos reflejos en la actividad parasimpática que contribuye a la broncoconstricción. Los efectos de la ACh sobre el sistema respiratorio incluyen la broncoconstricción, el aumento de la secreción traqueobronquial y la estimulación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico. Estos efectos están mediados principalmente por los receptores muscarínicos M_3 localizados en el músculo liso bronquial y traqueal (Eglen *et al.,* 1996; Fisher *et al.,* 2004).

Tracto urinario

La inervación sacra parasimpática provoca una contracción del músculo detrusor, un aumento de la presión miccional y un peristaltismo uretral. Estas respuestas son difíciles de observar con ACh administrada debido a que la mala perfusión de los órganos viscerales y la rápida hidrólisis por la butirilcolinesterasa plasmática limita el acceso de la ACh administrada sistemáticamente a los receptores muscarínicos viscerales. El control de la contracción de la vejiga aparentemente está mediado por múltiples subtipos de receptores muscarínicos. La estimulación muscarínica de la contracción de la vejiga está mediada principalmente por los receptores M_3 expresados por células del músculo liso del detrusor. Los receptores M_2 del músculo liso también parecen hacer una pequeña contribución a esta respuesta. Los receptores M_2 también pueden causar contracciones de la vejiga indirectamente al invertir la relajación mediada por el receptor β del AMP cíclico del músculo detrusor (Hegde, 2006; Matsui *et al.,* 2002).

Tracto GI

Aunque la estimulación de la entrada vagal en el tracto gastrointestinal (GI, *gastrointestinal*) aumenta el tono, la amplitud de las contracciones y la actividad secretora del estómago y el intestino, estas respuestas se observan de manera incoherente con ACh administrada por las mismas razones que son difíciles de observar las respuestas del tracto urinario. Al igual que en el tracto urinario, los receptores M_3 parecen ser los principales responsables de la mediación del control colinérgico de la motilidad GI, pero los receptores M_2 también contribuyen a esta actividad (Matsui *et al.,* 2002).

Efectos secretores

Además de sus efectos estimulantes sobre las secreciones traqueobronquial y GI, la ACh estimula la secreción de otras glándulas que reciben inervación colinérgica parasimpática o simpática, incluyendo las glándulas lagrimales, nasofaríngeas, salivales y sudoríparas. Todos estos efectos están mediados principalmente por receptores muscarínicos M_3 (Caulfield y Birdsall, 1998); Los receptores M_1 también contribuyen significativamente a la estimulación colinérgica de la secreción salival (Gautam *et al.,* 2004).

Ojo

Cuando se instila en el ojo, la ACh produce miosis al contraer el músculo del esfínter pupilar y acomodamiento para la visión cercana al contraer el músculo ciliar; ambos efectos están mediados principalmente por los receptores muscarínicos M_3, pero otros subtipos pueden contribuir a los efectos oculares de la estimulación colinérgica.

Efectos en el CNS

Aunque la ACh administrada sistemáticamente tiene una penetración limitada en el CNS, los agonistas muscarínicos que pueden atravesar la barrera hematoencefálica evocan una excitación cortical característica o una respuesta de activación similar a la producida por la inyección de inhibidores de la colinesterasa o por estimulación eléctrica de la formación reticular del tronco encefálico. Los cinco subtipos de receptores muscarínicos se expresan en el cerebro (Volpicelli y Levey, 2004), y estudios recientes sugieren que las vías reguladoras de los receptores muscarínicos pueden tener un papel importante en la función cognitiva, el control motor, la regulación del apetito, la nocicepción y otros procesos (Wess *et al.,* 2007).

Agonistas del receptor muscarínico

Los agonistas de los receptores colinérgicos muscarínicos se pueden dividir en dos grupos:

- Ésteres de colina, incluyendo ACh y varios ésteres sintéticos.
- Alcaloides colinomiméticos naturales (particularmente pilocarpina, muscarina y arecolina) y sus congéneres sintéticos.

De varios cientos de derivados sintéticos de colina investigados, sólo la metacolina, el carbacol y el betanecol (figura 9-1) han tenido aplicaciones clínicas.

La metacolina (acetil-β-metilcolina), el β-metilo análogo de ACh, es un éster de colina sintético que difiere de la ACh principalmente en su ma-

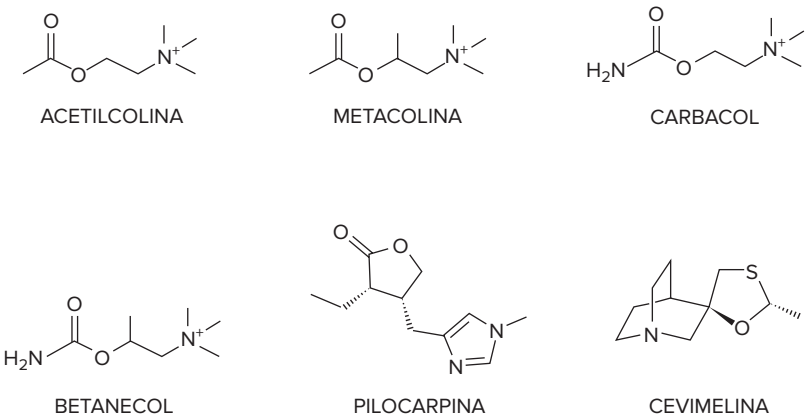


Figura 9-1 *Fórmulas estructurales de ACh, ésteres de colina y alcaloides naturales que estimulan receptores muscarínicos.*

TABLA 9-1 Propiedades farmacológicas de ésteres de colina y alcaloides naturales

	HIDRÓLISIS POR AChE	ACTIVIDAD NICOTÍNICA
Acetilcolina	+++	++
Metacolina	+	+
Carbacol	–	+++
Betanecol	–	–
Muscarina	–	–
Pilocarpina	–	–

yor duración y selectividad de acción. Su acción es más prolongada porque el grupo metilo añadido aumenta su resistencia a la hidrólisis por las colinesterasas. Su selectividad se refleja en un predominio de muscarínicos sólo con acciones nicotínicas menores; las primeras se manifiestan más claramente en el sistema cardiovascular (tabla 9-1).

El carbacol y su análogo β-metilo, betanecol, son ésteres de carbamoilo no sustituidos resistentes casi totalmente a la hidrólisis por colinesterasas; sus valores de $t_{1/2}$ son, por tanto, suficientemente largos para que se distribuyan a zonas de bajo flujo sanguíneo. El carbacol conserva una actividad nicotínica sustancial, en particular en los ganglios autónomos. El betanecol tiene fundamentalmente acciones muscarínicas, con efectos prominentes en la motilidad del tracto GI y la vejiga urinaria.

Los principales agonistas naturales muscarínicos alcaloides —muscarina, pilocarpina y arecolina— tienen los mismos sitios de acción principales que los ésteres de colina. La muscarina actúa casi exclusivamente en los receptores muscarínicos, y la clasificación de estos receptores deriva de las acciones de este alcaloide. La pilocarpina tiene una acción muscarínica dominante, pero no es un agonista completo, más bien parcial; las glándulas sudoríparas son particularmente sensibles a la pilocarpina. La arecolina también actúa en los receptores nicotínicos. Aunque estos alcaloides de origen natural son de gran valor como herramientas farmacológicas y la muscarina tiene importancia toxicológica (discutido más adelante en el capítulo), el uso clínico actual está restringido en gran medida al empleo de pilocarpina como sialagogo y agente miótico (capítulo 69).

HISTORIA Y FUENTES

El alcaloide muscarina fue aislado del hongo *Amanita muscaria* por Schmiedeberg en 1869. La pilocarpina es el principal alcaloide obtenido de los folíolos de los arbustos sudamericanos del género *Pilocarpus*. Aunque los nativos sabían desde hacía mucho tiempo que la masticación de las hojas de las plantas de *Pilocarpus* causaba salivación, el compuesto activo, la pilocarpina, se aisló sólo en 1875 y se demostró que afectaba a la pupila, el sudor y las glándulas salivales. La arecolina es el principal alcaloide de las nueces de areca o betel, que son consumidas como una mezcla eufórica masticatoria por los indígenas del subcontinente indio y las Indias Orientales. Ya en 1911 Hunt y Taveau sintetizaron y estudiaron la metacolina. El carbacol y el betanecol fueron sintetizados e investigados en la década de 1930.

ADME

La absorción y distribución de estos compuestos pueden predecirse a partir de sus estructuras. La muscarina y los ésteres de colina son aminas cuaternarias; la pilocarpina y la arecolina son aminas terciarias (véanse ejemplos en la figura 9-1). Los ésteres de colina, como aminas cuaternarias, se absorben poco después de la administración oral y tienen una capacidad limitada para atravesar la barrera hematoencefálica. Aunque estos fármacos resisten la hidrólisis, los ésteres de colina son agentes de acción corta debido a la rápida eliminación renal. La pilocarpina y la arecolina, como aminas terciarias, se absorben fácilmente y pueden atravesar la barrera hematoencefálica. Mientras que la muscarina es una amina cuaternaria y está mal absorbida, todavía puede ser tóxica cuando se ingiere e incluso puede tener efectos sobre el CNS. Los alcaloides naturales son eliminados principalmente por los riñones; la excreción de las aminas terciarias se puede acelerar por acidificación de la orina para retener la forma catiónica en la orina.

Usos terapéuticos de agonistas de receptores muscarínicos

Los agonistas muscarínicos se utilizan actualmente en el tratamiento de trastornos de la vejiga urinaria y xerostomía y en el diagnóstico de hiperreactividad bronquial. También se utilizan en oftalmología como agentes mióticos y para el tratamiento del glaucoma. Existe un interés creciente en el uso de agonistas M_1 en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con la enfermedad de Alzheimer. Otros subtipos de receptores, incluyendo M_2 y M_5, también parecen estar implicados en la regulación de la función cognitiva, al menos en modelos animales (Wess *et al.*, 2007).

Acetilcolina

Aunque rara vez se administra en forma sistemática, la ACh se utiliza tópicamente para la inducción de miosis durante la cirugía oftalmológica, instilada en el ojo como una solución a 1% (capítulo 69).

Metacolina

La metacolina se administra por inhalación para el diagnóstico de hiperreactividad de las vías respiratorias bronquiales en pacientes que no tienen asma clínicamente aparente (Crapo *et al.*, 2000). Está disponible como un polvo que se diluye con NaCl a 0.9% y se administra a través de un nebulizador. Mientras que los agonistas muscarínicos pueden causar broncoconstricción y aumento de las secreciones traqueobronquiales en todos los individuos, los pacientes asmáticos responden con broncoconstricción intensa y una reducción de la capacidad vital. La respuesta a la metacolina puede ser exagerada o prolongada en pacientes que toman antagonistas de los receptores adrenérgicos β. Las contraindicaciones para la prueba de metacolina incluyen limitación grave del flujo de aire, infarto de miocardio reciente o accidente cerebrovascular, hipertensión o embarazo no controlados. El equipo de resucitación de emergencia, el oxígeno y los medicamentos para tratar el broncoespasmo grave (p. ej., los agonistas de los receptores β_2-adrenérgicos para la inhalación) deberían estar disponibles durante la prueba.

Betanecol

El betanecol afecta principalmente los tractos urinario y GI. En el tracto urinario, el betanecol tiene utilidad en el tratamiento de la retención urinaria y el vaciado inadecuado de la vejiga cuando no existe obstrucción orgánica, como en la retención urinaria posoperatoria, neuropatía autonómica diabética y ciertos casos crónicos de vejiga hipotónica, miogénica o neurogénica; por tanto, puede evitarse el cateterismo. Cuando se usa crónicamente, de 10-50 mg del fármaco se administran por vía oral de tres a cuatro veces al día; el fármaco debe administrarse con el estómago vacío (es decir, 1 h antes o 2 h después de una comida) para minimizar las náuseas y los vómitos.

En el tracto GI, el betanecol estimula el peristaltismo, aumenta la motilidad y la presión del esfínter esofágico inferior en reposo. El betanecol se usó anteriormente para tratar la distensión abdominal posoperatoria, la atonía gástrica, la gastroparesia, el íleo adinámico y el reflujo gastroesofágico; actualmente existen terapias más eficaces para estos trastornos (capítulos 49 y 50).

Carbacol

El carbacol se utiliza tópicamente en oftalmología para el tratamiento del glaucoma y la inducción de la miosis durante la cirugía; se instila en el ojo como una solución a 0.01-3% (capítulo 69).

Pilocarpina

El hidrocloruro de pilocarpina se utiliza para el tratamiento de la xerostomía que sigue a tratamientos de radiación de cabeza y cuello o que está asociada con el síndrome de Sjögren (Porter *et al.*, 2004; Wiseman y Faulds, 1995), un trastorno autoinmune que ocurre principalmente en mujeres en las que las secreciones, en especial las salivales y lagrimales, están comprometidas. El tratamiento puede aumentar la secreción salival, la facilidad de deglución y la mejora subjetiva en la hidratación de la cavidad oral siempre que el parénquima salival mantenga la función residual. Los efectos secundarios caracterizan la estimulación colinérgica, siendo la sudoración la queja más común. La dosis habitual es de 5-10 mg tres veces al día; ésta debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática.

La pilocarpina se utiliza tópicamente en oftalmología para el tratamiento del glaucoma y como agente miótico; se instila en el ojo como una

solución a 0.5-6% y también puede suministrarse a través de una inserción ocular (capítulo 69).

Cevimelina

La cevimelina es un agonista muscarínico que parece activar preferentemente los receptores M_1 y M_3 en los epitelios lagrimales y de las glándulas salivales. El fármaco tiene una acción sialogógica de larga duración, puede tener menos efectos secundarios y ser más aceptada que la pilocarpina por el paciente (Noaiseh *et al.*, 2014). La dosis habitual es de 30 mg tres veces al día.

Contraindicaciones, precauciones y efectos adversos

La mayoría de las contraindicaciones, precauciones y efectos adversos son consecuencias predecibles de la estimulación del receptor muscarínico. Por tanto, las contraindicaciones importantes para el uso de agonistas muscarínicos incluyen asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, obstrucción urinaria o del tracto GI, enfermedad acidopéptica, enfermedad cardiovascular acompañada de bradicardia, hipotensión e hipertiroidismo (los agonistas muscarínicos pueden precipitar la fibrilación auricular en pacientes hipertiroideos). Los efectos adversos comunes incluyen diaforesis; diarrea, calambres abdominales, náuseas/vómitos y otros efectos secundarios GI; una sensación de opresión en la vejiga urinaria; dificultad en el acomodamiento visual; y la hipotensión, que puede reducir drásticamente el flujo sanguíneo coronario, en especial si ya está en riesgo. Estas contraindicaciones y efectos adversos no representan generalmente un motivo de preocupación con la administración tópica para uso oftálmico.

Toxicología

El envenenamiento por ingestión de plantas que contienen pilocarpina, muscarina o arecolina se caracteriza principalmente por la exageración de sus diversos efectos parasimpatomiméticos. El tratamiento consiste en la administración parenteral de atropina en dosis suficientes para cruzar la barrera hematoencefálica y medidas para apoyar los sistemas respiratorio y cardiovascular y para contrarrestar el edema pulmonar.

Antagonistas de receptores muscarínicos

Los antagonistas de los receptores muscarínicos incluyen:

- Los alcaloides que se producen naturalmente, la atropina y la escopolamina.
- Los derivados semisintéticos de estos alcaloides, que difieren principalmente de los compuestos originarios en su disposición en el cuerpo o su duración de acción.
- Los derivados sintéticos, algunos de los cuales muestran un grado limitado de selectividad para ciertos subtipos de receptores muscarínicos.

Entre las dos últimas categorías se encuentran la homatropina y la tropicamida, que tienen una duración de acción más corta que la atropina, y la metacapina, el ipratropio, el tiotropio, el aclidinio y el umeclidinio, que son aminas cuaternarias que no atraviesan la barrera hematoencefálica ni cruzan fácilmente las membranas. Los derivados sintéticos que poseen cierto grado de selectividad de subtipo de receptor incluyen pirenzepina, un antagonista que prefiere al receptor M_1, y darifenacina y solifenacina, dos agentes preferentes del receptor M_3.

Los antagonistas muscarínicos previenen los efectos de la ACh mediante bloqueo de su unión a los receptores muscarínicos en células efectoras a las uniones neuroefectoras parasimpáticas (y simpáticas colinérgicas) en los ganglios periféricos y el CNS. En general, los antagonistas muscarínicos causan poco bloqueo de los receptores nicotínicos. Sin embargo, los antagonistas de amonio cuaternario exhiben generalmente un mayor grado de actividad de bloqueo nicotínico y, por tanto, son más propensos a interferir con la transmisión ganglionar o neuromuscular.

Aunque muchos efectos de los antagonistas muscarínicos pueden predecirse a partir de una comprensión de las respuestas fisiológicas mediadas por los receptores muscarínicos en las uniones neuroefectoras parasimpáticas y simpáticas colinérgicas, pueden darse respuestas paradójicas. Por ejemplo, los receptores muscarínicos presinápticos de subtipo variable están presentes en las terminales nerviosas parasimpáticas posganglionares. Debido a que el bloqueo de los receptores presinápticos generalmente aumenta la liberación del neurotransmisor, los efectos presinápticos de los antagonistas muscarínicos pueden contrarrestar su bloqueo de los receptores postsinápticos. El bloqueo de los receptores muscarínicos moduladores en los ganglios periféricos representa un mecanismo adicional para respuestas paradójicas.

TABLA 9-2 Efectos de la atropina en relación con la dosis

DOSIS (mg)	EFECTOS
0.5	Disminución cardiaca leve; un poco de sequedad en la boca; inhibición de la sudoración
1	Sequedad definitiva de la boca; sed; aceleración del corazón, a veces precedida por la desaceleración; dilatación leve de las pupilas
2	Frecuencia cardiaca rápida; palpitación; sequedad pronunciada de la boca; pupilas dilatadas; visión cercana algo borrosa
5	Síntomas anteriores pronunciados; dificultad para hablar y tragar; agitación y fatiga; dolor de cabeza; piel seca y caliente; dificultad en la micción; peristaltismo intestinal reducido
≥10	Los síntomas anteriores están más pronunciados; pulso rápido y débil; iris prácticamente borrado; visión muy borrosa; piel enrojecida, caliente, seca y escarlata; ataxia, inquietud y excitación; alucinaciones y delirio; coma

El cuadro clínico de una dosis alta (tóxica) de atropina puede ser recordado por un viejo recurso mnemotécnico que resume los síntomas: *Rojo como una remolacha, Seco como un hueso, Ciego como un murciélago, Caliente como piedra de fuego y Loco como un sombrerero*.

Una consideración importante en el uso terapéutico de antagonistas muscarínicos es el hecho de que las funciones fisiológicas en diferentes órganos varían en su sensibilidad al bloqueo de los receptores muscarínicos (tabla 9-2). Las pequeñas dosis de atropina deprimen la secreción salival y bronquial y la sudoración. Con dosis mayores, la pupila se dilata, se inhibe la acomodación del cristalino a la visión cercana y se bloquean los efectos vagales en el corazón para que la frecuencia cardiaca aumente. Las dosis mayores antagonizan el control parasimpático de la vejiga urinaria y el tracto GI, inhiben así la micción y disminuyen el tono intestinal y la motilidad. Aun así, se requieren dosis mayores para inhibir la motilidad gástrica y particularmente la secreción. Por tanto, las dosis de atropina y la mayoría de los antagonistas muscarínicos relacionados que deprimen la secreción gástrica afectan también casi invariablemente la secreción salival, la acomodación ocular, la micción y la motilidad GI. Esta jerarquía de sensibilidades relativas no es una consecuencia de diferencias en la afinidad de la atropina por los receptores muscarínicos en estos sitios debido a que la atropina carece de selectividad hacia diferentes subtipos de receptores muscarínicos. Los factores determinantes más probables incluyen el grado en que las funciones de diversos órganos finales están reguladas por el tono parasimpático, la «escasez» de receptores y mecanismos de señalización, la participación de neuronas y reflejos intramurales y la presencia de otros mecanismos reguladores.

HISTORIA

Los antagonistas de los receptores muscarínicos naturales, la atropina y la escopolamina, son alcaloides de las plantas de belladona (*Solanaceae*). Los antiguos hindúes conocían los preparados de la belladona; éstos se han utilizado por los médicos durante mucho tiempo. Durante la época del Imperio Romano y en la Edad Media, el arbusto de belladona se usaba con frecuencia para producir un envenenamiento indescifrable y de acción lenta, lo que llevó a Linneo a nombrar el arbusto *Atropa belladonna*, en alusión a Átropos, la más antigua de las tres moiras, que cortaba el hilo de la vida. Se cree que el nombre belladona deriva del uso de esta preparación por las mujeres italianas para dilatar sus pupilas; se conoce que las modelos actuales utilizan este mismo recurso por una cuestión de apariencia. La atropina (D,L-hiosciamina) también se encuentra en la *Datura stramonium* (hierba de Jamestown o jimson). La escopolamina (L-hioscina) se encuentra principalmente en la *Hyoscyamus niger* (beleño negro). En India, la raíz y las hojas de la hierba de jimson se quemaban y se inhalaba el humo para tratar el asma. Los colonos británicos observaron este ritual e introdujeron los alcaloides de la belladona en la medicina occidental a principios del siglo XIX. La atropina se aisló en forma pura en 1831.

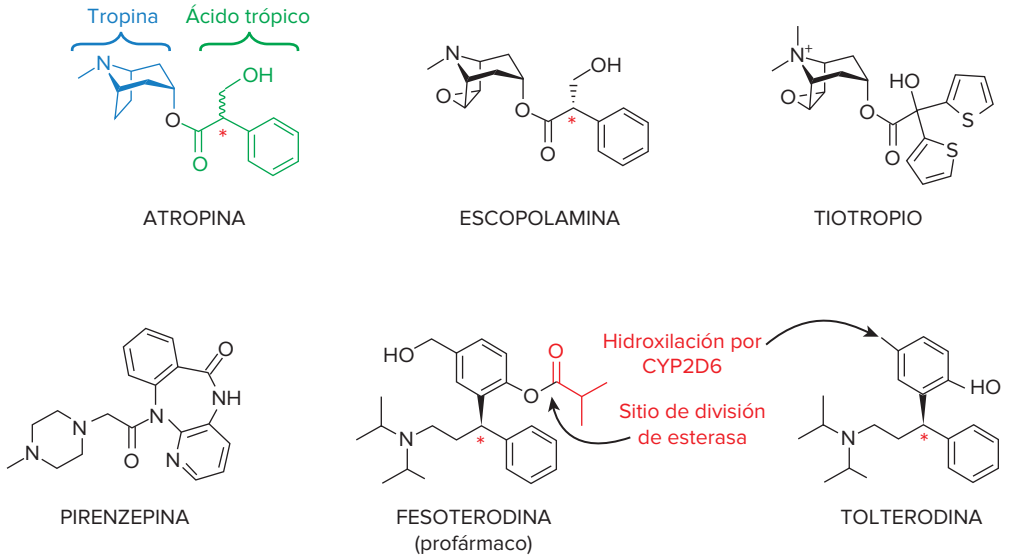


Figura 9-2 ***Fórmulas estructurales de los alcaloides de belladona y análogos semisintéticos y sintéticos.*** La fesoterodina se convierte en un metabolito activo de 5-hidroximetilo por actividad de esterasa. El CYP2D6 convierte la tolterodina en el mismo metabolito. Obsérvese que la atropina, la escopolamina, la tolterodina y la fesoterodina contienen cada una un átomo de carbono asimétrico (indicado por un asterisco rojo); estos compuestos existen, por tanto, como mezclas racémicas. Clínicamente, sólo se usan los enantiómeros (R) de tolterodina y fesoterodina.

La mayoría de los antagonistas muscarínicos disponibles clínicamente carecen de selectividad del subtipo de receptor y sus acciones difieren poco de las de la atropina, el prototipo del grupo. En particular, la eficacia clínica de algunos agentes puede depender realmente de acciones antagónicas en dos o más subtipos de receptores.

Relaciones estructura-actividad

Un éster intacto de tropina y ácido trópico (figura 9-2) es esencial para la acción antimuscarínica porque ni el ácido libre ni el alcohol básico presentan actividad antimuscarínica significativa. La presencia de un grupo OH libre en la parte acilo del éster también es importante para la actividad. Los derivados de amonio cuaternario de la atropina y la escopolamina son generalmente más potentes que sus compuestos originarios tanto en las actividades de bloqueo muscarínico como ganglionar (nicotínico) cuando se administran por vía parenteral. Estos derivados se absorben pobremente y de manera no fiable cuando se administran por vía oral.

Mecanismo de acción

La atropina y los compuestos relacionados compiten con la ACh y otros agonistas muscarínicos por el sitio de la ACh ortostérica en el receptor muscarínico. El antagonismo por atropina es competitivo; por tanto, es superable por la ACh si la concentración de ACh en los receptores muscarínicos se incrementa suficientemente. Los antagonistas de los receptores muscarínicos inhiben las respuestas a la estimulación nerviosa colinérgica posganglionar de una forma eficazmente menor que cuando inhiben las respuestas a los ésteres de colina inyectados. La diferencia puede explicarse por el hecho de que la liberación de ACh por las terminales nerviosas colinérgicas se produce en estrecha proximidad a los receptores, dando como resultado concentraciones muy altas del transmisor en los receptores.

Efectos farmacológicos de los antagonistas muscarínicos

Los efectos farmacológicos de la atropina, el antagonista muscarínico prototipo, proporcionan una buena base para comprender los usos terapéuticos de los diversos antagonistas muscarínicos. Los efectos de otros antagonistas muscarínicos se mencionarán sólo cuando difieran significativamente de los de la atropina. Los principales efectos farmacológicos del incremento en las dosis de atropina, resumidos en la tabla 9-2, ofrecen una guía general sobre los problemas asociados con la administración de esta clase de agentes.

Sistema cardiovascular

Corazón. El principal efecto de la atropina en el corazón es alterar el ritmo. Aunque la respuesta dominante es la taquicardia, a menudo hay una bradicardia transitoria con dosis clínicas promedio (de 0.4-0.6 mg, tabla 9-2). La desaceleración es moderada (de 4-8 latidos por minuto), se produce sin cambios acompañantes en la presión sanguínea o el gasto cardiaco, y suele desaparecer después de la inyección intravenosa rápida. Este efecto inesperado se ha atribuido al bloqueo de los receptores muscarínicos M_1 presinápticos en las terminales nerviosas posganglionares parasimpáticas en el nódulo SA, que normalmente inhiben la liberación de la ACh (Wellstein y Pitschner, 1988).

Las dosis más grandes de atropina causan taquicardia progresiva al bloquear los receptores M_2 en las células del marcapasos del nódulo SA, con lo que se antagoniza el tono parasimpático (vagal) al corazón. El ritmo cardiaco en reposo se incrementa en aproximadamente 35-40 latidos por minuto en hombres jóvenes que reciben 2 mg de atropina por vía intramuscular. La frecuencia cardiaca máxima (p. ej., en respuesta al ejercicio) no se altera por la atropina. La influencia de la atropina es más notable en adultos jóvenes sanos, en quienes el tono vagal es considerable. En los lactantes, los ancianos y los pacientes con insuficiencia cardiaca, incluso grandes dosis de atropina puede que no sean suficientes para acelerar el corazón.

La atropina puede suprimir muchos tipos de disminución cardiaca vagal refleja o asístole, como la que ocurre por inhalación de vapores irritantes, estimulación del seno carotídeo, presión sobre los globos oculares, estimulación peritoneal o inyección de colorante de contraste durante el cateterismo cardiaco. La atropina también previene o elimina abruptamente la bradicardia o la asístole causada por ésteres de colina, inhibidores de la acetilcolinesterasa u otros fármacos parasimpatomiméticos, así como paro cardiaco por estimulación eléctrica del vago.

La eliminación del tono vagal en el corazón por la atropina puede facilitar la conducción AV. La atropina acorta el periodo refractario funcional del nódulo AV y puede aumentar la frecuencia ventricular en pacientes con fibrilación o flúter auricular. En ciertos casos de bloqueo AV de segundo grado (p. ej., bloqueo AV de Wenckebach) en los que la actividad vagal es un factor etiológico (como con la toxicidad de la digoxina), la atropina puede disminuir el grado de bloqueo. En algunos pacientes con bloqueo AV completo, el ritmo idioventricular puede acelerarse por la atropina; en otros, se estabiliza. La atropina puede mejorar el estado clínico de los pacientes con infarto de miocardio de la pared inferior o posterior al aliviar la bradicardia sinusal o nodal grave o el bloqueo AV.

Circulación. La atropina sola tiene poco efecto sobre la presión sanguínea porque la mayoría de los vasos carecen de inervación colinérgica significativa. Sin embargo, en dosis clínicas, la atropina contrarresta completamente la vasodilatación periférica y la fuerte caída de la presión sanguínea causada por los ésteres de colina. En dosis tóxicas y ocasionalmente en dosis terapéuticas, la atropina puede dilatar los vasos sanguíneos cutáneos, especialmente los del área del rubor (sonrojo por atropina). Esta

puede ser una reacción compensatoria que permita que la radiación de calor compense el aumento de temperatura inducido por la atropina que puede acompañar a la inhibición de la sudoración.

Sistema respiratorio

Aunque la atropina puede causar broncodilatación y disminución de la secreción traqueobronquial en individuos normales mediante el bloqueo del tono parasimpático (vagal) a los pulmones, sus efectos en el sistema respiratorio son más significativos en pacientes con una enfermedad respiratoria. La atropina puede inhibir la broncoconstricción causada por la histamina, la bradicinina y los eicosanoides, lo que presumiblemente refleja la participación de la actividad parasimpática refleja (vagal) en la broncoconstricción provocada por estos agentes. La capacidad para bloquear los efectos broncoconstrictores indirectos de estos mediadores constituye la base para el uso de antagonistas de los receptores muscarínicos, junto con los agonistas de los receptores β-adrenérgicos, en el tratamiento del asma. Los antagonistas muscarínicos también tienen un papel importante en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (capítulo 40).

La atropina inhibe las secreciones de la nariz, la boca, la faringe y los bronquios y, por tanto, seca las membranas mucosas de las vías respiratorias. Esta acción es especialmente notable si la secreción es excesiva y constituye la base para el uso de atropina y otros antagonistas muscarínicos para evitar que los anestésicos inhalatorios irritantes tales como el éter dietílico aumenten la secreción bronquial; los nuevos anestésicos inhalatorios son menos irritantes. Los antagonistas muscarínicos se usan para disminuir la rinorrea ("nariz que gotea") asociada con el resfriado común o con rinitis alérgica y no alérgica. Sin embargo, la reducción de la secreción mucosa y el aclaramiento mucociliar pueden dar lugar a tapones de moco, un efecto secundario potencialmente indeseable de los antagonistas muscarínicos en pacientes con enfermedad de las vías respiratorias.

Los compuestos de amonio cuaternario ipratropio, tiotropio, aclidinio y umeclidinio se utilizan exclusivamente por sus efectos en el tracto respiratorio. La sequedad de la boca es el único efecto secundario frecuentemente reportado, ya que la absorción de estos fármacos desde los pulmones o el tracto GI es ineficiente. Además, se ha demostrado que el aclidinio experimenta una rápida hidrólisis en el plasma a metabolitos inactivos, reduciendo así la exposición sistémica al fármaco (Gavalda *et al.,* 2009). Se piensa que el grado de broncodilatación logrado por estos agentes refleja el nivel de tono parasimpático basal, complementado por la activación refleja de las vías colinérgicas provocadas por diversos estímulos. Una propiedad terapéuticamente importante del ipratropio y el tiotropio es su efecto inhibitorio mínimo sobre el aclaramiento mucociliar en relación con la atropina. Por tanto, la elección de estos agentes para su uso en pacientes con enfermedad de las vías respiratorias minimiza el aumento de la acumulación de secreciones de las vías respiratorias inferiores encontradas con la atropina.

Ojo

Los antagonistas de los receptores muscarínicos bloquean las respuestas colinérgicas del músculo del esfínter pupilar del iris y del músculo ciliar controlando la curvatura de la lente (capítulo 69). Así, estos agentes dilatan la pupila (midriasis) y paralizan el acomodamiento (cicloplejia). La amplia dilatación pupilar resulta en fotofobia; el cristalino se fija para la visión lejana, los objetos cercanos son borrosos, y los objetos pueden parecer más pequeños de lo que son. Se suprime la constricción refleja pupilar normal a la luz o a la convergencia de los ojos. Estos efectos son más evidentes cuando el agente se instila en el ojo, pero también puede ocurrir después de la administración sistémica de los alcaloides.

Las dosis sistémicas convencionales de atropina (0.6 mg) tienen poco efecto ocular, en contraste con iguales dosis de escopolamina, que causan midriasis evidente y pérdida de acomodación. La atropina aplicada localmente produce efectos oculares de duración considerable; los reflejos de acomodamiento y pupilares pueden no recuperarse por completo durante 7-12 días. Por tanto, se prefieren otros antagonistas de los receptores muscarínicos con duraciones de acción más cortas como los midriáticos en la práctica oftalmológica. La pilocarpina y los ésteres de colina (p. ej., el carbacol) en concentraciones suficientes pueden revertir los efectos oculares de la atropina.

Los antagonistas de receptores muscarínicos administrados sistemáticamente tienen poco efecto sobre la presión intraocular excepto en pacientes predispuestos a glaucoma de ángulo cerrado, en los que la presión puede aumentar peligrosamente en ocasiones. El aumento de la presión se produce cuando la cámara anterior es estrecha y el iris obstruye la salida del humor acuoso en las trabéculas. En casos no identificados de esta condición relativamente rara los antagonistas muscarínicos pueden precipitar un primer ataque. En pacientes con glaucoma de ángulo abierto, un aumento agudo de la presión es inusual. Los fármacos similares a la atropina generalmente se pueden usar con seguridad en esta última condición, en particular si el glaucoma está siendo tratado de manera apropiada.

Tracto GI

El conocimiento de las acciones de los agonistas de los receptores muscarínicos en el estómago y el intestino condujo al empleo de antagonistas de los receptores muscarínicos como agentes antiespasmódicos para trastornos GI y para reducir la secreción de ácido gástrico en el tratamiento de la úlcera péptica.

Motilidad. Los nervios parasimpáticos aumentan el tono y la motilidad GI y relajan los esfínteres, favoreciendo así el paso del contenido gastrointestinal. En los sujetos normales y en los pacientes con enfermedad GI, los antagonistas muscarínicos producen efectos inhibidores prolongados sobre la actividad motora del estómago, duodeno, yeyuno, íleon y colon, caracterizados por una reducción en el tono y en la amplitud y frecuencia de las contracciones peristálticas. Se necesitan dosis más o menos grandes para producir tal inhibición, probablemente porque el sistema nervioso entérico puede regular la motilidad independientemente del control parasimpático; los nervios parasimpáticos sirven sólo para modular los efectos del sistema nervioso entérico. Aunque la atropina puede eliminar completamente los efectos de los agonistas muscarínicos exógenos sobre la motilidad y secreción GI, no inhibe por completo las respuestas GI a la estimulación vagal. Esta diferencia, particularmente sorprendente en los efectos de la atropina sobre la motilidad intestinal, puede atribuirse al hecho de que las fibras vagales preganglionares inervan la sinapsis del tracto GI no sólo con las fibras colinérgicas posganglionares sino también con una red de neuronas intramurales no colinérgicas que forman los plexos del sistema nervioso entérico y utilizan neurotransmisores cuyos efectos no bloquea la atropina (p. ej., 5HT, dopamina y diversos péptidos).

Secreción de ácido gástrico. De forma similar, la atropina sólo inhibe parcialmente las respuestas secretoras de ácido gástrico a la actividad vagal debido a que la estimulación vagal de la secreción de gastrina está mediada no por ACh sino por neuronas peptidérgicas en el tronco vagal que liberan péptido liberador de gastrina (GRP, *gastrin-releasing peptide*). El GRP estimula la liberación de gastrina de las células G; la gastrina puede actuar directamente para potenciar la secreción ácida por las células parietales y para estimular la liberación de histamina a partir de células tipo enterocromafina (ECL, *enterochromafin-like*) (véase figura 49-1). Las células parietales (secretoras de ácidos) responden por lo menos a tres agonistas: gastrina, histamina y ACh. La atropina inhibirá sólo los componentes de la secreción ácida que resultan de la estimulación muscarínica de las células parietales y de la estimulación muscarínica de las células ECL que secretan histamina.

Secreciones. La secreción salival es particularmente sensible a la inhibición de los antagonistas de los receptores muscarínicos, que pueden eliminar completamente la secreción acuosa abundante inducida por la estimulación parasimpática. La boca se seca, y puede llegar a ser difícil hablar y tragar. Las células gástricas que secretan la mucina y las enzimas proteolíticas se encuentran más directamente bajo influencia vagal que las células que secretan ácido y la atropina disminuye en forma selectiva su función secretora. Aunque la atropina puede reducir la secreción gástrica, las dosis requeridas también afectan la secreción salival, la acomodación ocular, la micción y la motilidad GI (tabla 9-2).

En contraste con la mayoría de los antagonistas de los receptores muscarínicos, la pirenzepina, que muestra cierto grado de selectividad para los receptores M_1, inhibe la secreción de ácido gástrico en dosis que tienen poco efecto sobre la salivación o la frecuencia cardiaca. Debido a que las células parietales expresan principalmente a los receptores M_3, tal vez los receptores M_1 en los ganglios intramurales son el objetivo primario de la pirenzepina (Eglen *et al.,* 1996). Sin embargo, este concepto ha sido cuestionado por la observación de que la pirenzepina sigue siendo capaz de inhibir la secreción de ácido gástrico estimulada por carbacol en ratones carentes de receptor M_1 (Aihara *et al.,* 2005). En general, los antagonistas del receptor de histamina H_2 y los inhibidores de la bomba de protones han sustituido a los antagonistas muscarínicos como inhibidores de la secreción ácida (capítulo 49).

Otros músculos lisos

Tracto urinario. Los antagonistas muscarínicos disminuyen el tono normal y la amplitud de las contracciones del uréter y la vejiga y a menudo eliminan el refuerzo inducido por fármacos del tono ureteral. Sin embargo, este efecto suele ir acompañado de una disminución de la salivación y el lagrimeo y una visión borrosa (tabla 9-2).

Tracto biliar. La atropina ejerce una acción antiespasmódica leve sobre la vesícula biliar y los conductos biliares en los seres humanos. Sin embar-

go, este efecto es poco fiable y puede evitarse. Los nitratos son más eficaces que la atropina en este sentido.

Glándulas sudoríparas y temperatura

Las pequeñas dosis de atropina inhiben la actividad de las glándulas sudoríparas por las fibras colinérgicas y la piel se calienta y se seca. La sudoración puede estar lo suficientemente deprimida como para elevar la temperatura corporal, pero sólo después de una amplia dosis o a altas temperaturas ambientales.

CNS

La atropina tiene efectos mínimos en el CNS a dosis terapéuticas, aunque puede ocurrir una estimulación leve de los centros medulares parasimpáticos. Con dosis tóxicas de atropina, la excitación central se vuelve más prominente, dando lugar a inquietud, irritabilidad, desorientación, alucinaciones o delirio (véase la descripción del envenenamiento con atropina más adelante en el capítulo). Con altas dosis continuadas, la estimulación es seguida por la depresión, conduciendo al colapso circulatorio y a la insuficiencia respiratoria después de un periodo de parálisis y coma.

En contraste con la atropina, la escopolamina tiene efectos centrales prominentes a bajas dosis terapéuticas; se prefiere la atropina sobre la escopolamina para la mayoría de los propósitos. La base de esta diferencia es la mayor penetración de escopolamina a través de la barrera hematoencefálica. La escopolamina en dosis terapéuticas normalmente causa depresión del CNS, que se manifiesta como somnolencia, amnesia, fatiga y sueño tranquilo, con una reducción en el sueño REM. También causa euforia y por tanto puede ser objeto de abuso. Los efectos depresivos y amnésicos se utilizaron como complemento de los agentes anestésicos para la medicación preanestésica. Sin embargo, en presencia de dolor intenso, las mismas dosis de escopolamina ocasionalmente pueden causar excitación, inquietud, alucinaciones o delirio. Estos efectos excitatorios se asemejan a los de dosis tóxicas de atropina. La escopolamina también es eficaz para prevenir el mareo, probablemente mediante el bloqueo de las vías neurales desde el aparato vestibular del oído interno hasta el centro emético del tronco encefálico.

ADME

Los alcaloides de belladona y los derivados terciarios sintéticos y semisintéticos se absorben rápidamente del tracto GI. También entran en la circulación cuando se aplican a las superficies mucosas del cuerpo. La absorción de la piel intacta es limitada, aunque la eficiencia de absorción se produce en la región posauricular para algunos agentes (p. ej., escopolamina, que permite la administración por parche transdérmico). La absorción sistémica de los antagonistas de receptores muscarínicos cuaternarios inhalados u oralmente ingeridos es limitada. Los derivados de amonio cuaternario de los alcaloides de belladona también penetran menos fácilmente en la conjuntiva del ojo y faltan efectos centrales porque los agentes cuaternarios no atraviesan la barrera hematoencefálica. La atropina tiene un $t_{1/2}$ de aproximadamente 4 h; el metabolismo hepático explica la eliminación de la vida media de una dosis y el resto se excreta sin cambios en la orina.

El ipratropio es administrado como un aerosol o solución para la inhalación mientras que el tiotropio es administrado como polvo seco. Como ocurre con la mayoría de los fármacos administrados por inhalación, cerca de 90% de la dosis es ingerida. Cuando se inhala su acción se limita casi completamente a la boca y a las vías respiratorias. La mayor parte del fármaco ingerido aparece en las heces. Después de la inhalación las respuestas máximas se muestran generalmente sobre los 30-90 min, siendo el tiotropio el de inicio más lento. Los efectos del ipratropio persisten durante 24 h y el fármaco puede consumirse con una dosis diaria.

Usos terapéuticos de los antagonistas de los receptores muscarínicos

Los antagonistas de los receptores muscarínicos se han utilizado fundamentalmente para inhibir los efectos de la actividad parasimpática en el tracto respiratorio, el tracto urinario, el tracto GI, los ojos y el corazón. Los efectos que provoca en el CNS han dado como resultado su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, en el manejo de los efectos secundarios extrapiramidales de los fármacos antipsicóticos y en la prevención de la cinetosis. La principal limitación en el uso de los fármacos no selectivos es, a menudo, el fracaso para obtener las respuestas terapéuticas deseadas sin efectos secundarios concomitantes. Aunque estos no suelen ser graves, pueden ser suficientemente inquietantes para disminuir el cumplimiento del paciente, en particular durante la administración a largo plazo. Hasta la fecha, la selectividad se consigue principalmente mediante administración local (p. ej., por inhalación pulmonar o instilación en el ojo). El desarrollo de moduladores alostéricos que reconocen sitios únicos para subtipos de receptores particulares se considera actualmente un acercamiento importante para obtener fármacos selectivos de subtipos de receptores para el tratamiento de condiciones clínicas específicas (Conn *et al.,* 2009).

Tracto respiratorio

El ipratropio, el tiotropio, el aclidinio y el umeclidinio son agentes importantes en el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica; son menos eficaces en la mayoría de los pacientes con asma (véase el capítulo 40). Estos agentes a menudo se usan con agonistas de los receptores β_2 adrenérgicos inhalados de acción prolongada, aunque hay poca evidencia de sinergismo verdadero.

El ipratropio parece bloquear todos los subtipos de receptores muscarínicos y, en consecuencia, antagoniza también la inhibición de la liberación de ACh por los receptores presinápticos M_2 en las terminales nerviosas parasimpáticas posganglionares del pulmón; el aumento resultante en la liberación de ACh puede contrarrestar el bloqueo del fármaco de la broncoconstricción mediada por el receptor M_3. En contraste, el tiotropio muestra cierta selectividad para los receptores M_1 y M_3. Además, el tiotropio y el aclidinio tienen afinidades más bajas para receptores M_2 y se disocian más lentamente de los receptores M_3 que de los M_2. Esto minimiza su efecto presináptico para mejorar la liberación de ACh (Alagha *et al.,* 2014).

El ipratropio se administra cuatro veces al día a través de un inhalador de dosis medida o un nebulizador; el aclidinio se usa dos veces al día a través de un inhalador de polvo seco. El tiotropio y el umeclidinio son medicamentos de un solo uso al día que pueden ser utilizados para la terapia de mantenimiento a través de un inhalador de polvo seco en pacientes con enfermedad de moderada a grave.

En individuos normales, la inhalación de fármacos antimuscarínicos puede proporcionar una protección prácticamente completa contra la broncoconstricción producida por la subsiguiente inhalación de agentes irritantes tales como el dióxido de azufre, ozono, o el humo de cigarrillo. Sin embargo, los pacientes con asma atópica o hiperreactividad broncogénica demostrable están mucho menos protegidos. Aunque estos fármacos causan una reducción notable en la sensibilidad a la metacolina en sujetos asmáticos, se consigue una inhibición más moderada de las respuestas a la estimulación con histamina, bradicinina o $PGF_{2\alpha}$, y se brinda poca protección contra la broncoconstricción inducida por 5HT o leucotrienos. El uso terapéutico del ipratropio y el tiotropio se discuten más adelante en el capítulo 40.

El ipratropio también está aprobado por la FDA para su uso en inhaladores nasales para tratar la rinorrea asociada con el resfriado común o con la rinitis perenne alérgica o no alérgica. Aunque la capacidad de los antagonistas muscarínicos para reducir las secreciones nasofaríngeas puede proporcionar algún alivio sintomático, tal terapia no afecta el curso natural de la afección. Es probable que la contribución de los antihistamínicos de primera generación empleados en los medicamentos para la tos de venta libre se deba principalmente a sus propiedades antimuscarínicas, excepto en las condiciones de una base alérgica (véanse los capítulos 34 y 39).

Tracto genitourinario

La vejiga urinaria hiperactiva puede tratarse con éxito mediante antagonistas de los receptores muscarínicos. Estos agentes pueden disminuir la presión intravesicular, aumentar la capacidad y reducir la frecuencia de las contracciones antagonizando el control parasimpático de la vejiga; también pueden alterar la sensación de la vejiga durante el llenado (Chapple *et al.,* 2005). Los antagonistas muscarínicos pueden usarse para tratar la enuresis en niños, particularmente cuando el objetivo es el aumento de la capacidad de la vejiga, y para reducir la frecuencia urinaria y aumentar la capacidad de la vejiga en la paraplejia espástica.

Los antagonistas del receptor muscarínico indicados para la vejiga hiperactiva son la oxibutinina, la tolterodina, el cloruro de trospio, la darifenacina, la solifenacina y la fesoterodina. Aunque algunos ensayos comparativos han demostrado pequeñas, pero estadísticamente significativas diferencias en la eficacia entre estos agentes (Chapple *et al.,* 2008), la relevancia clínica de estas diferencias sigue siendo incierta. Las reacciones adversas más importantes son las consecuencias del bloqueo de los receptores muscarínicos e incluyen xerostomía, visión borrosa y efectos secundarios GI como estreñimiento y dispepsia. Relacionados con el CNS pueden producirse efectos antimuscarínicos, incluyendo somnolencia, mareos y confusión, y son particularmente problemáticos en pacientes de edad avanzada. Los efectos del CNS parecen ser menos probables con el trospio, una amina cuaternaria, con la darifenacina y solifenacina; los dos últimos agentes muestran una cierta preferencia por los receptores M_3 y por tanto parecen tener efectos mínimos sobre los receptores M_1 en el CNS, los que parecen desempeñar un papel importante en la memoria y la cognición (Kay *et al.,* 2006). Los efectos adversos pueden limitar la tolerabilidad de estos fármacos con el uso continuo, y la aceptación

del paciente disminuye. La xerostomía es la razón más común para su suspensión.

La oxibutinina, el más antiguo de los antimuscarínicos actualmente utilizados para tratar trastornos de la vejiga hiperactiva, se asocia con una alta incidencia de efectos secundarios antimuscarínicos, en particular la xerostomía. En un intento de aumentar la aceptación del paciente, la oxibutinina se comercializa como un sistema transdérmico que está asociado con una menor incidencia de efectos secundarios que las formulaciones orales de liberación inmediata y prolongada; una formulación tópica de oxibutinina en gel también parece ofrecer un perfil de efectos secundarios más favorable. Debido al extenso metabolismo de la oxibutinina oral por el CYP3A4 entérico y hepático, se usan dosis más altas en la administración oral que en la administración transdérmica; puede requerirse la reducción de la dosis en pacientes que toman fármacos que inhiben el CYP3A4.

La tolterodina muestra selectividad para la vejiga urinaria en modelos animales y en estudios clínicos, lo que resulta en una mayor aceptación del paciente; sin embargo, el fármaco se une a todos los receptores muscarínicos con afinidad similar. La tolterodina es metabolizada por CYP2D6 a 5-hidroximetiltolterodina, un metabolito que posee una actividad similar a la del fármaco original, pero difiere farmacocinéticamente. La CYP2D6 es una enzima polimórfica, con una variabilidad significativa de la expresión; por tanto, la producción del metabolito 5-hidroximetilo puede variar, al igual que la vida media del fármaco original. En los pacientes que metabolizan mal la tolterodina a través de CYP2D6, la vía CYP3A4 se vuelve importante en su eliminación. Debido a que a menudo es difícil evaluar qué pacientes serán metabolizadores pobres, puede requerirse la reducción de las dosis de tolterodina en pacientes que toman fármacos que inhiben CYP3A4 (generalmente no se necesitan los ajustes de dosis en pacientes que toman fármacos que inhiben CYP2D6). Los pacientes con insuficiencia renal o hepática significativa también deben recibir dosis más bajas del fármaco. La fesoterodina es un profármaco que se hidroliza rápidamente al metabolito activo de la tolterodina por esterasas (figura 9-2) en lugar de CYP2D6, proporcionando así una fuente menos variable del metabolito 5-hidroximetilo de tolterodina independientemente del estado de CYP2D6.

El trospio, una amina cuaternaria, es tan eficaz como la oxibutinina y con mejor tolerabilidad. Es el único agente antimuscarínico usado para la vejiga hiperactiva que se elimina principalmente por los riñones; 60% de la dosis de trospio absorbida se excreta sin cambios en la orina, y se requiere ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

La solifenacina muestra cierta preferencia por los receptores M_3, lo que le da una relación favorable de eficacia a los efectos secundarios (Chapple *et al.*, 2004). La solifenacina es significativamente metabolizada por el CYP3A4; por tanto, los pacientes que toman medicamentos que inhiben CYP3A4 deben recibir dosis más bajas.

Al igual que la solifenacina, la darifenacina muestra cierto grado de selectividad para los receptores M_3 (Caulfield y Birdsall, 1998). Es metabolizada por CYP2D6 y CYP3A4; como sucede con la tolterodina, esta última vía se vuelve más importante en pacientes que metabolizan mal el fármaco por CYP2D6. Puede necesitarse la reducción de las dosis de darifenacina en pacientes que toman fármacos que inhiben cualquiera de estos CYP.

Tracto GI

Los antagonistas de los receptores muscarínicos fueron, una vez, ampliamente utilizados para el tratamiento de la úlcera péptica. Aunque pueden reducir la motilidad gástrica y la secreción de ácido gástrico, las dosis antisecretoras producen efectos secundarios pronunciados, tales como xerostomía, pérdida del acomodamiento visual, fotofobia y dificultad para orinar (tabla 9-2). Como consecuencia, es pobre el cumplimiento, por parte del paciente, en el tratamiento a largo plazo de los síntomas de la enfermedad acidopéptica con estos fármacos. Los antagonistas del receptor H_2 y los inhibidores de la bomba de protones se consideran generalmente los fármacos actuales de elección para reducir la secreción acidogástrica (capítulo 49).

La pirenzepina, un fármaco tricíclico de estructura similar a la imipramina, muestra un grado limitado de selectividad para los receptores M_1 (Caulfield y Birdsall, 1998). La telenzepina, un análogo de la pirenzepina, tiene mayor potencia y una selectividad similar para los receptores M_1. Ambos fármacos se usan en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica en Europa, Japón y Canadá, pero no se emplean actualmente en Estados Unidos. A dosis terapéuticas de pirenzepina, la incidencia de xerostomía, visión borrosa y trastornos muscarínicos centrales es relativamente baja. Los efectos centrales no se ven debido a la limitada penetración del fármaco en el CNS.

La mayoría de los estudios indican que la pirenzepina (de 100-150 mg por día) produce aproximadamente la misma tasa de cicatrización de úlceras duodenales y gástricas que los antagonistas del receptor H_2 cimetidina o ranitidina; la pirenzepina también puede ser eficaz para prevenir la reaparición de úlceras (Tryba y Cook, 1997). Los efectos secundarios requieren la extracción del fármaco en menos de 1% de los pacientes.

Las múltiples condiciones conocidas o que se supone que implican aumento del tono (espasticidad) o motilidad del tracto GI son tratadas con alcaloides de belladona (p. ej., atropina, sulfato de hiosciamina y escopolamina) solos o en combinación con sedantes (p. ej., fenobarbital) o agentes ansiolíticos (p. ej., clordiazepóxido). Los alcaloides de belladona y sus sustitutos sintéticos pueden reducir el tono y la motilidad cuando se administran en dosis máximas toleradas. Los antagonistas selectivos de M_3 pueden lograr una mayor selectividad, pero es poco probable que se toleren mejor, ya que los receptores M_3 también tienen un papel importante en el control de la salivación, la secreción y la contracción bronquial y la motilidad de la vejiga. El glicopirrolato, un antagonista muscarínico que no está estructuralmente relacionado con los alcaloides de la belladona, se utiliza para reducir el tono y la motilidad GI; como amina cuaternaria, es menos probable que cause efectos adversos en el CNS que la atropina, la escopolamina y otras aminas terciarias. Los agentes alternativos para el tratamiento de la motilidad GI aumentada y sus síntomas asociados se discuten en el capítulo 50.

La diarrea asociada con la irritación del intestino delgado, como disentería leve y diverticulitis, puede responder a medicamentos similares a la atropina, un efecto que probablemente involucra acciones en el transporte de iones, así como la motilidad. Sin embargo, las afecciones más graves, como la disentería de *Salmonella*, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn responden poco, si acaso, a los antagonistas muscarínicos.

El clorhidrato de diciclomina es un antagonista del receptor muscarínico débil que también tiene efectos espasmolíticos directos no específicos sobre el músculo liso del tracto GI. Se utiliza ocasionalmente en el tratamiento del síndrome de colon irritable con diarrea predominante.

Secreciones salivales

Los alcaloides de belladona y sustitutos sintéticos son eficaces para reducir la salivación excesiva, como la salivación inducida por fármacos, la asociada con el envenenamiento por metales pesados y con la enfermedad de Parkinson. El glicopirrolato es una amina cuaternaria y, como se ha mencionado, es menos probable que penetre en el CNS. Se indica glicopirrolato (como solución oral) para reducir el babeo (p. ej., en pacientes con enfermedad de Parkinson).

Ojo

Los efectos limitados al ojo se obtienen mediante la administración tópica de antagonistas de los receptores muscarínicos para producir midriasis y cicloplejia. La cicloplejia no es alcanzable sin midriasis y requiere concentraciones más altas o una aplicación más prolongada de un agente dado. La midriasis a menudo es necesaria para el examen minucioso de la retina y el disco óptico y en la terapia de iridociclitis y queratitis. El hidrobromuro de homatropina, un derivado semisintético de la atropina (figura 9-2), el clorhidrato de ciclopentolato y la tropicamida son agentes utilizados en la práctica oftalmológica. Estos agentes se prefieren antes que la atropina tópica o la escopolamina debido a su menor duración de acción. En el capítulo 69 se proporciona información adicional sobre las propiedades oftalmológicas y las preparaciones de éstas y otras drogas.

Sistema cardiovascular

Los efectos cardiovasculares de los antagonistas de los receptores muscarínicos son de utilidad clínica limitada. Generalmente, estos agentes se utilizan sólo en unidades de cuidados coronarios para intervenciones a corto plazo o en entornos quirúrgicos. También se utilizan a veces como un complemento a la prueba de esfuerzo para aumentar la frecuencia cardiaca en el marco de la incompetencia cronotrópica.

La atropina puede ser considerada en el tratamiento inicial de pacientes con infarto agudo de miocardio en quienes el tono vagal excesivo causa bradicardia sinusal o bloqueo nodal AV. La bradicardia sinusal es la arritmia más común observada durante el infarto agudo de la pared inferior o posterior del miocardio. La atropina puede prevenir un mayor deterioro clínico en casos de tono vagal alto o bloqueo AV, restableciendo la frecuencia cardiaca a un nivel suficiente para mantener un estado hemodinámico adecuado y eliminar el bloqueo nodal AV. La dosificación debe ser juiciosa; las dosis que son demasiado bajas pueden causar una bradicardia paradójica (descrita previamente), mientras que dosis excesivas causarán taquicardia que puede extender el infarto por el incremento de la demanda de O_2.

La atropina es útil ocasionalmente para reducir la bradicardia intensa y el síncope asociado con un reflejo hiperactivo del seno carotídeo. Tiene poco efecto en la mayoría de los ritmos ventriculares. En algunos pacien-

tes, la atropina puede eliminar las contracciones ventriculares prematuras asociadas con una frecuencia auricular muy lenta. También puede reducir el grado de bloqueo AV cuando el aumento del tono vagal es un factor importante en el defecto de conducción, como el bloqueo AV de segundo grado que puede producir la digoxina. Los antagonistas selectivos de los receptores M_2 serían de utilidad potencial para bloquear la bradicardia mediada por ACh o el bloqueo AV; sin embargo, estos agentes actualmente no están disponibles para uso clínico.

Se sabe que el control autonómico del corazón es anómalo en pacientes con enfermedad cardiovascular, especialmente en la insuficiencia cardiaca. Los pacientes con insuficiencia cardiaca muestran típicamente un tono simpático aumentado acompañado de un retiro vagal; ambos pueden contribuir a la progresión de la enfermedad. Mientras que los β-bloqueadores han surgido actualmente como estándar de atención en la insuficiencia cardiaca, se sabe menos sobre los beneficios potenciales del aumento del tono vagal. Estudios en animales sugieren que el aumento del tono vagal disminuye crónicamente la respuesta inflamatoria y previene la remodelación cardiaca adversa en la insuficiencia cardiaca, y los primeros estudios en seres humanos apoyan su uso. Sin embargo, los ensayos clínicos pivotales de tal terapia permanecen en curso así como este texto (Dunlap *et al.,* 2015; Schwartz y De Ferrari, 2011).

CNS

Los alcaloides de belladona estuvieron entre los primeros fármacos que se utilizaron en la prevención de la cinetosis. La escopolamina es el más eficaz de estos agentes para exposiciones cortas (de 4-6 h) a movimientos intensos y probablemente para exposiciones de hasta varios días. Todos los agentes utilizados para combatir la cinetosis deben administrarse profilácticamente; son mucho menos eficaces después de que se hayan producido fuertes náuseas o vómitos. Se ha demostrado que una preparación transdérmica de escopolamina es altamente eficaz cuando se usa en forma profiláctica para la prevención de la cinetosis. El fármaco, incorporado en una unidad de adhesivo multicapa, se aplica a la región mastoide posauricular, un área en la que la absorción transdérmica del fármaco es especialmente eficaz, dando como resultado el suministro de aproximadamente 0.5 mg de escopolamina durante 72 h. La xerostomía es frecuente, la somnolencia no es rara, y la visión borrosa ocurre en algunos individuos que usan el parche de escopolamina. La midriasis y la cicloplejia pueden ocurrir por la transferencia inadvertida del fármaco desde los dedos al ojo después de manipular el parche. Se han reportado episodios psicóticos raros pero graves.

Los antagonistas de los receptores muscarínicos se han utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza por una entrada dopaminérgica reducida en el cuerpo estriado, lo que da lugar a un desequilibrio entre la neurotransmisión colinérgica muscarínica estriatal y la neurotransmisión dopaminérgica (véase capítulo 18). El estriado, el área de entrada principal de los ganglios basales, contiene múltiples tipos de células, incluyendo interneuronas colinérgicas, las cuales expresan uno o más subtipos de receptores muscarínicos (Goldberg *et al.,* 2012). Los estudios con el mutante del receptor muscarínico en ratones sugirieron que los efectos beneficiosos de los antagonistas muscarínicos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se deben principalmente al bloqueo de los receptores M_1 y M_4, dando como resultado la activación o inhibición, respectivamente, de subpoblaciones neuronales estriadas específicas (Wess *et al.,* 2007).

Los antagonistas muscarínicos pueden ser eficaces en las primeras etapas de la enfermedad de Parkinson si el temblor es predominante, particularmente en pacientes jóvenes. Los antagonistas de los receptores muscarínicos también se usan para tratar los síntomas extrapiramidales que comúnmente ocurren como efectos secundarios de la terapia con fármacos antipsicóticos convencionales (capítulo 16). Ciertos fármacos antipsicóticos son antagonistas de los receptores muscarínicos relativamente potentes (Roth *et al.,* 2004) y, quizás por esta razón, causan menos efectos secundarios extrapiramidales.

Los antagonistas muscarínicos utilizados para la enfermedad de Parkinson y los síntomas extrapiramidales inducidos por fármacos incluyen mesilato de benzatropina, hidrocloruro de trihexifenidilo y biperideno; todas son aminas terciarias que acceden fácilmente al CNS.

Anestesia

La atropina se administra comúnmente para bloquear las respuestas a los reflejos vagales inducidos por la manipulación quirúrgica de los órganos viscerales. La atropina o el glicopirrolato también se usan para bloquear los efectos parasimpaticomiméticos de la neostigmina cuando se administra para revertir la relajación del músculo esquelético después de la cirugía. Se han producido ocasionalmente arritmias cardiacas graves, quizás debido a la bradicardia inicial producida por la atropina combinada con los efectos colinomiméticos de la neostigmina.

Envenenamiento por anticolinesterasa

El uso de atropina en grandes dosis para el tratamiento de envenenamiento por insecticidas organoclorados de anticolinesterasa se discute en el capítulo 10. La atropina también puede usarse para antagonizar los efectos parasimpaticomiméticos de la piridostigmina u otras anticolinesterasas administradas en el tratamiento de la miastenia grave. No interfiere con los efectos beneficiosos en la unión neuromuscular esquelética. Es muy útil al principio de la terapia, antes de que se haya desarrollado la tolerancia a los efectos secundarios muscarínicos de las anticolinesterasas.

Otros usos terapéuticos

El bromuro de metilscopolamina es un derivado de amonio cuaternario de escopolamina y, por tanto, carece de las acciones centrales de la escopolamina. Aunque anteriormente se usaba para tratar la enfermedad de la úlcera péptica, hoy en día se utiliza principalmente en ciertos productos de combinación para el alivio temporal de los síntomas de la rinitis alérgica, la sinusitis y el resfriado común.

El metilbromuro de homatropina, el derivado metilo de la homatropina, es menos potente que la atropina en la actividad antimuscarínica, pero cuatro veces más potente como un agente de bloqueo ganglionar. Anteriormente fue utilizado para el tratamiento del síndrome del intestino irritable y la úlcera péptica, y en la actualidad se utiliza de manera general con hidrocodona como una combinación antitusiva.

Contraindicaciones y efectos adversos

La mayoría de las contraindicaciones, precauciones y efectos adversos son consecuencias predecibles del bloqueo de los receptores muscarínicos: xerostomía, estreñimiento, visión borrosa, dispepsia y deterioro cognitivo. Las contraindicaciones importantes para el uso de antagonistas muscarínicos incluyen obstrucción del tracto urinario, obstrucción GI y glaucoma no controlado (o susceptible a su ataque). Los antagonistas de los receptores muscarínicos también están contraindicados (o se deben usar con extrema precaución) en pacientes con hiperplasia prostática benigna. Estos efectos adversos y contraindicaciones generalmente son de preocupación más limitada con los antagonistas muscarínicos que se administran por inhalación o se usan tópicamente en oftalmología.

Toxicología de fármacos con propiedades antimuscarínicas

La ingestión deliberada o accidental de los alcaloides naturales de la belladona es una causa importante de envenenamientos. Muchos antagonistas del receptor H_1 de histamina, fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos también bloquean los receptores muscarínicos y, en dosis suficiente, producen síndromes que incluyen características de intoxicación por atropina. Entre los antidepresivos tricíclicos, la protriptilina y la amitriptilina son los antagonistas de los receptores muscarínicos más potentes, con afinidades para los receptores muscarínicos sólo de un orden de magnitud menor que el de la atropina. Debido a que estos fármacos se administran en dosis terapéuticas considerablemente más altas que la dosis eficaz de atropina, los efectos antimuscarínicos se observan a menudo clínicamente (capítulo 15). Además, la sobredosis con intención suicida es un peligro en la población que usa antidepresivos. Afortunadamente, la mayoría de los antidepresivos más novedosos y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina tienen propiedades anticolinérgicas más limitadas.

Al igual que los antidepresivos tricíclicos, muchos de los antipsicóticos más antiguos tienen efectos antimuscarínicos. Es más probable que se observen estos efectos con los fármacos menos potentes (p. ej., clorpromazina y tioridazina), que deben administrarse en dosis más altas. Los nuevos fármacos antipsicóticos, clasificados como "atípicos" y caracterizados por su baja propensión a inducir efectos secundarios extrapiramidales, también incluyen agentes que son potentes antagonistas de los receptores muscarínicos. En particular, la clozapina se une a los receptores muscarínicos del cerebro humano con alta afinidad (10 nM, en comparación con 1-2 nM para la atropina); la olanzapina también es un potente antagonista de los receptores muscarínicos (Roth *et al.,* 2004). En consecuencia, la xerostomía es un efecto secundario prominente de estos fármacos. Un efecto secundario paradójico de la clozapina es el aumento de la salivación y babeo, posiblemente el resultado de las propiedades agonistas parciales de este fármaco.

Los bebés y niños pequeños son especialmente susceptibles a los efectos tóxicos de los antagonistas muscarínicos. De hecho, los casos de intoxicación en niños han resultado de la instilación conjuntival para la refracción oftálmica y otros efectos oculares. La absorción sistémica se produce ya sea a partir de la mucosa nasal después de que el fármaco ha atravesado el conducto nasolacrimal o del tracto GI si se ingiere el fárma-

co. El envenenamiento con difenoxilato atropina, utilizado para tratar la diarrea, ha sido ampliamente reportado en la literatura pediátrica. Se ha observado que las preparaciones transdérmicas de escopolamina utilizadas para la cinetosis causan psicosis tóxicas, especialmente en niños y ancianos. La intoxicación seria puede ocurrir en los niños que ingieren las bayas o las semillas que contienen alcaloides de la belladona. El envenenamiento por ingerir y fumar la hierba de jimson se ve hoy con cierta frecuencia.

La tabla 9-2 muestra las dosis orales de atropina que causan respuestas indeseables o síntomas de sobredosis. Estos síntomas son resultados predecibles del bloqueo de la inervación parasimpática. En casos de envenenamiento por atropina, el síndrome puede durar 48 horas o más. La inyección intravenosa del agente de anticolinesterasa fisostigmina se puede utilizar para la confirmación. Si la fisostigmina no provoca la salivación esperada, la sudoración, la bradicardia y la hiperactividad intestinal, la intoxicación con atropina o un agente relacionado es casi segura. La depresión y el colapso circulatorio son evidentes sólo en casos de intoxicación grave; la presión arterial disminuye, las convulsiones pueden ocurrir, la respiración se vuelve insuficiente y después de un periodo de parálisis y coma puede seguir la muerte por insuficiencia respiratoria.

Si el veneno se ha tomado por vía oral, hay que llevar a cabo las medidas para limitar la absorción intestinal sin demora. Para el tratamiento sintomático, la inyección intravenosa lenta de fisostigmina elimina rápidamente el delirio y el coma causados por grandes dosis de atropina, pero conlleva un riesgo de sobredosis en la intoxicación leve por atropina. Debido a que la fisostigmina se metaboliza rápidamente, el paciente puede volver a caer en coma de 1-2 h, y pueden ser necesarias dosis repetidas (capítulo 10). Si hay excitación marcada y no se dispone de tratamiento más específico, la benzodiazepina es el agente más adecuado para la sedación y para el control de las convulsiones. Las fenotiazinas o agentes con actividad antimuscarínica no deben utilizarse porque su acción antimuscarínica es probable que intensifique la toxicidad. Puede necesitarse apoyo de la respiración y control de la hipertermia. Las bolsas de hielo y las esponjas de alcohol ayudan a reducir la fiebre, especialmente en los niños.

Reconocimiento: *Nora Laiken y Palmer W. Taylor contribuyeron a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Bibliografía

Abrams P, *et al*. Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. *Br J Pharmacol* **2006**;*148*:565–578.

Aihara T, *et al*. Cholinergically stimulated gastric acid secretion is mediated by M_3 and M_5 but not M_1 muscarinic acetylcholine receptors in mice. *Am J Physiol* **2005**;*288*:G1199–G1207.

Alagha, *et al*. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of chronic airways diseases. *Ther Adv Chronic Dis* **2014**;*2*:85–98.

Birdsall NJM, Lazareno S. Allosterism at muscarinic receptors: ligands and mechanisms. *Mini Rev Med Chem* **2005**;*5*:523–543.

Bonner TI, *et al*. Identification of a family of muscarinic acetylcholine receptor genes. *Science* **1987**;*237*:527–532.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agonistas y antagonistas del receptor muscarínico*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Agonistas del receptor muscarínico		
Metacolina	• Diagnóstico de la hiperreactividad bronquial	• Efectos muscarínicos: calambres GI, diarrea, náuseas, vómitos; lagrimeo, salivación, sudoración; urgencia urinaria; problemas de la vista; broncoespasmo • No utilizar en pacientes con obstrucción GI, retención urinaria, asma/COPD
Carbacol	• Glaucoma (administración tópica)	• Efectos muscarínicos sistémicos mínimos con aplicación tópica adecuada, de otra forma similar a la metacolina
Betanecol	• Ileus (posoperatorio, neurogénico) • Retención urinaria	• Similar a la metacolina • Tomar con el estómago vacío para minimizar las náuseas/vómitos

Pilocarpina	• Glaucoma (administración tópica)
	• Xerostomía debida a
	  • Síndrome de Sjögren
	  • Irradiación de cabeza y cuello
		• Efectos muscarínicos sistémicos mínimos con aplicación tópica adecuada, de otra forma similar a la metacolina

Cevimelina	• Xerostomía debida a • Síndrome de Sjögren	• Similar a la metacolina
Antagonistas del receptor muscarínico		
Atropina	• Bradicardia sintomática aguda (p. ej., bloqueo AV) • Intoxicación por inhibidores de la colinesterasa • Profilaxis de la aspiración	• Efectos adversos antimuscarínicos: xerostomía, estreñimiento, visión borrosa, dispepsia y deterioro cognitivo • Contraindicado en pacientes con obstrucción del tracto urinario (especialmente en hiperplasia prostática benigna), obstrucción GI y glaucoma de ángulo cerrado
Escopolamina	• Cinetosis	• Efectos del CNS (somnolencia, amnesia, fatiga)
Homatropina, ciclopentolato, tropicamida	• Examen oftalmológico (inducción de cicloplejía y midriasis)	• Los efectos adversos antimuscarínicos son mínimos con la aplicación tópica adecuada
Ipratropio, tiotropio, aclidinio, umeclidinio	• COPD • Rinorrea (ipratropio)	• Absorción mínima como amina cuaternaria ⇒ menos efectos adversos antimuscarínicos, de lo contrario similar a la atropina
Pirenzepina, telenzipina	• La enfermedad de úlcera péptica (no en Estados Unidos)	• Efectos adversos antimuscarínicos y contraindicaciones similares a la atropina
Oxibutinina, trospio, darifenacina, solifenacina, tolterodina, fesoterodina	• Vejiga hiperactiva, enuresis, vejiga neurogénica	• Efectos adversos antimuscarínicos y contraindicaciones similares a la atropina • Efectos antimuscarínicos relacionados con el CNS menos probables con trospio (amina cuaternaria), darifenacina y solifenacina (alguna selectividad para los receptores M3), fesoterodina (profármaco de tolterodina) y tolterodina (preferencia por receptores muscarínicos en la vejiga)

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agonistas y antagonistas del receptor muscarínico (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Antagonistas del receptor muscarínico		
Glicopirrolato	• Úlcera duodenal • Sialorrea	• Efectos adversos antimuscarínicos y contraindicaciones similares a la atropina • Menos efectos en el CNS ya que el glicopirrolato es una amina cuaternaria y por tanto incapaz de cruzar la barrera hematoencefálica
Diciclomina, hiosciamina	Síndrome del intestino irritable (IBS, *irritable bowel syndrome*) con predominio de diarrea	• Efectos adversos antimuscarínicos y contraindicaciones similares a la atropina (incluyendo IBS con predominio de estreñimiento) • La evidencia de eficacia es limitada
Trihexifenidil, benzotropina	• Enfermedad de Parkinson	• Efectos adversos antimuscarínicos y contraindicaciones similares a la atropina • Se usa principalmente para tratar el temblor en la enfermedad de Parkinson • No se recomienda para pacientes mayores o dementes

Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* **1999**;*51*:651–690.

Caulfield MP, Birdsall NJ. International Union of Pharmacology, XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* **1998**;*50*:279–290.

Chapple CR, *et al*. Randomized, double-blind placebo -and tolterodine-controlled trial of the once-daily antimuscarinic agent solifenacin in patients with symptomatic overactive bladder. *BJU Int* **2004**;*93*:303–310.

Chapple CR, *et al*. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* **2005**;*48*: 5–26.

Chapple CR, *et al*. The effects of antimuscarinic treatments in overactive bladder: an update of a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* **2008**;*54*(3):543–562.

Conn PJ, *et al*. Subtype-selective allosteric modulators of muscarinic receptors for the treatment of CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci* **2009**;*30*:148–155.

Conn PJ, *et al*. Opportunities and challenges in the discovery of allosteric modulators of GPCRs for treating CNS disorders. *Nat Rev Drug Discov* **2014**;*13*:692–708.

Crapo RO, *et al*. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing–1999. *Am J Respir Crit Care Med* **2000**;*161*:309–329.

DiFrancesco D, Tromba C. Acetylcholine inhibits activation of the cardiac hyperpolarizing-activated current, i_f. *Pflugers Arch* **1987**;*410*: 139–142.

Dunlap ME, *et al*. Autonomic modulation in heart failure: ready for prime time? *Curr Cardiol Rep* **2015**;*17*:103.

Eglen RM, *et al*. Muscarinic receptor subtypes and smooth muscle function. *Pharmacol Rev* **1996**;*48*:531–565.

Feigl EO. Neural control of coronary blood flow. *J Vasc Res* **1998**;*35*: 85–92.

Fisher JT, *et al*. Loss of vagally mediated bradycardia and bronchoconstriction in mice lacking M_2 or M_3 muscarinic acetylcholine receptors. *FASEB J* **2004**;*18*:711–713.

Furchgott RF. Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* **1999**;*19*:235–251.

Gautam D, *et al*. Cholinergic stimulation of salivary secretion studied with M_1 and M_3 muscarinic receptor single- and double-knockout mice. *Mol Pharmacol* **2004**;*66*:260–267.

Gavalda A, *et al*. Characterization of aclidinium bromide, a novel inhaled muscarinic antagonist, with long duration of action and a favorable pharmacological profile. *J Pharmacol Exp Ther* **2009**;*331*(2):740–751.

Gentry PR, *et al*. Novel allosteric modulators of G protein-coupled receptors. *J Biol Chem* **2015**;*290*:19478–19488.

Goldberg JA, *et al*. Muscarinic modulation of striatal function and circuitry. *Handb Exp Pharmacol* **2012**;*208*:223–241.

Goyal RK, Rattan S. Neurohumoral, hormonal, and drug receptors for the lower esophageal sphincter. *Gastroenterology* **1978**;*74*:598–619.

Haga K, *et al*. Structure of the human M_2 muscarinic acetylcholine receptor bound to an antagonist. *Nature* **2012**;*482*:547–551.

Hegde SS. Muscarinic receptors in the bladder: from basic research to therapeutics. *Br J Pharmacol* **2006**;*147*(suppl 2):S80–S87.

Ignarro LJ, *et al*. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* **1999**;*34*:879–886.

Kay G, *et al*. Differential effects of the antimuscarinic agents darifenacin and oxybutynin ER on memory in older subjects. *Eur Urol* **2006**;*50*: 317–326.

Krnjevíc K. Synaptic mechanisms modulated by acetylcholine in cerebral cortex. *Prog Brain Res* **2004**;*145*:81–93.

Kruse AC, *et al*. Structure and dynamics of the M_3 muscarinic acetylcholine receptor. *Nature* **2012**;*482*:552–556.

Kruse AC, *et al*. Activation and allosteric modulation of a muscarinic acetylcholine receptor. *Nature* **2013**;*504*:101–106.

Kruse AC, *et al*. Muscarinic acetylcholine receptors: novel opportunities for drug development. *Nat Rev Drug Discov* **2014**;*13*:549–560.

Lakatta EG, DiFrancesco D. What keeps us ticking: a funny current, a calcium clock, or both? *J Mol Cell Cardiol* **2009**;*47*:157–170.

Lane JR, *et al*. Bridging the gap: bitopic ligands of G-protein-coupled receptors. *Trends Pharmacol Sci* **2013**;*34*:59–66.

Levy MN, Schwartz PJ, eds. *Vagal Control of the Heart: Experimental Basis and Clinical Implications*. Armonk, NY: Futura; 1994.

Lewis ME, *et al*. Vagus nerve stimulation decreases left ventricular contractility in vivo in the human and pig heart. *J Physiol* **2001**;*534*:547–552.

Lyashkov AE, *et al*. Cholinergic receptor signaling modulates spotaneous firing of sinoatrial nodal cells via integrated effects on PKAH-dependent Ca^{2+} cycling and I_{KACh}. *Am J Physiol* **2009**;*297*: 949–959.

Matsui M, *et al*. Mice lacking M_2 and M_3 muscarinic acetylcholine receptors are devoid of cholinergic smooth muscle contractions but still viable. *J Neurosci* **2002**;*22*:10627–10632.

May LT, *et al*. Allosteric modulation of G protein-coupled receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2007**;*47*:1–51.

Mohr K, *et al*. Rational design of dualsteric GPCR ligands: quests and promise. *Br J Pharmacol* **2010**;*159*:997–1008.

Moncada S, Higgs EA. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide. *FASEB J* **1995**;*9*:1319–1330.

Noiaseh G, *et al*. Comparison of the discontinuation rates and side-effect profiles of pilocarpine and cevimeline for xerostomia in primary Sjögren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol* **2014**;*32*:575–577.

Oberhauser V, *et al*. Acetylcholine release in human heart atrium: influence of muscarinic autoreceptors, diabetes, and age. *Circulation* **2001**;*103*:1638–1643.

Porter SR, *et al*. An update of the etiology and management of xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* **2004**;*97*:28–46.

Roth B, *et al*. Magic shotguns *versus* magic bullets: selectively non-selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nat Rev Drug Discov* **2004**;*3*:353–359.

Schwartz PJ, De Ferrari GM. Sympathetic–parasympathetic interaction in health and disease: abnormalities and relevance in heart failure. *Heart Fail Rev* **2011**;*16*:101–107.

Stengel PW, *et al*. M_2 and M_4 receptor knockout mice: muscarinic receptor function in cardiac and smooth muscle in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* **2000**;*292*:877–885.

Trendelenburg AU, *et al*. Distinct mixtures of muscarinic receptor subtypes mediate inhibition of noradrenaline release in different mouse

peripheral tissues, as studied with receptor knockout mice. *Br J Pharmacol* **2005**;*145*:1153–1159.
Tryba M, Cook D. Current guidelines on stress ulcer prophylaxis. *Drugs* **1997**;*54*:581–596.
Volpicelli LA, Levey AI. Muscarinic acetylcholine receptor sub-types in cerebral cortex and hippocampus. *Progr Brain Res* **2004**;*145*:59–66.
Wellstein A, Pitschner HF. Complex dose-response curves of atropine in man explained by different functions of M_1- and M_2-cholinoceptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **1988**;*338*:19–27.
Wess J. Molecular biology of muscarinic acetylcholine receptors. *Crit Rev Neurobiol* **1996**;*10*:69–99.
Wess J, *et al*. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nature Rev Drug Discov* **2007**;*6*: 721–733.
Wiseman LR, Faulds D. Oral pilocarpine: a review of its pharmacological properties and clinical potential in xerostomia. *Drugs* **1995**;*49*: 143–155.

Capítulo 10

Agentes anticolinesterásicos

Palmer Taylor

ACETILCOLINESTERASA

- Estructura de la acetilcolinesterasa
- ¿Es la AChE esencial?

INHIBIDORES DE LA ACETILCOLINESTERASA

- Mecanismo de acción molecular de los inhibidores de la AChE
- Química y relaciones estructura-actividad
- Base para los efectos farmacológicos de los inhibidores de la ChE
- Efectos en los sistemas fisiológicos
- ADME
- Toxicología

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS INHIBIDORES DE AChE

- Agentes terapéuticos disponibles
- Íleo paralítico y atonía de la vejiga urinaria
- Glaucoma y otras indicaciones oftalmológicas
- Miastenia grave
- Enfermedad de Alzheimer
- Profilaxis en el envenenamiento con inhibidores de la colinesterasa
- Intoxicación por drogas anticolinérgicas

Acetilcolinesterasa

La actividad hidrolítica de la AChE termina la acción de la ACh en las uniones de las diversas terminaciones nerviosas colinérgicas con sus órganos efectores o sitios postsinápticos (véase capítulo 8). Las drogas que inhiben la AChE se llaman antiChE, ya que inhiben tanto la AChE como la BChE. La BChE no se encuentra en las sinapsis nerviosas sino en el hígado y el plasma, donde metaboliza los ésteres circulantes. Los inhibidores de la AChE hacen que la ACh se acumule cerca de las terminales nerviosas colinérgicas y, por tanto, son potencialmente capaces de producir efectos equivalentes a la estimulación excesiva de los receptores colinérgicos en todo el sistema nervioso central y periférico. En vista de la distribución generalizada de las neuronas colinérgicas entre las especies animales, no es sorprendente que los agentes antiChE hayan tenido una amplia aplicación como agentes tóxicos, en forma de insecticidas y pesticidas agrícolas y posibles "gases neuroparalizantes" para la guerra química. Además, varios compuestos de esta clase se usan con fines terapéuticos; otros que cruzan la barrera hematoencefálica han sido aprobados o están en fase de ensayos clínicos para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Antes de la Segunda Guerra Mundial, generalmente sólo se conocían los agentes antiChE reversibles, de los cuales la fisostigmina es el prototipo (cuadro 10-1). Poco antes y durante la Segunda Guerra Mundial, se desarrolló una nueva clase de productos químicos altamente tóxicos, los organofosforados, primero como insecticidas agrícolas y más tarde como posibles agentes para la guerra química. Se descubrió que la toxicidad extrema de estos compuestos se debía a su inactivación "irreversible" de la AChE, que daba como resultado una inhibición enzimática prolongada. Debido a que las acciones farmacológicas de los agentes antiChE reversibles e irreversibles son cualitativamente similares, se analizan aquí como un grupo. Las interacciones de los agentes antiChE con otras drogas que actúan en las sinapsis autónomas periféricas y la unión neuromuscular se describen en los capítulos 9 y 11.

Estructura de la acetilcolinesterasa

La acetilcolinesterasa existe en dos clases generales de formas moleculares: oligómeros homoméricos simples de subunidades catalíticas (monómeros, dímeros y tetrámeros) y asociaciones heteroméricas de subunidades catalíticas con subunidades estructurales (Massoulié, 2000; Taylor *et al.*, 2000). Las formas homoméricas se encuentran como especies solubles en la célula, supuestamente destinadas a la exportación o a la asociación con la membrana externa de la célula, típicamente a través de un glicofosfolípido adjunto. Una forma heteromérica, que se encuentra principalmente en las sinapsis neuronales, es un tetrámero de subunidades catalíticas unidas por enlaces disulfuro a una subunidad ligada a lípidos de 20 kDa y localizada en la superficie externa de la membrana celular. La otra forma heteromérica está compuesta por tetrámeros de subunidades catalíticas, unidas con enlace de disulfuro a cada uno de los tres filamentos de una subunidad estructural semejante al colágeno. Esta especie molecular cuya masa molecular se acerca a 10^6 Da, se asocia con la lámina basal de las áreas de unión neuromuscular del músculo esquelético.

La clonación molecular reveló que un solo gen codifica la AChE de vertebrados (Schumacher *et al.*, 1986; Taylor *et al.*, 2000). Sin embargo, el procesamiento alternativo de mARN genera productos génicos múltiples que difieren sólo en su terminación carboxilo; la porción del gen que co-

CUADRO 10-1 ■ Antecedentes

La fisostigmina, también llamada *eserina*, es un alcaloide obtenido de la semilla del Calabar o nuez de ordalía (*ordeal bean*), semilla seca y madura de la *Physostigma venenosum*, una planta perenne del África Occidental tropical. Esta semilla de Calabar fue utilizado antiguamente por las tribus nativas de África Occidental como "veneno del juicio" en los enjuiciamientos por brujería, en los que la culpabilidad se juzgaba con la muerte por el veneno, y la inocencia por la supervivencia después de la ingestión de una semilla. Jobst y Hesse aislaron en 1864 un alcaloide puro que recibió el nombre de fisostigmina. La droga fue utilizada por primera vez con fines terapéuticos en 1877, por Laqueur, en el tratamiento del glaucoma, uno de sus usos clínicos en la actualidad. Karczmar (1970) y Holmstedt (2000) han presentado relatos de la historia de la fisostigmina.

Después de que la investigación básica dilucidara la base química de la actividad de la fisostigmina, los científicos comenzaron investigaciones sistemáticas de una serie de ésteres aromáticos sustituidos de ácidos alquilcarbámicos. La neostigmina se introdujo en 1931 por su acción estimulante del tracto gastrointestinal y posteriormente se reportó que era eficaz en el tratamiento sintomático de la miastenia grave.

Tras la síntesis de aproximadamente 2 000 compuestos, Schrader definió los requisitos estructurales para la actividad insecticida (y, como se conoció posteriormente, para la actividad antiChE). Un compuesto en esta serie inicial, el paratión (un fosforotioato), se convirtió más tarde en el insecticida más utilizado de esta clase. El malatión, de amplio uso en la actualidad, también contiene el enlace tionofosforoso que se encuentra en el paratión. Antes y durante la Segunda Guerra Mundial, los esfuerzos realizados por el grupo de Schrader estuvieron dirigidos al desarrollo de agentes de guerra química. La síntesis de varios compuestos de toxicidad mucho mayor que el paratión, como son el sarín, el somán y el tabún, fue mantenida en secreto por el gobierno alemán. Los investigadores en los países aliados también siguieron el ejemplo de Lange y Krueger en 1932 en la búsqueda de compuestos potencialmente tóxicos; el DFP, sintetizado por McCombie y Saunders, fue estudiado más extensamente por científicos británicos y estadounidenses (Giacobini, 2000).

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
AChE: (*acetylcholinesterase*) Acetilcolinesterasa
Anti-ChE: (*anticholinesterase*) Anticolinesterasa
BChE: (*butyrylcholinesterase*) Butirilcolinesterasa
ChE: (*cholinesterase*) Colinesterasa
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DFP: (*diisopropyl fluorophosphates [diisopropyl phosphorofluoridate]*) Fluorofosfato de diisopropil (fosforofluoridato de diisopropil)
EPA: (*Environmental Protection Agency*) Agencia de Protección Ambiental
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
2- PAM: (*pralidoxime*) Pralidoxima
PON1: (*paraoxonase isoform 1*) Isoforma de paraoxonasa 1
TOCP: (*triorthocresyl phosphate*) Fosfato de triortocresil

difica el núcleo catalítico de la enzima no varía. Por tanto, se puede esperar que las especies de AChE individuales muestren especificidades de sustrato e inhibidor idénticas.

Un gen separado, estructuralmente afín, codifica la butirilcolinesterasa, que es sintetizada en el hígado y se encuentra por lo general en el plasma (Lockridge, 2015; Lockridge *et al.*, 1987). Las colinesterasas definen una superfamilia de proteínas que comparten un motivo estructural común, el pliegue de hidrolasa-α, β (Cygler *et al.*, 1993). La familia incluye varias esterasas, otras hidrolasas que no se encuentran en el sistema nervioso y, sorprendentemente, proteínas sin actividad de hidrolasa, tal como la tiroglobulina y miembros de las familias de tactina y neuroligina (Taylor *et al.*, 2000).

Las estructuras tridimensionales de la AChE muestran que el centro activo es casi centrosimétrico a cada subunidad, y que reside en la base de una garganta angosta de unos 20 Å de profundidad (Bourne *et al.*, 1995; Sussman *et al.*, 1991). En la base de la garganta se encuentran los residuos de la tríada catalítica: Ser203, His447 y Glu334 en los mamíferos (figura 10-1) El mecanismo catalítico se asemeja al de otras hidrolasas; el grupo hidroxilo de la serina se vuelve altamente nucleofílico a través de un sistema de relevo de carga que implica el anión carboxilado del glutamato, el imidazol de histidina y el hidroxilo de la serina (figura 10-2A).

Durante el ataque enzimático de la ACh, se forma un éster con geometría trigonal, un intermedio tetraédrico entre la enzima y el sustrato (figura 10-2A) que se colapsa a un conjugado de enzima de acetilo con la liberación concomitante de colina. La enzima de acetilo es muy lábil a la hidrólisis, lo que resulta en la formación de acetato y enzima activa (Froede y Wilson, 1971; Rosenberry, 1975). La AChE es una de las enzimas más eficientes conocidas: una molécula de AChE puede hidrolizar 6×10^5 moléculas de ACh por minuto, lo que produce un tiempo de rotación de 100 μseg.

¿Es la AChE esencial?

Los ratones con bloqueo génico (*knockout*) que carecen del gen codificador de la AChE pueden sobrevivir bajo condiciones de gran apoyo y con una dieta especial, pero tienen temblores continuos y se atrofian en su crecimiento (Xie *et al.*, 2000). Los ratones que selectivamente carecen de expresión de la AChE en el músculo esquelético pero tienen una expresión normal o casi normal en el cerebro y los órganos inervados por el sistema nervioso autónomo pueden reproducirse pero tienen temblores y compromiso grave de la fuerza del músculo esquelético. Por el contrario, los ratones con reducciones selectivas de la AChE del CNS mediante la eliminación de los exones que codifican regiones empalmadas alternativas o la expresión de las subunidades estructurales que influyen en la expresión en el rendimiento cerebral, no presentan un fenotipo evidente Esto se debe a las grandes respuestas de adaptación y las reducciones compensatorias de la síntesis y almacenamiento de la ACh y las respuestas de los receptores (Camp *et al.*, 2008; Dobbertin *et al.*, 2009).

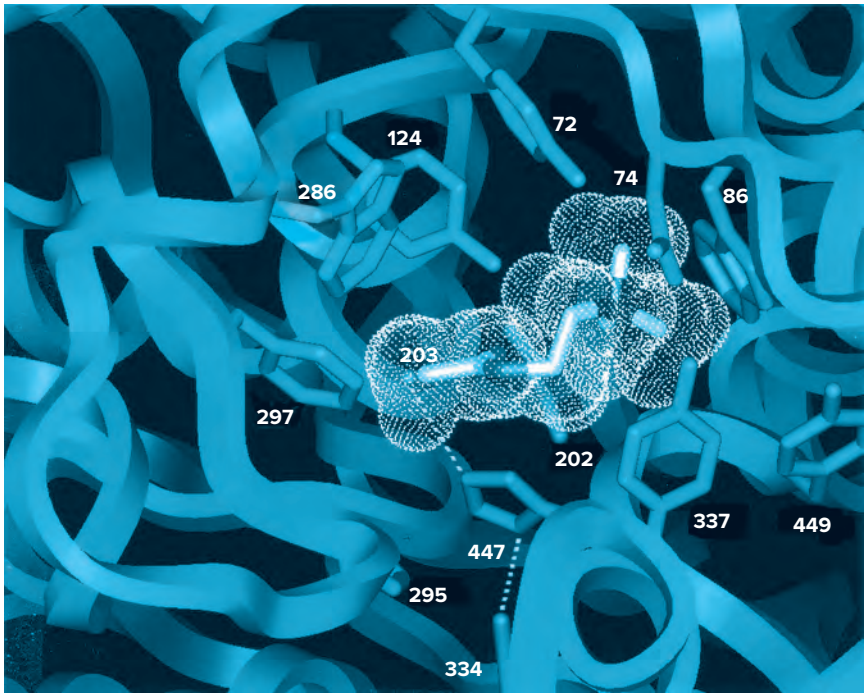


Figura 10-1 ***El desfiladero central activo de la AChE de mamíferos, visto desde el portal de entrada del sustrato.*** La ACh unida es ilustrada por la estructura punteada que representa sus radios de van der Waals. Se muestra la estructura cristalina del centro activo de la colinesterasa de ratón, que es virtualmente idéntica a la AChE humana (Bourne *et al.*, 1995).Se incluyen las cadenas laterales de a) la tríada catalítica: Glu334, His447, Ser203 (las líneas de puntos indican los enlaces de hidrógeno); b) bolsa de acilo: Phe295 y Phe297; c) subsitio de la colina: Trp86, Glu202 y Tyr337; y d) el sitio periférico: Trp286, Tyr72, Tyr124 y Asp74. Las tirosinas 337 y 449 están más alejadas del centro activo pero probablemente contribuyen a la estabilización de ciertos ligandos. La tríada catalítica, el subsitio de la colina y la bolsa de acilo están localizadas en la base de la garganta, mientras que el sitio periférico está en el borde. La garganta tiene de 18 a 20A de profundidad, y su base es centrosimétrica a la subunidad.

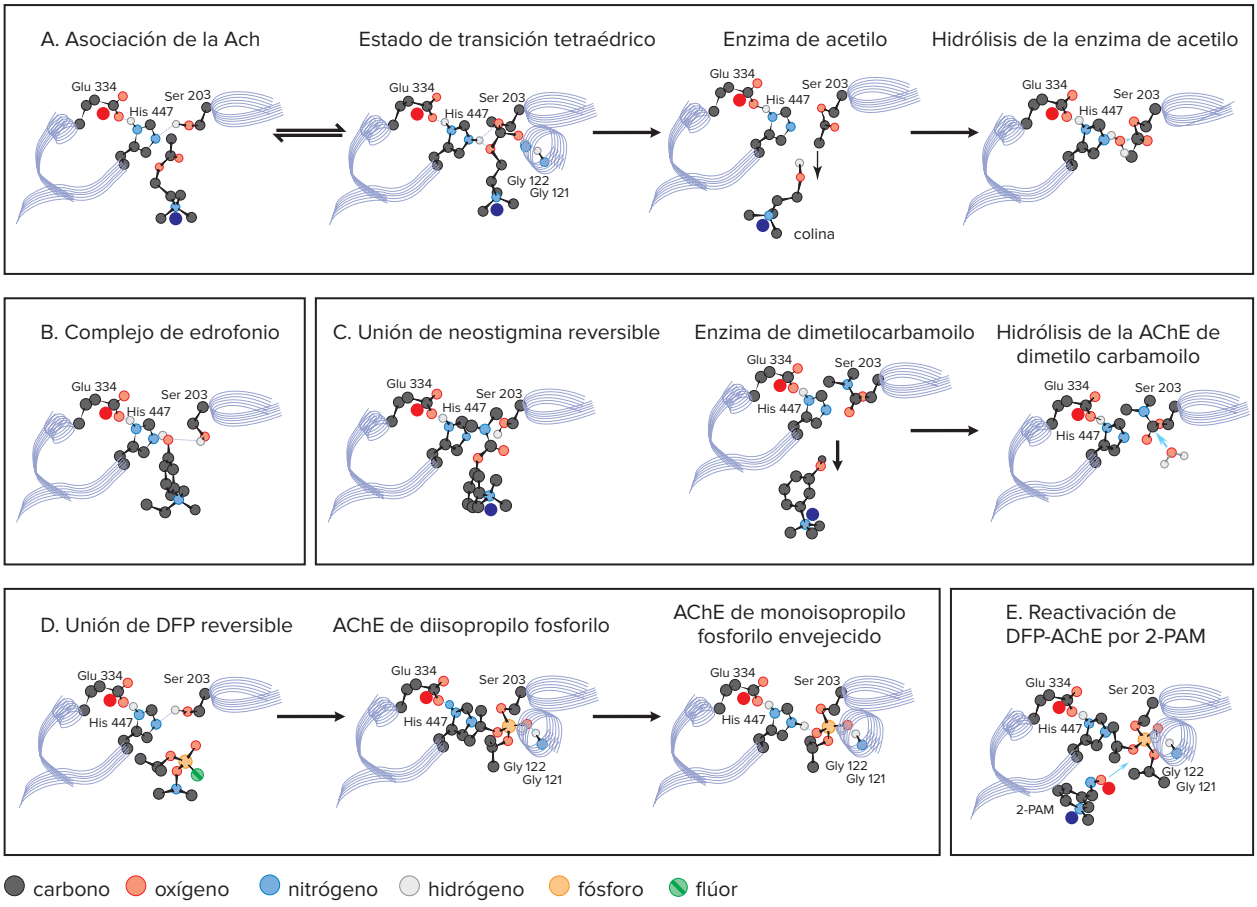


Figura 10-2 ***Pasos implicados en la hidrólisis de la ACh por AChE y en la inhibición y reactivación de la enzima.*** Solamente se representan los tres residuos de la tríada catalítica mostrada en la figura 10-1. La carga neta en una región está representada por círculos rojos y azules que contienen los signos – o +, respectivamente. Las asociaciones y reacciones mostradas son las siguientes: **A.** Catálisis de la ACh: unión de la ACh, formación de un estado de transición tetraédrica, formación de la enzima acetilo con liberación de colina, hidrólisis rápida de la enzima acetilo con retorno al estado original. **B.** Unión reversible e inhibición por edrofonio. **C.** Reacción de la neostigmina con inhibición de la AChE: unión reversible de neostigmina, formación de la enzima dimetilocarbamoilo, hidrólisis lenta de la enzima de dimetilocarbamoilo. **D.** Reacción de DFP e inhibición de la AChE: unión reversible de DFP, formación de la enzima de diisopropilo fosforilo, formación de la enzima de monoisopropilo fosforilo envejecida. La hidrólisis de la enzima de diisopropilo es muy lenta y no se muestra. La enzima de monoisopropilo fosforilo envejecida es virtualmente resistente a la hidrólisis y la reactivación. El estado de transición tetraédrica de la hidrólisis de ACh se asemeja a los conjugados formados por los inhibidores tetraédricos de fosfato y explica su potencia. Los hidrógenos de enlace de amida de Gly121 y Gly122 estabilizan los oxígenos de carbonilo y fosforilo. **E.** Reactivación de la enzima de diisopropilo fosforilo por 2-PAM. El ataque de 2-PAM del fósforo sobre la enzima fosforilada forma una fosfo-oxima con regeneración de la enzima activa. Los pasos individuales de las reacciones de fosforilación y de oxima se han caracterizado mediante espectrometría de masas. (Datos de Jennings *et al.*, 2003).

Inhibidores de la acetilcolinesterasa

Mecanismo de acción molecular de los inhibidores de la AChE

Los mecanismos de acción de los compuestos que tipifican las tres clases de agentes antiChE también se muestran en la figura 10-2.

Tres dominios distintos en la AChE constituyen sitios de unión para ligandos inhibidores y forman la base para las diferencias de especificidad entre la AChE y la butirilcolinesterasa:

- la bolsa de acilo del centro activo;
- el subsitio de colina del centro activo; y
- el sitio aniónico periférico (Reiner y Radić, 2000; Taylor y Radić, 1994).

Los inhibidores reversibles, como el edrofonio y la tacrina, se unen al subsitio de la colina en las cercanías de Trp86 y Glu202 (Silman y Sussman, 2000) (figura 10-2B). El edrofonio tiene una breve duración en su acción debido a que su estructura cuaternaria facilita la eliminación renal y se une reversiblemente al centro activo de la AChE. Los inhibidores reversibles adicionales, como el donepezilo, se unen con mayor afinidad a la garganta del centro activo. Otros inhibidores reversibles, como el propidio y la toxina peptídica fasciculina de serpientes, se unen al sitio aniónico periférico en la AChE. Este sitio reside en el borde del desfiladero y está definido por Try286, Tyr72 y Tyr124 (figura 10-1).

Los fármacos que tienen un enlace de éster de carbamoilo, como la fisostigmina y la neostigmina, se hidrolizan mediante la AChE, pero mucho más lentamente que la ACh. La neostigmina de amina cuaternaria y la fisostigmina de amina terciaria existen como cationes en el pH fisiológico.

Al servir como sustratos alternativos a la ACh (figura 10-2C), su reacción con la serina del centro activo genera progresivamente la enzima carbamoilada. El resto de carbamoilo conjugado reside en el bolsillo de acilo perfilado por Phe295 y Phe297. En contraste con la enzima acetilo, la AChE de metilcarbamoilo y la AChE de dimetilcarbamoilo son mucho más estables (la $t_{1/2}$ para la hidrólisis de la enzima de dimetilocarbamoilo es 15-30 min). El secuestro de la enzima en su forma carbamoilada impide así la hidrólisis catalizada por enzima de la ACh durante periodos prolongados. Cuando se administra sistémicamente, la duración de la inhibición por los agentes carbamoilantes es de 3-4 h.

Los inhibidores organofosforados, tales como DFP, sirven como hemisustratos verdaderos; el conjugado resultante con la serina del centro activo fosforilada o fosfonilada es extremadamente estable (figura 10-2D). Los inhibidores organofosforados tienen una configuración tetraédrica, semejante al estado de transición formado en la hidrólisis del éster carboxílico. De forma similar a los ésteres carboxílicos, el oxígeno fosfo-

rilo se une dentro del orificio de oxianión del centro activo. Si los grupos alquilo en la enzima fosforilada son etilo o metilo, la regeneración espontánea de la enzima activa requiere varias horas. Los grupos alquilo secundarios (como en DFP) o terciarios realzan aún más la estabilidad de la enzima fosforilada, y generalmente no se observa una regeneración significativa de la enzima activa. La estabilidad de la enzima fosforilada se mejora a través del "envejecimiento", que resulta de la pérdida de uno de los grupos alquilo. Por tanto, el retorno de la actividad de la AChE depende de la biosíntesis de la nueva proteína AChE.

Por tanto, los términos *reversibles* e *irreversibles* aplicados a los agentes antiChE de éster de carbamoilo y organofosfato son términos relativos, que reflejan sólo diferencias cuantitativas en las tasas de descarbamoilación o desfosforilación de la enzima conjugada. Ambas clases químicas reaccionan de modo covalente con la serina del centro activo esencialmente de la misma manera que lo hace la ACh en la formación de la enzima de acetilo transitoria.

Química y relaciones estructura-actividad

Las relaciones estructura- actividad de los agentes antiChE han sido revisadas ampliamente en la literatura científica, y aquí se analizan sólo los agentes de interés terapéutico o toxicológico generales.

Inhibidores no covalentes

Si bien estos agentes interactúan por asociación reversible y no covalente con el sitio activo en la AChE, difieren en su disposición en el cuerpo y su afinidad por la enzima. El edrofonio, un fármaco cuaternario cuya actividad se limita a las sinapsis del sistema nervioso periférico, tiene una afinidad moderada por la AChE. Su volumen de distribución es limitado y la eliminación renal es rápida, lo que explica la corta duración de su acción. Por el contrario, la tacrina y el donepezilo (figura 10-3) tienen mayor afinidad por la AChE, son más hidrofóbicas y cruzan fácilmente la barrera hematoencefálica para inhibir la AChE en el CNS. La partición en lípidos y la mayor afinidad por la AChE son responsables de su acción más duradera.

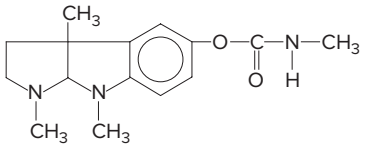
Inhibidores de carbamato "reversibles"

Los fármacos de esta clase que resultan de interés terapéutico se muestran en la figura 10-3. Los primeros estudios demostraron que el resto esencial de la molécula de fisostigmina era el metilcarbamato de un fenol sustituido con amina. La neostigmina derivada de amonio cuaternario es un compuesto de igual o mayor potencia. La piridostigmina es un congénere cercano que también se usa en pacientes con miastenia grave.

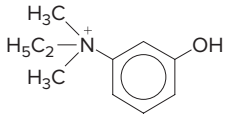
Los inhibidores carbamoilantes con alta solubilidad en lípidos (rivastigmina) tienen una mayor duración de acción, cruzan la barrera hematoencefálica y se usan como una alternativa en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer (Cummings *et al.*, 2004) (véase capítulo 18). Los insecticidas de carbamato como el carbaril, propoxur y aldicarb, utilizados ampliamente en la jardinería, inhiben la AChE con un mecanismo idéntico a otros agentes carbamoilantes. Aunque son más reversibles y menos tóxicos, los síntomas son similares a los de los organofosforados (Eddleston y Clark 2011; King y Aaron, 2015).

Compuesto organofosforado

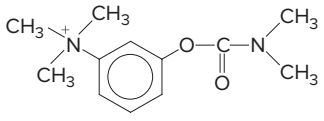
La fórmula general para la clase de compuestos organofosforados de inhibidores del ChE se presenta en la tabla 10-1. Es posible una gran variedad de sustituyentes: R_1 y R_2 pueden ser alquilo, alcoxi, ariloxi, amido, mercaptano u otros grupos; y X, el grupo saliente, típicamente una base conjugada de un ácido débil, es un haluro, cianuro, tiocianato, fenoxi,



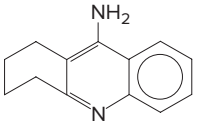
FISOSTIGMINA



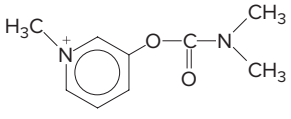
EDROFONIO



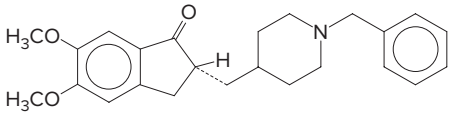
NEOSTIGMINA



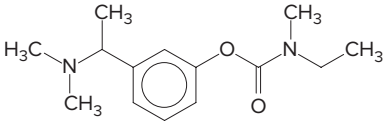
TACRINA



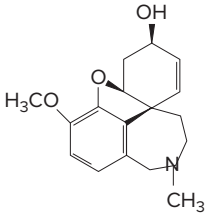
PIRIDOSTIGMINA



DONEPEZILO



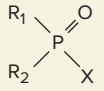
RIVASTIGMINA



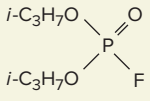
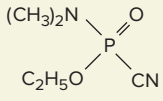
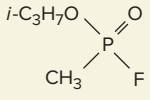
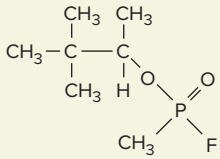
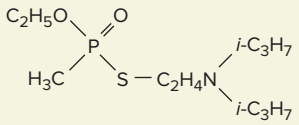
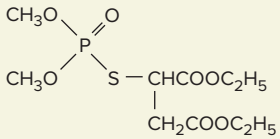
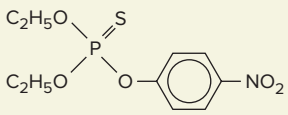
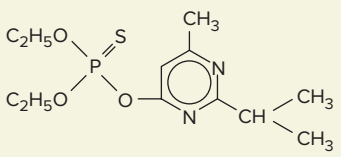
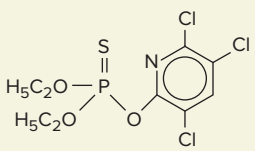
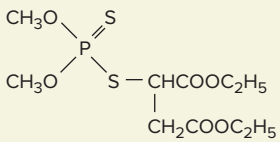
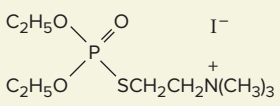
GALANTAMINA

Figura 10-3 *Carbamato "reversible" e inhibidores no covalentes de AChE utilizados clínicamente.*

TABLA 10-1 Clasificación química de los inhibidores organofosforados de la AChE representativos

Fórmula general 

Grupo **A**, X = grupo saliente de halógeno, cianuro o tiocianato; grupo **B**, X = grupo saliente de alquiltio, ariltio, alcoxi o ariloxi; grupo **C**, compuestos de tionofósforo o tiotionofósforo; grupo **D**, grupo saliente de amonio cuaternario.R_1 puede ser un grupo alquilo (fosfonatos), alcoxi (fosforados) o un alquilamino (fosforamidatos).

GRUPO	FÓRMULA ESTRUCTURAL	NOMBRE COMÚN, QUÍMICO Y OTROS	COMENTARIOS
A		DFP; isoflurofato; diisopropilfluorofosfato	Inactivador potente e irreversible
		Tabun Etil-*N* dimetilfosforamidocianidato	"Gas neuroparalizante" extremadamente tóxico
		Sarín (GB) Isopropilmetilfosfonofluoridato	"Gas neuroparalizante" extremadamente tóxico
		Soman (GD) Pinacolilmetilfosfonofluoridato	"Gas neuroparalizante" extremadamente tóxico; mayor potencial de acción irreversible/envejecimiento rápido
B		VX *O*-etil S [2- (diisopropilamino) etil] metil fosfonotioato	Agente nervioso potente, de inicio más lento y de penetración cutánea
		Malaoxón *O,O*-dimetilo S- (1,2-dicarboxietilo)-fosforotioato	Metabolito activo del malatión
C		Paratión *O,O*-Dietil *O*- (4-nitrofenil)-fosforotioato	Insecticida agrícola, originó numerosos casos de intoxicación accidental; eliminado en 2003
		Diazinón, Dimpilato *O,O*-Dietilo *O*-(2-isopropil-6-metil-4-pirimidinil) fosforotioato	Insecticida; uso limitado a entornos agrícolas no residenciales
		Clorpirifos *O,O*-Dietil *O*-(3,5,6-tricloro-2-piridil) fosforotioato	Insecticida; uso limitado a entornos agrícolas no residenciales
		Malatión *O,O*-Dimetilo S-(1,2-dicarbetoxietilo) fosforoditioato	Insecticida ampliamente utilizado de mayor seguridad que el paratión u otros agentes debido a la rápida desintoxicación por organismos superiores
D		Ecotiopato (yoduro de fosfolina), MI-217 Yoduro de dietoxifosfiniltiocolina	Derivado de colina extremadamente potente; administrado de modo local en el tratamiento del glaucoma; relativamente estable en solución acuosa

tiofenoxi, fosfato, tiocolina, o grupo carboxilato. Para una compilación de los compuestos organofosforados y su toxicidad, véase Gallo y Lawryk (1991).

El fluorofosfato de diisopropilo produce la inactivación virtualmente irreversible de la AChE y otras esterasas mediante la alquilfosforilación. Su alta solubilidad en lípidos, su bajo peso molecular y su volatilidad facilitan la inhalación, la absorción transdérmica y la penetración en el CNS. Después de la desulfuración, los insecticidas que se usan actualmente forman el conjugado dimetoxi o dietoxifosforilo de la AChE.

Los "gases neuroparalizantes" tabun, sarín, soman y VX se encuentran entre las toxinas sintéticas más potentes conocidas; son letales para los animales de laboratorio en dosis de nanogramos. El empleo insidioso de estos agentes ocurrió en el incidente de Matsumoto y en los ataques terroristas del metro de Tokio, en Japón, y contra civiles por regímenes despóticos en el Medio Oriente (Consejo de Relaciones Exteriores, 2013; Dolgin, 2013; King y Aaron, 2015; Nozaki y Aikawa, 1995). Mientras que la letalidad en Japón ascendió a 8 y 10 personas fallecidas, en Siria los estimados varían, llegando hasta 1 000 individuos, con más de 3 000 que muestran síntomas de toxicidad por organofosforados. Los ataques continuaron en 2017 con la liberación de vapor de sarín de los dispositivos explosivos. La toxicidad es el resultado de la inhalación y distribución rápida del sarín a los sistemas nerviosos central y periférico. También se produjo un homicidio por asignación en Malasia en 2017 a través de la absorción dérmica más lenta de VX.

El paratión y el metilparatión se usaron ampliamente como insecticidas debido a sus propiedades favorables de baja volatilidad y estabilidad en solución acuosa. La toxicidad aguda y crónica ha limitado su uso, y los compuestos potencialmente menos peligrosos los han reemplazado ahora en el uso doméstico y de jardinería en gran parte del mundo. Estos compuestos son inactivos en la inhibición de la AChE *in vitro*; paraoxón es el metabolito activo. La sustitución de azufre por oxígeno de fosforilo es realizada predominantemente por los CYP hepáticos. Esta reacción también ocurre en los insectos, generalmente con más eficiencia. Otros insecticidas que poseen la estructura fosforotioato, incluyendo el *diazinón* y el *clorpirifos*, se han utilizado ampliamente en la agricultura. El uso de estos agentes está restringido debido a la evidencia de toxicidad crónica en el animal recién nacido. Su uso residencial en interiores y exteriores está prohibido desde el año 2005.

El *malatión* también requiere la sustitución de un átomo de azufre por oxígeno *in vivo*, lo que le confiere resistencia a las especies de mamíferos. Además, este insecticida se puede neutralizar con la hidrólisis del enlace éster carboxílico mediante las carboxilesterasas plasmáticas. La actividad de la carboxilesterasa plasmática dicta la resistencia de las especies al malatión: la reacción de desintoxicación es mucho más rápida en los mamíferos y las aves que en los insectos (Costa *et al.*, 2013). En los últimos años, el malatión se ha empleado en la fumigación aérea de áreas relativamente populosas para el control de la mosca destructora de las plantaciones citrícolas del Mediterráneo y de los mosquitos que albergan y transmiten virus dañinos para los seres humanos, como el virus de la encefalitis del Nilo Occidental.

La evidencia de la toxicidad aguda del malatión surge principalmente con los intentos de suicidio o envenenamiento deliberado. La dosis letal en los mamíferos es de aproximadamente 1 g/kg. La exposición a la piel produce la absorción sistémica de una pequeña fracción (<10%). El malatión se usa de forma tópica en el tratamiento de infestaciones de pediculosis (piojos) en casos de resistencia a la permetrina (véase Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2015).

Entre los compuestos organofosforados de amonio cuaternario (grupo D en la tabla 10-1), sólo el ecotiofato es útil clínicamente, y su uso se limita a la administración oftálmica. Al tener una carga positiva, no es volátil y no penetra en la piel fácilmente.

Base para los efectos farmacológicos de los inhibidores de la ChE

Los efectos farmacológicos característicos de los agentes antiChE se deben principalmente a la prevención de la hidrólisis de la ACh por las AChE en los sitios de transmisión colinérgica. De esta forma, el transmisor se acumula, mejorando la respuesta a la ACh que se libera mediante impulsos colinérgicos o que se libera de manera espontánea de la terminación nerviosa. Prácticamente todos los efectos agudos de las dosis moderadas de organofosforados son atribuibles a esta acción. Por ejemplo, la miosis característica que sigue a la aplicación local de DFP en los ojos no se observa después de la denervación posganglionar crónica del ojo porque no hay una fuente de donde liberar ACh endógena.

Las consecuencias de las concentraciones realzadas de ACh en las placas terminales motoras son exclusivas de estos sitios y se describen a continuación.

Generalmente, las propiedades farmacológicas de los agentes antiChE pueden predecirse si se conocen las posiciones donde la ACh se libera fisiológicamente por impulsos nerviosos, el grado de actividad del impulso nervioso y las respuestas a la ACh de los órganos efectores correspondientes (véase el capítulo 8). Los agentes antiChE pueden producir potencialmente todos los efectos siguientes:

- estimulación de las respuestas del receptor muscarínico en los órganos efectores autónomos;
- estimulación, seguida de depresión o parálisis, de todos los ganglios autónomos y el músculo esquelético (acciones nicotínicas); y
- estimulación, con la consiguiente depresión ocasional, de sitios de receptores colinérgicos pre y postsinápticos en el CNS.

A dosis terapéuticas, varios factores modificadores resultan significativos. Los compuestos que contienen un grupo de amonio cuaternario no penetran fácilmente en las membranas celulares; por tanto, los agentes antiChE en esta categoría se absorben poco en el tracto gastrointestinal o a través de la piel y son excluidos del CNS por la barrera hematoencefálica después de dosis moderadas. Por otro lado, dichos compuestos actúan preferentemente en las uniones neuromusculares del músculo esquelético, ejerciendo su acción como agentes antiChE y como agonistas directos. Su efecto es comparativamente menor en los sitios efectores autonómicos y en los ganglios. Por el contrario, los agentes más solubles en lípidos se absorben bien después de la administración oral, tienen efectos ubicuos en sitios colinérgicos tanto periféricos como centrales, y pueden ser secuestrados en los lípidos durante largos periodos. Los agentes organofosforados solubles en lípidos, como el agente de guerra química VX, se absorben bien a través de la piel, mientras que los agentes volátiles se transfieren fácilmente a través de las membranas alveolares del pulmón (King y Aaron, 2015; Storm *et al.*, 2000).

Las acciones de los agentes antiChE en las células efectoras autónomas y en los sitios corticales y subcorticales del CNS, donde los receptores ACh son en gran medida del tipo muscarínico, son bloqueadas por la atropina. Asimismo, la atropina bloquea algunas de las acciones excitativas de los agentes antiChE en los ganglios autónomos ya que los receptores nicotínicos y muscarínicos están involucrados en la neurotransmisión ganglionar (véase capítulo 11).

Efectos en los sistemas fisiológicos

Los sitios de acción de los agentes antiChE de importancia terapéutica son el CNS, los ojos, el intestino y la unión neuromuscular del músculo esquelético; otras acciones tienen consecuencias toxicológicas.

Ojos

Cuando se aplican localmente a la conjuntiva, los agentes antiChE causan hiperemia conjuntival y constricción del músculo del esfínter pupilar alrededor del margen pupilar del iris (miosis) y del músculo ciliar (bloqueo del reflejo de acomodación, con el resultante enfoque a la visión de cerca). La miosis es evidente en unos pocos minutos y puede durar varias horas o días. Aunque la pupila puede ser de tamaño "preciso", generalmente se contrae más cuando se expone a la luz. El bloqueo de acomodación es más transitorio y por lo regular desaparece antes de la terminación de la miosis. La presión intraocular, cuando está elevada, generalmente cae como resultado de la facilitación de la salida del humor acuoso (véase capítulo 69).

Tracto gastrointestinal

En los seres humanos, la neostigmina realza las contracciones gástricas y aumenta la secreción de ácido gástrico. Después de la vagotomía bilateral, los efectos de la neostigmina sobre la motilidad gástrica se reducen en gran medida. La porción inferior del esófago es estimulada por la neostigmina; en pacientes con marcada acalasia y dilatación del esófago, la droga puede causar un aumento saludable en el tono y la peristalsis.

La neostigmina también aumenta la actividad motora del intestino delgado y grueso; el colon es estimulado de forma particular. Puede superarse la atonía producida por los antagonistas del receptor muscarínico o la intervención quirúrgica previa, las ondas propulsoras se incrementan en amplitud y frecuencia, y así se promueve el movimiento del contenido intestinal. El efecto total de los agentes antiChE en la motilidad intestinal probablemente represente una combinación de acciones en las células ganglionares del plexo de Auerbach y en las fibras del músculo liso como resultado de la preservación de la ACh liberada por las fibras colinérgicas preganglionares y posganglionares, respectivamente (véase capítulo 50).

Unión neuromuscular

La mayoría de los efectos de los potentes fármacos antiChE en el músculo esquelético se pueden explicar adecuadamente sobre la base de su inhi-

bición de la AChE en las uniones neuromusculares. Sin embargo, hay buena evidencia de una acción accesoria directa de la neostigmina y otros agentes antiChE de amonio cuaternario sobre el músculo esquelético. Por ejemplo, la inyección intraarterial de neoestigmina en músculo crónicamente denervado, o músculo en el que la AChE se ha inactivado por administración previa de DFP, realiza una contracción inmediata, mientras que la fisostigmina no lo hace.

Normalmente, un único impulso nervioso en una rama terminal del axón motor libera suficiente ACh para producir una despolarización localizada (potencial de la placa terminal) de magnitud suficiente para iniciar un potencial de acción muscular propagado. La ACh liberada es hidrolizada rápidamente por la AChE, de modo que la vida de la ACh libre dentro de la sinapsis nervio músculo (~200 μseg) es más corta que la descomposición del potencial de la placa terminal o el periodo refractario del músculo. Por tanto, cada impulso nervioso da lugar a una sola ola de despolarización. Después de la inhibición de la AChE, el tiempo de residencia de la ACh en la sinapsis aumenta, lo que permite la difusión lateral y el reenlace del transmisor a múltiples receptores. La estimulación sucesiva de los receptores cercanos al sitio de liberación en la placa terminal da como resultado una prolongación del tiempo de desintegración del potencial de la placa terminal. Los cuantos liberados por impulsos nerviosos individuales ya no están aislados. Esta acción destruye la sincronía entre las despolarizaciones de la placa terminal y el desarrollo de los potenciales de acción muscular. En consecuencia, se produce excitación y fasciculación asincrónicas de las fibras musculares. Con una inhibición suficiente de la AChE, predomina la despolarización de la placa terminal y se produce el bloqueo debido a la despolarización (véase capítulo 11). Cuando la ACh persiste en la sinapsis, también puede despolarizar el terminal del axón, lo que resulta en el disparo antidrómico de la motoneurona, y esta estimulación contribuye a las fasciculaciones que involucran a toda la unidad motora.

Los agentes antiChE revierten el antagonismo causado por los agentes bloqueadores neuromusculares competitivos. Por el contrario, la neostigmina no es eficaz contra la parálisis del músculo esquelético causada por la succinilcolina, que produce bloqueo neuromuscular por despolarización; la neostigmina potencia la despolarización y el bloqueo resultante.

Sistema cardiopulmonar

Las acciones cardiovasculares de los agentes antiChE son complejas porque reflejan los efectos ganglionares y posganglionares de la ACh acumulada en el corazón y los vasos sanguíneos y las acciones en el CNS. El efecto predominante en el corazón de la acción periférica de la ACh acumulada es la bradicardia, que produce una disminución del gasto cardiaco. Las dosis más altas generalmente aumentan la caída de la presión sanguínea, como consecuencia de los efectos de los agentes antiChE en los centros vasomotores medulares del CNS.

Los agentes antiChE aumentan las influencias vagales en el corazón. Esto acorta el periodo refractario efectivo de las fibras musculares auriculares y aumenta el periodo refractario y el tiempo de conducción en los nódulos sinoauricular y auriculoventricular. A nivel ganglionar, la acumulación de la ACh inicialmente excita los receptores nicotínicos, pero a concentraciones más altas, se produce un bloqueo ganglionar como resultado de la despolarización persistente del nervio postsináptico. La acción excitadora sobre las células ganglionares parasimpáticas tendería a reforzar la disminución del gasto cardiaco, mientras que la secuencia opuesta es el resultado de la acción de la ACh en las células ganglionares simpáticas. La excitación seguida de inhibición también es provocada por la ACh en los centros vasomotor medular central y cardiaco. Todos estos efectos se complican aún más por la hipoxemia resultante de las acciones secretoras y broncoconstrictoras del aumento de la ACh en el sistema respiratorio; la hipoxemia, a su vez, puede reforzar el tono simpático y la descarga de epinefrina inducida por ACh desde la médula suprarrenal. Por tanto, no es sorprendente que se observe un aumento en la frecuencia cardiaca con el envenenamiento grave con inhibidor del Che. Probablemente, la hipoxemia sea un factor importante de la depresión del CNS que aparece después de la administración de grandes dosis de agentes antiChE.

Acciones en otros sitios

Las glándulas secretoras que están inervadas por las fibras colinérgicas posganglionares incluyen las células bronquiales, lagrimales, sudoríparas, salivales, gástricas (células G antrales y células parietales), intestinales y glándulas acinares pancreáticas. Las dosis bajas de agentes antiChE aumentan las respuestas secretoras a la estimulación nerviosa y las dosis más altas en realidad producen un incremento en la tasa de secreción en reposo.

Los agentes antiChE aumentan la contracción de las fibras musculares lisas de los bronquiolos y uréteres, y estos últimos pueden mostrar una mayor actividad peristáltica.

ADME (Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción)

La fisostigmina se absorbe fácilmente del tracto gastrointestinal, los tejidos subcutáneos y las membranas mucosas. La instilación conjuntival de soluciones del fármaco puede dar como resultado efectos sistémicos si no se toman medidas (p. ej., presión sobre el canto interno) para evitar su absorción de la mucosa nasal. La fisostigmina administrada por vía parenteral se destruye en gran parte en 2-3 h, principalmente por escisión hidrolítica mediante esterasas plasmáticas.

La neostigmina y la piridostigmina se absorben poco después de la administración oral, por lo que se necesitan dosis mucho mayores que por la vía parenteral. Mientras que la dosis parenteral efectiva de neostigmina es de 0.5-2 mg, la dosis oral equivalente puede ser de 15-30 mg o más. La neostigmina y la piridostigmina también son destruidas por las esterasas plasmáticas; la vida media de estas drogas es de aproximadamente 1-2 horas (Cohan *et al.*, 1976).

Los agentes organofosforados antiChE con mayor riesgo de toxicidad son líquidos altamente solubles en lípidos; otros, como el sarín, tienen altas presiones de vapor, lo que aumenta su dispersión. Los agentes menos volátiles que se usan comúnmente como insecticidas agrícolas (p. ej., diazinón, malatión) por lo general se dispersan como aerosoles o como polvos absorbidos en un material inerte de partículas muy finas. En consecuencia, los compuestos se absorben rápidamente a través de la piel y las membranas mucosas después del contacto con la humedad, por los pulmones después de la inhalación y por el tracto GI después de la ingestión (Storm *et al.*, 2000).

Con posterioridad a su absorción, la mayoría de los organofosforados se excretan casi por completo como productos de la hidrólisis en la orina. Las esterasas plasmáticas y hepáticas son responsables del hidrólisis de los ácidos fosfóricos y fosfónicos correspondientes. Sin embargo, los CYP son responsables de convertir los fosforotioatos inactivos que contienen un enlace fósforo azufre (tiono) en fosforados con un enlace fósforo oxigeno, lo que resulta en su activación. Estas enzimas también desempeñan un papel en la inactivación de ciertos agentes organofosforados, y se sabe que las diferencias alélicas afectan las tasas de metabolismo (Furlong, 2007).

Los agentes organofosforados antiChE son hidrolizados por dos familias de enzimas hepáticas: las carboxilesterasas y las paraoxonasas (A-esterasas). Estas enzimas se secretan en el plasma y eliminan o hidrolizan una gran cantidad de organofosforados escindiendo los enlaces fosfoéster, anhídrido, fosfofluoridato o cianuro de fosforilo. Los sustratos naturales de las paraoxonasas parecen ser lactonas. Además de catalizar la hidrólisis de los organofosforados, la isoenzima paraoxonasa PON1 se asocia con las lipoproteínas de alta densidad y parece desempeñar un papel en la eliminación de lípidos oxidados, ejerciendo así un efecto protector en la aterosclerosis y la inflamación (Costa *et al.*, 2013; Harel *et al.*, 2004; Mackness y Mackness, 2015). La actividad de la paraoxonasa tiene grandes variaciones entre las especies animales. Los animales jóvenes tienen deficiencia de carboxilesterasas y paraoxonasas, lo que puede explicar las toxicidades relacionadas con la edad que se observan en los animales recién nacidos y que se sospecha que sean la base de la toxicidad de los organofosforados en los humanos (Padilla *et al.*, 2004).

Las carboxilesterasas plasmáticas y hepáticas (aliesterasas) y la butirilcolinesterasa plasmática son inhibidas de forma irreversible por los organofosforados (Costa *et al.*, 2013; Lockridge, 2015); su capacidad de captación de organofosforados puede proporcionar protección parcial contra la inhibición de AChE en el sistema nervioso. Las carboxilesterasas también catalizan la hidrólisis del malatión y otros organofosforados que contienen enlaces carboxil-éster, haciéndolos menos activos o inactivos. Debido a que las carboxilesterasas son inhibidas por los organofosforados, la toxicidad resultante de la exposición simultánea a dos insecticidas organofosforados puede resultar sinérgica.

Toxicología

Alcance del problema

Los aspectos toxicológicos de los agentes antiChE tienen importancia práctica para los médicos. Además de los casos de intoxicación accidental por el uso y la producción de compuestos organofosforados como insecticidas agrícolas, estos agentes se han utilizado con frecuencia con fines homicidas y suicidas. Los organofosforados representan hasta el 80% de los ingresos hospitalarios relacionados con los pesticidas. La Organización Mundial de la Salud documenta la toxicidad de los pesticidas como un problema mundial asociado con más de 300 000 muertes al año; la mayoría de las intoxicaciones ocurren en el sudeste asiático (Eddleston y Chowdhury, 2015; Eddleston y Clark, 2011). La exposición ocupacional ocurre más comúnmente por las vías dérmica y pulmonar,

mientras que la ingestión oral es más común en los casos de intoxicación no ocupacional.

Fuentes de información

En Estados Unidos, la EPA, en virtud de evaluaciones de riesgo revisadas y de la Ley de Protección de la Calidad de los Alimentos de 1996, ha colocado varios insecticidas organofosforados, incluyendo el diazinón y el clorpirifos, en uso restringido y estado discontinuado en productos de consumo para uso doméstico y de jardinería. Una preocupación primordial se relaciona con la exposición durante el embarazo y de los lactantes y niños porque el sistema nervioso en desarrollo puede ser particularmente susceptible a algunos de estos agentes (Eaton *et al.,* 2008). El Centro Nacional de Información de Pesticidas (http://npic.orst.edu/) y la Oficina de Programas de Pesticidas de la EPA (https://www.epa.gov/pesticides) brindan revisiones continuas al estado de los pesticidas organofosforados, sus reevaluaciones de tolerancia y revisiones de las evaluaciones de riesgo a través de sus sitios web.

Intoxicación aguda

La intoxicación aguda por agentes antiChE se manifiesta por signos y síntomas muscarínicos y nicotínicos y, a excepción de los compuestos cuaternarios de baja solubilidad en lípidos, por signos atribuibles al CNS. Los efectos sistémicos aparecen minutos después de la inhalación de vapores o aerosoles, mientras que el inicio de los síntomas se retrasa después de la absorción gastrointestinal y percutánea. La duración de los síntomas tóxicos está determinada en gran medida por las propiedades del compuesto: su solubilidad en lípidos, si debe activarse para formar el oxón, la estabilidad del enlace organofosforado-AChE y si ocurrió "envejecimiento" de la enzima fosforilada.

Después de la exposición local a vapores o aerosoles, o de su inhalación, generalmente aparecen primero los efectos oculares y respiratorios. Las manifestaciones oculares incluyen marcada miosis, dolor ocular, congestión conjuntival, visión disminuida, espasmo ciliar y dolor en las cejas. Con la absorción sistémica aguda, puede ser que la miosis no sea evidente debido a la descarga simpática en respuesta a la hipotensión. Además de la rinorrea y la hiperemia del tracto respiratorio superior, las respuestas respiratorias consisten en opresión en el tórax y sibilancias causadas por la combinación de broncoconstricción y aumento de la secreción bronquial. Los síntomas gastrointestinales ocurren más temprano después de la ingestión e incluyen anorexia, náuseas y vómitos, calambres abdominales y diarrea. Con la absorción percutánea de líquido, los primeros síntomas son generalmente la sudoración localizada y las fasciculaciones musculares en las inmediaciones. La intoxicación grave se manifiesta por salivación extrema, defecación y micción involuntaria, sudoración, lagrimeo, erección del pene, bradicardia e hipotensión.

Las acciones nicotínicas en las uniones neuromusculares del músculo esquelético generalmente consisten en fatigabilidad y debilidad generalizada, contracciones involuntarias, fasciculaciones dispersas y, finalmente, debilidad intensa y parálisis. La consecuencia más grave es la parálisis de los músculos respiratorios.

Un amplio espectro de efectos de la inhibición aguda de la AChE en el CNS incluye confusión, ataxia, dificultad para hablar, pérdida de reflejos, respiración de Cheyne-Stokes, convulsiones generalizadas, coma y parálisis respiratoria central. Las acciones sobre los centros vasomotores y otros centros cardiovasculares en la médula oblonga conducen a hipotensión.

Después de una sola exposición aguda, la muerte puede ocurrir en menos de 5 minutos y hasta casi 24 horas, en dependencia de la dosis, la ruta y el agente. La causa principal de la muerte es insuficiencia respiratoria, generalmente acompañada de un componente cardiovascular secundario. Las acciones muscarínicas y nicotínicas periféricas, así como las acciones centrales, contribuyen al compromiso respiratorio; los efectos incluyen laringoespasmo, broncoconstricción, aumento de las secreciones traqueobronquiales y salivales, y compromiso del control voluntario del diafragma y los músculos intercostales. La presión arterial puede caer a niveles bajos alarmantemente, y la hipoxemia puede provocar arritmias cardiacas.

Los síntomas tardíos que aparecen después de 1-4 días y se caracterizan por una disminución persistente de la ChE y debilidad muscular intensa se denominan *síndrome intermedio* (Lotti, 2002). La neurotoxicidad retrasada y las convulsiones recurrentes también pueden ser evidentes después de una intoxicación grave (se trata más adelante en "Reactivación y disposición").

Diagnóstico y tratamiento

El diagnóstico de intoxicación grave o aguda por agentes antiChE, se realiza fácilmente a partir de los antecedentes de exposición, así como por los signos y síntomas característicos. En casos sospechosos de intoxicación aguda o crónica leve, el diagnóstico se establece generalmente mediante la determinación de la actividad de la ChE en los eritrocitos y el plasma (Storm *et al.,* 2000). Aunque estos valores varían considerablemente en la población normal, por lo general están deprimidos muy por debajo del rango normal antes de que los síntomas sean evidentes.

La atropina en dosis suficientes (descrita más adelante en este capítulo) antagoniza de manera efectiva las acciones en los sitios de receptores muscarínicos, incluido el aumento de la secreción traqueobronquial y salival, la broncoconstricción y la bradicardia. Se requieren dosis mayores para obtener concentraciones apreciables de atropina en el CNS. La atropina prácticamente no tiene efecto contra el compromiso neuromuscular periférico, que puede revertirse con 2-PAM, un reactivador de la colinesterasa.

En los casos de intoxicación moderada o grave con un agente organofosforado antiChE, la dosis recomendada de 2-PAM para los adultos es de 1-2 g, infundida lentamente por vía intravenosa. Si la debilidad no se alivia o si reaparece después de 20-60 minutos, se debe repetir la dosis. El tratamiento precoz es importante para asegurar que la oxima llegue a la AChE fosforilada mientras esta última todavía puede ser reactivada. Muchos de los alquilfosforados son extremadamente solubles en lípidos, y si se ha producido una partición extensa en la grasa corporal y se requiere desulfuración para inhibir la AChE, la toxicidad persistirá.

Las medidas generales de apoyo también son importantes, incluyendo

- terminación de la exposición, mediante la retirada del paciente o la aplicación de una máscara antigas si la atmósfera permanece contaminada, la eliminación y destrucción de la ropa contaminada, el lavado de la piel o las membranas mucosas contaminadas con abundante agua o lavado gástrico;
- mantenimiento de una vía respiratoria desbloqueada, incluida la aspiración endobronquial;
- respiración artificial; administración de O_2, de ser necesario;
- alivio de las convulsiones persistentes con diazepam (5 a 10 mg IV); y
- tratamiento del choque.

La atropina debe administrarse en dosis suficientes para cruzar la barrera hematoencefálica. Después de una inyección inicial de 2-4 mg, administrada por vía intravenosa de ser posible, de lo contrario por vía intramuscular, se deben administrar 2 mg cada 5-10 minutos hasta que los síntomas muscarínicos desaparezcan, o si reaparecen, o hasta que aparezcan signos de toxicidad por atropina. Se pueden requerir más de 200 mg el primer día. Luego se deben mantener los agentes reactivadores de la AChE y el bloqueo leve con atropina mientras los síntomas sean evidentes.

Aunque el sitio estereático fosforilado de la AChE experimenta una regeneración hidrolítica a un ritmo lento o insignificante, los agentes nucleofílicos, como la hidroxilamina (NH_2OH), ácidos hidroxámicos (RCONH-OH) y oximas (RCH=NOH), reactivan la enzima con mayor rapidez que la hidrólisis espontánea.

Froede y Wilson (1971) razonaron que la reactivación selectiva podía lograrse mediante un nucleófilo dirigido a un sitio, en el que la interacción de un nitrógeno cuaternario con el subsitio negativo del centro activo colocaría al nucleófilo en estrecha aposición al fósforo. La oxima se orienta proximalmente para ejercer un ataque nucleofílico sobre el fósforo; se forma una fosforiloxima, dejando la enzima regenerada (figura 10-2E).

Varias aldoximas *bis*-cuaternarias son aún más potentes como reactivadores para la intoxicación por insecticidas y gases neuroparalizantes; los ejemplos son obidoxima y HI-6, que se usan en Europa como antídotos (Worek y Thiermann, 2013; Steinritz *et al.,* 2016). Sin embargo, estos compuestos no cruzan la barrera hematoencefálica, lo que limita su efectividad sólo a los sitios del sistema nervioso periférico.

Algunas ACh fosforiladas pueden experimentar un proceso bastante rápido de "envejecimiento", de modo que en el transcurso de minutos u horas se vuelven completamente resistentes a los reactivadores. El envejecimiento se debe a la pérdida de un grupo alcoxilo, dejando una AChE de un monoalquil o de un monoalcoxifosforilo mucho más estable (figura 10-2D y 10-2E). Los compuestos organofosforados que contienen grupos alcoxilo terciarios, tales como el somán, son más propensos al envejecimiento que los congéneres que contienen los grupos alcoxilo secundarios o primarios. Las oximas no son eficaces para neutralizar la toxicidad de los inhibidores de éster carbamoílo que se hidrolizan más rápidamente. Como el 2-PAM tiene una actividad antiChE débil, no se recomienda para el tratamiento de sobredosis con neostigmina o fisostigmina o del envenenamiento con insecticidas carbamoilados como el carbarilo.

Reactivación y disposición

La acción reactivadora de las oximas *in vivo* es más marcada en la unión neuromuscular esquelética. Los efectos antídotos son menos llamativos

en los sitios efectores autónomos, y el grupo de amonio cuaternario restringe la entrada al CNS (Eddleston *et al.,* 2008; Eddleston y Clark, 2011).

Aunque las altas dosis o la acumulación de oximas pueden inhibir la AChE y causar bloqueo neuromuscular, éstas deben administrarse hasta que se pueda asegurar la eliminación del organofosforado ofensor. La terapia actual con antídotos para la exposición a organofosforados resultante de la guerra o el terrorismo incluye la atropina parenteral, una oxima (2-PAM, HI-6 u obidoxima) y diazepam o midazolam como anticonvulsivos (King y Aaron, 2015; Worek y Thiermann, 2013). Las oximas y sus metabolitos son eliminados fácilmente por los riñones.

Se están desarrollando butirilcolinesterasas, paraoxonasas expresadas en ADN recombinante, y fosfotriesterasas humanas con mutaciones selectas, de administración parenteral, para eliminar el organofosforado en su portal de entrada o en el plasma antes de que llegue a los sitios tisulares periféricos y centrales (Cerasoli *et al.,* 2005; Mata *et al.,* 2014; Worek *et al.,* 2014). Debido a que la eliminación mediante la butirilcolinesterasa es estequiométrica en lugar de catalítica, se requieren grandes cantidades, por lo que se busca un amplio espectro de actividades catalíticas de otras fosfoesterasas. Los neutralizadores a base de enzimas catalíticas están limitados por su lenta distribución desde los sitios intramusculares; la neutralización rápida con enzimas requiere de la administración intravenosa.

Algunos agentes antiChE organofosforados que contienen flúor (p. ej., DFP, mipafox) tienen la propiedad de inducir neurotoxicidad retardada, una propiedad que comparten con los triarilfosforados, de los cuales TOCP es el ejemplo clásico. Este síndrome inicialmente recibió amplia atención después de demostrarse que el TOCP, un adulterante del jengibre de Jamaica, había sido el responsable de la ocurrencia de un brote de miles de casos de parálisis en Estados Unidos durante la ley seca.

El cuadro clínico es el de una polineuropatía grave que se manifiesta inicialmente por alteraciones sensoriales leves, ataxia, debilidad, fatiga y espasmos musculares, reflejos tendinosos reducidos y sensibilidad a la palpación. En casos graves, la debilidad puede progresar a parálisis flácida y desgaste muscular. La recuperación puede requerir varios años y ser incompleta.

La toxicidad de esta polineuropatía tardía inducida por organofosforados no depende de la inhibición de las colinesterasas; en cambio, una esterasa distinta, llamada esterasa neurotóxica, está vinculada a las lesiones (Johnson, 1993). Esta enzima tiene especificidad para los ésteres hidrófobos, pero aún no se conocen su sustrato y función naturales (Glynn, 2006; Read *et al.,* 2009). Las miopatías que producen lesiones necróticas generalizadas y cambios en la citoestructura de la placa terminal también se observan en animales de laboratorio después de la exposición prolongada a organofosforados (De Bleecker *et al.,* 1991).

Usos terapéuticos de los inhibidores de AChE

El uso actual de los agentes antiAChE se limita a cuatro condiciones en la periferia:

- atonía del músculo liso del tracto intestinal y la vejiga urinaria;
- glaucoma;
- miastenia grave, y
- reversión de la parálisis producida por fármacos bloqueadores neuromusculares competitivos.

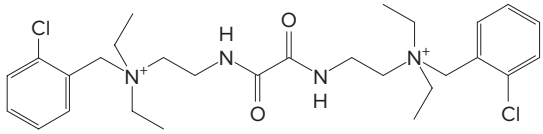
Los inhibidores de ChE de acción prolongada e hidrófobos son los únicos inhibidores con eficacia bien documentada, aunque limitada, en el tratamiento de los síntomas de demencia de la enfermedad de Alzheimer. La fisostigmina, con su acción de duración más corta, se usa para tratar la intoxicación por atropina y varios medicamentos con efectos secundarios anticolinérgicos (discutidos más adelante en el capítulo); también está indicada para el tratamiento del síndrome de Friedreich y otras ataxias heredadas. El edrofonio se ha usado para poner fin a los ataques de taquicardia supraventricular paroxística.

Agentes terapéuticos disponibles

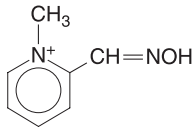
Los compuestos aquí descritos son los que se usan comúnmente en Estados Unidos como fármacos antiChE y reactivadores de la ChE. Las preparaciones utilizadas únicamente con fines oftálmicos se describen en el capítulo 69. Las dosis convencionales y las vías de administración se proporcionan en el análisis posterior de las aplicaciones terapéuticas.

El salicilato de fisostigmina está disponible para inyección. También están disponibles la pomada oftálmica de sulfato de fisostigmina y la solución oftálmica de salicilato de fisostigmina. El bromuro de piridostigmina está disponible para uso oral o parenteral. Hay disponibilidad de bromuro de neostigmina para uso oral. El metilsulfato de neostigmina se comercializa para inyección parenteral. El cloruro de ambenonio está disponible para uso oral. La *tacrina*, el donepezilo, la rivastigmina y la galantamina han sido aprobados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

El cloruro de pralidoxima es el único reactivador de AChE actualmente disponible en Estados Unidos, y se puede obtener en una formulación parenteral. HI-6 está disponible en varios países europeos y del Cercano Oriente.



AMBENONIO



PRALIDOXIMA (2-PAM)

Íleo paralítico y atonía de la vejiga urinaria

En el tratamiento tanto del íleo paralítico como de la atonía de la vejiga urinaria, generalmente se prefiere la neostigmina entre los agentes antiChE. Los agonistas muscarínicos de acción directa (véase capítulo 9) se emplean para estos mismos fines.

La neostigmina se usa para el alivio de la distensión abdominal y la pseudoobstrucción colónica aguda derivada de una variedad de causas médicas y quirúrgicas (Ponec *et al.,* 1999). La dosis subcutánea habitual de metilsulfato de neostigmina para el íleo paralítico posoperatorio es de 0.5 mg, según sea necesario. La actividad peristáltica comienza 10-30 minutos después de la administración parenteral, mientras que se requieren 2-4 h después de la administración oral de bromuro de neostigmina (15-30 mg). Puede ser necesario ayudar a la evacuación con un pequeño enema bajo o la aplicación de gas con un tubo rectal.

Cuando se usa neostigmina para el tratamiento de la atonía del músculo detrusor de la vejiga urinaria, se alivia la disuria posoperatoria. El medicamento se usa en dosis y formas similares a las del manejo del íleo paralítico. La neostigmina no debe usarse cuando el intestino o la vejiga urinaria esta obstruido, en presencia de peritonitis, si la viabilidad del intestino es dudosa, o cuando la disfunción intestinal es consecuencia de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Glaucoma y otras indicaciones oftalmológicas

El glaucoma es una enfermedad compleja que se caracteriza por un aumento en la presión intraocular que, si es suficientemente alta y persistente, daña el disco óptico en la unión del nervio óptico y la retina, pudiendo originar ceguera irreversible. De los tres tipos de glaucoma primario, secundario y congénito los agentes antiAChE son valiosos en el tratamiento del primario, así como de ciertas categorías del tipo secundario (p. ej, glaucoma afáquico, después de la extracción de cataratas); el glaucoma congénito raras veces responde a otra terapia que no sea la cirugía. En base a la configuración del ángulo de la cámara anterior donde se reabsorbe el humor acuoso, el glaucoma primario se subdivide en dos tipos: de ángulo estrecho (congestivo agudo) y de ángulo ancho (simple crónico).

El glaucoma de ángulo estrecho es casi siempre una emergencia médica en la que las drogas son esenciales para controlar el ataque agudo, pero el tratamiento a largo plazo suele ser quirúrgico (p. ej., iridectomía periférica o completa). El glaucoma de ángulo ancho, por otro lado, tiene un comienzo gradual e insidioso y generalmente no es susceptible de mejora quirúrgica; en este tipo, el control de la presión intraocular por lo general depende de la terapia medicamentosa continua.

Debido a que los agonistas colinérgicos y los inhibidores del ChE también bloquean la acomodación e inducen miopía, estos agentes producen borrosidad transitoria de la visión lejana, agudeza visual limitada en condiciones de poca iluminación y pérdida de visión en el margen cuando se instilan en el ojo. El compromiso de la visión disminuye con la adminis-

tración a largo plazo de los agonistas colinérgicos y los agentes antiChE. Sin embargo, otros agentes que no tienen estos efectos secundarios, como los análogos de prostaglandinas, los antagonistas del receptor β-adrenérgico y los inhibidores de la anhidrasa carbónica, se han convertido en las principales terapias tópicas para el glaucoma de ángulo abierto. Los inhibidores de la AChE se reservan para las afecciones crónicas cuando los pacientes se vuelven refractarios a los agentes mencionados. El tratamiento tópico con inhibidores del ChE de acción prolongada, como el ecotiofato, da lugar a los síntomas característicos de la inhibición sistémica del ChE. (Para una descripción completa del uso de agentes antiChE en la terapia ocular, consúltese el capítulo 69).

Miastenia grave

La miastenia grave es una enfermedad neuromuscular de etiología genética compleja caracterizada por exacerbaciones y remisiones de debilidad y marcada fatigabilidad del músculo esquelético (Drachman, 1994; Renton *et al.,* 2015).

La importancia relativa de los defectos preuniones y posuniones en la miastenia grave era desconocida hasta que Patrick y Lindstrom (1973) descubrieron que los conejos inmunizados con receptor nicotínico desarrollaban lentamente debilidad muscular y dificultades respiratorias semejantes a los síntomas de la miastenia grave. Este modelo animal provocó una intensa investigación sobre si la enfermedad natural representaba una respuesta autoinmune dirigida hacia el receptor ACh. Los anticuerpos antirreceptores son detectables en el suero del 90% de los pacientes con la enfermedad, aunque el estado clínico del paciente no se correlaciona precisamente con los títulos de anticuerpos (Drachman, 1994). Las secuencias y la ubicación estructural en la subunidad α_1 que constituye la región inmunogénica principal están bien definidas (Lindstrom, 2008).

La imagen que surge es que la miastenia grave es causada por una respuesta autoinmune principalmente al receptor ACh en la placa final posunión. Estos anticuerpos reducen el número de receptores detectables ya sea mediante ensayos de fijación de la neurotoxina α de serpiente (Fambrough *et al.,* 1973) o por mediciones electrofisiológicas de la sensibilidad de ACh (Drachman, 1994). Los complejos inmunes conjuntamente con marcadas anomalías ultraestructurales aparecen en la hendidura sináptica y aumentan la degradación del receptor a través de la lisis mediada por complemento en la placa terminal.

En un subgrupo de alrededor del 10% de los pacientes que presentan un síndrome miasténico, la debilidad muscular tiene una base congénita más que autoinmune. La caracterización de las bases bioquímicas y genéticas de la condición congénita ha demostrado mutaciones en el receptor de ACh que afectan la unión al ligando, la cinética y la duración de la apertura del canal; la biosíntesis del receptor; y la ubicación sináptica de los receptores (Engel *et al.,* 2012; Sine y Engel, 2006). Otras mutaciones ocurren como deficiencia en la forma de la AChE que contiene la unidad final tipo colágeno de los transportadores presinápticos implicados en la captación de la colina y en el almacenamiento vesicular de la ACh. En este grupo de pacientes, la identificación de la mutación es esencial para determinar si se justifica un tratamiento farmacológico específico.

Diagnóstico

Aunque el diagnóstico de la miastenia grave autoinmune generalmente se puede hacer a partir de los antecedentes, los signos y los síntomas, su diferenciación de ciertas enfermedades neuromusculares neurasténicas, infecciosas, endocrinas, congénitas, neoplásicas y degenerativas puede ser un desafío. Sin embargo, en la miastenia grave autoinmune, las deficiencias antes mencionadas y el aumento de la fuerza muscular se pueden mejorar de manera espectacular con la medicación antiChE. La prueba de edrofonio para el diagnóstico inicial se basa en estas respuestas. La prueba de edrofonio se realiza por inyección intravenosa rápida de 2 mg de cloruro de edrofonio, seguida de 8 mg adicionales 45 segundos más tarde si la primera dosis no surte efecto. Una respuesta positiva consiste en una breve mejoría de la fuerza, sin acompañamiento de fasciculación lingual (que generalmente ocurre en pacientes sin miastenia).

Una dosis excesiva de un medicamento antiChE provoca una crisis colinérgica. La condición se caracteriza por la debilidad resultante de la despolarización generalizada de la placa terminal motora; otras características son el resultado de la sobreestimulación de los receptores muscarínicos. La debilidad resultante del bloqueo de la despolarización puede parecerse a la debilidad miasténica, que se manifiesta cuando la medicación antiChE es insuficiente. La distinción tiene una importancia práctica obvia porque la primera se trata mediante retención, y la segunda por administración, del agente antiChE. La detección de anticuerpos antirreceptores en biopsias musculares o en plasma se usa ampliamente ahora para establecer el diagnóstico.

Tratamiento de la miastenia grave

La piridostigmina, la neostigmina y el ambenonio son los medicamentos estándares antiChE utilizados en el tratamiento sintomático de la miastenia grave. Todos pueden aumentar la respuesta del músculo miasténico a los impulsos nerviosos repetitivos, principalmente mediante la preservación de la ACh endógena. Después de la inhibición de la AChE, los receptores en un área de sección transversal mayor de la placa terminal están expuestos presumiblemente a concentraciones de ACh que son suficientes para la apertura del canal y la producción de un potencial de placa terminal postsináptica.

Las exacerbaciones y las remisiones impredecibles del estado miasténico pueden requerir un ajuste de la dosis. La piridostigmina está disponible en comprimidos de liberación sostenida que contienen un total de 180 mg, de los cuales 60 mg se liberan inmediatamente y 120 mg se liberan en el transcurso de varias horas; esta preparación es útil para mantener a los pacientes durante periodos de 6-8 horas, pero debe limitarse su uso a la hora de acostarse. Los efectos secundarios muscarínicos cardiovasculares y gastrointestinales de los agentes antiChE generalmente pueden controlarse con atropina u otros fármacos anticolinérgicos (véase capítulo 9). Sin embargo, estos fármacos anticolinérgicos enmascaran muchos efectos secundarios de una dosis excesiva de un agente antiChE. En la mayoría de los pacientes, la tolerancia se desarrolla eventualmente a efectos muscarínicos. Varias drogas, incluyendo los agentes curariformes y ciertos antibióticos y anestésicos generales, afectan la transmisión neuromuscular (véase capítulo 11); su administración a pacientes con miastenia grave requiere un ajuste adecuado de la dosis antiChE y otras precauciones.

Otras medidas terapéuticas constituyen elementos esenciales en el manejo de esta enfermedad. Los glucocorticoides promueven la mejoría clínica en un alto porcentaje de los pacientes. Sin embargo, cuando el tratamiento con esteroides se mantiene durante periodos prolongados, puede producirse una alta incidencia de efectos secundarios (véase capítulo 46). El inicio del tratamiento con esteroides aumenta la debilidad muscular; sin embargo, a medida que el paciente mejora con la administración continua de esteroides, se pueden reducir las dosis de fármacos antiChE (Drachman, 1994). Otros agentes inmunosupresores, como la azatioprina, la ciclosporina y la ciclofosfamida en dosis altas (Drachman *et al.,* 2008), también han sido beneficiosos en los casos más refractarios (véase capítulo 35). La timectomía debe considerarse en la miastenia asociada a un timoma o cuando la enfermedad no es controlada adecuadamente por los agentes antiChE y los esteroides. Debido a que el timo contiene células mioides con receptores nicotínicos (Schluep *et al.,* 1987), y un porcentaje predominante de los pacientes tiene anomalías tímicas, el timo puede ser responsable de la patogénesis inicial, y también es la fuente de células T cooperadoras autorreactivas.

Enfermedad de Alzheimer

Se ha observado una deficiencia de neuronas colinérgicas intactas, particularmente las que se extienden desde las áreas subcorticales, como el núcleo basal, en pacientes con demencia progresiva tipo Alzheimer (véase capítulo 18). Usando una razón de ser similar a la de otras enfermedades degenerativas del CNS, se ha investigado la terapia para aumentar las concentraciones de colinérgicos y otros neurotransmisores en el CNS.

En 1993, la FDA aprobó la tacrina (tetrahidroaminoacridina) para su uso en la enfermedad de Alzheimer leve a moderada, pero una alta incidencia de aminotransferasa de alanina potenciada y hepatotoxicidad limitó la utilidad de este medicamento.

Posteriormente, se aprobó el uso clínico del donepezilo que se ha convertido en el principal agente de tratamiento en varios países (Lee *et al.,* 2015).

Al principio, en condiciones leves a moderadas, se administran dosis de 5 mg diariamente, y si se tolera, las dosis se incrementan a 10 mg. Recientes ensayos clínicos en la enfermedad de Alzheimer moderada a grave han confirmado beneficios para una forma de liberación sostenida de 23 mg/d. La mayoría de los estudios se realizan para periodos de 24 semanas, aunque los periodos de tratamiento se han extendido, ampliando generalmente la línea base del tratamiento, pero sin mejoría adicional o disminución después de los seis meses. Los efectos secundarios adversos se han atribuido a la estimulación colinérgica periférica excesiva e incluyen nasofaringitis, diarrea, náuseas y vómitos. Se ha reportado la ocurrencia de rabdomiólisis que requiere la interrupción del medicamento. El cotratamiento con memantina no produjo mejoría significativa con respecto al tratamiento con donepezilo a dosis más altas (Howard *et al.,* 2012).

La rivastigmina, un inhibidor carbamilante más soluble en lípidos y de acción más prolongada, está aprobada para su uso en Estados Unidos y Europa, tanto en forma oral como en parches para la piel. Aunque tiene efectos secundarios similares a otros inhibidores de la colinesterasa, se ha reportado que la rivastigmina ha mostrado una mayor incidencia de

muertes que otros inhibidores de la colinesterasa utilizados en la demencia de Alzheimer (Ali *et al.,* 2015). No se ha determinado si el aumento se relaciona con el mal uso de la forma de administración transdérmica. La galantamina es otro agente aprobado por la FDA para la demencia de Alzheimer, que actúa como inhibidor de AChE reversible con un perfil de efectos secundarios similar al del donepezilo.

Estos tres inhibidores de la colinesterasa, que tienen la afinidad e hidrofobicidad necesarias para cruzar la barrera hematoencefálica y exhiben una acción de duración prolongada, junto con un transmisor imitador de aminoácidos excitadores, memantina, constituyen los modos actuales de terapia. Estos agentes no son modificadores de la enfermedad y carecen de acciones bien documentadas sobre la patología de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, la mayor parte de la evidencia indica que desaceleran la disminución de la función cognitiva y la manifestación del comportamiento durante intervalos de tiempo limitados (véase capítulo 18). Los síntomas asociados, como la depresión, pueden retrasarse preferencialmente (Lu *et al.*, 2009). Los esfuerzos actuales de la investigación clínica están dirigidos a acciones sinérgicas para detener los procesos inflamatorios o la neurodegeneración y combinar la inhibición de la colinesterasa con la modulación selectiva del receptor colinérgico.

Profilaxis en el envenenamiento con inhibidores de la colinesterasa

Los estudios en animales de laboratorio han demostrado que el pretratamiento con piridostigmina reduce la incapacitación y la mortalidad asociadas con la intoxicación por agentes neuroparalizantes, en particular para agentes como el somán que muestran un rápido envejecimiento. La primera administración a gran escala de piridostigmina a humanos ocurrió en 1990 en previsión de ataques con agentes neurotóxicos en la primera Guerra del Golfo. En una dosis oral de 30 mg cada 8 h, la incidencia de efectos secundarios fue de alrededor del 1%; menos del 0.1% de los sujetos tuvieron respuestas suficientes para justificar la suspensión del fármaco en el contexto de una acción militar (Keeler *et al.,* 1991). El seguimiento a largo plazo indica que los veteranos de la Guerra del Golfo que recibieron piridostigmina mostraron una baja incidencia de síndrome neurológico, ahora denominado *síndrome de la Guerra del Golfo Pérsico,* que se caracteriza por alteraciones de la cognición, ataxia, confusión, mioneuropatía, adenopatía, debilidad e incontinencia (Haley *et al.,* 1997).

La polémica todavía rodea la base del síndrome o enfermedad de la Guerra del Golfo, a pesar de los múltiples informes y revisiones del Departamento de Asuntos de Veteranos en Estados Unidos en 2008 y 2010, y del Instituto de Medicina (Comité de Guerra del Golfo y Salud, 2013; Instituto de Medicina, 2013). Aunque se han descartado varios orígenes del síndrome, como la administración de piridostigmina, la constelación de síntomas refleja una interacción de tóxicos químicos y factores psicológicos, que abarca el uso generalizado de pesticidas y la exposición al bombardeo de demolición posguerra de los polvorines que probablemente contienen agentes de guerra química (sarín y mostazas). Los factores psicológicos, que surgen como trastornos de estrés postraumático, se han documentado en guerras prolongadas desde principios del siglo XX.

Intoxicación por drogas anticolinérgicas

Además de la atropina y otros agentes muscarínicos, muchas otras drogas, como las fenotiazinas, antihistamínicos y antidepresivos tricíclicos, tienen actividad anticolinérgica central y periférica. La fisostigmina es potencialmente útil para revertir el síndrome anticolinérgico central producido por sobredosis o una reacción inusual a estos fármacos (Nilsson, 1982). Si bien se ha documentado la efectividad de la fisostigmina para revertir los efectos secundarios anticolinérgicos, la misma no revierte otros efectos tóxicos de los antidepresivos tricíclicos y las fenotiazinas (véanse capítulos 15 y 16), tales como los déficits de conducción intraventricular y las arritmias ventriculares. Además, la fisostigmina puede precipitar las convulsiones; por tanto, su beneficio potencial generalmente pequeño debe sopesarse con este riesgo. El uso de agentes antiChE para revertir los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares competitivos se analiza en el capítulo 11.

Bibliografía

Ali TB, *et al.* Adverse effects of cholinesterase inhibitors in dementia, according to pharmacovigilance data of the United States and Canada. *PLoS One* **2015**;*10*:e0144337.

Bourne Y, *et al.* Acetylcholinesterase inhibition by fasciculin: crystal structure of the complex. *Cell;***1995**, *83*:493–506.

Burkhart CG. Relationship of treatment resistant head lice to the safety and efficacy of pediculicides. *Mayo Clin Proc* **2004**;*79*:661–666.

Camp S, *et al.* Acetylcholinesterase expression in muscle is specifically controlled by a promoter selective enhancesome in the first intron. *J Neurosci* **2008**; *28*:2459–2470.

Centers for Disease Control and Prevention. Head lice: treatment. 2015. http://www.cdc.gov/parasites/lice/head/treatment.html. Accessed March 12, 2016.

Cerasoli DM, *et al. In vitro* and *in vivo* characterization of recombinant human butyrylcholinesterase (Protexia) as a potential nerve agent scavenger. *Chem Biol Interactions* **2005**;*157–158*:363–365.

Cohan SL, *et al.* The pharmacokinetics of pyridostigmine. Neurology **1976**;*26*:536–539.

Committee on Gulf War and Health Reports, *Update of Health Effects of Serving in the Gulf War and Treatment of Chronic Multi-symptom Illness.* National Academies Press, Washington, DC., **2013**.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes anticolinesterásicos*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Toxicidad mayor y perlas clínicas
Inhibidores reversibles no covalentes		
Edrofonio Tacrina Donepezilo Propidio Fasciculina Galantamina	• El edrofonio se puede utilizar para diagnosticar la miastenia grave • La tacrina, donepezilo y galantamina son utilizados para la enfermedad de Alzheimer	• Edrofonio y tacrina: se unen de forma reversible al subsitio de colina cerca de Trp86 y Glu202 • El edrofonio tiene una acción de corta duración debido a la rápida eliminación renal; los efectos se limitan al sistema nervioso periférico • Donepezilo y tacrina: mayor afinidad por AChE, más hidrófoba, puede cruzar BBB • Tacrina: alta incidencia de hepatotoxicidad • Donepezilo se une con mayor afinidad al desfiladero central activo de AChE • Propidio y fasciculina: unen sitio aniónico periférico en AChE
Inhibidores de carbamato		
Inhibidores "reversibles" del carbamato Fisostigmina Neostigmina Piridostigmina Ambenonio Rivastigmina	• La piridostigmina, la neostigmina y el ambenonio se usan para el tratamiento de la miastenia grave • La neostigmina se usa para el íleo paralítico y la atonía de la vejiga urinaria • Rivastigmina, una alternativa muy soluble en lípidos para tratar la enfermedad de Alzheimer • Piridostigmina utilizada profilácticamente en ataques con gas neuroparalizante	• Fármaco con enlace éster carbamoílo: los sustratos AChE que bloquean por carbamilación de la serina del centro activo AChE, se hidrolizan lentamente; considerados como bloqueadores de hemisustrato • La neostigmina y la piridostigmina se absorben poco después de la administración oral • Piridostigmina: disponible en tabletas de liberación sostenida; dosis oral mucho más alta que la dosis parenteral • La rivastigmina puede atravesar la BBB, tiene una acción de mayor duración y está disponible en formulaciones orales y parches epidérmicos

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes anticolinesterásicos (continuación)*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Toxicidad mayor y perlas clínicas
Inhibidores de carbamato		
Insecticidas de carbamato Carbarilo Propoxur Aldicarb	• Insecticidas de jardín	• Los síntomas de intoxicación se asemejan a los de los organofosforados, pero se revierten más fácilmente y son menos tóxicos
Organofosforados		
Ecotiofato	• Tratamiento del glaucoma	• Goteo local en el ojo • Estable en solución acuosa
Agentes neuroparalizantes DFP Tabun Sarín Soman Ciclosarín VX	• Los alquilfosfatos son las toxinas sintéticas más potentes • Reaccionan covalentemente con la serina del sitio activo • Inactivadores potentes e irreversibles de la ChE • Uso documentado reciente en terrorismo	• Forma un conjugado estable con la serina del sitio activo mediante fosforilación/fosfonilación • Hidrolizado por carboxiesterasas y paraoxonasas hepáticas • Bajo MW, hidrofóbico, penetra rápidamente en el CNS por inhalación pulmonar • Tabun, sarín y ciclosarín son "gases neuroparalizantes" volátiles y extremadamente tóxicos • VX se absorbe a través de la piel, tiene un inicio más lento, pero alta toxicidad • 2-PAM y aldoximas relacionados se usan para reactivar conjugados de organofosfato-ChE • La resistencia a la reactivación de organofosforados-AChE se mejora a través del "envejecimiento" que resulta de la pérdida de un grupo alquilo
Pesticidas Paratión Metilparatión Malatión Diazonin Clorpirifos	• Insecticidas principalmente agrícolas • Malatión se usa tópicamente en el tratamiento de la pediculosis en casos de resistencia a la permetrina • La dosis letal de malatión en mamíferos es de 1 g/kg • El diazinón y el clorpirifos se usan ampliamente en la agricultura	• El metabolismo de estos pesticidas en el oxón correspondiente confiere actividad y toxicidad a los pesticidas, una tasa más rápida en los insectos • Malatión: neutralizado por carboxilesterasas plasmáticas, una reacción de desintoxicación que es más rápida en mamíferos y aves que en insectos, lo que proporciona un mayor margen de seguridad
Terapia de antídotos para la exposición a organofosforados		
Reactivadores de colinesterasa 2-PAM HI-6 Obidoxima	• Reactivadores cuaternarios de piridinio de aldoxima indicados para intoxicación por insecticidas y gases neuroparalizantes • Agentes mejorados en el desarrollo	• Reactiva el conjugado organofosforado-AChE atacando el fósforo conjugado para formar la fosfo-oxima y regenerar la enzima activa • La dosis se infunde por vía intravenosa o intramuscular con autoinyector; la dosificación debe repetirse con frecuencia • El tratamiento precoz ayuda a asegurar que la oxima llegue a la enzima fosforilada antes de completar el "envejecimiento" • Los reactivadores no cruzan la barrera hematoencefálica y no reactivan el AChE del CNS
Agentes anticolinérgicos Atropina	• Bloquea los síntomas mediados por receptores muscarínicos	• Se administra por vía parenteral en dosis de 2 a 4 mg a intervalos cortos (pocos minutos) hasta que desaparecen los síntomas muscarínicos
Benzodiacepinas Diazepam Midazolam	• Minimiza las convulsiones y la toxicidad neuronal asociada	• Administrado por vía parenteral después de la exposición

Costa LG, *et al.* Paraoxonase 1 (PON1) as a genetic determinant of susceptibility to organophosphate toxicity. *Toxicology* **2013**;*307*:115–122.

Council on Foreign Relations. UN report on chemical weapons use in Syria. **2013**. http://www.cfr.org/syria/un-report-chemical-weapons-use-syria/p31404. Accessed March 12, 2016.

Cummings JL. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **2004**; *351*:56–67.

Cygler M, *et al.* Relationship between sequence conservation and three dimensional structures in a large family of esterases, lipases and related proteins. *Protein Sci* **1993**; 2:366–382.

De Bleecker J, *et al.* Histological and histochemical study of paraoxon myopathy in the rat. *Acta Neurol Belg* **1991**;*91*:255–270.

Dobbertin A, *et al.* Targeting acetylcholinesterase in neurons: a dual processing function for the proline-rich membrane anchor and the attachment domain of the catalytic subunit. *J Neurosci* **2009**;*29*:4519–4530

Dolgin E. Syrian gas attack reinforces need for better antisarin drugs. *Nat Med* **2013**;19:1194–1195.

Drachman DB.Myasthenia gravis. N Engl J Med **1994**; *330*:1797–1810.

Drachman DB, *et al.* Robooting the immune system with high-dose cyclophosphamide for treatment of refractory myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* **2008**;*1132*:305–314.

Eaton DL, *et al.* Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment *Clin Rev Toxicol* **2008**;*38*:1–125.

Eddleston M, Chowdhury FR. Pharmacological treatment of organophosphorus insecticide poisoning: the old and the (possible) new. *Brit J Clin Pharm* **2015**;*81*:462–470.

Eddleston M, Clark R. Insecticides: organophosphorus compounds and carbamates. In Nelson LS (ed.). *Gold frank's Toxicologic Emergencies*. New York: McGraw-Hill Medical;**2011**. p. 150–166.

Engel AG, *et al.* New horizons for congenital myasthenic syndromes. *Ann N Y Acad Sci* **2012**;*1275*:54–62.

Fambrough DM, *et al.* Neuromuscular junction in myasthenia gravis: decreased acetylcholine receptors. *Science* **1973**; *182*:293–295.

Froede HC, Wilson IB. Acetylcholinesterase. In Boyer PD (ed.) *The Enzymes*, vol. 5. New York: Academic Press; **1971**. p. 87–114.

Furlong CE. Genetic variability in the cytochrome P450–paraoxonase 1 pathway for detoxication of organophosphorus compounds. *J Biochem Molec Toxicol* **2007**;*21*:197–205.

Gallo MA, Lawryk NJ. Organic phosphorus pesticides. In Hayes WJ Jr, Laws ER Jr (eds.). *Handbook of Pesticide Toxicology*, vol.2. San Diego: Academic Press, CA; **1991**. p. 917–1123.

Giacobini E. Cholinesterase inhibitors: from the Calabar bean to Alzheimer's therapy. In Giacobini E (ed.). *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz; **2000**. p. 181–227.

Glynn P. A mechanism for organophosphate-induced delayed neuropathy. *Toxicol Lett* **2006**;*162*:94–97.

Haley RW, *et al*. Is there a Gulf War syndrome? JAMA **1997**; *277*: 215–222.
Harel M, *et al.* Structure and evolution of the serum paraoxonase family of detoxifying and anti-atherosclerotic enzymes. *Nat Struct Mol Biol* **2004**; *11*:412–419.
Holmstedt B. Cholinesterase inhibitors: an introduction. In Giacobini E (ed.). *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz; **2000**. p. 1–8.
Institute of Medicine (National Academy of Science–USA) *Gulf War and Health*, vol. 2. Washington, DC: National Academies Press; **2013**.
Howard R, *et al.* Donepezil and memantine for moderate to severe Alzheimer's disease. *N Eng J Med* **2012**;*366*:893–903.
Jennings LL, *et al.* Direct analysis of the kinetic profiles of organophosphate acetylcholinesterase adducts by MALDI-TOF mass spectrometry. *Biochemistry* **2003**;*42*:11083–11091.
Johnson MK. Symposium introduction: retrospect and prospects for neuropathy target esterase (NTE) and the delayed polyneuropathy (OPIDP) induced by some organophosphorus esters. *Chem Biol Interact* **1993**; *87*:339–346.
Karczmar AG. History of the research with anticholinesterase agents. In Karczmar AG (ed.) *Anticholinesterase Agents*, vol. 1. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics, section* 13. Oxford, UK: Pergamon Press; **1970**. p. 1–44.
Keeler JR, *et al.* Pyridostigmine used as a nerve agent pretreatment under wartime conditions. JAMA **1991**;*266*:693–695.
King AM, Aaron CK. Organophosphate and carbamate poisoning. *Emerg Med Clin* N Am **2015**;*33*:133–151.
Lee J-H, *et al.* Donepezil across the spectrum of Alzheimer's disease: dose optimization and clinical relevance. *Acta Neurol Scand* **2015**;*131*: 259–267.
Lindstrom JM. Myasthenia gravis and the tops and bottoms of AChRs-antigenic structure of the MIR and specific immuno-suppression of EAMG using AChR cytoplasmic domains. *Ann N Y Acad Sci* **2008**;*1132*: 29–41.
Lockridge O. Review of human butyrylcholinesterase structure, function genetic variants history of use in the clinic and potential therapeutic uses. *Pharmacol Ther* **2015**;*148*:34–46.
Lockridge O, *et al.* Complete amino acid sequence of human serum cholinesterase. *J Biol Chem* **1987**;*262*:549–557.
Lotti M. Low-level exposures to organophosphorus esters and peripheral nerve function. *Muscle Nerve* **2002**;*25*:492–504
Lu PH, *et al.* Donepezil delays progression of A.D. in MCI subjects with depressive symptoms. *Neurology* **2009**;*72*:2115–2212.
Mackness M, Mackness B. Human paraoxonase 1 (PON 1): gene structure and expression, promiscuous acitivties and multiple physiological roles. *Gene* **2015**;*567*:12–21.
Massoulié J. Molecular forms and anchoring of acetylcholinesterase. In Giacobini E (ed.). *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz; **2000**. p. 81–103.
Mata DG, *et al.* Investigation of evolved paraoxonase-1 variants for prevention of organophosphate pesticide compound introxication. *J Pharmacol Exp Ther* **2014**; *349*:549–558.
Nilsson E. Physostigmine treatment in various drug-induced intoxications. *Ann Clin Res* **1982**;*14*:165–172.
Nozaki H, Aikawa N. Sarin poisoning in Tokyo subway. Lancet **1995**; *346*:1446–1447.
Padilla S, *et al.* Further assessment of an in vitro screen that may help identify organophosphate insecticides that are more acutely toxic to the young. *J Toxicol Environ Health* **2004**;*67*:1477–1489.
Patrick J, Lindstrom J. Autoimmune response to acetylcholine receptor. *Science* **1973**;*180*:871–872.
Ponec RJ, *et al.* Neostigmine for the treatment of acute colonic pseudo-obstruction. *N Engl J Med* **1999**;*341*:137–141.
Read DJ, *et al.* Neuropathy target esterase is required for adult vertebrate axon maintenance. *J Neurosci* **2009**;*29*:11594–11600.
Reiner E, Radić Z. Mechanism of action of cholinesterase inhibitors. In Giacobini E (ed.). *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors.* London: Martin Dunitz; **2000**. p. 103–120.
Renton AE, *et al*. A genome-wide association study of myasthenia grave. *JAMA Neurol* **2015**;*72*:394–404.
Rosenberry TL. Acetylcholinesterase. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol* **1975**;*43*:103–218.
Schluep M, *et al.* Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells *in situ*: an immunohistological study. *Ann Neurol* **1987**;*22*:212–222.
Schumacher M, *et al.* Primary structure of Torpedo californica acetylcholinesterase deduced from its cDNA sequence. *Nature* **1986**;*319*: 407–409.
Silman I, Sussman JL. Structural studies on acetylcholinesterase. In Giacobini E (ed.). *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz; **2000**. p. 9–26.
Sine SM, Engel AG. Recent advances in Cys-loop receptor structure and function. *Nature* (London) **2006**;*440*:448–455.
Steinritz D *et al.* Repetitive obidoxime treatment induced increase of red blood cell acetylcholinesterase activity even in a late phase of a severe methamidophos poisoning: A case report. *Toxicol Lett* **2016**;*244*: 121–123.
Storm JE, *et al.* Occupational exposure limits for 30 organophosphate pesticides based on inhibition of red blood cell acetylcholinesterase. *Toxicology* **2000**;*150*:1–29.
Sussman JL, *et al.* Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein. *Science* **1991**; *253*:872–879.
Taylor P, *et al.* The genes encoding the chlinesterases: structure, evolutionary relationships and regulation of their expression. In Giacobini E (ed.). *Cholinesterases and Cholinesterase Inhibitors*. London: Martin Dunitz; **2000**. p. 63–80.
Taylor P, Radic Z. The cholinesterases: from genes to proteins. *Ann Rev Pharmacol* **1994**;*34*:281–320.
Worek F, et al. Post-exposure treatment of VX poisoned guinea pigs with engineered phosphotriesterase mutant: a proof-of-concept study. *Toxicology Lett* **2014**;*231*:45–54.
Worek F, Wille T, *et al.* Toxicology of organophosphorus compounds in view of an increasing terrorist threat. *Arch Toxicol* **2016**;*90*:2131–2145.
Xie W, *et al.* Postnatal development delay and supersensitivity to organophosphate in gene-targeted mice lacking acetylcholinesterase. *J Pharmacol Exp Ther* **2000**; *293*:892–902.

Capítulo 11

La nicotina y los agentes que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autonómicos

Ryan E. Hibbs y Alexander C. Zambon

RECEPTOR NICOTÍNICO DE LA ACETILCOLINA
- Perspectiva
- Estructura de los receptores nicotínicos

TRANSMISIÓN EN LA UNIÓN NEUROMUSCULAR
- Agentes de bloqueo neuromuscular
- Farmacología clínica

NEUROTRANSMISIÓN GANGLIONAR
- El receptor nicotínico neuronal y los potenciales postsinápticos
- Agentes estimulantes ganglionares
- Agentes de bloqueo ganglionar

ADICCIÓN A LA NICOTINA Y DEJAR DE FUMAR
- Terapia de reemplazo de la nicotina
- Vareniclina
- Citisina

Receptor nicotínico de la acetilcolina

El receptor nicotínico de ACh media la neurotransmisión postsináptica en la unión neuromuscular y en los ganglios autónomos periféricos y en el sistema nervioso central, modula en gran medida la liberación de neurotransmisores de los sitios presinápticos. El receptor se llama *receptor ACh nicotínico* porque tanto el alcaloide nicotina como el neurotransmisor ACh pueden estimular el receptor. Distintos subtipos de receptores nicotínicos existen en la unión neuromuscular (N_m, *neuromuscular junction*), en los ganglios autónomos y en el CNS (la forma neuronal, N_n). La unión de ACh al receptor de ACh nicotínico inicia un EPP, en el músculo o un EPSP en los ganglios periféricos, al mediar directamente, el influjo de cationes en la célula postsináptica (véase capítulo 8).

Perspectiva

Los estudios clásicos de las acciones del curare y la nicotina definieron el concepto del receptor de ACh nicotínico hace más de un siglo y lo convirtieron en el receptor farmacológico prototípico. Los receptores nicotínicos se aislaron y caracterizaron, al aprovechar las estructuras especializadas que han evolucionado para mediar la neurotransmisión colinérgica y las toxinas naturales que bloquean la actividad motora. Estos logros representan hitos en el desarrollo de la farmacología molecular.

La neurotransmisión colinérgica media la actividad motora en vertebrados y mamíferos marinos, y un gran número de toxinas peptídicas, terpinoides y alcaloides que bloquean los receptores nicotínicos han evolucionado para mejorar la depredación o proteger las especies vegetales y animales de la depredación (Taylor *et al.*, 2007). Entre estas toxinas se encuentran las toxinas α: péptidos de, aproximadamente, 7 kDa de los venenos del krait, *Bungarus multicinctus* y de variedades de la cobra, *Naja naja*. Estas toxinas inhiben, con gran potencia, la transmisión neuromuscular, son radiomarcadas fácilmente, y proporcionan sondas óptimas para el receptor nicotínico.

Los órganos eléctricos de las especies acuáticas de *Electrophorus* y *Torpedo* proporcionan fuentes ricas del receptor nicotínico; hasta 40% de la superficie de la membrana del órgano eléctrico es excitable y contiene receptores colinérgicos, en contraste con el músculo esquelético vertebrado, en el que las placas motoras terminales ocupan 0.1% o menos de la superficie de la célula. Usando las sondas de la toxina α, se purificó el receptor del *Torpedo*, se aislaron los cDNA de las subunidades y se clonaron los genes para las múltiples subunidades de los receptores de las neuronas y los músculos de los mamíferos (Numa *et al.*, 1983). Al expresar, de forma simultánea, varias permutaciones de los genes que codifican las subunidades individuales en los sistemas celulares y luego, medir la unión y los eventos electrofisiológicos que resultan de la activación por agonistas, los investigadores han podido correlacionar las propiedades funcionales con detalles de las estructuras primarias de los subtipos de receptores (Changeux y Edelstein, 2005; Karlin, 2002; Sine *et al.*, 2008).

Estructura de los receptores nicotínicos

En los vertebrados, los receptores nicotínicos del músculo esquelético N_m son pentámeros compuestos por cuatro subunidades distintas (α, β, γ y δ) en una relación estequiométrica de 2:1:1:1 (Changeux y Edelstein, 2005; Karlin, 2002; Unwin, 2005). En las placas terminales musculares inervadas maduras, la subunidad γ se reemplaza por ε, una subunidad muy relacionada. Las subunidades individuales son, aproximadamente, 40% idénticas en sus secuencias de aminoácidos. El receptor nicotínico es el prototipo de otros canales iónicos pentaméricos, controlados por ligandos, que incluyen los receptores para los aminoácidos inhibidores (GABA y glicina, véase capítulo 14) y los receptores $5HT_3$ (véase capítulo 13). Cada una de las subunidades en el receptor pentamérico tiene una masa molecular de 40-60 kDa. En cada subunidad, el extremo amino de, aproximadamente, 210 residuos constituye un gran dominio extracelular. Esto es seguido por cuatro dominios que abarcan la membrana; la región entre TM3 y TM4 forma la mayor parte del componente citoplasmático (figura 11-1).

Las cinco subunidades del receptor ACh nicotínico están dispuestas alrededor de un pseudoaxis de simetría para circunscribir un canal. El receptor resultante es una molécula asimétrica (16 × 8 nm) de 290 kDa, con la mayor parte del dominio, que no abarca la membrana en la superficie extracelular. El receptor está presente, a altas densidades (10 000/μm^2) en áreas de unión (es decir, la placa motora terminal en el músculo esquelético y la superficie ventral del órgano eléctrico del *Torpedo*). Los sitios de unión a los agonistas se producen en las interfaces de la subunidad; en el músculo, sólo dos de las cinco interfaces de las subunidades, αγ y αδ, se unen a los ligandos (figura 11-2). Ambas subunidades, que forman la interfaz de la subunidad, contribuyen a la especificidad del ligando. Los receptores N_n nicotínicos neuronales que se encuentran en los ganglios y el CNS, también existen como pentámeros de uno o más tipos de subunidades. Los tipos de subunidades α_2 a α_{10} y β_2 a β_4 se encuentran en los tejidos neuronales. Aunque no todas las combinaciones pentaméricas de las subunidades α y β conducen a receptores funcionales, la diversidad en la composición de la subunidad es grande y excede la capacidad de los ligandos para distinguir los subtipos, en función de su selectividad.

Los cambios mediados por los agonistas en la permeabilidad iónica se producen a través de un canal catiónico intrínseco a la estructura del receptor. Las mediciones de la conductividad de la membrana demuestran tasas de translocación iónica de 5×10^7 iones/s. Generalmente, el canal no es selectivo entre los cationes pero sí muy permeable a Na^+, K^+, y en algunos casos a Ca^{2+}, la mayoría de la corriente es transportada por iones Na^+. La segunda de las cuatro α-hélices TM, en cada subunidad, se alinea con el canal iónico. El sitio de unión del agonista está íntimamente acoplado con el canal iónico; en el N_m, la unión simultánea de dos moléculas agonistas da como resultado un cambio conformacional rápido que abre el canal.

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
AChE: (*acetylcholinesterase*) Acetilcolinesterasa
anti-ChE: (*anticholinesterase*) Anticolinesterasa
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
EPP: (*end-plate potential*): Potencial de la placa terminal
EPSP: (*excitatory postsynaptic potential*) Potencial postsináptico excitatorio
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
5HT: [*5-hydroxytryptamine (serotonin)*] 5-hidroxitriptamina (serotonina)
IPSP: (*inhibitory postsynaptic potential*) Potencial postsináptico inhibitorio
M_x: [*muscarinic receptor subtype x (x = 1, 2, 3, 4, or 5)*] Subtipo de receptor muscarínico x (x = 1, 2, 3, 4 o 5)
N_m: (*nicotinic ACh receptor in skeletal muscle*) Receptor de ACh nicotínico en el músculo esquelético
N_n: (*nicotinic ACh receptor in neurons*) Receptor ACh nicotínico en las neuronas
NRT: (*nicotine replacement therapy*) Terapia de reemplazo de la nicotina
TM: (*transmembrane*) Transmembrana
VMAT2: (*vesicular monoamine transporter 2*) Transportador de monoamina vesicular 2

HISTORIA DEL CURARE

A mediados del siglo XIX, Claude Bernard demostró que el lugar de acción del curare se encontraba en la unión neuromuscular o cerca de ella. Curare es un término genérico para varios venenos de flecha sudamericanos. La droga ha sido utilizada durante siglos por los indios a lo largo de los ríos Amazonas y Orinoco para inmovilizar y paralizar a los animales salvajes utilizados como alimento; la muerte es el resultado de la parálisis de los músculos esqueléticos. La preparación del curare estuvo envuelta, durante mucho tiempo, en el misterio y fue confiada sólo a los brujos tribales. Poco después del descubrimiento del continente americano, los exploradores y botánicos europeos se interesaron en el curare y a fines del siglo XVI, se llevaron a Europa muestras de los preparados nativos. Siguiendo el trabajo pionero del científico explorador von Humboldt, en 1805, las fuentes botánicas de curare se volvieron objeto de mucha investigación de campo. Los curares del este de la Amazonia provienen de especies de *Strychnos*; estas y otras especies sudamericanas de *Strychnos* contienen, principalmente, alcaloides bloqueantes neuromusculares cuaternarios. Las especies asiáticas, africanas y australianas, casi todas, contienen alcaloides similares a la estricnina terciaria.

La investigación sobre el curare fue acelerada por el trabajo de Gill, quien, después de un estudio prolongado e íntimo de los métodos nativos de preparación del curare, trajo a Estados Unidos una cantidad suficiente del fármaco auténtico para permitir investigaciones químicas y farmacológicas. El uso clínico moderno del curare data, aparentemente, de 1932, cuando West empleó fracciones muy purificadas, en pacientes con tétanos y trastornos espásticos. King estableció la estructura esencial de la tubocurarina en 1935 (figura 11-3). Griffith y Johnson informaron la primera prueba de curare para promover la relajación muscular, en anestesia general, en 1942.

Transmisión en la unión neuromuscular

Agentes de bloqueo neuromuscular

Los agentes bloqueadores neuromusculares modernos, por lo general, se clasifican en dos clases, despolarizantes y competitivos/no despolarizantes. En la actualidad, sólo un único agente despolarizante, la succinilcolina, tiene un uso clínico general; los agentes multicompetitivos o no despolarizantes están disponibles (véase figura 11-3). Los bloqueadores neuromusculares se usan, con mayor frecuencia, para facilitar la intubación endotraqueal y para relajar el músculo esquelético durante la cirugía.

Química

Los primeros estudios sobre estructura-actividad condujeron al desarrollo de la serie de polimetileno-bis-trimetil-amonio (denominados compuestos de metonio o bloqueadores despolarizantes). El más potente de estos agentes en la unión neuromuscular fue el compuesto con 10 átomos de carbono entre los nitrógenos cuaternarios: decametonio (figura 11-3). El compuesto con seis átomos de carbono en la cadena, hexametonio, se descubrió que carecía, en esencia, de actividad de bloqueo neuromuscular pero era, particularmente, eficaz como agente bloqueador ganglionar (véase la discusión siguiente).

Varias características estructurales distinguen a los agentes bloqueadores neuromusculares competitivos y despolarizantes. Los agentes competitivos (p. ej., la tubocurarina, las bencilisoquinolinas, los aminoesteroides y el mezclado asimétrico de los clorofumaratos de onio) son moléculas rígidas, relativamente voluminosas, mientras que los agentes despolarizantes (p. ej., el decametonio [ya no se comercializa en Estados Unidos] y

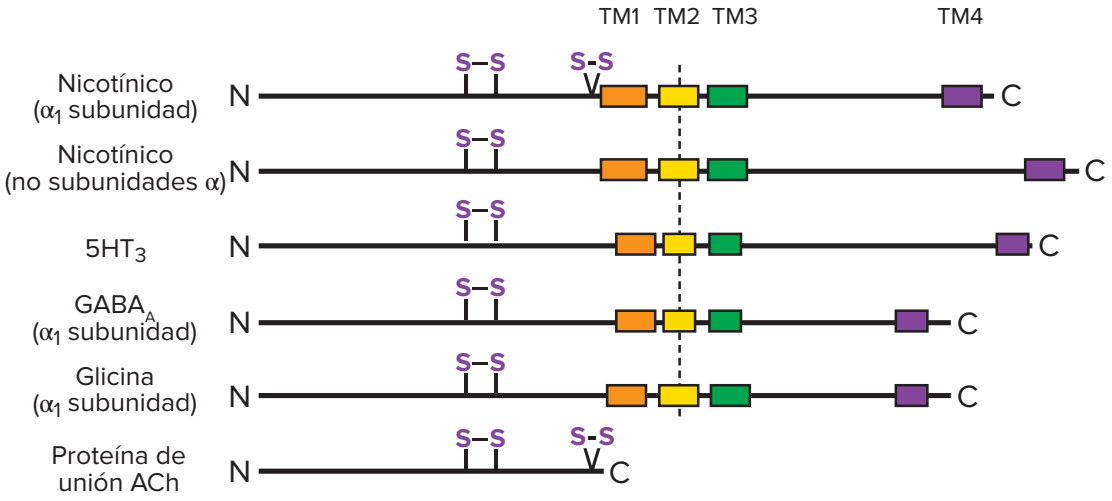


Figura 11-1 ***Organización de la subunidad de canales iónicos dependientes del ligando pentamérico y la proteína de unión a ACh.*** Para cada subunidad de estos receptores pentaméricos, la región amino terminal de, aproximadamente, 210 aminoácidos se encuentra en la superficie extracelular. Luego siguen cuatro regiones hidrofóbicas que atraviesan la membrana (TM1-TM4), dejando el pequeño extremo carboxilo en la superficie extracelular. La región TM2 es α-helicoidal, y las regiones TM2, de cada subunidad del receptor pentamérico, alinean el poro interno del receptor. Dos bucles disulfuro, en las posiciones 128-142 y 192-193, se encuentran en la subunidad α del receptor nicotínico. La posición 128-142 se conserva en la familia de receptores, mientras que las cisteínas vecinales en 192 y 193 distinguen las subunidades α y la proteína de unión a ACh de β, γ, δ y ε en el receptor nicotínico.

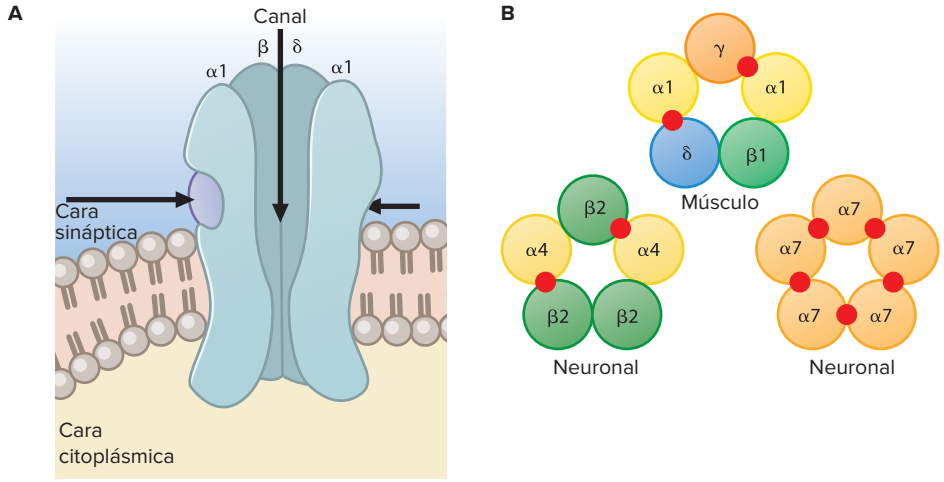


Figura 11-2 *Disposición de las subunidades y la estructura molecular del receptor de ACh nicotínico.* **A.** Vista longitudinal del esqueleto del receptor con la subunidad γ eliminada. Se muestra que las subunidades restantes, dos copias de α, una de β y una de δ, rodean un canal interno con un vestíbulo externo y su constricción, localizada en las profundidades de la región bicapa de la membrana. Los tramos de α-hélices con estructuras arqueadas ligeramente forman el perímetro del canal y provienen de la región TM2 de la secuencia lineal (figura 11-1). Los sitios de unión de ACh, indicados por flechas rojas, se producen en las interfaces αγ y αδ (no visibles). **B.** Disposición de la subunidad del receptor nicotínico, con ejemplos de ensamblaje de las subunidades. Los sitios de unión agonista (círculos rojos) se producen en las interfaces que contienen subunidades α. Se ha observado un total de 17 isoformas funcionales, *in vivo*, del receptor, con diferente especificidad de ligando, permeabilidad relativa de Ca^{2+}/Na^{+} y función fisiológica, determinada por la composición de su subunidad. La única isoforma que se encuentra en la unión neuromuscular es la que se muestra aquí. Hay 16 isoformas de receptores neuronales que se encuentran en los ganglios autónomicos y en el CNS, homo y heteropentámeros de las subunidades α (α2-α10) y β (β2-β4).

la succinilcolina) por lo general, tienen estructuras más flexibles que permiten rotaciones de enlace libres. Mientras que la distancia entre los grupos cuaternarios en los agentes despolarizantes flexibles pueden variar hasta el límite de la distancia máxima del enlace (1.45 nm para el decametonio), la distancia para los bloqueadores competitivos rígidos es, típicamente, de 1.0 ± 0.1 nm.

Mecanismo de acción

Los antagonistas competitivos se unen a la N_m y de esa forma bloquean, de modo competitivo, la unión de ACh. Los agentes despolarizantes, como la succinilcolina, despolarizan la membrana abriendo canales de la misma manera que la ACh. Sin embargo, persisten más tiempo en la unión neuromuscular debido, en mayor medida, a su resistencia a AChE. La despolarización es así más duradera, dando como resultado un breve periodo de excitación repetitiva que puede provocar excitación muscular transitoria y repetitiva (fasciculaciones), seguida del bloqueo de la transmisión neuromuscular y la parálisis flácida (llamada bloqueo de fase I). El bloqueo surge porque, después de una apertura inicial, los canales de Na^{+} de la unión se cierran y no se reabren hasta que la placa terminal se repolariza. En este punto, la liberación neural de ACh da como resultado la unión de ACh a los receptores en una placa terminal ya despolarizada. Estos canales de la unión cerrados evitan que la señal de despolarización afecte a los canales descendentes y protegen, de modo eficaz, el resto del músculo, de la actividad en la placa motora terminal. Esta secuencia está influida por varios factores, tales como el agente anestésico utilizado simultáneamente, el tipo de músculo y la velocidad de administración del fármaco. Las características de la despolarización y el bloqueo competitivo se contrastan en el tabla 11-1.

En condiciones clínicas, con concentraciones crecientes de succinilcolina y con el tiempo, el bloqueo puede convertirse, paulatinamente, desde un bloqueo de fase I, despolarizante a un *bloqueo de fase II*, no despolarizante (Durant y Katz, 1982). Aunque la respuesta a la estimulación periférica durante el bloqueo de fase II se parece a la de los agentes competitivos, la reversión del bloqueo de fase II mediante la administración de agentes anti-AChE (p. ej., con neostigmina) es difícil de predecir y debe llevarse a cabo con precaución. Las características de los bloqueos de fase I y fase II se muestran en la tabla 11-2.

Muchos fármacos y toxinas bloquean la transmisión neuromuscular por otros mecanismos, como la interferencia con la síntesis o liberación de ACh (figura 8-6), pero la mayoría de estos agentes no se emplean, clínicamente, para el bloqueo neuromuscular. Una excepción es el grupo de toxinas botulínicas, que se administra, de modo local, en los músculos de la órbita, en el tratamiento del blefaroespasmo ocular y el estrabismo y se han utilizado para controlar otros espasmos musculares y facilitar la relajación del músculo facial (tabla 8-7 y capítulo 70). Esta toxina también se ha inyectado en el esfínter esofágico inferior para tratar la acalasia (capítulo 50). Los sitios de acción y la interrelación de varios agentes que sirven como herramientas farmacológicas se muestran en la figura 11-4.

Secuencia y características de la parálisis

Después de la inyección intravenosa de una dosis apropiada de un agente bloqueador competitivo, la debilidad motora progresa a parálisis flácida total. Los músculos pequeños que se mueven de forma rápida, como los de los ojos, la mandíbula y la laringe, se relajan antes que los de las extremidades y el tronco. Por último, los músculos intercostales y finalmente, el diafragma, quedan paralizados y la respiración cesa. La recuperación de los músculos ocurre, por lo general, en el orden inverso al de su parálisis, y por tanto, el diafragma es, comúnmente, el primer músculo en recuperar la función (Naguib *et al*., 2015).

Después de una sola dosis intravenosa (10-30 mg) del agente bloqueador despolarizante succinilcolina ocurren, de modo transitorio, las fasciculaciones musculares, particularmente sobre el tórax y el abdomen; luego, la relajación ocurre dentro de un minuto; se vuelve máxima dentro de los dos minutos y desaparece, por lo general, en cinco minutos. La apnea transitoria es común que ocurra, en el momento del efecto máximo. La relajación muscular de mayor duración se logra mediante la infusión intravenosa continua. Después de suspender la infusión, los efectos del fármaco tienden a desaparecer rápidamente debido a su hidrólisis eficiente en el plasma y a la butirilcolinesterasa hepática. El dolor muscular puede aparecer luego de la administración de la succinilcolina.

Durante la despolarización prolongada, las células musculares pueden perder cantidades significativas de K^{+} y ganar en Na^{+}, Cl^{-} y Ca^{2+}. En pacientes con daño extenso en los tejidos blandos, la salida de K^{+}, después de la administración continua de succinilcolina, puede ser, potencialmente, mortal. Existen muchas condiciones para las cuales la administración de succinilcolina está contraindicada o se debe asumir con mucha precaución. El cambio en la naturaleza del bloqueo producido por la succinilcolina (de la fase I a la fase II) presenta una complicación adicional con las infusiones a largo plazo.

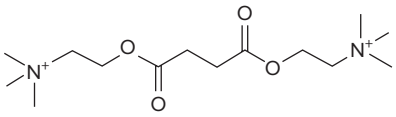
Efectos en el CNS y en los ganglios

La tubocurarina y otros agentes bloqueadores neuromusculares cuaternarios están, virtualmente, desprovistos de efectos centrales después de dosis clínicas normales, debido a su incapacidad para penetrar en la barrera hematoencefálica.

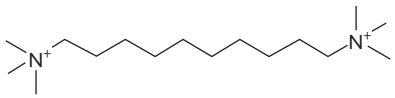
Los bloqueadores neuromusculares muestran potencias variables en la producción del bloqueo ganglionar. El bloqueo ganglionar por tubocurarina y otros fármacos estabilizantes se invierte o se antagoniza por agentes anti-ChE (p. ej., edrofonio, neostigmina, piridostigmina, etcétera).

Las dosis clínicas de tubocurarina producen un bloqueo parcial, tanto en los ganglios autonómicos como en la médula suprarrenal, lo que resul-

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes

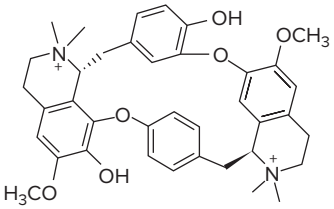


SUCCINILCOLINA

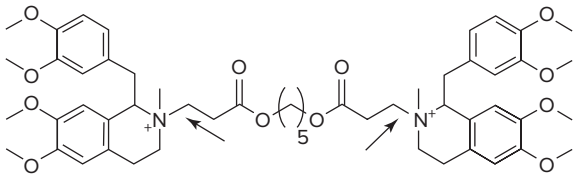


DECAMETONIO

Bloqueadores neuromusculares competitivos de bencilisoquinolina



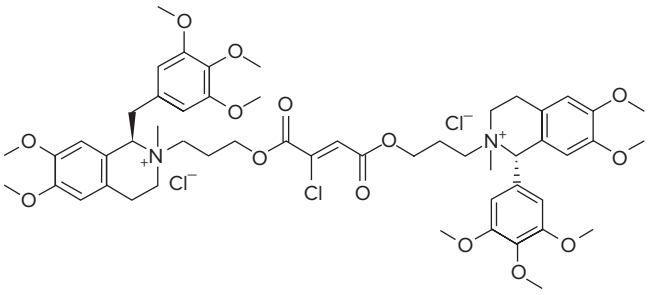
TUBOCURARINA



ATRACURIO

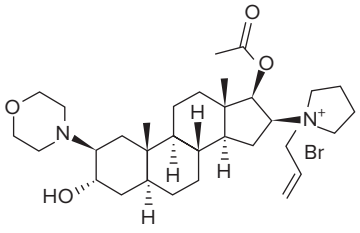
Flechas: sitios de escisión para la eliminación de Hofmann

Bloqueadores neuromusculares competitivos de clorofumarato de onio mixto

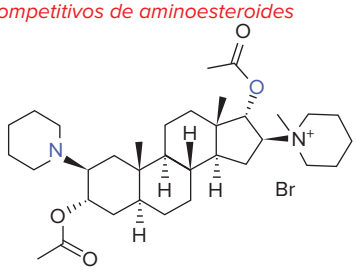


GANTACURIO

Bloqueadores neuromusculares competitivos de aminoesteroides



ROCURONIO



VECURONIO

PANCURONIO: adición de CH_3 en N

Figura 11-3 *Fórmulas estructurales de los principales agentes bloqueadores neuromusculares.*

ta en un descenso de la presión sanguínea y taquicardia. El pancuronio muestra menor bloqueo ganglionar a dosis clínicas comunes. El atracurio, el vecuronio, el doxacurio, el pipecuronio, el mivacurio y el rocuronio son aún más selectivos, mostrando menor bloqueo ganglionar (Naguib *et al.*, 2015). Durante la anestesia, es necesario mantener las respuestas reflejas cardiovasculares.

El pancuronio tiene una acción vagolítica, presumiblemente por el bloqueo de los receptores muscarínicos, que conduce a la taquicardia.

De los agentes despolarizantes, la succinilcolina a dosis que produce la relajación neuromuscular, rara vez causa efectos atribuibles al bloqueo ganglionar. Sin embargo, a veces, se observan efectos cardiovasculares, probablemente debido a la estimulación sucesiva de los ganglios vagales (manifestados por bradicardia) y los ganglios simpáticos (que resultan en hipertensión y taquicardia).

ADME

Los bloqueadores neuromusculares de amonio cuaternario se absorben poco en el tracto GI. La absorción es adecuada desde sitios intramusculares. El inicio rápido se logra con la administración intravenosa. Los agentes más potentes deben administrarse en concentraciones más bajas, y los requisitos difusionales disminuyen su tasa de aparición.

Cuando se administran agentes bloqueadores competitivos tales como D-tubocurarina y pancuronio, el bloqueo puede disminuir después de 30 min debido a la redistribución del fármaco; el bloqueo residual y los niveles plasmáticos del fármaco persisten. Las dosis posteriores muestran una redistribución disminuida, *a medida que los tejidos se saturan*. Los agentes de acción prolongada pueden acumularse con dosis múltiples.

Los aminoesteroides contienen grupos éster que se hidrolizan en el hígado. Típicamente, los metabolitos tienen, más o menos, la mitad de

TABLA 11-1 Comparación de los agentes de bloqueo competitivo (D-tubocurarina) y despolarizante (decametonio)

	D-TUBOCURARINA	DECAMETONIO
Efecto de la D-tubocurarina administrada, previamente	Aditivo	Antagonista
Efecto del decametonio administrado, previamente	Sin efecto o antagonista	Alguna taquifilaxia, pero puede ser aditiva
Efecto de los agentes anticolinesterásicos en el bloqueo	Reversión del bloqueo	Sin reversión
Efecto en la placa motora terminal	Umbral elevado a la acetilcolina, sin despolarización	Parcial, persistiendo la despolarización
Efecto excitador, inicial, sobre el músculo estriado	Ninguna	Fasciculaciones transitorias
Carácter de la respuesta muscular a la estimulación tetánica indirecta, durante el bloqueo parcial	Contracción mal sostenida	Contracción bien sostenida

TABLA 11-2 Respuestas clínicas y seguimiento del bloqueo neuromuscular de fase I y fase II, por la infusión de succinilcolina

RESPUESTA	FASE I	FASE II
Potencial de membrana de la placa terminal	Despolarizado a –55 mV	Repolarización hacia -80 mV
Comienzo	Inmediato	Transición lenta
Dependencia de la dosis	Inferior	Por lo general, más alta o sigue a la infusión prolongada
Recuperación	Rápida	Más prolongada
Serie de cuatro y estimulación tetánica	Sin desvanecimiento	Desvanecimiento[a]
Inhibición de la acetilcolinesterasa	Aumenta	Revierte o antagoniza
Respuesta muscular	Fasciculaciones → Parálisis flácida	Parálisis flácida

[a] La potenciación postetánica se presenta tras el desvanecimiento.

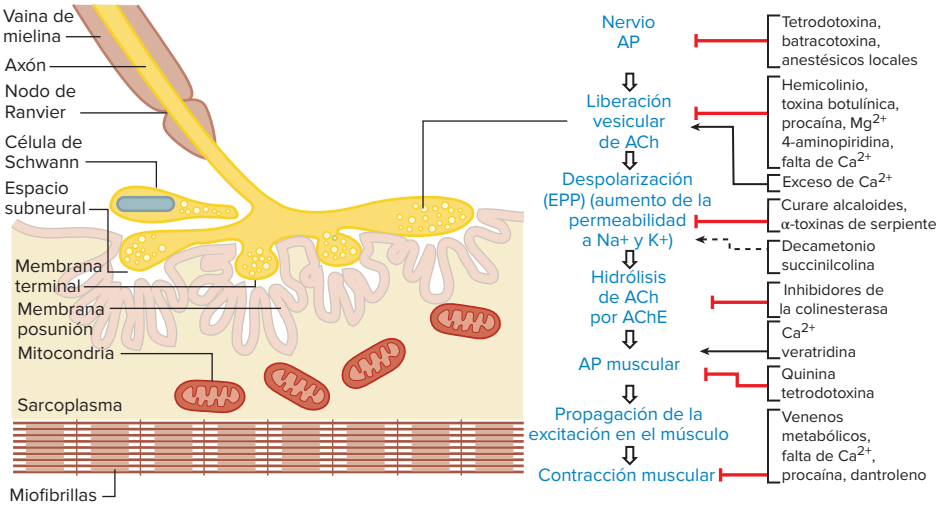


Figura 11-4 *Vista de un farmacólogo de la placa motora terminal.* Las estructuras de la placa motora terminal (lado izquierdo de la figura) facilitan la serie de eventos fisiológicos que conducen, desde el potencial de acción del nervio (AP, *action potencial*) hasta la contracción del músculo esquelético (columna central). Los agentes farmacológicos pueden modificar la neurotransmisión y el acoplamiento excitación-contracción en una miríada de sitios (columna derecha), ⟵ aumento; ⊣, bloqueo ; ⇠ - - - -, despolarización y bloqueo de fase II.

TABLA 11-3 Agentes de bloqueo neuromuscular

AGENTE. Clase química. *Tipo de acción*	COMIENZO (min)[a]	DURACIÓN (min)[a]	MODO DE ELIMINACIÓN
Duración ultracorta y corta			
DCE de succinilcolina, *despolarizante*	0.8-1.4	6-11	Hidrólisis por plasma colinesterasas
Gantacurio[c] MOCF, *competitivo*	1-2	5-10	Aducción de cisteína, hidrólisis del éster
Mivacurio BIQ, *competitivo*	2-3	15-21	Hidrólisis por plasma colinesterasas
Duración intermedia			
Vecuronio AS, *competitivo*	2-3	25-40	Eliminación hepática y renal
Atracurio BIQ, *competitivo*	3	45	Eliminación de Hofmann; hidrólisis del éster
Rocuronio AS, *competitivo*	0.5-2	36-73	Eliminación hepática
Cisatracurio BIQ, *competitivo*	2-8	45-90	Eliminación de Hofmann; eliminación renal
Larga duración			
Pipecuronio[b] AS, *competitivo*	3-6	30-90	Eliminación renal; metabolismo hepático/eliminación
D-Tubocurarina[b] CBI, *competitivo*	6	80	Eliminación renal y hepática
Pancuronio AS, *competitivo*	3-4	85-100	Eliminación renal y hepática
Metocurina[b] BIQ, *competitivo*	4	110	Eliminación renal
Doxacurio[b] BIQ, *competitivo*	4-8	120	Eliminación renal

[a] Como se logró a partir de los rangos de dosis en la tabla 11-4.
[b] No disponible comercialmente en Estados Unidos
[c] Gantacurio se encuentra en estado de investigación.

Abreviaturas: AS: aminoesteroide; BIQ: bencilisoquinolina; CBI (alcaloide natural): bencilisoquinolina cíclica; DCE: éster de dicolina; MOCF: clorofumarato asimétrico de onio mezclado.

la actividad del compuesto original y contribuyen al perfil de relajación total. Los aminoesteroides de acción intermedia de duración, como el vecuronio y el rocuronio (tabla 11-3), son eliminados de forma más rápida, por el hígado, que el pancuronio. La disminución más rápida del bloqueo neuromuscular, con compuestos de duración intermedia, justifica la dosificación secuencial de estos agentes, en lugar de administrar una dosis única de un agente bloqueador neuromuscular de larga duración.

El atracurio se convierte en metabolito menos activos mediante las esterasas plasmáticas y, por degradación espontánea, en el plasma y el tejido (eliminación de Hofmann). El cisatracurio también está sujeto a esta degradación espontánea. Debido a estas rutas alternativas del metabolismo, el atracurio y el cisatracurio no muestran un aumento $t_{1/2}$ de eliminación, en pacientes con insuficiencia renal y, por tanto, son buenas opciones en este contexto (Fisher *et al.*, 1986; Naguib *et al.*, 2015).

La duración, breve en extremo, de la acción de la succinilcolina se debe, en gran parte, a su rápida hidrólisis por la butirilcolinesterasa sintetizada por el hígado y encontrada en el plasma. Entre los pacientes ocasionales que presentan apnea prolongada, después de la administración de succinilcolina o mivacurio, la mayoría tiene una colinesterasa plasmática atípica o una deficiencia de la enzima debido a variaciones alélicas, enfermedad hepática o renal o una alteración nutricional; sin embargo, en algunos, la actividad enzimática en el plasma es normal (Naguib *et al.*, 2015).

El gantacurio se degrada por dos mecanismos químicos, una aducción rápida de cisteína y una hidrólisis más lenta del enlace éster adyacente al cloro. Ambos procesos son puramente químicos y, por tanto, no dependen de actividades enzimáticas. El proceso de aducción tiene una $t_{1/2}$ de 1-2 minutos y es probable que sea la base para la duración ultracorta de la acción del gantacurio. La administración de cisteína exógena, que puede tener efectos secundarios excitotóxicos, puede acelerar el antagonismo del bloqueo neuromuscular inducido por el gantacurio (Naguib y Brull, 2009).

Farmacología clínica

Elección del agente

La selección terapéutica de un agente bloqueador neuromuscular debe basarse en lograr un perfil farmacocinético consistente con la duración del procedimiento de intervención y minimizar el compromiso cardiovascular u otros efectos secundarios, prestando atención a los modos de eliminación específicos del fármaco, en pacientes con insuficiencia renal o hepática (véase tabla de datos sobre los medicamentos).

Dos características son útiles para distinguir los efectos secundarios y el comportamiento farmacocinético de los agentes bloqueadores neuromusculares:

- ***La naturaleza química de los agentes (figura 11-3 y tabla 11-3)***. Además de una menor duración de acción, los agentes más recientes exhiben una frecuencia muy disminuida de efectos secundarios, principalmente el bloqueo ganglionar, el bloqueo de respuestas vagales y la liberación de histamina.
- ***Duración de la acción del fármaco***. Estos agentes se clasifican como agentes de acción larga, intermedia, corta o ultracorta. Con frecuencia, los agentes de acción prolongada son más potentes y requieren dosis bajas (tabla 11-4). La necesidad de administrar agentes potentes, a bajas concentraciones, retrasa su aparición.

El pancuronio, aminoesteroide prototípico, no induce, prácticamente, la liberación de la histamina; sin embargo, bloquea los receptores muscarínicos, un antagonismo manifestado principalmente por el bloqueo vagal y la taquicardia. La taquicardia se elimina con los aminoesteroides recientes vecuronio y rocuronio. Las bencilisoquinolinas parecen estar desprovistas de acciones de bloqueo vagolíticas y ganglionares, pero

TABLA 11-4 Rangos de dosificación para los agentes bloqueadores neuromusculares

AGENTE	DOSIS DE INICIACIÓN (mg/kg)	INYECCIÓN INTERMITENTE (mg/kg)	INFUSIÓN CONTINUA (μg/kg/min)
Succinilcolina	0.3-1	0.04-0.07	N/A
D-Tubocurarina[a]	0.6	0.25-0.5	2–3
Metocurina[a]	0.4	0.5-1	N/A
Atracurio	0.3-0.5	0.08-0.2	2-15
Cisatracurio	0.15-0.2	0.03	1-3
Mivacurio	0.15-0.25	0.1	9–10
Doxacurio[a]	0.03-0.06	0.005-0.01	N/A
Pancuronio	0.04-0.1	0.01	1[b]
Rocuronio	0.45-1.2	0.1-0.2	10-12
Vecuronio	0.04-0.28	0.01-0.015	0.8-1.2
Gantacurio[a]	0.2-0.5	N/A	N/A

[a] No disponible comercialmente en Estados Unidos.
[b] Uso fuera de etiqueta.

muestran una ligera propensión a causar liberación de la histamina. El metabolismo inusual del compuesto prototipo atracurio y su congénere, el mivacurio, confiere indicaciones especiales para el uso de estos compuestos. Por ejemplo, la desaparición del atracurio del cuerpo depende de la hidrólisis del resto del éster, mediante esterasas plasmáticas y por una degradación espontánea o de Hofmann (escisión de la porción *N*-alquilo de la bencilisoquinolina). Por tanto, están disponibles dos rutas para la terminación del efecto, que permanecen funcionales en la insuficiencia renal. El mivacurio es, extremadamente, sensible a la catálisis por la colinesterasa u otras hidrolasas plasmáticas, lo que explica su corta duración de acción. Los efectos secundarios aún no se han caracterizado por completo para gantacurio, pero se han observado efectos cardiovasculares adversos transitorios sugestivos de liberación de la histamina a dosis más de tres veces la ED_{95} (Belmont *et al*., 2004).

Relajación muscular

El principal uso clínico de los bloqueadores neuromusculares es como adyuvante en la anestesia quirúrgica, para obtener relajación del músculo esquelético, particularmente de la pared abdominal, para facilitar las manipulaciones operatorias. Con la relajación muscular, que ya no depende de la profundidad de la anestesia general, basta con un nivel de anestesia mucho más ligero. Por lo que, el riesgo de depresión respiratoria y cardiovascular se reduce al mínimo, y la recuperación posanestésica se acorta. Los bloqueadores neuromusculares de corta duración, a menudo se usan para facilitar la intubación endotraqueal y se han utilizado también, para facilitar la laringoscopia, la broncoscopia y la esofagoscopia, en combinación con un agente anestésico general. Los bloqueadores neuromusculares se administran por vía parenteral, casi siempre por vía intravenosa. Estos agentes pueden administrarse mediante infusión continua, en la unidad de cuidados intensivos para mejorar la adecuación de la pared torácica y eliminar la disincronía del ventilador.

Medición del bloqueo neuromuscular en humanos

La evaluación del bloqueo neuromuscular, generalmente, se realiza por estimulación del nervio cubital (Naguib *et al*., 2015). Las respuestas se monitorizan a partir de los potenciales de acción compuestos, o la tensión muscular desarrollada en el músculo *adductor pollicis* (pulgar). Las respuestas a estímulos repetitivos o tetánicos son más útiles para la evaluación del bloqueo de la transmisión. Las tasas de inicio del bloqueo y la recuperación son más rápidas en la musculatura de la vía aérea (mandíbula, laringe y diafragma) que en el pulgar. Por tanto, la intubación traqueal se puede realizar en el *adductor pollicis*, antes del inicio del bloqueo completo, mientras que la recuperación parcial de la función de este músculo permite una recuperación suficiente, de la respiración, para la extubación.

Prevención del trauma durante la terapia de electrochoque

La terapia electroconvulsiva de los trastornos psiquiátricos se complica, ocasionalmente, por el trauma del paciente, las convulsiones inducidas pueden causar dislocaciones o fracturas. En la medida en que el componente muscular de la convulsión no es esencial para el beneficio del procedimiento, se emplean agentes bloqueadores neuromusculares, por lo general: succinilcolina y un barbitúrico de acción corta, usualmente metohexital.

Control de espasmos musculares y rigidez

Las toxinas botulínicas y el dantroleno actúan, periféricamente, para reducir la contracción muscular; una variedad de otros agentes actúan de modo centralizado, para reducir el tono y el espasmo del músculo esquelético. Las tóxinas A incobotulina, onabotulina, abobotulina y la tóxina B rimabotulinica, al bloquear la liberación de ACh, producen parálisis flácida del músculo esquelético y una actividad disminuida de las sinapsis colinérgicas simpáticas y parasimpáticas. La inhibición dura de varias semanas a 3-4 meses, y la restauración de la función requiere el surgimiento nervioso.

Originalmente aprobadas para el tratamiento de las afecciones oculares del estrabismo y el blefaroespasmo y para los espasmos hemifaciales, las toxinas botulínicas se han usado para tratar espasmos y distonías y espasmos asociados con el esfínter esofágico inferior y las fisuras anales. Los tratamientos con toxina botulínica también se han convertido en un procedimiento cosmético, popular, para aquellos que buscan una cara sin arrugas. Al igual que la floración de la juventud, la reducción de arrugas es temporal; a diferencia de la floración de la juventud, el efecto de la toxina botulínica puede renovarse por readministración. La FDA ha emitido una alerta de seguridad, advirtiendo sobre la parálisis respiratoria por la diseminación inesperada de la toxina desde el sitio de la inyección (los usos se describen en el capítulo 70).

El dantroleno inhibe la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético al limitar la capacidad del Ca^{2+} y la calmodulina para activar el receptor de rianodina, RYR1. Debido a su eficacia en el manejo de un ataque agudo de hipertermia maligna (descrito por separado en la sección de efectos adversos), el dantroleno se ha usado, experimentalmente, en el tratamiento de la rigidez muscular y la hipertermia en el síndrome neuroléptico maligno. El dantroleno también se usa en el tratamiento de la espasticidad y la hiperreflexia. Con su acción periférica, causa debilidad generalizada. Por tanto, su uso debe reservarse para pacientes no ambulatorios con espasticidad grave. Se ha informado hepatotoxicidad con el uso crónico, que requiere pruebas de función hepática frecuentes y el uso de la dosis oral más baja posible.

Se han usado varios agentes, muchos de eficacia limitada, para tratar la espasticidad que involucra a las neuronas motoras α que se originan en el tronco encefálico y la médula espinal. Los agentes que actúan en el CNS, en los centros superiores o en la médula espinal para bloquear los espasmos, con el objetivo de aumentar la capacidad funcional y aliviar la incomodidad, incluyen baclofeno, benzodiacepinas, tizanidina y ciclobenzaprina. Varios otros agentes utilizados como relajantes musculares parecen depender de las propiedades sedantes y el bloqueo de las vías nociceptivas; este grupo incluye carisoprodol (que se metaboliza a meprobamato, véase capítulo 19); metaxalona; metocarbamol y la orfenadrina. La tetrabenazina está disponible para el tratamiento de la corea, asociada con la enfermedad de Huntington, el medicamento es un inhibidor de VMAT2 que agota las reservas vesiculares de dopamina en el CNS (capítulos 8 y 18).

Sinergismos y antagonismos

La comparación de las interacciones entre los agentes bloqueadores neuromusculares competitivos y despolarizantes es instructiva (tabla 11-1) y una buena prueba de la comprensión de las acciones de los medicamentos. Además, muchas otras drogas afectan la transmisión en la unión neuromuscular y, por tanto, pueden afectar la elección y la dosificación del agente bloqueador neuromuscular utilizado.

Debido a que los agentes anti-ChE neostigmina, piridostigmina y edrofonio conservan la ACh endógena y también actúan en la unión neuromuscular, se han usado en el tratamiento de la sobredosis con agentes bloqueadores competitivos. De manera similar, al finalizar el procedimiento quirúrgico, muchos anestesiólogos emplean neostigmina o edrofonio para revertir y disminuir la duración del bloqueo neuromuscular competitivo. Un antagonista muscarínico (atropina o glicopirrolato) se usa de forma concomitante para evitar la estimulación de los receptores muscarínicos y, por tanto, para evitar la disminución de la frecuencia cardiaca. Los agentes anti-ChE no revertirán el bloqueo neuromuscular despolarizante, de hecho, pueden potenciarlo.

Muchos anestésicos inhalatorios ejercen un efecto estabilizador sobre la membrana posoperatoria y, por tanto, potencian la actividad de los agentes bloqueadores competitivos. En consecuencia, cuando tales fármacos bloqueadores se usan para la relajación muscular como complementos de estos anestésicos, sus dosis deben reducirse. El orden de rango de potenciación es desflurano > sevoflurano > isoflurano > halotano > óxido nitroso barbitúrico opioide o anestesia con propofol (Naguib *et al*., 2015).

Los antibióticos aminoglucósidos producen el bloqueo neuromuscular, al inhibir la liberación de ACh del terminal preganglionar (mediante la competencia con Ca^{2+}) y, en menor medida, al bloquear el receptor de forma no competitiva. El bloqueo se antagoniza con las sales de Ca^{2+}, pero sólo de manera inconsistente por los agentes anti-ChE (véase capítulo 58). Las tetraciclinas también pueden producir bloqueo neuromuscular, posiblemente por quelación de Ca^{2+}. Los antibióticos adicionales que tienen acción de bloqueo neuromuscular, a través de acciones presinápticas y posinápticas, incluyen polimixina B, colistina, clindamicina y lincomicina. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} mejoran el bloqueo neuromuscular producido por los antagonistas, tanto competitivos como despolarizantes. Cuando se administran agentes bloqueadores neuromusculares a pacientes que reciben estos agentes, se deben considerar ajustes en las dosis.

Los diversos medicamentos que pueden tener interacciones significativas con los agentes bloqueadores neuromusculares competitivos o despolarizantes incluyen trimetafán, litio, analgésicos opioides, procaína, lidocaína, quinidina, fenelzina, carbamazepina, fenitoína, propranolol, dantroleno, azatioprina, tamoxifeno, sales de magnesio, corticosteroides, glucósidos digitálicos, cloroquina, catecolaminas y diuréticos.

Efectos adversos

Las respuestas adversas importantes a los agentes bloqueadores neuromusculares incluyen apnea prolongada, colapso cardiovascular, los resultados de la liberación de histamina y, raramente, la anafilaxia. Los factores relacionados pueden incluir alteraciones en la temperatura corporal; desequilibrio electrolítico, particularmente de K^+; bajos niveles

plasmáticos de butirilcolinesterasa, lo que resulta en una reducción en la tasa de destrucción de succinilcolina; la presencia de miastenia grave latente o de la enfermedad maligna como el carcinoma de células pequeñas de pulmón, con síndrome miasténico de Eaton-Lambert; la reducción del flujo sanguíneo a los músculos esqueléticos, causando la eliminación retrasada de las drogas bloqueadoras y, finalmente, la disminución de la eliminación de los relajantes musculares secundarios con la disfunción hepática (cisatracurio, rocuronio, vecuronio) o función renal reducida (pancromo). Se debe tener mucho cuidado al administrar bloqueadores neuromusculares a pacientes deshidratados o muy enfermos. Los agentes despolarizantes pueden causar la liberación rápida de K^+ desde sitios intracelulares, esto puede ser un factor en la producción de la apnea prolongada en pacientes que reciben estos fármacos mientras se encuentran en desequilibrio electrolítico. La hiperpotasemia inducida por succinilcolina es una complicación potencialmente mortal de ese medicamento

Hipertermia maligna. La hipertermia maligna es un evento mortal en potencia, desencadenado por la administración de ciertos anestésicos y bloqueadores neuromusculares. Las características clínicas incluyen contractura, rigidez y producción de calor del músculo esquelético, lo que resulta en hipertermia grave (aumentos de hasta 1°C/5 min), aceleración del metabolismo muscular, acidosis metabólica y taquicardia. La liberación incontrolada de Ca^{2+} desde el retículo sarcoplásmico del músculo esquelético es el evento iniciador. Aunque se ha informado que los anestésicos de hidrocarburos halogenados (p. ej., halotano, isoflurano y sevoflurano) y la succinilcolina, solos, precipitan la respuesta, la mayoría de los incidentes surgen de la combinación del agente bloqueador despolarizante y el anestésico. La susceptibilidad a la hipertermia maligna, un rasgo autosómico dominante, se asocia con ciertas miopatías congénitas, como la enfermedad del núcleo central. Sin embargo, en la mayoría de los casos, no hay signos clínicos visibles en ausencia de intervención anestésica.

El tratamiento implica la administración intravenosa de dantroleno, que bloquea la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético (véase discusión previa, control de espasmos musculares y rigidez). El enfriamiento rápido, la inhalación 100% de O_2 y el control de la acidosis, se deben considerar como terapia adjunta en la hipertermia maligna.

Parálisis respiratoria. El tratamiento de la parálisis respiratoria que surge de una reacción adversa, o una sobredosis de un agente bloqueador neuromuscular, debe realizarse mediante respiración artificial a presión positiva con O_2 y el mantenimiento de una vía aérea, permeable, hasta que se asegure la recuperación de la respiración normal. Con los agentes bloqueadores competitivos, esto puede acelerarse con la administración de metilsulfato de neostigmina (0.5-2 mg IV) o edrofonio (10 mg IV, repetido según se requiera, hasta un total de 40 mg) (Watkins, 1994). En el caso de una sobredosis, se puede agregar un antagonista colinérgico muscarínico (atropina o glicopirrolato) para evitar la ralentización excesiva del corazón (véase sinergismos y antagonismos).

Liberación de histamina desde los mastocitos. Algunas respuestas clínicas a agentes bloqueadores neuromusculares (p. ej., broncoespasmo, hipotensión, secreción bronquial y salival excesiva) parecen ser causadas por la liberación de histamina. La succinilcolina, el mivacurio y el atracurio causan la liberación de histamina, pero en menor medida que la tubocurarina, a menos que se administre rápidamente. Los amino esteroides pancuronio, vecuronio, pipecuronio y rocuronio tienen, incluso, menos tendencia a liberar histamina después de la inyección intradérmica o sistémica (Basta, 1992; Watkins, 1994). La liberación de histamina, normalmente, es una acción directa del relajante muscular sobre los mastocitos, en lugar de la anafilaxis mediada por la inmunoglobulina E.

Estrategias de intervención para los efectos tóxicos

La neostigmina sólo antagoniza, de modo eficaz, la acción del bloqueo muscular esquelético de los agentes bloqueadores competitivos y puede agravar los efectos secundarios como la hipotensión o inducir broncoespasmo. En tales circunstancias, se pueden administrar aminas simpaticomiméticas para apoyar la presión arterial. Se administra atropina o glicopirrolato para contrarrestar la estimulación muscarínica. Definitivamente, los antihistamínicos son beneficiosos para contrarrestar las respuestas que siguen a la liberación de histamina, en particular cuando se administran antes del agente bloqueador neuromuscular.

La reversión de los efectos por la terapia de quelación.

El sugammadex, una γ-ciclodextrina modificada, es un agente quelante, específico, para el rocuronio y el vecopronio. El sugammadex, en dosis superiores a 2 mg/kg, puede revertir el bloqueo neuromuscular a partir del rocuronio, en 3 min. La depuración del sugammadex se reduce, notablemente, en pacientes con insuficiencia renal y se debe evitar el uso de este agente. Sugammadex está aprobado para uso clínico en Europa pero aún no en Estados Unidos. Los efectos secundarios incluyen disgeusia e hipersensibilidad, poco frecuente.

Indicaciones y problemas pediátricos y geriátricos

Debido a que la unión neuromuscular no está completamente desarrollada en el momento del nacimiento, se debe tener cuidado adicional en la administración de agentes bloqueadores neuromusculares a bebés y niños. La succinilcolina no es segura para el uso de rutina en pacientes pediátricos, y su uso debe reservarse para situaciones de emergencia extrema donde es necesario el aseguramiento inmediato de las vías respiratorias y otras opciones para el bloqueo neuromuscular no están disponibles. Sin embargo, los agentes bloqueadores competitivos se usan, comúnmente, en pacientes pediátricos; en general, la dosificación es similar a la de los adultos, pero tanto la velocidad de inicio del bloqueo como la eliminación, son más rápidas. El atracurio es una excepción: la dosificación y la duración de la acción no son tan diferentes entre los niños mayores de 2 años y los adultos, y la misma dosis (0.25 a 0.5 mg/kg) se puede utilizar entre estas poblaciones, para la intubación traqueal. El vecuronio, el cisatracurio, el rocuronio y el mivacurio también se suelen administrar a los niños para procedimientos breves donde, simplemente, se requiere una sola dosis de intubación.

Hay cambios normales en la unión neuromuscular, en pacientes de edad avanzada, que pueden afectar la farmacodinámica de los agentes bloqueadores neuromusculares. Con el envejecimiento, la distancia entre el extremo de la neurona motora y la placa terminal aumenta; las invaginaciones de la placa terminal se hacen más planas; la cantidad de transmisor por vesícula sináptica disminuye; la probabilidad de liberación de vesículas es menor y la densidad de receptores en la placa terminal disminuye. El resultado final de estos cambios es la disminución de la eficiencia de la transmisión neuromuscular. Los cambios fisiológicos generales, en los pacientes que envejecen, que incluyen disminución del agua corporal y los músculos; aumento de la grasa corporal total y la disminución en la función renal y hepática, también contribuyen a la acción de los bloqueadores neuromusculares. La dosificación de succinilcolina no se altera, significativamente, en la población geriátrica. Entre los agentes bloqueadores competitivos, los requisitos iniciales de dosis no se modifican, sin embargo, el inicio del bloqueo se retrasa debido a la edad y el bloqueo se prolonga. Para los compuestos que dependen del riñón, el hígado o ambos para su eliminación, como el pancuronio, el vecuronio y el rocuronio, los tiempos de eliminación plasmática se prolongan en 30-50% (Naguib *et al.*, 2015). Para compuestos como el atracurio que no dependen del flujo sanguíneo hepático o renal para su eliminación, la farmacodinámica y la cinética no se modifican, en gran medida.

Neurotransmisión ganglionar

El receptor nicotínico neuronal y los potenciales postsinápticos

La neurotransmisión en los ganglios autonómicos implica la liberación de ACh por las fibras preganglionares y la rápida despolarización de las membranas postsinápticas, a través de la activación de los receptores neuronales nicotínicos (Nn) por la ACh. A diferencia de la unión neuromuscular, los ganglios no tienen placas terminales discretas con localización focal de los receptores, más bien, las dendritas y los cuerpos de las células nerviosas contienen los receptores. Las características de los canales receptores nicotínicos de los ganglios y la unión neuromuscular son similares. Existen múltiples subunidades del receptor nicotínico (p. ej., α3, α5, α7, β2 y β4) en los ganglios, con la α3 y β4, como más abundantes e importantes. Los receptores de ACh nicotínicos ganglionares son sensibles a los agentes bloqueadores clásicos, como el hexametonio y el trimetafano (véase discusión a continuación). Las mediciones de conductancias de un solo canal, indican que las características de los canales receptores nicotínicos de los ganglios y la unión neuromuscular son similares.

Los registros intracelulares de las neuronas posganglionares muestran que, al menos cuatro cambios diferentes en el potencial de membrana postsináptico, pueden ser provocados por la estimulación del nervio preganglionar (figura 11-5):

- Un EPSP inicial (a través de receptores nicotínicos) que puede dar como resultado un potencial de acción.
- Un IPSP mediado por receptores muscarínicos M_2 (acoplado a G_i/G_o).
- Un EPSP secundario lento, mediado por receptores muscarínicos M_1 (acoplados a G_q/G_{11}).
- Un EPSP tardío y lento, mediado por miríadas de péptidos.

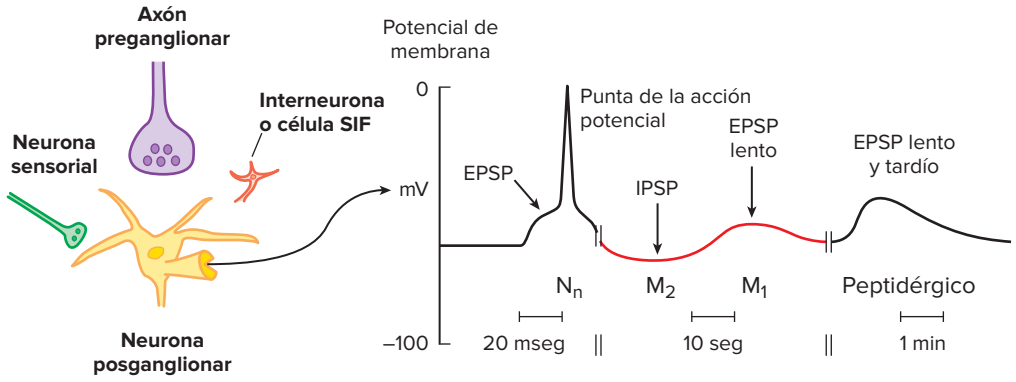


Figura 11-5 *Potenciales postsinápticos registrados, a partir de un cuerpo celular autónomo posganglionico, después de la estimulación de la fibra nerviosa preganglionar.* El nervio preganglionar libera ACh en las células posganglionares. El EPSP inicial resulta de la corriente de Na^+ hacia el interior (y tal vez, de la corriente de Ca^{2+}) a través del canal del receptor nicotínico. Si el EPSP es de suficiente magnitud, desencadena un pico de potencial de acción, que es seguido por un IPSP lento, un EPSP lento y un EPSP lento y tardío. El IPSP lento y el EPSP lento no se observan en todos los ganglios. Se cree que los eventos eléctricos, posteriores al EPSP inicial, modulan la probabilidad de que un EPSP posterior alcance el umbral para activar un pico. Otras interneuronas, como las células SIF que contienen catecolaminas, y las terminales de los axones de las neuronas sensoriales y aferentes, también liberan transmisores, lo que puede influir en los potenciales lentos de la neurona posganglionar. Se encuentran varios receptores colinérgicos, peptidérgicos, adrenérgicos y de aminoácidos en las dendritas y el soma de la neurona posganglionar y las interneuronas. La fibra preganglionar libera ACh y péptidos; las interneuronas almacenan y liberan catecolaminas, aminoácidos y péptidos y los terminales nerviosos aferentes sensoriales liberan péptidos. El EPSP inicial está mediado a través de los receptores nicotínicos (N_n), el lento IPSP y EPSP, a través de los receptores muscarínicos M_2 y M_1, y el EPSP lento y tardío, a través de varios tipos de receptores peptidérgicos

Se genera un potencial de acción en la neurona posganglionar cuando el EPSP inicial alcanza un potencial umbral. Los eventos que siguen a la despolarización inicial (IPSP, EPSP lento, EPSP lento y tardío) son insensibles al hexametonio u otros antagonistas de N_n. La evidencia electrofisiológica y neuroquímica sugiere que las catecolaminas participan en la generación del IPSP. La dopamina y la norepinefrina causan la hiperpolarización de los ganglios, sin embargo, en algunos ganglios los IPSP están mediados por receptores muscarínicos M_2.

El EPSP lento se genera por la activación de ACh de los receptores muscarínicos M_1 y está bloqueado por la atropina y los antagonistas selectivos de M_1 (véase capítulo 9). El EPSP lento tiene una latencia más larga y una mayor duración (10-30 segundos) que el EPSP inicial. Los EPSP lentos son el resultado de la disminución de la conductancia de K^+, de la *corriente M* que regula la sensibilidad de la célula a eventos repetitivos de despolarización rápida. Por el contrario, el EPSP tardío y lento dura varios minutos y está mediado por péptidos liberados de las terminaciones nerviosas presinápticas o interneuronas, en los ganglios específicos (véase la siguiente sección). Los péptidos y ACh pueden liberarse en las terminales nerviosas presinápticas, la estabilidad relativa de los péptidos en el ganglio extiende su esfera de influencia a sitios postsinápticos, más allá de los que están en la proximidad inmediata de la terminación nerviosa.

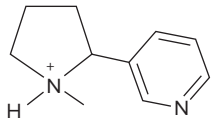
Los eventos sinápticos, secundarios, modulan el EPSP inicial. Una variedad de péptidos, incluyendo la hormona liberadora de gonadotropina, la sustancia P, angiotensina, el péptido relacionado con el gen de calcitonina, el polipéptido intestinal vasoactivo, el neuropéptido Y y las encefalinas, se han identificado en los ganglios mediante inmunofluorescencia. Aparecen localizados en cuerpos celulares particulares, fibras nerviosas o células pequeñas, intensamente fluorescentes (SIF); se liberan en la estimulación nerviosa y se supone, que median en el EPSP lento y tardío. Otras sustancias neurotransmisoras (p. ej., 5HT y GABA) pueden modificar la transmisión ganglionar.

Agentes estimulantes ganglionares

Los fármacos que estimulan los receptores colinérgicos N_n en los ganglios autonómicos han sido esenciales para analizar el mecanismo de la función ganglionar, sin embargo, estos agonistas ganglionares tienen un uso terapéutico limitado. Se pueden agrupar en dos categorías. El primer grupo consiste en medicamentos con especificidades similares a la nicotina: lobelina, tetrametilamonio y dimetilfenilpiperazinio. Los efectos excitadores de la nicotina en los ganglios son de inicio rápido, están bloqueados por antagonistas de los receptores nicotínicos ganglionares e imitan al EPSP inicial. El segundo grupo consiste en agonistas del receptor muscarínico tales como muscarina, McN-A-343 y metacolina (véase capítulo 9); sus efectos excitatorios en los ganglios se retrasan en el inicio, son bloqueados por fármacos similares a la atropina e imitan el EPSP lento.

Nicotina

La nicotina tiene una importancia médica considerable debido a su toxicidad, su presencia en el tabaco y su propensión a conferir dependencia a sus consumidores. Los efectos crónicos de la nicotina y los efectos adversos del uso crónico del tabaco se consideran en el capítulo 24. La nicotina es uno de los pocos alcaloides líquidos naturales. Es una base incolora y volátil (pK_a = 8.5) que se vuelve marrón y adquiere el olor del tabaco al exponerse al aire.



NICOTINA

Mecanismo de acción. Además de las acciones de la nicotina en una variedad de sitios neuroefectores y quimiosensibles, el alcaloide puede estimular y desensibilizar los receptores, lo que hace que los efectos de la nicotina sean complejos e impredecibles. La respuesta final de cualquier sistema representa la suma de los efectos estimulantes e inhibidores de la nicotina. La nicotina puede aumentar la frecuencia cardiaca por excitación de los ganglios simpáticos o por parálisis de los ganglios cardiacos parasimpáticos, y puede disminuir la frecuencia cardiaca por parálisis simpática o por estimulación de los ganglios cardiacos parasimpáticos. Los efectos de la droga en los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico, y en las regiones del sistema nervioso central, también pueden influir en la frecuencia cardiaca, al igual que los reflejos compensadores barorreceptores, que son el resultado de los cambios en la presión sanguínea causados por la nicotina. Finalmente, la nicotina puede estimular la secreción de epinefrina desde la médula suprarrenal, lo que acelera la frecuencia cardiaca y aumenta la presión arterial.

Efectos en los sistemas fisiológicos

Sistema nervioso periférico. La principal acción de la nicotina consiste, inicialmente, en la estimulación transitoria y luego en una depresión más persistente de todos los ganglios autonómicos. Pequeñas dosis de nicotina estimulan, de modo directo, las células ganglionares y pueden facilitar la transmisión de impulsos. Después de dosis más grandes, la estimulación inicial es seguida por un bloqueo de la transmisión. Mientras que la estimulación de las células ganglionares coincide con su despolarización, la depresión de la transmisión, mediante dosis adecuadas de nicotina, se produce, tanto durante la despolarización como después de que haya disminuido. La nicotina también posee una acción bifásica en la médula suprarrenal: pequeñas dosis provocan la descarga de catecolaminas; dosis

más grandes previenen su liberación en respuesta a la estimulación del nervio esplácnico.

Los efectos de altas dosis de nicotina, en la unión neuromuscular, son similares a los de los ganglios. Sin embargo, la fase estimulante está oscurecida en gran medida por la parálisis en rápido desarrollo. En la última etapa, la nicotina también produce bloqueo neuromuscular por desensibilización del receptor. A concentraciones más bajas, como las que, típicamente, se logran con tabaco recreativo (~200 nM), los efectos de la nicotina reflejan su mayor afinidad por un receptor nicotínico neuronal ($\alpha_4\beta_2$), que por el receptor de unión neuromuscular ($\alpha_1\beta_1\gamma\delta$) (Xiu *et al.*, 2009).

La nicotina, como la ACh, estimula una cantidad de receptores sensoriales. Éstos incluyen mecanorreceptores que responden al estiramiento o presión de la piel, el mesenterio, la lengua, el pulmón y el estómago; quimiorreceptores del cuerpo carotídeo; receptores térmicos de la piel y la lengua; y receptores de dolor. La administración previa de hexametonio evita la estimulación de los receptores sensoriales por la nicotina, pero tiene poco o ningún efecto sobre la activación de los receptores sensoriales por estímulos fisiológicos.

Sistema nervioso central. La nicotina estimula, notablemente, el CNS. Dosis bajas producen analgesia débil; las dosis más altas causan temblores, dando lugar a convulsiones, a dosis tóxicas. La excitación de la respiración es una acción destacada de la nicotina: las dosis grandes actúan, en directo, sobre el bulbo raquídeo, mientras que las dosis más pequeñas aumentan la respiración, de manera refleja, por la excitación de los quimiorreceptores de los cuerpos carotídeo y aórtico. La estimulación del CNS con grandes dosis es seguida de la depresión y la muerte es el resultado del fallo en la respiración, debido tanto a la parálisis central como al bloqueo periférico del diafragma y los músculos intercostales que facilitan la respiración.

La nicotina induce el vómito tanto por acciones centrales como periféricas. El componente central de la respuesta al vómito se debe a la estimulación de la zona gatillo, quimiorreceptora emética en el área postrema del bulbo raquídeo. Además, la nicotina activa los nervios aferentes vagales y espinales que forman la entrada sensorial de las vías reflejas, involucradas en el acto de vomitar. Los principales sitios de acción de la nicotina en el CNS son de preunión, lo que provoca la liberación de otros transmisores. Las acciones estimulantes y de placer de la nicotina parecen ser el resultado de la liberación de aminoácidos excitadores, dopamina y otras aminas biogénicas de varios centros del CNS (Dorostkar y Boehm, 2008).

La exposición crónica a la nicotina en varios sistemas causa un marcado aumento en la densidad o el número de receptores nicotínicos, posiblemente contribuyendo a la tolerancia y la dependencia. Se cree que la nicotina actúa como un acompañante farmacológico intracelular; está descargado a pH fisiológico y penetra, fácilmente, en la membrana plasmática. Dentro de la célula, regula la expresión del receptor al estabilizar subunidades nacientes en pentámeros en el retículo endoplásmico. La exposición crónica a bajas dosis de nicotina también aumenta, de modo significativo, la $t_{1/2}$ de los receptores nicotínicos en la superficie celular (Kuryatov *et al.*, 2005; Srinivasan *et al.*, 2014).

Sistema cardiovascular. En general, las respuestas cardiovasculares a la nicotina se deben a la estimulación de los ganglios simpáticos y la médula suprarrenal, junto con la descarga de catecolaminas de las terminaciones nerviosas simpáticas. La contribución a la respuesta simpaticomimética a la nicotina es la activación de los quimiorreceptores de los cuerpos aórtico y carotídeo, que provocan de forma refleja vasoconstricción, taquicardia y presión arterial elevada.

Tracto gastrointestinal. La activación combinada de los ganglios parasimpáticos y las terminaciones nerviosas colinérgicas por la nicotina, da como resultado un aumento del tono y la actividad motora del intestino. Se observan náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea después de la absorción sistémica de nicotina en un individuo que no ha estado, previamente, expuesto a la nicotina.

Glándulas exocrinas. La nicotina causa una estimulación inicial de las secreciones salivales y bronquiales, seguida por la inhibición.

ADME. La nicotina se absorbe, de manera directa, por el tracto respiratorio, las membranas bucales y la piel. Se ha producido intoxicación grave como resultado de la absorción percutánea. Como una base, relativamente fuerte, la nicotina tiene una absorción limitada desde el estómago. La absorción intestinal es mucho más eficiente. La nicotina en el tabaco de mascar, debido a que se absorbe más lentamente que la nicotina inhalada, tiene un efecto de mayor duración. El cigarrillo promedio contiene 6-11 mg de nicotina y administra, alrededor de 1-3 mg de nicotina por vía sistémica al fumador; la biodisponibilidad puede aumentar hasta tres veces con la intensidad del soplo y la técnica del fumador (Benowitz, 1998).

Aproximadamente 80-90% de la nicotina es alterada en el cuerpo, más que en otro órgano, en el hígado, pero también en el riñón y el pulmón. La cotinina es el principal metabolito. El $t_{1/2}$ de la nicotina, después de la inhalación, está en torno a las 2 h. La nicotina y sus metabolitos se eliminan, de forma rápida, a través del riñón. La tasa de excreción urinaria de la nicotina disminuye cuando la orina es alcalina. La nicotina también se excreta en la leche de mujeres lactantes que fuman, la leche de grandes fumadoras puede contener 0.5 mg/L.

Efectos adversos agudos. El envenenamiento por nicotina puede ocurrir por ingestión accidental de aerosoles insecticidas que contienen nicotina o, en niños, por la ingestión de productos del tabaco. La dosis aguda mortal de nicotina para un adulto está alrededor de 60 mg. El tabaco para fumar contiene, por lo general 1-2% de nicotina. La absorción gástrica de nicotina del tabaco, por vía oral, se retrasa debido a la desaceleración del vaciado gástrico, por lo que los vómitos, causados por el efecto central de la fracción inicial absorbida, pueden eliminar gran parte del tabaco que permanece en el tracto GI.

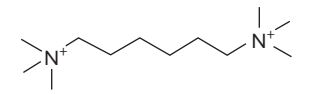
La aparición de los síntomas de intoxicación aguda por la nicotina es rápida e incluye náuseas, salivación, dolor abdominal, vómitos, diarrea, sudor frío, dolor de cabeza, mareos, alteración de la audición y la visión, confusión mental y marcada debilidad. Se produce desmayo y postración; la presión arterial desciende; la respiración es difícil; el pulso es débil, rápido e irregular; y el colapso puede ser seguido por convulsiones terminales. La muerte puede resultar a los pocos minutos de una falla respiratoria.

Para tratar el envenenamiento por nicotina, se pueden inducir vómitos o se debe realizar un lavado gástrico. Deben evitarse las soluciones alcalinas. Luego se pasa una lechada de carbón activado a través del tubo y se deja en el estómago. Pueden ser necesarios la asistencia respiratoria y el tratamiento del choque.

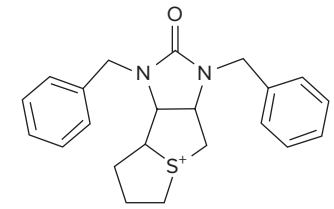
Agentes de bloqueo ganglionar

Hay dos categorías de agentes que bloquean los receptores nicotínicos ganglionares. El prototipo del primer grupo, la nicotina, al inicio, estimula los ganglios mediante una acción de tipo ACh y luego, los bloquea causando la despolarización persistente (Volle, 1980). Los compuestos en la segunda categoría (p. ej., *trimetafán y hexametonio*) dificultan la transmisión. El trimetafán actúa por competencia con la ACh, de forma análoga al mecanismo de acción del curare en la unión neuromuscular. El hexametonio parece bloquear el canal después que este se abre; tal acción acorta la duración del flujo de corriente porque el canal abierto se ocluye o se cierra. Por tanto, el EPSP inicial está bloqueado y se inhibe la transmisión ganglionar. En la figura 11-6 se muestran diversos productos químicos representativos que bloquean los ganglios autónomos sin causar, primero, estimulación.

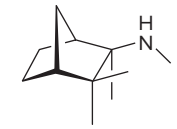
Los bloqueadores ganglionares fueron la primera terapia efectiva para el tratamiento de la hipertensión. Sin embargo, debido al papel de la



HEXAMETONIO (C6)



TRIMETAFÁN



MECAMILAMINA

Figura 11-6 *Agentes bloqueadores ganglionares.*

TABLA 11-5 Predomio habitual del tono simpático o parasimáptico, en varios sitios efectores y consecuencias del bloqueo ganglional autonómico

SITIOS	TONOS PREDOMINANTES	EFECTOS DEL BLOQUEO GANGLIONAL
Arteriolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatación; aumento del flujo sanguíneo periférico; hipotensión
Venas	Simpático (adrenérgico)	Dilatación: acumulación periférica de sangre; disminución del retorno venoso; salida cardiaca disminuida
Corazón	Parasimpático (colinérgico)	Taquicardia
Iris	Parasimpático (colinérgico)	Midriasis
Músculo ciliar	Parasimpático (colinérgico)	Cicloplejía: enfoque a la visión lejana
Tracto gastrointestinal	Parasimpático (colinérgico)	Tono y motilidad reducidos; estreñimiento; disminución de las secreciones gástricas y pancreáticas
Vejiga urinaria	Parasimpático (colinérgico)	Retención urinaria
Glándulas salivales	Parasimpático (colinérgico)	Xerostomía
Glándulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anhidrosis
Tracto genital	Simpático y parasimpático	Disminución de la estimulación

transmisión ganglionar, tanto en la neurotransmisión simpática como parasimpática, la acción antihipertensiva de los agentes bloqueadores ganglionares estuvo acompañada de numerosos efectos secundarios, indeseables. La mecamilamina, una amina secundaria con un mecanismo de bloqueo de canales similar al hexametonio, está disponible como un agente antihipertensivo, con buena biodisponibilidad oral.

Mecanismo de acción

Casi todas las alteraciones fisiológicas observadas, después de la administración de agentes bloqueadores ganglionares, se pueden anticipar con una precisión razonable mediante una inspección cuidadosa de la figura 8-1 y la tabla 8-1, y sabiendo qué división del sistema nervioso autónomo ejerce el control dominante de varios órganos (tabla 11-5). Por ejemplo, el bloqueo de los ganglios simpáticos interrumpe el control adrenérgico de las arteriolas y produce una vasodilatación; un flujo sanguíneo periférico mejorado en algunos lechos vasculares y una disminución de la presión arterial.

El bloqueo ganglionar generalizado, también puede causar atonía de la vejiga y el tracto gastrointestinal, cicloplejía, xerostomía, disminución de la transpiración y al abolir las vías del reflejo circulatorio, hipotensión postural. Estos cambios representan las características, generalmente indeseables del bloqueo ganglionar que limitan de forma grave, la eficacia terapéutica de los agentes bloqueadores ganglionares.

Efectos cardiovasculares

El tono simpático existente es un determinante crítico del grado en que el bloqueo ganglionar disminuirá la presión arterial. Por tanto, la presión arterial puede disminuir sólo, mínimamente, en sujetos normotensos yacentes, pero puede disminuir, de modo notable, en sujetos sentados o de pie. La hipotensión postural limita el uso de bloqueadores ganglionares en pacientes ambulatorios. Los cambios en la frecuencia cardiaca, después del bloqueo ganglionar, dependen en gran medida del tono vagal existente. En los humanos, sólo la taquicardia leve acompaña a la hipotensión, un signo que indica un bloqueo ganglionar bastante completo.

Sin embargo, puede ocurrir una disminución si la frecuencia cardiaca es, inicialmente, alta. A menudo, se ve reducido el gasto cardiaco por fármacos bloqueadores ganglionares, en pacientes con función cardiaca normal, como consecuencia de la venodilatación; la acumulación periférica de sangre y la consiguiente disminución del retorno venoso. En pacientes con insuficiencia cardiaca, el bloqueo ganglionar resulta, con frecuencia, en un aumento del gasto cardiaco, debido a una reducción en la resistencia periférica. En sujetos hipertensos, el gasto cardiaco, el volumen sistólico y el trabajo del ventrículo izquierdo están disminuidos. Aunque la resistencia vascular sistémica total disminuye en los pacientes que reciben agentes bloqueadores ganglionares, los cambios en el flujo sanguíneo y la resistencia vascular, de los lechos vasculares individuales, son variables. La reducción del flujo sanguíneo cerebral es pequeña, a menos que la presión arterial sistémica media caiga por debajo de 50-60 mm Hg. El flujo sanguíneo del músculo esquelético no se altera, pero el flujo sanguíneo esplácnico y renal, disminuyen.

ADME

La absorción de los compuestos de amonio cuaternario y sulfonio por el tracto entérico es incompleta e impredecible. Esto se debe, tanto a la capacidad limitada de estas sustancias ionizadas para penetrar en las membranas celulares, como a la depresión de los movimientos de propulsión del intestino delgado y el vaciamiento gástrico. Aunque la absorción de mecamilamina es menos errática, la actividad intestinal reducida y el íleo paralítico son un peligro. Después de la absorción, los agentes bloqueadores del amonio cuaternario y del sulfonio se confinan, en especial, al espacio extracelular y se excretan, por lo general, a través del riñón, sin cambios. La mecamilamina se concentra en el hígado y el riñón y se excreta, lentamente, de forma inalterada.

Usos terapéuticos, efectos adversos

El trimetafán se usó una vez para la inducción de hipotensión controlada durante la cirugía, para reducir el sangrado y para la reducción rápida de la presión sanguínea en el tratamiento de emergencias hipertensivas, sin embargo, el agente ya no se comercializa en Estados Unidos.

Entre las respuestas adversas más leves, observadas, se encuentran alteraciones visuales, boca seca, hemorragia conjuntival, vacilación urinaria, disminución de la potencia, escalofrío subjetivo, estreñimiento moderado, diarrea ocasional, malestar abdominal, anorexia, acidez estomacal, náuseas, eructos y sabor amargo y los signos y síntomas de síncope, causado por hipotensión postural. Las reacciones más graves incluyen hipotensión marcada, estreñimiento, síncope, íleo paralítico, retención urinaria y cicloplejía.

Adicción a la nicotina y dejar de fumar

Como terapéutico, la nicotina se usa, principalmente, para ayudar a dejar de fumar. Dos objetivos de la farmacoterapia para dejar de fumar son: la reducción del ansia de nicotina y la inhibición de los efectos reforzantes del tabaquismo. Se usan múltiples abordajes y regímenes farmacológicos que incluyen NRT, bupropión (un antagonista nicotínico activo del CNS, véase capítulo 15) y agonistas parciales del receptor de ACh nicotínico (p. ej., vareniclina).

El consenso actual es que el NRT, el bupropión y la vareniclina ayudan a los fumadores a dejar su hábito de fumar. La citisina (no aprobada para su uso en Europa o Estados Unidos) también parece efectiva. La seguridad y eficacia del NRT son claras. Las tasas más altas de abandono del hábito de fumar (~30% de éxito para mantener la abstinencia de fumar durante seis meses) son el resultado de la combinación de NRT (p. ej., parche más inhalador) y vareniclina (Cahill *et al*., 2013, 2014).

Terapia de reemplazo de la nicotina

La terapia de reemplazo de la nicotina está disponible en varias formas de dosificación para ayudar a lograr la abstinencia del consumo de tabaco. La nicotina se comercializa, para su uso, sin receta, como una goma, pastilla o parche transdérmico y por prescripción, como un aerosol nasal o inhalador de vapor. Los diferentes sistemas de administración de nico-

tina producen diferentes patrones de exposición (véase figura 24-2, St. Helen *et al.*, 2016). La eficacia de estas formas de dosificación, para producir la abstinencia del tabaquismo, aumenta cuando se vincula con el asesoramiento y la terapia motivacional (Frishman, 2009; Prochaska y Benowitz, 2016).

Vareniclina

La vareniclina se ha introducido, hace muy poco tiempo, como una ayuda para dejar de fumar. El fármaco interactúa con los receptores de ACh nicotínicos. En los sistemas modelo, la vareniclina es un agonista parcial de los receptores $\alpha_4\beta_2$, que se cree que sea el principal subtipo de receptor nicotínico implicado en la adicción a la nicotina. La vareniclina es un agonista completo en el subtipo α_7 y muestra una actividad débil hacia los receptores que contienen α3β2 y α6. El medicamento es efectivo clínicamente, sin embargo, no es benigno: la FDA ha emitido una advertencia sobre el estado de ánimo y los cambios de comportamiento, asociados con su uso y hay algunas pruebas de aumento de riesgo cardiovascular (Chelladurai y Singh, 2014; Singh *et al.*, 2011).

Citisina

La citisina es un alcaloide vegetal y un agonista parcial de los receptores nicotínicos de ACh, con afinidad por el subtipo $\alpha_4\beta_2$. La citisina se consume vía oral, tiene una vida media, aproximada, de cinco horas y puede producir efectos secundarios gastrointestinales leves. En un pequeño ensayo, reciente, la citisina fue efectiva para producir efectos similares a los del NRT y la vareniclina (Walker *et al.*, 2014).

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes que actúan en NMJ y ganglios autonómicos, antiespasmódicos, nicotina*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y advertencias
Agonistas del receptor de ACh nicotínico		
Succinilcolina[US] (N_m agonista)	Inducción de bloqueo neuromuscular en cirugía y durante la intubación	• Induce la despolarización rápida de la placa motora terminal, propiciando el bloqueo de la fase I • Resistente y aumenta la inhibición de AChE; induce fasciculaciones, luego, parálisis flácida • Influido por el agente anestésico, el tipo de músculo y la tasa de administración • Lleva al bloqueo de fase II, después de un uso prolongado • Metabolizado por butirilcolinestarasa, no es seguro para bebés y niños • Contraindicaciones: antecedentes de hipertermia maligna, distrofia muscular
Dexametonio (despolarizador)	• No se usa, clínicamente, en Estados Unidos	
Nicotina (N_m agonista)	• Dejar de fumar	• La dosis baja induce la despolarización posganglionar • Las dosis altas inducen bloqueo de transmisión ganglionar
Vareniclina (N_n [α4β2 subtipo])	• Dejar de fumar • Advertencia de la FDA sobre cambios en el estado de ánimo y el comportamiento	• Agonista parcial del receptor nicotínico que previene la estimulación con nicotina y disminuye el deseo • Potencial de eventos neuropsiquiátricos, puede causar convulsiones con el consumo de alcohol; excretado en gran medida, sin cambios en la orina
Antagonistas competitivos del receptor de ACh nicotínico (agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizantes)		
D-Tubocurarina[aL]	• Inducción del bloqueo neuromuscular en cirugía y durante la intubación • Todos los agentes bloqueadores neuromusculares son administrados por vía parenteral	• Ya no se usa, clínicamente, en Estados Unidos, ni en Canadá • Produce bloqueo parcial de la transmisión de ACh ganglionar que puede causar hipertensión y taquicardia refleja • Puede inducir liberación de histamina
Mivacurio[S]		• De acción corta debido a la rápida hidrólisis por colinesterasa plasmática • Usar, con precaución, en pacientes con insuficiencia renal o hepática
Pancuronio[L]		• Muestra la actividad del receptor antimuscarínico • Eliminación renal y hepática • La actividad vagolítica puede causar taquicardia, hipertensión y aumento del gasto cardiaco
Rocuronio[I]		• Amino esteroide • Estable en solución • Inicio más rápido que el vecuronio y el cisatracurio • Eliminación hepática
Vecuronio[I]		• Aminoesteroide • No es estable en solución • Eliminación hepática y renal
Metocurina[aL]		• Tres veces más potente que la tubocurarina • Menos liberación de histamina
Atracurio[I]	• Agente preferido para pacientes con insuficiencia renal	• Susceptible a la eliminación de Hofmann e hidrólisis de éster • La misma dosis para bebés >1 mes, niños y adultos
Cisatracurio[I]		• Más potente que el atracurio, eliminación de Hofmann, sin liberación de histamina (a diferencia del atracurio)
Doxacurio[aL]		• Eliminación renal
Pipecuronio[aL]		• Metabolismo hepático; eliminación renal

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y advertencias
Antagonistas competitivos del receptor de ACh nicotínico (agentes de bloqueo neuromusculares no despolarizantes)		
Gantacurio[b,US]		• Nueva clase de compuesto; en la etapa de ensayo clínico • Inicio más rápido y actuación más corta • Metabolismo: aducción rápida de cisteína, hidrólisis lenta del éster
Hexametonio	• No se usa, terapéuticamente	• Antagonista del receptor N_n; bloquea la transmisión ganglionar
Trimetafán	• Crisis hipertensiva • Ya no se usa	• Antagonista del receptor N_n; bloquea la transmisión ganglionar
Agentes CNS-activos		
Baclofeno **Benzodiacepinas** **Tizanidina** **Ciclobenzaprina**	• Control de espasmos musculares	• Véase capítulo 22
Carisoprodol **Metaxalona** **Metocarbamol** **Orfenadrina** **Tetrabenazina**	• Relajantes musculares que actúan en el sistema nervioso central teniendo, en general, un efecto depresivo	• CYP2C19 metaboliza carisoprodol, en gran parte, a meprobamato • Tetrabenazina es un inhibidor de VCAT2 y agota el almacenamiento neuronal de las monoaminas
Agentes que bloquean la liberación de ACh		
AbobotulinumtoxinA	• Distonía cervical • Líneas glabelares (moderadas a graves)	• La propagación del efecto de la toxina puede inducir la parálisis del músculo no blanco, rara vez, si es administrado cuidadosamente • La parálisis de la deglución y la respiración puede ser una amenaza para la vida
IncobotulinumtoxinA	• Blefaroespasmo, distonía cervical • Líneas glabelares (moderadas a graves)	
OnabotulinumtoxinA	• Botox: hiperhidrosis axilar (grave) • Blefaroespasmo asociado con distonía; distonía cervical; la profilaxis de la migraña (crónica) • Vejiga hiperactiva, estrabismo, espasticidad (severa) en extremidad superior ; incontinencia urinaria (debido a la hiperactividad del detrusor asociada con una condición neurológica)	
RimabotulinumtoxinB	• Distonía cervical	
Inhibidor de liberación de Ca^{2+} de la SR		
Dantroleno	• Manejo y prevención de hipertermia maligna • Tratamiento de la espasticidad asociada con trastornos motores neuronales de la parte superior (p. ej., lesión de la médula espinal, apoplejía, parálisis cerebral o esclerosis múltiple)	• Metabolismo hepático • Puede causar hepatotoxicidad significativa

Duración de la acción: L largo (> ~ 80 min), I intermedio (~20-80 min), S corto (~15-20 min), US ultracorto (< ~ 15 min).
[a] No disponible en Estados Unidos.
[b] Gantacurio está en estado de investigación.

Bibliografía

Basta SJ. Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* **1992**;*5*:512–566.

Belmont MR, *et al*. Clinical pharmacology of GW280430A in humans. *Anesthesiology* **2004**;*100*:768–773.

Benowitz NL. Nicotine and cardiovascular disease. In Benowitz NL (ed.). *Nicotine Safety and Toxicity*. New York: Oxford University Press; **1998**. p. 3–28.

Cahill K, *et al*. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**;*5*:CD009329. doi:10.1002/14651858.CD009329.pub2. Accessed February 29, 2016.

Changeux JP, Edelstein SJ. *Nicotinic Acetylcholine Receptors*. New York: Odile Jacob;**2005**.

Chelladurai Y, Singh S. Varenicline and cardiovascular adverse events: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf* **2014**;*5*:167–172.

Dorostkar MM, Boehm S. Presynaptic lonotropic receptors. *Handb Exp Pharmacol* **2008**;*184*:479–527.

Durant NN, Katz RL. Suxamethonium. *Br J Anaesth* **1982**;*54*:195–208.

Fisher DM, *et al*. Elimination of atracurium in humans: contribution of Hofmann elimination and ester hydrolysis versus organ-based elimination. *Anesthesiology* **1986**;*65*:6–12.

Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy. *Ther Adv Cardiovasc Dis* **2009**;*3*:287–308.

Karlin A. Emerging structures of nicotinic acetylcholine receptors. *Nat Rev Neurosci* **2002**;*3*:102–114.

Kuryatov A, *et al*. Nicotine acts as a pharmacological chaperone to up-regulate human a4b2 acetylcholine receptors. *Mol Pharm* **2005**;*68*:1839–1851.

Naguib M, Brull SJ. Update on neuromuscular pharmacology. *Curr Opin Anaesthesiol* **2009**;*22*:483–490.

Naguib M, *et al*. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. In Miller RD (ed.). *Miller's Anesthesia*. 8th ed. Saunders. Philadelphia: Elsevier;**2015**. p. 958–994.

Prochaska JJ, Benowitz NL. The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Ann Rev Med* **2016**;*67*:467–486.

St. Helen G, *et al*. Nicotine delivery, retention and pharmacokinetics from various electronic cigarettes. *Addiction* **2016**;*111*:534–544.

Singh S, *et al*. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* **2011**;*183*:1359–1366.

Srinivasan R, *et al*. Pharmacological chaperoning of nAChRs: a therapeutic target for Parkinson's disease. *Pharmacol Res* **2014**;*83*:20–29.

Unwin N. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution. *J Mol Biol* **2005**;*346*:967–989.

Volle RL. Nicotinic ganglion-stimulating agents. In Kharkevich DA (ed.). *Pharmacology of Ganglionic Transmission*. Berlin: Springer-Verlag; **1980**. p. 281–312.

Walker N, *et al*. Cytisine *versus* nicotine for smoking cessation. *N Engl J Med* **2014**;*371*:2353–2362.

Watkins J. Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* **1994**; *102*:6–10.

Xiu X, *et al*. Nicotine binding to brain receptors requires a strong cation-π interaction. *Nature* **2009**;*458*:534–537.

Capítulo 12

Agonistas y antagonistas adrenérgicos

Thomas C. Westfall, Heather Macarthur y David P. Westfall

SUMARIO: ACCIONES DE CATECOLAMINAS Y FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS
- Relación estructura-actividad de las aminas simpaticomiméticas
- Base fisiológica de la respuesta adrenérgica
- Concepto de falso transmisor

CATECOLAMINAS ENDÓGENAS
- Epinefrina
- Norepinefrina
- Dopamina

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS β
- Isoproterenol
- Dobutamina
- Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_2
- Agonistas de los receptores adrenérgicos β_3

AGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α
- Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_1
- Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_2

AGONISTAS SIMPATICOMIMÉTICOS DIVERSOS
- Anfetamina
- Metanfetamina
- Metilfenidato
- Dexmetilfenidato
- Pemolina
- Lisdexanfetamina
- Efedrina
- Otros agentes simpaticomiméticos

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS FÁRMACOS SIMPATICOMIMÉTICOS
- Choque
- Hipotensión
- Arritmias cardiacas
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Efectos vasculares locales
- Descongestión nasal
- Asma
- Reacciones alérgicas
- Usos oftálmicos
- Narcolepsia y desquilibrio sueño/vigilia
- Reducción de peso
- Trastorno por déficit de atención/hiperactividad

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS α
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2
- Antagonistas no selectivos de los receptores adrenérgicos α
- Antagonistas adicionales de los receptores adrenérgicos α

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES ADRENÉRGICOS β
- Sumario
- Antagonistas no selectivos de los receptores adrenérgicos β
- Antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_1
- Antagonistas de los receptores adrenérgicos β con efectos cardiovasculares adicionales (betabloqueadores de "tercera generación")

Sumario: acciones de catecolaminas y fármacos simpatomiméticos

La mayoría de las acciones de las catecolaminas y los agentes simpaticomiméticos se pueden clasificar en siete grandes tipos:

1. *Una acción excitadora periférica* en ciertos tipos de músculo liso, como aquellos en los vasos sanguíneos que irrigan la piel, los riñones y las membranas mucosas, y en células glandulares como las de las glándulas salivales y sudoríparas.
2. *Una acción inhibitoria periférica* sobre otros ciertos tipos de músculo liso, como los que se encuentran en la pared del intestino, en el árbol bronquial y en los vasos sanguíneos que irrigan los músculos esqueléticos.
3. *Una acción excitadora cardiaca* que aumenta la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción.
4. *Acciones metabólicas*, tales como el aumento en la tasa de glucogenólisis en el hígado y los músculos y la liberación de ácidos grasos libres en el tejido adiposo.
5. *Acciones endocrinas*, como la modulación (aumento o disminución) de la secreción de insulina, renina y hormonas hipofisarias.
6. *Acciones en el CNS*, como estimulación respiratoria, aumento de la vigilia y la actividad psicomotora y reducción del apetito.
7. *Acciones presinápticas* que tanto inhiben como facilitan la liberación de neurotransmisores, siendo la acción inhibidora la más importante fisiológicamente.

Muchas de estas acciones y los receptores que las median se resumen en las tablas 8-1 y 8-6. No todos los fármacos simpaticomiméticos muestran cada uno de los tipos de acción en el mismo grado; sin embargo, muchas de las diferencias en sus efectos son sólo cuantitativas. Las propiedades farmacológicas de estos medicamentos como clase se describen en detalle para el agente prototípico, la epinefrina (EPI). La apreciación de las propiedades farmacológicas de los medicamentos descritos en este capítulo depende de la comprensión de la clasificación, distribución y mecanismo de acción de los receptores adrenérgicos α y β (capítulo 8).

Clasificación de los fármacos simpaticomiméticos

Las catecolaminas y los fármacos simpaticomiméticos se clasifican como *simpaticomiméticos de acción directa*, *de acción indirecta* o *de acción mixta* (figura 12-1). Los fármacos simpaticomiméticos de acción directa actúan directamente sobre uno o más receptores adrenérgicos. Estos agentes pueden exhibir una selectividad considerable para un subtipo de receptor específico (p. ej., fenilefrina para α_1, terbutalina para β_2) o pueden tener selectividad nula o mínima y actuar sobre varios tipos de receptores (p. ej., EPI para receptores α_1, α_2, β_1, β_2 y β_3; NE para receptores α_1, α_2 y β_1).

Los fármacos de acción indirecta aumentan la disponibilidad de la NE o la EPI para estimular los receptores adrenérgicos mediante varios mecanismos:

- Al liberar o desplazar la NE de las várices nerviosas simpáticas.
- Al inhibir el transporte de NE a las neuronas simpáticas (p. ej., cocaína), lo que aumenta el tiempo de permanencia del transmisor en el receptor.
- Al bloquear las enzimas metabolizantes, MAO (p. ej., pargilina) o COMT (p. ej., entacapona), aumenta con eficiencia el suministro del transmisor.

Los medicamentos que liberan NE de modo indirecto y también activan directamente los receptores se denominan *fármacos simpaticomiméticos de acción mixta* (p. ej., efedrina). Una característica de los *fármacos simpaticomiméticos de acción directa* es que sus respuestas no se reducen con el tratamiento previo con reserpina o guanetidina, que reducen la NE de las neuronas simpáticas. Después del agotamiento del transmisor, las acciones de los fármacos simpaticomiméticos de acción directa, en realidad, pueden aumentar, porque la pérdida del neurotransmisor induce cambios compensatorios que regulan positivamente los receptores o mejoran la vía de señalización. Por el contrario, las respuestas de los fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta (p. ej., *anfetamina*, *tiramina*) se eliminan mediante el tratamiento previo con reserpina o guanetidina. La característica cardinal de los medicamentos simpaticomiméticos de acción mixta es que sus efectos se atenúan, pero no se eliminan, con el tratamiento previo con reserpina o guanetidina.

Abreviaturas

AAAD: (*L-aromatic amino acid decarboxylase*) L-aminoácido aromático descarboxilasa
ACEI: (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ADHD: (*attention-deficit/hyperactivity disorder*) Trastorno por déficit de atención/hiperactividad
AV: (*atrioventricular*) Auriculoventricular
BPH: (*benign prostatic hyperplasia*) Hiperplasia benigna de próstata
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COMT: (*catechol-O-methyltransferase*) Catecol-*O*-metiltransferasa
COPD: (*chronic obstructive pulmonary disease*) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
DA: (*dopamine*) Dopamina
ECG: (*electrocardiogram*) Electrocardiograma
EPI: (*epinephrine*) Epinefrina
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
HDL: (*high-density lipoprotein*) Lipoproteína de alta densidad
HMG CoA: (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
5HT: [*5-hydroxytryptamine (serotonin)*] 5-hidroxitriptamina (serotonina)
INE: [*isoproterenol (Isopropyl NE)*] Isoproterenol (isopropil NE)
LABA: (*long-acting β_2 adrenergic agonist*) Agonista adrenérgico β_2 de acción prolongada
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NET: (*NE transporter*) Transportador de NE
NPY: (*neuropeptide Y*) Neuropéptido Y
PBZ: (*phenoxybenzamine*) Fenoxibenzamina
PDE: (*phosphodiesterase*) Fosfodiesterasa
PVR: (*peripheral vascular resistance*) Resistencia vascular periférica
ROS: (*reactive oxygen species*) Especies de oxígeno reactivo
SA: (*sinoatrial*) Sinoauricular
VLABA: (*very long-acting β_2 adrenergic agonist*) Agonista adrenérgico β_2 de acción muy prolongada

A causa de que *las acciones de la NE son más pronunciadas en los receptores α y β_1 que en los receptores β_2,* muchos fármacos no catecolamínicos que liberan NE tienen, predominantemente, efectos cardiacos y mediados por receptores α. Sin embargo, ciertos compuestos no catecolamínicos, con efectos tanto directos como indirectos sobre los receptores adrenérgicos, muestran actividad β_2 significativa y se usan en clínica por ese motivo. Por tanto, la efedrina, aunque depende de la liberación de NE para algunos de sus efectos, alivia el broncoespasmo por su acción sobre los receptores β_2 en el músculo liso bronquial, un efecto que no se observa con la NE. Además, algunas no catecolaminas (p. ej., fenilefrina) actúan primaria y directamente sobre las células blanco. Por consiguiente, es imposible predecir con precisión los efectos de las no catecolaminas sólo por su capacidad para provocar la liberación de NE.

Relación estructura-actividad de las aminas simpaticomiméticas

La β-feniletilamina se puede ver como el compuesto original de las aminas simpaticomiméticas, *que consiste en un anillo de benceno y una cadena lateral de etilamina* (estructura parental en tabla 12-1). La estructura permite que se realicen sustituciones en el anillo aromático, los átomos de carbono α y β y el grupo amino terminal, para producir una variedad de compuestos con actividad simpaticomimética. Las *NE, EPI, DA,* el *INE* y algunos otros pocos agentes tienen grupos hidroxilo sustituidos en las posiciones 3 y 4 del anillo de benceno. Debido a que el *o-dihidroxibenceno* también se conoce como *catecol*, las aminas simpaticomiméticas con estas sustituciones de hidroxilo en el anillo aromático se denominan *catecolaminas*.

Muchos fármacos simpaticomiméticos que actúan directamente influyen en los receptores α y β, pero la relación de actividades varía entre los medicamentos en un espectro continuo, desde una actividad con predominio α (fenilefrina) a una actividad con predominio β (INE). A pesar de la multiplicidad de los sitios de acción de las aminas simpaticomiméticas, se pueden hacer varias generalizaciones (tabla 12-1).

Separación del anillo aromático y el grupo amino

Sin dudas, la mayor actividad simpaticomimética se produce cuando dos átomos de carbono separan el anillo del grupo amino. Esta regla se aplica, con pocas excepciones, a todos los tipos de acción.

Sustitución en el grupo amino

Los efectos de la sustitución amino se observan más fácilmente en las acciones de las catecolaminas en los receptores α y β. *El aumento en el tamaño del sustituyente alquilo aumenta la actividad del receptor β (p. ej., INE).* La NE tiene, en general, una actividad β_2 bastante débil; esta actividad aumenta mucho en la EPI mediante la adición de un grupo metilo. Una excepción notable es la fenilefrina, que tiene un sustituyente *N*-metilo, pero es un agonista selectivo . Los compuestos selectivos β_2 requieren un gran sustituyente amino, pero dependen de otras sustituciones para definir su selectividad en los receptores β_2, en lugar de los receptores β_1. *En general, cuanto menor es la sustitución en el grupo amino, mayor es la selectividad para la actividad α, aunque la* N*-metilación aumenta la potencia de las aminas primarias. Así, la actividad* α *es máxima en la EPI, menor en la NE y casi nula en el INE.*

Sustitución en el núcleo aromático

Las actividades α y β máximas *dependen de la presencia de grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 4.* Cuando uno de estos grupos o ambos están ausentes, sin ninguna otra sustitución aromática, la potencia total se reduce. La fenilefrina es, por tanto, menos potente que la EPI en los receptores α y β, con una actividad β_2 casi ausente por completo. Los estudios del receptor adrenérgico β sugieren que es posible que los grupos hidroxilo sobre los residuos de serina 204 y 207 formen enlaces de hidrógeno con los grupos catecol hidroxílicos en las posiciones 3 y 4, respectivamente. También parece que el aspartato 113 es un punto de interacción electrostática con el grupo amino sobre el ligando. Como las serinas se encuentran en la quinta región transmembrana, y el aspartato en la tercera región (capítulo 8), es probable que las catecolaminas enlacen paralelas al plano de la membrana, formando un puente entre las dos caras de la membrana. Sin embargo, los modelos que contienen receptores de DA sugieren posibilidades alternativas.

Los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 confieren selectividad al receptor β_2 en compuestos con grandes sustituyentes amino. De este modo, la *terbutalina* y compuestos similares relajan la musculatura bronquial en pacientes con asma, pero causan estimulación cardiaca menos directa que los medicamentos no selectivos. La respuesta a las sustancias no catecolamínicas está parcialmente determinada por su capacidad de liberar NE de sus sitios de almacenamiento. Por tanto, estos agentes causan efectos que están mediados principalmente por los receptores α y β_1, puesto que la NE es un agonista β_2 débil. *Las feniletilaminas que carecen de grupos hidroxilo en el anillo y el grupo hidroxilo β en la cadena lateral actúan casi en forma exclusiva al causar la liberación de NE desde las terminaciones nerviosas simpáticas.*

Debido a que la sustitución de grupos polares en la estructura de feniletilamina hace que los compuestos resultantes sean menos lipófilos, *los compuestos no sustituidos o sustituidos con alquilo cruzan la barrera hematoencefálica más fácilmente y tienen una actividad más central.* Por esa razón, la efedrina, la anfetamina y la metanfetamina muestran una actividad considerable en el CNS. Como se señaló, la ausencia de grupos hidroxilo polares da como resultado una pérdida de actividad simpaticomimética directa.

Las catecolaminas tienen un breve periodo de acción y son ineficaces cuando se administran por vía oral, porque se inactivan rápidamente en la mucosa intestinal y en el hígado, antes de llegar a la circulación sistémica (capítulo 8). Los compuestos que no tienen uno o ambos sustituyentes hidroxilo no son activados por la COMT, y de este modo su eficacia oral y duración de acción se intensifican.

Se han sustituido grupos distintos de hidroxilos en el anillo aromático. En general, la potencia de los receptores α se reduce y la actividad del receptor β es mínima; los compuestos pueden, incluso, bloquear los receptores β. Por ejemplo, la metoxamina, que tiene sustituyentes metoxi en las posiciones 2 y 5, tiene una actividad estimulante altamente selectiva, y en grandes dosis bloquea los receptores β. El albuterol, un agonista selectivo β_2, posee un sustituyente en la posición 3 y es una excepción importante a la regla general de baja actividad del receptor β.

Sustitución en el átomo de carbono α

La sustitución en el átomo de carbono α bloquea la oxidación que realiza la MAO, prolongando, en gran medida, la duración de la acción de los compuestos no catecolamínicos porque su degradación depende, en gran parte, de la acción de esta enzima. La duración de la acción de fármacos como la efedrina o la anfetamina se mide en horas, en lugar de minutos. De forma similar, los compuestos con un sustituyente α-metilo persisten

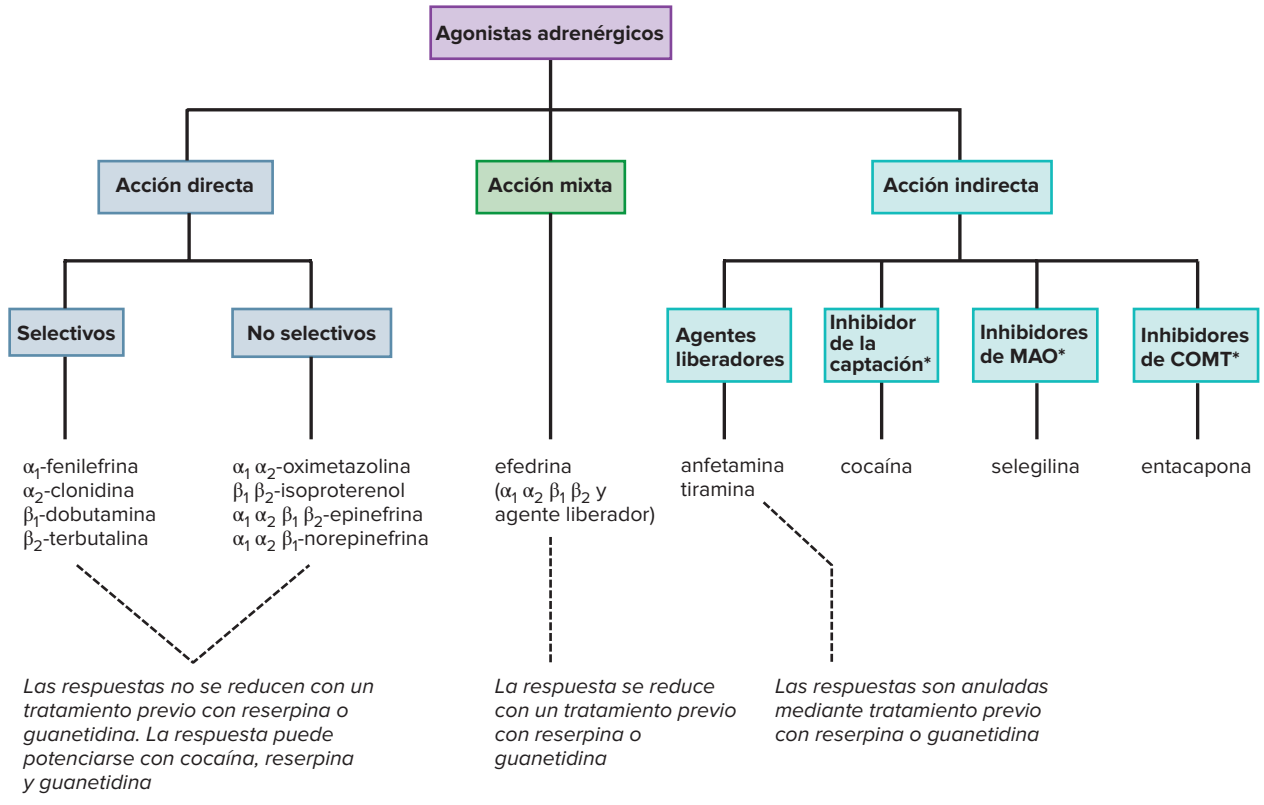
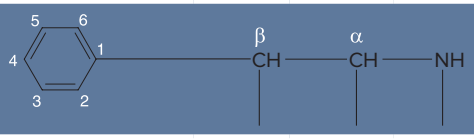
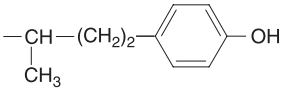


Figura 12-1 *Clasificación de los agonistas de los receptores adrenérgicos (aminas simpaticomiméticas) o medicamentos que producen efectos similares a los simpaticomiméticos.* Para cada categoría, se muestra un fármaco prototipo. (*Realmente no son fármacos de acción simpática, sino que producen efectos similares a los simpaticomiméticos).

TABLA 12-1 Estructuras y principales usos clínicos de fármacos simpaticomiméticos importantes



					PRINCIPALES USOS CLÍNICOS							
					RECEPTOR α				RECEPTOR β			
					A	N	P	V	B	C	U	CNS
Feniletilamina		H	H	H								
Epinefrina	3-OH, 4-OH	OH	H	CH_3	A		P	V	B	C		
Norepinefrina	3-OH, 4-OH	OH	H	H			P			C[a]		
Dopamina	3-OH, 4-OH	H	H	H			P					
Droxidopa	3-OH, 4-OH	OH	COOH	H			P			C[a]		
Dobutamina	3-OH, 4-OH	H	H	X						C		
Isoproterenol	3-OH, 4-OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$					B	C		
Terbutalina	3-OH, 5-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$					B		U	
Metaraminol	3-OH	OH	CH_3	H			P					
Fenilefrina	3-OH	OH	H	CH_3		N	P					
Metoxamina	2-OCH_3, 5-OCH_3	OH	CH_3	H			P					
Albuterol	3-CH_2OH, 4-OH	OH	H	$C(CH_3)_3$					B		U	
Anfetamina		H	CH_3	H								++
Metanfetamina		H	CH_3	CH_3								++
Efedrina		OH	CH_3	CH_3		N	P		B	C		

X: 

Actividad α: A, Reacciones alérgicas (incluye acción β); N, descongestión nasal; P, presor (puede incluir acción β); V, otros vasoconstrictores locales.
Actividad β: B, broncodilatador; C, cardiaco; U, útero.
[a] Efectos directos reducidos por reflejo barorreceptor compensador.

en las terminaciones nerviosas, y es más probable que liberen NE de sus sitios de almacenamiento. Los agentes como el metaraminol exhiben un mayor grado de actividad simpaticomimética indirecta.

Sustitución en el átomo de carbono β

La sustitución de un grupo hidroxilo en el átomo de carbono β generalmente disminuye las acciones dentro del CNS, en gran parte porque reduce la solubilidad de los lípidos. Sin embargo, tal sustitución aumenta en gran medida la actividad agonista en los receptores adrenérgicos α y β. Aunque la efedrina es menos potente que la metanfetamina como estimulante central, es más potente para dilatar los bronquiolos y aumentar la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca.

Isomerismo óptico

La sustitución en los carbonos α o β produce isómeros ópticos. La sustitución levógira en el carbono β confiere una mayor actividad periférica, de modo que los compuestos naturales *l*-EPI y *l*-NE son, al menos, 10 veces más potentes que sus *d*-isómeros no naturales. La sustitución dextrógira en el carbono α generalmente da como resultado un compuesto más potente. La *d*-anfetamina es más potente que la *l*-anfetamina en la actividad central, pero no en la periférica.

Base fisiológica de la respuesta adrenérgica

Los factores importantes en la respuesta de cualquier célula u órgano a las aminas simpaticomiméticas son la densidad y la proporción relativa de los receptores adrenérgicos α y β. Por ejemplo, la NE tiene una capacidad relativamente pequeña para aumentar el flujo de aire bronquial, porque los receptores en el músculo liso bronquial son, en gran medida, del subtipo β_2. A diferencia de ello, el INE y la EPI son potentes broncodilatadores. Los vasos sanguíneos cutáneos expresan fisiológicamente receptores α casi de manera exclusiva; por tanto, la NE y la EPI causan constricción de tales vasos, mientras que el INE tiene poco efecto en ellos. El músculo liso de los vasos sanguíneos que suministran los músculos esqueléticos tiene ambos receptores, β_2 y α; la activación de los receptores β_2 causa vasodilatación, y la estimulación de los receptores α constriñe estos vasos. En los vasos mencionados, la concentración umbral para la activación de los receptores β_2 por parte de la EPI es menor que la necesaria para activar los receptores α, pero cuando ambos tipos de receptores se activan a altas concentraciones de EPI, la respuesta a los receptores α predomina. Las concentraciones fisiológicas de EPI causan vasodilatación principalmente.

La respuesta final de un órgano blanco a las aminas simpaticomiméticas viene dictada no sólo por los efectos directos de dichos agentes, sino también por los ajustes homeostáticos reflejos del organismo. Uno de los efectos más llamativos de muchas aminas simpaticomiméticas es el aumento de la presión sanguínea arterial, provocado por la estimulación de receptores adrenérgicos α vasculares. Esta estimulación provoca reflejos compensatorios mediados por el sistema barorreceptor carotídeo-aórtico. Como consecuencia, disminuye el tono simpático y se potencia el tono vagal; cada una de estas respuestas lleva a la desaceleración de la frecuencia cardiaca. Por el contrario, cuando un fármaco (p. ej., un agonista β_2) disminuye la presión sanguínea media en los mecanorreceptores del seno carotídeo y el arco aórtico, el reflejo barorreceptor actúa para restablecer la presión reduciendo el flujo parasimpático (vagal) del CNS que va al corazón, y aumentando el flujo simpático al corazón y los vasos. El efecto del reflejo barorreceptor es de especial importancia para los medicamentos que tienen poca capacidad para activar los receptores β directamente. En enfermedades tales como la aterosclerosis, que pueden alterar los mecanismos barorreceptores, los efectos de los fármacos simpaticomiméticos pueden aumentar.

Concepto de falso transmisor

Las aminas de acción indirecta se capturan en las terminaciones nerviosas simpáticas y las vesículas de almacenamiento, donde reemplazan la NE en el complejo de almacenamiento. Las feniletilaminas que carecen de un grupo β-hidroxilo se retienen allí pobremente, pero las feniletilaminas β-hidroxiladas y los compuestos que más adelantee se hidroxilan en la vesícula sináptica por la acción de la DA β-hidroxilasa, se retienen en la vesícula sináptica durante periodos relativamente largos. Las sustancias en cuestión pueden producir una disminución persistente en el contenido de NE en sitios cuya función es determinante. Cuando el nervio es estimulado, el contenido de un número relativamente constante de vesículas sinápticas se libera por exocitosis. Si estas vesículas contienen feniletilaminas mucho menos potentes que la NE, la activación de los receptores α y β postsinápticos disminuirá.

Esta hipótesis, conocida como *concepto de falso transmisor*, es una posible explicación de algunos de los efectos de los inhibidores de MAO. Las feniletilaminas normalmente se sintetizan en el tracto GI como resultado de la acción de la tirosina descarboxilasa bacteriana. La *tiramina* así formada suele ser desaminada oxidativamente en el tracto GI y el hígado, y la amina no alcanza la circulación sistémica en concentraciones significativas. Sin embargo, cuando se administra un inhibidor de MAO, la tiramina se puede absorber a nivel sistémico y transportarse a las terminaciones nerviosas simpáticas, donde nuevamente se previene su catabolismo debido a la inhibición de MAO en este sitio; la tiramina luego se β-hidroxila a octopamina y se almacena en esta forma en las vesículas. Como consecuencia, la NE se desplaza gradualmente, y la estimulación de la terminación nerviosa hace que se libere una cantidad relativamente pequeña de NE junto con una fracción de octopamina. Esta última amina tiene una capacidad más o menos escasa para activar los receptores α o β. Por tanto, un deterioro funcional de la transmisión simpática es paralelo a la administración a largo plazo de los inhibidores de MAO.

A pesar de tal deterioro funcional, los pacientes que han recibido inhibidores de MAO pueden experimentar graves crisis hipertensivas si ingieren queso, cerveza o vino tinto. Estos y otros alimentos relacionados, que se producen por fermentación, contienen una gran cantidad de tiramina y, en menor grado, otras feniletilaminas. Cuando se inhiben las MAO hepática y gastrointestinal, la gran cantidad de tiramina ingerida se absorbe rápidamente y alcanza la circulación sistémica en altas concentraciones. Puede producirse una liberación masiva y precipitada de NE, causando hipertensión severa suficiente como para precipitar un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular. Las propiedades de varios inhibidores de MAO (reversibles o irreversibles, selectivas o no selectivas en MAO-A y MAO-B) se analizan en los capítulos 8 y 15.

Catecolaminas endógenas

Epinefrina

La epinefrina (adrenalina) es un potente estimulante de los receptores adrenérgicos α y β, y sus efectos sobre los órganos blanco son, por tanto, complejos. La mayoría de las respuestas enumeradas en la tabla 8-1 se observan después de una inyección de EPI, aunque la aparición de sudoración, piloerección y midriasis depende del estado fisiológico del sujeto. Particularmente prominentes son las acciones sobre el corazón y sobre los músculos vasculares y otros músculos lisos.

Acciones en sistemas de órganos

Efectos en la presión arterial. La epinefrina es uno de los medicamentos vasopresores más potentes conocidos. Si se administra en forma rápida una dosis farmacológica por vía intravenosa, ocasiona un efecto característico sobre la presión arterial, que aumenta rápidamente a un máximo proporcional a la dosis. El incremento de la presión sistólica es mayor que el de la diastólica, por lo que la presión del pulso aumenta. A medida que la respuesta disminuye, la presión media puede caer por debajo de lo normal antes de volver a los niveles de control.

El mecanismo de aumento de la presión arterial debido a la EPI se debe a una tríada de efectos:

- Estimulación miocárdica directa que aumenta la fuerza de la contracción ventricular (*acción inotrópica positiva*).
- Aumento de la frecuencia cardiaca (*acción cronotrópica positiva*).
- Vasoconstricción en muchos lechos vasculares, especialmente en los *vasos de resistencia precapilar* de la piel, la mucosa y el riñón, junto con una intensa constricción de las venas.

La frecuencia del pulso, al principio acelerada, puede reducirse notablemente en el punto máximo de aumento de la presión arterial por la descarga vagal compensadora (reflejo barorreceptor). Dosis pequeñas de EPI (0.1 μg/kg) pueden causar que la presión arterial baje. El efecto depresor de las dosis pequeñas y la respuesta bifásica a dosis mayores se deben a que los receptores β_2 vasodilatadores son más sensibles a la EPI que los receptores α constrictores.

La absorción de EPI después de la inyección subcutánea es lenta debido a la acción vasoconstrictora local; los efectos de dosis tan grandes como 0.5-1.5 mg pueden duplicarse por infusión intravenosa a una velocidad de 10-30 μg/min. Surge un aumento moderado en la presión sistólica, debido al aumento de la fuerza contráctil cardiaca y una subida en el gasto cardiaco (figura 12-2). La resistencia periférica disminuye, a causa de una acción dominante sobre los receptores β_2 de los vasos en el músculo esquelético, donde se mejora el flujo sanguíneo; como consecuencia, la presión diastólica, por lo general, disminuye. Debido a que la presión sanguínea media no es por lo común muy elevada, los reflejos compensadores de los barorreceptores no antagonizan apreciablemente las acciones cardiacas directas. La frecuencia cardiaca, el gasto cardiaco, el volumen

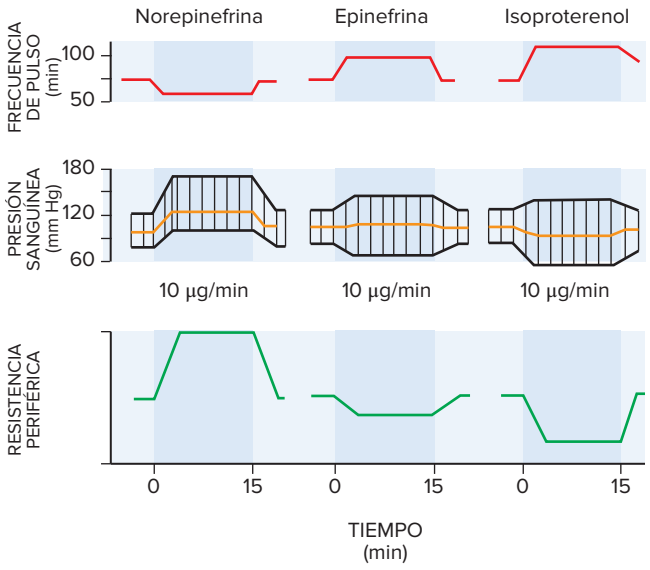


Figura 12-2 *Efectos comparativos de la infusión intravenosa de NE, EPI e INE.* (Reproducido con permiso de Allwood MJ, Cobbold AF, Ginsberg J. Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline, and dopamine. *Br Med Bull* 1963;19:132–136. Con permiso de Oxford University Press).

sistólico y el trabajo ventricular izquierdo por latido, aumentan como resultado de la estimulación cardiaca directa y el incremento del retorno venoso al corazón, lo cual se refleja por un aumento de la presión auricular derecha. Para velocidades de infusión ligeramente más altas, puede que no haya cambios en la resistencia periférica ni en la presión diastólica o surja un ligero aumento, en dependencia de la dosis y el cociente resultante de las respuestas de α a β en los diversos lechos vasculares; reflejos compensatorios también pueden entrar en el juego. Los detalles de los efectos de la infusión intravenosa de la EPI, la NE y el INE en humanos se comparan en la figura 12-2, así como de la EPI y NE en la tabla 12-2.

Efectos vasculares. En la vasculatura, *la EPI actúa principalmente sobre las arteriolas más pequeñas y los esfínteres precapilares*, aunque las grandes venas y arterias también responden a ella. Varios lechos vasculares reaccionan de manera diferente, lo que resulta en una sustancial redistribución del flujo sanguíneo. *La EPI inyectada disminuye notablemente el flujo sanguíneo cutáneo, constriñendo los vasos precapilares y las venillas.* La vasoconstricción cutánea explica una marcada disminución del flujo sanguíneo en las manos y los pies. *El flujo de sangre a los músculos esqueléticos aumenta con las dosis terapéuticas en los humanos*. Esto se debe en parte a una poderosa acción vasodilatadora mediada por receptores β_2, que sólo se contrarresta parcialmente por una acción vasoconstrictora en los receptores α presentes también en el lecho vascular.

El efecto de la EPI en la circulación cerebral se relaciona con la presión arterial sistémica. En las dosis terapéuticas habituales, el fármaco tiene una acción constrictora relativamente pequeña sobre las arteriolas cerebrales. De hecho, los mecanismos autorreguladores tienden a limitar el aumento del flujo sanguíneo cerebral causado por el aumento de la presión arterial.

Las dosis de EPI que tienen poco efecto sobre la presión arterial media aumentan sistemáticamente la resistencia vascular renal y reducen el flujo sanguíneo renal hasta en un 40%. Todos los segmentos del lecho vascular renal contribuyen al aumento de la resistencia. Debido a que la tasa de filtración glomerular se modifica sólo en grado leve y variable, la fracción de filtración se incrementa de forma consistente. La excreción de Na^+, K^+ y Cl^- disminuye; el volumen de orina puede aumentar, disminuir o no cambiar. Las capacidades de resorción y excreción tubulares máximas no se modifican. *La secreción de renina aumenta, como consecuencia de una acción directa de la EPI sobre los receptores β_1 en el aparato yuxtaglomerular.*

Las presiones pulmonares arteriales y venosas se elevan. Aunque se produce vasoconstricción pulmonar directa, la redistribución de la sangre proveniente de la circulación sistémica a la pulmonar, debido a la constricción de la capa muscular más potente de las grandes venas sistémicas, sin dudas interviene de manera importante en el aumento de la presión pulmonar. Las concentraciones muy altas de EPI pueden causar edema pulmonar, desencadenado por una presión de filtración capilar pulmonar elevada y, posiblemente, por un carácter "permeable" de los capilares.

TABLA 12-2 Efectos comparativos de infusiones de epinefrina y norepinefrina en seres humanos[a]

EFECTO	EPI	NE
Cardiaco		
Frecuencia cardiaca	+	–[b]
Volumen sistólico	++	++
Gasto cardiaco	+++	0, –
Arritmias	++++	++++
Flujo de sangre coronario	++	++
Presión arterial		
Arterial sistólica	+++	+++
Arterial media	+	++
Arterial diastólica	+, 0, –	++
Media de la pulmonar	++	++
Circulación periférica		
Resistencia periférica total	–	++
Flujo de sangre cerebral	+	0, –
Flujo de sangre muscular	+++	0, –
Flujo de sangre cutáneo	–	–
Flujo de sangre renal	–	–
Flujo de sangre intestinal	+++	0,+
Efectos metabólicos		
Consumo de oxígeno	++	0, +
Glucosa en sangre	+++	0, +
Ácido láctico en sangre	+++	0, +
Respuesta eosinopénica	+	0
CNS		
Respiración	+	+
Sensaciones subjetivas	+	+

+, aumenta; 0, no cambia; –, disminuye. Datos de Goldenberg M, *et al. Arch Intern Med* 1950;86:823.
[a] 0.1–0.4 µg/kg por minuto.
[b] Después de atropina.

El flujo sanguíneo coronario se mejora mediante la EPI o con la estimulación simpática cardiaca en condiciones fisiológicas. El aumento del flujo, que se produce incluso con dosis que no aumentan la presión arterial aórtica, es el resultado de dos factores. El primero es el aumento de la duración relativa de la diástole, a frecuencias cardiacas más altas (descrito más adelante en el capítulo); situación en parte compensada por la disminución del flujo sanguíneo durante la sístole, debido a una contracción más fuerte del miocardio vecino y a un aumento en la compresión mecánica de los vasos coronarios. El aumento del flujo durante la diástole se potencia aún más si la EPI incrementa la presión arterial aórtica; como consecuencia, se puede aumentar el flujo coronario total. El segundo factor es un efecto dilatador metabólico que resulta del aumento de la fuerza de la contracción y del consumo de O_2 del miocardio, debido a los efectos directos de la EPI en los miocitos cardiacos. Esta vasodilatación está mediada, en parte, por la adenosina liberada por los miocitos cardiacos, que tiende a anular el efecto vasoconstrictor directo de la EPI que resulta de la activación de los receptores α en los vasos coronarios.

Efectos en el corazón. La epinefrina es un poderoso estimulante cardiaco. Actúa directamente sobre los receptores β_1 predominantes en el miocardio y en las células del marcapasos y los tejidos conductores. Los receptores β_2, β_3 y α también están presentes en el corazón, aunque existen considerables diferencias entre las especies. La frecuencia cardiaca

aumenta, y el ritmo a menudo se altera. La sístole cardiaca es más corta y más potente, el gasto cardiaco mejora y el trabajo del corazón y su consumo de oxígeno aumentan notablemente. La eficiencia cardiaca (trabajo realizado en relación con el consumo de oxígeno) se reduce. *Las respuestas directas a la EPI incluyen intensificación en la fuerza contráctil, aceleración en el ritmo de aumento de la tensión isométrica, mayor velocidad de relajación, disminución del tiempo hasta alcanzar la tensión máxima, aumento de la excitabilidad, aceleración de la frecuencia de latidos espontáneos e inducción del automatismo en regiones especializadas del corazón.*

Al acelerar el corazón, la EPI acorta de manera preferente la sístole, de tal forma que la duración de la diástole no suele reducirse. De hecho, la activación de receptores β aumenta la velocidad de relajación del músculo ventricular. La EPI acelera el corazón al incrementar la lenta despolarización de las células nodales SA que tiene lugar durante la diástole, es decir, durante la fase 4 del potencial de acción (capítulo 30). En consecuencia, el potencial transmembrana de las células del marcapasos se eleva con más rapidez al nivel umbral de iniciación del potencial de acción. La amplitud del potencial de acción y la velocidad máxima de despolarización (fase 0) también se incrementan. A menudo ocurre un cambio en la ubicación del marcapasos dentro del nodo SA, debido a la activación de células latentes del marcapasos. En las fibras de Purkinje, la EPI también acelera la despolarización diastólica y puede activar células latentes del marcapasos. Estos cambios no ocurren en las fibras musculares auriculares y ventriculares, donde la EPI tiene poco efecto sobre el potencial de membrana estable de fase 4 después de la repolarización. Si se administran grandes dosis de EPI, se producen contracciones ventriculares prematuras que pueden ser el anticipo de arritmias ventriculares más graves. Esto rara vez se ve con las dosis convencionales en los seres humanos, pero las extrasístoles ventriculares, la taquicardia o, incluso, la fibrilación se pueden precipitar mediante la liberación de EPI endógeno, cuando el corazón ha sido sensibilizado a esta acción de la EPI por ciertos anestésicos o por isquemia del miocardio. El mecanismo de inducción de estas arritmias cardiacas no está claro.

Algunos efectos de la EPI en los tejidos cardiacos son, en gran medida, secundarios al aumento de la frecuencia cardiaca, y son pequeños o inconsistentes cuando la frecuencia cardiaca se mantiene constante. Por ejemplo, el efecto de la EPI sobre la repolarización del músculo auricular, las fibras de Purkinje o el músculo ventricular es pequeño si la frecuencia cardiaca no se modifica. Cuando aumenta la frecuencia cardiaca, la duración del potencial de acción se acorta consistentemente, y el periodo refractario disminuye en correspondencia.

La conducción a través del sistema de Purkinje depende del nivel de potencial de membrana en el momento de la excitación. La reducción excesiva de este potencial da como resultado alteraciones en la conducción, que van desde la conducción ralentizada hasta el bloqueo completo. La EPI a menudo aumenta el potencial de membrana y mejora la conducción en fibras de Purkinje que han sido excesivamente despolarizadas.

La epinefrina normalmente acorta el periodo refractario del nodo AV humano por efectos directos sobre el corazón, aunque las dosis de EPI que disminuyen la velocidad del corazón, a través de una descarga vagal refleja, pueden tender, indirectamente, a prolongarlo. La EPI también disminuye el grado de bloqueo AV que ocurre como resultado de enfermedades, fármacos o estimulación vagal. Las arritmias supraventriculares son propensas a ocurrir a partir de la combinación de EPI y estimulación colinérgica. La depresión de la frecuencia sinusal y de la conducción AV por descarga vagal, probablemente contribuye a las arritmias ventriculares inducidas por la EPI, porque varios medicamentos que bloquean el efecto vagal confieren cierta protección. Las acciones de la EPI para potenciar la automaticidad cardiaca y causar arritmias son antagonizadas de manera efectiva por los antagonistas de los receptores β como el propranolol. Sin embargo, los receptores α_1 existen en la mayoría de las regiones del corazón, y su activación prolonga el periodo refractario y fortalece las contracciones del miocardio.

Se han observado arritmias cardiacas en pacientes después de la administración intravenosa inadvertida de dosis subcutáneas convencionales de EPI. Pueden aparecer contracciones ventriculares prematuras, después de las cuales puede surgir taquicardia ventricular multifocal o fibrilación ventricular. También puede ocurrir edema pulmonar.

La epinefrina disminuye la amplitud de la onda T del ECG en personas normales. En animales que reciben dosis relativamente más grandes, se observan efectos adicionales en la onda T y el segmento ST. Después de disminuir en amplitud, la onda T puede volverse bifásica, y el segmento ST se puede desviar por encima o por debajo de la línea isoeléctrica. Dichos cambios en el segmento ST son similares a los observados en pacientes con angina de pecho durante ataques de dolor espontáneos o inducidos por EPI. Esos cambios eléctricos, por tanto, se han atribuido a la isquemia del miocardio. Además, la EPI y otras catecolaminas pueden causar la muerte celular del miocardio, particularmente después de las infusiones intravenosas. La toxicidad aguda se asocia con necrosis de la banda de contracción y otros cambios patológicos. El interés reciente se ha centrado en la posibilidad de que la estimulación simpática prolongada del corazón, como en la miocardiopatía congestiva, pueda promover la apoptosis de los cardiomiocitos.

Efectos en los músculos lisos. Los efectos de EPI en los músculos lisos de diferentes órganos y sistemas dependen del tipo de receptor adrenérgico en el músculo (tabla 8-1). En general, la EPI relaja el músculo liso GI debido a la activación de los receptores α y β. El tono intestinal y la frecuencia y amplitud de las contracciones espontáneas se reducen. El estómago generalmente está relajado y los esfínteres pilórico e ileocecal están contraídos, pero estos efectos dependen del tono preexistente del músculo. Si el tono ya es alto, la EPI causa relajación; si es bajo, contracción.

Las respuestas del *músculo uterino* a la EPI varían según la especie, la fase del ciclo sexual, el estado de gestación y la dosis administrada. Durante el último mes de embarazo y al momento del parto, la EPI inhibe el tono y las contracciones uterinas. Los efectos de los agentes adrenérgicos y otros medicamentos sobre el útero se analizan más adelante en este capítulo y en el capítulo 44. *La EPI relaja el músculo detrusor de la vejiga como resultado de la activación de los receptores β, y contrae los músculos trígono y esfínter debido a su actividad agonista α.* Esto puede provocar vacilación al orinar y contribuir a la retención de orina en la vejiga. La activación de la contracción del músculo liso en la próstata promueve la retención urinaria.

Efectos respiratorios. La *epinefrina tiene una poderosa acción broncodilatadora*, más evidente cuando el músculo bronquial se contrae debido a una enfermedad, como en el asma bronquial, o en respuesta a fármacos o varios autacoides. Los efectos beneficiosos de la EPI en el asma también pueden surgir de la inhibición de la liberación inducida por antígenos de mediadores inflamatorios de los mastocitos y, en menor medida, de la disminución de las secreciones bronquiales y la congestión dentro de la mucosa. *La inhibición de la secreción de mastocitos está mediada por receptores β_2, mientras que los efectos sobre la mucosa están mediados por receptores α*; sin embargo, otros fármacos como los glucocorticoides y los antagonistas del receptor de leucotrienos, tienen efectos antiinflamatorios mucho más profundos en el asma (capítulos 40 y 46).

Efectos en el CNS. Como la EPI es un compuesto polar, penetra poco en el CNS y, por tanto, no es un potente estimulante del CNS. Si bien el medicamento puede causar inquietud, aprensión, dolor de cabeza y temblores en muchas personas, estos efectos pueden ser, en parte, secundarios a los efectos de la EPI en el sistema cardiovascular, los músculos esqueléticos y el metabolismo intermedio; es decir, pueden ser el resultado de manifestaciones somáticas de ansiedad.

Efectos metabólicos. La epinefrina eleva las concentraciones de glucosa y lactato en sangre. *La EPI inhibe la secreción de insulina a través de una interacción con receptores α_2, mientras que la activación de receptores β_2 potencia las secreciones de insulina; el efecto predominante de la EPI es la inhibición. La secreción de glucagón se potencia mediante la activación de los receptores β de las células α de los islotes pancreáticos.* La EPI también disminuye la absorción de glucosa por los tejidos periféricos, al menos en parte, no sólo por sus efectos sobre la secreción de insulina, sino también, posiblemente, debido a los efectos directos sobre el músculo esquelético. La glucosuria rara vez ocurre. El efecto de la EPI para estimular la glucogenólisis en la mayoría de los tejidos implica la participación de receptores β. La EPI aumenta la concentración de ácidos grasos libres en la sangre mediante la estimulación de los receptores β en los adipocitos. El resultado es la activación de la triglicérido lipasa, que acelera la descomposición de triglicéridos en ácidos grasos libres y glicerol. La acción calorígena de la EPI (aumento en el metabolismo) se refleja en los humanos por incremento de 20-30% en el consumo de O_2 después de aplicar las dosis convencionales, un efecto debido principalmente a una mayor degradación de triglicéridos en el tejido adiposo marrón, proporcionando un aumento en el sustrato oxidable (capítulo 8).

Efectos varios. La epinefrina reduce el volumen de plasma circulante por la pérdida de líquido libre de proteínas hacia el espacio extracelular, aumentando así el hematócrito y la concentración de proteína plasmática. Sin embargo, las dosis convencionales de EPI no alteran significativamente el volumen plasmático o el volumen de hematíes concentrado en condiciones normales, aunque tales dosis pueden tener efectos variables en presencia de choque, hemorragia, hipotensión o anestesia. La EPI aumenta con rapidez el número de leucocitos polimorfonucleares circulantes, probablemente debido a la demarcación mediada por el receptor β de estas células. La EPI acelera la coagulación de la sangre y estimula la fibrinólisis.

Los efectos de la EPI en las glándulas secretoras no son intensos; en la mayoría de las glándulas, la secreción generalmente se inhibe, en parte debido a la reducción del flujo sanguíneo causado por la vasoconstricción. La EPI estimula la lagrimación y una secreción escasa de moco de las glándulas salivales. La sudoración y la actividad pilomotora son mínimas después de la administración sistémica de EPI, pero se producen después de la inyección intradérmica de soluciones muy diluidas de EPI o NE. Tales efectos son inhibidos por los antagonistas de receptores.

La *midriasis* tiene lugar con estimulación simpática fisiológica, pero no cuando se instila EPI en el saco conjuntival de los ojos normales. Sin embargo, la EPI usualmente reduce la presión intraocular, tal vez como resultado de una producción reducida de humor acuoso debido a la vasoconstricción y flujo de salida mejorado (capítulo 69).

Aunque la EPI no excita directamente el *músculo esquelético, facilita la transmisión neuromuscular*, en particular la que sigue a la estimulación rápida prolongada de los nervios motores. En aparente contraste con los efectos de la activación del receptor α en las terminaciones nerviosas presinápticas del sistema nervioso autónomo (receptores α_2), la estimulación de los receptores α causa un aumento más rápido en la liberación del transmisor de la neurona motora somática, tal vez como resultado de una mayor afluencia de Ca^{2+}. Esas respuestas es posible que estén mediadas por los receptores α_1. Estas acciones pueden explicar en parte la capacidad de la EPI (administrada por vía intraarterial) para aumentar brevemente la fuerza de la extremidad inyectada de pacientes con miastenia grave. La EPI también actúa directamente sobre fibras musculares blancas de contracción rápida para prolongar el estado activo, aumentando así la tensión máxima. De mayor importancia fisiológica y clínica es la capacidad de la EPI y de los agonistas selectivos β_2 para aumentar el temblor fisiológico debido, al menos en parte, al incremento de la descarga de los husos musculares mediada por los receptores β.

La epinefrina promueve una caída en el plasma de K^+, en gran parte debido a la estimulación de la captación de los K^+ en las células, particularmente del músculo esquelético, debido a la activación de los receptores β_2. Esto se asocia con la disminución de la excreción renal de K^+. Esos receptores se han explotado en el tratamiento de la parálisis periódica familiar hipercaliémica, que se caracteriza por parálisis flácida episódica, hipercaliemia y despolarización del músculo esquelético. El agonista selectivo β_2 albuterol al parecer es capaz de mejorar el deterioro en la capacidad del músculo para acumularse y retener el K^+.

La administración de dosis grandes o repetidas de EPI u otras aminas simpaticomiméticas a animales experimentales daña las paredes arteriales y el miocardio, incluso induce necrosis en el corazón indistinguible del infarto de miocardio. El mecanismo de esta lesión aún no está claro, pero los antagonistas de los receptores α y β y los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} pueden proporcionar una protección sustancial contra el daño. Lesiones similares ocurren en muchos pacientes con feocromocitoma o después de infusiones prolongadas de NE.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

La epinefrina no es efectiva tras la administración oral, porque se conjuga y se oxida rápidamente en la mucosa gastrointestinal y en el hígado. La absorción de los tejidos subcutáneos se produce de forma más o menos lenta debido a la vasoconstricción local. La absorción es más rápida después de la inyección intramuscular. En emergencias, puede ser necesario administrar la EPI por vía intravenosa. Cuando las soluciones relativamente concentradas se nebulizan e inhalan, las acciones del medicamento se limitan, en gran medida, al tracto respiratorio; sin embargo, pueden ocurrir reacciones sistémicas como arritmias, en particular si se usan cantidades mayores.

La epinefrina se inactiva rápidamente en el hígado mediante la COMT y la MAO (véase figura 8-9). Aunque sólo aparecen pequeñas cantidades en la orina de personas normales, la orina de pacientes con feocromocitoma puede contener cantidades relativamente grandes de EPI, NE y sus metabolitos.

La epinefrina está disponible en una variedad de formulaciones diseñadas para diferentes indicaciones clínicas y vías de administración, incluida la autoadministración de reacciones anafilácticas. La EPI es inestable en solución alcalina; cuando se expone al aire o a la luz se torna rosada por oxidación hasta la forma de adrenocromo y luego se vuelve marrón por la formación de polímeros. La EPI inyectable está disponible en soluciones de 1, 0.5 y 0.1 mg/mL. Una dosis subcutánea varía de 0.3 a 0.5 mg. La vía intravenosa se usa con precaución si es imperativo un efecto inmediato y confiable. Si la solución se administra en vena, debe diluirse adecuadamente e inyectarse muy despacio. La dosis rara vez llega a 0.25 mg, excepto en caso de paro cardiaco, cuando se pueden requerir dosis mayores.

Toxicidad, efectos adversos y contraindicaciones

La epinefrina puede causar inquietud, dolor de cabeza pulsante, temblor y palpitaciones. Los efectos disminuyen rápidamente con descanso, tranquilidad, reposo horizontal y consuelo. Las reacciones más graves incluyen hemorragia cerebral y arritmias cardiacas. El uso de dosis grandes o una inyección intravenosa rápida y accidental de EPI puede provocar una hemorragia cerebral, por el aumento brusco de la presión arterial. Arritmias ventriculares pueden ocurrir tras la administración de la EPI. La angina de pecho puede ser inducida por la EPI en pacientes con enfermedad arterial coronaria. *El uso de la EPI está, por lo general, contraindicado en pacientes que están recibiendo antagonistas no selectivos de los receptores β, debido a que sus acciones sin oposición sobre los receptores vasculares α_1 pueden conducir a hipertensión grave y hemorragia cerebral.*

Usos terapéuticos

Un uso importante de las EPI es proporcionar alivio rápido y de emergencia, en caso de reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxis, a fármacos y otros alérgenos. La EPI también se usa para prolongar la acción de los anestésicos locales, presumiblemente al disminuir el flujo sanguíneo local y reducir la absorción sistémica (capítulo 22). Sus efectos cardiacos pueden ser útiles para restaurar el ritmo en pacientes con paro cardiaco debido a diversas causas. También se usa como agente hemostático tópico en superficies sangrantes, como las de la boca o úlceras pépticas sangrantes durante la endoscopia del estómago o el duodeno. La absorción sistémica del medicamento puede ocurrir con la aplicación dental. La inhalación de EPI puede ser útil en el tratamiento posterior a la intubación y el crup infeccioso.

Norepinefrina

La norepinefrina (levarterenol, L-noradrenalina, L-β-[3,4-dihidroxifenil]-α-aminoetanol) es un importante mediador químico liberado por los *nervios simpáticos posganglionares* de los mamíferos. Difiere de la EPI sólo por carecer de la sustitución de metilo en el grupo amino (tabla 12-1). La NE constituye entre 10 y 20% del contenido de catecolaminas de la médula suprarrenal humana y hasta 97% en algunos feocromocitomas, que pueden no expresar la enzima feniletanolamina-*N*-metiltransferasa.

Propiedades farmacológicas

Las acciones farmacológicas de la NE y la EPI se comparan en la tabla 12-2. Ambos fármacos son agonistas directos de las células efectoras y sus acciones difieren principalmente en la relación de su efectividad para estimular los receptores α y β_2. *Ellos son aproximadamente equipotentes en la estimulación de los receptores β_1. La NE es un agonista α potente y tiene una acción relativamente pequeña sobre los receptores β_2*; sin embargo, es algo menos potente que la EPI en los receptores de la mayoría de los órganos.

Efectos cardiovasculares

En respuesta a la infusión intravenosa de NE en humanos (figura 12-2) *se incrementan las presiones sistólica y diastólica y, generalmente, la presión del pulso. El gasto cardiaco no cambia o disminuye, y aumenta la resistencia periférica total. La actividad reflejo vagal compensatoria disminuye la velocidad del corazón, superando la acción directa cardioaceleradora, y aumenta el volumen sistólico. La resistencia vascular periférica aumenta en la mayoría de los lechos vasculares y el flujo sanguíneo renal se reduce. La NE contrae los vasos mesentéricos y reduce el flujo sanguíneo esplácnico y hepático. El flujo coronario por lo general aumenta, tal vez debido tanto a la dilatación coronaria inducida indirectamente como a la EPI y la presión sanguínea elevada.* Aunque casi siempre es un agonista de los receptores β_2 poco potente, la NE puede aumentar el flujo sanguíneo coronario directamente, al estimular los receptores β_2 en los vasos coronarios. Los pacientes con angina variante de Prinzmetal pueden ser supersensibles a los efectos vasoconstrictores adrenérgicos α de la NE.

A diferencia de la EPI, la NE en pequeñas dosis no causa vasodilatación o reducción de la presión arterial, porque los vasos sanguíneos del músculo esquelético se contraen en lugar de dilatarse, por esa razón los antagonistas de los receptores adrenérgicos anulan los efectos presores, pero no provocan una reversión significativa (es decir, hipotensión).

Otros efectos

Otras respuestas a la NE no son notables en humanos. El medicamento causa hiperglucemia y otros efectos metabólicos similares a los producidos por la EPI, pero éstos se observan sólo cuando se administran dosis grandes, porque la NE no es una "hormona" tan efectiva como la EPI. La inyección intradérmica de dosis adecuadas causa sudoración que no se bloquea con atropina.

ADME

La norepinefrina, como la EPI, no es efectiva cuando se administra por vía oral y se absorbe poco en los sitios de inyección subcutánea. Se inactiva rápidamente en el cuerpo por las mismas enzimas que el metilato (COMT) y deaminan por oxidación la EPI (MAO). Pequeñas cantidades se encuentran normalmente en la orina. La tasa de excreción puede aumentar mucho en pacientes con feocromocitoma.

Toxicidad, efectos adversos y precauciones

Los efectos adversos de la NE son similares a los de la EPI, aunque hay una mayor elevación típica de la presión arterial con la NE. Las dosis excesivas pueden causar hipertensión grave.

Se debe tener cuidado de que la necrosis y el desprendimiento de tejidos no se produzcan en el sitio de la inyección intravenosa a causa de la extravasación del medicamento. La infusión se debe hacer en lo alto de la extremidad, preferiblemente a través de una cánula de plástico larga, que se extienda hacia el centro. La alteración de la circulación en los sitios de inyección, con o sin extravasación de NE, se puede aliviar infiltrando el área con fentolamina, un antagonista del receptor α. La presión arterial se debe determinar con frecuencia durante la infusión, particularmente durante el ajuste de la velocidad de infusión. La disminución del flujo sanguíneo a órganos como el riñón y el intestino es un peligro constante con el uso de la NE.

Usos terapéuticos

La norepinefrina se usa como un vasoconstrictor para aumentar o apoyar la presión arterial bajo ciertas condiciones de cuidados intensivos (se trata más adelante en este capítulo).

Droxidopa, un profármaco sintético de la norepinefrina

La droxidopa (L-treo-3,4-dihidroxifenilserina) es un profármaco sintético que es convertido por la AAAD en NE. Está aprobado por la FDA para el tratamiento del mareo ortostático y el aturdimiento en adultos con hipotensión ortostática neurogénica sintomática, asociada con insuficiencia autonómica primaria y reflejos autónomos compensadores alterados (Keating, 2014). Se cree que los efectos farmacológicos de la droxidopa están mediados por la NE, en lugar de a través del fármaco original u otros metabolitos. La droxidopa puede cruzar la barrera hematoencefálica, presumiblemente como el sustrato de un transportador de aminoácidos.

Dopamina

La dopamina (3,4-dihidroxifeniletilamina) (tabla 12-1) es el precursor metabólico inmediato de la NE y la EPI; es un neurotransmisor central de particular importancia en la regulación del movimiento (capítulos 14, 16 y 18) y posee importantes propiedades farmacológicas intrínsecas. En la periferia, se sintetiza en células epiteliales del túbulo proximal, y se cree que ejerce efectos diuréticos y natriuréticos locales. La DA es un sustrato para ambos, MAO y COMT, y por tanto no es efectivo cuando se administra por vía oral. La clasificación de los receptores DA se describe en el capítulo 13.

Propiedades farmacológicas, efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares de la DA están mediados por varios tipos distintos de receptores que varían en su afinidad (capítulo 13). A bajas concentraciones, la interacción primaria de la DA es con los receptores vasculares D_1, especialmente en los lechos renal, mesentérico y coronario. Al activar la adenilil ciclasa y elevar las concentraciones intracelulares de cAMP (adenosín monofosfato-3′,5′ cíclico), la estimulación del receptor D_1 conduce a la vasodilatación. La infusión de dosis bajas de DA causa un aumento en la tasa de filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y excreción de Na^+. La activación de los receptores D_1 en las células tubulares renales disminuye el transporte de Na^+ por mecanismos dependientes e independientes de cAMP. El aumento de la producción de cAMP en las células tubulares proximales y en la parte medular de la rama gruesa ascendente del asa de Henle inhibe el intercambiador Na^+-H^+ y la bomba Na^+, K^+-ATPasa. Las acciones tubulares renales de la DA que causan natriuresis se pueden ver aumentadas por el incremento en el flujo sanguíneo renal y el pequeño aumento en la tasa de filtración glomerular que sigue a su administración. El incremento resultante de la presión hidrostática en los capilares peritubulares y la reducción de la presión oncótica pueden contribuir a la disminución de la reabsorción de Na^+ por las células tubulares proximales. Como consecuencia, la DA tiene efectos farmacológicos apropiados en el tratamiento de estados de bajo gasto cardiaco asociados con la función renal comprometida, como la insuficiencia cardiaca congestiva grave.

A concentraciones más altas, la DA ejerce un efecto inotrópico positivo sobre el miocardio, actuando sobre los receptores adrenérgicos β_1. La DA también causa la liberación de la NE de las terminaciones nerviosas, lo que contribuye a sus efectos sobre el corazón. La taquicardia es menos prominente durante la infusión de DA que de INE (discutido más adelante en el capítulo). Normalmente, la DA aumenta la presión arterial sistólica y la presión del pulso, y no tiene efecto sobre la presión arterial diastólica o la aumenta ligeramente. Por lo general, la resistencia periférica total no se modifica cuando se administran dosis bajas o intermedias de DA, probablemente debido a la capacidad de la DA para reducir la resistencia arterial regional en algunos lechos vasculares, como el mesentérico y el renal, mientras que en otros sólo aumenta levemente. A altas concentraciones, la DA activa los receptores α_1 vasculares, lo que lleva a una vasoconstricción más general.

Efectos en el CNS

Aunque hay receptores específicos de DA en el CNS, la DA inyectada por lo común no tiene efectos centrales, porque no cruza fácilmente la barrera hematoencefálica.

Precauciones, reacciones adversas y contraindicaciones

Antes de que se administre DA a los pacientes en estado de choque, se debe corregir la hipovolemia mediante transfusión de sangre, plasma u otro líquido apropiado. Por lo general, los efectos adversos debidos a una sobredosis se deben a una actividad simpaticomimética excesiva (aunque también pueden ser la respuesta al empeoramiento del choque). Durante la infusión de DA se pueden presentar náuseas, vómitos, taquicardia, dolor anginoso, arritmias, dolor de cabeza, hipertensión y vasoconstricción periférica. La extravasación de grandes cantidades de DA durante la infusión puede causar necrosis isquémica y esfacelo. En ocasiones excepcionales, a una infusión prolongada del fármaco ha seguido gangrena en los dedos de las manos o los pies. Si el paciente ha recibido un inhibidor de MAO, se debe evitar usar DA o utilizarla en una dosis mucho más reducida. También es necesario el ajuste cuidadoso de la dosificación en pacientes que toman antidepresivos tricíclicos.

Usos terapéuticos

La dopamina se usa en el tratamiento de la insuficiencia congestiva cardiaca grave, especialmente en pacientes con oliguria y resistencia vascular periférica baja o normal. El fármaco también puede mejorar los parámetros fisiológicos en el tratamiento del choque cardiogénico y el séptico. Si bien la DA puede mejorar de forma importante la función cardiaca y renal en pacientes gravemente enfermos con enfermedad cardiaca crónica o insuficiencia renal, hay relativamente poca evidencia que respalde el beneficio a largo plazo en el resultado clínico (Marik e Iglesias, 1999).

El hidrocloruro de dopamina se usa sólo por vía intravenosa, preferiblemente en una vena grande para prevenir la infiltración perivascular; la extravasación puede causar necrosis y esfacelo del tejido vecino. Es necesario el uso de una bomba de infusión calibrada para controlar la velocidad de flujo. El medicamento se administra a una velocidad de 2-5 µg/kg por minuto; esta velocidad se puede aumentar gradualmente hasta 20-50 µg/kg por minuto, o más, según lo dicte la situación clínica. Durante la infusión, los pacientes requieren una evaluación clínica de la función del miocardio, la perfusión de órganos vitales como el cerebro y la producción de orina. La reducción del flujo de orina, la taquicardia o el desarrollo de arritmias pueden ser indicaciones para reducir o finalizar la infusión. La duración de la acción de la DA es breve y, por tanto, la velocidad de administración puede usarse para controlar la intensidad del efecto.

Fenoldopam y dopexamina. El *fenoldopam*, un derivado de la benzazepina, es un vasodilatador de acción rápida utilizado durante no más de 48 h para el control de la hipertensión grave en pacientes hospitalizados (p. ej., hipertensión maligna con daño del órgano terminal). El fenoldopam es un agonista de los receptores D_1 periféricos y se une con afinidad moderada a los receptores adrenérgicos α_2; no tiene una afinidad significativa por los receptores D_2 o los receptores adrenérgicos α_1 o β. El fenoldopam es una mezcla racémica; el isómero R es el componente activo. Dilata una variedad de vasos sanguíneos, incluyendo arterias coronarias, arteriolas aferentes y eferentes en el riñón y arterias mesentéricas (Murphy *et al.*, 2001). El fenoldopam debe administrarse usando una bomba de infusión calibrada; la tasa de dosis habitual oscila entre 0.01 y 1.6 µg/kg por min.

Se absorbe menos de 6% de una dosis administrada por vía oral, porque en el primer paso extenso se forman conjugados con sulfato, metilo y glucurónido. La $t_{1/2}$ de eliminación de fenoldopam infundido por vía intravenosa es de aproximadamente 10 minutos. Los efectos adversos es-

tán relacionados con la vasodilatación e incluyen dolor de cabeza, rubor, mareos y taquicardia o bradicardia.

La *dopexamina* es un análogo sintético relacionado con la DA, con actividad intrínseca en los receptores D_1 y D_2 de DA, así como en los receptores β_2; puede tener otros efectos, como la inhibición de la captación de catecolaminas (Fitton y Benfield, 1990). Tiene acciones hemodinámicas favorables en pacientes con insuficiencia congestiva cardiaca grave, sepsis y choque. En pacientes con bajo gasto cardiaco, la infusión de dopexamina aumenta de forma significativa el volumen sistólico, con una disminución de la resistencia vascular sistémica. Se puede presentar taquicardia e hipotensión, pero, por lo general, sólo a velocidades de infusión altas. La dopexamina no está disponible actualmente en Estados Unidos.

Agonistas de los receptores adrenérgicos β

Los agonistas de los receptores adrenérgicos β desempeñan un papel principal sólo en el tratamiento de la broncoconstricción en pacientes con asma (obstrucción reversible de las vías respiratorias) o la COPD. Los usos menores incluyen el manejo del trabajo de parto prematuro, el tratamiento del bloqueo cardiaco completo en estado de choque, el tratamiento a corto plazo de la descompensación cardiaca después de cirugía y en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o infarto de miocardio. El desarrollo de agonistas selectivos de los receptores β_2 ha dado lugar a medicamentos con características aún más valiosas, incluidas biodisponibilidad oral adecuada, falta de actividad adrenérgica α y falta relativa de actividad adrenérgica β_1 y, por tanto, una menor probabilidad de efectos cardiovasculares adversos.

Los agonistas de los receptores β se pueden usar para estimular la velocidad y la fuerza de la contracción cardiaca. El efecto cronotrópico es útil en el tratamiento de emergencia de arritmias tales como *torsades de pointes*, bradicardia o bloqueo cardiaco (capítulo 30), mientras que el efecto inotrópico es útil cuando resulta deseable aumentar la contractilidad miocárdica.

Isoproterenol

El isoproterenol (INE, isopropil norepinefrina, isoprenalina, isopropilarterenol, isopropil noradrenalina, *d,l*-β-[3,4-dihidroxifenil]-α-isopropilaminoetanol) (tabla 12-1) es un potente agonista del receptor β no selectivo, con muy baja afinidad para los receptores α. En consecuencia, el INE tiene efectos potentes en todos los receptores β y casi ninguna acción en los receptores α.

Acciones farmacológicas

Los principales efectos cardiovasculares del INE (en comparación con la EPI y la NE) se ilustran en la figura 12-2. *La infusión intravenosa de INE reduce la resistencia vascular periférica, principalmente en el músculo esquelético, pero también en los lechos vasculares renales y mesentéricos. La presión diastólica cae. La presión arterial sistólica puede permanecer sin cambios o aumentar, aunque la presión arterial media, por lo general, disminuye. El gasto cardiaco aumenta debido a los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos del fármaco frente a la disminución de la resistencia vascular periférica.* Los efectos cardiacos del INE pueden provocar palpitaciones, taquicardia sinusal y arritmias más graves; grandes dosis de INE causan necrosis miocárdica en animales de experimentación.

El isoproterenol relaja casi todas las variedades de músculos lisos cuando el tono es alto, una acción que es más intensa en los músculos bronquial y GI lisos. El INE previene o alivia la broncoconstricción. Su efecto en el asma puede deberse, en parte, a una acción adicional para inhibir la liberación inducida por antígenos de histamina y otros mediadores de la inflamación, una acción compartida por los estimulantes selectivos de β_2.

ADME

El isoproterenol se absorbe fácilmente cuando se administra por vía parenteral o en aerosol. *Se metaboliza mediante COMT principalmente en el hígado, pero también en otros tejidos*. El INE es un sustrato relativamente ineficaz para MAO y NET (SLC6A2) y no es absorbido por las neuronas simpáticas en la misma medida que la EPI y la NE. La duración de la acción del INE, por tanto, puede ser más larga que la de la EPI, pero es aún relativamente breve.

Usos terapéuticos

El isoproterenol se puede usar en casos de emergencia para estimular la frecuencia cardiaca en pacientes con bradicardia o bloqueo cardiaco, particularmente en anticipación a la inserción de un marcapasos cardiaco artificial, o en pacientes con arritmia ventricular *torsades de pointes*. En trastornos como el asma y el choque, el INE ha sido reemplazado, en gran medida, por otros medicamentos simpaticomiméticos (véase más adelante en este capítulo y en el capítulo 40).

Efectos adversos

Las palpitaciones, taquicardia, dolor de cabeza y rubor son comunes. Se pueden presentar isquemia cardiaca y arritmias, particularmente en pacientes con enfermedad coronaria subyacente.

Dobutamina

La dobutamina se asemeja a la DA estructuralmente, pero posee un sustituyente aromático voluminoso en el grupo amino (tabla 12-1). Los efectos farmacológicos de la dobutamina se deben a las interacciones directas con los receptores α y β; sus acciones no parecen ser el resultado de la liberación de NE desde las terminaciones nerviosas simpáticas, ni son ejercidas por los receptores dopaminérgicos.

La dobutamina posee un centro de asimetría; ambas formas enantioméricas están presentes en el racemato utilizado clínicamente. El isómero (–) de dobutamina es un potente agonista α_1 y puede causar respuestas presoras significativas. Por el contrario, la (+)-dobutamina es un potente antagonista del receptor α_1, que puede bloquear los efectos de (–)-dobutamina. Ambos isómeros son agonistas completos en los receptores β; el isómero (+) es un agonista β más potente que el isómero (–), aproximadamente 10 veces.

Efectos cardiovasculares

Los efectos cardiovasculares de la dobutamina racémica representan un compuesto de las distintas propiedades farmacológicas de los estereoisómeros (–) y (+). En comparación con el INE, la dobutamina tiene efectos inotrópicos relativamente más notables que los cronotrópicos en el corazón. Aunque no se entiende por completo, esta útil selectividad puede surgir debido a que relativamente no cambia la resistencia periférica. Como otra posibilidad, los receptores α_1 cardiacos pueden contribuir al efecto inotrópico. Con dosis inotrópicas equivalentes, la dobutamina mejora la automaticidad del nodo sinusal en menor grado que el INE; sin embargo, en los dos fármacos es semejante la intensificación de la conducción auriculoventricular e intraventricular.

En animales, la infusión de dobutamina aumenta la contractilidad cardiaca y el gasto cardiaco, sin cambiar de manera marcada la resistencia periférica total; la resistencia periférica relativamente constante refleja, con probabilidad, el contrapeso de la vasoconstricción mediada por el receptor α_1 y la vasodilatación mediada por el receptor β_2. La frecuencia cardiaca aumenta sólo modestamente cuando se administra dobutamina a menos de 20 μg/kg por minuto. Después de la administración de antagonistas del receptor β, la infusión de dobutamina no incrementa el gasto cardiaco, pero la resistencia periférica total aumenta, lo que confirma que la dobutamina tiene efectos directos modestos sobre los receptores adrenérgicos α en la vasculatura.

ADME

La dobutamina tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente dos minutos; los principales metabolitos son los conjugados de dobutamina y 3-*O*-metildobutamina. El inicio del efecto es rápido. Las concentraciones en estado estable, por lo general, se alcanzan dentro de los 10 minutos del inicio de la infusión mediante una bomba de infusión calibrada. La tasa de infusión requerida para aumentar el gasto cardiaco típicamente está entre 2.5 y 10 μg/kg por minuto, aunque algunas veces se requieren velocidades de infusión más altas. La velocidad y la duración de la infusión están determinadas por las respuestas clínicas y hemodinámicas del paciente.

Usos terapéuticos

La dobutamina está indicada para el tratamiento a corto plazo de la descompensación cardiaca que puede ocurrir después de una cirugía cardiaca o en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o infarto agudo de miocardio. La dobutamina aumenta el gasto cardiaco y el volumen sistólico en tales pacientes, por lo común, sin un marcado aumento en la frecuencia cardiaca. Las alteraciones en la presión arterial o la resistencia periférica usualmente son menores, aunque algunos pacientes pueden tener aumentos marcados en la presión arterial o la frecuencia cardiaca. Una infusión de dobutamina en combinación con ecocardiografía es útil en la evaluación no invasiva de pacientes con enfermedad arterial coronaria.

Efectos adversos

La presión arterial y la frecuencia cardiaca pueden aumentar significativamente durante la administración de la dobutamina, requiriendo la re-

ducción de la velocidad de infusión. Los pacientes con antecedentes de hipertensión pueden mostrar una respuesta presora exagerada con mayor frecuencia. Debido a que la dobutamina facilita la conducción AV, los pacientes con fibrilación auricular están en riesgo de aumentos marcados en las velocidades de respuesta ventricular; se puede requerir digoxina u otras medidas para evitar que esto ocurra. Algunos pacientes pueden desarrollar actividad ventricular ectópica. La dobutamina puede aumentar el tamaño de un infarto de miocardio al incrementar la demanda de O_2 del miocardio, una propiedad común de los agentes inotrópicos. La eficacia de la dobutamina en un periodo mayor a unos pocos días es incierta, pero hay evidencias de que se desarrolla tolerancia.

Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_2

Algunos de los principales efectos adversos de los agonistas del receptor β en el tratamiento del asma o la COPD son causados por la estimulación de los receptores β_1 en el corazón. Los agentes selectivos β_2 se han desarrollado para evitar estos efectos adversos. Sin embargo, esta selectividad no es absoluta y se pierde a altas concentraciones de estos medicamentos. Además, hasta 40% de los receptores β en el corazón humano son receptores β_2, cuya activación también puede causar estimulación cardiaca (Brodde y Michel, 1999).

Una segunda estrategia que ha aumentado la utilidad de varios agonistas selectivos de β_2 en el tratamiento del asma y la COPD ha sido una modificación estructural que da como resultado tasas más bajas de metabolismo y biodisponibilidad oral mejorada. Las modificaciones han incluido colocar los grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de fenilo o sustituir otro grupo hidroxilo en la posición 3. Esto ha producido medicamentos tales como el metaproterenol, la terbutalina y el albuterol, que no son sustratos para COMT. Los sustituyentes voluminosos en el grupo amino de las catecolaminas contribuyen a la potencia en los receptores β, con una actividad disminuida en los receptores α y una disminución del metabolismo por parte de MAO.

Una estrategia final para mejorar la activación preferencial de los receptores β_2 pulmonares es la administración por inhalación de pequeñas dosis del fármaco, en forma de aerosol. Es típico que este enfoque conduzca a la activación efectiva de los receptores β_2 en los bronquios, pero a concentraciones sistémicas del fármaco muy bajas. En consecuencia, hay menos posibilidades de activar los receptores cardiacos β_1 o β_2 o de estimular los receptores β_2 en el músculo esquelético, lo que puede provocar temblores y, por tanto, limitar la terapia oral.

La inyección subcutánea también causa broncodilatación inmediata; para un agente administrado por vía oral, el efecto máximo puede retrasarse durante varias horas. La administración de agonistas del receptor β por aerosol (capítulo 40) usualmente conduce a una respuesta terapéutica muy rápida, por lo general en minutos, aunque algunos agonistas tales como el *salmeterol* tienen un inicio de acción retardado. La terapia de aerosol depende de la administración del medicamento a las vías respiratorias distales. Esto, a su vez, depende del tamaño de las partículas en el aerosol y de los parámetros respiratorios, como la velocidad de flujo inspiratorio, el volumen tidal, el tiempo de retención de la respiración y el diámetro de la vía aérea. Sólo aproximadamente 10% de una dosis inhalada entra en realidad en los pulmones; gran parte del resto se ingiere y finalmente puede ser absorbido. El éxito de la terapia con aerosol requiere que cada paciente domine la técnica de administración de medicamentos. En algunos pacientes, particularmente en niños y ancianos, los dispositivos espaciadores pueden mejorar la eficacia de la terapia de inhalación.

En el tratamiento del asma y la COPD, los agonistas del receptor β se utilizan para activar los receptores pulmonares que relajan el músculo liso bronquial y disminuyen la resistencia de las vías respiratorias. Los agonistas del receptor β también pueden suprimir la liberación de leucotrienos e histamina de los mastocitos en el tejido pulmonar, mejorar la función mucociliar, disminuir la permeabilidad microvascular y, posiblemente, inhibir la fosfolipasa A_2. La inflamación de las vías respiratorias también contribuye a la hiperreactividad de dichas vías; en consecuencia, el uso de medicamentos antiinflamatorios como los esteroides inhalados tiene una importancia primordial. La mayoría de las autoridades en la materia recomiendan que los agonistas β de acción prolongada no se utilicen sin terapia antiinflamatoria concomitante en el tratamiento del asma (véase capítulo 40; Drazen y O'Byrne, 2009; Fanta, 2009).

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta

Metaproterenol. El metaproterenol (llamado orciprenalina en Europa), junto con la terbutalina y el fenoterol, pertenece a la clase estructural de broncodilatadores de resorcinol que tienen grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 5 del anillo de fenilo (en lugar de en las posiciones 3 y 4 como en los catecoles) (tabla 12-1).

En consecuencia, el metaproterenol es resistente a la metilación por COMT, y una fracción sustancial (40%) se absorbe en forma activa después de la administración oral. Se excreta principalmente como conjugados del ácido glucurónico. El metaproterenol se considera selectivo para β_2, aunque probablemente sea menos selectivo que el albuterol o la terbutalina y, por tanto, es más propenso a causar estimulación cardiaca. Los efectos ocurren minutos después de la inhalación y persisten durante varias horas. Después de la administración oral, el inicio de la acción es más lento, pero los efectos duran 3-4 h. El metaproterenol se usa para el tratamiento a largo plazo de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y el asma, y para el tratamiento del broncoespasmo agudo (capítulo 40). Los efectos secundarios son similares a los de broncodilatadores simpaticomiméticos de acción corta e intermedia.

Albuterol. El albuterol es un agonista selectivo del receptor β_2 con propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas similares a las de la terbutalina. Se puede administrar por inhalación o por vía oral para el alivio sintomático del broncoespasmo.

Cuando se administra por inhalación, produce una broncodilatación significativa en 15 minutos y los efectos persisten durante 3-4 h. Los efectos cardiovasculares del albuterol son mucho más débiles que los del INE, cuando se administran por inhalación dosis que producen una broncodilatación similar. El albuterol oral tiene el potencial de retrasar el trabajo de parto prematuro. Aunque infrecuentes, a veces se observan efectos secundarios en el CNS y vías respiratorias.

El albuterol se ha puesto a disposición en un inhalador de dosis medidas sin CFC (clorofluorocarbonos). El propelente alternativo, HFA (hidrofluoroalcano), es inerte en la vía aérea humana, pero a diferencia de los CFC, no contribuye al agotamiento del ozono estratosférico.

Levalbuterol. El levalbuterol es el enantiómero R del albuterol, un fármaco racémico que se usa para tratar el asma y la COPD. Aunque originalmente estaba disponible sólo como una solución para nebulizador, ahora se puede obtener como un inhalador de dosis medidas sin CFC. El levalbuterol es β_2 selectivo y actúa como otros agonistas adrenérgicos β_2. En general, el levalbuterol tiene propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a las del albuterol.

Pirbuterol. El pirbuterol es un agonista β_2 relativamente selectivo. Su estructura difiere de la del albuterol por la sustitución del anillo piridínico por un anillo bencénico. El acetato de pirbuterol se distribuye para terapia de inhalación; la dosificación típica es cada 4-6 h. El pirbuterol es la única preparación disponible en un inhalador de dosis medidas activado por la respiración, un dispositivo destinado a optimizar la administración de medicamentos al liberar aerosol sólo cuando el paciente inicia la inspiración.

Terbutalina. La terbutalina es un broncodilatador selectivo de β_2. Contiene un anillo de resorcinol y, por tanto, no es un sustrato para la metilación de COMT. Es efectivo cuando se toma por vía oral o subcutánea o por inhalación (no se comercializa para inhalación en Estados Unidos). Los efectos se observan rápidamente después de la inhalación o administración parenteral; después de la inhalación, su acción puede persistir durante 3-6 h. Con la administración oral, el inicio del efecto puede retrasarse 1-2 h. La terbutalina se usa para el tratamiento a largo plazo de las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias y para el tratamiento del broncoespasmo agudo; también está disponible en uso parenteral para el tratamiento de emergencia en el estado asmático (capítulo 40).

Isoetarina. La isoetarina es el fármaco selectivo β_2 más antiguo. Su selectividad por receptores β_2 no se aproxima a la de algunos agentes más recientes. Aunque es resistente al metabolismo por MAO, es una catecolamina y, por tanto, es un buen sustrato para COMT. En consecuencia, se usa únicamente por inhalación para el tratamiento de episodios agudos de broncoconstricción. La isoetarina ya no se comercializa en Estados Unidos.

Fenoterol. El fenoterol es un agonista selectivo del receptor β_2. Después de la inhalación, tiene un inicio rápido de acción y su efecto, por lo general, se mantiene durante 4-6 h. Una posible asociación del uso de fenoterol con el aumento de las muertes por asma, aunque controvertida (Suissa y Ernst, 1997), ha llevado a su retirada del mercado. Las disritmias y los efectos cardiacos asociados con fenoterol probablemente se deben a los efectos sobre los receptores adrenérgicos β_1.

Procaterol. El procaterol es un agonista selectivo del receptor β_2. Después de la inhalación, tiene un rápido inicio de acción que se mantiene durante aproximadamente 5 h. El procaterol no está disponible en Estados Unidos.

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción prolongada (LABA)

Salmeterol

Mecanismo de acción. El salmeterol es un agonista selectivo β_2 lipofílico con una duración de acción prolongada (>12 h) y una selectividad para los receptores β_2 aproximadamente 50 veces mayor que la del albuterol. El salmeterol proporciona alivio sintomático y mejora la función pulmonar y la calidad de vida en pacientes con COPD. Es tan eficaz como el antagonista colinérgico ipratropio, más eficaz que la teofilina, y tiene efectos aditivos cuando se utiliza en combinación con el ipratropio inhalado o la teofilina oral. El salmeterol también puede tener actividad antiinflamatoria.

ADME. El inicio de la acción del salmeterol inhalado es relativamente lento, por lo que no es adecuado en monoterapia para ataques agudos de broncoespasmo. El salmeterol es metabolizado por la enzima CYP3A4 a α-hidroxi-salmeterol, que se elimina principalmente en las heces.

Uso clínico, precauciones y efectos adversos. El salmeterol y el formoterol son los agentes a elegir para el asma nocturna en pacientes que permanecen sintomáticos, a pesar de los agentes antiinflamatorios y otros tratamientos estándar.

Por lo general, el salmeterol es bien tolerado, pero tiene el potencial de aumentar la frecuencia cardiaca y la concentración de glucosa en plasma, producir temblores y disminuir la concentración plasmática de K^+, a través de los efectos sobre los receptores β_2 extrapulmonares. El salmeterol no se debe administrar más de dos veces al día (mañana y tarde) y no debe usarse para combatir síntomas agudos de asma, que se deben tratar con un agonista β_2 de acción corta (p. ej., *albuterol*), si aparecen síntomas importantes, a pesar del uso dos veces al día de salmeterol (Redington, 2001).

Los pacientes con asma persistente moderada o grave o COPD se benefician del uso de LABA, como el salmeterol, en combinación con un corticosteroide inhalado. Por esa razón, el salmeterol está disponible en una sola combinación de formulación, con el corticosteroide fluticasona. Esos beneficios deben contrapesarse con los datos, criticados a menudo, que muestran que la adición de un LABA a la "terapia habitual" se asoció con un mayor riesgo de ataques de asma letales o casi fatales, en comparación con la terapia habitual sin adición. Por otro lado, hay falta de informes de una mayor mortalidad por asma entre los pacientes que toman tanto un LABA como un corticosteroide inhalado (Fanta, 2009). Sin embargo, la FDA ha colocado una **advertencia de recuadro negro** en la etiqueta de información del *salmeterol*, *formoterol* y *arformoterol*. Los paneles de expertos (Fanta, 2009) recomiendan el uso de LABA sólo para pacientes en los que los corticosteroides solos inhalados no lograron un buen control del asma, o para el tratamiento inicial.

Formoterol. El formoterol es un agonista del receptor selectivo β_2 de acción prolongada. Una broncodilatación significativa, que puede persistir hasta por 12 h, ocurre minutos después de la inhalación de una dosis terapéutica. Es altamente lipofílico y tiene una alta afinidad por los receptores β_2. Su mayor ventaja sobre muchos otros agonistas selectivos de β_2 es esta duración prolongada de la acción, que puede ser particularmente ventajosa en entornos tales como asma nocturna. La acción sostenida del formoterol se debe a su inserción en la bicapa lipídica de la membrana plasmática, de la que se difunde gradualmente para proporcionar una estimulación prolongada de los receptores β_2. Está aprobado por la FDA para el tratamiento del asma y el broncoespasmo, la profilaxis del broncoespasmo inducido por el ejercicio y la COPD. Se puede usar de forma concomitante con agonistas β_2 de acción corta, glucocorticoides (inhalados o sistémicos) y teofilina (Goldsmith y Keating, 2004). El formoterol también está disponible como una combinación de fórmula única con los glucocorticoides mometasona o budesonida para el tratamiento de la COPD.

Arformoterol. El arformoterol, un enantiómero del formoterol, es un LABA selectivo que tiene el doble de potencia que el formoterol racémico. Está aprobado por la FDA para el tratamiento a largo plazo de la broncoconstricción en pacientes con COPD, que incluye bronquitis crónica y enfisema (Matera y Cazzola, 2007). Fue el primer LABA desarrollado como terapia inhalatoria para usar con nebulizador (Abdelghany, 2007).

La exposición sistémica al arformoterol se debe a la absorción pulmonar, con niveles plasmáticos que alcanzan un punto máximo de 0.25 a 1 h. Se metaboliza principalmente por conjugación directa hasta generar conjugados de glucurónido o sulfato y, de forma secundaria, mediante *O*-desmetilación por las enzimas CYP2D6 y CYP2C19. No inhibe ninguno de los CYP comunes (Fanta, 2009).

Agonistas adrenérgicos β_2 de acción muy prolongada (VLABA)

Los agonistas adrenérgicos β_2 de acción muy prolongada se han desarrollado principalmente para tratar la COPD. Estos medicamentos no se recomiendan para tratar el asma.

El **indacaterol**, primer LABA que se administra una vez al día aprobado para la COPD, es un potente agonista β_2 con alta eficacia intrínseca. Tiene un inicio de acción rápida, aparece bien tolerado y es efectivo en la COPD con poca taquifilaxia en el uso continuo. A diferencia del salmeterol, el indacaterol no antagoniza el efecto broncorrelajante de los agonistas adrenérgicos β_2 de acción corta.

El **olodaterol** es también un agonista β_2 de acción prolongada, que se administra una vez al día, aprobado para su uso en la COPD. También se ofrece en combinación con bromuro de tiotropio, un antagonista de los receptores muscarínicos M_3.

El **vilanterol** es un VLABA aprobado para su uso en combinación con la fluticasona. El vilanterol está disponible en Europa en combinación con el antagonista muscarínico de acción prolongada umeclidinio.

Otros agonistas selectivos β_2

Ritodrina. La ritodrina es un agonista selectivo de β_2 que se desarrolló específicamente para ser usado como relajante uterino. Sus propiedades farmacológicas se parecen mucho a las de los otros agentes en este grupo. Las propiedades farmacocinéticas de la ritodrina son complejas y no están definidas por completo, en especial en mujeres embarazadas. La ritodrina se absorbe de forma rápida, pero incompleta (30%), después de la administración oral: el medicamento puede administrarse por vía intravenosa a pacientes seleccionadas para detener el trabajo de parto prematuro. Los agonistas selectivos β_2 pueden no tener beneficios clínicos significativos sobre la mortalidad perinatal y pueden aumentar la morbilidad materna. La ritodrina no está disponible en Estados Unidos. Consúltese el capítulo 44 para la farmacología de los agentes tocolíticos.

Efectos adversos de los agonistas selectivos β_2

Los principales efectos adversos de los agonistas del receptor β se producen como resultado de una activación excesiva de los receptores β. Los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente están particularmente en riesgo de reacciones significativas. Sin embargo, la probabilidad de efectos adversos se puede reducir, en gran medida, en pacientes con enfermedad pulmonar, mediante la administración del fármaco por inhalación, en lugar de por vía oral o parenteral.

El temblor es un efecto adverso relativamente común de los agonistas del receptor selectivo β_2. Por lo general, se desarrolla tolerancia a este efecto; no está claro si la tolerancia refleja la desensibilización de los receptores β_2 del músculo esquelético o la adaptación dentro del CNS. Este efecto adverso se puede minimizar iniciando la terapia oral con una dosis baja de medicamento y aumentando progresivamente la dosis a medida que se desarrolla la tolerancia al temblor. Los sentimientos de inquietud, aprensión y ansiedad pueden limitar la terapia con estos medicamentos, particularmente la administración oral o parenteral.

La taquicardia es un efecto adverso frecuente de los agonistas del receptor β administrado en forma sistemática. La estimulación de la frecuencia cardiaca se produce principalmente por medio de receptores β_1. Es incierto en qué medida el aumento en la frecuencia cardiaca también se debe a la activación de los receptores β_2 cardiacos o a los efectos reflejos que se derivan de la vasodilatación periférica mediada por el receptor β_2. Durante un ataque de asma grave, la frecuencia cardiaca, en realidad, puede disminuir durante la terapia con un agonista β, presumiblemente debido a la mejora en la función pulmonar, con la consiguiente reducción en la estimulación simpática cardiaca endógena. En pacientes sin enfermedad cardiaca, los agonistas β rara vez causan arritmias significativas o isquemia de miocardio; sin embargo, los pacientes con enfermedad coronaria subyacente o arritmias preexistentes corren un mayor peligro. El riesgo de efectos cardiovasculares adversos también aumenta en pacientes que están recibiendo inhibidores de MAO. En general, deben transcurrir al menos dos semanas entre el uso de inhibidores de MAO y la administración de agonistas β_2 u otros simpaticomiméticos.

Cuando se administran por vía parenteral, estos medicamentos también pueden aumentar las concentraciones de glucosa, lactato y ácidos grasos libres en plasma y disminuir la concentración de K^+. La disminución en la concentración de K^+ puede ser especialmente importante en pacientes con enfermedad cardiaca, en particular en aquellos que toman digoxina y diuréticos. En algunos pacientes diabéticos, la hiperglucemia puede empeorar con estos medicamentos y se pueden requerir dosis más altas de insulina. Los efectos secundarios de los LABA y VLABA incluyen nasofaringitis y aumento en la incidencia de neumonía. Como resultado de estos efectos secundarios, se están llevando a cabo estudios de seguridad posteriores a su comercialización.

Grandes dosis de agonistas del receptor β causan necrosis del miocardio en animales de laboratorio.

Agonistas de los receptores adrenérgicos β_3

La existencia del subtipo de receptor β_3 adrenérgico se propuso, por primera vez, en la década de 1970, pero no se confirmó hasta que el receptor se clonó en 1989 (Emorine *et al.*, 1989). El receptor β_3 se acopla a la ruta G_s-cAMP y tiene una afinidad mucho más fuerte por la NE que por la EPI. El receptor β_3 muestra afinidades mucho más bajas para antagonistas β clásicos (tales como propranolol o atenolol) que los receptores β_1 y β_2. En humanos, el receptor β_3 se expresa en el tejido adiposo marrón, la vesícula biliar y el íleon y, en menor medida, en el tejido adiposo blanco y el músculo detrusor de la vejiga; hay poca expresión en otros lugares (Berkowitz *et al.*, 1995). Hasta la fecha, el principal objetivo terapéutico que ha surgido en este campo ha sido el desarrollo de agonistas del receptor β_3 para su uso en la incontinencia urinaria (Michel, 2016).

El **mirabegrón** es un agonista del receptor adrenérgico β_3 aprobado para su uso contra la incontinencia. La activación de este receptor en la vejiga conduce a la relajación del músculo detrusor y a una mayor capacidad de la vejiga. Esta acción previene la micción y proporciona alivio a las personas con vejiga hiperactiva e incontinencia urinaria. Los efectos secundarios incluyen aumento de la presión arterial, incremento de la incidencia de infección del tracto urinario y dolor de cabeza. El mirabegrón es también un inhibidor moderado de la enzima CYP2D6, por lo que se debe tener precaución cuando se prescribe con otros medicamentos metabolizados por la enzima CYP2D6 como digoxina, metoprolol y desipramina.

Agonistas de los receptores adrenérgicos α

Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_1

Los principales efectos de varios medicamentos simpaticomiméticos se deben a la activación de los receptores adrenérgicos α en el músculo liso vascular. Como resultado, aumenta la resistencia vascular periférica y se mantiene o eleva la presión arterial. La utilidad clínica de estos medicamentos se limita al tratamiento de algunos pacientes con hipotensión, incluida hipotensión ortostática o choque. La *fenilefrina* y la *metoxamina* (discontinuadas en Estados Unidos) son vasoconstrictores de acción directa y activadores selectivos de los receptores α_1. La *mefentermina* y el *metaraminol* actúan directa e indirectamente. La midodrina es un profármaco que se convierte, después de la administración oral, en *desglumidodrina*, un agonista α_1 de acción directa.

Fenilefrina

La fenilefrina es un agonista selectivo de α_1; activa los receptores β sólo a concentraciones mucho más altas. Los efectos farmacológicos de la fenilefrina son similares a los de la metoxamina. El medicamento causa una marcada vasoconstricción arterial durante la infusión intravenosa. La fenilefrina también se usa como descongestivo nasal y como midriático en diversas formulaciones nasales y oftálmicas (véase capítulo 69).

Metaraminol

El metaraminol ejerce *efectos directos* sobre los receptores adrenérgicos α vasculares y actúa *indirectamente* al estimular la liberación de NE. El medicamento se ha utilizado en el tratamiento de estados hipotensivos o para aliviar, con un uso fuera de etiqueta, los ataques de taquicardia auricular paroxística, en particular los relacionados con hipotensión (véase capítulo 30).

Midodrina

La midodrina es un agonista del receptor α_1 eficaz por vía oral. Es un profármaco, convertido a un metabolito activo, *desglumidodrina*, que alcanza concentraciones máximas aproximadamente 1 h después de una dosis de midodrina. La $t_{1/2}$ de la desglumidodrina es de aproximadamente 3 h; su duración de acción es de aproximadamente 4-6 h. Los aumentos en la presión sanguínea inducidos por la midodrina están asociados con la contracción del músculo liso arterial y venoso. Esto es ventajoso en el tratamiento de pacientes con insuficiencia autónoma e hipotensión postural (McClellan *et al.*, 1998). Una complicación frecuente en estos pacientes es la hipertensión supina. Esto se puede minimizar administrando el medicamento durante periodos en que el paciente permanecerá en posición vertical, evitando la administración de dosis dentro de las 4 h siguientes a la hora de dormir y elevando la cabecera de la cama. El uso muy prudente de un medicamento antihipertensivo de acción corta al acostarse puede ser útil en algunos pacientes. La dosificación típica, lograda mediante una valoración cuidadosa de las respuestas de la presión arterial, varía entre 2.5 y 10 mg tres veces al día.

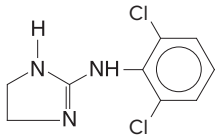
Agonistas selectivos de los receptores adrenérgicos α_2

Los agonistas adrenérgicos selectivos α_2 se usan principalmente para el tratamiento de la hipertensión sistémica. Su eficacia como agentes antihipertensivos es algo sorprendente, porque muchos vasos sanguíneos contienen receptores adrenérgicos α_2 postsinápticos que promueven la vasoconstricción (capítulo 8). La clonidina, un agonista α_2 que se desarrolló como un vasoconstrictor descongestivo nasal, disminuye la presión sanguínea activando los receptores α_2 en el CNS, suprimiendo así el flujo simpático del cerebro.

Los agonistas α_2 también reducen la presión intraocular, al disminuir la producción de humor acuoso. Dos derivados de la clonidina, la apraclonidina y la brimonidina, aplicados en el ojo tópicamente, disminuyen la presión intraocular, con poco o ningún efecto sobre la presión arterial sistémica.

Clonidina

La clonidina es un derivado de la imidazolina y un agonista adrenérgico α_2.



CLONIDINA

Mecanismos de acción y efectos farmacológicos. La infusión intravenosa de clonidina causa un aumento agudo de la presión sanguínea, debido a la activación de los receptores postsinápticos α_2 en el músculo liso vascular. La vasoconstricción transitoria (que por lo general no se observa con la administración oral) es seguida por una respuesta hipotensora más prolongada, que resulta de la disminución de la salida simpática del CNS. El efecto parece ser resultado, al menos en parte, de la activación de los receptores α_2 en la región inferior del tronco del encéfalo. La clonidina también estimula el flujo parasimpático, que puede contribuir a la disminución de la frecuencia cardiaca. Además, algunos de los efectos antihipertensivos de la clonidina pueden estar mediados por la activación de los receptores α_2 presinápticos, que suprimen la liberación de NE, ATP y NPY, a partir de los nervios simpáticos posganglionares. La clonidina disminuye la concentración plasmática de NE y reduce su excreción en la orina.

¿Actúa la clonidina a través de los receptores imidazolina I_1?

Los estudios en animales inconscientes demostraron la necesidad de un receptor α_2 funcional para el efecto hipotensor de la clonidina. La clonidina y sus congéneres, como las imidazolinas, también se unen a los receptores de imidazolina, de los cuales hay tres subtipos (I_1, I_2 e I_3) ampliamente distribuidos en el cuerpo, incluido el CNS. La activación del receptor I_1 parece reducir la salida simpática del CNS. Si la activación del receptor de imidazolina I_1 en el CNS desempeña también un papel en los efectos hipotensores de la clonidina y sus congéneres, es un tema de investigación en curso. La hipótesis actual es que los receptores I_1 están secuencia arriba de los receptores hipotensos α_2 en el CNS y trabajan en conjunto con ellos, de modo que la activación de los receptores I_1 da como resultado la liberación de catecolamina en los receptores α_2 (Lowry y Brown, 2014; Nikolic y Agbaba, 2012), lo que reduce la salida simpática y la reducción de la presión arterial.

La clonidina disminuye las descargas en las fibras preganglionares simpáticas del nervio esplácnico y en las fibras posganglionares de los nervios cardiacos. Estos efectos están bloqueados por antagonistas selectivos de α_2 como la yohimbina. *La clonidina también estimula el flujo parasimpático, que puede contribuir a la disminución de la frecuencia cardiaca, como consecuencia del aumento del tono vagal y la disminución del impulso simpático.* Además, algunos de los efectos antihipertensivos de la clonidina pueden estar me-

diados por la activación de los receptores α_2 presinápticos, que suprimen la liberación de NE, ATP y NPY a partir de los nervios simpáticos posganglionares. La clonidina disminuye la concentración plasmática de NE y reduce su excreción en la orina.

ADME. La clonidina se absorbe bien después de la administración oral, con una biodisponibilidad de aproximadamente 100%. La concentración máxima en plasma y el efecto hipotensor máximo se observan 1-3 h después de una dosis oral. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 6-24 h (media aproximada de 12 h). Cerca de la mitad de la dosis administrada se puede recuperar sin cambios en la orina; la $t_{1/2}$ del fármaco puede aumentar con insuficiencia renal. Un parche de absorción transdérmica permite la administración continua de clonidina como una alternativa a la terapia oral. El medicamento se libera a una velocidad aproximadamente constante durante una semana; se requieren 3-4 días para alcanzar concentraciones estables en el plasma. Cuando se elimina el parche, las concentraciones plasmáticas permanecen estables durante alrededor de 8 h y luego disminuyen gradualmente durante un periodo de varios días; esta disminución se asocia con un aumento en la presión arterial.

Usos terapéuticos. La clonidina se usa principalmente en el tratamiento de la hipertensión (véase capítulo 27). La clonidina también tiene una eficacia aparente en el tratamiento fuera de etiqueta de una serie de otros trastornos: en la reducción de la diarrea en algunos pacientes diabéticos con neuropatía autónoma; en el tratamiento y la preparación de sujetos adictos para la supresión de narcóticos, alcohol y tabaco (véase capítulo 24), al mejorar parte de la actividad nerviosa simpática adversa asociada con la abstinencia y la disminución del ansia por la droga; y en la reducción de la incidencia de los sofocos menopáusicos (aplicación transdérmica). La administración aguda de clonidina se ha utilizado en el diagnóstico diferencial de pacientes con hipertensión y sospecha de feocromocitoma. Entre otros usos no aprobados por la FDA de la clonidina se encuentran la fibrilación auricular, el ADHD, el retraso constitucional del crecimiento en niños, la nefrotoxicidad asociada a la ciclosporina, el síndrome de Tourette, la hiperhidrosis, la manía, la neuralgia posherpética, la psicosis, el síndrome de piernas inquietas, la colitis ulcerosa y las reacciones inflamatorias inducidas por alergia en pacientes con asma extrínseca.

Efectos adversos. Los principales efectos adversos de la clonidina son sequedad de boca y sedación, cuya intensidad puede disminuir después de varias semanas de tratamiento. La disfunción sexual también puede ocurrir. La bradicardia marcada se observa en algunos pacientes. Estos efectos de la clonidina con frecuencia se relacionan con la dosis y su incidencia puede ser menor con la administración transdérmica de la clonidina. Alrededor de 15-20% de los pacientes desarrollan dermatitis de contacto cuando usan el sistema transdérmico. En algunos pacientes hipertensos, reacciones de abstinencia siguen a la interrupción abrupta del tratamiento a largo plazo con clonidina (véase capítulo 28).

Apraclonidina

La apraclonidina es un agonista del receptor α_2 relativamente selectivo, que se usa por vía tópica para reducir la presión intraocular con efectos sistémicos mínimos. Este agente no cruza la barrera hematoencefálica y es más útil que la clonidina para la terapia oftálmica. La apraclonidina es útil como terapia adyuvante a corto plazo en pacientes con glaucoma, cuya presión intraocular no está bien controlada por otros agentes farmacológicos. El medicamento también se usa para controlar o prevenir las elevaciones de la presión intraocular que ocurren en pacientes hospitalizados, después de la trabeculoplastia o la iridotomía con láser (véase el capítulo 69).

Brimonidina

La brimonidina es un derivado de la clonidina y un agonista selectivo de α_2, que se administra en los ojos para reducir la presión intraocular en pacientes con hipertensión ocular o glaucoma de ángulo abierto. A diferencia de la apraclonidina, la brimonidina puede cruzar la barrera hematoencefálica y producir hipotensión y sedación, aunque estos efectos en el CNS son leves en comparación con los de la clonidina.

Guanfacina

La guanfacina es un agonista del receptor α_2, más selectivo que la clonidina para dichos receptores. Al igual que la clonidina, la guanfacina reduce la presión arterial mediante la activación de los receptores del tallo cerebral, con la consiguiente supresión de la actividad simpática. Un preparado de liberación sostenida está aprobado por la FDA para el tratamiento del ADHD en niños de 6 a 17 años.

Uso clínico. El fármaco se absorbe bien tras la administración oral. Alrededor de 50% de la guanfacina aparece sin cambios en la orina, el resto se metaboliza. La $t_{1/2}$ para eliminación oscila entre 12 y 24 h. La guanfacina y la clonidina parecen tener una eficacia similar para el tratamiento de la hipertensión y un patrón similar de efectos adversos. Un síndrome de abstinencia puede ocurrir después de la interrupción abrupta, pero es menos frecuente y más leve que el síndrome que sigue a la abstinencia de la clonidina; esta diferencia puede relacionarse a la mayor $t_{1/2}$ de la guanfacina.

Guanabenz

El guanabenz es un agonista α_2 de acción central, que disminuye la presión arterial mediante un mecanismo similar al de la clonidina y al de la guanfacina. El guanabenz tiene una $t_{1/2}$ de 4-6 h y es ampliamente metabolizado por el hígado. Un ajuste de la dosis puede ser necesario en pacientes con cirrosis hepática. Los efectos adversos causados por el guanabenz (p. ej., boca seca y sedación) son similares a los observados con la clonidina.

Metildopa

La metildopa (α-metil-3,4-dihidroxifenilalanina) es un agente antihipertensivo de acción central. Se metaboliza en α-metilnorepinefrina en el cerebro, y se cree que este compuesto activa los receptores centrales α_2 y disminuye la presión arterial de manera similar a la clonidina (véase el capítulo 27).

Tizanidina

La tizanidina es un relajante muscular usado para el tratamiento de espasticidad asociada con trastornos cerebrales y espinales. También es un agonista α_2 con algunas propiedades similares a las de la clonidina.

Moxonidina

La moxonidina es un receptor α_2 mixto y un agonista del receptor I_1 de imidazol. Actúa para reducir la salida simpática del CNS y, por tanto, reduce la presión arterial. La moxonidina también tiene actividad analgésica, interactúa sinérgicamente con agonistas opioides y se usa en el tratamiento del dolor neuropático.

Agonistas simpaticomiméticos diversos

Anfetamina

La anfetamina, β-fenilisopropilamina racémica (tabla 12-1), tiene poderosas acciones estimulantes del CNS, además de las acciones periféricas α y β comunes a los fármacos simpaticomiméticos de acción indirecta. A diferencia de la EPI, es eficaz después de la administración oral y sus efectos duran varias horas.

Sistema cardiovascular

La anfetamina administrada por vía oral aumenta la presión arterial sistólica y diastólica. La frecuencia cardiaca a menudo se reduce de forma refleja; con dosis grandes, pueden ocurrir arritmias cardiacas. El gasto cardiaco no mejora con dosis terapéuticas, y el flujo sanguíneo cerebral no cambia mucho. El isómero *l* es ligeramente más potente que el isómero *d* en sus acciones cardiovasculares.

Otros músculos lisos

En general, los músculos lisos responden a la anfetamina como lo hacen a otras aminas simpaticomiméticas. El efecto contráctil sobre el esfínter de la vejiga urinaria es particularmente marcado y, por esta razón, la anfetamina se ha utilizado en el tratamiento de la enuresis y la incontinencia. Dolor y dificultad en la micción ocurren ocasionalmente. Los efectos gastrointestinales de la anfetamina son impredecibles. Si la actividad entérica es pronunciada, la anfetamina puede causar relajación y retrasar el movimiento del contenido intestinal; si el intestino ya está relajado, puede ocurrir el efecto contrario. La respuesta del útero humano varía, pero por lo general hay un aumento en el tono.

CNS

La anfetamina es una de las aminas simpaticomiméticas más potentes en la estimulación del CNS. Estimula el centro respiratorio medular, disminuye el grado de depresión central causada por varios fármacos y produce otros signos de estimulación del CNS. Al provocar efectos excitadores del CNS, el isómero *d* (dextroanfetamina) es de tres a cuatro veces más potente que el isómero *l*. Los efectos psíquicos dependen de la dosis y del estado mental y la personalidad del individuo. Los principales resultados de una dosis oral de 10-30 mg incluyen vigilia, estado de alerta y una disminución de la sensación de fatiga; elevación del estado de ánimo con mayor iniciativa, autoconfianza y capacidad de concentración; a menudo euforia y un aumento en las actividades motoras y del habla. Se mejora la ejecución de tareas mentales simples, pero, aunque se puede realizar más trabajo, la cantidad de errores puede aumentar. El rendi-

miento físico (p. ej., en atletas) mejora, y el medicamento se usa a menudo para este propósito. Estos efectos son variables y pueden revertirse por sobredosis o uso repetido. El uso prolongado o las dosis grandes casi siempre son seguidos por depresión y fatiga. Muchas personas que reciben anfetaminas experimentan dolor de cabeza, palpitaciones, mareos, trastornos vasomotores, agitación, confusión, disforia, aprensión, delirio o fatiga.

Fatiga y sueño. En general, la anfetamina prolonga la duración del rendimiento adecuado antes de que aparezca la fatiga, y los efectos de la fatiga se invierten, al menos parcialmente, lo cual es más notorio cuando el rendimiento se ha reducido por la fatiga y la falta de sueño. Tal mejoría puede deberse, en parte, a la alteración de las actitudes desfavorables hacia la tarea. Sin embargo, la anfetamina reduce la frecuencia de lapsos de atención que perjudican el rendimiento después de la privación prolongada del sueño y, por tanto, mejora la ejecución de tareas que requieren atención sostenida. La necesidad de dormir puede posponerse, pero no evitarse indefinidamente. Cuando el medicamento se interrumpe después de un uso prolongado, el patrón de sueño puede tardar hasta dos meses en volver a la normalidad.

Analgesia. Las anfetaminas y algunas otras aminas simpaticomiméticas tienen un pequeño efecto analgésico, que no es lo suficientemente intenso como para tener una utilidad terapéutica. Sin embargo, la anfetamina puede mejorar la analgesia producida por los opiáceos.

Respiración. La anfetamina estimula el centro respiratorio, aumentando la frecuencia y la profundidad de la respiración. En individuos normales, las dosis habituales del fármaco no aumentan apreciablemente la frecuencia respiratoria ni el volumen por minuto. No obstante, cuando la respiración es deprimida por medicamentos de acción central, la anfetamina puede estimular la respiración.

Apetito. Las anfetaminas y medicamentos similares se han utilizado para el tratamiento de la obesidad, aunque el criterio que se sigue para este uso, en el mejor de los casos, es cuestionable. La pérdida de peso en humanos obesos tratados con anfetaminas se debe, casi por completo, a la ingestión reducida de alimentos y, sólo en pequeña medida, al aumento del metabolismo. El sitio de acción probablemente esté en el centro hipotalámico lateral encargado del apetito; la inyección de anfetamina en esta área, pero no en la región ventromedial, suprime la ingestión de alimentos. Los mecanismos de acción neuroquímicos no están claros, pero pueden implicar una mayor liberación de NE o DA. En los humanos, la tolerancia a la supresión del apetito se desarrolla rápidamente. Por tanto, la reducción continua de peso por lo general no se observa en individuos obesos sin restricción dietética.

Mecanismos de acción en el CNS

La anfetamina ejerce la mayoría de sus efectos, o todos, en el CNS, al liberar aminas biogénicas de sus sitios de almacenamiento en las terminaciones nerviosas. El DAT neuronal y el VMAT2 parecen ser dos de los objetivos principales de la acción de la anfetamina (Fleckenstein, 2007; Sitte y Freissmuth, 2015). Estos mecanismos incluyen difusión de intercambio inducida por anfetamina, transporte inverso, fenómenos de transporte similares a los conductos y efectos resultantes de las propiedades apenas básicas de la anfetamina. Los análogos de las anfetaminas afectan a los transportadores de monoaminas a través de la fosforilación, el desplazamiento de transportadores y la producción de especies de oxígeno reactivo y nitrógeno. Estos mecanismos pueden tener implicaciones potenciales para la neurotoxicidad, así como para las enfermedades neurodegenerativas dopaminérgicas (discutidas más adelante en el capítulo).

El efecto de alerta de la anfetamina —su efecto anorexígeno— y, al menos, un componente de su acción estimulante locomotora, están supuestamente mediados por la liberación de NE de las neuronas noradrenérgicas centrales. Estos efectos se pueden prevenir en animales de experimentación, al inhibir la tirosina hidroxilasa y, en consecuencia, la síntesis de catecolaminas. Algunos aspectos de la actividad locomotora y el comportamiento estereotipado inducido por la anfetamina es probable que sean consecuencia de la liberación de DA a partir de las terminaciones nerviosas dopaminérgicas, particularmente en el neoestriado. Se requieren dosis más altas para producir estos efectos conductuales, y esto guarda relación con las concentraciones más altas de anfetamina requeridas para liberar la DA de cortes cerebrales o sinaptosomas *in vitro*. Con dosis aún más altas de anfetamina ocurren alteraciones de la percepción y un comportamiento psicótico manifiesto. Estos efectos pueden deberse a la liberación de 5HT en las neuronas serotoninérgicas y de DA en el sistema mesolímbico. Además, la anfetamina puede ejercer efectos directos sobre los receptores del CNS para la 5HT (capítulo 13).

Toxicidad y efectos adversos

Los efectos tóxicos agudos de la anfetamina suelen ser extensiones de sus acciones terapéuticas y, en general, consecuencia de una sobredosis. Los efectos sobre el CNS, por lo común, incluyen inquietud, mareos, temblores, reflejos hiperactivos, verborrea, tensión, irritabilidad, debilidad, insomnio, fiebre y, a veces, euforia. También confusión, agresividad, cambios en la libido, ansiedad, delirio, alucinaciones paranoides, estados de pánico y tendencias suicidas u homicidas, especialmente en pacientes con enfermedades mentales. Sin embargo, estos efectos psicóticos pueden desencadenarse en cualquier individuo, si se ingieren cantidades suficientes de anfetamina durante un periodo prolongado. La fatiga y la depresión, por lo general, siguen a la estimulación central. Los efectos cardiovasculares son comunes e incluyen dolor de cabeza, escalofrío, palidez o enrojecimiento, palpitaciones, arritmias cardiacas, dolor anginoso, hipertensión o hipotensión y colapso circulatorio. La sudoración excesiva tiene lugar. Los síntomas gastrointestinales incluyen boca seca, sabor metálico, anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y calambres abdominales. La intoxicación fatal termina usualmente en convulsiones y coma, y las hemorragias cerebrales son los principales hallazgos patológicos.

La dosis tóxica de anfetamina varía ampliamente. Las manifestaciones tóxicas ocurren, en ocasiones, como una reacción idiosincrásica, después de consumir tan sólo 2 mg, pero son raras con dosis menores de 15 mg. Se han producido reacciones graves con 30 mg, pero incluso dosis de 400-500 mg no siempre son fatales. Se pueden tolerar dosis mayores después del uso crónico del medicamento. El tratamiento de la intoxicación aguda por anfetamina puede incluir la acidificación de la orina mediante la administración de cloruro de amonio, lo que mejora la tasa de eliminación. Pueden ser necesarios sedantes para los síntomas del CNS. La hipertensión grave puede requerir la administración de nitroprusiato de sodio o un antagonista del receptor adrenérgico α.

La intoxicación crónica con anfetamina causa síntomas similares a los de la sobredosis aguda, pero las afecciones mentales anormales son más comunes. Se puede evidenciar pérdida de peso. El efecto grave más común es una reacción psicótica con alucinaciones vívidas y delirios paranoicos que a veces se confunden con esquizofrenia. La recuperación, por lo general, es rápida después de la retirada del medicamento, pero ocasionalmente la afección se vuelve crónica. En estas personas, la anfetamina puede actuar como un factor precipitante que acelera el inicio de la esquizofrenia incipiente.

El uso indebido de anfetaminas como medio para superar la somnolencia y aumentar la energía y el estado de alerta debería desalentarse. El medicamento debe usarse sólo bajo supervisión médica. Las anfetaminas son medicamentos incluidos dentro del inciso II según las regulaciones federales. Las contraindicaciones y precauciones adicionales para el uso de anfetaminas, en general, son similares a las descritas para la EPI. El uso de anfetaminas es desaconsejable en pacientes con anorexia, insomnio, astenia, personalidad psicopática o antecedentes de tendencias homicidas o suicidas.

Dependencia y tolerancia

La dependencia psicológica a menudo ocurre cuando la anfetamina o la dextroanfetamina se usa de forma crónica, como se discutió en el capítulo 24. La tolerancia se desarrolla, casi invariablemente, por el efecto anorexígeno de las anfetaminas y, a menudo, también se observa en la necesidad de dosis crecientes para mantener el estado de ánimo en pacientes psiquiátricos. La tolerancia es sorprendente en individuos que dependen del fármaco; se ha informado una ingestión diaria de 1.7 g sin aparentes efectos negativos. La aparición de tolerancia es variable, y casos de narcolepsia se han tratado durante años sin requerir un aumento en la dosis que inicialmente fue efectiva.

Usos terapéuticos

La anfetamina se usa principalmente por sus efectos en el CNS. La dextroanfetamina, con mayor acción en el CNS y menos acción periférica, está aprobada por la FDA para el tratamiento de la narcolepsia y el ADHD (véase discusión más adelante en este capítulo).

Metanfetamina

La metanfetamina guarda una relación química cercana con la anfetamina y la efedrina (tabla 12-1). El fármaco actúa centralmente para liberar DA y otras aminas biogénicas e inhibir a nivel neuronal VMAT, así como también MAO. Dosis pequeñas ejercen prominentes efectos centrales estimulantes sin acciones periféricas significativas; dosis algo mayores producen un aumento sostenido de las presiones arteriales sistólica y diastólica, principalmente a causa de la estimulación cardiaca. El gasto cardiaco aumenta, aunque la frecuencia cardiaca puede re-

ducirse de forma refleja. La constricción venosa hace que aumente la presión venosa periférica. Estos factores tienden a aumentar el retorno venoso y, con ello, el gasto cardiaco; la presión arterial pulmonar aumenta.

La metanfetamina es un medicamento incluido en el inciso II según las regulaciones federales y tiene un alto potencial adictivo (capítulo 24). Se le consume, al grado del abuso, como un fármaco recreativo barato y accesible. En Estados Unidos es común la producción ilegal de metanfetamina en laboratorios clandestinos. Se utiliza principalmente por sus efectos centrales, que son más pronunciados que los de la anfetamina y van acompañados de acciones periféricas menos sobresalientes (véase Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos).

Metilfenidato

El metilfenidato es un derivado de la piperidina relacionado estructuralmente con la anfetamina. El metilfenidato es un estimulante leve del CNS, con efectos más importantes en las actividades mentales que en las motoras. Sin embargo, grandes dosis producen signos de estimulación generalizada del CNS, que pueden conducir a convulsiones.

Los efectos del metilfenidato se parecen a los de las anfetaminas. El metilfenidato también comparte el potencial adictivo de las anfetaminas, y en Estados Unidos se le menciona en el inciso II como una sustancia controlada. El metilfenidato es eficaz en el tratamiento de la narcolepsia y el ADHD (descrito en el material que sigue). El metilfenidato se absorbe con facilidad después de la administración oral, alcanzando una C_P máxima en aproximadamente 2 h. El fármaco es un racemato; su enantiómero más potente (+) tiene un $t_{1/2}$ de alrededor de 6 h; el enantiómero menos potente (–) tiene un $t_{1/2}$ de unas 4 h. Las concentraciones en el cerebro exceden las del plasma. El principal metabolito en orina es un producto desesterificado, el ácido ritalínico, que representa 80% de la dosis. El uso de metilfenidato está contraindicado en pacientes con glaucoma.

Dexmetilfenidato

El dexmetilfenidato es el *d*-treoenantiómero del metilfenidato racémico. Está aprobado por la FDA para el tratamiento del ADHD y, en Estados Unidos, se encuentra en el inciso II de sustancias controladas.

Pemolina

La pemolina es de estructura diferente al metilfenidato, pero provoca cambios similares en la función del CNS, con efectos mínimos sobre el sistema cardiovascular. Se emplea en el tratamiento del ADHD. Se puede administrar una vez al día debido a su largo $t_{1/2}$. La mejoría clínica suele requerir un tratamiento de 3 a 4 semanas. El uso de pemolina se ha asociado con insuficiencia hepática grave. El medicamento se suspendió en 2006 en Estados Unidos.

Lisdexanfetamina

La lisdexanfetamina es un profármaco terapéuticamente inactivo, que se convierte principalmente en la sangre en lisina y *D*-anfetamina, el componente activo (Childress y Berry, 2012). Está aprobado para el tratamiento del ADHD en niños, adolescentes y adultos. El medicamento produce efectos secundarios de leves a moderados, que incluyen disminución del apetito, mareos, sequedad de boca, fatiga, dolor de cabeza, insomnio, irritabilidad, congestión nasal, faringitis nasal, infección de las vías respiratorias superiores, vómitos y disminución del peso.

Efedrina

La efedrina es un agonista en los receptores α y β; además, mejora la liberación de NE de las neuronas simpáticas y, por tanto, es un simpaticomimético de acción mixta (véase tabla 12-1 y figura 12-1). Sólo la *l*-efedrina y la efedrina racémica se usan clínicamente.

ADME y acciones farmacológicas

La efedrina es efectiva después de la administración oral; los efectos pueden persistir durante varias horas. La efedrina se elimina en la orina principalmente como fármaco inalterado, con una $t_{1/2}$ de 3-6 h. El medicamento estimula la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco y aumenta de manera variable la resistencia periférica; como resultado, la efedrina, por lo general, aumenta la presión arterial. La estimulación de los receptores α de las células del músculo liso en la base de la vejiga puede aumentar la resistencia a la salida de la orina. La activación de los receptores β en los pulmones promueve la broncodilatación. La efedrina es un potente estimulante del CNS.

Usos terapéuticos y efectos indeseables

El uso de efedrina como broncodilatador en pacientes asmáticos es menos común con la disponibilidad de agonistas selectivos de β_2. La efedrina se ha usado para promover la continencia urinaria. De hecho, el medicamento puede causar retención urinaria, particularmente en hombres con BPH. La efedrina también se ha usado para tratar la hipotensión que puede ocurrir con la anestesia raquídea.

Los efectos desagradables de la efedrina incluyen hipertensión e insomnio. La taquifilaxia puede ocurrir si se repiten las dosis. Las dosis habituales o más altas que las recomendadas pueden causar efectos adversos importantes en individuos susceptibles, especialmente en pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente que podría no haber sido detectada. En todo el mundo se utilizan grandes cantidades de preparados herbales que contienen efedrina (ma huang, efedra). Puede haber una considerable variabilidad en el contenido de efedrina de estas preparaciones, lo que puede dar como resultado un consumo inadvertido de dosis superiores a las habituales de efedrina y sus isómeros, y esto conducir a una toxicidad significativa y la muerte. Por tanto, la FDA ha prohibido la venta de suplementos dietéticos que contengan efedra. Además, la Ley de Combate a la Epidemia de Metanfetamina (*Combat Methamphetamine Epidemic Act*) de 2005 regula la venta de efedrina, fenilpropanolamina y pseudoefedrina, que se pueden utilizar como precursores en la fabricación ilícita de anfetamina y metanfetamina.

Otros agentes simpaticomiméticos

Varios medicamentos simpaticomiméticos (p. ej., propilhexedrina, nafazolina, oximetazolina y xilometazolina) se utilizan principalmente como vasoconstrictores para aplicación local en la membrana mucosa nasal o el ojo.

La fenilefrina, la pseudoefedrina (un estereoisómero de la efedrina) y la fenilpropanolamina son los medicamentos simpaticomiméticos que se han usado con mayor frecuencia en preparaciones orales para el alivio de la congestión nasal. La *pseudoefedrina* está disponible sin receta en una variedad de formas de dosificación sólida y líquida. La *fenilpropanolamina* comparte las propiedades farmacológicas de la efedrina y es aproximadamente igual en potencia, excepto que causa menos estimulación del CNS. Debido a la preocupación sobre la posibilidad de que la fenilpropanolamina aumente el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico, el medicamento ya no tiene licencia para su comercialización en Estados Unidos.

Usos terapéuticos de los fármacos simpaticomiméticos

Choque

El choque es un síndrome clínico caracterizado por una perfusión inadecuada de los tejidos; por lo general, se asocia con hipotensión y, en última instancia, con el fallo de los sistemas orgánicos. El choque es una alteración que amenaza la vida de manera inmediata, al reducir la entrega de O_2 y nutrientes a los órganos del cuerpo. Las causas de choque incluyen hipovolemia, falla cardiaca, obstrucción al gasto cardiaco (por embolia pulmonar, taponamiento pericárdico o disección aórtica) y disfunción circulatoria periférica (sepsis o anafilaxis). Las investigaciones recientes sobre el choque se han centrado en el aumento de la permeabilidad de la mucosa GI a las proteasas pancreáticas, y en el papel de estas enzimas de degradación en la inflamación microvascular y la falla multiorgánica (Delano *et al.*, 2013; Schmid-Schoenbein y Hugli, 2005). El tratamiento del choque consiste en esfuerzos específicos para revertir la patogénesis subyacente, así como medidas no específicas destinadas a corregir las anomalías hemodinámicas. La caída de la presión arterial que lo acompaña conduce, por lo general, a una activación marcada del sistema nervioso simpático. Esto, a su vez, causa vasoconstricción periférica y un aumento en la frecuencia y la fuerza de la contracción cardiaca. En las etapas iniciales del choque, estos mecanismos pueden mantener la presión sanguínea y el flujo sanguíneo cerebral, aunque puede disminuir el flujo de sangre a los riñones, la piel y otros órganos, lo que puede producir una disminución de la producción de orina y acidosis metabólica.

La terapia inicial del choque implica medidas básicas de soporte vital. Es esencial conservar el volumen de sangre, lo cual obliga a controlar los parámetros hemodinámicos. La terapia específica (p. ej., antibióticos para pacientes en choque séptico) debe iniciarse de inmediato. Si estas medidas no conducen a una respuesta terapéutica adecuada, puede ser necesario usar medicamentos vasoactivos, en un esfuerzo por mejorar las anomalías en la presión arterial y el flujo sanguíneo. Muchos de estos en-

foques farmacológicos, aunque aparentemente razonables desde el punto de vista clínico, no tienen una eficacia probada. Los agonistas del receptor adrenérgico pueden usarse en un intento de aumentar la contractilidad del miocardio o modificar la resistencia vascular periférica. En términos generales, los agonistas del receptor β aumentan la frecuencia cardiaca y la fuerza de contracción, los agonistas del receptor α aumentan la resistencia vascular periférica y la DA promueve la dilatación de los lechos vasculares renales y esplácnicos, además de activar los receptores β y α (Breslow y Ligier, 1991).

El choque cardiogénico debido a un infarto de miocardio tiene un mal pronóstico; la terapia está dirigida a mejorar el flujo sanguíneo periférico. La intervención médica está diseñada para optimizar la presión de llenado cardiaco (precarga), la contractilidad miocárdica y la resistencia periférica (poscarga). La precarga puede aumentar con la administración de líquidos por vía intravenosa o reducirse con medicamentos como diuréticos y nitratos. Se han usado varias aminas simpaticomiméticas para aumentar la fuerza de contracción del corazón. Algunos de estos medicamentos tienen desventajas: el INE es un poderoso agente cronotrópico y puede aumentar enormemente la demanda de O_2 del miocardio, la NE intensifica la vasoconstricción periférica y la EPI aumenta la frecuencia cardiaca y puede predisponer al corazón a arritmias peligrosas. La DA es un inotrópico eficaz que no acelera tanto la frecuencia cardiaca como lo hace el INE. La DA también estimula la dilatación arterial renal; esto puede ser útil para preservar la función renal. Cuando se administra en altas dosis (>10-20 μg/kg por min), la DA activa los receptores α, causando vasoconstricción renal y periférica. La dobutamina tiene acciones farmacológicas complejas que están mediadas por sus estereoisómeros; los efectos clínicos del fármaco son aumentar la contractilidad del miocardio, con poco incremento de la frecuencia cardiaca o la resistencia periférica.

En algunos pacientes en estado de choque, la hipotensión es tan grave que se requieren medicamentos vasoconstrictores para mantener una presión arterial adecuada para la perfusión del CNS. Los agonistas tales como la NE, fenilefrina, metaraminol, mefentermina, midodrina, efedrina, EPI, DA y metoxamina se han usado todos para este fin. Este enfoque puede ser ventajoso en pacientes con hipotensión debida a la falla del sistema nervioso simpático (p. ej., después de anestesia raquídea o lesión medular). Sin embargo, en pacientes con otras formas de choque, como el cardiogénico, la vasoconstricción refleja es intensa, por lo general, y los agonistas del receptor α pueden comprometer aún más el flujo sanguíneo a órganos como los riñones y el intestino, e incrementar adversamente el trabajo del corazón. De hecho, los medicamentos de vasodilatación, como el nitroprusiato, tienen más probabilidades de mejorar el flujo sanguíneo y disminuir el trabajo cardiaco en dichos pacientes, al reducir la poscarga, si es posible mantener una presión arterial mínimamente adecuada.

Las anomalías hemodinámicas en el choque séptico son complejas y poco conocidas. La mayoría de los pacientes con choque séptico presentan, al inicio, una resistencia vascular periférica baja o apenas normal, posiblemente debida a los efectos excesivos del NO de producción endógena, así como al gasto cardiaco normal o aumentado. Si el síndrome progresa, se produce una depresión miocárdica, un aumento de la resistencia periférica y una oxigenación tisular alterada. El tratamiento primario del choque séptico son los antibióticos. La terapia con medicamentos como DA o dobutamina se orienta por la monitorización hemodinámica.

Hipotensión

Los fármacos con actividad agonista predominante α se pueden usar para elevar la presión sanguínea en pacientes con resistencia periférica disminuida, en condiciones tales como anestesia raquídea o intoxicación con medicamentos antihipertensivos. Sin embargo, la hipotensión por sí misma no es una indicación para el tratamiento con estos agentes, a menos que exista una perfusión inadecuada de órganos como el cerebro, el corazón o los riñones. Además, un reemplazo adecuado de líquido o sangre puede ser más apropiado que la terapia con medicamentos para muchos pacientes con hipotensión.

Los pacientes con hipotensión ortostática (caída excesiva de la presión arterial al estar de pie) a menudo representan un desafío farmacológico. Existen diversas causas para este trastorno, incluidos el síndrome de Shy-Drager y la insuficiencia autónoma idiopática. Los enfoques terapéuticos incluyen maniobras físicas y una variedad de medicamentos (fludrocortisona, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, análogos de somatostatina, cafeína, análogos de vasopresina y antagonistas de DA). Varios medicamentos simpaticomiméticos también se han usado en el tratamiento de este trastorno. El agente ideal mejoraría la constricción venosa de manera importante y produciría una constricción arterial relativamente pequeña para evitar la hipertensión supina. No existe tal agente disponible en la actualidad. Los medicamentos utilizados en este trastorno para activar los receptores α_1 incluyen agentes de acción directa e indirecta. La midodrina se muestra prometedora en el tratamiento de este trastorno desafiante.

Hipertensión

Los agonistas del receptor α_2 que actúan centralmente, como la clonidina, son útiles en el tratamiento de la hipertensión. El tratamiento farmacológico de la hipertensión se discute en el capítulo 28.

Arritmias cardiacas

El tratamiento farmacológico puede facilitar la reanimación cardiopulmonar en pacientes con paro cardiaco debido a fibrilación ventricular, disociación electromecánica o asistolia. La EPI es un agente terapéutico importante en pacientes con paro cardiaco; la EPI y otros agonistas α aumentan la presión diastólica y mejoran el flujo sanguíneo coronario. Los agonistas α también ayudan a preservar el flujo sanguíneo cerebral durante la reanimación. Los vasos sanguíneos cerebrales son relativamente insensibles a los efectos vasoconstrictores de las catecolaminas, y la presión de perfusión aumenta. En consecuencia, durante el masaje cardiaco externo, la EPI facilita la distribución del limitado gasto cardiaco a las circulaciones cerebral y coronaria. La dosis óptima de EPI en pacientes con paro cardiaco no está clara. Una vez restaurado el ritmo cardiaco, puede ser necesario tratar arritmias, hipotensión o choque.

En personas con taquicardias supraventriculares paroxísticas, particularmente las que se acompañan de hipotensión leve, la infusión cuidadosa de un agonista α (p. ej., fenilefrina) para elevar la presión arterial a aproximadamente 160 mm Hg, puede finalizar la arritmia al aumentar el tono vagal. Sin embargo, este método de tratamiento ha sido reemplazado, en gran parte, por bloqueadores de los canales de Ca^{2+} que ejercen efectos clínicamente significativos en el nodo AV, antagonistas β, adenosina y cardioversión eléctrica (capítulo 30). Un agonista β como el INE se puede usar como terapia adyuvante o medida contemporizadora junto con la atropina, en pacientes con bradicardia manifiesta que estén comprometidos hemodinámicamente; si se requiere terapia a largo plazo, un marcapasos cardiaco es, por lo común, el tratamiento de elección.

Insuficiencia cardiaca congestiva

A primera vista, la estimulación simpática de los receptores β en el corazón parece ser un mecanismo compensatorio importante para el mantenimiento de la función cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. Sin embargo, el corazón que falla no responde bien al exceso de estimulación simpática. Mientras los agonistas β pueden aumentar el gasto cardiaco en situaciones de emergencia aguda como choque, la terapia a largo plazo con agonistas β como agentes inotrópicos no es eficaz. De hecho, el interés en el uso de antagonistas del receptor β en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva ha aumentado, un tema cubierto en detalle en el capítulo 29.

Efectos vasculares locales

La epinefrina se usa en procedimientos quirúrgicos en la nariz, la garganta y la laringe para contraer la mucosa y mejorar la visualización al limitar la hemorragia. La inyección simultánea de EPI con anestésicos locales retarda su absorción y aumenta la duración de la anestesia (capítulo 22). La inyección de agonistas α en el pene puede ser útil para revertir el priapismo, una complicación del uso de antagonistas del receptor α o inhibidores PDE5 (p. ej., sildenafilo) en el tratamiento de la disfunción eréctil. Tanto la fenilefrina como la oximetazolina son vasoconstrictores eficientes cuando se aplican localmente durante la cirugía sinusal.

Descongestión nasal

Los agonistas del receptor α se usan, como descongestionantes nasales, en pacientes con rinitis alérgica o vasomotora y en la rinitis aguda en pacientes con infecciones respiratorias altas. Estos fármacos probablemente reducen la resistencia al flujo de aire al disminuir el volumen de la mucosa nasal; esto puede ocurrir por la activación de receptores α en vasos de capacitancia venosa, en tejidos nasales que tienen características eréctiles. Los receptores que median este efecto parecen ser receptores α_1. Los receptores α_2 pueden mediar la contracción de las arteriolas que suministran nutrición a la mucosa nasal. La constricción intensa de estos vasos puede causar daño estructural a la mucosa. Una limitación importante de la terapia con descongestionantes nasales es la pérdida de eficacia, la hiperemia "de rebote" y el empeoramiento de los síntomas con el uso crónico o cuando se suspende el medicamento. Aunque los mecanismos son

inciertos, las posibilidades incluyen la desensibilización del receptor y el daño a la mucosa. Los agonistas que son selectivos para los receptores α_1 tienen menor probabilidad de inducir daño a la mucosa.

Los agonistas α se pueden administrar por vía oral o tópica. Los descongestivos simpaticomiméticos deben usarse con gran precaución en pacientes con hipertensión y en hombres con agrandamiento de la próstata; estos agentes están contraindicados en pacientes que están tomando inhibidores de MAO. Los descongestionantes tópicos son particularmente útiles en la rinitis aguda debido a su sitio de acción más selectivo, pero son propensos a ser utilizados en exceso por los pacientes, lo que conduce a una congestión de rebote. Los descongestivos orales son mucho menos propensos a causar congestión de rebote, pero conllevan un mayor riesgo de inducir efectos sistémicos adversos. Los pacientes con hipertensión no controlada o cardiopatía isquémica, por lo general, deben evitar el consumo oral de productos OTC o preparados de hierbas que contengan medicamentos simpaticomiméticos.

Asma

El uso de agonistas adrenérgicos β en el tratamiento del asma y la COPD se analiza en el capítulo 40.

Reacciones alérgicas

La epinefrina es el fármaco de elección para revertir las manifestaciones de reacciones de hipersensibilidad graves y agudas (p. ej., por comida, picadura de abeja o alergia a un medicamento). Una inyección subcutánea de EPI alivia rápidamente la picazón, las ronchas y la hinchazón de los labios, los párpados y la lengua. En algunos pacientes, puede requerirse una cuidadosa infusión intravenosa de EPI para asegurar efectos farmacológicos inmediatos. Este tratamiento puede salvar vidas cuando el edema de la glotis amenaza la permeabilidad de las vías respiratorias o cuando hay hipotensión o choque en pacientes con anafilaxis. Además de sus efectos cardiovasculares, se cree que la EPI activa los receptores β que suprimen la liberación de los mastocitos por mediadores como la histamina y los leucotrienos. Aunque los glucocorticoides y antihistamínicos se administran con frecuencia a pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves, la EPI sigue siendo el pilar principal. Los autoinyectores EPI se emplean ampliamente para el autotratamiento de emergencia de la anafilaxis.

Usos oftálmicos

Los usos oftálmicos se discuten en el capítulo 69.

Narcolepsia y desequilibrio sueño/vigilia

Las neuronas de hipocretina activan las vías que promueven la vigilia en el CNS. Una deficiencia de hipocretina, probablemente debida a la destrucción autoinmune de neuronas de hipocretina, produce narcolepsia, una condición de hipersomnia, que incluye somnolencia diurna excesiva y ataques de sueño que pueden ocurrir de manera repentina, en condiciones que normalmente no conducen al sueño. Es probable que los agonistas de la hipocretina estén disponibles en el futuro. En la actualidad, el tratamiento se basa en el hecho de que las vías de monoamina promueven la vigilia; por tanto, los tratamientos actuales utilizan estimulantes del CNS, incluidos los que mejoran la transmisión en las vías de monoamina (Black *et al.*, 2015).

Los estimulantes del CNS modafinil (una mezcla de enantiómeros *R* y *S*) y armodafinil (el enantiómero *R* del modafil) son los primeros medicamentos para la narcolepsia. En Estados Unidos, el modafinil es una sustancia controlada incluida en el inciso IV. No hay certeza sobre su mecanismo de acción en la narcolepsia. El metilfenidato y las anfetaminas también se usan. La terapia con anfetaminas se complica por el riesgo de abuso y la probabilidad de desarrollo de tolerancia. También pueden ocurrir depresión, irritabilidad y paranoia. Las anfetaminas pueden alterar el sueño nocturno, lo que aumenta la dificultad para evitar los ataques diurnos de sueño en estos pacientes. El armodafinil también está indicado para mejorar la vigilia de los trabajadores por turnos y combatir la somnolencia excesiva en pacientes con síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño. Consúltense las secciones anteriores para obtener más detalles sobre estos agentes. Algunos pacientes responden a los antidepresivos tricíclicos (capítulo 15) o a los inhibidores de MAO (capítulo 8).

El γ-hidroxibutirato sódico (Na^+-oxibato) está aprobado por la FDA para tratar el desequilibrio entre el sueño y la vigilia y la cataplejía de la narcolepsia. Se desconoce el mecanismo de acción del oxibato, pero probablemente se relaciona con su similitud estructural con el glutamato y el GABA, y con las acciones sobre las neuronas NE y DA mediadas por los receptores $GABA_B$. El oxibato es una sustancia controlada que aparece en el inciso III, disponible a través de un programa especial con el fabricante. El oxibato lleva una advertencia de recuadro negro de la FDA sobre depresores graves del CNS, y se debe usar con gran precaución (véase FDA, 2012).

Reducción de peso

La anfetamina promueve la pérdida de peso al suprimir el apetito en lugar de aumentar el gasto de energía. Otros medicamentos anorexígenos incluyen metanfetamina, dextroanfetamina (y una forma de profármaco, lisdexanfetamina), fentermina, benzfetamina, fendimetracina, fenmetracina, dietilpropión, mazindol, fenilpropanolamina y sibutramina (un fármaco adrenérgico/serotoninérgico mixto). La fenmetracina, el mazindol y la fenilpropanolamina han sido discontinuados en Estados Unidos. La evidencia disponible no respalda el uso aislado de estos medicamentos en ausencia de un programa más completo, que enfatice el ejercicio y la modificación de la dieta bajo supervisión médica.

Los agonistas del receptor β_3 tienen notables efectos antiobesidad y antidiabetes en roedores.

El mirabegrón (véase discusión anterior) tiene algunos efectos prometedores en los humanos (Cypess *et al.*, 2015). El uso de agonistas β_3 en el tratamiento de la obesidad sigue siendo una posibilidad para el futuro (Arch, 2011).

Trastorno por déficit de atención/hiperactividad

El síndrome de ADHD, por lo general evidente en la niñez, se caracteriza por una actividad motora excesiva, dificultad para mantener la atención e impulsividad. Los niños con este trastorno a menudo se ven afectados por dificultades en la escuela, relaciones interpersonales deterioradas y excitabilidad. El bajo rendimiento académico es una característica importante. Un número considerable de niños con este síndrome tienen características que persisten en la adultez. La terapia conductual puede ser útil en algunos pacientes.

Las catecolaminas pueden estar involucradas en el control de la atención a nivel de la corteza cerebral. Se han utilizado diversos fármacos estimulantes en el tratamiento del ADHD, los cuales están en particular indicados en los casos de moderado a grave. Se ha demostrado que la dextroanfetamina es más efectiva que el placebo. El metilfenidato es efectivo en niños con ADHD y es la intervención más común (Swanson y Volkow, 2003). El tratamiento puede comenzar con una dosis de 5 mg de metilfenidato por la mañana y durante el almuerzo; la dosis se aumenta gradualmente durante un periodo de semanas, según la respuesta que juzguen los padres, los maestros y el médico. La dosis diaria total, por lo general, no debe superar los 60 mg; debido a su corta duración de acción, la mayoría de los niños requieren dos o tres dosis de metilfenidato por día. El intervalo de las dosis se ajusta individualmente, de acuerdo con la rapidez del inicio del efecto y la duración de la acción.

El metilfenidato, la dextroanfetamina y la anfetamina probablemente tengan una eficacia similar en el ADHD y son los medicamentos preferidos en este trastorno. Las preparaciones de liberación sostenida de dextroanfetamina, metilfenidato, dexmetilfenidato y anfetamina, Adderall se pueden usar una vez al día en niños y adultos. La lisdexanfetamina se puede administrar una vez al día, y una formulación transdérmica de metilfenidato se comercializa para 24 h. Los efectos adversos potenciales de estos medicamentos incluyen insomnio, dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso, que pueden estar asociados con la supresión del crecimiento en los niños. Los síntomas menores pueden ser transitorios o responder al ajuste de la dosis o a la administración del medicamento con las comidas. Otros medicamentos que se han utilizado incluyen antidepresivos tricíclicos, agentes antipsicóticos y clonidina. Recientemente, se aprobó la utilización de un preparado de liberación sostenida de guanfacina, un agonista del receptor α_{2A}, en niños (entre 6 y 17 años) para el tratamiento del ADHD (May y Kratochvil, 2010).

Antagonistas de los receptores adrenérgicos

Muchos tipos de fármacos interfieren con la función del sistema nervioso simpático y, por tanto, tienen profundos efectos sobre la fisiología de los órganos con inervación simpática. Varios de estos medicamentos son importantes en la medicina clínica, especialmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares.

El resto de este capítulo se centra en la farmacología de los *antagonistas* de los receptores adrenérgicos, medicamentos que inhiben la interacción de la NE, epinefrina y otros fármacos simpaticomiméticos con receptores α y β (figura 12-3). La mayoría de estos agentes son antagonistas competitivos; una excepción importante es la fenoxibenzamina, un antagonista irreversible que se une de forma covalente a los receptores α.

Existen importantes diferencias estructurales entre los diversos tipos de receptores adrenérgicos, diferencias que han permitido el desarrollo de compuestos con afinidades sustancialmente diferentes para los diversos receptores. Así, es posible interferir selectivamente con las respuestas que resultan de la estimulación del sistema nervioso simpático. La selectividad es relativa, no absoluta. No obstante, los antagonistas selectivos de los receptores β_1 bloquean la mayoría de las acciones de epinefrina y NE en el corazón, mientras que tienen menos efecto sobre los receptores β_2 en el músculo liso bronquial y no tienen efecto sobre las respuestas mediadas por los receptores α_1 o α_2.

El conocimiento detallado del sistema nervioso autónomo y de los sitios de acción de los fármacos que actúan sobre los receptores adrenérgicos es esencial para comprender las propiedades farmacológicas y los usos terapéuticos de esta importante clase de medicamentos. En el capítulo 8 se presenta material de referencia adicional. Los agentes que bloquean los receptores de DA se consideran en el capítulo 13.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos α

Los receptores adrenérgicos α median muchas de las acciones importantes de las catecolaminas endógenas. Los receptores α_1 median la contracción del músculo liso arterial, venoso y visceral, mientras que los receptores α_2 participan para suprimir los estímulos simpáticos de salida, aumentar el tono vagal, facilitar la agregación plaquetaria, inhibir la liberación de NE y acetilcolina de las terminaciones nerviosas y en la regulación de los efectos metabólicos (p. ej., supresión de la secreción de insulina e inhibición de la lipólisis). Los receptores α_2 también median en la contracción de algunas arterias y venas.

Algunos de los efectos clínicos más importantes observados de los antagonistas del receptor α están en el sistema cardiovascular. Las acciones tanto en el CNS como en la periferia están involucradas; el resultado depende del estado cardiovascular del paciente en el momento de la administración del fármaco y de la selectividad relativa del agente para los receptores α_1 y α_2.

Los antagonistas del receptor α tienen un amplio espectro de especificidades farmacológicas y son químicamente heterogéneos. Algunos de estos medicamentos tienen afinidades bastante diferentes para los receptores α_1 y α_2. Por ejemplo, la prazosina es mucho más potente en el bloqueo de receptores α_1 que de α_2 (es decir, muestra selectividad α_1), mientras que la *yohimbina* es α_2 selectiva; la *fentolamina* tiene afinidades similares para estos dos subtipos de receptores. En fecha reciente, se ha podido disponer de agentes que discriminan entre los diversos subtipos de un receptor particular; por ejemplo, la *tamsulosina* tiene mayor potencia en los receptores α_{1A} que en los α_{1B}. Ediciones anteriores de este libro contienen información sobre la química de los antagonistas del receptor α.

Las catecolaminas aumentan la producción de glucosa del hígado; en humanos el efecto está mediado de forma predominante por los receptores β, aunque los receptores α pueden contribuir. Por tanto, los antagonistas del receptor α pueden reducir la liberación de glucosa. Los receptores del subtipo α_{2A} facilitan la agregación plaquetaria; el efecto del bloqueo de los receptores α_2 de plaquetas *in vivo* no está claro. La activación de los receptores α_2 en los islotes pancreáticos suprime la secreción de insulina; por el contrario, el bloqueo de los receptores α_2 pancreáticos puede facilitar la liberación de insulina (capítulo 47).

Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_1

Propiedades farmacológicas generales

El bloqueo de los receptores adrenérgicos α_1 inhibe la vasoconstricción inducida por las catecolaminas endógenas; la vasodilatación puede ocurrir en ambos: vasos y venas de resistencia arteriolar. El resultado es una caída en la presión sanguínea debido a la disminución de la resistencia periférica.

La magnitud de tales efectos depende de la actividad del sistema nervioso simpático en el momento en que se administra el antagonista y, por tanto, es menor en sujetos en decúbito supino que en los que están erectos, y es particularmente notable si hay hipovolemia. Para la mayoría de los antagonistas del receptor α, la caída de las presiones sanguíneas se opone a los *reflejos barorreceptores* que causan aumentos en la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco, así como la retención de líquidos. Esos *reflejos* son exagerados si el antagonista también bloquea los receptores α_2 en las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas, lo que conduce a una liberación mejorada de NE y a una mayor estimulación de los receptores β_1 postsinápticos en el corazón y en las células yuxtaglomerulares (capítulo 8) (Starke *et al.*, 1989). Aunque la estimulación de los receptores α_1 en el corazón puede causar una mayor fuerza de contracción, la importancia del bloqueo en este sitio en humanos es incierta.

El bloqueo de los receptores α_1 también inhibe la vasoconstricción y el aumento de la presión sanguínea producidos por la administración de una amina simpaticomimética. El patrón de efectos depende del agonista adrenérgico que se administra: las respuestas presoras a la fenilefrina se pueden suprimir por completo; aquellas a la NE están sólo bloqueadas de

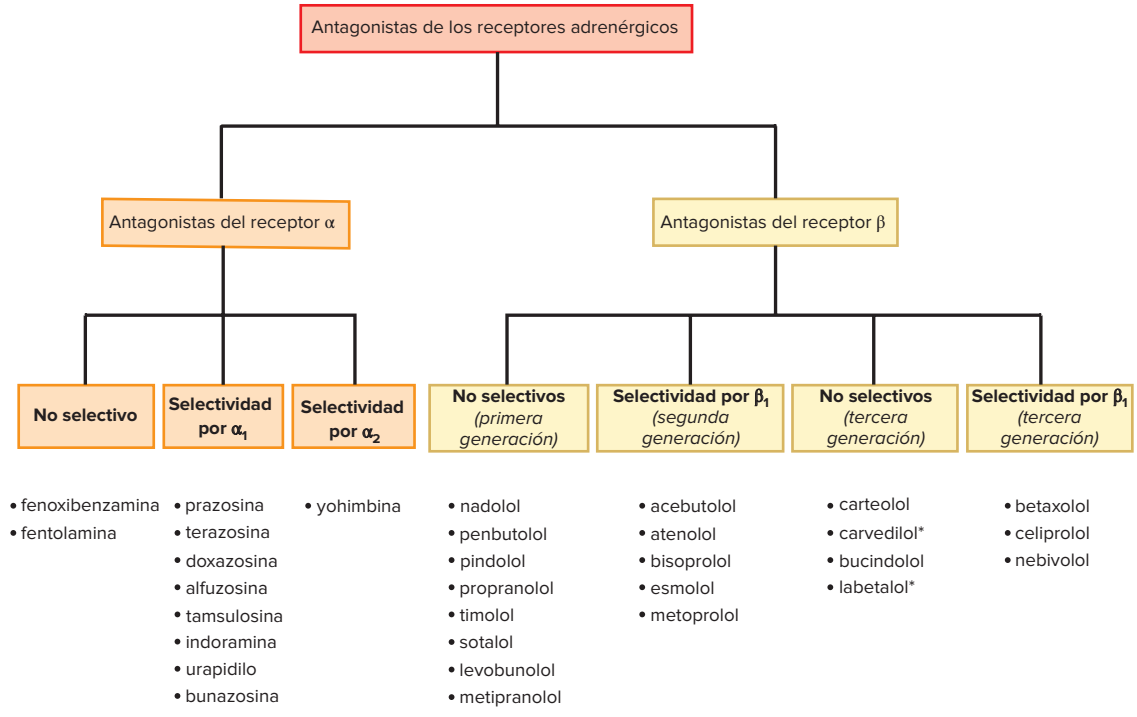


Figura 12-3 ***Clasificación de los antagonistas de receptores adrenérgicos.*** Las fármacos marcados con un asterisco (*) también bloquean los receptores α_1.

forma incompleta, a causa de la estimulación residual de los receptores β_1 cardiacos; y las respuestas presoras a la EPI pueden transformarse en efectos vasodepresores, debido a la estimulación residual de los receptores β_2 en la vasculatura, con la vasodilatación resultante.

El bloqueo de los receptores α_1 puede aliviar algunos de los síntomas de la BPH. Los síntomas de la BPH incluyen una resistencia a la salida de orina. Esto es el resultado de la presión mecánica sobre la uretra debida a incremento en la masa muscular lisa y un aumento —mediado por el receptor adrenérgico α— en el tono del músculo liso en la próstata y el cuello de la vejiga. El antagonismo de los receptores α_1 permite la relajación del músculo liso y disminuye la resistencia a la salida de orina. La próstata y los tejidos del tracto urinario inferior exhiben una alta proporción de receptores α_{1A} (Michel y Vrydag, 2006).

Agentes disponibles

Prazosina. Debido en parte a su mayor selectividad por los receptores α_1, esta clase de antagonistas del receptor α exhibe una mayor utilidad clínica y ha reemplazado, en gran medida, a los antagonistas de los receptores α haloalquilamina no selectiva (p. ej., fenoxibenzamina) y la imidazolina (p. ej., fentolamina).

La prazosina es el prototípico antagonista con selectividad por α_1. La afinidad de la prazosina por los receptores adrenérgicos α_1 es aproximadamente 1 000 veces mayor que la que tiene por los receptores adrenérgicos α_2. La prazosina tiene potencias similares en los subtipos α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. Es de notar que el fármaco es también un inhibidor relativamente potente de las PDE de nucleótidos cíclicos y, originalmente, se sintetizó para ese fin.

La *prazosina* y los antagonistas del receptor α relacionados, *doxazosina* y *tamsulosina*, se usan con frecuencia para el tratamiento de la hipertensión (capítulo 28).

Efectos farmacológicos. Los principales efectos de la prazosina son consecuencia del bloqueo que ocasiona en los receptores α_1 en arteriolas y venas. Esto conduce a una disminución de la resistencia vascular periférica y el retorno venoso al corazón. A diferencia de otros fármacos vasodilatadores, la administración de prazosina, por lo general, no aumenta la frecuencia cardiaca. Debido a que la prazosina tiene poco o ningún efecto de bloqueo de los receptores α_2, probablemente no promueve la liberación de la NE a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas en el corazón. La prazosina disminuye la precarga cardiaca y tiene poco efecto sobre el gasto y la frecuencia cardiacos, a diferencia de los vasodilatadores, como la hidralazina, que tienen un efecto dilatador mínimo sobre las venas. Aunque la combinación de precarga reducida y bloqueo del receptor α_1 selectivo podría ser suficiente para explicar la ausencia relativa de taquicardia refleja, la prazosina también puede actuar en el CNS para suprimir el flujo de salida simpático. La prazosina parece deprimir la función barorrefleja en pacientes hipertensos. La prazosina y los medicamentos similares de esa categoría disminuyen las LDL y los triglicéridos y aumentan las concentraciones de HDL.

ADME. La *prazosina* se absorbe bien después de la administración oral, y la biodisponibilidad es de aproximadamente 50-70%. Las concentraciones máximas de prazosina en plasma, por lo general, se alcanzan 1-3 h después de una dosis oral. El medicamento está muy unido a las proteínas plasmáticas (principalmente a la glucoproteína ácida-α_1) y sólo 5% del fármaco está libre en la circulación; las enfermedades que modifican la concentración de esta proteína (p. ej., procesos inflamatorios) pueden cambiar la fracción libre. La prazosina se metaboliza ampliamente en el hígado, y los riñones apenas excretan medicamentos sin modificar. El $t_{1/2}$ en plasma es de aproximadamente 3 h (puede prolongarse a 6-8 h en la insuficiencia cardiaca congestiva). La duración de la acción es de alrededor de 7-10 h en el tratamiento de la hipertensión.

La dosis inicial debe ser de 1 mg, que por lo regular se administra antes de acostarse para que el paciente permanezca recostado durante, al menos, varias horas, y así reducir el riesgo de reacciones sincopales que pueden seguir a la primera dosis de prazosina. La dosis se ajusta según la presión arterial. Por lo general, se observa un efecto máximo con una dosis diaria total de 20 mg en pacientes con hipertensión. En el tratamiento de la BPH fuera de etiqueta, se usan dosis típicas de 1 a 5 mg dos veces al día.

Terazosina. La *terazosina*, un análogo estructural cercano a la prazosina, es menos potente que la prazosina, pero conserva una alta especificidad para los receptores α_1; la terazosina no discrimina entre los receptores α_{1A}, α_{1B} y α_{1D}. La principal distinción entre los dos fármacos está en sus propiedades farmacocinéticas.

La *terazosina* es más soluble en agua que la prazosina, y su biodisponibilidad es alta (>90%). El $t_{1/2}$ de eliminación de la terazosina es de aproximadamente 12 h y su duración de acción, por lo general, se extiende más allá de las 18 h. En consecuencia, el medicamento se puede tomar una vez al día para tratar la hipertensión y la BPH en la mayoría de los pacientes. La terazosina se ha encontrado más efectiva que la finasterida en el tratamiento de la BPH (Lepor *et al.*, 1996). La *terazosina* y la *doxazosina* inducen apoptosis en las células del músculo liso de la próstata. Esta apoptosis puede disminuir los síntomas asociados con la BPH crónica, al limitar la proliferación celular. El efecto apoptótico de la terazosina y la doxazosina parece provenir de la acción de la fracción quinazolina, en lugar del antagonismo de los receptores α_1; la tamsulosina, un antagonista no quinazolínico de los receptores α_1, no produce apoptosis (Kyprianou, 2003). Sólo alrededor de 10% de la terazosina se excreta sin cambios en la orina. Se recomienda una primera dosis inicial de 1 mg. Las dosis se incrementan lentamente, dependiendo de la respuesta terapéutica. Se pueden requerir dosis de 10 mg/d para un efecto máximo en la BPH.

Doxazosina. La *doxazosina* es otro análogo de la prazosina y un antagonista altamente selectivo de los receptores α_1. No es selectivo entre los subtipos de receptores α_1 y difiere de la prazosina en su perfil farmacocinético.

El $t_{1/2}$ de doxazosina es de aproximadamente 20 h y su duración de acción puede extenderse a 36 h. La biodisponibilidad y el alcance del metabolismo de la doxazosina y la prazosina son similares. La mayoría de los metabolitos de doxazosina se eliminan en las heces. Los efectos hemodinámicos de la doxazosina parecen ser similares a los de la prazosina. La doxazosina debe administrarse, inicialmente, como una dosis de 1 mg en el tratamiento de la hipertensión o la BPH. La doxazosina también puede tener acciones beneficiosas en el tratamiento a largo plazo de la BPH relacionadas con la apoptosis, que son independientes del antagonismo del receptor α_1. La doxazosina, por lo regular, se administra una vez al día. Una presentación de liberación prolongada, comercializada para la BPH, no se recomienda para el tratamiento de la hipertensión.

Alfuzosina. La *alfuzosina* es un antagonista de los receptores α_1 basado en la quinazolina, con afinidad similar por todos los subtipos de receptores α_1. Se ha usado extensamente en el tratamiento de la BPH; no está aprobada para el tratamiento de la hipertensión. La alfuzosina tiene una $t_{1/2}$ de 3-5 h. La alfuzosina es un sustrato de CYP3A4, y la administración concomitante de inhibidores de CPY3A4 (p. ej., ketoconazol, claritromicina, itraconazol, ritonavir) está contraindicada. La alfuzosina debe evitarse en pacientes con riesgo de síndrome de QT prolongado. La dosis recomendada es una tableta de liberación prolongada de 10 mg al día, que se debe ingerir después de la misma comida cada día.

Tamsulosina. La *tamsulosina*, que es una bencenosulfonamida, es un antagonista del receptor α_1 con cierta selectividad por los subtipos α_{1A} (y α_{1D}) en comparación con el subtipo α_{1B} (Kenny *et al.*, 1996). Esta selectividad puede favorecer el bloqueo de los receptores α_{1A} en la próstata. La tamsulosina es eficaz en el tratamiento de la BPH con poco efecto sobre la presión arterial (Beduschi *et al.*, 1998); la tamsulosina no está aprobada para el tratamiento de la hipertensión. El fármaco se absorbe bien y tiene un $t_{1/2}$ de 5-10 h. Se metaboliza ampliamente por CYP. La tamsulosina se puede administrar en una dosis inicial de 0.4 mg; una dosis final de 0.8 mg será más eficaz en algunos pacientes. La eyaculación anormal es un efecto adverso de la tamsulosina, que experimentan aproximadamente 18% de los pacientes que reciben la dosis más alta.

Silodosina. La *silodosina* exhibe selectividad por el receptor adrenérgico α_{1A} sobre el α_{1B}. El medicamento se metaboliza por varias vías; el principal metabolito es un glucurónido formado por UGT2B7; la administración conjunta con inhibidores de esta enzima (p. ej., probenecida, ácido valproico, fluconazol) aumenta la exposición sistémica a la silodosina. El medicamento está aprobado para el tratamiento de la BPH y ejerce menos efectos sobre la presión arterial que los antagonistas no selectivos del subtipo α_1. Sin embargo, se pueden presentar mareos e hipotensión ortostática. El principal efecto secundario de la silodosina es la eyaculación retrógrada (en 28% de los varones tratados). La silodosina está disponible en cápsulas de 4 y 8 mg.

Efectos adversos

Un efecto adverso potencial importante de la prazosina y sus congéneres es el efecto de la primera dosis; la hipotensión postural marcada y el síncope a veces se observan 30-90 minutos después de una dosis inicial de prazosina y 2-6 h después de una dosis inicial de doxazosina.

Los episodios de síncope también se han producido con un aumento rápido de la dosis o con la adición de un segundo fármaco antihipertensivo al régimen de un paciente que ya está tomando una gran dosis de prazosina. El riesgo del fenómeno de la primera dosis se minimiza al limitar la dosis inicial (p. ej., 1 mg a la hora de acostarse), al aumentar la dosis lentamente y al introducir medicamentos antihipertensivos adicionales con precaución.

Debido a que la hipotensión ortostática puede ser un problema durante el tratamiento a largo plazo con prazosina o sus congéneres, es esencial controlar la presión arterial con el sujeto de pie y también en decúbito. Los efectos adversos inespecíficos, como dolor de cabeza, mareos y astenia, raramente limitan el tratamiento con prazosina.

Usos terapéuticos

Hipertensión. La prazosina y sus congéneres se han utilizado con éxito en el tratamiento de la hipertensión esencial (capítulo 28). Los efectos pleiotrópicos de estos fármacos mejoran los perfiles lipídicos y el metabolismo de la glucosa-insulina en pacientes con hipertensión que están en riesgo de enfermedad aterosclerótica (Deano y Sorrentino, 2012). Las catecolaminas también son potentes estimuladores de la hipertrofia del músculo liso vascular, al actuar sobre los receptores α_1. No se conoce en qué medida estos efectos de los antagonistas α_1 tienen importancia clínica para disminuir el riesgo de aterosclerosis.

Insuficiencia cardiaca congestiva. Los antagonistas de los receptores α se han usado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, pero no son los medicamentos de elección. Los efectos a corto plazo del bloqueo de los receptores α en estos pacientes se deben a la dilatación de arterias y venas, que resulta en una reducción de la precarga y la poscarga, lo que aumenta el gasto cardiaco y reduce la congestión pulmonar. A diferencia de los resultados obtenidos con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o una combinación de hidralazina y un nitrato orgánico, no se ha encontrado que la prazosina prolongue la vida en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva.

Hiperplasia prostática benigna. En un porcentaje significativo de varones de mayor edad, la BPH ocasiona obstrucción uretral sintomática que debilita el chorro de orina, que incrementa la frecuencia de la micción y produce nicturia. Esos síntomas se deben a una combinación de presión mecánica en la uretra, debida al incremento de la masa muscular lisa, y al aumento, mediado por el receptor α_1, en el tono del músculo liso en la próstata y el cuello de la vejiga (Kyprianou, 2003). Los receptores α_1 en el músculo trígono de la vejiga y la uretra contribuyen a la resistencia a la salida de la orina. La prazosina reduce dicha resistencia en algunos pacientes con deterioro del vaciamiento de la vejiga por obstrucción prostática o descentralización parasimpática causada por lesión medular.

Finasterida y *dutasterida*, dos medicamentos que inhiben la conversión de testosterona a dihidrotestosterona (capítulo 45) y que pueden reducir el volumen prostático en algunos pacientes, están aprobados como monoterapia y en combinación con antagonistas de los receptores α. Los antagonistas con selectividad por α_1 tienen eficacia en la BPH debido a la relajación del músculo liso en el cuello de la vejiga, la cápsula prostática y la uretra prostática. Estos fármacos mejoran rápidamente el flujo urinario, mientras que las acciones de la finasterida, por lo general, se retrasan durante meses. La terapia de combinación con doxazosina y finasterida reduce el riesgo de progresión clínica general de la BPH de forma significativa, mucho más que el uso de uno u otro fármaco solo (McConnell *et al.*, 2003). La tamsulosina en la dosis recomendada de 0.4 mg diarios y la silodosina en 0.8 mg tienen menos probabilidades de causar hipotensión ortostática que los otros fármacos. El subtipo α_1 predominante expresado en la próstata humana es el receptor α_{1A} (Michel y Vrydag, 2006). Los adelantos en esta área proporcionarán la base para la selección de los antagonistas de los receptores α con especificidad para el subtipo relevante del receptor α_1. Sin embargo, existe la posibilidad de que algunos de los síntomas de la BPH se deban a los receptores α_1 en otros sitios, como la vejiga, la médula espinal o el cerebro.

Otros desórdenes. Algunos estudios indicaron que la prazosina puede disminuir la incidencia del vasoespasmo digital en pacientes con enfermedad de Raynaud; sin embargo, se desconoce su eficacia relativa en comparación con los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. La prazosina puede tener algún beneficio en pacientes con otros trastornos vasoespásticos. La prazosina puede ser útil para el tratamiento de pacientes con insuficiencia valvular mitral o aórtica, tal vez porque reduce la poscarga.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos α_2

La activación de los receptores α_2 presinápticos inhibe la liberación de la NE y otros cotransmisores de las terminaciones nerviosas simpáticas periféricas. La activación de los receptores α_2 en la región pontomedular del CNS inhibe la actividad del sistema nervioso simpático y conduce a una disminución de la presión sanguínea; estos receptores son un sitio de acción para medicamentos como la clonidina. *El bloqueo de los receptores α_2 con antagonistas selectivos como la yohimbina puede aumentar la corriente simpática de salida y potenciar la liberación de la NE de las terminaciones nerviosas, lo que lleva a la activación de los receptores α_1 y β_1 en el corazón y la vasculatura periférica, con el consiguiente aumento de la presión sanguínea.* Los antagonistas que también bloquean los receptores α_1 dan lugar a efectos similares sobre el flujo simpático y la liberación de NE, pero el aumento neto de la presión sanguínea se previene mediante la inhibición de la vasoconstricción.

Aunque ciertos lechos vasculares contienen receptores α_2 que promueven la contracción del músculo liso, se cree que estos receptores son estimulados preferencialmente por las catecolaminas circulantes, mientras que los receptores α_1 se activan por la NE liberada de las fibras nerviosas simpáticas. En otros lechos vasculares, los receptores α_2 promueven la vasodilatación, estimulando la liberación de NO de las células endoteliales. El papel fisiológico de los receptores α_2 vasculares en la regulación del flujo sanguíneo dentro de varios lechos vasculares es incierto. Los receptores α_2 contribuyen a la contracción del músculo liso en la vena safena humana, en tanto que los receptores α_1 son más prominentes en las venas dorsales de la mano. Los efectos de los antagonistas de los receptores α_2 en el sistema cardiovascular están dominados por acciones en el CNS y en las terminaciones nerviosas simpáticas.

Yohimbina

La *yohimbina* es un antagonista competitivo que muestra selectividad por los receptores α_2. El compuesto es un alcaloide indolalquilamínico que se encuentra en la corteza del árbol *Pausinystalia yohimbe* y en la raíz *Rauwolfia*; su estructura se asemeja a la de reserpina. La yohimbina ingresa fácilmente al CNS, donde actúa para aumentar la presión arterial y la frecuencia cardiaca; también mejora la actividad motriz y produce temblores. Estas acciones son opuestas a las de la clonidina, un agonista α_2. La yohimbina también antagoniza los efectos del 5HT. En el pasado, se usó ampliamente para tratar la disfunción sexual masculina (Tam *et al.*, 2001). Sin embargo, las eficacias de los inhibidores de PDE5 (p. ej., *sildenafilo*, *vardenafilo* y *tadalafilo*) y la *apomorfina* (fuera de etiqueta) se han demostrado de manera mucho más concluyente en el tratamiento oral de la disfunción eréctil. Algunos estudios sugieren que la yohimbina puede ser útil para la neuropatía diabética y en el tratamiento de la hipotensión postural. En Estados Unidos, la yohimbina se puede vender legalmente como un suplemento dietético; sin embargo, se prohíbe etiquetar la afirmación de que despertará o aumentará el deseo sexual o mejorará el rendimiento sexual. La yohimbina está aprobada en medicina veterinaria para la reversión de la anestesia con xilacina.

Antagonistas no selectivos de los receptores adrenérgicos α

Fenoxibenzamina y fentolamina

La *fenoxibenzamina* y la *fentolamina* son antagonistas no selectivos de los receptores α. La fenoxibenzamina, un compuesto de haloalquilamina, produce un antagonismo irreversible, mientras que la fentolamina, una imidazolina, produce un antagonismo competitivo.

La *fenoxibenzamina* y la *fentolamina* causan una disminución progresiva de la resistencia periférica, debido al antagonismo de los receptores α en la vasculatura y a un aumento en el gasto cardiaco, que se debe en parte a la estimulación simpática refleja. La estimulación cardiaca se acentúa por la liberación mejorada de NE del nervio simpático cardiaco, a causa del antagonismo de los receptores α_2 presinápticos por parte de estos bloqueadores α no selectivos. La hipotensión postural es una característica destacada de estos fármacos, y esto, acompañado por taquicardia refleja que puede precipitar arritmias cardiacas, limita gravemente el uso de estos medicamentos para tratar la hipertensión esencial. Los antagonistas con selectividad por α_1, como la *prazosina*, han reemplazado a los bloqueadores α "clásicos" en el tratamiento de la hipertensión esencial. La fenoxibenzamina y la fentolamina todavía se comercializan para varios usos especializados.

Usos terapéuticos. La fenoxibenzamina se usa en el tratamiento de los feocromocitomas, tumores de la médula suprarrenal y neuronas simpáticas que secretan enormes cantidades de catecolaminas en la circulación. El resultado habitual es la hipertensión, que puede ser episódica y grave. La gran mayoría de los feocromocitomas se tratan quirúrgicamente; la fenoxibenzamina se usa a menudo en la prepración del paciente para la cirugía. El medicamento controla los episodios de hipertensión grave y minimiza otros efectos adversos de las catecolaminas, como la contracción del volumen plasmático y la lesión del miocardio. Un enfoque conservador es iniciar el tratamiento con fenoxibenzamina (con una dosis de 10 mg dos veces al día) 1-3 semanas antes de la operación. La dosis se aumenta cada dos días, hasta que se logra el efecto deseado sobre la presión arterial. La dosis diaria habitual de fenoxibenzamina en pacientes con feocromocitoma es de 40-120 mg, administrada en dos o tres porciones divididas. El tratamiento prolongado con fenoxibenzamina puede ser necesario en pacientes con feocromocitoma inoperable o maligno. En al-

gunos pacientes, particularmente en aquellos con enfermedad maligna, la administración de *metirosina*, un inhibidor competitivo de la tirosina hidroxilasa (la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de catecolaminas), puede ser un complemento útil (capítulo 8). Los antagonistas de los receptores β también se usan para tratar el feocromocitoma, *pero sólo después de la administración de un antagonista del receptor α* (descrito más adelante en este capítulo).

La fentolamina también se puede usar en el control a corto plazo de la hipertensión en pacientes con feocromocitoma. Las infusiones rápidas de fentolamina pueden causar hipotensión grave, por lo que el medicamento se debe administrar con precaución. La fentolamina también puede ser útil para aliviar la pseudoobstrucción del intestino en pacientes con feocromocitoma.

La fentolamina se ha usado localmente para prevenir la necrosis dérmica después de la extravasación inadvertida de un agonista de los receptores α. El medicamento también ayuda a combatir las crisis hipertensivas que siguen a la abstinencia de la clonidina o que pueden ser el resultado de la ingestión de alimentos que contienen tiramina durante el uso de inhibidores no selectivos de MAO. Aunque la activación excesiva de los receptores α es importante en el desarrollo de hipertensión grave en tales situaciones, existe poca información sobre la seguridad y la eficacia de la fentolamina, en comparación con otros agentes antihipertensivos, en el tratamiento de dichos pacientes. La fentolamina administrada en el vestíbulo de la boca o por vía oral puede tener eficacia en algunos varones con disfunción sexual.

La fentolamina está aprobada por la FDA para revertir o limitar la duración de la anestesia de partes blandas. Los simpaticomiméticos se administran frecuentemente con anestésicos locales para retrasar la eliminación del anestésico, causando vasoconstricción. Cuando la necesidad de anestesia ha terminado, la fentolamina puede ayudar a revertirla antagonizando la vasoconstricción inducida por los receptores α.

La fenoxibenzamina se ha utilizado fuera de etiqueta para controlar las manifestaciones de hiperreflexia autónoma en pacientes con transección de la médula espinal.

Toxicidad y efectos adversos. La hipotensión es el mayor efecto adverso de la fenoxibenzamina y la fentolamina. Además, la estimulación cardiaca refleja puede causar taquicardia alarmante, arritmias cardiacas y eventos cardiacos isquémicos, incluido el infarto de miocardio. La inhibición reversible de la eyaculación puede ocurrir, a causa de la contracción disminuida del músculo liso en el conducto deferente y los conductos eyaculadores. La fentolamina estimula el músculo liso GI, un efecto antagonizado por la atropina, y también mejora la secreción de ácido gástrico, debido en parte a la liberación de histamina. Por todo lo señalado, la fentolamina se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica. La fenoxibenzamina es mutágena en la prueba de Ames, y la administración repetida de este fármaco a animales experimentales causa sarcomas peritoneales y tumores pulmonares.

Antagonistas adicionales de los receptores adrenérgicos α

Alcaloides del ergot

Los alcaloides del ergot fueron los primeros antagonistas de los receptores adrenérgicos que se descubrieron. Los alcaloides del ergot presentan una variedad compleja de propiedades farmacológicas. En diversos grados, estos agentes actúan como agonistas o antagonistas parciales en receptores α, receptores de DA y receptores de serotonina. Se puede encontrar información adicional sobre los alcaloides del ergot en el capítulo 13.

Indoramina

La *indoramina* es un antagonista selectivo y competitivo de los receptores selectivos α_1, que también antagoniza a los receptores H_1 y 5HT. La indoramina reduce la presión arterial con taquicardia mínima. El medicamento no está disponible en Estados Unidos; fuera de este país, la indoramina se usa para el tratamiento de la hipertensión y la BPH y en la profilaxis de la migraña. El fármaco también disminuye la incidencia de ataques del fenómeno de Raynaud. Algunos de los efectos adversos de la indoramina incluyen sedación, boca seca y falta de eyaculación.

Ketanserina

Aunque se desarrolló como un antagonista del receptor 5HT, la ketanserina también bloquea los receptores α_1. La ketanserina (no disponible en Estados Unidos) se trata en el capítulo 13.

Urapidilo

El urapidilo es un antagonista selectivo de los receptores α_1 que tiene una estructura química distinta a la de la prazosina y compuestos relacionados; el fármaco no está disponible comercialmente en Estados Unidos. El bloqueo de los receptores α_1 periféricos parece ser el principal responsable de la hipotensión producida por el urapidilo, aunque también tiene acciones en el CNS.

Bunazosina

La bunazosina es un antagonista con selectividad por α_1 de la clase de las quinazolinas, que ha demostrado reducir la presión arterial en pacientes con hipertensión. La bunazosina no está disponible en Estados Unidos.

Agentes neurolépticos

La cloropromazina, el haloperidol y otros fármacos neurolépticos de los tipos fenotiazina y butirofenona producen un bloqueo significativo de los receptores tanto α como D_2 en los seres humanos.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos β

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La hipótesis de Ahlquist de que los efectos de las catecolaminas estaban mediados por la activación de receptores α y β diferentes proporcionó el ímpetu inicial para la síntesis y la evaluación farmacológica de los antagonistas de los receptores β (capítulo 8). El primer agente selectivo de este tipo fue el dicloroisoproterenol, un agonista parcial. Sir James Black y colaboradores iniciaron un programa a fines de la década de 1950 para desarrollar bloqueadores β adicionales, con la síntesis y caracterización resultante del propranolol.

Sumario

Los antagonistas competitivos de los receptores adrenérgicos β, o bloqueadores β, han recibido una atención clínica enorme debido a su eficacia en el tratamiento de la hipertensión, la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardiaca congestiva y ciertas arritmias.

La infinidad de antagonistas β se puede distinguir por las siguientes propiedades:

- Afinidad relativa por los receptores β_1 y β_2.
- Actividad simpaticomimética intrínseca.
- Bloqueo de receptores α.
- Diferencias en la solubilidad de los lípidos (penetración del CNS).
- Capacidad para inducir vasodilatación.
- Parámetros farmacocinéticos.

El propranolol es un antagonista competitivo de los receptores β y sigue siendo el prototipo con el que se comparan otros antagonistas β. El propranolol es un *antagonista no selectivo de los receptores adrenérgicos β,* con igual afinidad por los receptores adrenérgicos β_1 y β_2. Agentes como el metoprolol, atenolol, acebutolol, bisoprolol y esmolol tienen una afinidad algo mayor por los receptores β_1 que por los receptores β_2; éstos son ejemplos de *antagonistas selectivos* β_1, aunque la selectividad no es absoluta. El propranolol es un antagonista puro y no tiene capacidad para activar los receptores β. Varios bloqueadores β (p. ej., pindolol y acebutolol) activan los receptores β parcialmente en ausencia de catecolaminas; sin embargo, las actividades intrínsecas de estos medicamentos son menores que las de un agonista completo como el INE. Esos agonistas parciales tienen *actividad simpaticomimética intrínseca*; esta ligera actividad residual puede prevenir la bradicardia profunda o el inotropismo negativo en un corazón en reposo. Sin embargo, la ventaja clínica potencial de esta propiedad no está clara y puede ser desventajosa en el contexto de la prevención secundaria del infarto de miocardio. Otros antagonistas de los receptores β tienen la propiedad de *agonismo inverso* (capítulo 3); estos medicamentos pueden disminuir la actividad basal de las señales enviadas por los receptores β, al desplazar el equilibrio de los receptores que se activan de manera espontánea hacia un estado inactivo (véanse los capítulos 3 y 8).

Varios antagonistas del receptor β también tienen actividad anestésica local o estabilizadora de membrana, con independencia del bloqueo β. Dichos medicamentos incluyen propranolol, acebutolol y carvedilol. El pindolol, el metoprolol, el betaxolol y el labetalol tienen efectos leves estabilizadores de la membrana. Aunque la mayoría de los antagonistas de los receptores β no bloquean los receptores adrenérgicos α, el labetalol, el carvedilol y el bucindolol bloquean los receptores adrenérgicos α_1 y β.

Además del carvedilol, el labetalol y el bucindolol, otros antagonistas de los receptores β tienen propiedades vasodilatadoras, debido a los mecanismos que se discuten en el resto del capítulo. Entre ellos se incluyen el celiprolol, nebivolol, nipradilol, carteolol, betaxolol, bopindolol y bevantolol (Toda, 2003).

Propiedades farmacológicas

Las propiedades farmacológicas de los antagonistas de los receptores β pueden deducirse, y explicarse en gran parte, a partir del conocimiento de las respuestas provocadas por los receptores en los diversos tejidos y la actividad de los nervios simpáticos que inervan estos tejidos (tabla 8-1). Por ejemplo, el bloqueo de los receptores β tiene un efecto relativamente pequeño en el corazón normal de un individuo en reposo, pero tiene efectos profundos cuando el control simpático del corazón es dominante, como ocurre durante el ejercicio o el estrés.

Los antagonistas de los receptores adrenérgicos β se clasifican en sin selectividad por subtipo ("primera generación"), con selectividad por β_1 ("segunda generación") y sin selectividad por subtipo o con ella, pero *con acciones cardiovasculares adicionales* ("tercera generación"). Estos últimos medicamentos tienen propiedades cardiovasculares adicionales (especialmente vasodilatación) que parecen no estar relacionadas con el bloqueo β. La tabla 12-3 resume las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas de los antagonistas del receptor β.

Sistema cardiovascular. Los principales efectos terapéuticos de los antagonistas de los receptores β están en el sistema cardiovascular. Es importante distinguir entre los efectos que se presentan en sujetos normales y los que se identifican en sujetos con enfermedades cardiovasculares como la hipertensión o la isquemia miocárdica.Las catecolaminas tienen acciones cronotrópicas e inotrópicas positivas. Por el contrario, los antagonistas de los receptores β ralentizan la frecuencia cardiaca y disminuyen la contractilidad miocárdica, *si hay estímulos simpáticos para antagonizar*. Cuando la estimulación tónica de los receptores β es baja, este efecto es modesto en correspondencia. Sin embargo, cuando se activa el sistema nervioso simpático, como durante el ejercicio o el estrés, los antagonistas de los receptores β atenúan el aumento previsto de la frecuencia cardiaca.

La administración a corto plazo de antagonistas de los receptores β disminuye el gasto cardiaco; la resistencia periférica aumenta proporcionalmente para mantener la presión sanguínea como resultado del bloqueo de los receptores β_2 vasculares y de los reflejos compensadores, tal como una mayor actividad del sistema nervioso simpático, lo que lleva a la activación de los receptores α a nivel vascular. Sin embargo, con el uso a largo plazo de antagonistas β, la resistencia periférica total vuelve a los valores iniciales (Mimran y Ducailar, 1988) o *disminuye en pacientes con hipertensión* (Man in't Veld *et al.*, 1988). Con los antagonistas β que también son antagonistas del receptor α_1, como el labetalol, el carvedilol y el bucindolol, el gasto cardiaco se mantiene con una mayor disminución de la resistencia periférica. Esto también se ve con los antagonistas de los receptores β que son vasodilatadores directos.

Los antagonistas de los receptores β tienen efectos significativos sobre el ritmo y el automatismo cardiacos. Aunque se había pensado que estos efectos se debían exclusivamente al bloqueo de los receptores β_1, los receptores β_2 probablemente también regulen la frecuencia cardiaca en humanos (Altschuld y Billman, 2000; Brodde y Michel, 1999). Los receptores β_3 también se han identificado en el tejido normal del miocardio (Moniotte *et al.*, 2001). La transducción de señales para los receptores β_3 es compleja e incluye no sólo G_s, sino también G_i/G_o; la estimulación de los receptores β_3 cardiacos inhibe la contracción y la relajación cardiacas. La función fisiológica de los receptores β_3 en el corazón aún no se ha establecido (Morimoto *et al.*, 2004). Los antagonistas de los receptores β reducen la frecuencia sinusal, disminuyen la velocidad de despolarización espontánea de los marcapasos ectópicos, hacen más lenta la conducción en las aurículas y el nodo AV y aumentan el periodo refractario funcional de dicho nodo.

Aunque las altas concentraciones de muchos bloqueadores β ejercen una actividad estabilizadora de la membrana, es dudoso que esto sea significativo en las dosis terapéuticas habituales. Sin embargo, este efecto puede ser importante cuando hay sobredosis. El *d*-propranolol puede suprimir las arritmias ventriculares con independencia del bloqueo de los receptores β.

Los efectos cardiovasculares de los antagonistas de los receptores β son más evidentes durante el ejercicio dinámico. En presencia de blo-

TABLA 12-3 Propiedades farmacológicas/farmacocinéticas de agentes bloqueadores de los receptores adrenérgicos β

FÁRMACO	ACTIVIDAD DE ESTABILIZACIÓN DE MEMBRANA	ACTIVIDAD AGONISTA INTRÍNSECA	SOLUBILIDAD DE LÍPIDOS	GRADO DE ABSORCIÓN (%)	DISPONIBILIDAD ORAL (%)	$t_{1/2}$ PLASMÁTICO (HORAS)	ENLACE A PROTEÍNAS (%)
Bloqueadores β clásicos no selectivos: primera generación							
Nadolol	0	0	Baja	30	30-50	20-24	30
Penbutolol	0	+	Alta	~100	~100	~5	80-98
Pindolol	+	+++	Baja	>95	~100	3-4	40
Propranolol	++	0	Alta	<90	30	3-5	90
Timolol	0	0	Baja a moderada	90	75	4	<10
Bloqueadores con selectividad por β_1: segunda generación							
Acebutolol	+	+	Baja	90	20-60	3-4	26
Atenolol	0	0	Baja	90	50-60	6-7	6-16
Bisoprolol	0	0	Baja	≤90	80	9-12	~30
Esmolol	0	0	Baja	NA	NA	0.15	55
Metoprolol	+[a]	0	Moderada	~100	40-50	3-7	12
Bloqueadores β no selectivos con acciones adicionales: tercera generación							
Carteolol	0	++	Baja	85	85	6	23-30
Carvedilol	++	0	Moderada	>90	~30	7-10	98
Labetalol	+	+	Baja	>90	~33	3-4	~50
Bloqueadores con selectividad por β_1 con acciones adicionales: tercera generación							
Betaxolol	+	0	Moderada	>90	~80	15	50
Celiprolol	0	+	Baja	~74	30-70	5	4-5
Nebivolol	0	0	Baja	NA	NA	11-30	98

[a] Detectable sólo en dosis mucho mayor que la requerida para el bloqueo β.

TABLA 12-4 Antagonistas de los receptores β de tercera generación con supuestos mecanismos adicionales de vasodilatación

PRODUCCIÓN DE ÓXIDO NÍTRICO	AGONISMO POR RECEPTORES β_2	ANTAGONISMO DE LOS RECEPTORES α_1	BLOQUEO DE ENTRADA DE CA^{2+}	APERTURA DE CANAL DE K^+	ACTIVIDAD ANTIOXIDANTE
Celiprolol[a]	Celiprolol[a]	Carvedilol	Carvedilol	Tilisolol[a]	Carvedilol
Nebivolol	Carteolol	Bucindolol[a]	Betaxolol		
Carteolol	Bopindolol[a]	Bevantolol[a]	Bevantolol[a]		
Bopindolol[a]		Nipradilol[a]			
Nipradilol[a]		Labetalol			

[a] No disponible actualmente en Estados Unidos, donde la mayoría está bajo investigación para su uso.

queo de los receptores β, los aumentos de la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica inducidos por el ejercicio se atenúan. Sin embargo, el incremento inducido por el ejercicio en el gasto cardiaco se ve menos afectado debido a un aumento en el volumen sistólico. Los efectos de los antagonistas de los receptores β en el ejercicio son algo análogos a los cambios que ocurren con el envejecimiento normal. En personas mayores sanas, los aumentos de la frecuencia cardiaca inducidos por las catecolaminas son más pequeños que en individuos más jóvenes; sin embargo, el aumento en el gasto cardiaco en las personas mayores se puede preservar debido a un aumento en el volumen sistólico durante el ejercicio. Los betabloqueadores tienden a disminuir la capacidad de trabajo, según se evalúa por sus efectos sobre el intenso esfuerzo a corto plazo o más prolongado, continuo y extenuante. El rendimiento del ejercicio se puede ver menoscabado por los agentes selectivos β_1 en menor medida que por los antagonistas no selectivos. El bloqueo de los receptores β_2 atenúa el aumento del flujo sanguíneo al músculo esquelético activo durante el ejercicio submáximo y puede atenuar la activación inducida por las catecolaminas del metabolismo de la glucosa y la lipólisis.

El flujo sanguíneo de la arteria coronaria aumenta durante el ejercicio o el estrés, para cumplir con las demandas metabólicas del corazón. Al incrementar la frecuencia cardiaca, la contractilidad y la presión sistólica, las catecolaminas aumentan la demanda de O_2 del miocardio. Sin embargo, en pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, la estenosis fija de estos vasos atenúa el aumento esperado en el flujo, lo que lleva a la isquemia del miocardio. Los antagonistas de los receptores β disminuyen los efectos de las catecolaminas sobre los determinantes del consumo de O_2 del miocardio. Sin embargo, estos agentes pueden tender a incrementar la necesidad de O_2 al intensificar la presión telediastólica y aumentar el periodo de eyección sistólica. Por lo general, el efecto neto es mejorar la relación entre la oferta y la demanda de O_2 del corazón; la tolerancia al ejercicio suele mejorar en individuos con angina, cuya capacidad para ejercitarse es frenada por la aparición de dolor torácico (capítulo 27).

Actividad antihipertensiva. En términos generales, los antagonistas de los receptores β no reducen la presión sanguínea en pacientes con presión arterial normal. Sin embargo, estos medicamentos reducen la presión sanguínea en pacientes con hipertensión, pero los mecanismos responsables de este importante efecto clínico no se conocen por completo. La liberación de *renina* desde las células yuxtaglomerulares es estimulada por el sistema nervioso simpático por medio de los receptores β_1, y este efecto es bloqueado por los antagonistas de los receptores β (véase capítulo 26). Algunos investigadores han encontrado que el efecto antihipertensor del bloqueo β es más marcado en pacientes con concentraciones elevadas de renina en plasma, en comparación con pacientes cuyas concentraciones de renina son bajas o normales. Sin embargo, los antagonistas de los receptores β son efectivos, incluso en pacientes con renina plasmática baja.

Los receptores β presinápticos mejoran la liberación de NE procedente de las neuronas simpáticas, y la disminución de la liberación de NE del bloqueo β es una respuesta posible. Aunque no se esperaría que los bloqueadores β disminuyan la contractilidad del músculo liso vascular, la administración a largo plazo de estos fármacos a pacientes hipertensos conduce, finalmente, a una disminución de la resistencia vascular periférica (Man in't Veld *et al.*, 1988). No se conoce el mecanismo para este efecto, pero esta disminución retrasada de la resistencia vascular periférica, frente a una reducción persistente del gasto cardiaco, parece explicar gran parte del efecto antihipertensivo de estos medicamentos.

Algunos antagonistas de los receptores β tienen efectos adicionales que pueden contribuir a su capacidad para disminuir la presión arterial. Todos estos medicamentos producen vasodilatación periférica; se han propuesto al menos seis propiedades para contribuir a este efecto, incluida la producción de NO, la activación de los receptores β_2, el bloqueo de los receptores α_1, el bloqueo de la entrada de Ca^{2+}, la apertura de los canales de K^+ y la actividad antioxidante (véanse la tabla 12-4 y la figura 12-4). Estos mecanismos parecen contribuir a los efectos antihipertensivos al

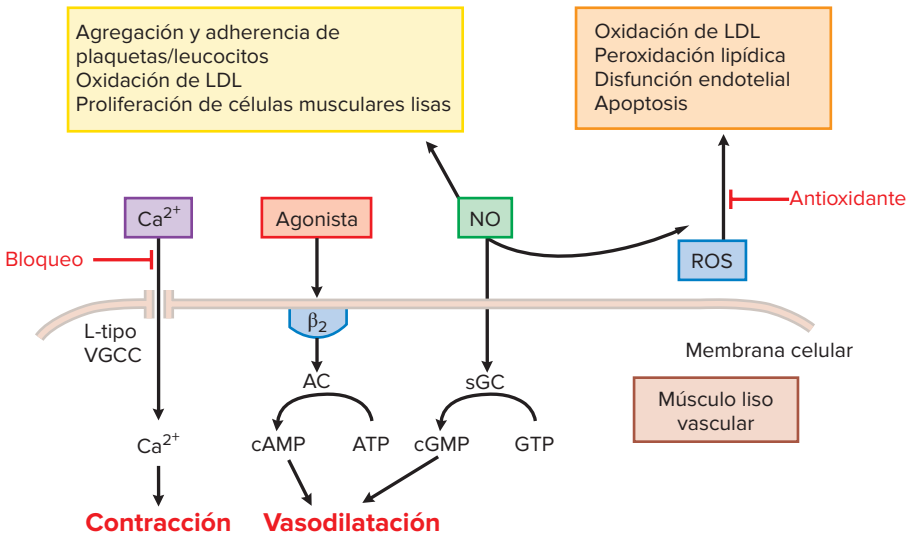


Figura 12-4 *Mecanismos subyacentes a las acciones de los betabloqueadores vasodilatadores en los vasos sanguíneos.* AC: adenilil ciclasa; sGC: guanilil ciclasa soluble; NO: óxido nítrico; ROS: especies reactivas de oxígeno; VGCC: canal de Ca^{2+} regulado por voltaje. (Modificado con permiso de Toda N. Vasodilating β adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Thr* 2003;100:215–234. Copyright © Elsevier).

potenciar la hipotensión, aumentar el flujo sanguíneo periférico y disminuir la poscarga. También se ha observado que el *celiprolol* y el *nebivolol* producen vasodilatación y, por tanto, reducen la precarga.

Los antagonistas de los receptores β no selectivos inhiben la vasodilatación causada por el INE y aumentan la respuesta hipertensora a la EPI. Esto es particularmente significativo en pacientes con feocromocitoma, en quienes los antagonistas de los receptores β deben usarse sólo después de que se haya establecido un bloqueo adecuado de los receptores α. Esto evita la vasoconstricción mediada por el receptor α no compensado, causada por la EPI secretada por el tumor.

Sistema pulmonar. Los antagonistas de los receptores β no selectivos, como el propranolol, bloquean los receptores β_2 en el músculo liso bronquial. Esto, por lo general, tiene poco efecto sobre la función pulmonar en individuos normales. Sin embargo, *en pacientes con COPD, dicho bloqueo puede llevar a una broncoconstricción potencialmente mortal.* Aunque los antagonistas con selectividad por β_1 o aquellos con actividad simpaticomimética intrínseca tienen menor capacidad que el propranolol para aumentar la resistencia de las vías respiratorias en pacientes con asma, deben usarse sólo con gran precaución, si es que se usan, en pacientes con enfermedades broncoespásticas. Los medicamentos como el celiprolol, que muestra selectividad por los receptores β_1 y agonismo parcial por los receptores β_2, son potencialmente prometedores, aunque la experiencia clínica es limitada.

Efectos metabólicos. Los antagonistas de los receptores β modifican el metabolismo de carbohidratos y lípidos. Las catecolaminas promueven la glucogenólisis y movilizan la glucosa en respuesta a la hipoglucemia. Los betabloqueadores no selectivos pueden hacer que el paciente se tarde más en recuperarse de la hipoglucemia en la diabetes mellitus tipo 1 (dependiente de insulina), pero pocas veces lo hacen en la diabetes mellitus tipo 2. Además de bloquear la glucogenólisis, los antagonistas de los receptores β pueden interferir con los efectos contrarreguladores de las catecolaminas secretadas durante la hipoglucemia, al reducir la percepción de síntomas como el temblor, la taquicardia y el nerviosismo. Por tanto, los antagonistas de los receptores β adrenérgicos se deben usar con gran cautela en pacientes con diabetes lábil y con reacciones hipoglucémicas frecuentes. Si se indica dicho fármaco, se prefiere un antagonista con selectividad por β_1, porque estos fármacos tienen menos probabilidades de retrasar la recuperación de la hipoglucemia (DiBari *et al.*, 2003).

Los receptores β median la activación de la lipasa sensible a las hormonas en las células grasas, lo que lleva a la liberación de ácidos grasos libres en la circulación. Este aumento en el flujo de ácidos grasos es una fuente importante de energía para ejercitar los músculos. Los antagonistas de los receptores β pueden atenuar la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo. Los antagonistas de los receptores β no selectivos reducen de manera consistente el colesterol de HDL, aumentan el colesterol de LDL e incrementan los triglicéridos. Por el contrario, los antagonistas con selectividad por β_1, que incluyen el celiprolol, carteolol, nebivolol, carvedilol y bevantolol, se ha reportado que mejoran el perfil lipídico en suero de pacientes con dislipidemia. Mientras que los medicamentos como el propranolol y el atenolol aumentan los triglicéridos, los triglicéridos plasmáticos se reducen con el uso a largo plazo del celiprolol, el carvedilol y el carteolol (Toda, 2003).

A diferencia de los betabloqueadores clásicos, que disminuyen la sensibilidad a la insulina, los antagonistas de los receptores β vasodilatadores (p. ej., celiprolol, nipradilol, carteolol, carvedilol y dilevalol) aumentan la sensibilidad a la insulina en pacientes con resistencia a dicha hormona. Junto con sus efectos cardioprotectores, la mejoría en la sensibilidad a la insulina a partir de los antagonistas de los receptores β vasodilatadores puede contrarrestar, en forma parcial, el peligro derivado del empeoramiento de las anomalías de lípidos asociado a la diabetes.

Cuando se requieren bloqueadores β, se prefiere un antagonista de los receptores β_1 selectivos o vasodilatadores. Además, puede ser necesario usar antagonistas de los receptores β junto con otros fármacos (p. ej., inhibidores de HMG CoA reductasa) para mejorar los efectos metabólicos adversos (Dunne *et al.*, 2001).

Los agonistas de los receptores β disminuyen la concentración plasmática de K^+ promoviendo su captación, de manera predominante en el músculo esquelético. En reposo, una infusión de EPI causa una disminución en la concentración plasmática de K^+. El notable aumento en la concentración de EPI que ocurre con el estrés (como el infarto de miocardio) puede causar hipocaliemia, lo que podría predisponer a las arritmias cardiacas. El efecto hipocaliémico de la EPI está bloqueado por un antagonista experimental, ICI 118551, que tiene una alta afinidad por los receptores β_2 y, en menor grado, por los β_3. El ejercicio causa un aumento en la salida de K^+ del músculo esquelético. Las catecolaminas tienden a amortiguar el incremento de K^+ al aumentar su penetración en el músculo. Los bloqueadores β anulan dicho efecto amortiguador.

Otros efectos. Los antagonistas de los receptores β bloquean el temblor inducido por las catecolaminas. Ellos también bloquean la inhibición de la degranulación de mastocitos por catecolaminas.

Efectos adversos y precauciones

Sistema cardiovascular. El bloqueo de los receptores β puede causar o agravar la insuficiencia cardiaca en pacientes con insuficiencia cardiaca compensada, infarto agudo de miocardio o cardiomegalia. No se sabe si los antagonistas de los receptores β que poseen actividad simpaticomimética intrínseca o propiedades vasodilatadoras periféricas son más seguros en estos entornos. No obstante, existe evidencia convincente de que la administración crónica de antagonistas de los receptores β es eficaz para prolongar la vida en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, en pacientes seleccionados (discutido en el capítulo 29).

La bradicardia es una respuesta normal al bloqueo de los receptores β; sin embargo, en pacientes con defectos de conducción AV parciales o completos, los antagonistas β pueden causar *bradiarritmias* potencialmente mortales. Se recomienda precaución especial en pacientes que tomen otros medicamentos, como verapamilo o diversos agentes antiarrítmicos, que pueden afectar la función del nodo sinusal o la conducción AV.

Algunos pacientes se quejan de frío en las extremidades mientras toman antagonistas de los receptores β. Los síntomas de la enfermedad vascular periférica pueden empeorar ocasionalmente o se puede desarrollar el fenómeno de Raynaud.

La interrupción brusca de los antagonistas de los receptores β después del tratamiento a largo plazo puede exacerbar la angina de pecho y aumentar el riesgo de muerte súbita. Existe una mayor sensibilidad a los agonistas de los receptores β en pacientes que se han sometido a un tratamiento a largo plazo con ciertos antagonistas de los receptores β, después que el bloqueador se retira abruptamente. Esta sensibilidad aumentada es evidente varios días después de suspender el antagonista de los receptores β y puede persistir durante, al menos, una semana. Dicha sensibilidad aumentada se puede atenuar disminuyendo la dosis del bloqueador β durante varias semanas antes de la interrupción. También se ha observado supersensibilidad al INE después de la interrupción abrupta del metoprolol, pero no del pindolol. Esta capacidad de respuesta aumentada a β puede ser el resultado de la regulación positiva de los receptores β. El número de receptores β en linfocitos circulantes aumenta en sujetos que han recibido propranolol durante periodos prolongados; el pindolol tiene el efecto opuesto. Para la interrupción de los bloqueadores β, es prudente disminuir la dosis gradualmente y restringir el ejercicio durante ese periodo.

Función pulmonar. Un efecto adverso importante de los antagonistas de los receptores β es causado por el bloqueo de los receptores β_2 en el músculo liso bronquial. Estos receptores son particularmente importantes para promover la broncodilatación en pacientes con enfermedad broncoespástica, y el bloqueo de β_2 puede causar un aumento de la resistencia de las vías respiratorias, potencialmente mortal en dichos pacientes. Los fármacos con selectividad por receptores β_1, o aquellos con actividad simpaticomimética intrínseca en los receptores β_2, parecen ser menos propensos a inducir broncoespasmo. En la medida de lo posible, se deben evitar los medicamentos bloqueadores β en pacientes con asma. Sin embargo, en pacientes seleccionados con COPD y enfermedad cardiovascular, las ventajas de utilizar antagonistas de los receptores β_1 pueden superar el riesgo de empeoramiento de la función pulmonar (Salpeter *et al.*, 2005).

CNS. Los efectos adversos de los antagonistas de los receptores β que se pueden atribuir al CNS pueden incluir fatiga, alteraciones del sueño (como insomnio y pesadillas) y depresión. El interés se ha centrado en la relación entre la incidencia de los efectos adversos de los antagonistas de los receptores β y su lipofilia; sin embargo, no ha surgido una correlación clara.

Metabolismo. El bloqueo adrenérgico β puede encubrir el reconocimiento de la hipoglucemia por parte de los pacientes; también puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia inducida por la insulina. Los antagonistas de los receptores β se deben usar con gran precaución en pacientes con diabetes propensos a reacciones hipoglucémicas; para ellos sería preferible utilizar los agentes selectivos β_1. Los beneficios de los antagonistas de los receptores β en la diabetes tipo 1 con infarto de miocardio pueden superar el riesgo en pacientes seleccionados (Thompson, 2013).

Función sexual y reproducción. La incidencia de la disfunción sexual en hombres con hipertensión, tratados con antagonistas de los receptores β, no está definida con claridad. Aunque la experiencia en el uso de antagonistas de los receptores adrenérgicos β en el embarazo está aumentando, la información sobre la seguridad de estos medicamentos durante la gestación aún es limitada.

Sobredosis. Las manifestaciones de intoxicación con antagonistas de los receptores β dependen de las propiedades farmacológicas del fármaco ingerido, particularmente su selectividad β_1, actividad simpaticomimética intrínseca y las propiedades estabilizadoras de la membrana. La hipotensión, la bradicardia, los tiempos de conducción AV prolongados y los complejos QRS ensanchados son manifestaciones comunes de la sobredosis. Pueden ocurrir convulsiones y depresión, también hipoglucemia y broncoespasmo. La bradicardia significativa se debe tratar inicialmente con atropina, pero a menudo se requiere un marcapasos cardiaco. Para tratar la hipotensión pueden ser necesarias grandes dosis de INE o un agonista de los receptores α. El glucagón, que actúa a través de su propio receptor acoplado a la proteína G e independiente del receptor adrenérgico β, tiene efectos cronotrópicos e inotrópicos positivos en el corazón, y el fármaco ha sido útil en algunos pacientes que tienen una sobredosis de un antagonista de los receptores β.

Interacciones con los medicamentos. Las sales de aluminio, la colestiramina y el colestipol pueden disminuir la absorción de los bloqueadores β. Los medicamentos como la fenitoína, la rifampicina y el fenobarbital, así como el tabaquismo, inducen enzimas de biotransformación hepática y pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de los antagonistas de los receptores β que se metabolizan extensamente (p. ej., el propranolol). La cimetidina y la hidralazina pueden aumentar la biodisponibilidad de agentes como el propranolol y el metoprolol, al afectar el flujo sanguíneo hepático. Los antagonistas de los receptores β pueden alterar el aclaramiento de la lidocaína.

Los efectos aditivos sobre la presión sanguínea por los betabloqueadores y otros agentes antihipertensivos se emplean a menudo con ventaja clínica. Sin embargo, la indometacina y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos pueden contrarrestar los efectos antihipertensivos de los antagonistas de los receptores β (capítulo 38).

Usos terapéuticos

Enfermedades cardiovasculares. Los antagonistas de los receptores β se usan ampliamente en el tratamiento de la hipertensión, la angina, los síndromes coronarios agudos y la insuficiencia cardiaca congestiva (capítulos 27-29). Estos medicamentos también se usan con frecuencia en el tratamiento de las arritmias supraventriculares y ventriculares (capítulo 30). Los antagonistas de los receptores β se usan en el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva, aliviando la angina de pecho, las palpitaciones y el síncope en pacientes con este trastorno. La eficacia probablemente se relaciona con el alivio parcial del gradiente de presión a lo largo del tracto de salida. Los bloqueadores β también pueden atenuar la miocardiopatía inducida por catecolaminas en el feocromocitoma.

Los bloqueadores β se usan con frecuencia en el tratamiento médico del aneurisma aórtico de disección agudo; su utilidad proviene de la reducción en la fuerza de la contracción del miocardio y la velocidad de desarrollo de dicha fuerza. El nitroprusiato es una alternativa, pero cuando se administra en ausencia de bloqueo de los receptores β, causa una taquicardia refleja indeseable. El tratamiento crónico con antagonistas β puede ser eficaz para frenar la progresión de la dilatación aórtica y sus complicaciones en pacientes con síndrome de Marfan, aunque la reparación aórtica quirúrgica aún se justifica a medida que se expande el diámetro aórtico; el losartan, un ACEI, se muestra prometedor como un tratamiento más efectivo (Hiratzka *et al.*, 2010).

Glaucoma. Los antagonistas de los receptores β se usan en el tratamiento del glaucoma crónico de ángulo abierto (capítulo 69). Estos agentes disminuyen la producción de humor acuoso, lo que parece ser el mecanismo para su eficacia clínica.

Otros usos. Muchos de los signos y síntomas del hipertiroidismo son una reminiscencia de las manifestaciones de una mayor actividad del sistema nervioso simpático. Los antagonistas de los receptores β controlan muchos de los signos y síntomas cardiovasculares del hipertiroidismo y son complementos útiles para una terapia más definitiva. Además, el propranolol inhibe la conversión periférica de tiroxina a triyodotironina, un efecto que puede ser independiente del bloqueo de los receptores β (véase capítulo 43).

El propranolol, el timolol y el metoprolol son efectivos para la profilaxis de la migraña; estos medicamentos no son útiles para el tratamiento de ataques agudos de migraña.

El propranolol y otros bloqueadores β son efectivos en el control de los síntomas agudos de pánico, en individuos a los que se exige que actúen en público o en otras situaciones que provocan ansiedad. La taquicardia, los temblores musculares y otras pruebas de aumento de la actividad simpática se reducen.

Los betabloqueadores pueden ser de algún valor en el tratamiento de pacientes que se someten a la abstinencia de alcohol o aquellos con acatisia. El propranolol y el nadolol son eficaces en la prevención primaria del sangrado de las varices en pacientes con hipertensión portal causada por cirrosis hepática (Bosch, 1998).

Selección clínica de un antagonista de los receptores β

Los diversos antagonistas de los receptores β usados para el tratamiento de la hipertensión y la angina parecen tener eficacias similares. La selección del medicamento más apropiado para un paciente individual se debe basar en las diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los medicamentos, el costo y en si hay problemas médicos concurrentes. Los antagonistas con selectividad por β_1 son preferibles en pacientes con broncoespasmo, diabetes, enfermedad vascular periférica o fenómeno de Raynaud. Aunque no se ha establecido claramente una ventaja clínica de los antagonistas de los receptores β con actividad simpaticomimética intrínseca, dichos fármacos pueden ser preferibles en pacientes con bradicardia. Además, los antagonistas β de tercera generación pueden ofrecer ventajas terapéuticas, al bloquear los receptores α_1 o estimular los receptores β_2, mejorar la producción de NO, bloquear la entrada de Ca^{2+}, abrir canales de K^+ o poseer propiedades antioxidantes.

Antagonistas no selectivos de los receptores adrenérgicos β

Propranolol

El propranolol (tabla 12-5) interactúa con los receptores β_1 y β_2 con igual afinidad, carece de actividad simpaticomimética intrínseca y no bloquea los receptores α.

ADME. El propranolol es altamente lipofílico y se absorbe casi por completo tras la administración oral. Gran parte del fármaco es metabolizado por el hígado durante su primer paso a través de la circulación portal; sólo alrededor de 25% llega a la circulación sistémica. Además, se advierte una variación considerable de una persona a otra en el aclaramiento presistémico del propranolol en el hígado; esto contribuye a una enorme variabilidad en las concentraciones plasmáticas (~20 veces), tras la administración oral del fármaco, y a un amplio rango de dosis para la eficacia clínica. El grado de extracción hepática del propranolol disminuye a medida que aumenta la dosis. La biodisponibilidad del propranolol puede aumentar con la ingestión simultánea de alimentos y durante la administración a largo plazo del medicamento.

El propranolol ingresa con facilidad al CNS. Aproximadamente 90% del fármaco en la circulación se une a proteínas plasmáticas. Se metaboliza ampliamente y la mayoría de los metabolitos aparecen en la orina. Un producto del metabolismo hepático es el 4-hidroxipropranolol, que posee actividad antagonista adrenérgica β moderada.

El análisis de la distribución de propranolol, su aclaramiento por el hígado y su actividad se complica por la estereoespecificidad de estos procesos (Walle *et al.*, 1988). Los enantiómeros (–) de propranolol y otros bloqueadores β son las formas activas. El enantiómero (–) del propranolol parece eliminarse más lentamente del cuerpo que el enantiómero inactivo. El aclaramiento de propranolol puede variar con el flujo sanguíneo hepático y la enfermedad hepática, y también puede cambiar durante la administración de otros fármacos que afectan el metabolismo hepático.

A pesar de su corto $t_{1/2}$ en plasma (~4h), la administración dos veces al día es suficiente para producir el efecto antihipertensivo en algunos pacientes. Las presentaciones de propranolol de liberación sostenida mantienen concentraciones terapéuticas del fármaco en el plasma durante un periodo de 24 h. Para el tratamiento de la hipertensión y la angina de pecho, la dosis oral inicial de propranolol, por lo general, es de 40-80 mg por día. La dosis puede entonces aumentarse, hasta que se obtenga la respuesta óptima. Para el tratamiento de la angina, la dosis puede aumentar a intervalos de menos de una semana, según lo indicado clínicamente. En la hipertensión, la respuesta total de la presión arterial puede que no se desarrolle por varias semanas. Por lo general, las dosis son inferiores a 320 mg/d. Si el propranolol se toma dos veces al día para la hipertensión, se debe medir la presión sanguínea justo antes de la dosis, para asegurar que la duración del efecto se prolonga lo suficiente. Para saber si el bloqueo adrenérgico β es suficiente, se mide la supresión de la taquicardia inducida por el ejercicio (tabla 12-5).

Es posible administrar el propranolol por vía intravenosa para el tratamiento de arritmias potencialmente mortales o en pacientes bajo anestesia. En estas circunstancias, la dosis habitual es de 1-3 mg, administrada lentamente (<1 mg/min) con una monitorización cuidadosa y frecuente de la presión arterial, el ECG y la función cardiaca. Si no se obtiene una respuesta adecuada, se puede administrar una segunda dosis después de varios minutos. Si la bradicardia es excesiva, es necesario administrar atropina para aumentar la frecuencia cardiaca. Se debe iniciar un cambio a la terapia oral tan pronto como sea posible.

Nadolol

El nadolol es un antagonista de acción prolongada, con igual afinidad por los receptores β_1 y β_2. Está desprovisto de actividad simpaticomimética, tanto estabilizadora de membrana como intrínseca. Una característica distintiva del nadolol es su $t_{1/2}$ relativamente largo. Se puede usar para tratar la hipertensión y la angina de pecho. Los usos no etiquetados han incluido la profilaxis de la migraña, los temblores parkinsonianos y el sangrado de las varices en la hipertensión portal.

ADME. El nadolol es muy soluble en agua y no se absorbe completamente en el intestino; su biodisponibilidad es de alrededor de 35%. La variabilidad entre un individuo y otro es menor que con propranolol. La baja solubilidad en lípidos del nadolol puede dar lugar a concentraciones más bajas del fármaco en el cerebro. El nadolol no se metaboliza extensamente y se excreta en gran medida intacto en la orina. El $t_{1/2}$ del fármaco en plasma es de aproximadamente 20 h; en consecuencia, por lo general se administra una vez al día. El nadolol se puede acumular en pacientes con insuficiencia renal, por lo que la dosis debe reducirse en tales individuos.

Timolol

El timolol es un potente antagonista de los receptores β no selectivo, sin actividad simpaticomimética intrínseca o estabilizadora de la membrana. Se utiliza para la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto agudo de miocardio y la profilaxis de la migraña. En oftalmología, el timolol se ha utilizado en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto y la hipertensión intraocular. El fármaco parece reducir la producción de humor acuoso a través del bloqueo de los receptores β en el epitelio ciliar.

ADME. El timolol se absorbe bien en el tracto GI. Se metaboliza extensamente por la enzima CYP2D6 en el hígado. Sólo una pequeña cantidad de fármaco aparece en la orina sin cambios. La $t_{1/2}$ en plasma es de aproximadamente 4 h. La presentación oftálmica del timolol se puede absorber de modo sistémico (capítulo 69) y producir efectos adversos en pacientes susceptibles, como aquellos con asma o insuficiencia cardiaca congestiva. La administración sistémica de cimetidina con el timolol tópico ocular aumenta el grado de bloqueo β, lo que resulta en una reducción de la frecuencia cardiaca en reposo, de la presión intraocular y la tolerancia al ejercicio (Ishii *et al.*, 2000). Para uso oftálmico, el timolol está disponible combinado con otros medicamentos (p. ej., con dorzolamida o travoprost). El timolol también proporciona beneficios a los pacientes con enfermedad coronaria. En el periodo agudo después del infarto de miocardio, el timolol produjo una reducción de 39% en la mortalidad, según el Estudio Multicéntrico Noruego (*Norwegian Multicenter Study*).

Pindolol

El pindolol es un antagonista de los receptores β no selectivo *con actividad simpaticomimética intrínseca*. Tiene baja actividad estabilizadora de membrana y baja solubilidad en lípidos. Se usa para tratar la angina de pecho y la hipertensión. Los bloqueadores β, con una ligera actividad agonista parcial, se pueden preferir como agentes antihipertensivos en individuos con reserva cardiaca disminuida o propensión a la bradicardia. No obstante, la importancia clínica del agonismo parcial no se ha demostrado sustancialmente en ensayos controlados, pero puede ser importante en pacientes individuales.

ADME. El pindolol se absorbe por completo después de la administración oral; el fármaco tiene una biodisponibilidad moderadamente alta y $t_{1/2}$ plasmático de más o menos 4 h. Cerca de 50% del pindolol se metaboliza finalmente en el hígado; el resto se excreta sin cambios en la orina. La eliminación se reduce en pacientes con insuficiencia renal.

Antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_1

Metoprolol

El metoprolol es un antagonista selectivo de los receptores β_1 que carece de actividad simpaticomimética intrínseca y actividad estabilizadora de la membrana.

ADME. El metoprolol se absorbe casi por completo después de la administración oral, pero la biodisponibilidad es relativamente baja (~40%) debido al metabolismo de primer paso. Las concentraciones plasmáticas del fármaco varían ampliamente (hasta 17 veces), tal vez debido a diferencias de origen genético en la tasa de metabolismo en el hígado por la enzima CYP2D6. Sólo 10% del fármaco administrado se recupera inalterado en la orina. El $t_{1/2}$ de metoprolol es de 3-4 h, pero puede aumentar a 7-8 h en metabolizadores poco eficientes de la enzima CYP2D6, con un riesgo cinco veces mayor de desarrollar efectos adversos (Wuttke *et al.*, 2002). Una presentación de liberación prolongada está disponible para administrar una vez al día.

Usos terapéuticos. El metoprolol se ha utilizado para tratar la hipertensión esencial, la angina de pecho, la taquicardia, la insuficiencia cardiaca y el síncope vasovagal, así como prevención secundaria después de un infarto de miocardio, en tratamiento complementario de hipertiroidismo y para la profilaxis de la migraña. Para el tratamiento de la hipertensión, la dosis inicial habitual es de 100 mg/d. El medicamento es a veces efectivo cuando se administra una vez al día, aunque con frecuencia se usan dos dosis divididas. La dosis se puede aumentar a intervalos semanales hasta que se logre una reducción óptima de la presión arterial. El metoprolol para el tratamiento de la angina estable, por lo general, se administra en dos dosis divididas. Para el tratamiento inicial de pacientes con infarto agudo de miocardio, está disponible una formulación intravenosa de tartrato de metoprolol; la dosificación oral se inicia tan pronto como la situación clínica lo permita. El metoprolol usualmente está contraindicado para el tratamiento del infarto agudo de miocardio, en pacientes con frecuencias cardiacas inferiores a 45 latidos por minuto, bloqueo cardiaco mayor de primer grado (intervalo PR ≥ 0.24 seg), presión arterial sistólica menor de 100 mm Hg o insuficiencia cardiaca de moderada a grave.

Atenolol

El atenolol es un antagonista que muestra selectividad por β_1, desprovisto de actividad intrínseca simpaticomimética y actividad estabilizadora de membrana. El atenolol es muy hidrófilo y parece penetrar el CNS sólo en forma limitada.

ADME. El atenolol está disponible en tabletas orales de 25, 50 y 100 mg (la dosis inicial es de 50 mg/d). Se absorbe de manera incompleta (~50%) y se excreta, en gran medida, sin cambios en la orina, con $t_{1/2}$ de eliminación de 5-8 h. El fármaco se acumula en pacientes con insuficiencia renal y la dosis se debe ajustar para los pacientes cuyo aclaramiento de creatinina es inferior a 35 mL/min.

Usos terapéuticos. El atenolol se puede usar para tratar la hipertensión, la enfermedad coronaria, las arritmias y la angina de pecho, y para tratar o reducir el riesgo de complicaciones cardiacas luego de un infarto de miocardio. En comparación con el placebo u otros agentes antihipertensivos, metaanálisis recientes y ensayos clínicos demostraron una falta de beneficio para la reducción del accidente cerebrovascular, cardiovascular y cualquier otra causa, a pesar de la reducción similar de la presión arterial en comparación con otros agentes antihipertensivos (Ripley y Saseen, 2014). En comparación con otros tratamientos activos, el atenolol se asoció con un mayor riesgo de mortalidad por cualquier causa, mortalidad cardiovascular y accidente cerebrovascular, y tuvo un efecto neutral sobre el infarto de miocardio. El atenolol también se usa para tratar la enfermedad de Graves, hasta que los medicamentos antitiroideos puedan tener efecto. La dosis inicial de atenolol para el tratamiento de la hipertensión por lo general es de 50 mg/d, administrada una vez diaria. Si una respuesta terapéutica adecuada no es evidente dentro de varias semanas, la dosis diaria puede aumentarse a 100 mg. El atenolol ha demostrado ser eficaz, en combinación con un diurético, en pacientes ancianos que sólo tienen hipertensión sistólica. El atenolol causa menos efectos secundarios en el CNS que la mayoría de los betabloqueadores (depresión, pesadillas) y pocas reacciones broncoespásticas, debido a su perfil farmacológico y farmacocinético (Varon, 2008).

Esmolol

El esmolol es un antagonista selectivo β_1 cuya acción comienza de manera rápida pero dura muy poco tiempo. Tiene poca o ninguna actividad simpaticomimética intrínseca y carece de acciones estabilizadoras de membrana. El esmolol se administra por vía intravenosa y se usa cuando se desea un bloqueo β de corta duración, o en pacientes enfermos críticos en los que efectos adversos como bradicardia, insuficiencia cardiaca o hipotensión pueden requerir una retirada rápida del fármaco. Es un agente antiarrítmico de clase II (capítulo 30).

ADME. El esmolol se administra por inyección intravenosa lenta. Debido a que el esmolol se usa en situaciones urgentes donde se justifica el inicio inmediato del bloqueo β, lo típico es administrar una dosis de carga parcial (500 μg/kg durante 1 min), seguida de una infusión continua del medicamento (dosis de mantenimiento de 50 μg/kg/min durante 4 min). Si no se observa un efecto terapéutico adecuado dentro de los 5 min, se repite la misma dosis de carga, seguida de una infusión de mantenimiento a una mayor velocidad. Es posible que deba repetirse hasta que se llegue al punto final deseado (p. ej., frecuencia cardiaca o presión arterial baja). El fármaco se hidroliza rápidamente en eritrocitos mediante esterasas y tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 8 min. La $t_{1/2}$ del metabolito ácido carboxílico del esmolol es mucho más largo (~4h) y se acumulará durante la infusión prolongada de esmolol. Sin embargo, este metabolito tiene una

potencia muy baja como antagonista del receptor β (1/500 de la potencia del esmolol); se excreta en la orina.

Usos terapéuticos. El esmolol se usa comúnmente en los pacientes durante la cirugía, para prevenir o tratar la taquicardia, y en el tratamiento de la taquicardia supraventricular. El inicio y el cese del bloqueo del receptor β con esmolol son rápidos; los efectos hemodinámicos máximos se producen dentro de los 6-10 min posteriores a la administración de una dosis de carga, y hay una disminución sustancial del bloqueo β dentro de los 20 min de detener una infusión. El esmolol es particularmente útil en la hipertensión posoperatoria grave, y es un agente adecuado en situaciones donde el gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea aumentan. Las directrices de la *American Heart Association/American College of Cardiology* recomiendan no usar esmolol en pacientes que ya están bajo tratamiento con betabloqueadores, pacientes bradicárdicos y pacientes con insuficiencia cardiaca descompensada, ya que el medicamento puede comprometer su función miocárdica (Varon, 2008). El esmolol, por lo general, se tolera bien, pero se asocia con un mayor riesgo de hipotensión rápidamente reversible (Garnock-Jones, 2012).

Acebutolol

El acebutolol es un antagonista con selectividad por β_1, con cierta actividad simpaticomimética intrínseca y estabilizadora de membrana.

ADME. El acebutolol se administra por vía oral (dosis inicial de 200 mg dos veces al día, ajustada hasta 1 200 mg/d). Se absorbe bien y experimenta un importante metabolismo de primer paso a un metabolito activo, el diacetolol, que representa la mayor parte de la actividad del fármaco. La biodisponibilidad general es de 35 a 50%. El $t_{1/2}$ de eliminación habitual del acebutolol es de aproximadamente 3 h, pero el $t_{1/2}$ del diacetolol es 8-12 h; se excreta en gran medida en la orina. El acebutolol tiene propiedades lipofílicas y cruza la barrera hematoencefálica. No tiene un impacto negativo en los lípidos séricos (colesterol, triglicéridos o HDL).

Usos terapéuticos. El acebutolol se ha utilizado para tratar la hipertensión, las arritmias cardiacas ventriculares y auriculares, el infarto agudo de miocardio en pacientes de alto riesgo y el síndrome de Smith-Magenis. La dosis inicial de acebutolol en la hipertensión por lo general es de 400 mg/d; se puede administrar como una dosis única, pero se pueden requerir dos dosis divididas para un control adecuado de la presión sanguínea. Las respuestas óptimas usualmente ocurren con dosis de 400-800 mg por día (rango 200-1 200 mg).

Bisoprolol

El bisoprolol es un antagonista de los receptores β_1 altamente selectivo, que carece de actividad simpaticomimética intrínseca o estabilizadora de la membrana (McGavin y Keating, 2002). Tiene un mayor grado de actividad selectiva por β_1 que el atenolol, el metoprolol o el betaxolol, pero menos que el nebivolol. Está aprobado para el tratamiento de la hipertensión.

En términos generales, el bisoprolol es bien tolerado; los efectos secundarios incluyen mareos, bradicardia, hipotensión y fatiga. El bisoprolol se absorbe bien después de la administración oral, con una biodisponibilidad de alrededor de 90%. Se elimina por excreción renal (50%) y en el metabolismo hepático a metabolitos farmacológicamente inactivos (50%). El bisoprolol tiene una $t_{1/2}$ en plasma de aproximadamente 11-17 h. El bisoprolol se puede considerar una opción de tratamiento estándar cuando se selecciona un betabloqueador para su uso en combinación con ACEI y diuréticos, en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable de moderada a grave y en el tratamiento de la hipertensión (McGavin y Keating, 2002; Simon *et al.*, 2003). También se ha usado para tratar las arritmias y la enfermedad cardiaca isquémica. El bisoprolol se asoció con un beneficio de mortalidad de 34% en el estudio CIBIS-II (*Cardiac Insuffiency Bisoprolol Study-II*).

Betaxolol

El betaxolol es un antagonista selectivo de los receptores β_1 sin actividad agonista parcial y con leves propiedades estabilizadoras de la membrana. El betaxolol se usa para tratar la hipertensión, la angina de pecho y el glaucoma. El fármaco se absorbe bien con alta biodisponibilidad; su $t_{1/2}$ de eliminación varía de 14 a 22 h. Por lo general, es bien tolerado; los efectos secundarios son leves y transitorios.

Antagonistas de los receptores adrenérgicos β con efectos cardiovasculares adicionales (betabloqueadores de "tercera generación")

En adición a los clásicos antagonistas selectivos de los receptores adrenérgicos β_1 y de los no selectivos, existen fármacos que poseen acciones vasodilatadoras (Toda, 2003). Estos efectos se producen a través de una variedad de mecanismos, entre los cuales se incluyen los siguientes:

- *Bloqueo de los receptores adrenérgicos* α_1 (labetalol, carvedilol, bucindolol, bevantolol, nipradilol).
- *Aumento de la producción de NO* (celiprolol, nebivolol, carteolol, bopindolol, nipradolol).
- *Propiedades del agonista* β_2 (celiprolol, carteolol, bopindolol).
- *Bloqueo de entrada del* Ca^{2+} (carvedilol, betaxolol, bevantolol).
- *Apertura de canales de* K^+ (tilisolol).
- *Acción antioxidante* (carvedilol).

Estas acciones se resumen en la tabla 12-4 y la figura 12-4. Algunos antagonistas del receptor β de tercera generación aún no están disponibles en Estados Unidos, pero se han sometido a ensayos clínicos y están disponibles en otros lugares.

Labetalol

El labetalol es representativo de una clase de medicamentos que actúan como antagonistas competitivos en los receptores α_1 y β. El labetalol tiene dos centros ópticos, y la presentación utilizada clínicamente contiene cantidades iguales de los cuatro diastereómeros. Las propiedades farmacológicas del medicamento son complejas, porque cada isómero muestra diferentes actividades relativas. Las propiedades de la mezcla incluyen bloqueo selectivo de receptores α_1 (en comparación con el subtipo α_2), bloqueo de receptores β_1 y β_2, actividad agonista parcial en receptores β_2 e inhibición de la captación neuronal de NE (efecto similar a la cocaína) (capítulo 8). La potencia de la mezcla para el bloqueo de los receptores β es de 5 a 10 veces mayor que para el bloqueo de los receptores α_1.

Los efectos farmacológicos del labetalol han llegado a ser más claros cuando los cuatro isómeros se separaron y analizaron individualmente.

- *El isómero R,R* es aproximadamente cuatro veces más potente como antagonista de los receptores β que el labetalol racémico y representa gran parte del bloqueo β producido por la mezcla de isómeros. Como un antagonista de α_1, este isómero es menos potente (20%) que la mezcla racémica. El isómero *R,R* tiene cierta actividad simpaticomimética intrínseca en los receptores adrenérgicos β_2; esto puede contribuir a la vasodilatación.
- *El isómero R,S* está casi desprovisto de efectos de bloqueo α y β.
- *El isómero S,R* casi no tiene actividad de bloqueo β, pero es aproximadamente cinco veces más potente como bloqueador α_1 que el labetalol racémico.
- *El isómero S,S* está desprovisto de actividad de bloqueo β y tiene una potencia similar a la del labetalol racémico como antagonista del receptor α_1.

Las acciones del labetalol en los receptores α_1 y β contribuyen a la caída de la presión arterial observada en pacientes con hipertensión. El bloqueo de los receptores α_1 conduce a la relajación del músculo liso arterial y a la vasodilatación, especialmente cuando el paciente está en posición vertical. El bloqueo β_1 también contribuye a una caída en la presión sanguínea, en parte al bloquear la estimulación simpática refleja del corazón. Además, la actividad simpaticomimética intrínseca del labetalol en los receptores β_2 puede contribuir a la vasodilatación, y el fármaco puede tener cierta capacidad vasodilatadora directa.

El labetalol está disponible en forma oral para el tratamiento de la hipertensión crónica y como una presentación intravenosa para uso en emergencias hipertensivas. El labetalol se ha asociado con lesiones hepáticas en un número limitado de pacientes. El labetalol se ha recomendado como tratamiento de la hipertensión aguda grave (emergencia hipertensiva). Su acción hipotensora comienza dentro de los 2-5 minutos posteriores a la administración intravenosa, alcanzando su punto máximo a los 5-15 minutos y dura alrededor de 2-4 h. La frecuencia cardiaca se mantiene o se reduce ligeramente y se mantiene el gasto cardiaco. El labetalol reduce la resistencia vascular sistémica sin reducir el flujo sanguíneo periférico total. Se mantiene el flujo sanguíneo cerebral, renal y coronario. Se puede usar en el contexto de crisis hipertensivas inducidas por el embarazo, debido a que la transferencia a través de la placenta es poco efectiva a causa de la baja solubilidad en lípidos del labetalol.

ADME. Aunque el labetalol se absorbe por completo en el intestino, hay un aclaramiento de primer paso extenso; la biodisponibilidad es de aproximadamente 20-40%, pero puede aumentar por la ingestión de alimentos. El medicamento se metaboliza rápidamente en el hígado; muy poco fármaco inalterado se encuentra en la orina. La velocidad de metabolismo del labetalol es sensible a los cambios en el flujo sanguíneo hepático. El $t_{1/2}$ de eliminación del fármaco es de aproximadamente 8 h. La $t_{1/2}$ del isómero *R,R* del labetalol es cercano a 15 h.

Carvedilol

El carvedilol es un antagonista del receptor β de tercera generación que tiene un perfil farmacológico único. *Bloquea los receptores β_1, β_2 y α_1 de forma similar al labetalol, pero también tiene propiedades antioxidantes y antiinflamatorias* (Dandona *et al.*, 2007). Las propiedades antioxidantes y antiinflamatorias pueden ser beneficiosas para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva. El fármaco tiene actividad estabilizadora de membrana, pero carece de actividad simpaticomimética intrínseca.

El carvedilol reduce la presión sanguínea arterial, al disminuir la resistencia vascular y mantener el gasto cardiaco, mientras disminuye el tono simpático vascular (DiNicolantonio *et al.*, 2015; Zepeda *et al.*, 2012). El efecto hemodinámico ejercido por el carvedilol es similar al de los ACEI y superior al de los bloqueadores β tradicionales. El carvedilol es renoprotector y tiene efectos favorables en pacientes con diabetes o síndrome metabólico. El medicamento está aprobado por la FDA para su uso en la hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, y disfunción ventricular izquierda luego de un infarto de miocardio.

El carvedilol posee dos propiedades antioxidantes pecualiares. Es un antioxidante químico que puede enlazar y depurar ROS y suprimir la biosíntesis de ROS y radicales de oxígeno. El carvedilol es extremadamente lipofílico y protege las membranas celulares de la peroxidación lipídica. Previene la oxidación de LDL, que a su vez induce la captación de LDL en la vasculatura coronaria. El carvedilol también inhibe la pérdida de la contractilidad del miocardio mediada por ROS, la hipertrofia inducida por el estrés, la apoptosis y la acumulación y activación de neutrófilos. En dosis altas, el carvedilol ejerce una actividad de bloqueo del canal de Ca^{2+}. El carvedilol no aumenta la densidad de los receptores β y no muestra un alto nivel de actividad agonista inversa (Cheng *et al.*, 2001; Dandona *et al.*, 2007; Keating y Jarvis, 2003).

El carvedilol se ha comprobado en numerosos ensayos controlados (Cleland, 2003; Poole-Wilson *et al.*, 2003). Estos ensayos demostraron que el carvedilol mejora la función ventricular y reduce la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de leve a grave. Varios expertos lo recomiendan como la opción de tratamiento estándar en esta situación. Además, el carvedilol combinado con la terapia convencional reduce la mortalidad y atenúa el infarto de miocardio. En pacientes con insuficiencia cardiaca crónica, el carvedilol reduce el impulso simpático cardiaco, pero no está claro si el bloqueo de la vasodilatación mediada por receptores α_1 se mantiene durante largos periodos.

ADME. El carvedilol se absorbe rápidamente tras la administración oral, con concentraciones plasmáticas máximas que ocurren en 1-2 h. Es altamente lipofílico y tiene más de 95% de proteína unida. Los CYP hepáticos 2D6 y 2C9 metabolizaron el carvedilol, produciendo una $t_{1/2}$ de 7-10 h. El metabolismo estereoselectivo de primer paso da como resultado un aclaramiento más rápido del S(–) de carvedilol que del R(+) de carvedilol. No se observan cambios significativos en la farmacocinética del carvedilol en pacientes ancianos con hipertensión, y no es necesario cambiar la dosis en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave (Cleland, 2003; Keating y Jarvis, 2003). Debido al extenso metabolismo oxidativo del carvedilol en el hígado, su farmacocinética puede verse profundamente afectada por medicamentos que inducen o inhiben la oxidación. Éstos incluyen el inductor rifampina e inhibidores tales como la cimetidina, quinidina, fluoxetina y paroxetina.

Bucindolol

El bucindolol *es un antagonista adrenérgico β no selectivo, con propiedades débiles de bloqueo adrenérgico α_1* de tercera generación.

El bucindolol aumenta la fracción de eyección sistólica del ventrículo izquierdo y disminuye la resistencia periférica, lo que reduce la poscarga. Incrementa el nivel plasmático de colesterol de HDL, pero no afecta los triglicéridos en plasma. Un gran ensayo clínico integral, el BEST (*β Blocker Evaluation of Survival Trial*), finalizó con anticipación porque no se pudo demostrar beneficio alguno en la supervivencia con el bucindolol *versus* placebo. Análisis posteriores han demostrado que los polimorfismos en los receptores β_1 y α_{2c} predicen el efecto del bucindolol para prevenir la fibrilación auricular de nueva aparición y las arritmias ventriculares (Cooper-DeHof y Johnson, 2016; O'Connor *et al.*, 2012).

Celiprolol

El celiprolol es un antagonista de los receptores β cardioselectivo de tercera generación. Tiene una baja solubilidad en lípidos y posee efectos vasodilatadores y broncodilatadores débiles, atribuidos a la actividad *parcial selectiva del agonista β_2* y, posiblemente, a los efectos relajantes similares a los de la papaverina sobre el músculo liso (incluidos los bronquiales). También se ha informado que *antagoniza la actividad de los receptores adrenérgicos α_2 periféricos, para promover la producción de NO e inhibir el estrés oxidativo*. Existe evidencia de actividad simpaticomimética intrínseca en los receptores β_2. El celiprolol carece de actividad estabilizadora de la membrana. Las débiles propiedades antagonistas de α_2 están presentes, pero no se consideran clínicamente significativas en dosis terapéuticas (Toda, 2003).

El celiprolol reduce la frecuencia cardiaca y la presión arterial y puede aumentar el periodo refractario funcional del nodo AV. La biodisponibilidad oral oscila entre 30 y 70%, y los niveles plasmáticos máximos se observan a las 2-4 h. Se excreta, en gran medida sin cambios, en la orina y las heces. El modo predominante de excreción es renal. El celiprolol se usa para el tratamiento de la hipertensión y la angina (Witchitz *et al.*, 2000).

Nebivolol

El nebivolol es un antagonista de los receptores adrenérgicos β_1 de tercera generación, de acción prolongada y altamente selectivo, que estimula la vasodilatación mediada por NO a través del agonismo de los receptores β_3 (Fongemia y Felix-Getzik, 2015). El nebivolol carece de efectos simpaticomiméticos intrínsecos, así como de actividad estabilizadora de la membrana y de propiedades de bloqueo de los receptores α_1.

Usos terapéuticos. El nebivolol está aprobado para el tratamiento de la hipertensión y tiene una utilidad potencial en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con arrastre de eyección reducida. El medicamento disminuye la presión arterial al reducir la resistencia vascular periférica, aumenta significativamente el volumen sistólico con la preservación del gasto cardiaco y mantiene el flujo sistémico y el flujo sanguíneo hacia los órganos blanco. El nebivolol también reduce el estrés oxidativo y puede tener efectos favorables, tanto en el metabolismo de los carbohidratos como de los lípidos. Estos beneficios también se observan en presencia de síndrome metabólico, que a menudo se acompaña de hipertensión (Ignarro, 2008).

ADME. El nebivolol se administra como un racemato que contiene cantidades iguales de los enantiómeros *d* y *l*. El isómero *d* es el componente de bloqueo β activo; el isómero *l* es responsable de mejorar la producción de NO.

El nebivolol sufre un metabolismo de primer paso extenso, principalmente por la enzima CYP2D6, produciendo una $t_{1/2}$ terminal cercana a 10 h. Los metabolitos activos (p. ej., el 4-OH nebivolol) contribuyen al efecto de bloqueo β del nebivolol. Los polimorfismos en el gen CYP2D6 afectan el metabolismo del nebivolol, pero no su eficacia, debido a la producción de metabolitos hidroxilados activos (Lefebvre *et al.*, 2007).

El nebivolol es lipofílico y la administración concomitante de clortalidona, hidroclorotiazida, teofilina o digoxina con el nebivolol puede reducir su grado de absorción. La acción vasodilatadora dependiente de NO del nebivolol y su alta selectividad por el receptor adrenérgico β_1 es probable que contribuyan a la eficacia del fármaco y tolerabilidad comparativa como agente antihipertensivo (p. ej., menos fatiga y disfunción sexual) (Moen y Wagstaff, 2006).

TABLA 12-5 Resumen de agonistas y antagonistas adrenérgicos

SUBCLASE	FÁRMACOS	ACCIONES FARMACOLÓGICAS PRINCIPALES PROMINENTES	APLICACIONES TERAPÉUTICAS	EFECTOS INDESEADOS	COMENTARIOS
Agonistas no selectivos de acción directa					
	Epinefrina (α_1, α_2, β_1, β_2, β_3)	↑ Frecuencia cardiaca; ↑ presión arterial; ↑ contractilidad; ↓ leve en PVR; ↑ gasto cardiaco; vasoconstricción (visceral); vasodilatación (músculo esquelético); ↑ glucosa en sangre y lactato	Glaucoma de ángulo abierto Con anestésicos locales para prolongar la acción Choque anafiláctico Bloqueo completo del corazón o paro cardiaco Broncodilatador en asma	Palpitación Arritmias cardiacas Hemorragia cerebral Dolor de cabeza Temblor Agitación	No se administra por vía oral Salva vidas en anafilaxis o paro cardiaco
	Norepinefrina (α_1, α_2, $\beta_1 >> \beta_2$)	↑ Presión arterial sistólica y diastólica; vasoconstricción; ↑ PVR; ↑ directo en la frecuencia y la contracción cardiacas; ↓ reflejo en la frecuencia cardiaca	Hipotensión	Similar a EPI Hipertensión	No se absorbe con administración oral
Agonistas de los receptores β					
No selectivos (β_1 + β_2)	Isoproterenol	↓ PVR; ↑gasto cardiaco; broncodilatación	Broncodilatador en asma Bloqueo total del corazón o paro cardiaco Choque	Palpitaciones Taquicardia Taquiarritmias Dolor de cabeza Piel enrojecida Isquemia cardiaca en pacientes con cardiopatía coronaria	Administración intravenosa Administrado por inhalación en asma
Selectividad por β_1	Dobutamina	↑ Contractilidad; ↑ leve en frecuencia cardiaca; ↑ conducción AV	Tratamiento a corto plazo de la descompensación cardiaca tras cirugía de pacientes con fallo cardiaco congestivo o infarto de miocardio	↑ Presión arterial y frecuencia cardiaca	Sólo por vía intravenosa Usar con precaución en pacientes con hipertensión o arritmia cardiaca
Selectividad por β_2 (acción intermedia)	Albuterol Bitolterol Fenoterol Isoetarina Levalbuterol Metaproterenol Pirbuterol Procaterol Terbutalina	Relajación de músculo liso bronquial Relajación de músculo liso uterino Activación de otros receptores β_2 tras administración sistémica	Broncodilatadores para tratamiento de asma y COPD Medicamentos de acción corta/intermedia para broncoespasmo agudo	Temblores de músculo esquelético Taquicardia y otros efectos cardiacos observados tras la administración sistémica (mucho menores si se aplica por inhalación)	Usar con precaución en pacientes con enfermedad cardiovascular (se reduce con la administración por inhalación) Efectos colaterales mínimos

(*continúa*)

TABLA 12-5 Resumen de agonistas y antagonistas adrenérgicos (*continuación*)

SUBCLASE	FÁRMACOS	ACCIONES FARMACOLÓGICAS PRINCIPALES PROMINENTES	APLICACIONES TERAPÉUTICAS	EFECTOS INDESEADOS	COMENTARIOS
(Acción prolongada)	Formoterol Salmeterol Arformoterol Carniterol Indacaterol Ritodrina	Relajación de músculo liso bronquial Relajación de músculo liso uterino	Broncodilatadores para tratamiento de COPD Mejor opción para profilaxis debido a acción a largo plazo Ritodrina, para detener parto prematuro	Contraindicado en asma	Acción prolongada lo vuelven idóneo para profilaxis
Agonistas de los receptores α					
Selectividad por α_1	Metoxamina Fenilefrina Mefentermina Metaraminol Midodrina	Vasoconstricción	Congestión nasal (se usa en forma tópica) Hipotensión postural	Hipertensión Bradicardia refleja Boca seca, sedación, hipertensión de rebote por retirada abrupta	Mefentermina y metaraminol también actúan indirectamente para liberar NE Midodrina, un profármaco que se activa *in vivo*
Selectividad por α_2	Clonidina Apraclonidina Guanfacina Guanabenz Brimonidina Metildopa α	↓ Flujo de salida simpática del cerebro a la periferia que causa ↓ PVR y presión arterial ↓ Liberación de transmisores simpáticos desencadenada por corriente nerviosa ↓ Producción de humor acuoso	Terapia coadyuvante en el tratamiento de choque Hipertensión Reducir la respuesta simpática a supresión de narcóticos, alcohol y tabaco Glaucoma		Apraclonidina y brimonidina usados en forma tópica para glaucoma e hipertensión ocular Metildopa es convertida en el CNS a α-metilo NE, un agonista efectivo de α_2
Acción indirecta	Anfetamina Metanfetamina Metilfenidato (libera NE periféricamente; NE, DA, 5HT centralmente)	Estimulación del CNS ↑ Presión arterial Estimulación del miocardio	Tratamiento de ADHD Narcolepsia Obesidad (rara vez)	Agitación Temblor Insomnio Ansiedad Taquicardia Hipertensión Arritmias cardiacas	Fármacos regulados por inciso II Ocurre acentuada tolerancia El uso crónico lleva a la dependencia Puede causar accidente cerebrovascular hemorrágico en pacientes con enfermedad subyacente El uso a largo plazo puede causar esquizofrenia paranoide
Acción mixta	Dopamina (α_1, α_2, β_1, D_1; libera NE)	Vasodilatación (lechos coronario, renal y mesentérico) ↑ Frecuencia de filtrado glomerular y natriuresis ↑ Frecuencia cardiaca y contractilidad ↑ Presión arterial sistólica	Choque cardiogénico Insuficiencia cardiaca congestiva Tratamiento de insuficiencia renal aguda	Dosis altas ocasionan vasoconstricción Agitación	Importante por su capacidad de mantener el flujo sanguíneo renal Se administra por vía intravenosa
	Efedrina (α_1, α_2, β_1, β_2; libera NE)	Similar a la epinefrina, pero más larga duración Estimulación del CNS	Broncodilatador para el tratamiento del asma Congestión nasal Tratamiento de hipotensión y de choque	Temblor Insomnio Ansiedad Taquicardia Hipertensión	Se administra por todas las vías No se usa comúnmente

Bloqueadores α					
No selectivos (bloqueadores α clásicos)	PBZ Fentolamina Tolazolina	↓ PVR y tensión arterial Venodilatación	Tratamiento de exceso de catecolamina (p.ej., feocromocitoma)	Hipotensión postural Incapacidad de eyacular	Estimulación cardiaca debida a iniciación de reflejos y liberación incrementada de NE por medio del bloqueo de los receptores α_2 PBZ produce bloqueo duradero de los receptores α, puede bloquear la captación neuronal y extraneuronal de aminas
Selectividad por α_1	Prazosina Terazosina Doxazosina Trimazosina Alfuzosina Tamsulosina Silodosina	↓ PVR y presión arterial Relaja músculos lisos en el cuello de la vejiga urinaria y la próstata	Hipertensión primaria Aumento de flujo de orina en BPH	Hipotensión postural cuando se establece la terapia	La prazosina y quinazolinas asociadas muestran selectividad por receptores α_1 La tamsulosina tiene selectividad moderada para receptores α_{1A}
Bloqueadores β					
No selectivos (primera generación)	Nadolol Penbutolol Pindolol Propranolol Timolol	↓ Frecuencia cardiaca ↓ Contractilidad ↓Gasto cardiaco Conducción lenta en aurículas y nodo AV ↑ Periodo refractario, nodo AV Broncoconstricción Hipoglucemia prolongada ↓ Ácidos grasos libres en plasma ↓ Colesterol de HDL ↑ Colesterol de LDL y triglicéridos Hipocaliemia	Angina de pecho Hipertensión Arritmias cardiacas Insuficiencia cardiaca congestiva Feocromocitoma Glaucoma Miocardiopatía obstructiva hipertrófica Hipertiroidismo Profilaxis de migraña Síntomas agudos de pánico Cese de abuso de sustancias Sangramiento de várices en hipertensión portal	Bradicardia Inotropismo negativo ↓ Gasto cardiaco Bradiarritmias ↓ Conducción AV Broncoconstricción Fatiga Perturbaciones del sueño (insomnio, pesadillas) Prolongación de hipoglucemia Disfunción sexual en hombres Interacción con medicamentos	Los efectos dependen del tono simpático suprarrenal Broncoconstricción (no usar en asma y COPD) Hipoglucemia (aspecto preocupante en hipoglucémicos y diabéticos) Efecto estabilizador de membrana (propranolol y betaxolol) ISA (fuerte para el pindolol; débil para penbutolol, carteolol y betaxolol)
β_1 selectivos (segunda generación)	Acebutolol Atenolol Bisoprolol Betaxolol Esmolol Metoprolol	Similar al anterior pero con menos efectos adversos en constricción bronquial	Similar al anterior	Similar al anterior	Los efectos dependen del tono simpático suprarrenal El efecto de broncoconstricción es menor que para agentes no específicos, pero se debe usar sólo con gran precaución en asma y COPD
Vasodilatadores no selectivos (tercera generación)	Carteolol Carvedilol Bucindolol Labetalol	Véase el texto. Estos agentes afectan múltiples tipos de receptor y vías de señalización. Ellos se usan para tratar la hipertensión; el carvedilol también se usa para tratar el paro cardiaco. Los efectos y las aplicaciones generalmente se parecen a los de otro bloqueadores β con algunas propiedades de bloqueadores: • bloqueo de receptor adrenérgico $_1$ (labetalol, carvedilol, bucindolol) • producción aumentada de NO (celiprolol, nebivolol, carteolol) • propiedades de agonistas β_2 (celiprolol, carteolol) • bloqueo de entrada de Ca^{2+} (carvedilol) • acción antioxidante (carvedilol)			Vasodilatación vista en fármacos de tercera generación; mecanismos múltiples (véase figura 12–4) ISA débil para labetalol Polimorfismos de receptor afectan la respuesta a las propiedades antiarrítmicas del bucindolol
Vasodilatadores β_1 selectivos (3a generación)	Celiprolol Nebivolol				

Bibliografía

Abdelghany O. Arformoterol: the first nebulized long-acting beta$_2$-adrenergic agonist. *Formulary* **2007**;*42*:99–109.

Altschuld RA, Billman GE. β_2-Adrenoceptors and ventricular fibrillation. *Pharmacol Ther* **2000**;*88*:1–14.

Allwood MJ, *et al.* Peripheral vascular effects of noradrenaline, isopropylnoradrenaline, and dopamine. *Br Med Bull* **1963**;*19*:132–136.

Arch JRS. Challenges in β_3-adrenoceptor agonist drug development. *Ther Adv Endocrinol Metab* **2011**;*2*:59–64.

Beduschi MC, *et al.* α-Blockade therapy for benign prostatic hyperplasia: from a nonselective to a more selective α_{1A}-adrenergic antagonist. *Urology* **1998**;*51*:861–872.

Berkowitz DE, *et al.* Distribution of beta 3-adrenoceptor mRNA in human tissues. *Eur J Pharmacol* **1995**;*289*:223–228.

Black SW, *et al.* Challenges in the development of therapeutics for narcolepsy. *Prog Neurobiol* **2015**;pii:S0301-0082(15)30023-X. doi:10.1016/j.pneurobio.2015.12.002.

Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. *Digestion* **1998**;*59*: 547–555.

Breslow MJ, Ligier B. Hyperadrenergic states. *Crit Care Med* **1991**;*19*: 1566–1579.

Brodde OE, Michel MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* **1999**;*51*:651–690.

Cheng J, *et al.* Carvedilol: molecular and cellular basis for its multifaceted therapeutic potential. *Cardiovasc Drug Rev* **2001**;*19*:152–171.

Childress AC y Berry, SA. Pharmacotherapy of attention-deficit hyperactivity in adolescents. *Drugs* **2012**;*72*:309–325.

Cleland JG. β-Blockers for heart failure: why, which, when, and where. *Med Clin North Am* **2003**;*87*:339–371.

Cooper-DeHof RM, Johnson JJ. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches. *Nat Rev Nephrol* **2016**; *12*:110–122.

Cypess AM, *et al.* Activation of human brown adipose tissue by a β_3-adrenergic receptor agonist. *Cell Metab* **2015**;*21*:33–38.

Dandona P, *et al.* Antioxidant activity of carvedilol in cardiovascular disease. *J Hypertension* **2007**;*25*:731–741.

Deano R, Sorrentino M. Lipid effects of antihypertensive medications. *Curr Atheroscler Rep* **2012**;*14*:70–77.

Delano FA, *et al.* Pancreatic digestive enzyme blockade in the intestine increases survival after experimental shock. *Sci Transl Med* **2013**;*5*:169ra11.

DiBari M, *et al.* β-Blockers after acute myocardial infarction in elderly patients with diabetes mellitus: time to reassess. *Drugs Aging* **2003**;*20*: 13–22.

DiNicolantonio JJ, *et al.* β-Blockers in hypertension diabetes, heart failure and acute myocardial infarction. A review of the literature. *Open Heart* **2015**;*2*:e000230.

Drazen JM, O'Byrne PM. Risks of long acting beta-agonists in achieving asthma control. *N Engl J Med* **2009**;*360*:1671–1672.

Dunne F, *et al.* β-Blockers in the management of hypertension in patients with type 2 diabetes mellitus: is there a role? *Drugs* **2001**;*61*: 428–435.

Emorine LJ, *et al.* Molecular characterization of the human B_3 adrenergic receptor. *Science* **1989**;*245*:1118–1121.

Fanta CH. Asthma. *N Engl J Med* **2009**;*360*:1002–1014.

FDA. Full prescribing information, sodium oxybate. [Internet]. **2012** [citado 29 Nov 2016]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/021196s013lbl.pdf.

Fitton A, Benfild P. Dopexamine hydrochloride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in acute cardiac insufficiency. *Drugs* **1990**;*39*:308–330.

Fleckenstein A. New insights into the mechanism of actions of amphetamines. *Annu Rev Pharmacol* **2007**;*47*:691–698.

Fongemie J, Felix-Getzik E. A review of nebivolol pharmacology and clinical evidence. *Drugs* **2015**;*75*:1349–1371. doi:1011007/s40265-015-0435-5.

Garnock-Jones KP. Esmolol. A review of its use in the short-term treatment of tachyarrhythmias and the short-term control of tachycardia and hypertension. *Drugs* **2012**;*72*:109–132.

Goldsmith DR, Keating GM. Budesonide/fomoterol: a review of its use in asthma. *Drugs* **2004**;*64*:1597–1618.

Hiratzka LF, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. *Circulation* **2010**;*121*:e266–e369. [Internet]. [citado 26 Jun 2017]. Disponible en: doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181d4739e.

Ignarro LJ. Different pharmacological properties of two enantiomers in a unique β-blocker, nebivolol. *Cardiovasc Ther* **2008**;*26*:115–134.

Ishii Y, *et al.* Drug interaction between cimetidine and timolol ophthalmic solution: effect on heart rate and intraocular pressure in healthy Japanese volunteers. *J Clin Pharmacol* **2000**;*40*:193–199.

Keating GM. Droxidopa: a review of its use in symptomatic neurogenic orthostatic hypotension. *Adis Drug Evaluation* **2014**;*10*:1007/S40265-019-0342. *Drugs* 2015;75:197–206.

Keating GM, Jarvis B. Carvedilol: a review of its use in chronic heart failure. *Drugs* **2003**;*63*:1697–1741.

Kenny B, *et al.* Evaluation of the pharmacological selectivity profile of α_1 adrenoceptor antagonists at prostatic α_1 adrenoceptors: binding, functional and in vivo studies. *Br J Pharmacol* **1996**;*118*:871–878.

Kyprianou N. Doxazosin and terazosin suppress prostate growth by inducing apoptosis. Clinical significance. *J Urol* **2003**;*169*:1520–1525.

Lefebvre J, *et al.* The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension. *Br J Clin Pharmacol* **2007**;*63*:575–582.

LePor H, *et al.* The efficacy of terazosin, finasteride, or both in benign prostatic hyperplasia. *N Eng J Med* **1996**;*335*:533–539.

Lowry JA, Brown JT. Significance of the imidazoline receptors in toxicology. *J Clin Toxicol* **2014**;*52*:454–469.

Man in't Veld AJ, *et al.* Do β blockers really increase peripheral vascular resistance? Review of the literature and new observations under basal conditions. *Am J Hypertens* **1988**;*1*:91–96.

Marik PE, Iglesias J. Low-dose dopamine does not prevent acute renal failure in patients with septic shock and oliguria. NORASEPT II Study Investigators. *Am J Med* **1999**;*107*:387–390.

Matera MG, Cazzola M. Ultra-long acting β_2-adrenoceptor agonist. An emerging therapeutic option for asthma and COPD. *Drugs* **2007**;*67*: 503–515.

May, DE, Kratochvil, CJ. Attention deficit hyperactivity disorder: recent advances in pediatric pharmacotherapy. *Drugs* **2010**;*70*:15–40.

McClellan KJ, *et al.* Midodrine. A review of its therapeutic use in the management of orthostatic hypotension. *Drugs Aging* **1998**;*12*:76–86.

McConnell JD, *et al.* The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* **2003**;*349*:2387–2398.

McGavin JK, Keating GM. Bisoprolol. A review of its use in chronic heart failure. *Drugs* **2002**;*62*:2677–2696.

Michel MC. How β_3-adrenoceptor-selective is mirabegron? *Br J Pharmacol* **2016**;*173*:429–430.

Michel MC, Vrydag W. α_1-, α_2- and β-Adrenoceptors in the urinary bladder urethra and prostate. *Br J Pharmacolol* **2006**;*147*:S88–S119.

Mimran A, Ducailar G. Systemic and regional hemodynamic profile of diuretics and α- and β-blockers. A review comparing acute and chronic effects. *Drugs* **1988**;*35*:suppl 6:60–69.

Moen MD, Wagstaf AJ. Nebivolol: a review of its use in the management of hypertension and chronic heart failure. *Drugs* **2006**;*66*:1389–1409.

Moniotte S, *et al.* Upregulation of β_3-adrenoceptors and altered contractile response to inotropic amines in human failing myocardium. *Circulation* **2001**;*103*:1649–1655.

Morimoto A, *et al.* Endogenous β_3-adrenoceptor activation contributes to left ventricular and cardiomyocyte dysfunction in heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2004**;*286*:H2425–H2433.

Murphy MB, *et al.* Fenoldopam: a selective peripheral dopamine receptor agonist for the treatment of severe hypertension. *N Engl J Med* **2001**;*345*:1548–1557.

Nikolic K, Agbaba D. Imidazoline antihypertensive drugs: selective I(1)-imidazoline receptors activation. *Cardiovasc Ther* **2012**;*30*:209–216.

O'Connor CM, *et al.* Combinatorial pharmacogenetic interactions of bucindolol and β1, α2C adrenergic receptor polymorphisms. *PLoS One* **2012**;7:e44324. [Internet]. [citado 27 Jun 2017]. Disponible en: doi.org/10.1371/journal.pone.0044324.

Poole-Wilson PA, *et al.* Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol or Metoprolol European Trial (COMET): randomized controlled trial. *Lancet* **2003**;*362*:7–13.

Redington AE. Step one for asthma treatment: β_2-agonists or inhaled corticosteroids? *Drugs* **2001**;*61*:1231–1238.

Ripley TL, Saseen JJ. β Blockers: a review of their pharmacological and physiological diversity. *Ann Pharmacother* **2014**;*48*:723–733.

Salpeter SR, *et al.* Cardioselective beta-blockers for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2005**;(*4*):CD003566.

Schmid-Schoenbein G, Hugli T. A new hypothesis for microvascular inflammation in shock and multiorgan failure: self-digestion by pancreatic enzymes. *Microcirculation* **2005**;*12*:71–82.

Simon T, *et al.* Bisoprolol dose-response relationship in patients with congestive heart failure: a subgroups analysis in the cardiac insufficiency bisoprolol study (CIBIS II). *Eur Heart J* **2003**;*24*:552–559.

Sitte HH, Freissmuth M. Amphetamines, new psychoactive drugs, and the monoamine transporter cycle. *Trends Pharmacol Sci* **2015**;*36*: 41–50.

Starke K, *et al.* Modulation of neurotransmitter release by presynaptic autoreceptors. *Physiol Rev* **1989**;*69*:864–989.
Suissa S, Ernst P. Optical illusions from visual data analysis: example of the New Zealand asthma mortality epidemic. *J Clin Epidemiol* **1997**;*50*: 1079–1088.
Swanson JM, Volkow ND. Serum and brain concentrations of methylphenidate: implications for use and abuse. *Neurosci Biobehav Rev* **2003**;*27*:615–621.
Tam SW, *et al.* Yohimbine: a clinical review. *Pharmacol Ther* **2001**;*91*: 215–243.
Thompson PL. Should β-blockers still be routine after myocardial infarction? *Curr Opin Cardiol* **2013**;*28*:399–404.
Toda N. Vasodilating β-adrenoceptor blockers as cardiovascular therapeutics. *Pharmacol Ther* **2003**;*100*:215–234.
Varon J. Treatment of acute severe hypertension: current and newer agents. *Drugs* **2008**;*68*:283–297.
Walle T, *et al.* Stereoselective delivery and actions of β receptor antagonists. *Biochem Pharmacol* **1988**;*37*:115–124.
Witchitz S, *et al.* Treatment of heart failure with celiprolol, a cardioselective β blocker with β-2 agonist vasodilator properties. The CELICARD Group. *Am J Cardiol* **2000**;*85*:1467–1471.
Wuttke H, *et al.* Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects. *Clin Pharmacol Thr* **2002**;*72*:429–437.
Zepeda RJ, *et al.* Carvedilol and nebivolol on oxidative stress-related parameters and endothelial function in patients with essential hypertension. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **2012**;*111*:309–316.

Capítulo 13

5-hidroxitriptamina (serotonina) y dopamina

David R. Sibley, Lisa A. Hazelwood y Susan G. Amara

INTRODUCCIÓN

5-HIDROXITRIPTAMINA
- Síntesis y metabolismo de la 5HT
- Vías de proyección serotonérgica en el cerebro
- Los receptores de 5HT

ACCIONES DE LA 5HT EN LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS
- Plaquetas
- Sistema cardiovascular
- Tracto gastrointestinal
- Inflamación
- CNS (sistema nervioso central)
- Ciclo de sueño-vigilia
- Agresión e impulsividad
- Apetito y obesidad

FÁRMACOS QUE AFECTAN LA SEÑALIZACIÓN DE LA 5HT
- Agonistas del receptor de la $5HT_{1B/1D}$: los triptanos
- Los alcaloides ergot
- Agonistas parciales del receptor de la serotonina, SSRI y MSAA
- Manipulación clínica de los niveles de 5HT: síndrome de la serotonina

DOPAMINA
- Síntesis y metabolismo
- Receptores de dopamina
- El transportador de dopamina

ACCIÓN DE LA DOPAMINA EN LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS
- Corazón y vasculatura
- Riñón
- Glándula hipofisaria
- Liberación de catecolamina
- CNS

FÁRMACOS QUE AFECTAN LA SEÑALIZACIÓN DE LA DOPAMINA
- Agonistas del receptor de dopamina
- Antagonistas del receptor de dopamina

Introducción

La 5-hidroxitriptamina (5HT, serotonina) y la dopamina (DA) son neurotransmisores en el CNS y también tienen acciones periféricas prominentes. La 5HT se encuentra en altas concentraciones en las células enterocromafines de todo el tracto GI, en gránulos de almacenamiento en las plaquetas, y en todo el CNS. Las mayores concentraciones de DA se observan en el cerebro. Los almacenamientos de DA también están presentes periféricamente en la médula suprarrenal, en los plexos del GI y en el sistema nervioso entérico. Mediante los análisis estructurales y farmacológicos se han delineado 14 subtipos de receptores de 5HT y cinco subtipos de receptores de DA. La identificación de subtipos de receptores individuales ha permitido el desarrollo de fármacos selectivos de subtipo y la elucidación de las acciones de estos neurotransmisores a nivel molecular. Cada vez más, los objetivos terapéuticos se logran mediante el uso de medicamentos dirigidos selectivamente a uno o más de los subtipos de receptores de 5HT o DA, o que actúan sobre una combinación de ambos receptores de 5HT y DA.

5-hidroxitriptamina

En la década de 1930, Erspamer comenzó a estudiar la distribución de las células enterocromafines que se teñían con un reactivo para indol. Las mayores concentraciones de estas células se observaban en la mucosa GI, seguido de las plaquetas y el CNS. Poco después, Page *et al*. aislaron y caracterizaron químicamente una sustancia vasoconstrictora liberada de las plaquetas en la coagulación de la sangre. Esta sustancia, llamada serotonina, demostró ser idéntica al indol aislado por Erspamer. El posterior descubrimiento de las rutas biosintéticas y degradativas de la 5HT y la presentación clínica de pacientes con tumores carcinoides de células enterocromafines intestinales estimuló el interés en la 5HT. A mediados de la década de 1950, el descubrimiento de que el comportamiento pronunciado de los efectos de la reserpina se acompaña de una disminución profunda de la 5HT en el cerebro dio lugar a la propuesta de que la serotonina puede funcionar como un neurotransmisor en el CNS de los mamíferos. Numerosos congéneres sintéticos o naturales de 5HT tienen actividad farmacológica (véase figura 13-2 para estructuras químicas). Muchas de las indolaminas *N* y *O*-metiladas, como la *N,N*-dimetiltriptamina, son alucinógenas. Otro pariente cercano de la 5HT, la melatonina (5-metoxi-*N*-acetiltriptamina), está formada por *N*-acetilación y *O*-metilación secuenciales (figura 13-1). La melatonina, no confundirla con el pigmento melanina, es la principal indolamina en la glándula pineal, donde desempeña un papel en la regulación de los ritmos circadianos para el tratamiento del desfase del horario por la realización de viajes de larga distancia a través de varios husos horarios y otras alteraciones del sueño, como el insomnio. En ese sentido, la melatonina podría considerarse un pigmento de la imaginación.

Síntesis y metabolismo de la 5HT

La síntesis de la 5HT se realiza por una vía de dos pasos del aminoácido esencial triptófano (figura 13-2). El triptófano es transportado activamente en el cerebro por la LAT1, una proteína transportadora heteromérica que también transporta otros grandes aminoácidos neutros y de cadena ramificada y algunas drogas. Los niveles de triptófano en el cerebro están influidos no sólo por su concentración plasmática sino también por las concentraciones plasmáticas de otros aminoácidos que compiten por el transportador. La TPH, una oxidasa de función mixta que para su actividad requiere O_2 molecular y un cofactor de pteridina reducido, es la enzima limitante del ritmo en la vía sintética. La TPH2, una isoforma cerebroespecífica de la TPH, es totalmente responsable de la síntesis de la 5HT del cerebro.

La TPH del cerebro generalmente no está saturada de sustrato; en consecuencia, la concentración de triptófano en el cerebro influye en la síntesis de la 5HT.

El L-5-hidroxitriptófano se convierte en 5HT por AADC; la AADC se encuentra muy distribuida y tiene amplia especificidad de sustrato. El producto sintetizado, la 5HT, es acumulado en gránulos secretores por VMAT2, que puede ser inhibido selectivamente por la reserpina, agotando así las reservas vesiculares de transmisores de monoamina.

En función de su capacidad para agotar la NE o la DA, la reserpina fue utilizada alguna vez como agente antihipertensivo y antipsicótico. La 5HT vesicular almacenada es liberada por exocitosis a partir de las neuronas serotonérgicas en respuesta a un potencial de acción. En el sistema nervioso, la acción de la 5HT liberada se termina a través de la captación neuronal por un SERT específico, localizado en la membrana de terminales de axones serotonérgicos y en las membranas de las plaquetas.

Abreviaturas

AADC: (*aromatic L-amino acid decarboxylase*) Descarboxilasa aromática de L-aminoácido
AC: (*adenylyl cyclase*) Adenililciclasa
ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ADD: (*attention-deficit disorder*) Trastorno por déficit de atención
ADHD: (*attention-deficit/hyperactivity disorder*) Trastorno por déficit de atención/hiperactividad
ALDH: (*aldehyde dehydrogenase*) Deshidrogenasa de aldehído
BBB: (*blood-brain barrier*) Barrera hematoencefálica
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COMT: (*catechol-O-methyltransferase*) Catecol-*O*-metiltransferasa
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAG: (*diacylglycerol*) Diacilglicerol
DAT: (*dopamine transporter*) Transportador de dopamina
L-dopa: (*3,4-dihydroxyphenylalanine*) 3,4-dihidroxifenilalanina
DOPAC: (*3,4-dihydroxyphenylacetic acid*) Ácido 3,4-dihidroxifenilacético
ENT: (*equilibrative nucleoside transporter*) Transportador de nucleósido equilibrado
EPI: (*epinephrine*) Epinefrina
EPS: (*extrapyramidal symptoms*) Síntomas extrapiramidales
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Drogas
FSIAD: (*female sexual interest/arousal disorder*) Trastorno de interés/excitación sexual femenina
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*protein–coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
GSK-3: (*glycogen synthase kinase 3*) Sintasa cinasa 3 de glucógeno
5-HIAA: (*5-hydroxyindole acetic acid*) Ácido acético de 5-hidroxiindol
HSDD: (*hypoactive sexual desire disorder*) Trastorno de deseo sexual hipoactivo
5HT: (*5-hydroxytryptamine, serotonin*) 5-hidroxitriptamina, serotonina
HVA: (*homovanillic acid*) Ácido homovanílico
LAT1: (*l-type amino acid transporter 1*) Transportador 1 de aminoácidos tipo l
LSD: (*lysergic acid diethylamide*) Dietilamida del ácido lisérgico
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MPP +: (*1-methyl-4-phenylpyridinium*) 1-metil-4-fenilpiridinio
MPTP: (*1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*) 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
MSAA: (*multifunctional serotonin agonist and antagonist*) Agonista y antagonista de la serotonina multifuncional
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NET: (*norepinephrine transporter*) Transportador de norepinefrina
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NSS: (*neurotransmitter–sodium symporter*) Neurotransmisor-simporter de sodio
OCT: (*organic cation transporter*) Transportador de cationes orgánicos
6-OHDA: (*6-hydroxydopamine*) 6-hidroxidopamina
PCPA: (*para-chlorophenylalanine*) Para-clorofenilalanina
PD: (*Parkinson disease*) Enfermedad de Parkinson
PFC: (*prefrontal cortex*) Corteza prefrontal
PH: (*phenylalanine hydroxylase*) Hidroxilasa de fenilalanina
PKC: (*protein kinase C*) Proteína cinasa C
PL_: (*phospholipase_, as in PLC*) Fosfolipasa_, como en PLC
RLS: (*restless leg síndrome*) Síndrome de piernas inquietas
SERT: (*serotonin transporter*) Transportador de serotonina
SNRI: (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) Inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
TAAR1: (*trace amine-associated receptor 1*) Receptor 1 asociado a trazas de aminas
TCA: (*tricyclic antidepressant*) Antidepresivo tricíclico
TH: (*tyrosine hydroxylase*) Hidroxilasa de tirosina
TPH: (*tryptophan hydroxylase*) Hidroxilasa de triptófano
VMAT2: (*vesicular monoamine transporter*) Transportador de monoaminas vesiculares
VNTR: (*variable number of tandem repeats*) Número variable de repeticiones en tándem

Este sistema de captación es el medio por el cual las plaquetas adquieren 5HT porque carecen de las enzimas requeridas para la síntesis de 5HT. El SERT se diferencia del VMAT2, que concentra aminas en las vesículas de almacenamiento intracelular y es un transportador de amina no específico. SERT, el transportador de 5HT o sistema de recaptación es específico (véase el análisis que sigue) y puede ser inhibido por los SSRI que se usan para tratar la depresión y otros trastornos del estado de ánimo.

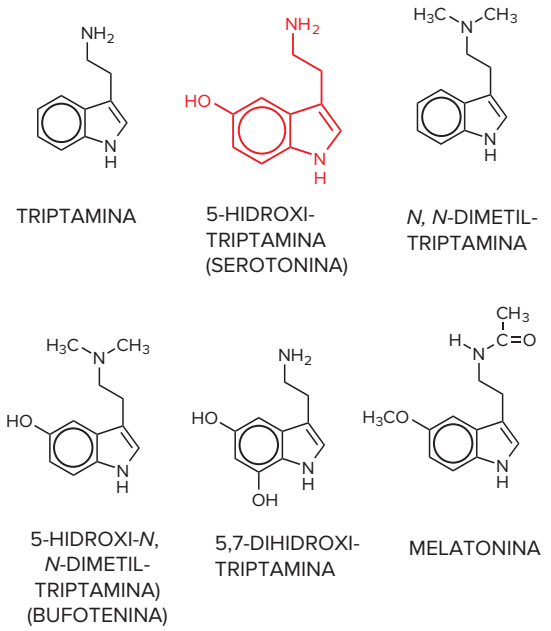


Figura 13-1 *Estructuras de indolalquilaminas representativas.*

La ruta principal del metabolismo de la 5HT implica la desaminación oxidativa por MAO; el aldehído intermedio así formado es convertido en 5-HIAA por la deshidrogenasa de aldehído (véase figura 13-2). Una ruta alternativa, la reducción del acetaldehído a un alcohol, 5-hidroxitriptofol, es normalmente insignificante. El 5-HIAA es transportado activamente fuera del cerebro por un proceso que es sensible al inhibidor de transporte inespecífico probenecid.

El 5-HIAA del cerebro y sitios periféricos de almacenamiento y metabolismo de la 5HT se excreta en la orina junto con pequeñas cantidades de sulfato de 5-hidroxitriptofol o conjugados de glucurónidos.

De las dos isoformas de MAO (véase capítulo 8), la MAO-A metaboliza preferentemente la 5HT y la NE. Los inhibidores selectivos de MAO-A aumentan las reservas de 5HT y NE y constituyen agentes antidepresivos de primera generación (capítulo 15). La MAO-B prefiere la β-feniletilamina y bencilamina como sustratos; la selegilina a dosis baja es un inhibidor relativamente selectivo de la MAO-B. La DA y la triptamina son igualmente bien metabolizadas por ambas isoformas. Las neuronas contienen las dos isoformas de MAO, localizadas principalmente en la membrana externa de las mitocondrias. La MAO-B es la principal isoforma en las plaquetas, las cuales contienen grandes cantidades de 5HT.

Vías de proyección serotonérgica en el cerebro

En el CNS, la 5HT es sintetizada casi en su totalidad por las células ubicadas en los núcleos de rafe en el tallo cerebral. Estas neuronas exhiben proyecciones extensas a lo largo del cerebro y la médula espinal. Estas proyecciones son tan extensas que se ha planteado la hipótesis de que cada neurona en el cerebro puede estar en contacto sináptico con una fibra de proyección serotonérgica (figura 13-3).

En la figura 13-4 se muestra un modelo de una sinapsis serotonérgica. La 5HT liberada de la terminal nerviosa activa los receptores postsinápticos específicos de la célula, que conducen a la transducción de señales. Los receptores presinápticos de 5HT también están presentes en la terminal nerviosa donde pueden actuar para modular la liberación de 5HT.

La recaptación de 5HT por el transportador de 5HT es el principal mecanismo para la terminación de la acción de 5HT y permite el reembalaje vesicular del transmisor o el metabolismo.

Los receptores de 5HT

Múltiples subtipos de receptores de 5HT median la gran variedad de efectos fisiológicos de la serotonina y comprenden la mayor familia de receptor-neurotransmisores conocida (Hoyer *et al.*, 1994). Los subtipos de receptores 5HT se expresan en patrones distintos pero a menudo superpuestos y están acoplados a diferentes mecanismos de señalización transmembrana (tabla 13-1). Todos los subtipos de receptores de la 5HT

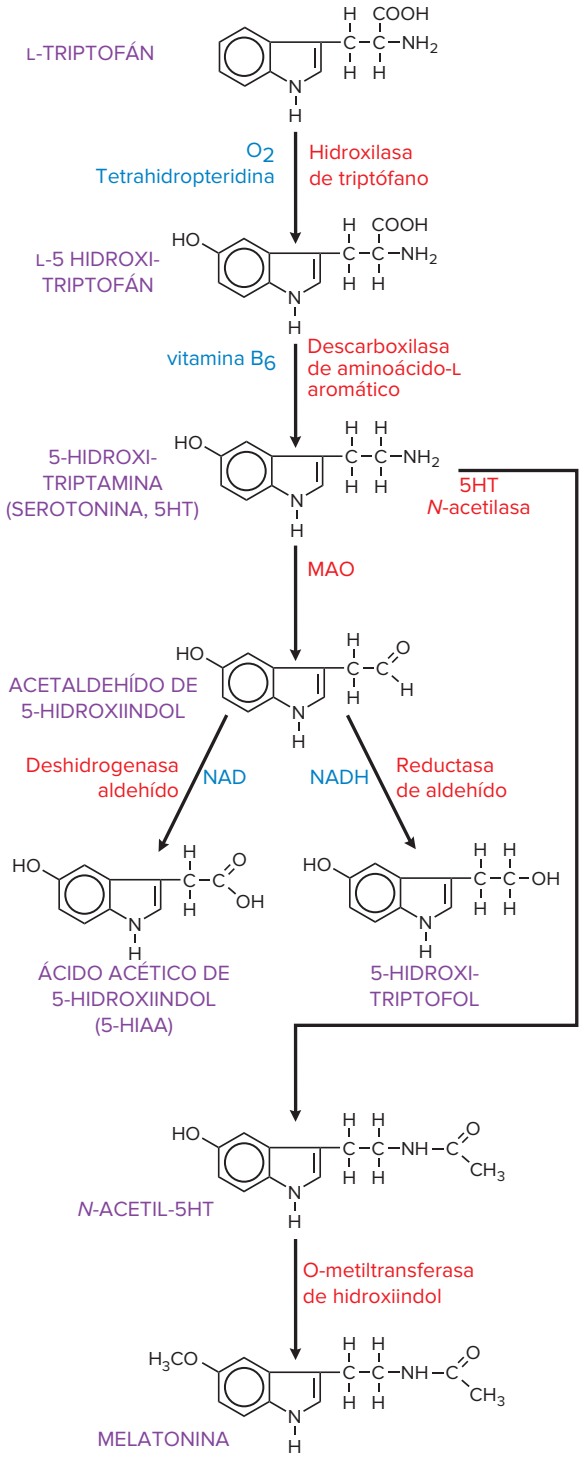


Figura 13-2 *Síntesis e inactivación de la serotonina.* Las enzimas son identificadas en letras rojas, y los cofactores en azul.

son GPCR, con la excepción del receptor $5HT_3$, que es un canal iónico controlado por ligando (véanse las figuras 3-11 y 11-1).

La subfamilia del receptor $5HT_1$

- La familia de receptores $5HT_1$ comprende cinco miembros, todos los cuales se acoplan referentemente con $G_{i/0}$ e inhiben la adenililciclasa. También se sabe que los receptores $5HT_1$ modulan los canales K^+ y Ca^{2+}.
- Los receptores $5HT_{1A}$ y $5HT_{1B/1D}$ actúan todos como autorreceptores, ya sea en los cuerpos celulares ($5HT_{1A}$) o en los terminales axónicos ($5HT_{1B/1D}$) (figura 13-5). Los triptanos antimigrañosos son antagonistas de $5HT_{1B/1D}$ (véase análisis posterior).
- En la literatura temprana, el receptor $5HT_{2c}$ (véase la sección siguiente) era considerado como el receptor $5HT_{1C}$. Para evitar confusiones, ya no se emplea el nombre $5HT_{1C}$ (Hoyer *et al.*, 1994).
- Los receptores $5HT_{1D}$, expresados abundantemente en la sustancia negra y los ganglios basales, también regulan la velocidad de disparo de las células que contienen DA y la liberación de DA en las terminales axonales.
- En la actualidad, no se tiene claridad en cuanto a las funciones fisiológicas precisas de los receptores $5HT_{1E}$ y $5HT_{1F}$.

La subfamilia del receptor $5HT_2$

- Los tres subtipos de receptores $5HT_2$ se unen a proteínas G_q/G_{11} y activan las vías PLC-DAG/IP_3 -Ca^{2+}-PKC (tabla 13-1). El $5HT_{2A}$ y los receptores $5HT_{2C}$ también activan la fosfolipasa A_2, promoviendo la liberación de ácido araquidónico.
- Los receptores $5HT_{2A}$ están ampliamente distribuidos en el CNS, principalmente en áreas terminales serotonérgicas. Se observan altas densidades en varias estructuras cerebrales, incluida la corteza prefrontal, parietal y somatosensorial, así como en las plaquetas de la sangre y las células del músculo liso. Muchas drogas antipsicóticas inhiben los receptores $5HT_{2A}$.
- El receptor $5HT_{2C}$ es el único GPCR que está regulado por la edición de ARN. Se generan múltiples isoformas del receptor $5HT_{2C}$ mediante la edición de ARN; las isoformas editadas extensamente tienen eficiencias de acoplamiento de proteína G modificadas (Burns *et al.*, 1997). El receptor $5HT_{2C}$ ha sido implicado en el control de la producción de CSF y en el comportamiento y estado de ánimo de la alimentación.

Receptores $5HT_3$

- El receptor $5HT_3$ es el único receptor neurotransmisor de monoamina que funciona como un canal iónico controlado por ligando.
- El receptor funcional $5HT_3$ forma complejos pentaméricos compuestos por tres subunidades distintas; la activación de estos canales controlados por ligandos provoca una despolarización rápidamente desensibilizante, mediada por la puerta de cationes.
- Los receptores $5HT_3$ están ubicados en las terminales parasimpáticas del tracto GI, incluidas los aferentes vagales y asplácnicos. En el CNS, se produce una alta densidad de receptores $5HT_3$ en el núcleo del tracto solitario y el área postrema. Los receptores $5HT_3$ tanto en el tracto GI como en el CNS participan en la respuesta emética, proporcionando una base para la propiedad antiemética de los antagonistas del receptor $5HT_3$ aprobados por la FDA, incluidos el ondansetrón y el dolasetrón.

Receptores $5HT_4$

- El subtipo de receptor $5HT_4$ se acopla a G_s para activar la CA y aumentar la producción de cAMP.
- En el CNS, los receptores $5H_{T4}$ se encuentran en las neuronas de los colículos superiores e inferiores y en el hipocampo. En el tracto GI, los receptores $5HT_4$ están ubicados en las neuronas del plexo mientérico y en el músculo liso y las células secretoras. Se cree que la estimulación del receptor $5HT_4$ evoca la secreción y facilita el reflejo peristáltico. Este último efecto puede explicar la utilidad de las benzamidas procinéticas en el tratamiento de los trastornos gastrointestinales (véase capítulo 50).
- Los efectos de la manipulación farmacológica de los receptores $5HT_4$ en la memoria y la alimentación en modelos animales sugiere posibles aplicaciones clínicas en el futuro.

Receptores $5HT_5$

- La subfamilia $5HT_5$ se acopla a $G_{i/0}$ para inhibir la CA.
- Los humanos sólo expresan un receptor $5HT_{5A}$ funcional, mientras que los roedores expresan los receptores $5HT_{5A}$ y $5HT_{5B}$. El gen humano $5HT_{5B}$ es interrumpido por un codón de parada que conduce a un producto de proteína no funcional.
- El receptor $5HT_{5A}$ se expresa ampliamente en el CNS, y su función está vinculada a los ritmos circadianos y la cognición.

Receptores $5HT_6$

- Los receptores $5HT_6$ se unen a G_s para activar la AC y aumentar la cAMP intracelular.
- El receptor $5HT_6$ se encuentra casi exclusivamente en el CNS; su abundancia en regiones corticales, límbicas y extrapiramidales sugiere que es importante para el control motor y la cognición.
- Los estudios recientes se han centrado en los agonistas del receptor $5HT_6$ como modalidad terapéutica para el deterioro cognitivo en pacientes con enfermedad de Alzheimer.

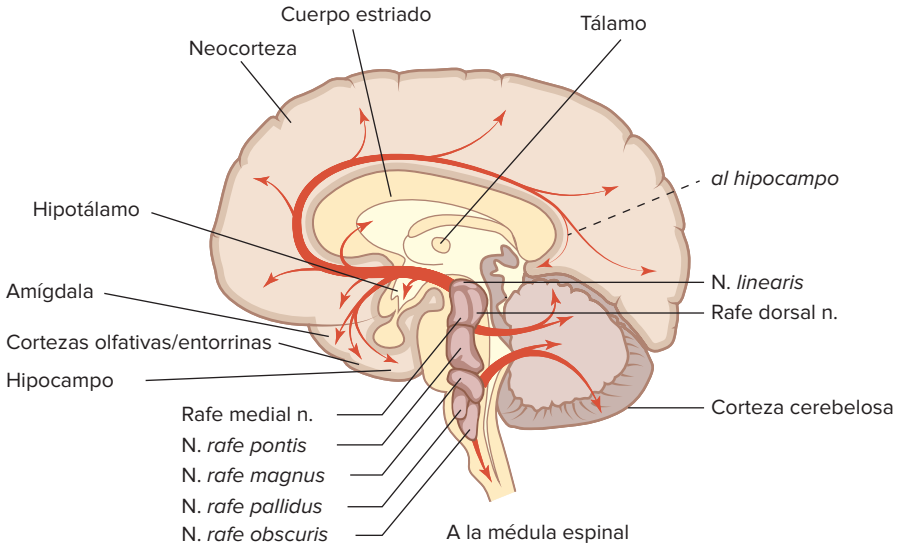


Figura 13-3 ***Vías serotonérgicas en el cerebro.*** La serotonina es producida por varios núcleos discretos del tallo cerebral, que se muestran aquí en grupos rostrales y caudales. Los núcleos rostrales, que incluyen el núcleo, el rafe dorsal, el rafe medial y el rafe pontis, inervan la mayor parte del cerebro, incluido el cerebelo. Los núcleos caudales que comprenden el *rafe magnus*, el *rafe pallidus* y el *rafe obscuris*, tienen proyecciones más limitadas que terminan en el cerebelo, el tallo cerebral y la médula espinal. Juntos, los núcleos rostral y caudal inervan la mayor parte del CNS. (Modificada con permiso de Nestler EJ *et al*. (eds.). *Molecular Neuropharmacology*. McGraw-Hill, New York, 2015).

Receptores 5HT$_7$

- El receptor 5HT$_7$ se acopla a G$_s$ para activar la AC y aumentar la cAMP intracelular. Está muy distribuido por todo el CNS.
- El bloqueo del receptor 5HT$_7$ ha sido investigado recientemente como mecanismo terapéutico putativo para tratar la depresión. Los receptores 5HT$_7$ también pueden desempeñar un papel en la relajación del músculo liso del tracto GI y de la vasculatura.

El transportador 5HT

- Las acciones de la 5HT son terminadas principalmente por la SERT, la proteína transportadora responsable de la recaptación de 5HT en las neuronas serotonérgicas.
- Codificada por un solo gen, la SERT posee 12 dominios que se extienden por la membrana y es miembro de la familia NSS que incluye los transportadores de DA, NE, GABA y glicina. La SERT se expresa de manera destacada en las neuronas centrales de serotonina que se originan en el núcleo del rafe, pero también se encuentra en plaquetas, placenta, pulmón, intestino, sistema nervioso entérico y glándula suprarrenal.
- La SERT acopla el transporte de serotonina al movimiento de Na+ en la célula.
- Los SSRI como fluoxetina, paroxetina, citalopram y sertralina se unen a la SERT e inhiben el transporte de serotonina. Las TCA y una nueva clase de SNRI que incluye la venlafaxina y la duloxetina, bloquean a SERT, al transportador NE, o a ambos con diferentes grados de selectividad.
- Los SSRI y los SNRI se prescriben para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad generalizada, la fibromialgia y el dolor neuropático.

Acciones de la 5HT en los sistemas fisiológicos

Plaquetas

Las plaquetas difieren de otros elementos sanguíneos formados al expresar los mecanismos para la captación, el almacenamiento y la liberación exocitótica de la 5HT. La 5HT no se sintetiza en las plaquetas, sino que se capta de la circulación y se almacena en gránulos secretores mediante transporte activo, similar a la absorción y almacenamiento de la serotonina por las terminales nerviosas serotonérgicas. Cuando las plaquetas entran en contacto con el endotelio lesionado (véase capítulo 32), liberan sustancias que promueven la agregación plaquetaria; en segundo lugar, liberan 5HT (véase figura 13-6). La 5HT se une a los receptores de plaquetas 5HT$_{2A}$ y provoca una respuesta de agregación débil que es aumentada de forma marcada por la presencia de colágeno. Si el vaso sanguíneo dañado se lastima a una profundidad donde el músculo liso vascular queda expuesto, la 5HT ejerce un efecto vasoconstrictor directo que contribuye a la hemostasia, que se mejora con los autocoides liberados localmente (tromboxano A$_2$ [TxA$_2$], quininas y péptidos vasoactivos). Por el contrario, la 5HT puede interactuar con las células endoteliales para estimular la producción de NO y antagoniza su propia acción vasoconstrictora, así como la vasoconstricción producida por otros agentes liberados a nivel local.

Sistema cardiovascular

La respuesta clásica de los vasos sanguíneos a la 5HT es la contracción, particularmente en las vasculaturas asplácnicas, renales, pulmonares y cerebrales. La 5HT también induce una variedad de respuestas en el corazón que son el resultado de la activación de múltiples subtipos de receptores de 5HT, la estimulación o inhibición de la actividad nerviosa autonómica o el dominio de las respuestas reflejas a la 5HT. Por tanto, la 5HT tiene acciones inotrópicas y cronotrópicas positivas en el corazón que pueden ser originadas por la estimulación simultánea de los nervios aferentes de los barorreceptores y los quimiorreceptores. La activación de los receptores 5HT$_3$ en las terminaciones del nervio vago provoca el reflejo de Bezold-Jarisch, causando bradicardia extrema e hipotensión. La respuesta local de los vasos sanguíneos arteriales a la 5HT también puede ser inhibidora, lo cual es el resultado de la estimulación del NO producción endotelial y la síntesis de prostaglandinas y el bloqueo de la liberación de NE de los nervios simpáticos. Por el contrario, la 5HT amplifica las acciones del constrictor local de NE, angII e histamina, que refuerzan la respuesta hemostática a la 5HT.

Tracto gastrointestinal

Las células enterocromafines de la mucosa gástrica son el sitio de la síntesis y de la mayor parte del almacenamiento de la 5HT en el cuerpo y constituyen la fuente de 5HT circulante. La motilidad del músculo liso gástrico e intestinal puede ser mejorada o inhibida a través de la señalización mediada por al menos cinco subtipos de receptores de 5HT (tabla 13-2).

El estiramiento mecánico aumenta la liberación basal de 5HT entérica, como la causada por los alimentos y por la estimulación vagal eferente. La 5HT liberada entra en la vena porta y es metabolizada por la MAO-A hepática. La 5HT que sobrevive a la oxidación hepática puede ser capturada por las plaquetas o eliminada rápidamente por el endotelio de los capilares pulmonares o inactivada. La 5HT liberada de las células enterocromafines también actúa localmente para regular la función GI. Los receptores de 5HT$_3$ del tracto GI y del CNS, participan en la respuesta emética, proporcionando una base para la propiedad antiemética de los antagonistas del receptor de 5HT$_3$. (Véase figura 50-5 y tabla 50-6). Una gran serie de antagonistas de los receptores selectivos de 5HT$_3$, los "setrones", que incluyen ondansetrón, dolasetrón, granisetrón y palonosetrón se usan en el tratamiento de diversas alteraciones gastrointestinales.

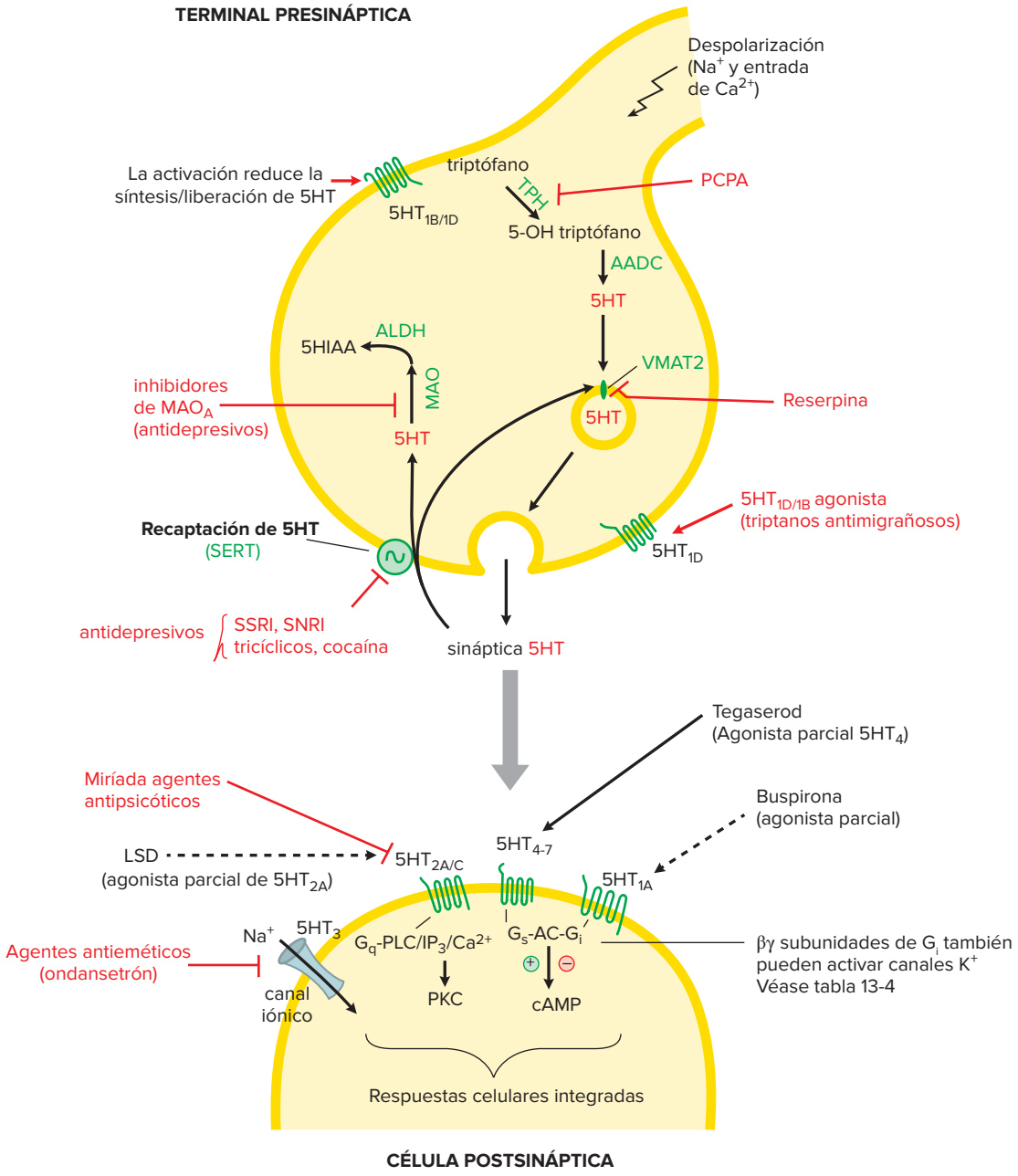


Figura 13-4 *Una sinapsis serotonérgica.* Se muestran las entidades moleculares presinápticas y postsinápticas implicadas en la síntesis, liberación, señalización y recaptación de serotonina. La MAO se muestra a nivel extracelular y en las mitocondrias dentro de las terminaciones nerviosas serotonérgicas.

Todos los antagonistas del receptor $5HT_3$ son muy eficaces en el tratamiento de las náuseas y el alosetrón y cilansetrón se permiten en el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

Inflamación

Actuando a través del receptor $5HT_{2A}$, la 5HT ejerce una influencia proinflamatoria en los estados inflamatorios agudos, incluidos los modelos de inflamación de las vías respiratorias y el asma (Nau *et al.*, 2015). Estos hallazgos preclínicos concuerdan con los informes de una mayor expresión de los receptores $5HT_{2A}$ en las células mononucleares de la sangre periférica en pacientes con antecedentes de asma en comparación con los voluntarios sanos (Ahangari *et al.*, 2015). Esta investigación se basa en varias décadas de análisis que relaciona los niveles de 5HT plasmática con los incidentes de asma en pacientes humanos (Lechin *et al.*, 2002). Si bien esta correlación entre el receptor $5HT_{2A}$ y la enfermedad inflamatoria humana es aún preliminar, los hallazgos son convincentes y merecen una investigación adicional acerca del papel no explorado de la 5HT y el receptor $5HT_{2A}$ en la inflamación de las vías respiratorias.

CNS

Todos los subtipos de receptores 5HT se expresan en el cerebro, donde la 5HT influye en una multitud de funciones, incluyendo sueño, cognición, percepción sensorial, actividad motora, regulación de la temperatura, nocicepción, estado de ánimo, apetito, comportamiento sexual y secreción de hormonas. Los principales cuerpos celulares de las neuronas 5HT están ubicados en los núcleos de rafe del tallo encefálico y se proyectan por todo el cerebro y la médula espinal (figura 13-3). Además de liberarse en las sinapsis discretas, la liberación de serotonina parece ocurrir también en sitios de varicosidades axonales que no forman contactos sinápticos distintos. Se cree que la 5HT liberada en las varicosidades no sinápticas se difunde a los blancos periféricos, en lugar de actuar sobre los blancos sinápticos discretos, actuando tal vez como neuromodulador, así como neurotransmisor (véase capítulo 14).

Ciclo de sueño-vigilia

El control del ciclo sueño-vigilia es uno de los primeros comportamientos en los que se identificó un papel para la 5HT. El agotamiento de la 5HT con

TABLA 13-1 Subtipos[a] de receptores de serotonina

SUBTIPO	EFECTOR DE SEÑALIZACIÓN	LOCALIZACIÓN	FUNCIÓN	AGONISTAS	ANTAGONISTAS
$5HT_{1A}$	↓ AC	Núcleos rafe, corteza, hipocampo	Autorreceptor somato-dendrítico	8-OH-DPAT, buspirona	WAY 100135
$5HT_{1B}$	↓ AC	Subículo, globo pálido, sustancia negra	Autorreceptor presináptico	Sumatriptán, CP94253	GR-55562
$5HT_{1D}$	↓ AC	Vasos craneales, globo pálido, sustancia negra	Autoreceptor presináptico, vasoconstricción	Sumatriptán	SB 714786
$5HT_{1E}$	↓ AC	Corteza, cuerpo estriado	—	—	—
$5HT_{1F}$	↓ AC	Rafe dorsal, hipocampo, periferia	—	LY334370	—
$5HT_{2A}$	↑ PLC, PLA_2	Plaquetas, músculo liso, corteza cerebral	Agregación, contracción, excitación neuronal	α-CH3-5HT, DOI, MCPP	Ketanserin, LY53857
$5HT_{2B}$	↑ PLC	Fondo de estómago	Músculo liso, contracción	α-CH3-5HT, DOI	LY53857
$5HT_{2C}$	↑ PLC, PLA_2	Plexo coroideo, sustancia negra, ganglios basales	Producción de CSF, excitación neuronal	α-CH3-5HT, DOI	LY53857, mesulergina
$5HT_3$	Cationes	Nervios parasimpáticos, tracto, solitario, área postrema, tracto gastrointestinal	Excitación neuronal	2-CH3-5HT, quipazina	Ondansetrón, tropisetrón
$5HT_4$	↑ AC	Hipocampo, cuerpo estriado, tracto GI	Excitación neuronal	Renzaprida	GR 113808
$5HT_{5A}$	↓ AC	Corteza, hipocampo	Desconocido	—	SB-699551
$5HT_{5B}$	Desconocido	—	Pseudogén en humanos	—	—
$5HT_6$	↑ AC	Hipocampo, cuerpo estriado, núcleo accumbens	Excitación neuronal	WAY-181187	SB-271046
$5HT_7$	↑ AC	Hipotálamo, hipocampo, tracto gastrointestinal	Relajación del músculo liso	5-CT, LP-12	SB-269970

[a] Para mayor información sobre las propiedades farmacológicas de los subtipos de 5HT, consúltese la Guía de IUPHAR/BPS sobre farmacología: http://www.guidetopharmacology.org/index.jsp.
Abreviaturas: 5-CT: 5-carboxamino-triptamina; DOI: 1- (2,5-dimetoxi-4-yodofenil) isopropilamina; 8-OH-DPAT: 8-hidroxi- (2-*N*,*N*-dipropilamino)-tetralina; MCPP, metaclorfenilpiperazina; otras son designaciones de los fabricantes.

p-clorofenilalanina, un inhibidor de la hidroxilasa de triptófano, provoca insomnio que es revertido por el precursor de la 5HT, el 5-hidroxitriptofano.

Por el contrario, el tratamiento con L-triptófano o con agonistas de 5HT no selectivos acelera el inicio del sueño y prolonga el tiempo total del mismo. Según se reporta, los antagonistas de 5HT pueden aumentar y disminuir el sueño de onda lenta, probablemente reflejando papeles de interacción u oposición para los subtipos de receptors 5HT. Un hallazgo relativamente consistente en humanos y en animales de laboratorio es el aumento del sueño de onda lenta después de la administración de un antagonista selectivo del receptor $5HT_{2A/2C}$ como la ritanserina.

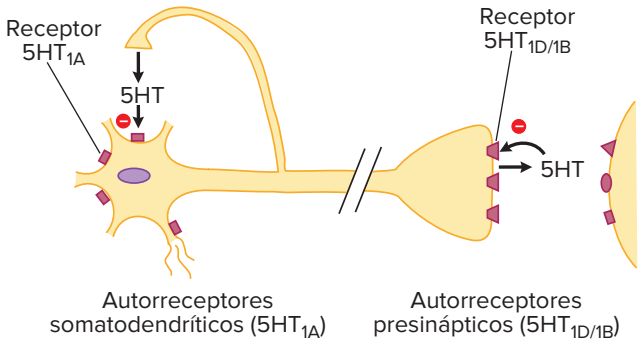


Figura 13-5 *Dos clases de autorreceptores 5HT con ubicaciones diferentes.* Los autorreceptores somatodendríticos $5HT_{1A}$ disminuyen la activación de las células del rafe cuando son activados por la 5HT liberada de las colaterales axónicas de las mismas neuronas o de neuronas adyacentes. El subtipo de receptor del autorreceptor presináptico en los terminales del axón en el proencéfalo tiene diferentes propiedades farmacológicas y ha sido clasificado como $5HT_{1D}$ (en humanos) o $5HT_{1B}$ (en roedores). Este receptor modula la liberación de 5HT. También se indican los receptores 5HT1 postsinápticos.

Agresión e impulsividad

La serotonina desempeña un papel vital en la agresión y la impulsividad. Los estudios realizados en humanos revelan una correlación entre los niveles bajos de CSF5-HIAA y la impulsividad violenta y la agresión. Los ratones de laboratorio "knockout" génicos que carecen de receptor $5HT_{1B}$ muestran agresión extrema, lo que sugiere tanto un papel para los receptores $5HT_{1B}$ en el desarrollo de las vías neuronales de importancia en la agresión, como un papel directo en la mediación del comportamiento agresivo. Un estudio genético en humanos identificó un punto de mutación en la MAO-A, que codifica los genes, asociada con la agresividad extrema y el retardo mental (Brunner *et al.*, 1995); esto se confirmó en ratones *knockout* carentes de MAO-A (Cases *et al.*, 1995).

Apetito y obesidad

El *lorcaserin* es un agonista del receptor $5HT_{2C}$ aprobado para la pérdida de peso. Se piensa que la droga disminuye el consumo de alimentos y promueve la saciedad mediante la activación selectiva de los receptores $5HT_{2C}$ en las neuronas anorexigénicas de proopiomelanocortina en el núcleo arcuato del hipotálamo. Las anfetaminas halogenadas, que se conoce promueven la liberación de 5HT y bloquean su reabsorción, son herramientas experimentales valiosas; dos de ellas, la fenfluramina y la dexfenfluramina, fueron utilizadas clínicamente para reducir el apetito; el otrora popular régimen dietético a base de medicamentos, "fen-phen", combinaba la fenfluramina y la fentermina. La fenfluramina y la dexfenfluramina fueron retiradas del mercado en Estados Unidos a finales de la década de 1990 después de que se recibieran informes de enfermedades valvulares cardiacas e hipertensión pulmonar asociadas a su uso. Esta toxicidad fue el resultado de la activación del receptor $5HT_{2B}$ (Hutcheson *et al.*, 2011).

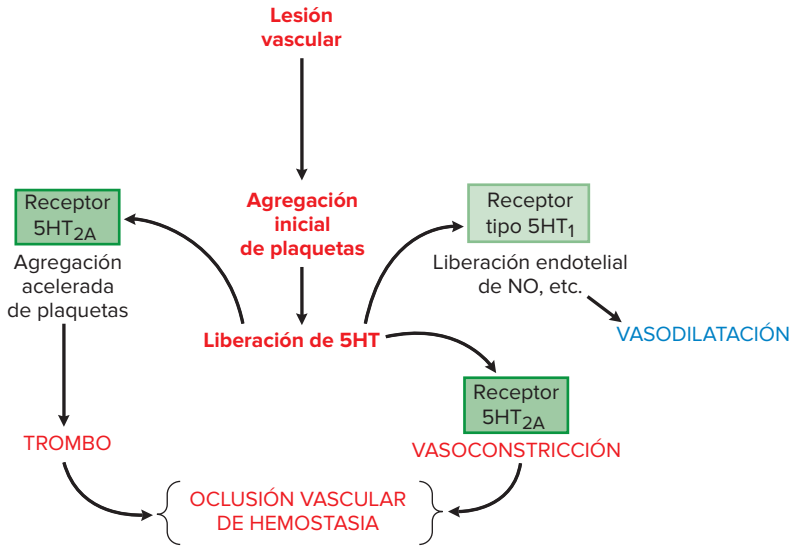


Figura 13-6 *Las influencias locales de las plaquetas 5HT.* La liberación de 5HT almacenada en las plaquetas se desencadena por agregación. Las acciones locales de la 5HT incluyen acciones de retroalimentación sobre las plaquetas (cambio de forma y agregación acelerada) mediadas por interacción con los receptores $5HT_{2A}$ plaquetarios, estimulación de la producción NO mediada por receptores tipo $5H_{T1}$ en el endotelio vascular y contracción del músculo liso vascular mediado por receptores $5HT_{2A}$. Estas influencias actúan concertadamente con muchos otros mediadores para promover la formación de trombos y la hemostasia. Véase el capítulo 32 para obtener detalles sobre la adhesión y la agregación de plaquetas y los factores que contribuyen a la formación de trombos y la coagulación de la sangre.

Fármacos que afectan la señalización de la 5HT

Los agonistas del receptor 5HT de acción directa tienen estructuras químicas muy diferentes y propiedades farmacológicas diversas y se usan en la fármacoterapia de numerosos trastornos (tabla 13-3), que incluyen ansiedad, depresión, náuseas, trastornos de la motilidad gastrointestinal y la migraña. La 5HT es un mediador clave en la patogénesis de la migraña. De acuerdo con la hipótesis de la 5HT de la migraña, los agonistas del receptor 5HT son un pilar para el tratamiento de la migraña aguda. La eficacia de los fármacos antimigrañosos varía con la ausencia o presencia de aura, la duración de la cefalea, su gravedad e intensidad, y factores ambientales y genéticos aún no definidos.

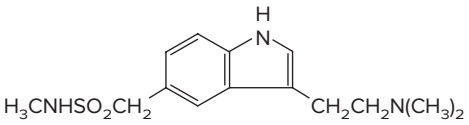
TABLA 13-2 Acciones de la 5HT en el tracto gastrointestinal

SITIO	RESPUESTA	RECEPTOR
Células enterocromafines	Liberación de 5HT	$5HT_3$
	Inhibición de la liberación de 5HT	$5HT_4$
Células ganglionares entéricas (presinápticas)	Liberación de ACh	$5HT_4$
	Inhibición de la liberación de ACh	$5HT_{1P}$[a] $5HT_{1A}$
Células ganglionares entéricas (postsinápticas)	Despolarización rápida	$5HT_3$
	Despolarización lenta	$5HT_{1P}$[a]
Músculo liso, intestinal	Contracción	$5HT_{2A}$
Músculo liso, fundus estomacal	Contracción	$5HT_{2B}$
Músculo liso, esófago	Contracción	$5HT_4$

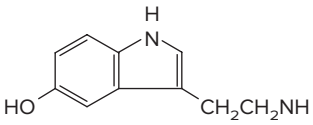
La [a]$5HT_{1P}$ es una respuesta serotoninérgica definida operativamente en el intestino que no se corresponde con ningún subtipo de receptor de monoamina conocido. La 5HT y ciertos derivados de 5HT son agonistas potentes y selectivos. La respuesta de $5HT_{1P}$ puede deberse a la heteromerización del receptor que da como resultado una nueva farmacología.

Agonistas del receptor de la $5HT_{1B/1D}$: los triptanos

Los triptanos son derivados de indol que constituyen agentes antimigrañosos efectivos y agudos. Su capacidad para disminuir las náuseas y los vómitos ocasionados por la migraña es un avance importante en el tratamiento de la enfermedad. Los compuestos disponibles incluyen almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán. El sumatriptán para la cefalea por migraña también se comercializa en una combinación de dosis fija con naproxeno. Los triptanos son eficaces en el tratamiento agudo de la migraña (con o sin aura) pero no están destinados a la profilaxis de la migraña. El tratamiento con triptanos debe comenzar tan pronto como sea posible después del inicio de un ataque de migraña. Las formas de dosificación oral de los triptanos son las más adecuadas para su uso, pero pueden no ser prácticas en pacientes que experimentan náuseas y vómitos asociados a la migraña.



SUMATRIPTÁN



SEROTONINA

Migraña

La migraña afecta del 10-20% de la población. Aunque la migraña es un síndrome neurológico específico, las manifestaciones varían ampliamente. Los principales tipos son migraña sin aura (migraña común); migraña con aura (migraña clásica, que incluye subclases de migraña con aura típica, migraña con aura prolongada, aura de migraña sin cefalea y migraña con aura de inicio agudo), y otros tipos más raros. El aura premonitoria puede comenzar hasta 24 h antes del inicio del dolor y a menudo se acompaña de fotofobia, hiperacusia, poliuria y diarrea, así como altera-

TABLA 13-3 Drogas serotonérgicas: acciones primarias e indicaciones clínicas

RECEPTOR	ACCIÓN	EJEMPLOS DE DROGAS	TRASTORNO CLÍNICO
$5HT_{1A}$	Agonista parcial	Buspirona, ipsaperona	Ansiedad, depresión
$5HT_{1D}$	Agonista	Sumatriptán	Migraña
$5HT_{2A/2C}$	Antagonista	Metisergida, risperidona, ketanserina	Migraña, depresión, esquizofrenia
$5HT_3$	Antagonista	Ondansetrón	Emesis inducida por quimioterapia
$5HT_4$	Agonista	Cisaprida	Trastornos GI
SERT (transportador de 5HT)	Inhibidor	Fluoxetina, sertralina	Depresión, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de pánico, fobia social, trastorno de estrés postraumático

ciones del estado de ánimo y del apetito. Un ataque de migraña puede durar horas o días y ser seguido por intervalos prolongados sin dolor.

La frecuencia de los ataques de migraña varía mucho. La terapia de la cefalea por migraña se ve complicada debido a las respuestas variables entre pacientes individuales y por la falta de una comprensión firme de la fisiopatología del síndrome. La eficacia de los medicamentos antimigrañosos varía con la ausencia o presencia de aura, la duración de la cefalea, su gravedad e intensidad y posiblemente factores ambientales y genéticos indefinidos.

La patogénesis de la migraña es compleja, involucrando tanto elementos neurales como vasculares. La evidencia que sugiere que la 5HT es un mediador clave en la patogenia de la migraña incluye lo siguiente:

- Las concentraciones plasmáticas y plaquetarias de 5HT varían en las diferentes fases del ataque de migraña.
- Las concentraciones urinarias de 5HT y sus metabolitos son elevadas durante la mayoría de los ataques de migraña.
- La migraña puede ser precipitada por agentes (p. ej., reserpina y fenfluramina) que liberan 5HT desde los sitios de almacenamiento intracelular.

En correspondencia con la hipótesis de la 5HT, los agonistas del receptor 5HT se han convertido en un pilar para el tratamiento de la migraña *aguda*. Los tratamientos para la *prevención* de la migraña, como los antagonistas β-adrenérgicos y los fármacos antiepilépticos más recientes, tienen mecanismos de acción que, presumiblemente, no se relacionan con la 5HT (Mehrotra *et al.*, 2008).

Mecanismo de acción

Los efectos farmacológicos de los triptanos parecen estar limitados a la familia de receptores $5HT_1$, proporcionando evidencia de que esta subclase de receptores juega un papel importante en el alivio de los ataques agudos de migraña. Los triptanos interactúan fuertemente con los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$ y tienen poca o ninguna afinidad por otros subtipos de receptores 5HT o por receptores adrenérgicos α_1 y α_2, β-adrenérgicos, dopaminérgicos, colinérgicos muscarínicos y benzodiacepínicos. Las dosis de triptanos clínicamente efectivas se correlacionan bien con sus afinidades por los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$, lo que respalda la hipótesis de que los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$ son, muy probablemente, los receptores implicados en el mecanismo de acción de los fármacos antimigrañosos agudos.

El mecanismo de la eficacia de los agonistas $5HT_{1B/1D}$ en la migraña no está resuelto. Una hipótesis sobre la migraña sugiere que eventos desconocidos conducen a la dilatación anormal de las anastomosis arteriovenosas carotideas en la cabeza y a la interrupción del flujo sanguíneo arterial carotideo, produciendo isquemia cerebral e hipoxia percibidas como dolor de migraña; la activación de los receptores $5HT_{1B/1D}$ puede causar la constricción de los vasos intracraneales, incluidas las anastomosis arteriovenosas, el cierre de las derivaciones y la restauración del flujo sanguíneo al cerebro. Una hipótesis alternativa propone que los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$ sirven como autorreceptores presinápticos que bloquean la liberación de neurotransmisores o neuropéptidos proinflamatorios en las terminales nerviosas en el espacio perivascular, lo que podría explicar la eficacia de los agonistas en esos receptores en el tratamiento agudo de migraña.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Cuando se administra por vía subcutánea, el sumatriptán alcanza su concentración plasmática máxima aproximadamente en 12 min, y se dispone de un autoinyector con 6 mg de sumatriptán. Después de la administración oral de una tableta, el sumatriptán tiene una biodisponibilidad de aproximadamente 15% y alcanza la concentración plasmática máxima en 1-2 h; las tabletas de desintegración oral aprovechan la absorción sublingual y producen efectos más rápidos; una formulación en aerosol nasal de sumatriptán tiene un inicio de acción de aproximadamente 15 min. Hay disponibilidad de una tableta combinada de sumatriptán-naproxeno. Recientemente se retiró del mercado un parche transdérmico de sumatriptán iontoforético. Los otros triptanos más novedosos (véase tabla de información sobre medicamentos) tienen una biodisponibilidad oral más alta y alcanzan valores de $C_{Pmáx}$ dentro de las 1-3 h posteriores a la ingestión de una tableta. Los agentes difieren en sus afinidades por los receptores $5HT_{1B}$ y $5HT_{1D}$, sus vidas medias y rutas metabólicas (generalmente CYP3A4 o MAO-A), y su dependencia del riñón para la excreción. Estas diferencias, detalladas en la tabla de información sobre los medicamentos al final de este capítulo, definen las posibles interacciones y precauciones de los medicamentos con la edad y la función hepática y renal reducida.

Uso clínico

Los triptanos son efectivos en el tratamiento agudo de la migraña (con o sin aura) pero no están destinados a la profilaxis de la migraña. El tratamiento con triptanos debe comenzar tan pronto como sea posible después del inicio de un ataque de migraña. Las formas de dosificación oral de los triptanos son las más convenientes para usar, pero pueden no ser prácticas en pacientes que experimentan náuseas y vómitos asociados con la migraña, para quienes las formulaciones inyectables y de pulverización nasal son útiles.

Aproximadamente 70% de las personas refieren un alivio significativo de la cefalea con una dosis subcutánea de 6 mg de sumatriptán, una dosis que puede repetirse una vez en un periodo de 24 horas si la primera dosis no alivia la cefalea.

La dosis oral recomendada de sumatriptán es de 25-100 mg, repetible después de dos horas hasta una dosis total de 200 mg en un periodo de 24 horas. Cuando se administra por pulverización nasal, se recomienda de 5 a 20 mg de sumatriptán, repetible después de dos horas hasta una dosis máxima de 40 mg en un periodo de 24 horas. Los otros triptanos tienen requisitos de dosificación distintos, tal como se resumen en sus prospectos aprobados por la FDA. Un metaanálisis reciente concluyó que el eletriptán es el triptano que más probabilidad tiene de producir un resultado favorable a las 2 y 24 horas después de la administración (Thorlund *et al.*, 2014). No se ha establecido la seguridad de tratar con triptanos más de tres o cuatro episodios de cefalea durante un periodo de 30 días. No se deben utilizar triptanos simultáneamente con (o dentro de las 24 h) un derivado de ergot (descrito en la siguiente sección) u otro triptano.

Efectos adversos y contraindicaciones

En general, los triptanos sólo producen efectos secundarios menores en el tratamiento agudo de la migraña. Después de la inyección subcutánea de sumatriptán, a menudo los pacientes experimentan irritación en el lugar de la inyección (dolor leve transitorio, escozor o sensación de ardor). El efecto secundario más común del aerosol nasal de sumatriptán es un sabor amargo. Los triptanos pueden provocar parestesias; astenia y fatiga; enrojecimiento; sensaciones de presión, opresión o dolor en el pecho, el cuello y la mandíbula; somnolencia; mareo; náusea y sudoración. En caso extremo, estos agentes pueden causar el síndrome de la serotonina, una consecuencia de un exceso generalizado de 5HT en los receptores 5HT, especialmente cuando se usan en combinación con SSRI, SNRI, TCA e inhibidores de la MAO.

Eventos cardiacos raros pero graves, incluidos el vasoespasmo de la arteria coronaria, isquemia transitoria del miocardio, arritmias auriculares y ventriculares e infarto del miocardio se han asociado con la administración de agonistas de $5HT_1$, predominantemente en pacientes con factores de riesgo de enfermedad arterial coronaria. Los triptanos están contraindicados en pacientes con antecedentes de enfermedad arterial coronaria isquémica o vasoespástica (incluido antecedentes de apoplejía o ataques isquémicos transitorios), enfermedad vascular cerebrovascular o periférica, migrañas hemipléjicas o basilares, otras enfermedades cardiovasculares importantes o enfermedades intestinales isquémicas. Debido a que los triptanos pueden causar un aumento agudo, generalmente pequeño, de la presión arterial, también están contraindicados en pacientes con hipertensión no controlada. El naratriptán está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave; el rizatriptán debe usarse con precaución en estos pacientes. El eletriptán está contraindicado en la enfermedad hepática. El almotriptán, rizatriptán, sumatriptán y zolmitriptán están contraindicados en pacientes que han tomado inhibidor de la MAO en las últimas dos semanas. Todos los triptanos están contraindicados en pacientes con exposición previa a corto plazo a alcaloides ergóticos, otros triptanos o agonistas 5HT, SSRI y SNRI. Los triptanos se clasifican en la *categoría C del embarazo* (es decir, no hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas; se emplean durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica un riesgo potencial para el feto) y también deben usarse con precaución en madres lactantes; la evidencia de seguridad en el embarazo es mejor con el sumatriptán. Källén y Reis (2016) han revisado los medicamentos para el control del dolor, incluida la migraña, durante el embarazo.

Los alcaloides ergot

El ergot es el producto de un hongo (*Claviceps purpurea*) que crece en el centeno y otros granos. La elucidación de los componentes del ergot y sus acciones complejas constituyó un capítulo importante en la evolución de la farmacología moderna, aunque la propia complejidad de sus acciones limita sus usos terapéuticos. Los efectos farmacológicos de los alcaloides ergot son variados y complejos; en general, los efectos son el resultado de sus acciones como agonistas o antagonistas parciales en los receptores serotonérgicos, dopaminérgicos y adrenérgicos. Todos los alcaloides ergóticos se pueden considerar como derivados del compuesto tetracíclico 6-metilergolina (tabla 13-4).

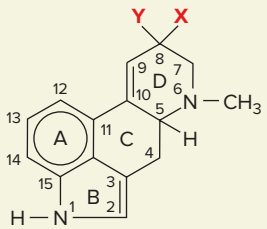
Los alcaloides naturales de interés terapéutico son derivados de amida del ácido lisérgico-*d*. Se han preparado numerosos derivados semisintéticos de los alcaloides de ergot por hidrogenación catalítica de los alcaloides naturales (p. ej., dihidroergotamina). El derivado sintético, bromocriptina (2-bromo-α-ergocriptina), se usa para controlar la secreción de prolactina, una propiedad derivada de su efecto agonista DA. Otros productos de esta serie incluyen el LSD, un potente alucinógeno, y la metisergida, un antagonista de la serotonina. El LSD interactúa con la mayoría de los receptores 5HT del cerebro como un agonista/agonista parcial y provoca distorsiones sensoriales (especialmente visuales) y alucinaciones a dosis tan bajas como 1 μg/kg. Las hipótesis actuales del mecanismo de acción del LSD y otros alucinógenos se centran en la disrupción mediada por el receptor $5HT_{2A}$ de la activación talámica con sobrecarga sensorial de la corteza (Nichols, 2016). Es de destacar que los estudios de imágenes por tomografía de emisión de positrones revelaron que la administración del alucinógeno psilocibina (el componente activo de "shrooms") imita el patrón de activación cerebral que se observa en los pacientes esquizofrénicos que experimentan alucinaciones. Esta acción de la psilocibina se bloquea con el pretratamiento con un antagonista $5HT_{2A/2C}$. Estos y otros estudios han sugerido que la estimulación del receptor $5HT_{2A}$ puede conducir a alucinaciones (Nichols, 2016).

Los ergot en el tratamiento de la migraña

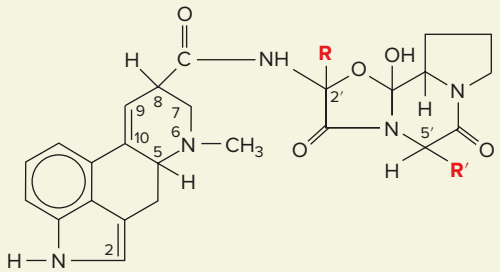
Los múltiples efectos farmacológicos de los alcaloides del ergot han complicado la determinación de su mecanismo de acción exacto en el tratamiento agudo de la migraña. Es probable que las acciones de los alcaloides del ergot en los receptores $5HT_{1B/1D}$ medien sus efectos antimigrañosos agudos.

TABLA 13-4 Alcaloides de ergot naturales y semisintéticos

A. ALCALOIDES DE AMINA Y CONGÉNERES



B. ALCALOIDES DE AMINOÁCIDOS



ALCALOIDE	X	Y	ALCALOIDE[b]	R(2′)	R′(5′)
Ácido lisérgico-*d*	—COOH	—H	Ergotamina	$-CH_3$	$-CH_2-$fenil
Ácido lisérgico-*d*	—H	—COOH	Ergosina	$-CH_3$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
Dietilamida (LSD) de ácido lisérgico-*d*	$-C(=O)-N(CH_2CH_3)_2$	—H	Ergostina	$-CH_2CH_3$	$-CH_2-$fenil
Ergonovina (ergometrina)	$-C(=O)-NH-CH(CH_3)CH_2OH$	—H	Grupo ergotoxina:		
			Ergocornina	$-CH(CH_3)_2$	$-CH(CH_3)_2$
			Ergocristina	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2-$fenil
Metilergonovina	$-C(=O)-NH-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$	—H	α-Ergocriptina	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$
			β-Ergocriptina	$-CH(CH_3)_2$	$-CHCH_2CH_3$ (CH3)
Metisergida[a]	$-C(=O)-NH-CH(CH_2CH_3)CH_2OH$	—H	Bromocriptina[c]	$-CH(CH_3)_2$	$-CH_2CH(CH_3)_2$

[a] Contiene sustitución de metilo en N1. [b] Los derivados dihidro contienen átomos de hidrógeno en C9 y C10. [c] Contiene átomo de bromo en C2.

El uso de alcaloides ergot para la migraña debe limitarse a los pacientes con migraña frecuente y moderada, o con ataques intensos de migraña poco frecuentes. Las preparaciones de ergot deben administrarse tan pronto como sea posible después del inicio de la cefalea. La absorción gastrointestinal de los alcaloides ergóticos es errática, lo que quizás contribuya a la gran variación en la respuesta del paciente a estos fármacos. La metisergida (butanolamida del ácido 1- metil-*d*-lisérgico) es un derivado del ergot, pero tiene una actividad vasoconstrictora y oxitócica muy débil. Interactúa con los receptores $5HT_1$, pero sus efectos terapéuticos parecen reflejar principalmente el bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$. La metisergida se usa para el tratamiento profiláctico de la migraña y otras cefaleas vasculares. Una complicación potencialmente grave del tratamiento prolongado es la fibrosis inflamatoria, que da lugar a diversos síndromes que incluyen la fibrosis pleuropulmonar, coronaria y del endocardio. Por lo general, la fibrosis retrocede después de la retirada del fármaco, aunque se ha reportado daño valvular cardiaco persistente.

Uso de alcaloides ergot en la hemorragia posparto

Todos los alcaloides ergóticos naturales aumentan notablemente la actividad motora del útero; sin embargo, la ergonovina y su derivado semisintético metilergonovina se han usado en la obstetricia principalmente como agentes estimulantes del útero. A medida que aumenta la dosis, las contracciones se vuelven más intensas y prolongadas, el tono de reposo aumenta dramáticamente y puede producirse una contractura sostenida. Esta característica es compatible con su uso posparto o después del aborto para controlar el sangrado y mantener la contracción uterina. La oxitocina (véase capítulo 44) es ahora el agente de mayor prevalencia para el control de la hemorragia posparto.

Agonistas parciales del receptor de la serotonina, SSRI y MSAA

Agentes ansiolíticos y antidepresivos

La buspirona, gepirona e ipsapirona son agonistas parciales selectivos en los receptores $5HT_{1A}$. La buspirona ha resultado efectiva en el tratamiento de la ansiedad (véase capítulo 15). La buspirona imita las propiedades antiansiedad de las benzodiacepinas, pero no interactúa con los receptores $GABA_A$ ni muestra las propiedades sedantes y anticonvulsivas de las benzodiacepinas. Los efectos de los fármacos 5HT activos en la ansiedad y los trastornos depresivos, al igual que los efectos de los SSRI, sugieren fuertemente un papel para la 5HT en la mediación neuroquímica de estos trastornos. La inhibición de la recaptación neuronal de 5HT a través del transportador 5HT prolonga el tiempo de permanencia de la 5HT en la sinapsis. Los SSRI, como la fluoxetina, potencian y prolongan la acción de la 5HT liberada por la actividad neuronal. Cuando se coadministran con L-5-hidroxitriptófano, los SSRI provocan una activación acentuada de las respuestas serotonérgicas. Sin embargo, la capacidad de potenciar la neurotransmisión serotonérgica sola no explica la eficacia antidepresiva: la inhibición de la captación ocurre inmediatamente, mientras que se requieren semanas de tratamiento para lograr la eficacia clínica. Esto ha llevado a la propuesta de que las adaptaciones homeostáticas a largo plazo en la función cerebral subyacen a los efectos terapéuticos de esta clase de antidepresivos. Los SSRI (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina y sertralina) constituyen el tratamiento más utilizado para el trastorno depresivo principal (véase capítulo 15). El vilazadone es un SSRI y un agonista parcial en el receptor $5HT_{1A}$; está aprobado por la FDA para el tratamiento de la depresión en los adultos.

La 5HT y la disfunción sexual

Uno de los efectos secundarios más comunes de los SSRI y los SNRI es la disfunción sexual, como la anorgasmia, la disfunción eréctil, la disminución de la libido y la anhedonia sexual. La mala función sexual es una de las razones más comunes por las que los pacientes dejan de tomar estos medicamentos. No se conoce bien el mecanismo por el cual los SSRI/SNRI causan efectos secundarios sexuales. En cambio, el fármaco serotonérgico flibanserina ha sido aprobado recientemente para tratar el trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD, *hypoactive sexual desire disorder*) en mujeres premenopáusicas. Este trastorno también se conoce como trastorno de interés/excitación sexual femenino (FSIAD, *female sexual interest/arousal disorder*). La flibanserina puede aumentar el número de eventos sexuales satisfactorios en algunas mujeres, pero no en todas, que padecen este trastorno. La flibanserina es un potente agonista del receptor $5HT_{1A}$ y un antagonista moderadamente potente de la subfamilia del receptor $5HT_2$; el medicamento está clasificado como MSAA. La flibanserina es también un bloqueador débil del receptor D_4DA. La administración de flibanserina puede disminuir los niveles de 5HT en la corteza mientras aumenta los niveles de DA y NE.

Se ha especulado que esta redistribución de los niveles de monoamina es el mecanismo de respuesta observada por el aumento de la función sexual.

Manipulación clínica de los niveles de 5HT: síndrome de la serotonina

La elevación excesiva de los niveles de 5HT en el cuerpo puede causar *síndrome de la serotonina*, una constelación de síntomas que a veces se observan en pacientes que comienzan un tratamiento antidepresivo nuevo o mayor o que combinan un SSRI con un inhibidor de la recaptación NE o un triptano (para la migraña). Los síntomas pueden incluir inquietud, confusión, escalofríos, taquicardia, diarrea, espasmos musculares/rigidez, fiebre, convulsiones, pérdida del conocimiento e incluso la muerte. El síndrome serotoninérgico y su tratamiento se analizan en el capítulo 15.

Dopamina

La dopamina consiste en un resto catecol unido a una etiloamina, lo que lleva a su clasificación como una catecolamina (figura 13-7). La DA es una molécula polar que no cruza fácilmente el BBB. Está estrechamente relacionada con la melanina, un pigmento que se forma por la oxidación de DA, tirosina o L-dopa. La melanina existe en la piel y la cutícula y le da a la región cerebral de la sustancia negra su color oscuro. Tanto la DA como la L-dopa se oxidan fácilmente por vías no enzimáticas para formar especies reactivas de oxígeno citotóxicas y quinonas. Las quinonas de DA y dopa forman abductos con α-sinucleína, un constituyente principal de los cuerpos de Lewy en la PD (capítulo 22).

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La dopamina se sintetizó por primera vez en 1910. En ese mismo año, Henry Dale caracterizó las propiedades biológicas de la DA en la periferia y la describió como una sustancia débil, similar a la adrenalina. En la década de 1930, la DA fue reconocida como un compuesto de transición en la síntesis de NE y EPI, pero se creía que era poco más que un intermediario biosintético. No fue hasta principios de la década de 1950 que se identificaron depósitos de DA en los tejidos, lo que sugiere que la DA tenía una función de señalización propia. Poco después, Hornykiewicz descubrió el déficit de DA en cerebros parkinsonianos, lo que alimentó el interés en el papel de la DA en enfermedades y trastornos neurológicos (Hornykiewicz, 2002).

Síntesis y metabolismo

La biosíntesis y el metabolismo de la DA se resumen en la figura 13-8. La fenilalanina y la tirosina son los precursores de la DA. En su mayor parte, los mamíferos convierten la fenilalanina dietética en tirosina mediante la hidroxilasa de fenilalanina. La disminución de los niveles de hidroxilasa de fenilalanina conduce a niveles altos de fenilalanina, produciendo una condición conocida como fenilcetonuria, que debe controlarse mediante restricciones dietéticas para evitar el deterioro intelectual. La tirosina cruza fácilmente al cerebro a través de la captación; los niveles cerebrales normales de tirosina son típicamente saturantes. La conversión de tirosina en L-dopa mediante la hidroxilasa de tirosina es el paso limitante del ritmo de la síntesis de la DA (como en la síntesis NE, véase capítulo 8). Una vez generada, la L-dopa es convertida rápidamente en DA por la AADC, la misma enzima que genera 5HT a partir de L-5-hidroxitriptófano. A diferencia de la DA, la L-dopa cruza fácilmente la BBB y se convierte en DA en el cerebro, lo que explica su utilidad en la terapia de la EP (véase capítulo 18).

El metabolismo de la DA ocurre principalmente por MAO en elementos pre y postsinápticos. La MAO actúa sobre la DA para generar un derivado de aldehído inactivo por desaminación oxidativa; el aldehído es

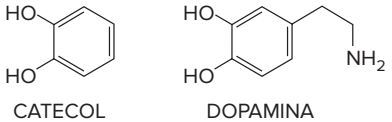


Figura 13-7 *El núcleo catecol de las catecolaminas.*

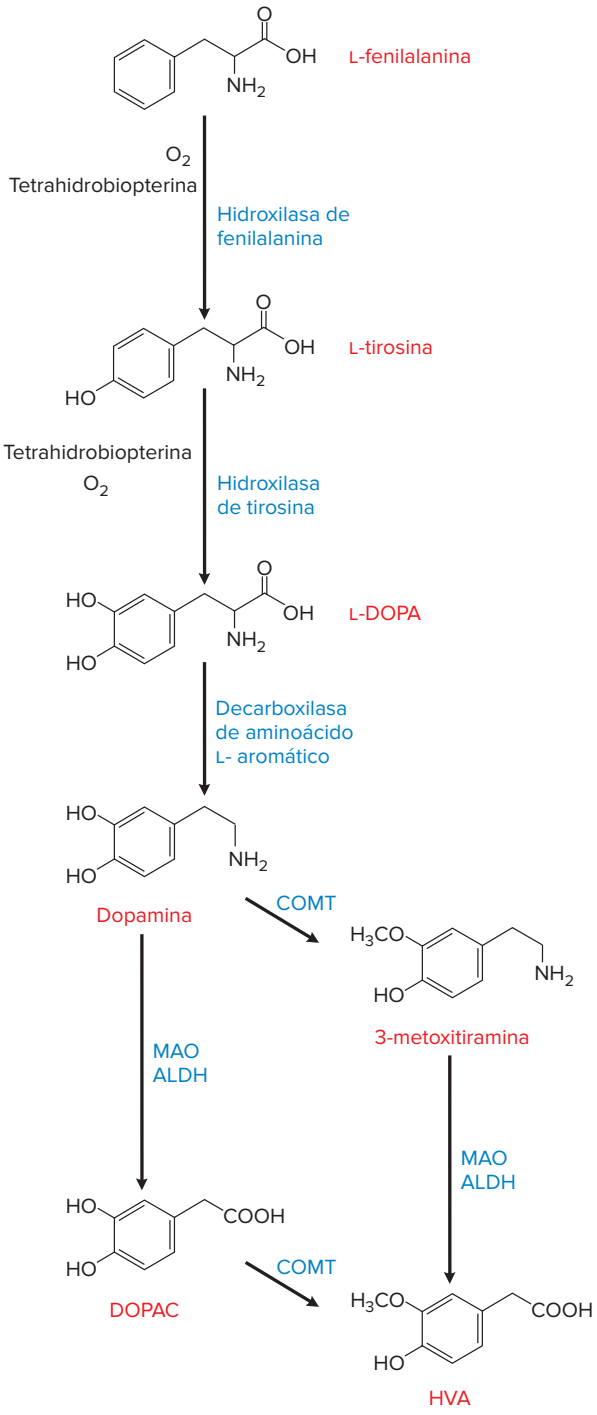


Figura 13-8 ***Síntesis e inactivación de la DA.*** Las enzimas se identifican con palabras en azul y los cofactores con palabras en negro.

metabolizado posteriormente por la deshidrogenasa de aldehído para formar DOPAC. DOPAC puede ser metabolizado adicionalmente por COMT para formar HVA. En humanos, HVA es el principal metabolito de la DA. DOPAC, HVA y DA se excretan en la orina, donde se miden fácilmente. Los niveles de DOPAC y HVA son indicadores confiables de la rotación de DA; las relaciones de estos metabolitos a DA en CSF sirven como representaciones precisas de la actividad dopaminérgica cerebral. Además de metabolizar la DOPAC, COMT actúa sobre DA para generar 3-metoxitiramina, que posteriormente es convertida en HVA por MAO.

Los inhibidores selectivos de MAO_B, como la selegilina y la rasagilina, pueden aumentar los niveles de DA y actualmente se usan para tratar la EP (véase capítulo 18). COMT en la periferia también metaboliza la L-dopa a 3-*O*-metildopa, que luego compite con L-dopa por la captación en el CNS (véase figura 18-4). En consecuencia, la L-dopa usada en el tratamiento de la EP debe administrarse conjuntamente con inhibidores periféricos de COMT, como la entacapona y tolcapona, para preservar la L-dopa y permitir una entrada suficiente en el CNS.

La figura 13-9 resume los eventos neuroquímicos subyacentes a la neurotransmisión de la DA. En las neuronas dopaminérgicas, la DA sintetizada se empaqueta en vesículas secretoras mediante VMAT2. Los medicamentos como la reserpina, que inhiben VMAT y agotan los niveles de DA, se usaron antaño para tratar la psicosis.

Este empaque permite que la DA se almacene en una cuantía fácilmente liberable y protege al transmisor de un anabolismo o catabolismo ulterior. Por el contrario, en las células adrenérgicas y noradrenérgicas, la DA no es empaquetada y, en cambio, se convierte en NE por medio de la β-hidroxilasa de DA y, en las células adrenérgicas, es metilada por EPI en células que expresan la feniletanolamina *N*-metiltransferasa (capítulo 8).

La DA liberada sinápticamente activa los subtipos de receptores postsinápticos, cuya expresión es específica de las células, lo que conduce a la transducción de señales a través de las vías mediadas por la proteína G, aunque en algunos casos es posible la señalización independiente de la proteína G (véase el análisis posterior). Los subtipos de receptores de DA también constituyen el blanco de muchos fármacos empleados terapéuticamente y compuestos de herramientas farmacológicas. Los subtipos específicos de receptores de la categoría D_2- también se pueden expresar en la terminal nerviosa pre sináptica, donde regulan la liberación de DA. La recaptación de DA liberada por el transportador es el mecanismo principal para la terminación de la acción de la DA y permite el reempaquetado vesicular del transmisor o el metabolismo.

El transportador de DA, DAT, se localiza en dendritas, axones y soma de neuronas DA mesencefálicas y también se observa periféricamente en el estómago, páncreas y los linfocitos. Los psicoestimulantes, como la cocaína, la anfetamina y la metanfetamina, inducen euforia e hiperactividad al aumentar la DA extracelular. La cocaína potencia la señalización DA actuando como un antagonista no transportado del DAT de la membrana plasmática. Sin embargo, las acciones de las anfetaminas son más complejas ya que éstas son sustratos competitivos tanto para los DAT como para los VMAT. Las anfetaminas entran a la célula a través del DAT, donde desplazan la DA de las reservas vesiculares, lo que provoca una acumulación de DA dentro del citoplasma neuronal. Este aumento resultante en la DA citosólica impulsa la liberación de DA mediante un mecanismo no vesicular que implica el flujo de salida a través del DAT (Sitte *et al.*, 2015). Los estudios más recientes también respaldan la idea de que las anfetaminas tienen blancos adicionales dentro de las neuronas DA que activan las vías de señalización celular, que incluyen rutas dependientes de Gs —acopladas a aumentos en las rutas dependientes de cAMP y $G_{12/13}$— acopladas a la activación de la pequeña GTPasa, RhoA (Wheeler *et al.*, 2015). El receptor TAAR1 asociado a aminas, un GPCR predominantemente intracelular, se activa con anfetaminas, DA y una variedad de fármacos y aminas y se ha propuesto que tiene una función mediadora en algunas de las acciones intracelulares de las anfetaminas (Miller, 2011).

El transportador de DA también puede servir como una entrada molecular para algunas neurotoxinas, incluyendo 6-OHDA y MPP^+, el metabolito neurotóxico de MPTP. Después de la absorción en las neuronas dopaminérgicas, MPP^+ y 6-OHDA facilitan la liberación de DA intracelular y extracelular y generan especies reactivas de oxígeno como los radicales de superóxido (O_2^-) que causan la muerte neuronal. Esta degeneración dopaminérgica selectiva imita la enfermedad de Parkinson y sirve como modelo animal para este trastorno.

Receptores de dopamina

Las primeras investigaciones encontraron que la DA aumenta los niveles de cAMP en el cerebro y la retina, presumiblemente al activar una enzima AC sensible a la DA. Estudios posteriores revelaron la existencia de receptores de DA no relacionados con la activación de CA, lo que sugiere múltiples subtipos de receptores de DA. Éstos se categorizaron inicialmente como receptores D_1 y D_2 y se pudieron distinguir sobre la base de las propiedades farmacológicas y la función fisiológica (Kebabian *et al.*, 1979). Los estudios de biología molecular han identificado no sólo genes que codifican los subtipos de receptores D_1 y D_2 definidos bioquímicamente sino también genes para receptores de DA adicionales. Ahora reconocemos que hay cinco receptores distintos de DA en los mamíferos que están organizados en dos subfamilias similares a D_1 y D_2. La subfamilia similar a D_1 consiste en los receptores D_1 y D_5; los subtipos D_2, D_3 y D_4 comprenden la subfamilia similar a D_2. Los receptores en la subfamilia similar a D_1 (D_1 y D_5) se unen a las proteínas G_s o G_{olf} para activar la CA y aumentar los niveles de cAMP; los receptores similares a D_2 (D_2, D_3 y D_4) se unen a las proteínas G_i o G_o, que inhiben la CA y disminuyen la producción cíclica de cAMP. La activación de proteínas $G_{i/o}$ también

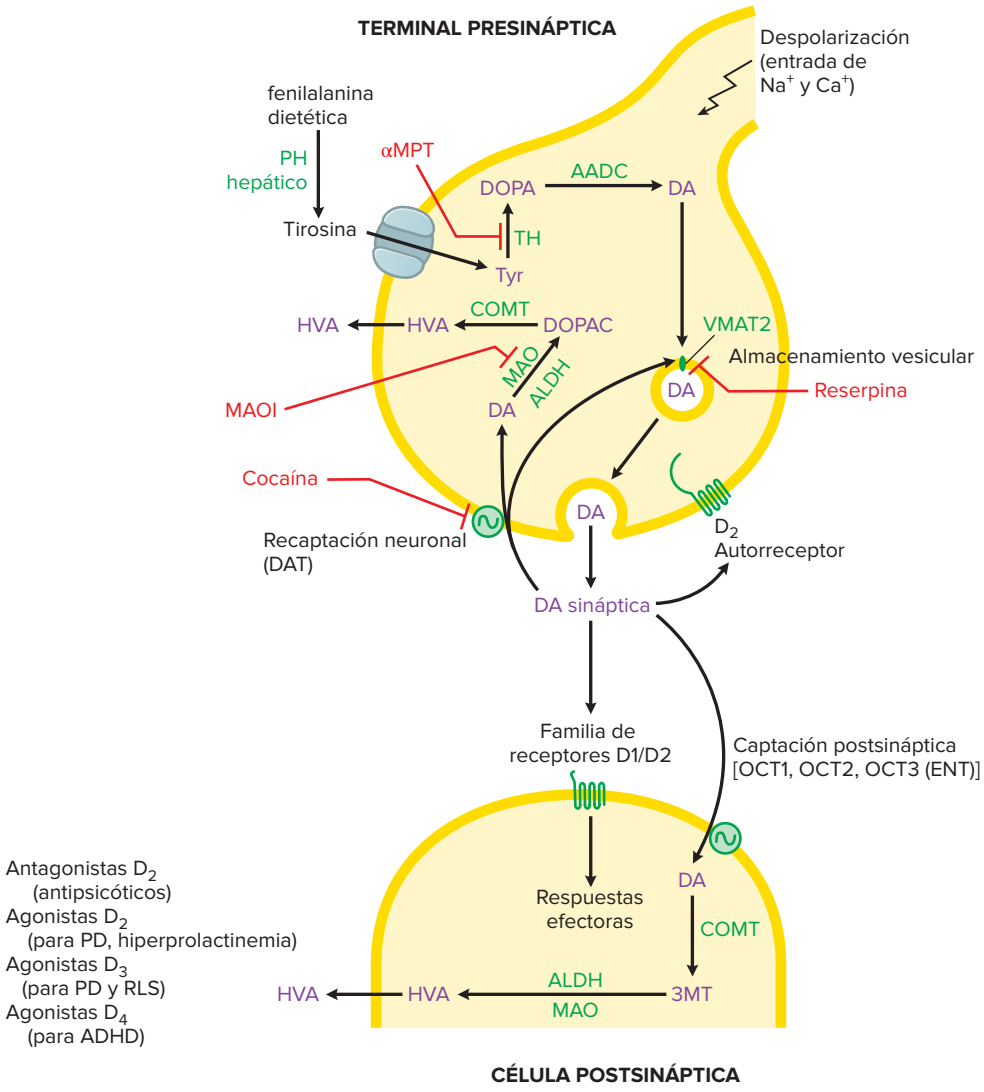


Figura 13-9 ***Una sinapsis dopaminérgica.*** La dopamina se sintetiza a partir de tirosina en la terminal nerviosa mediante las acciones secuenciales de TH y AADC. DA es secuestrada por VMAT2 en gránulos de almacenamiento y liberada por exocitosis. La DA sináptica activa los autorreceptores presinápticos y los receptores postsinápticos D1 y D2. La DA sináptica puede captarse en la neurona a través del transportador DA (DAT) o eliminarse mediante captación postsináptica a través de transportadores OCT. La DA citosólica está sujeta a degradación por MAO/ALDH en la neurona, y por COMT en células no neuronales; el producto metabólico final es HVA. Véanse estructuras en la figura 13-8.

puede modular directamente la actividad de ciertos canales de K^+ y Ca^{2+} (figura 13-10).

También se ha postulado la señalización de los receptores D_2 a través de las vías mediadas por β-arrestina (véase el análisis siguiente).

Los agentes farmacológicos dirigidos a los receptores DA se usan en el tratamiento de numerosos trastornos neuropsiquiátricos, incluidos la PD, la esquizofrenia, el trastorno bipolar, la enfermedad de Huntington, el ADHD y el síndrome de Tourette. Al igual que muchos GPCR, los receptores DA pueden formar homo y heterooligómeros y también se oligomerizan con otros GPCR, así como con los canales de iones regulados por ligandos (Fuxe *et al.*, 2015). En la mayoría de los casos, la importancia fisiológica de la oligomerización del receptor no se conoce con claridad. Para revisiones exhaustivas recientes sobre la señalización del receptor DA, véanse los trabajos de Beaulieu y Gainetdinov (2011) y Beaulieu *et al.*, (2015).

El receptor D_1

- De todos los receptores DA, el receptor D_1 es el más expresado; los niveles más altos de proteína receptora D_1 se encuentran dentro del CNS, pero también se observan en el riñón, la retina y el sistema cardiovascular.
- El neostriatum expresa los niveles más altos del receptor D_1 en el CNS, pero no expresa ningún Gα detectable. En esta región, el receptor D_1 parece acoplarse al G_{olf} para aumentar los niveles de cAMP y sus efectores descendentes.
- El gen para el receptor D_1 humano carece de intrones.
- Además de activar las proteínas G, el receptor D_1 puede formar heterooligómeros con los receptores ionotrópicos de glutamato de NMDA (capítulo 14) para modular la señalización glutamatérgica.

El receptor D_2

- El receptor D_2 es el segundo receptor DA más expresado y consiste en isoformas cortas (D_{2S}) y largas (D_{2L}) que surgen del empalme del mensajero alternativo del ARN. La isoforma D_{2S} tiene ausencia de 29 aminoácidos en el tercer anillo intracelular, los que están presentes en la variante D_{2L}.
- Los receptores D_{2S} y D_{2L} son farmacológicamente idénticos; ambos se acoplan con G_i o G_o para disminuir la producción de cAMP. El receptor D_{2L} tiene mayor prevalencia y está postulado para funcionar postsinápticamente. En cambio, la isoforma D_{2S} funciona como un autorreceptor presináptico putativo que regula la síntesis y la liberación de DA.
- Los receptores D_2 pueden señalizar a través de las subunidades $G_{\beta\gamma}$ para regular numerosas funciones, incluyendo los canales K^+ de rectificación interior y los canales Ca^{2+} tipo N y los canales Ca^{2+} de tipo L.
- El receptor D_2 puede señalizar mediante el reclutamiento de la proteína de andamiaje, β-arrestina, uniéndose a la señalización descendente a través de las cinasas proteínicas PKB y GSK-3 (Beaulieu y Gainetdinov, 2011; Beaulieu *et al.*, 2015).

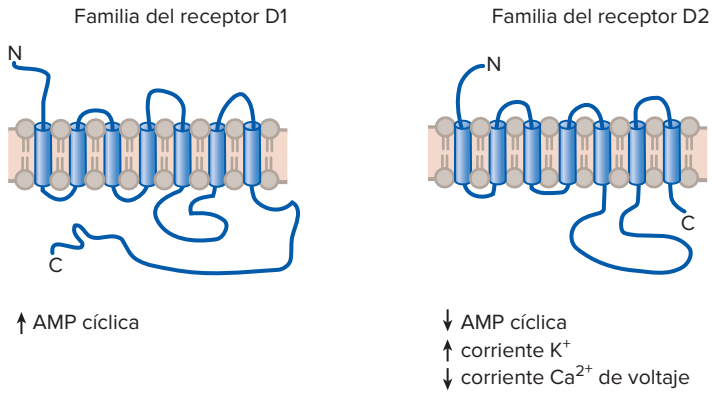


Figura 13-10 *Las dos subfamilias de los receptores DA y sus principales vías de señalización.*

El receptor D_3

- El receptor D_3 es menos abundante que el receptor D_2 y se expresa principalmente en las regiones límbicas del cerebro. Los niveles más altos del receptor D_3 se observan en los islotes de Calleja, núcleo accumbens, porción compacta de la sustancia negra y el área ventral tegumental.
- El receptor D_3 señaliza a través de las proteínas $G_{i/o}$ sensibles a la toxina pertussis, aunque no tan eficazmente como el receptor D_2.
- La estructura terciaria del receptor D3 ha sido determinada por cristalografía de rayos X (Chien *et al.*, 2010).

El receptor D_4

- El receptor D_4 se expresa en la retina, el hipotálamo, el PFC, la amígdala y el hipocampo.
- El receptor D_4 es altamente polimórfico y contiene secuencias de codificación VNTR dentro del tercer anillo intracelular. En los humanos, la variante de cuatro repeticiones es la más común. Se ha sugerido la asociación entre una variante VNTR de siete repeticiones del receptor D_4 y el ADHD.
- El receptor D_4 se une a $G_{1/o}$ para inhibir la actividad de CA y deprimir los niveles de cAMP intracelular.

El receptor D_5

- El receptor D_5 se expresa con mayor fuerza en el hipocampo, pero también se encuentra en la sustancia negra, el hipotálamo, el cuerpo estriado, la corteza cerebral, el núcleo accumbens y el tubérculo olfatorio.
- El gen del receptor D_5, al igual que el gen del receptor D_1, carece de intrones.
- El receptor D_5 activa la G_s y G_{olf} para aumentar la producción de cAMP y también puede modular las corrientes de Na^+ y las corrientes de Ca^{2+} tipo N, P y L a través de vías dependientes de PKA. El receptor D_5 también puede interactuar directamente con los receptores $GABA_A$ para disminuir el flujo de Cl.

El transportador de dopamina

- El DAT (SLC6A3) despeja la DA extracelular liberada durante la neurotransmisión y es un blanco principal para las drogas psicoestimulantes tanto terapéuticas como adictivas.
- Al igual que SERT, el DAT es miembro de la familia del simporter sódico neurotransmisor (NSS, *neurotransmitter sodium symporter*) (véase *Transportadores y farmacodinámica: acción farmacológica en el cerebro*, en el capítulo 5), que acopla el transporte neurotransmisor a través de la membrana plasmática al movimiento de iones Na^+ en la célula.
- El DAT tiene 12 dominios que abarcan la membrana; mediante rayos X de alta resolución se ha determinado una estructura reciente de un DAT de *Drosophila* (Penmatsa *et al.*, 2015).
- La proteína del DAT se expresa abundantemente en las vías mesostriatal, mesolímbica y mesocortical de la DA, donde se puede observar en cuerpos celulares, dendritas y axones de las neuronas de DA (Ciliax *et al.*, 1999).
  Sin embargo, el DAT no se detecta fácilmente dentro de las sinapsis, lo que sugiere que, en lugar de regular las concentraciones de neurotransmisores sinápticos, está preparado para regular el derrame y la difusión de DA lejos de los sitios de liberación.
- El DAT es el blanco terapéutico del metilfenidato y la anfetamina, los dos principales fármacos utilizados para tratar los trastornos del déficit de atención. El inhibidor de DAT, bupropión, se usa para tratar la depresión y para ayudar a dejar de fumar.

Acción de la dopamina en los sistemas fisiológicos

Corazón y vasculatura

A bajas concentraciones, la DA circulante estimula principalmente los receptores vasculares D_1 (véase el análisis siguiente), causando vasodilatación y reduciendo la carga cardiaca. El resultado neto es una disminución en la presión arterial y un aumento en la contractilidad cardiaca. A medida que aumentan las concentraciones circulantes de DA, ésta puede activar los receptores β adrenérgicos para aumentar aún más la contractilidad cardiaca. A concentraciones muy altas, la DA circulante activa los receptores α-adrenérgicos en la vasculatura, causando así vasoconstricción; por tanto, las altas concentraciones de DA aumentan la presión arterial. Clínicamente, la administración de DA se usa para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva grave, la sepsis o el choque cardiogénico. Sólo se administra por vía intravenosa y no se considera un tratamiento a largo plazo.

Riñón

La dopamina es un transmisor paracrino/autocrino en el riñón y se une a los receptores de las subfamilias D_1 y D_2. La DA renal sirve principalmente para aumentar la natriuresis, aunque también puede incrementar el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular. En condiciones de sodio basal, la DA regula la excreción de Na^+ inhibiendo la actividad de varios transportadores de Na^+, incluyendo el intercambiador apical Na^+ -H^+ y la –ATPasa basolateral de Na^+, K^+. La activación de los receptores D1 aumenta la secreción de renina, mientras que la DA, que actúa sobre los receptores D3, reduce la secreción de renina. Las anormalidades en el sistema DA y sus receptores han sido implicadas en la hipertensión humana.

Glándula hipofisaria

La dopamina es el principal regulador de la secreción de prolactina en la glándula hipofisaria. La DA liberada del hipotálamo hacia el suministro hipofisario de sangre portal actúa sobre los receptores lactótrofos D_2 para disminuir la secreción de prolactina (capítulo 42). Los agonistas de la DA basados en ergot, bromocriptina y cabergolina, se usan en el tratamiento de la hiperprolactinemia. Ambos tienen una alta afinidad por los receptores D_2, con una menor afinidad por los receptores D_1, 5HT y adrenérgicos; los dos activan los receptores D_2 en la hipófisis para reducir la secreción de prolactina. El riesgo de cardiopatía valvular en la terapia con ergot no está asociado con las dosis más bajas usadas en el tratamiento de la hiperprolactinemia. El uso de bromocriptina y cabergolina en el tratamiento de la hiperprolactinemia se describe en el capítulo 42.

Liberación de catecolamina

Ambos receptores D_1 y D_2 modulan la liberación de NE y EPI. El receptor D_2 proporciona inhibición tónica de la liberación de EPI de las células cromafines de la médula suprarrenal y de la liberación de NE de las terminaciones nerviosas simpáticas. Por el contrario, la activación del receptor D_1 promueve la liberación de catecolamina de la médula suprarrenal.

Hay tres grupos principales de proyecciones de DA en el cerebro (figura 13-11): mesocorticomesolímbico (que se origina en el área tegmental ventral), nigroestriatal (que se origina en la porción compacta de la sustancia negra) y tuberoinfundibular (que se origina en el hipotálamo). Los procesos fisiológicos bajo control dopaminérgico incluyen recompensa, emoción, cognición, memoria y actividad motriz. La desregulación del sistema dopaminérgico es vital en una serie de enfermedades, que incluyen PD, síndrome de Tourette, depresión bipolar, esquizofrenia, ADHD y adicción/abuso de sustancias.

La vía mesolímbica está asociada con la recompensa y, en menor medida, con las conductas aprendidas. La disfunción en esta vía está asociada con la adicción, la esquizofrenia y las psicosis (incluida la depresión bipolar) y los déficits de aprendizaje. Las proyecciones mesocorticales son importantes para las funciones cognitivas de "orden superior", incluidos la motivación, la recompensa, la emoción y el control de los impulsos; también están implicadas en las psicosis, incluyendo esquizofrenia y en la ADHD. La vía nigroestriada es una reguladora clave del movimiento (véase capítulo 18). Las deficiencias en esta vía se observan en la enfermedad de Parkinson y causan los efectos secundarios, relacionados con el movimiento, debidos a la terapia dopaminérgica, incluida la discinesia tardía. Como se señaló anteriormente, la DA liberada en la vía tuberoinfundibular es transportada por el suministro de sangre hipofisaria a la hipófisis, donde regula la secreción de prolactina.

Las neuronas dopaminérgicas están muy influidas por el glutamato excitador y la entrada inhibitoria de GABA. En general, las entradas de glutamato permiten una activación similar a una ráfaga de neuronas dopaminérgicas, dando como resultado altas concentraciones de DA sináptica. La inhibición de las neuronas de DA por GABA causa un nivel tónico y basal de liberación de DA en la sinapsis. La liberación de DA también modula las neuronas GABA y de glutamato, proporcionando así un nivel adicional de interacción entre la DA y otros neurotransmisores.

Control motor y enfermedad de Parkinson

A principios de la década de 1980, varios jóvenes en California desarrollaron parkinsonismo de inicio rápido. Todos los afectados habían sido inyectados con un análogo sintético de meperidina contaminado con MPTP. La MPTP es metabolizada por MAO-B y convertida en neurotoxina MPP^+. Debido a la alta especificidad de MPP^+ para el transportador DA, la muerte neuronal se limita en gran medida a la sustancia negra y el área tegmental ventral, lo que resulta en un fenotipo notablemente similar a PD. La 6-OHDA es similar a MPTP tanto en el mecanismo de acción como en la utilidad en modelos animales. La administración de MPTP o 6-OHDA a animales provoca temblores, rigidez y la disminución de la actividad locomotora. Al igual que con la PD, estos déficits motores se alivian con terapia de L-dopa o agonistas dopaminérgicos.

Se sabe que otros agentes farmacológicos que actúan sobre el DAT potencian la actividad locomotora a través de acciones dopaminérgicas, incluidas la cocaína y la anfetamina. La acumulación de DA extracelular aumenta la estimulación de los receptores DA y resulta en una mayor actividad locomotora. Los ratones que carecen de DAT son hiperactivos y no muestran un aumento de la locomoción en respuesta al tratamiento con cocaína o anfetaminas.

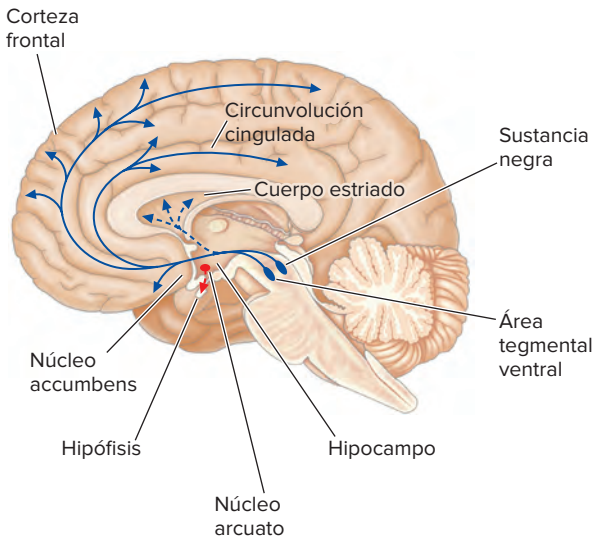


Figura 13-11 Principales proyecciones dopaminérgicas en el CNS.
- La vía nigroestriatal (o mesostriatal). Las neuronas en la sustancia negra compacta se proyectan al estriado dorsal (*flechas azules punteadas hacia arriba*); ésta es la vía que degenera en la enfermedad de Parkinson.
- La vía mesocórtico/mesolímbica. Las neuronas en el área tegmental ventral se proyectan hacia el cuerpo estriado ventral (núcleo accumbens), el bulbo olfatorio, la amígdala, el hipocampo, la corteza prefrontal media y orbital y la circunvolución cingulada (*flechas azules compactas*).
- La vía tuberoinfundibular. Las neuronas en el núcleo arcuato del hipotálamo se proyectan por la vía tuberoinfundibular en el hipotálamo, desde donde se administra DA a la hipófisis anterior (*flechas rojas*).

Recompensa: implicaciones para la adicción

En general, las drogas de abuso aumentan los niveles de DA en el núcleo accumbens, un área crítica para las conductas recompensadas. Este papel para DA mesolímbica en la adicción ha llevado a la realización de numerosos estudios sobre drogas abusadas en ratones "knockout" receptores de DA en los que los genes que expresan receptores específicos han sido perturbados. Los estudios de ratones de laboratorio de receptor D_1 mostraron una reducción en las propiedades gratificantes del etanol, lo que sugiere que las propiedades de recompensa y refuerzo del etanol dependen, al menos en parte, del receptor D_1. Los ratones de laboratorio de receptor D_2 también muestran reducción en la preferencia por el consumo de etanol. La morfina carece de propiedades gratificantes para los ratones de laboratorio de receptor D_2 cuando se miden por paradigmas condicionados de preferencia de lugar o autoadministración. Sin embargo, los ratones que carecen del receptor D_2 presentan una autoadministración mejorada de altas dosis de cocaína. Estos datos sugieren un rol complejo y específico del fármaco para el receptor D_2 en la recompensa y reforzamiento de los comportamientos. El receptor D_3, altamente expresado en el sistema límbico, también ha sido implicado en las propiedades gratificantes de varias drogas de abuso. Sin embargo, los ratones de laboratorio de receptor D_3 muestran preferencia de lugar asociada a fármacos similares a los ratones de tipo salvaje después de la administración de anfetamina o morfina. Los ligandos desarrollados recientemente con preferencia por el receptor D_3 implican un papel para el receptor D_3 en la motivación por la búsqueda de fármacos y en la recaída del fármaco, más que en los efectos reforzantes directos de los medicamentos (Heidbreder y Newman, 2010).

Cognición y memoria

El trabajo seminal de Goldman-Rakic, Arnsten y sus colegas (Vijayraghavan *et al.*, 2007) mostró que es necesario un nivel óptimo de actividad del receptor D_1 en el PFC para alcanzar un rendimiento óptimo en las tareas de aprendizaje y la memoria. En ocasiones muy poca y en otras demasiada estimulación del receptor D_1 afecta la función de PFC en ratas, monos y humanos. Por tanto, las dosis bajas de los antagonistas de D_1 mejoran la memoria de trabajo y la atención, mientras que los altos niveles de liberación de DA, como los observados durante el estrés, afectan la función de PFC. Estas observaciones han llevado a la hipótesis de la "U invertida" de la relación entre la estimulación del receptor D_1 y el funcionamiento fisiológico normal del PFC (véase figura 4-2A). Curiosamente, se ha sugerido que los niveles subóptimos de estimulación del receptor D_1 subyacen los déficits de aprendizaje asociados a la edad y contribuyen a la disminución de la cognición observada en diversos estados fisiopatológicos, especialmente la esquizofrenia. Como era de esperar, el receptor D_1 proporciona un blanco farmacológico atractivo para el tratamiento de numerosos trastornos neuropsiquiátricos.

Fármacos que afectan la señalización de la dopamina

Agonistas del receptor de dopamina

Los agonistas del receptor de la dopamina se utilizan principalmente en el tratamiento de la PD, el RLS y la hiperprolactinemia. Una de las principales limitaciones para el uso terapéutico de los agonistas dopaminérgicos es la falta de selectividad del subtipo de receptor.

Los avances recientes en las relaciones estructura-receptor-función del ligando han permitido el desarrollo de fármacos que pueden diferenciar las subfamilias de receptores similares a D_1 y similares a D_2 y, en algunos casos, muestran una preferencia por subtipos de receptores individuales. Muchos de estos compuestos ya han demostrado ser herramientas experimentales útiles (tabla 13-5), y esta sigue siendo un área activa de investigación.

TABLA 13-5 Herramientas experimentales en los receptores de DA

RECEPTOR	AGONISTA	ANTAGONISTA
Similar[a]-D_1	SKF-81297 SKF-83959	SCH-23390 SCH-39166
Similar[b]-D_2	Quinpirole	Sulpirida
D_2	Sumanirole	L-741626 ML321
D_3	PD128907	SB-277011 SB-269652
D_4	PD168077	L-745870

[a] Estos compuestos son selectivos para los receptores tipo D_1 en oposición a los receptores tipo D_2. No hay compuestos útiles que puedan establecer una diferencia entre los receptores D_1 y D_5.
[b][b]Estos compuestos son selectivos para los receptores tipo D_2 en oposición a los receptores tipo D_1.

Enfermedad de Parkinson

La dopamina no cruza la BBB; por tanto, la principal farmacoterapia para la PD consiste en administrar el precursor de la DA, la L-dopa, que cruza la BBB y se convierte en DA en el cerebro. Comúnmente, la L-dopa se formula con un inhibidor de descarboxilasa para evitar su conversión periférica en DA, lo que puede dar lugar a efectos secundarios adversos. Si bien la respuesta a la L-dopa por parte de los pacientes con enfermedad de Parkinson suele ser bastante favorable, el tratamiento a largo plazo puede provocar una pérdida de eficacia y la aparición de síndromes discinéticos denominados discinesias inducidas por L-dopa. Estas limitaciones a los efectos terapéuticos de la L-dopa han generado interés en desarrollar terapias alternativas para la PD, con la intención de retrasar el uso de L-dopa o aliviar sus efectos secundarios. Los agonistas del receptor DA pueden usarse junto con dosis más bajas de L-dopa en un enfoque de terapia combinada o como monoterapia. Se han usado dos clases generales de agonistas dopaminérgicos en el tratamiento de la PD: los ergot y los no ergot. El uso detallado de estos medicamentos en el tratamiento de la PD se describe en el capítulo 18.

Los derivados de ergot (véase tabla 13-4) actúan sobre varios sistemas de neurotransmisores diferentes, incluyendo los receptores DA, 5HT y adrenérgicos. La bromocriptina y la pergolida se han utilizado para el tratamiento de la PD; sin embargo, su uso está asociado con el riesgo de complicaciones cardiacas graves, específicamente la promoción de la enfermedad cardiaca valvular debida a la estimulación del receptor de serotonina $5HT_{2B}$ (Hutcheson *et al.*, 2011). La bromocriptina es un potente agonista del receptor D_2 y un débil antagonista de D_1. La pergolida es un agonista parcial de los receptores D_1 y un fuerte agonista de la familia D_2 con alta afinidad para los subtipos de receptores D_2 y D_3. Por lo general se reporta que los derivados del ergot causan efectos secundarios desagradables, como náuseas, mareos y alucinaciones.

La pergolida se eliminó del mercado estadounidense como terapia para la PD luego de que se asociara con un mayor riesgo de cardiopatía valvular. La bromocriptina permanece en el mercado principalmente para el tratamiento de la hiperprolactinemia o adenomas secretores de prolactina, donde se pueden emplear dosis más bajas (selectivas para D_2) para evitar complicaciones cardiacas.

Varios alcaloides no ergóticos también son empleados en el tratamiento de la PD. La apomorfina es un agonista del receptor pan-DA utilizado más comúnmente en el tratamiento agudo de los periodos "inactivos" repentinos (bradicinesia, congelación) que pueden ocurrir después del tratamiento a largo plazo con L-dopa. El pramipexol y el ropinirol, utilizados ampliamente en el tratamiento de la PD, son agonistas en todos los receptores tipo D_2, pero tienen mayor afinidad por el subtipo de receptor D_3. Sin embargo, estos agentes son menos efectivos que la L-dopa en las primeras etapas del tratamiento de la PD, y ambos están asociados con el desarrollo de trastornos del control de los impulsos, como el juego compulsivo o la hipersexualidad; notablemente, se observan menos discinesias inducidas por fármacos.

En la actualidad, se desconocen los mecanismos subyacentes de los trastornos de control de los impulsos. La rotigotina es un agonista de la DA con preferencia por la subfamilia D_2 y se ofrece en un parche transdérmico aprobado para el tratamiento de la PD.

Hiperprolactinemia

A pesar de las contraindicaciones para la PD, los agonistas de DA basados en ergot se siguen utilizando en el tratamiento de la hiperprolactinemia. Al igual que la bromocriptina, la ergolina es un fuerte agonista en los receptores D_2 y tiene una menor afinidad por los receptores D_1, 5HT y α-adrenérgicos. La utilidad terapéutica de la bromocriptina y la cabergolina en la hiperprolactinemia se deriva de sus propiedades como agonistas del receptor DA: activan los receptores D_2 en la hipófisis para reducir la secreción de prolactina. El riesgo de enfermedad cardiaca valvular derivado del tratamiento con ergot se asocia con dosis más altas del medicamento (necesario para el tratamiento de la PD), pero no con las dosis más bajas usadas en el tratamiento de la hiperprolactinemia. El uso de bromocriptina y cabergolina en el tratamiento de la hiperprolactinemia se describe en el capítulo 42.

Síndrome de la pierna inquieta

El síndrome de piernas inquietas es un déficit neurológico caracterizado por sensaciones anormales en las piernas que se alivian con el movimiento. En pacientes con RLS se observa disminución de la expresión del receptor DA e hipofunción dopaminérgica leve. La rotigotina, el ropinirol y el pramipexole están aprobados por la FDA como farmacoterapia para PD y RLS.

Antagonistas del receptor de dopamina

Del mismo modo que la neurotransmisión realzada de DA puede ser clínicamente importante, la señalización dopaminérgica inhibidora puede resultar útil en ciertos estados de enfermedad. Al igual que con los agonistas del receptor DA, la falta de antagonistas específicos para los subtipos ha limitado la utilidad terapéutica de este grupo de ligandos. Los avances recientes en la elucidación de las estructuras de GPCR y el modelado de la unión de ligandos han dado lugar a progresos en el diseño de fármacos, y los antagonistas de subtipos selectivos están comenzando a emerger como herramientas experimentales (tabla 13-5). Algunos antagonistas selectivos del subtipo de receptor se encuentran en etapas tempranas de ensayos preclínicos para probar su utilidad terapéutica.

Esquizofrenia

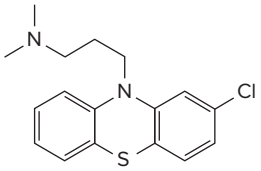
Los antagonistas del receptor de la dopamina de la subfamilia tipo D_2 son un pilar en la farmacoterapia de la esquizofrenia. Si bien muchos sistemas neurotransmisores probablemente contribuyan a la patología compleja de la esquizofrenia (capítulo 16), la modulación de la señalización de DA se considera la base del tratamiento. La hipótesis de la DA de la esquizofrenia tiene su origen en las características de los fármacos utilizados para tratar este trastorno: todos los compuestos antipsicóticos empleados clínicamente tienen una alta afinidad por los receptores DA, en especial con el subtipo del receptor D_2. Además, los psicoestimulantes que aumentan los niveles de DA extracelular pueden inducir o empeorar los síntomas psicóticos en pacientes esquizofrénicos. El advenimiento de las técnicas de neuroimagen para la visualización de DA en las regiones del cerebro humano ha llevado a nuevos conocimientos sobre el papel de los sistemas DA específicos. La hiperfunción de DA en las regiones subcorticales, especialmente el estriado, se ha asociado con los síntomas positivos de la esquizofrenia, que responden bien al tratamiento antipsicótico. Por el contrario, el PFC de pacientes esquizofrénicos exhibe hipofunción dopaminérgica, que se ha asociado con los síntomas negativos/cognitivos más refractarios al tratamiento. Los fármacos que se utilizan actualmente para tratar la esquizofrenia se clasifican como antipsicóticos típicos (también denominados de primera generación) o atípicos (de segunda generación). Esta nomenclatura se debe a los pocos efectos secundarios EPS, o similares al parkinsonismo, observados con los antipsicóticos atípicos.

Antipsicóticos típicos. El primer fármaco antipsicótico utilizado para tratar la esquizofrenia fue la clorpromazina. Sus propiedades antipsicóticas se atribuyeron a su antagonismo de los receptores DA, especialmente el receptor D_2. Se desarrollaron más ligandos selectivos de D_2 (p. ej., haloperidol) para mejorar las propiedades antipsicóticas (véase capítulo 16). En particular, los fármacos que son completamente selectivos para el subtipo de receptor D_2, sin solapamiento con la afinidad por los subtipos de receptores D_3 o D_4, no están disponibles en la actualidad.

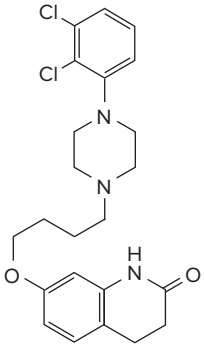
Si bien todos los antipsicóticos típicos mejoran notablemente los síntomas positivos (alucinaciones, etc.), no son muy beneficiosos en el tratamiento de los síntomas negativos o cognitivos de esta enfermedad.

Antipsicóticos atípicos. Esta clase de fármacos antipsicóticos se originó con la clozapina y se distingue por EPS más bajas que los antipsicóticos típicos. Los agentes atípicos también son menos propensos a estimular la producción de prolactina. La ausencia de efectos secundarios extrapiramidales se ha atribuido en parte a una afinidad mucho menor por el receptor D_2 en comparación con los antipsicóticos típicos. La mayoría de los antipsicóticos atípicos también son antagonistas de alta afinidad o

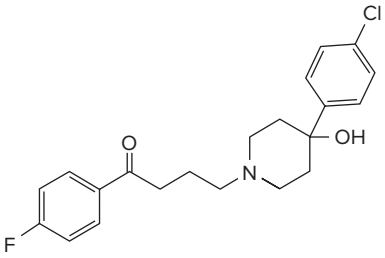
agonistas inversos en el receptor $5HT_{2A}$. Si bien la función precisa del bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$ en los efectos atípicos de los antipsicóticos aún no queda clara, el bloqueo doble del receptor DA-5HT ha contribuido al desarrollo de antipsicóticos durante varias décadas (véase capítulo 16).



CLORPROMAZINA



ARIPIPRAZOL



HALOPERIDOL

Agonistas parciales del receptor tipo D_2. El aripiprazol tiene aún menos efectos secundarios que los antipsicóticos atípicos anteriores. El aripiprazol difiere del perfil atípico tradicional de varias maneras: en primer lugar, tiene una mayor afinidad por los receptores D_2 que por los receptores $5HT_{2A}$; en segundo lugar, es un agonista parcial en los receptores D_2. Como agonista parcial, el aripiprazol puede disminuir la hiperfunción de DA subcortical (estriatal) compitiendo con la DA por la unión al receptor, mientras que simultáneamente realza la neurotransmisión dopaminérgica en el PFC actuando como agonista. El mecanismo dual que ofrece un agonista parcial puede tratar los síntomas tanto positivos como negativos asociados con la esquizofrenia. El aripiprazol también exhibe selectividad funcional en el receptor D_2 en tanto que exhibe mayor eficacia para la señalización mediada por β-arrestina que para la señalización mediada por proteína G. Todavía no está claro cómo esta propiedad puede contribuir a los efectos únicos del aripiprazol.

Recientemente, se ha aprobado un derivado del aripiprazol, el brexpiprazol, para el tratamiento de la esquizofrenia y como tratamiento adyuvante de la depresión. Las propiedades farmacológicas del brexpiprazol son similares a las del aripiprazol excepto que el brexpiprazol tiene una eficacia agonista de receptor D_2 más baja y altos efectos agonistas parciales en el receptor $5HT_{1A}$; quizá en esta última propiedad subyace su eficacia en el tratamiento de la depresión.

Otro agonista parcial del receptor D_2, la cariprazina, ha sido aprobado recientemente para tratar la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Curiosamente, la cariprazina también es un agonista parcial en el receptor D_3 y en realidad exhibe mayor afinidad por el D_3 frente al receptor D_2. En algunos estudios, la cariprazina ha demostrado tener efectos procognitivos, sugiriendo que puede ser útil para tratar los síntomas negativos y positivos de la esquizofrenia.

Antagonistas del receptor D_3 y drogadicción

Aunque queda mucho trabajo para determinar su utilidad clínica, los antagonistas selectivos de D_3 son prometedores en el tratamiento de la adicción (Heidbreder y Newman, 2010; Newman *et al.*, 2012). Este interés proviene de la alta expresión del receptor D_3 en el sistema límbico, el centro de recompensa del cerebro, y de estudios en animales de antagonistas altamente selectivos de D_3 que sugieren un papel para el receptor D_3 en la motivación del abuso de drogas y en el potencial de recaída por drogas.

Agradecimientos: *Elaine Sanders-Bush y Steven E. Mayer contribuyeron a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *ligandos serotoninérgicos*

Drogas	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Antagonistas del receptor $5HT_3$ • Agentes antieméticos • Detalles adicionales en los capítulos 50 y 51		
Ondansetrón Dolasetrón Granisetrón Palonosetrón	• Antieméticos • Tratamiento de náuseas	• Asociado a cambios electrocardiográficos asintomáticos, incluida la prolongación de los intervalos PT y QTc
Cilansetrón Alosetrón	• Antieméticos • Tratamiento de náuseas • Síndrome del intestino irritable	• Más útil en el síndrome del intestino irritable cuando la diarrea es el síntoma principal
Agonistas del receptor $5HT_{2C}$ • Pérdida de peso		
Lorcarserin	• Promueve la pérdida de peso mediante la disminución del consumo de alimentos y el aumento de la saciedad	• Alucinógenos en dosis supraclínicas, probablemente causadas por la actividad agonista de $5HT_{2A}$ que puede ocurrir con dosis más altas • Las propiedades alucinógenas dieron como resultado una designación programada de tipo IV
Los triptanos: agonistas del receptor $5HT_{1B/1D}$ • Migraña		
Almotriptán[a] Eletriptán Frovatriptán Naratriptán Rizatriptán Sumatriptán Zolmitriptán	• Tratamiento de la migraña aguda	• Debe usarse tan pronto como sea posible después del inicio del ataque • Usualmente dosificado por vía oral; inicio, 1-3 h • Usar con precaución en pacientes con problemas cardiovasculares; contraindicado en pacientes con cardiopatía isquémica y vasoespasmo de la arteria coronaria • Interacciones medicamentosas: inhibidores de CYP3A4 ↑ C_P y $t_{½}$ de eletriptán, naratriptán; Inhibidores MAO ↑ niveles de almo-, riza-, suma- y zolmitriptán. • Efectos secundarios: mareos, somnolencia, dolor en el cuello y el pecho • Puede causar daño fetal; no recomendado durante el embarazo y la lactancia; reducir la dosis en insuficiencia renal y hepática; no administrar dentro de las 24 h posteriores a la administración de otros triptanos, ergots, SSRI/SNRI • Tener cuidado con el síndrome de serotonina, especialmente en combinación con SSRI y SNRI.

Alcaloides ergot • Interacción con múltiples isoformas del receptor 5HT • Amplia utilidad terapéutica		
LSD	• Ya no se emplea clínicamente • Alucinógeno potente	• La tomografía por emisión de positrones revela patrones de activación similares entre pacientes esquizofrénicos que experimentan alucinaciones y alucinaciones inducidas por LSD • Se cree que la activación del receptor $5HT_{2A}$ media el efecto alucinógeno del LSD
Metisergida	• Tratamiento agudo de la migraña • Tratamiento de dolores de cabeza vasculares	• Restringido para usar en pacientes con ataques de migraña intensos frecuentes, moderados o infrecuentes • Absorción errática de drogas • Potencial de fibrosis inflamatoria con uso prolongado, incluida la fibrosis pleuropulmonar y endocárdica
Ergonovina Metilergonovina	• Prevención de la hemorragia posparto	• El aumento de la dosis produce una duración prolongada y una mayor fuerza de contracción uterina • Las dosis altas pueden dar lugar a contractura sostenida
Agonistas parciales del receptor $5HT_{1A}$ y SSRI • Ansiolíticos y antidepresivos • Detalles adicionales en el capítulo 15		
Buspirona	Tratamiento de la ansiedad	• Imita los efectos antiansiedad de las benzodiacepinas pero no interactúa con los receptores $GABA_A$ • Agonista parcial del receptor $5HT1_A$
Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Citalopram Escitalopram Sertralina Vilazodone	• Antidepresivos • También se usa para tratar la ansiedad, el trastorno de pánico, el trastorno obsesivo-compulsivo, la fibromialgia y el dolor neuropático	• Inhibe selectivamente el transportador de serotonina (SSRI). • Los tratamientos más utilizados para el trastorno depresivo mayor • La disfunción sexual es un efecto secundario común con los SSRI. • Precaución: síndrome de serotonina
MSAA. Tratamiento de la disfunción sexual • Actividad en isoformas de receptores múltiples		
Flibanserina	• Tratamiento de HSDD/FSIAD en mujeres premenopáusicas	• Potente agonista del receptor $5HT_{1A}$ y antagonista de la familia del receptor $5HT_2$ • Ejerce actividad agonista y antagonista en receptores 5HT ⇒ designación MSAA (agonista y antagonista multifuncional de la serotonina)
Agonistas del receptor de dopamina • Poca o ninguna especificidad de subtipo		
Dopamina	• Insuficiencia cardiaca congestiva • Sepsis • Choque cardiogénico	• Sólo se usa de manera aguda por vía intravenosa
Bromocriptina Cabergolina	• PD (véase capítulo 22) • Hiperprolactinemia	• Derivados de ergot con actividad agonista D_2 y actividad antagonista D_1 • Utilidad limitada debido al alto potencial de valvulopatías cardiacas a través de la estimulación $5HT_{2B}$ • La bromocriptina y la cabergolina pueden usarse a dosis bajas para tratar la hiperprolactinemia
Apomorfina Pramipexol Ropinirol Rotigotina	• PD (véase capítulo 22 para más detalles) • RLS	• Alcaloides no ergóticos con actividad agonista del receptor DA más amplia • Menos eficaz que L-dopa en PD; a menudo se usa como terapia adjunta en PD avanzada • El uso en PD precoz puede conducir a un mal control de los impulsos • Pramipexol, ropinirol y rotigotina se usan para tratar el RLS
Antagonistas del receptor de dopamina • Antipsicóticos • Especificidad de subtipo emergente de ligandos (detalles adicionales en el capítulo 16)		
Clorpromazina Haloperidol	• Esquizofrenia (véase capítulo 16)	• Clasificados como antipsicóticos típicos • Los agentes bloquean los receptores D_2 pero no son totalmente selectivos • Las mejorías son más notables en los síntomas positivos de la esquizofrenia
Clozapina	• Esquizofrenia (véase capítulo 16)	• Clasificado como antipsicótico atípico • Bloqueo mixto del receptor $5HT_{2A}$-D_2 • Menos efectos secundarios extrapiramidales que los antipsicóticos típicos
Aripiprazol Brexpiprazol Cariprazina	• Esquizofrenia (véase capítulo 16)	• Agonistas parciales D_2 con perfiles variados en los receptores 5HT • Perfil mejorado de efectos secundarios sobre muchos otros antipsicóticos
Ligandos DAT • Alto potencial de abuso • Interacción con el transportador de dopamina		
Bupropión	• Depresión • Abandonar hábito de fumar	• También inhibe NET • ↑ riesgo de ideación suicida en pacientes pediátricos/jóvenes adultos que toman este medicamento
Cocaína	• Raramente se usa con fines terapéuticos	• Clasificación de la lista II • Utilidad clínica limitada como anestésico tópico en cirugía ocular y nasal
Metilfenidato Metanfetamina Anfetamina	• ADHD, ADD • Narcolepsia • Obesidad	• Puede empeorar la psicosis; usar con extrema precaución en pacientes con trastorno bipolar • Clasificación de medicamentos de la lista II debido a propiedades psicoestimulantes si se usa incorrectamente

[a] Menos efectos secundarios.
[b] Mejor evidencia de seguridad en el embarazo.

Bibliografía

Ahangari G, *et al*. Investigation of $5HT_{2A}$ gene expression in PBMCs of patients with allergic asthma. *Inflamm Allergy Drug Targets* **2015**;*14*: 60–64.

Beaulieu JM, Gainetdinov RR. The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* **2011**;*63*:182–217.

Beaulieu JM, *et al*. Dopamine receptors—IUPHAR review 13. *Br J Pharmacol* **2015**;*172*:1–23.

Brunner HG, *et al*. Abnormal behavior associated with a point mutation in the structural gene for monoamine oxidase A. *Science* **1993**;*262*: 578–580.

Burns CM, *et al*. Regulation of serotonin-2C receptor G-protein coupling by RNA editing. *Nature* **1997**;*387*:303–308.

Cases O, *et al*. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAOA. *Science* **1995**;*268*: 1763–1766.

Chien EY, *et al*. Structure of the human dopamine D_3 receptor in complex with a D_2/D_3 selective antagonist. *Science* **2010**;*330*:1091–1095.

Ciliax BJ, *et al*. Immunocytochemical localization of the dopamine transporter in human brain. *J Comp Neurol* **1999;***409*:38–56.

Fuxe K, *et al*. Dopamine heteroreceptor complexes as therapeutic targets in Parkinson's disease. *Expert Opin Ther Targets* **2015**;*19*:377–398.

Heidbreder CA, Newman AH. Current perspectives on selective dopamine D(3) receptor antagonists as pharmacotherapeutics for addictions and related disorders. *Ann N Y Acad Sci* **2010**;*1187*:4–34.

Hornykiewicz O. L-Dopa: from a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent. *Amino Acids* **2002**;*23*:65–70.

Hoyer D, *et al*. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (serotonin). *Pharmacol Rev* **1994**; *46*:157–203.

Hutcheson JD, *et al*. Serotonin receptors and heart valve disease—it was meant 2_B. *Pharmacol Ther* **2011**;*132*:146–157.

Källén B, Reis M. Ongoing pharmacological management of chronic pain in pregnancy. *Drugs* **2016**;*76*:915–924

Kebabian JW, *et al*. Multiple receptors for dopamine. *Nature* **1979**;*277*: 93–96.

Lechin F, *et al*. Severe asthma and plasma serotonin. *Allergy* **2002**;*57*: 258–259.

Mehrotra S, *et al*. Current and prospective pharmacological targets in relation to antimigraine action. *N-S Arch Pharmacol* **2008**;*378*: 371–394.

Miller GM. The emerging role of trace amine-associated receptor 1 in the functional regulation of monoamine transporters and dopaminergic activity. *J Neurochem* **2011**;*116*:164–176.

Nau F Jr, *et al*. Serotonin 5HT (2) receptor activation prevents allergic asthma in a mouse model. *Am J Physiol* **2015**;*308*:L191–L198.

Newman AH, *et al*. Medication discovery for addiction: translating the dopamine D_3 receptor hypothesis. *Biochem Pharmacol* **2012**;*84*: 882–890.

Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* **2016**;*68*:264–355.

Penmatsa A, *et al*. X-ray structures of *Drosophila* dopamine transporter in complex with nisoxetine and reboxetine. *Nat Struct Mol Biol* **2015**;*22*:506–508.

Sitte H, *et al*. Amphetamines, new psychoactive drugs and the monoamine transporter cycle. *Trends Pharmacol Sci* **2015**;*36*:41–50.

Thorlund K, *et al*. Comparative efficacy of triptans for the abortive treatment of migraine: a multiple treatment comparison meta-analysis. *Cephalalgia* **2014**;*34*:258–267.

Vijayraghavan S, *et al*. Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. *Nat Neurosci* **2007**, *10*: 376–384.

Wheeler DS, *et al*. Amphetamine activates Rho GTPase signaling to mediate dopamine transporter internalization and acute behavioral effects of amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* **2015**;*112*: E7138–E7147.

Capítulo 14

La neurotransmisión en el sistema nervioso central

R. Benjamin Free, Janet Clark, Susan Amara y David R. Sibley

ORGANIZACIÓN CELULAR DEL CEREBRO
- Neuronas
- Células de soporte

BARRERA HEMATOENCEFÁLICA

EXCITABILIDAD NEURONAL Y CANALES IÓNICOS

COMUNICACIÓN QUÍMICA EN EL CNS
- Identificación de neurotransmisores centrales
- Señalización celular y transmisión sináptica

NEUROTRANSMISORES CENTRALES
- Aminoácidos
- Acetilcolina
- Monoaminas
- Trazas de aminas
- Péptidos
- Purinas
- Lípidos neuromoduladores
- Gases

SUSTANCIAS REGULADORAS
- Neurotrofinas
- Neuroesteroides
- Citocinas

El cerebro es un conjunto complejo de circuitos neuronales que regulan muchas de las actividades de la vida cotidiana; a través del proceso de intercomunicación neuronal, la cual puede ser eléctrica o química. Debido a que el CNS impulsa tantas respuestas fisiológicas, es lógico pensar que los fármacos de acción central son invaluables para una gran cantidad de condiciones. Los medicamentos que actúan sobre el CNS se usan no sólo para tratar la ansiedad, la depresión, la manía y la esquizofrenia, sino también para tratar diversas condiciones patológicas, como el dolor, la fiebre, las alteraciones del movimiento, el insomnio, los trastornos de la alimentación, las náuseas, los vómitos y migraña. Sin embargo, como el CNS dicta una fisiología tan diversa, el uso recreativo de algunos fármacos que actúan en el CNS puede llevar a la dependencia física (capítulo 24) con enormes impactos sociales. La amplitud de las actividades fisiológicas y patológicas mediadas por fármacos que actúan en el CNS hace que esta clase de terapias sea de gran alcance e inmensamente importante.

La identificación de los objetivos del CNS así como el desarrollo de fármacos para esos objetivos presentan desafíos científicos extraordinarios. Años de investigación han comenzado a esclarecer las bases celulares y moleculares para muchos aspectos de la señalización neuronal, la comprensión completa de las funciones cerebrales aún sigue investigándose. Para complicar el esfuerzo, un medicamento con actividad en el CNS puede actuar en múltiples sitios con efectos paradójicos e incluso opuestos. Además, muchos trastornos del CNS probablemente implican diferentes vías de señalización celular, receptores, transportadores y desde luego diferentes estructuras cerebrales, Lo que puede frustrar los esfuerzos centrados en un solo blanco terapéutico.

La neurofarmacología de los medicamentos que actúan sobre el CNS está basada principalmente por dos objetivos:

- desarrollar/usar fármacos como compuestos de prueba para interpretar y manipular el CNS normal; y
- desarrollar medicamentos para corregir los cambios fisiopatológicos anormales en el CNS.

Los avances modernos en biología molecular, neurofisiología, biología estructural, epigenética, biomarcadores, inmunología y una serie de otras ciencias han facilitado tanto nuestra comprensión del cerebro como el desarrollo de un repertorio cada vez mayor de fármacos que pueden tratar de forma selectiva las enfermedades del CNS.

Este capítulo presenta los principios y directrices fundamentales para el estudio integral de los medicamentos que afectan el SNC. Los enfoques terapéuticos específicos para los trastornos neurológicos y psiquiátricos se discuten en capítulos subsiguientes. Para más detalles, véanse textos especializados (Brady *et al.*, 2012; Kandel *et al.*, 2013; Nestler *et al.*, 2015; Sibley, 2007). Se puede encontrar información detallada sobre casi todos los receptores específicos y canales iónicos en las bases de datos oficiales de la Guía de farmacología IUPHAR/BPS (http://www.guidetopharmacology.org).

Organización celular del cerebro

El CNS está formado por varios tipos de células especializadas que se integran fisiológicamente para formar un tejido cerebral funcional complejo. La célula primaria de comunicación es la neurona, que está fuertemente influida y sostenida por una variedad de células de soporte importantes. Las conexiones específicas entre las neuronas, tanto dentro como a través de las macrodivisiones del cerebro, son esenciales para la función neurológica. Mediante patrones de circuitos neuronales, las neuronas individuales forman conjuntos funcionales para regular el flujo de información dentro y entre las regiones del cerebro. Bajo estas pautas, la comprensión actual de la organización celular del CNS se puede ver desde la perspectiva del tamaño, la forma, la ubicación y las interconexiones entre las neuronas (Shepherd, 2004; Squire, 2013).

Neuronas

Las neuronas son las células de señalización altamente polarizadas del cerebro y se subclasifican en tipos basados en una gran cantidad de factores, que incluyen la función (sensorial, motora o interneuronal); ubicación; morfología; fenotipo neurotransmisor; o la(s) clase(s) de receptor(es) expresado(s). Las neuronas son células eléctricamente activas que expresan una variedad de canales iónicos y proteínas de transporte iónico que les permiten conducir impulsos nerviosos o potencias de acción que finalmente desencadenan la liberación de neurotransmisores durante la neurotransmisión química. Las neuronas también exhiben las características citológicas de las células secretoras altamente activas: núcleos grandes, grandes cantidades de retículo endoplasmático liso y rugoso, y grupos frecuentes de retículo endoplásmico liso especializado (complejo de Golgi), en el que los productos secretores de la célula se empaquetan en membrana-orgánulos para el transporte del soma al axón o las dendritas (figura 14-1). Los sitios de comunicación interneuronal en el CNS se denominan *sinapsis*. Aunque las sinapsis son funcionalmente análogas a "uniones" en sistema nervioso autónomo y somático, las sinapsis centrales contienen un conjunto de proteínas específicas que comprenden la zona activa para la liberación y las respuestas del transmisor.

Al igual que las uniones periféricas, las sinapsis centrales se generan mediante acumulaciones de *vesículas sinápticas* diminutas (de 50 a 150 nm). Las proteínas de estas vesículas tienen funciones específicas en el almacenamiento de neurotransmisores, el acoplamiento de vesículas y la secreción y la recaptura del neurotransmisor (véanse figuras 8-3 a 8-6). La

Abreviaturas

AC: (*adenylyl cyclase*) Adenil ciclasa
ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ACTH: *Corticotropin (formerly adrenocorticotropic hormone)* Corticotropina (anteriormente hormona adrenocorticotrópica)
ADHD: (*attention-deficit/hyperactivity disorder*) Trastorno por déficit de atención/hiperactividad
AMPA: (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*) Ácido propiónico amino-α-hidroxi-3-metil-5-isoxazol-4
AP: (*action potential*) Potencial de acción
BBB: (*blood-brain barrier*) Barrera hematoencefálica
BDNF: (*brain-derived neurotrophic factor*) Factor neurotrófico derivado del cerebro
cAMP: (*cyclic adenosine monophosphate*) AMP cíclico (monofosfato de adenosina cíclico
CFTR: (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulated channel*) Canal regulado por conductancia de transmembrana de fibrosis quística
CGRP: (*calcitonin gene-related peptide*) Péptido relacionado con el gen de calcitonina
CLC: (*chloride channel*) Canal de cloro
CLIP: (*corticotropin-like intermediate lobe peptide*) Péptido del lóbulo intermedio similar a la corticotropina
CNG: (*cyclic nucleotide-gated channel*) Canal controlado por nucleótido cíclico
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CO: (*carbon monoxide*) Monóxido de carbono
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAG: (*diacylglycerol*) Diacilglicerol
DAT: (*dopamine transporter*) Transportador de dopamina
DHEAS: (*dehydroepiandrosterone sulfate*) Sulfato de dehidroepiandrosterona
EAAT: (*excitatory amino acid transporter*) Transportador de aminoácidos excitadores
EPAC: (*exchange protein activated by cyclic AMP*) Proteína de intercambio activada por AMP cíclico
EPI: (*epinephrine*) Epinefrina
ERK: (*extracellular signal-regulated kinase*) Cinasa regulada por señal extracelular
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido-γaminobutírico
GABA-T: (*GABA transaminase*) Transaminasa GABA
GAD: (*glutamic acid decarboxylase*) Descarboxilasa de ácido glutámico
GAT: (*GABA transporter*) Transportador de GABA
GHB: (*γ-hydroxybutyric acid*) Ácido γ-hidroxibutírico
GluR: (*AMPA/kainate type of glutamate receptor*) Receptor de glutamato AMPA/kainato
GLYT: (*glycine transporter*) Transportador de glicina
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
GRK: (*G protein-coupled receptor kinase*) Cinasa del receptor acoplado a la proteína G
HCN: (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated channel*) Canal controlado por nucleótido cíclico activado por hiperpolarización
HP: (*hairpin loop*) Curvas de horquilla
5HT: (*serotonin*) Serotonina
IFN: (*interferon*) Interferón
IL: (*interleukin*) Interleucina
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-Trisfosfato de inositol
IPSP: (*inhibitory postsynaptic potential*) Potencial postsináptico inhibitorio
IUPHAR/BPS: (*International Union of Basic and Clinical Pharmacology/ British Pharmacological Society*) Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica/Sociedad Farmacológica Británica
KA: (*kainic acid*) Ácido kaínico
LOX: (*lipoxygenase*) Lipoxigenasa
γ-LPH: (*γ-lipotrophic hormone*) Hormona lipotrófica-γ
LTD: (*long-term depression*) Depresión a largo plazo
LTP: (*long-term potentiation*) Potenciación a largo plazo
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MAPK: (*mitogen-activated protein kinase*) Proteína cinasa activada por mitógeno
mGluR: (*metabotropic glutamate receptor*) Receptor de glutamato metabotrópico
MSH: (*melanocyte-stimulating hormone*) Hormona estimulante de melanocitos
mtPTP: (*mitochondrial permeability transition pore*) Poro de transición de permeabilidad mitocondrial
NCX: (N^{a+}/Ca^{2+} *exchanger*) Intercambiador Na^+/Ca^{2+}
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NET: (*norepinephrine transporter*) Transportador de norepinefrina
NGF: (*nerve growth factor*) Factor de crecimiento neuronal
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
NMDA-R: (*NMDA receptor*) Receptor de NMDA
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NOS: (*nitric oxide synthase*) Sintasa óxido nítrico
NT: (*neurotrophin*) Neurotrofina
O_2^-: (*superoxide radical*) Radical superóxido
OCT: (*organic cation transporter*) Transportador de cationes orgánicos
PC: (*phosphatidylcholine*) Fosfatidilcolina
PCP: (*phencyclidine*) Fenciclidina
PDE: (*phosphodiesterase*) Fosfodiesterasa
PE: (*phosphatidylethanolamine*) Fosfatidiletanolamina
PEA: (*phenethylamine*) Fenetilamina
PI3K: (*phosphoinositide 3-kinase*) Fosfoinositida cinasa-3
PIP_2: (*phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate*) Fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato
PK_: (*protein kinase_, as in PKA, PKC*) Proteína cinasa _, como en PKA, PKC
PL_: (*phospholipase_, as in PLA, PLD*) Fosfolipasa _, como en PLA, PLD
POMC: (*pro-opiomelanocortin*) Proopiomelanocortina
SERT: (*serotonin transporter*) Transportador de serotonina
SLC: (*solute carrier*) Portador de soluto
TAAR: (*trace amine-associated receptor*) Receptor asociado a trazas de aminas
TARP: (*transmembrane AMPA receptor regulatory proteins*) Proteínas reguladoras del receptor AMPA transmembrana
TAS2: (*taste receptor 2*) Receptor del gusto 2
THC: (*delta-9-tetrahydrocannabinol*) Tetrahidrocannabinol-9-delta
TNF-α: (*tumor necrosis factor alpha*) Factor de necrosis tumoral alfa
TRP: (*transient receptor potential channel*) Canal de potencial transitorio del receptor
VAChT: (*vesicular acetylcholine transporter*) Transportador de acetilcolina vesicular
VGAT: (*vesicular GABA and glycine transporter*) GABA vesicular y transportador de glicina
VGLUT: (*vesicular glutamate transporter*) Transportador de glutamato vesicular
VMAT: (*vesicular monoamine transporter*) Transportador de monoaminas vesiculares
VSCC: (*voltage-sensitive Ca^{2+} channel*) Canal del Ca^{2+} sensible al voltaje

liberación de estos neurotransmisores y su acción sobre las células postsinápticas a través de receptores específicos, mediante mecanismos discutidos en el material que sigue, subyacen a la capacidad de estas células especializadas para comunicarse entre sí para dictar acciones fisiológicas complejas.

Células de soporte

Un conjunto diverso de células de soporte supera en número a las neuronas en el CNS. Éstas incluyen neuroglia, elementos vasculares, las células formadoras de CSF que se encuentran dentro del sistema ventricular intracerebral y las meninges que cubren la superficie del cerebro y comprenden la envoltura que contiene el CSF. La *neuroglia* (a veces denominada simplemente *glía*) son las células de soporte más abundantes. Son células no neuronales que realizan funciones cerebrales importantes, como mantener las neuronas en su lugar, suministrar oxígeno y nutrientes a las neuronas, aislar la señalización entre las neuronas y destruir posibles patógenos. Tradicionalmente, se pensaba que la neuroglia actuaba sólo en un papel secundario; sin embargo, estudios más recientes han demostrado que también puede estar involucrada en algunos procesos de señalización.

La neuroglia se clasifica como *micro* o *macroglia*. En el CNS, la macroglia está conformada por astrocitos, oligodendroglia, células ependimales y glía radial. Los astrocitos (células interpuestas entre la vasculatura y las neuronas) son los más abundantes y a menudo rodean a los compartimentos individuales de los complejos sinápticos. Ellos desempeñan una

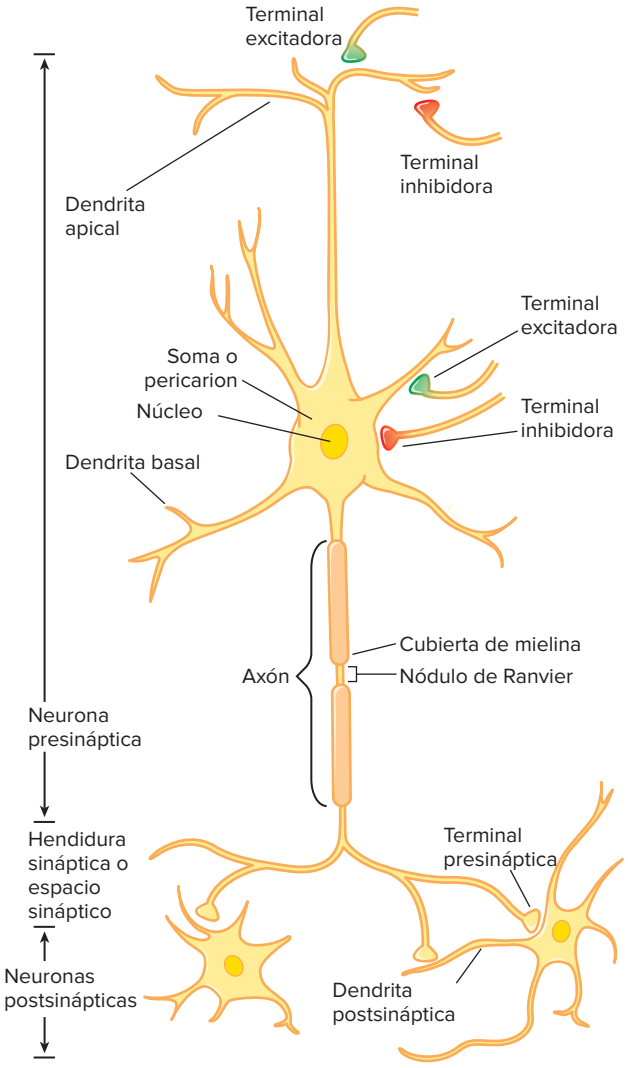


Figura 14-1 ***Características principales de una neurona.*** Las dendritas, incluidas las dendritas apicales, reciben sinapsis de las terminales presinápticas. El cuerpo celular (~50 µm de diámetro) contiene el núcleo y es el sitio de transcripción y conversión. El axón (0.2 a 20 µm de ancho, 100 µm a 2 m de longitud) transporta información desde el soma a las terminales presinápticas, que forman sinapsis (hasta 1 000) con las dendritas de otras neuronas. También ocurren sinapsis axosomáticas. Muchos fármacos actúan en los receptores presinápticos y/o postsinápticos, en los transportadores presinápticos, a nivel de los procesos enzimáticos de degradación como MAO o COMT. (Adaptada con permiso de Kandel ER, *et al.*, (eds.). *Principles of Neural Science*, 4a. ed., New York: McGraw-Hill; 2000, p. 22).

variedad de funciones de apoyo metabólico, que incluyen el suministro de intermediarios energéticos, el anclaje de las neuronas a su suministro de sangre y la regulación del entorno externo de la neurona mediante la eliminación activa de neurotransmisores e iones en exceso después de la liberación. La oligodendroglia produce mielina, lo cual permite la formación de las capas de mielina que recubren a los axones, para que se dé la propagación del impulso nervioso de manera más rápida. Así, el impuso nervioso es saltatorio mediante esta capa de mielina, a lo que se conoce como nódulos de Ranvier. Las células ependimales rodean la medula espinal y el sistema ventricular y están involucradas en la formación de CSF mientras que las células radiales actúan como neuroprogenitores y soportes. La *microglia* consiste en células inmunes especializadas encontradas dentro del CNS. Aunque el cerebro está inmunológicamente protegido por la BBB (véase análisis a continuación), estas microglias actúan como macrófagos para proteger las neuronas que por tanto son mediadoras de la respuesta inmune en el CNS. Las microglias responden al daño neuronal y a la inflamación y muchas enfermedades se asocian con la deficiencia de la microglia. En algunos casos, como el de la neuroinflamación crónica, el equilibrio entre los números de la microglia y los astrocitos puede determinar si habrá daño celular resultante o protección. Por tanto, además de las neuronas, las células de soporte como la glía son claves para facilitar la mayoría de los aspectos de la función neuronal y la señalización del CNS.

Barrera hematoencefálica

La *BBB* es una barrera importante que separa la periferia (capilares que transportan sangre) del CNS. Esta barrera consiste en células endoteliales, astrocitos y pericitos en una membrana basal no celular. La BBB evita o disminuye el acceso de sustancias nocivas o tóxicas hacia el cerebro, de tal manera que no se comprometa la función cerebral. En términos de terapias del CNS, la BBB representa un obstáculo sustancial para que los fármacos que se administren de manera oral no puedan atravesar con facilidad la barrera como en el caso de la dopamina; que no atraviesa la barrera hematoencefálica; por ello se administran análogos de dopamina, como la levodopa, que sí puede atravesar dicha barrera. Existe una excepción para las moléculas lipofílicas que se difunden bastante libremente a través de la BBB y se acumulan en el cerebro. Además de su relativa impermeabilidad a pequeñas moléculas cargadas como los neurotransmisores, la BBB puede verse como una combinación de la partición del soluto a través de la vasculatura (que regula el paso por propiedades definibles tales como peso molecular, carga y lipofilicidad) y la presencia o ausencia de sistemas de transporte dependientes de la energía (véase capítulo 5). Sin embargo, las células dentro de la barrera también tienen la capacidad de transportar activamente moléculas como la glucosa y los aminoácidos que son fundamentales para la función cerebral (véase capítulo 5). Uno de estos sistemas de transporte que es selectivo para aminoácidos grandes cataliza el movimiento de la levodopa a través de la BBB y por tanto contribuye a la utilidad terapéutica de la levodopa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Además, para algunos compuestos, incluidos los metabolitos de los neurotransmisores como el ácido homovanílico y el ácido 5-hidroxiindolacético el sistema de transporte de ácido del plexo coroideo proporciona una ruta importante para la depuración desde el cerebro.

Las sustancias que raras veces obtienen acceso al cerebro desde el torrente sanguíneo a menudo pueden llegar al cerebro cuando se inyectan directamente en el CFS, y, bajo ciertas condiciones terapéuticas, eludir la barrera puede ser beneficioso para permitir la entrada de fármacos quimioterapéuticos. Otras manifestaciones clínicas, como la isquemia cerebral y la inflamación, también pueden modificar la BBB, lo que aumenta el acceso a sustancias que normalmente no entrarían en el cerebro. La barrera es inexistente en el sistema nervioso periférico y es mucho menos prominente en el hipotálamo y varios órganos pequeños y especializados (los órganos circunventriculares) que recubren el tercer y cuarto ventrículo del cerebro: la eminencia media, área postrema, glándula pineal, órgano subfornical y órgano subcomisural. Aunque su estructura y posición anatómica pueden hacer que estas áreas sean más accesibles para la modulación fisiológica y farmacológica, en general la BBB sigue siendo una consideración constante para el acceso farmacológico al CNS. Para una visión farmacológica de la BBB, véase Barrera hematoencefálica: un punto de vista farmacológico, en el capítulo 5.

Excitabilidad neuronal y canales iónicos

Como se señaló, las neuronas, las principales células de señalización del cerebro, liberan neurotransmisores en respuesta a un rápido aumento y disminución del potencial de membrana conocido como potencial de acción. Los canales iónicos dependientes de voltaje dentro de la membrana plasmática se abren cuando el potencial de la membrana aumenta hasta un valor umbral, regulando así la excitabilidad eléctrica de las neuronas. Los potenciales de acción son las señales por las cuales el cerebro y las neuronas reciben y transmiten información entre sí a través de vías determinadas por su conectividad.

Ahora comprendemos en detalle cómo tres cationes principales, Na^+, K^+ y Ca^{2+}, así como el anión Cl^-, se regulan mediante su flujo a través de canales iónicos altamente discriminativos (figuras 14-2 y 14-3). La concentración extracelular relativamente alta de Na^+ (~140 mM) en comparación con su concentración intracelular (~14 mM) significa que el aumento de la permeabilidad al Na^+ causa la despolarización celular, lo que en última instancia conduce a la generación de un potencial de acción. En contraste, la concentración intracelular de K^+ es relativamente alta (~120 mM, frente a 4 mM fuera de la célula), y el aumento de la permeabilidad a K^+ resulta en hiperpolarización. Los cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular (100 nM a 1 µM) afectan a múltiples procesos en la célula y son fundamentales en la liberación de neurotransmisores.

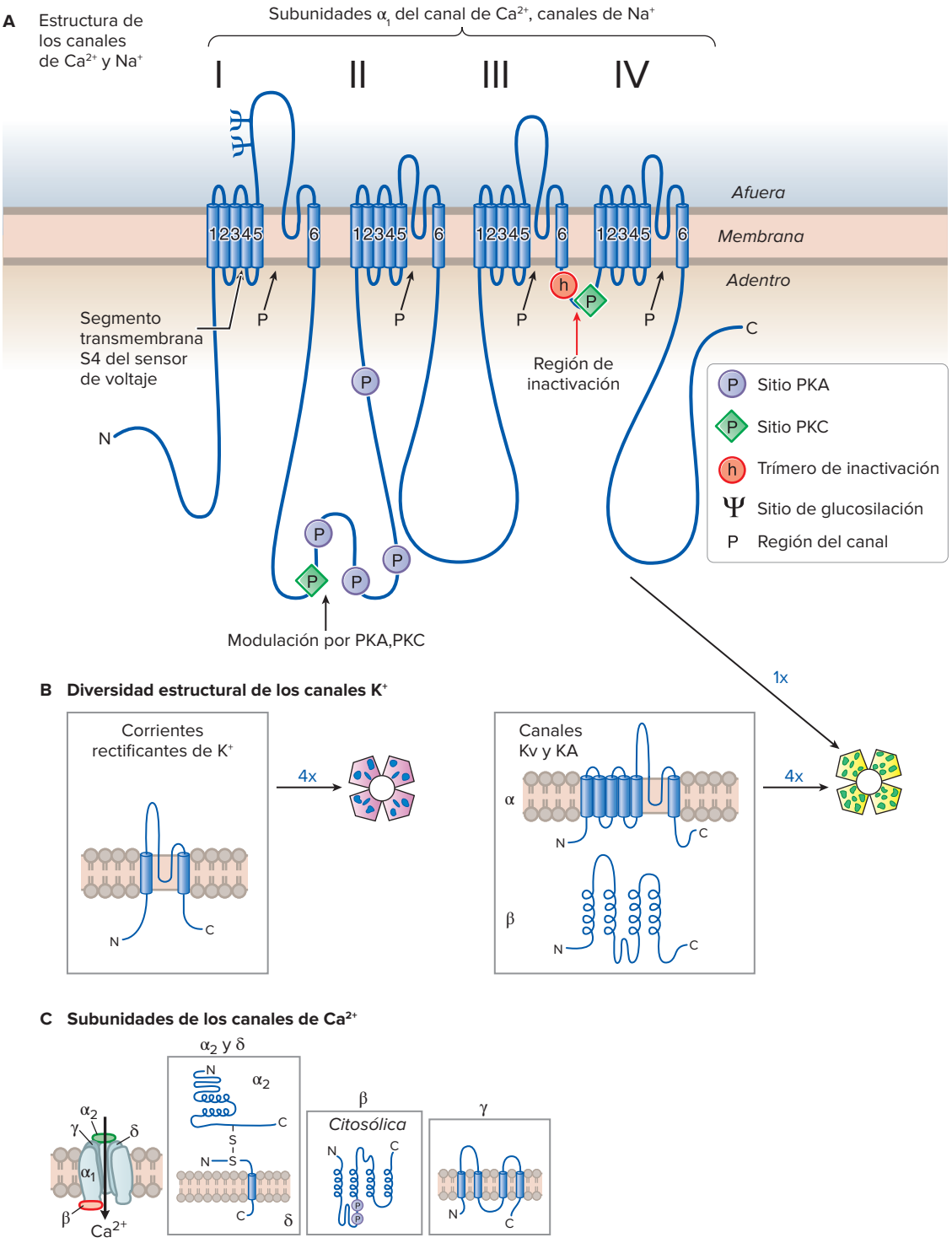


Figura 14-2 ***Canales Na+, Ca2+ y K+ sensibles al voltaje.*** Los canales dependientes de voltaje proporcionan cambios rápidos en la permeabilidad iónica a lo largo de los axones y dentro de las dendritas y para el acoplamiento de excitación-secreción que libera neurotransmisores de las neuronas presinápticas. El gradiente de concentración de Na^+ (~140 mM fuera *vs.* ~14 mM dentro de la célula) significa que el aumento de la permeabilidad al Na^+ causa la *despolarización*. Por el contrario, el gradiente de K^+ (~4 mM fuera de la célula *vs.* ~120 mM en el interior) es tal que el aumento de la permeabilidad a K^+ da como resultado la *hiperpolarización*. Los cambios en la concentración de Ca^{2+} intracelular (Ca^{2+} extracelular liberado del retículo: 1.25 mM; Ca^{2+} intracelular: en reposo ~100 nM, aumentando a~1 µM cuando se estimula la entrada de Ca^{2+} afectan múltiples procesos en la célula y son críticos en la liberación de neurotransmisores. **A.** *Estructura de los canales de Ca^{2+} y Na^+*. La subunidad α en ambos canales Ca^{2+} y Na^+ consta de cuatro subununidades o segmentos (etiquetados de I a IV), cada uno con seis dominios hidrofóbicos TM (cilindros azules). Las regiones hidrofóbicas que conectan TM5 y TM6 en cada segmento se asocian para formar el poro del canal. El segmento 4 en cada dominio incluye el sensor de voltaje. (Adaptado con permiso de Catterall W. *Neuron* 2000;26:13-25. ©Elsevier). **B.** Diversidad estructural de los canales de K^+. Corrientes rectificadoras de K^+, (K_{ir}). La subunidad básica del canal de K^+ que regula las corrientes rectificantes se encuentran en TM5 y TM6, de la subunidad α que se muestra en el panel **A**. Cuatro de estas subunidades se ensamblan para crear el poro del canal de K^+ La región sensible al voltaje, dependiente K (K_v). Las subunidades α del canal de K^+ sensible a voltaje K_v y el canal de K^+ de activación rápida comparten una estructura similar a un hexámero, la cual se asemeja en la configuración general a un segmento de la estructura del canal Na^+ y Ca^{2+}, con seis dominios TM. Cuatro de estos se ensamblan para formar el poro. Las subunidades reguladoras β (citosólicas) pueden alterar las funciones del canal K_v. **C.** *Conjunto de multisubunidad de canales de Ca^{2+}*. Los canales de Ca^{2+} requieren de forma variable diversas proteínas auxiliares pequeñas (α_2, β, γ y δ); Las subunidades α_2 y δ están unidas por un enlace disulfuro. De igual modo, también existen subunidades reguladoras para los canales de Na^+.

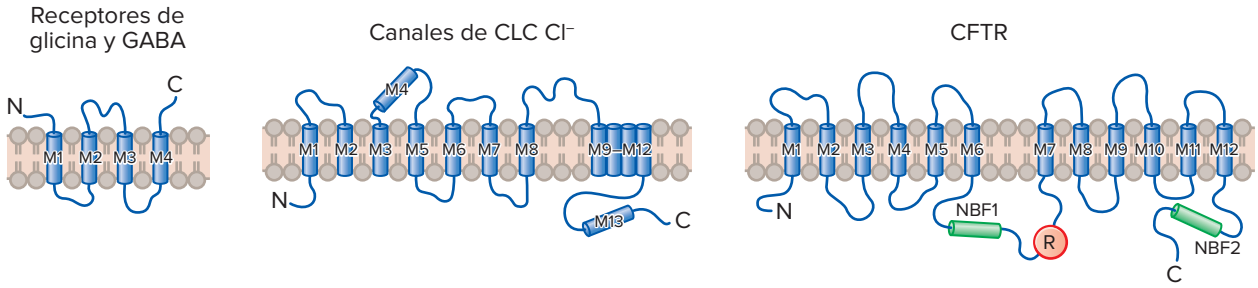


Figura 14-3 *Tres familias de los canales de Cl⁻.* Debido al gradiente de Cl^- a través de la membrana plasmática (~116 mM afuera *vs*. 20 mM dentro de la célula), la activación de los canales de Cl^- causa un IPSP que amortigua la excitabilidad neuronal; la inactivación de estos canales puede conducir a una hiperexcitabilidad. Existen tres tipos distintos de canal de Cl^-: los canales de cloro que están acoplados a los neurotransmisores como GABA y glicina. Los canales CLCCL$^-$, de los cuales nueve subtipos han sido clonados, afectan el flujo de Cl, el potencial de membrana y el pH de las vesículas intracelulares. Los canales de CFTR se unen al ATP y están regulados por la fosforilación de residuos de serina. M, dominios transmembrana; NBF, pliegue de unión a nucleótidos; R, dominio regulador (fosforilación). (Reproducida con permiso de Jentsch J. Chloride channels: a molecular perspective. *Curr Opin Neurobiol* **1996**;6:303-310. Copyright Elsevier).

Bajo condiciones basales, los mecanismos homeostáticos celulares (Na^+, K^+-ATPasa, Na^+, intercambiador de Ca^{2+}, Ca^{2+}-ATPasas, etc.). El retículo almacena al Ca^{2+} intracelular, cuando aumenta las concentraciones de calcio citoplasmático, éste une a los receptores de IP_3 que están expresados en el retículo, induciendo la liberación de $Ca2^+$ intracelular. La excitabilidad eléctrica que se genera de esta manera produce el potencial de acción a través de cambios en la distribución de iones cargados a través de la membrana neuronal.

Los *canales* de *Cl⁻* son una superfamilia de receptores ionotrópicos que son importantes para mantener el potencial de reposo y también son responsables de los IPSP que amortiguan la excitabilidad neuronal. En la mayoría de las neuronas, el gradiente de Cl^- a través de la membrana plasmática se dirige hacia adentro (~116 mM afuera *vs*. 20 mM dentro de la célula) y, como resultado, la inactivación de estos canales conduce a la hiperexcitabilidad. Existen varias familias de canales de Cl^- tanto activadas por ligandos como por voltaje (figura 14-3). Los canales de Cl^- activados por ligando están acoplados a transmisores inhibidores, que incluyen GABA y glicina (analizados en detalle en el material que sigue). Una clase de transportadores activos secundarios, los cotransportadores de cloro, desempeña un papel esencial en el establecimiento del gradiente de Cl^- electroquímico que se requiere para la inhibición postsináptica hiperpolarizante mediada por los receptores de GABA y los receptores de glicina. Además, durante el neurodesarrollo, los cambios en la expresión de las isoformas del cotransportador del cloro pueden dar lugar a cambios en los gradientes de concentración del cloro, de tal manera que la activación de un canal de cloro dependiente de ligando se vuelva excitador.

La familia de canales de cloro CLC comprende canales de membrana plasmática que afectan el flujo de Cl^- y el potencial de membrana, así como canales que funcionan como antiportadores Cl^-/H^+. Los miembros de CLC también pueden influir en el pH de las vesículas intracelulares. Los *canales* CFTR son controlados por ATP y aumentan la conductancia de ciertos aniones. En general, estos canales son responsables de una variedad de funciones neurofisiológicas importantes, incluida la regulación del potencial de membrana, la homeostasis volumétrica y la regulación del pH en los compartimentos extracelulares internos.

Los *canales de CNG* son canales de cationes no selectivos que regulan el flujo de iones en las neuronas. Los canales de CNG se activan como resultado de la unión de nucleótidos cíclicos, y su función primaria implica la transducción sensorial, especialmente en la retina y las neuronas olfativas. Debido a que los canales de CNG no son selectivos y también permiten el flujo de iones alcalinos, pueden provocar despolarización o hiperpolarización. Estos canales consisten en cuatro subunidades articuladas alrededor de un poro central y se subclasifican en subunidades α (cuatro genes) y β (dos genes). Los canales de HCN son otro tipo de canal controlado por nucleótidos cíclicos; son canales de catión no selectivos, activados por ligando, que están codificados por cuatro genes y se expresan ampliamente en el corazón y en todo el CNS. Estos canales se abren con hiperpolarización y se cierran con despolarización; la unión de AMP cíclico o GMP cíclico a los canales desplaza sus curvas de activación a potenciales más hiperpolarizados. Estos canales desempeñan papeles esenciales en las células del marcapasos cardiaco y en la actividad rítmica y oscilatoria del CNS.

Los *canales TRP* son una gran familia de alrededor de 28 canales iónicos que no son perceptivamente permeables a los cationes, incluyendo Na^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. Se agrupan con amplitud en seis subfamilias de receptores que poseen seis dominios transmembranales que contienen el poro permeable a los cationes. Estos canales pueden tener diversos modos de activación y permeación. Los canales de TRP responden a estímulos múltiples y funcionan en la fisiología sensorial, que incluye la termosensación, la osmosensación y el gusto. Es importante destacar que algunos canales de TRP también son mediadores del dolor ya que funcionan como detectores de estímulos térmicos y químicos que activan las neuronas sensoriales. Las especias como el ajo, el chile en polvo y el wasabi activan ciertos subtipos. Otros responden a productos químicos tan diversos como el mentol, la menta y el alcanfor. Las mutaciones en los canales de TRP se han asociado con enfermedades neurodegenerativas y el cáncer. La diversidad de su fisiología ha llevado a su investigación como dianas farmacológicas importantes, particularmente para el tratamiento del dolor crónico, para lo cual desempeñan un papel central en la nocicepción asociada con la inflamación y la neuropatía. En los últimos años, los canales de TRP se han convertido en objetivos nuevos e importantes para el desarrollo de fármacos (Nilius y Szallasi, 2014).

Comunicación química en el CNS

Un concepto central de la neuropsicofarmacología es que los fármacos que mejoran el estado funcional de los pacientes con enfermedades neurológicas o psiquiátricas suelen actuar para una mejoría o disminución de la neurotransmisión en el CNS. Los objetivos terapéuticos incluyen *canales iónicos* (analizados previamente), que regulan los cambios en la excitabilidad inducida por neurotransmisores; *receptores de neurotransmisores*, que responden fisiológicamente a la activación por neurotransmisores; y *proteínas de transporte*, que recapturan el transmisor liberado.

Identificación de neurotransmisores centrales

Los neurotransmisores son sustancias químicas endógenas en el cerebro que actúan para permitir la señalización a través de una sinapsis química. Llevan, aumentan y modulan señales entre las neuronas u otros tipos de células y actúan sobre una variedad de objetivos para provocar una serie de funciones biológicas. Un paso esencial en la comprensión de las propiedades funcionales de los neurotransmisores dentro del contexto del circuito del cerebro es identificar sustancias que son transmisores en conexiones interneuronales específicas. Se desconoce el número exacto de transmisores, pero hasta la fecha se han identificado más de 100 mensajeros químicos. Los criterios para la identificación de los transmisores centrales son similares a los utilizados para establecer los transmisores del sistema nervioso autónomo (véase capítulo 8):

- *El transmisor debe estar presente en las terminales presinápticos de la sinápsis y en las neuronas a partir de las cuales surgen las terminales presinápticas.*
- *El transmisor debe liberarse del nervio presináptico de forma concomitante con la actividad nerviosa, y en una cantidad lo suficientemente alta como para tener un efecto.*
- *Los efectos de la aplicación experimental del transmisor putativo deben imitar los efectos de estimular la vía presináptica.*
- *Si están disponibles, los agonistas y antagonistas farmacológicos específicos deben estimular y/o bloquear, respectivamente, las funciones mediadas por el transmisor.*

- *Debe haber un mecanismo presente (ya sea reabsorción o degradación enzimática) que finalice las acciones del transmisor.*

Muchas terminaciones nerviosas contienen múltiples sustancias transmisoras y sustancias coexistentes (supuestamente liberadas juntas) que actúan en conjunto con en la neurona postsináptica o actúan presinápticamente para afectar la liberación del transmisor desde la terminal presináptica. En estos casos, el entorno de las moléculas de señalización liberadas concurrentemente dificulta la imitación o el bloqueo total de la acción de una sustancia transmisora dada con un solo compuesto farmacológico. Esto ha enfatizado la complejidad en la identificación de moléculas de señalización que se han superado parcialmente utilizando sistemas de cultivo celular *in vitro* definidos, que luego pueden extrapolarse al CNS.

Señalización celular y transmisión sináptica

La señalización celular se genera como parte de la interacción del receptor con su ligando. Se han identificado varios mecanismos que pueden clasificarse ampliamente en dos tipos principales de señalización, neurotransmisión rápida o lenta. La neurotransmisión rápida es inducida por los receptores ionotrópicos (canales iónicos) ya que su respuesta se genera en milisegundos, por ejemplo, la respuesta regulada por los receptores NMDA. La neurotransmisión lenta es generada por los receptores metabotrópicos (receptores acoplados a proteínas G o GPCR), la respuesta es más lenta porque es generada a partir de las diferentes vías de señalización celular, por ejemplo, los receptores $GABA_B$ (figura 3-10). Existen diferentes vías de señalización y mecanismos adicionales durante los procesos de neurogénesis o neuroplasticidad (tabla 3-1, figura 3-12) y para los receptores nucleares como en el caso de los esteroides (figuras 3-14 y 6-13). Debido a que la mayoría de las intercomunicaciones neuronales involucran la transmisión química, las neuronas requieren funciones celulares especializadas para regular estos procesos (figura 14-4):

- *Síntesis de neurotransmisores*. Los neurotransmisores de moléculas pequeñas se sintetizan en las terminales nerviosas, mientras que otros, como los péptidos, se sintetizan en los cuerpos celulares y se transportan a las terminales nerviosas.
- *Almacenamiento de neurotransmisores*. Las vesículas sinápticas almacenan transmisores, a menudo en asociación con diversas proteínas y con frecuencia con ATP.
- *Liberación del neurotransmisor*. La liberación del transmisor almacenado desde la vesícula de almacenamiento hacia la hendidura sináptica ocurre por exocitosis. La despolarización de la neurona presináptica da como resultado una iniciación compleja del acoplamiento estímulo-secreción, que implica el acoplamiento de vesículas en la membrana plasmática, la formación de complejos de fusión/liberación de membrana y la liberación de contenido vesicular dependiente de Ca^{2+}. El reciclaje de la vesícula de almacenamiento del transmisor generalmente sigue. Para detalles, véanse las figuras 8-4 a 8-6.
- *Reconocimiento de neurotransmisores*. Los neurotransmisores se difunden desde los sitios de liberación presináptica, y se unen selectivamente a receptores (heterorreceptores) para iniciar las señales transduccionales en la neurona postsináptica.
- *Terminación de la acción*. Una variedad de mecanismos finaliza la acción de los transmisores liberados sinápticamente que incluyen la difusión desde la sinapsis, la inactivación enzimática (para ACh y péptidos) y la captación en neuronas o células gliales por transportadores específicos.

Neurotransmisión rápida

Las respuestas a la activación de receptores ionotrópicos que consisten en un canal de iones como parte de su estructura tienden a ser rápidos (milisegundos) porque los efectos son directos y generalmente no requieren múltiples pasos que conducen a la generación de segundos mensajeros y activación de una vía de señalización. En la neurotransmisión rápida (también llamada transmisión directamente controlada), los neurotransmisores se unen en forma directa a los canales iónicos activados por ligandos en la membrana postsináptica para abrir rápidamente el canal y cambiar la permeabilidad del sitio postsináptico, lo que conduce a la despolarización o hiperpolarización. La despolarización resulta en la continuación del impulso nervioso, mientras que la hiperpolarización conduce a la disminución de la señalización (véase figura 11-5). Los canales iónicos dependientes de ligando que regulan la transmisión rápida (también denominados receptores ionotrópicos) consisten en múltiples subunidades, cada una de las cuales generalmente tiene cuatro dominios transmembranales que se asocian para formar pentámeros (figura 14-5). Los receptores con esta estructura incluyen los receptores GABAérgicos ($GABA_{A/C}$), glutamatérgicos (NMDA y AMPA); el receptor serotonérgico ($5HT_3$); y el receptor colinérgico (N_M y N_N). El receptor nicotínico de ACh proporciona un buen ejemplo de la estructura del receptor y cómo la composición de la subunidad varía con la ubicación anatómica y afecta la función (figura 14-6).

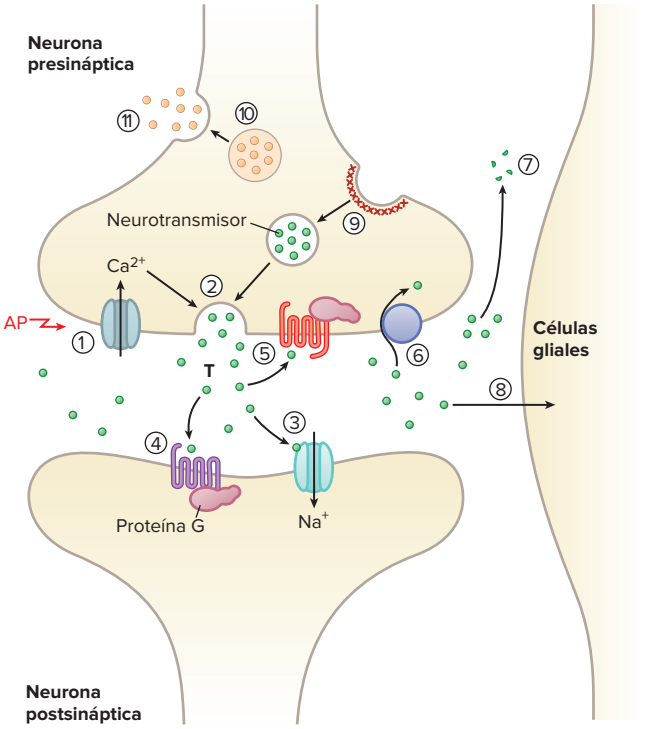


Figura 14-4 *Liberación, acción e inactivación del transmisor.* La despolarización abre los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en la terminal nerviosa presináptica (1). La entrada de Ca^{2+} extracelular durante un potencial de acción (AP) desencadena (2) la exocitosis de pequeñas vesículas sinápticas que almacenan neurotransmisores (T). El neurotransmisor liberado interactúa con los receptores en las membranas postsinápticas que se acoplan directamente con los canales iónicos (3) o actúan a través de segundos mensajeros, como los GPCR (4). Los autorreceptores para los neurotransmisores en la terminal presináptica (5) pueden inhibir o potenciar la exocitosis posterior. El neurotransmisor liberado se inactiva mediante recaptación en la terminal presináptica (6) son proteínas de transporte (transportadores presinápticos) acoplados a un gradiente de Na^+ (p. ej, para DAT, NET o GAT); por (7) degradación (ACh, péptidos); o por (8) captación y metabolismo por células gliales (glutamato). La membrana de la vesícula sináptica se recicla mediante (9) endocitosis mediada por clatrina. Los neuropéptidos y las proteínas a veces se almacenan en (10) vesículas presinápticas. Estas vesículas pueden liberar su contenido en la neurona presináptica (11); o bien en distintas zonas activas después de la estimulación repetitiva.

Neurotransmisión lenta

La transmisión más lenta (aunque todavía relativamente rápida, a menudo en una escala de tiempo de segundos) está regulada por neurotransmisores que no se unen a los canales iónicos, sino a los receptores con una arquitectura muy diferente llamada receptores metabotrópicos. Tras la activación, estos receptores generan segundos mensajeros. Los receptores metabotrópicos, también denominados receptores acoplados a proteínas G ($GPCR_S$) tienen siete dominios transmembranales, heptámetros (figura 3-9). Hay más de 825 GPCR humanos que se pueden clasificar en cinco familias principales: rodopsina (clase A); secretina (clase B); adhesión; glutamato (clase C); y rizado. Los GPCR en el CNS están en gran medida en la familia de la rodopsina. Estos receptores tienen sitios para la fosforilación acoplados a la región amino terminal del receptor. A veces, se pueden encontrar entre el segundo y el tercer dominio transmembranal del receptor. Algunos miembros de esta clase de receptores están palmitoilados en el extremo terminal, se le denomina extremo carboxilo terminal. La fosforilación puede regular el acoplamiento de la proteína G y proporcionar sitios de acoplamiento molecular para arrestinas y otras proteínas de andamio (véase capítulo 3).

Los GPCR se asocian con un amplio espectro de efectos fisiológicos, incluida la activación de los canales de K^+, la activación de las vías PLC-

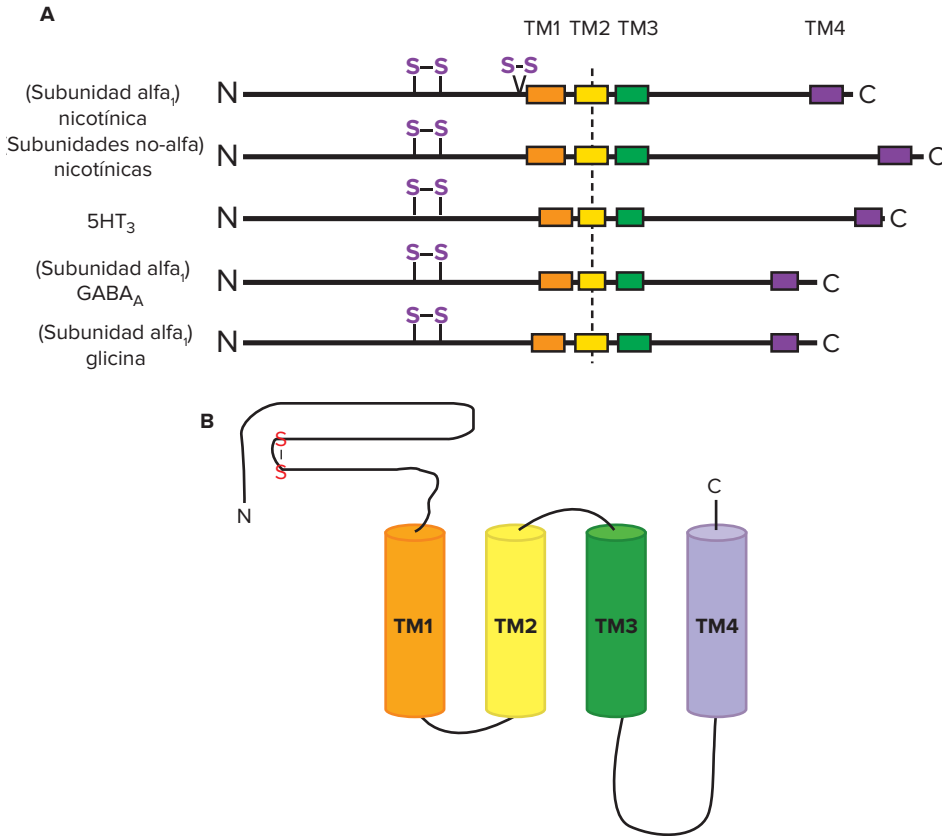


Figura 14-5 ***Canales iónicos pentaméricos regulados por ligando.*** Las subunidades de estos canales, que regulan la transmisión sináptica rápida, están incorporadas en la membrana plasmática para formar una estructura aproximadamente cilíndrica con un poro central. En respuesta a la unión del transmisor, las proteínas receptoras cambian la conformación; la puerta del canal se abre, y los iones se difunden a lo largo de su gradiente de concentración a través de la membrana mediante una abertura hidrofílica en la membrana, que de otro modo sería hidrofóbica. **A.** *Organización de la subunidad*. Para cada subunidad de estos receptores pentaméricos, la región amino terminal de ~210 aminoácidos es extracelular. Le siguen cuatro regiones hidrofóbicas que abarcan la membrana (TM1-TM4); un pequeño extremo carboxilo está en la superficie extracelular. La región TM2 es α helicoidal y las regiones TM2 de cada subunidad alinean el poro interno del receptor pentamérico. En las posiciones 128-142 y 192-193 dos puentes de disulfuro se encuentran en la subunidad α del receptor nicotínico. El motivo 128-142 se conserva en la familia de receptores pentaméricos; las cisteínas vecinales en 192-193 ocurren sólo en la subunidad α del receptor nicotínico. **B.** *Representación esquemática de una subunidad no a de nicotina ACh*. Cinco de tales subunidades forman un receptor pentamérico. Véase figura 14-6 para un ejemplo.

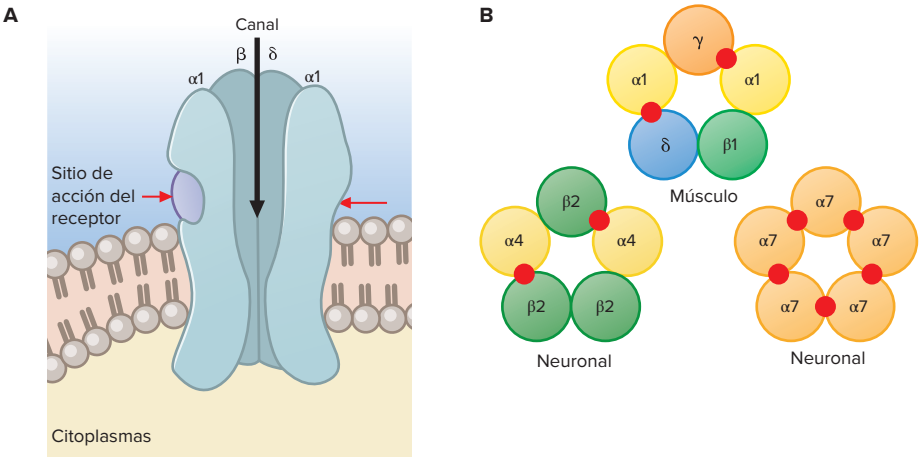


Figura 14-6 ***Disposición de las subunidades del receptor colinérgico: el receptor ACh nicotínico.*** **A.** *Vista longitudinal del receptor con la subunidad γ*. Se muestra que las subunidades restantes, dos copias de α, una de β y una de δ, rodean un canal interno con un vestíbulo externo acoplada a la bicapa fosfolipídica de la membrana. Las regiones de las α hélices con estructuras ligeramente arqueadas que forman el perímetro del canal y provienen de la región TM2 de la secuencia lineal (figura 14-5). Los sitios de unión de ACh, indicados por flechas rojas, se producen en las interfaces αγ y αδ (no visibles). **B.** *Conformación de las subunidades de los receptores nicotínicos*. Los sitios de unión a los agonistas (círculos rojos) se producen en las interfaces que contienen subunidades α. Al menos 17 isoformas de receptores funcionales han sido observadas *in vivo*, con diferente especificidad al ligando, permeabilidad relativa de $Ca2^+/Na^+$ y función fisiológica determinada por su composición de subunidad. La única isoforma encontrada en la unión neuromuscular se muestra comparativamente. Las isoformas del receptor neuronal que se encuentran en los ganglios autónomos y en el CNS son pentámeros homoméricos o heteroméricos de las subunidades α (α2-α10) y β (β2-β4).

IP_3-Ca^{2+} y la regulación de la actividad adenilato ciclasa y el AMP cíclico (isoformas múltiples de PKA, EPAC, HCN, CNG y PDE). Estos efectos son típicamente mediados por la activación de proteínas G específicas, cada una un heterotrímero de subunidades α, β y γ donde las unidades β y γ están constitutivamente asociadas. Las subunidades α de unión a GTP pueden modular las actividades de numerosos efectores (p ej., adenilato ciclasa, PLC). Las subunidades βγ también son activas en la señalización mediadora, especialmente en la regulación de los canales iónicos. La tabla 14-1 muestra ejemplos de la variedad de funciones fisiológicas mediadas por las proteínas G. La dinámica de señalización de inactivación de la activación de la proteína G se describe en el capítulo 3. En particular, los GPCR también pueden indicar rutas descendentes a través de otras proteínas intermedias, como las arrestinas β (Shukla *et al*., 2011). Los medicamentos que se dirigen a los GPCR representan un núcleo de la medicina moderna y representan hasta el 40% de todos los productos farmacéuticos.

Terminación de la acción de los neurotransmisores

Los mecanismos para finalizar las acciones de los neurotransmisores liberados son esenciales para mantener el equilibrio de la señalización neuronal. Hay dos mecanismos principales para terminar la señalización de los transmisores liberados. Una es la conversión del transmisor en un compuesto inactivo a través de una reacción enzimática. El mejor ejemplo de inactivación enzimática es para el transmisor ACh, que, después de activar el receptor, se hidroliza por la acetilcolinesterasa a colina y acetato. Un segundo mecanismo implica la eliminación del neurotransmisor por las proteínas de transporte presentes en las neuronas presinápticas, las células gliales vecinas y otras neuronas, de modo que ya no puede actuar sobre los receptores blancos. Además de éstos, la lenta difusión del transmisor lejos de la sinapsis y la posterior degradación también juegan un papel tanto para los neurotransmisores convencionales como para los neuropéptidos.

Las neuronas y las células gliales expresan proteínas transportadoras específicas, como las de las monoaminas NE (NET), serotonina (SERT) y DA (DAT), que eliminan NE, 5HT y DA, respectivamente, del espacio extracelular al transportarlo de nuevo a la neurona presináptica (véanse capítulos 5, 8 y 13). Estos portadores de membrana plasmática sirven como un mecanismo importante para limitar el alcance y la duración de la señalización de neurotransmisores. Para lograr esta tarea, acoplan el movimiento de los neurotransmisores a la permeabilidad de Na^+, que proporciona una fuerte fuerza de conducción termodinámica para el transporte hacia el interior. Los portadores para NE, 5HT, DA, GABA y glicina tienen 12 dominios hidrofóbicos que atraviesan la membrana con sus extremos aminocarboxilos localizados dentro del citoplasma (figura 14-8). Estos

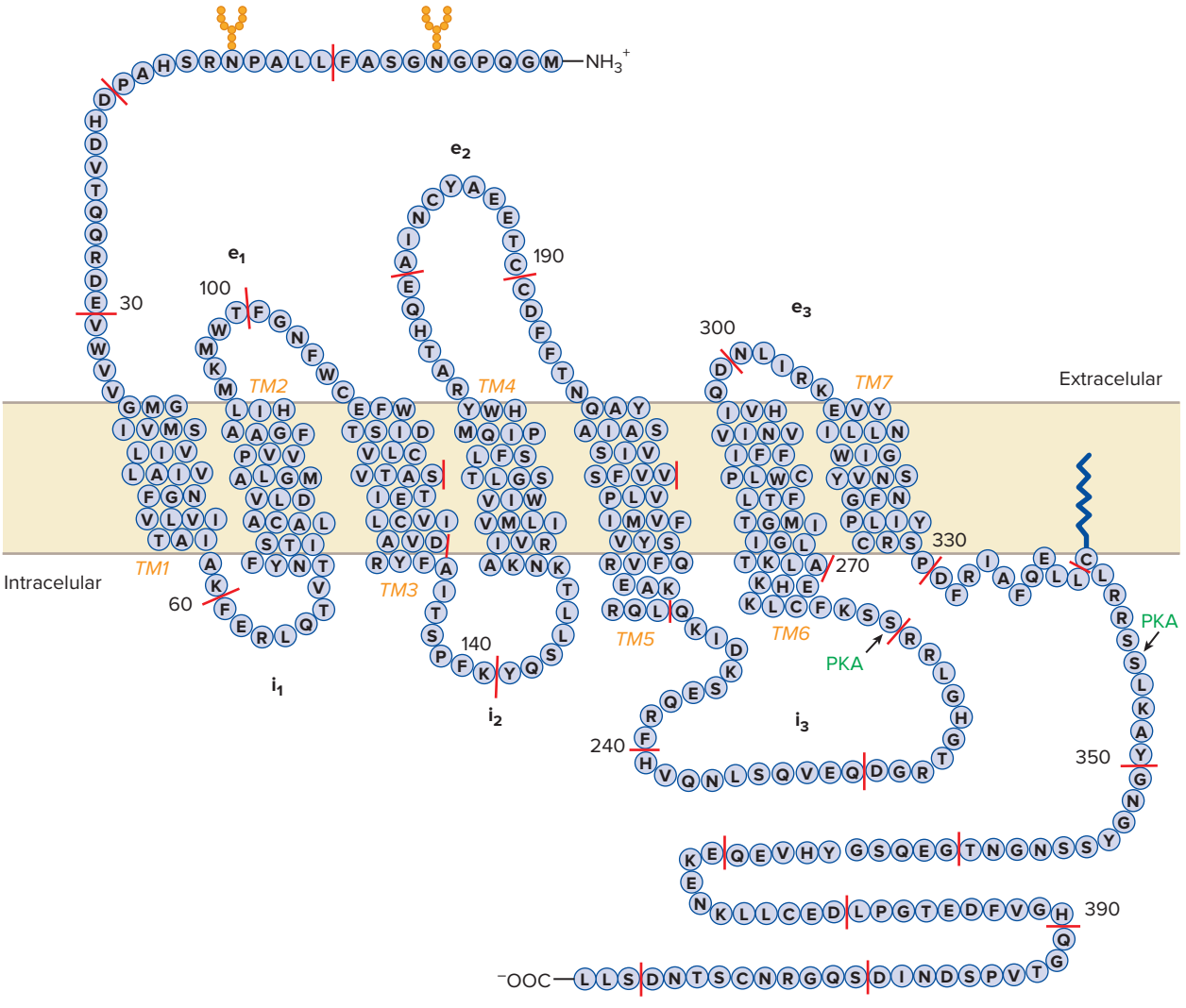


Figura 14-7 ***El receptor adrenérgico β como modelo para GPCR.*** Este modelo bidimensional ilustra características comunes a la mayoría de los GPCR. Las líneas rojas marcan segmentos con 10 aminoácidos. El extremo amino terminal está localizado en la región extracelular (N). El extremo carboxilo terminal está en la región intracelular (C); el receptor GPCR está conformado por siete dominios transmembranales, regiones hidrofóbicas de TM y curvas intracelulares y extracelulares alternadas ($e_{1\text{-}3}$ e $i_{1\text{-}3}$). Los sitios de glucosilación se encuentran cerca del extremo N; los sitios para la fosforilación por PKA (flechas) se encuentran en la curva i_3 y en el extremo carboxilo terminal. Un residuo de aspartato en TM3 (asp^{113}) interactúa con el nitrógeno de los agonistas de catecolamina, mientras que dos serinas (ser^{204}, ser^{207}) en TM5 interactúan con los grupos hidroxilo en el anillo de fenilo de los agonistas de la catecolamina. Un residuo de cisteína (cys^{341}) es un sustrato para la palmitoilación. La interacción del grupo palmitoílo con lípidos de membrana reduce la flexibilidad del extremo carboxilo. (Reproducida con permiso de Rasmussen SGF, *et al*. Crystal structure of the human β2 adrenergic G-protein-coupled receptor. *Nature* **2007**;*450*:383. Copyright © 2007).

TABLA 14-1 Subunidades heterotriméricas de proteína G

FAMILIA	SUBUNIDADES α	SEÑALES DE TRANSDUCCIÓN
Miembros de la familia		
Familia G_s		
G_s	α_s	Activación de AC
G_{olf}	α_{olf}	Activación de AC
Familia G_i		
G_i/G_o	α_i, α_o	Inhibición de AC
G_z	α_z	Inhibición de AC
G_{gust}	α_{gust}	Activación de PDE6
G_t	α_t	Activación de PDE6
Familia G_q		
G_q	α_q, α_{11}, α_{14}, α_{15}, α_{16}	Activación de PLC
Familia $G_{12}/_{13}$		
$G_{12/13}$	α_{12}, α_{13}	Activación de Rho GTPasa
Subunidadesa βγ (actuando como un heterodímero)		
G_β	β1, β2, β3, β4, β5	↓ AC, ↑ Ca^{2+} y K^+ canales, ↑ PI3K, ↑ PLC_β, ↑ AC2 y AC4, ↑ activación de MAPK dependiente de ras, ↑ reclutamiento de GRK2 y GRK3
G_γ	γ1, γ2, γ3, γ4, γ5, γ7, γ8, γ9, γ10, γ11, γ12, γ13	

[a] Khan *et al.*, (2013) han revisado los roles de expansión de las subunidades βγ.

transportadores generalmente están glucosilados a lo largo del segundo dominio transmembranal y poseen sitios de fosforilación y unión a proteínas reguladoras intracelulares, principalmente en sus extremos amino carboxilo.

Una segunda familia de transportadores de los neurotransmisores regula la depuración de glutamato y aspartato liberado durante la transmisión sináptica. En los seres humanos, se han caracterizado cinco subtipos de transportadores de glutamato (denominados EAAT 1-5) eliminan el glutamato en neuronas y células gliales. Los dos portadores gliales, EAAT 1 y 2, son responsables de la mayor parte de la actividad del transporte de glutamato en el CNS y son críticos para limitar las acciones excitotóxicas del glutamato descritas más adelante en este capítulo. Estos transportadores tienen ocho dominios transmembrana (TM1-8) y dos circuitos reentrantes de horquilla (HP1 y HP2) que parecen servir como puertas intracelulares y extracelulares durante el proceso de transporte (figura 14-9). Los EAAT son miembros de la familia de portadores de soluto (SLC1A 1-3, 6 y 7) y están alimentados por Na^+ y otros cationes que descienden por sus gradientes electroquímicos.

Hay al menos tres familias de genes distintos de transportadores de neurotransmisores vesiculares que secuestran los neurotransmisores dentro de las vesículas sinápticas para el almacenamiento y, en última instancia, para la liberación durante la señalización neuronal. Éstos incluyen VMAT1, VMAT2 y VAChT (véase capítulo 8), un portador vesicular para GABA y glicina (VGAT) y tres portadores de glutamato vesicular, VGLUT1, VGLUT2 y VGLUT3. Estos transportadores aseguran que las vesículas se llenan rápidamente durante la neurotransmisión y proporcionan un medio para reducir las concentraciones citoplasmáticas de neurotransmisores en áreas donde las tasas de recaptación son altas. La fuerza motriz para la captación vesicular del neurotransmisor por estos transportadores es un gradiente electroquímico de protones a través de la membrana de la vesícula de almacenamiento (el interior de la vesícula es más ácido que el citosol).

Los transportadores de monoamina DAT, NET y SERT son objetivos bien establecidos para los antidepresivos y para las drogas adictivas, incluida la cocaína y las anfetaminas. Los inhibidores selectivos de estos portadores pueden aumentar la duración y la extensión espacial de las acciones de los neurotransmisores. Los inhibidores de la absorción de NE o 5HT se usan para tratar la depresión y otros trastornos del comportamiento, como se describe en los capítulos 15 y 16. Los psicoestimulantes metilfenidato y anfetamina son los principales fármacos utilizados para tratar el ADHD en niños y en adultos. Aunque las dos drogas tienen acciones estimulantes en individuos sanos, en pacientes con ADHD reducen la hiperactividad y aumentan la atención al inhibir DAT y NET y potencian la neurotransmisión DA y NE. Los transportadores se analizan con más detalle en los capítulos 5, 8 y 13.

Neurotransmisores centrales

Los neurotransmisores se pueden clasificar por estructura química en varias categorías incluyendo *aminoácidos, ACh, monoaminas, neuropéptidos, purinas, lípidos* e incluso *gases*. Esta sección describe cada categoría y examina algunos miembros prominentes.

Aminoácidos

El CNS contiene altas concentraciones de ciertos aminoácidos, notablemente glutamato y GABA, que alteran con potencia la descarga neuronal. Se distribuyen de manera ubicua en el cerebro y producen efectos rápidos y fácilmente reversibles en las neuronas. Los aminoácidos dicarboxílicos glutamato y aspartato producen excitación, mientras que los aminoácidos monocarboxílicos GABA, glicina, β-alanina y taurina causan inhibición. Luego de la aparición de agonistas y antagonistas selectivos, se hizo posible la identificación de subtipos de receptores de aminoácidos farmacológicamente distintos (véase el análisis a continuación). La figura 14-10 muestra estos transmisores de aminoácidos y sus fármacos.

Ácido gamma-aminobutírico

El GABA es el principal neurotransmisor inhibidor en el CNS. El GABA se sintetiza en el cerebro a partir del ciclo intermediario de Krebs α-cetoglutarato, que es transaminado a glutamato por GABA-T. El GABA se forma, subsiguientemente, a partir de glutamato mediante la enzima GAD; la presencia de GAD en una neurona, por tanto, delinea una neurona que usa el GABA como transmisor. Curiosamente, el GABA intraneuronal también se inactiva por el GABA-T que lo convierte en semialdehido succínico, pero sólo en presencia de α-cetoglutarato adecuado. Este ciclo del GABA sirve para mantener los niveles del GABA; por tanto, el GABA-T es lo mismo una enzima sintética como una enzima degradativa (Brady *et al.*, 2012). Hay un transportador vesicular GABA (VGAT, SLC32A1, un miembro de la familia de transportadores de aminoácidos/poliaminas) que está involucrado en el almacenamiento del GABA en vesículas para su posterior liberación en la hendidura sináptica. La acción del GABA se termina principalmente por la recaptación por uno de los cuatro GAT presentes en neuronas y glía. El GABA actúa uniéndose y activando receptores ionotrópicos o metabotrópicos específicos en membranas pre y postsinápticas. Los *receptores del $GABA_A$* (el subtipo de receptor del GABA más destacado) son ionotrópicos, canales de Cl^- activados por ligando. *Los receptores $GABA_B$* son GPCR metabotrópicos. Un subtipo anteriormente conocido como el *receptor $GABA_C$* ahora se clasifica como un tipo de receptor $GABA_A$.

Los *receptores $GABA_A$* se han caracterizado ampliamente como blancos farmacológicos importantes y son el sitio de acción de muchos fármacos neuroactivos, especialmente la benzodiacepinas (como el Valium), barbitúricos, etanol, anestésicos esteroides y anestésicos volátiles, entre otros. Estos medicamentos se usan para tratar diversos trastornos neuropsiquiátricos, que incluyen epilepsia, enfermedad de Huntington, adicciones, trastornos del sueño y más. Los receptores $GABA_A$, como canales iónicos regulados por ligando, son pentámeros de subunidades que contienen cada uno cuatro dominios transmembrana y se ensamblan alrededor de un poro central específico de anión (figuras 14-5 y 14-6). Las formas principales del receptor $GABA_A$ contienen al menos tres tipos diferentes de subunidades: α, β y γ, con una probable estequiometría de 2α, 2β y 1γ. El IUPHAR/BPS reconoce 19 subunidades únicas que se sabe que forman al menos 11 receptores $GABA_A$ nativos que pueden diferenciarse farmacológicamente. La combinación particular de las subunidades α y γ puede afectar la eficacia de la unión de las benzodiacepinas y la modulación del canal. Muchos fármacos actúan como moduladores alostéricos positivos del receptor $GABA_A$, es decir, actúan en lugares distintos del sitio de unión a GABA para modular positivamente la función del receptor (figura 14-11). La interacción de estos fármacos con el receptor $GABA_A$ y su uso terapéutico se analizan en el capítulo 17.

Los *receptores $GABA_B$* son GPCR metabotrópicos que funcionan como heterodímeros obligatorios de dos subunidades llamadas $GABA_{B1}$ y $GABA_{B2}$. Los receptores $GABA_B$ están diseminados en el CNS y regulan la actividad pre y postsináptica. Estos receptores interactúan con G_i para inhibir la adenilato ciclasa, activar los canales K^+, y reducir la conductancia de Ca^{2+} e interactúan con G_q para mejorar la actividad del PLC. Los

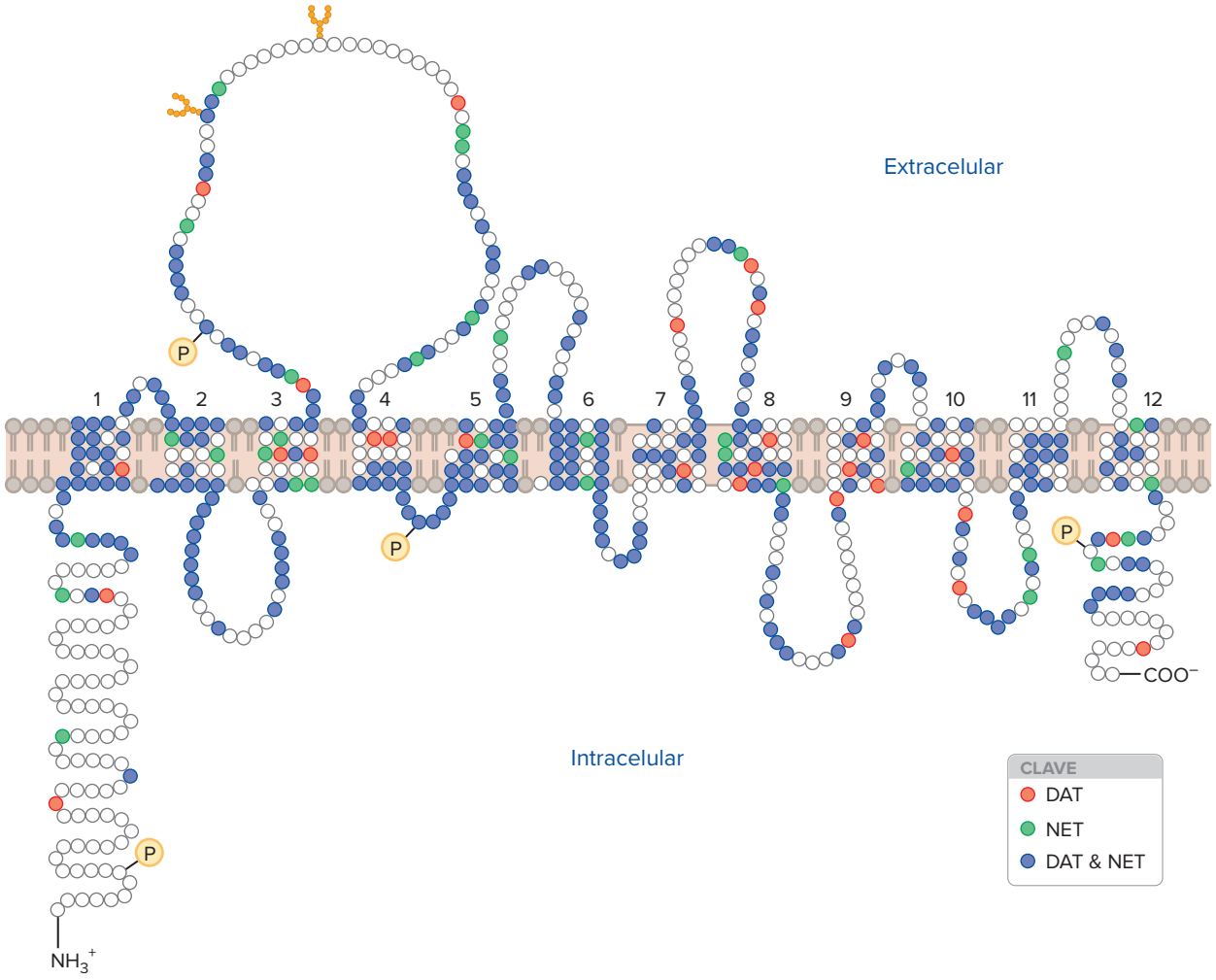


Figura 14-8 *Estructura del transportador de 5HT.* Tanto el extremo aminotermial (NH_3^+) como el extremo carboxilo terminal (COO^-) son intracelulares. Estas proteínas típicamente tienen 12 dominios hidrofóbicos que abarcan la membrana con dominios intracelulares y extracelulares El segundo dominio extracelular es el más grande y contiene varios sitios potenciales de glucosilación (indicados con símbolos similares a los árboles). Los residuos de aminoácidos que son homólogos a aquellos en DAT y NET son coloreados, como se indicó. Las regiones más altamente conservadas de estos transportadores están ubicadas en los dominios transmembranales; las áreas más divergentes ocurren en los extremos N y C. (Utilizada con permiso de la Dra. Beth J. Hoffman, Vertex Pharmaceuticals, San Diego, CA).

receptores presinápticos $GABA_B$ funcionan como autorreceptores, inhiben la liberación de GABA y pueden jugar el mismo papel en las neuronas que liberan otros transmisores. Varios agonistas de $GABA_B$ han sido identificados, incluido el baclofen (figura 14-10), que es un relajante del músculo esquelético, y el fármaco psicoactivo GHB, a veces usado para tratar la narcolepsia, aunque también se emplea recreativamente como droga de abuso.

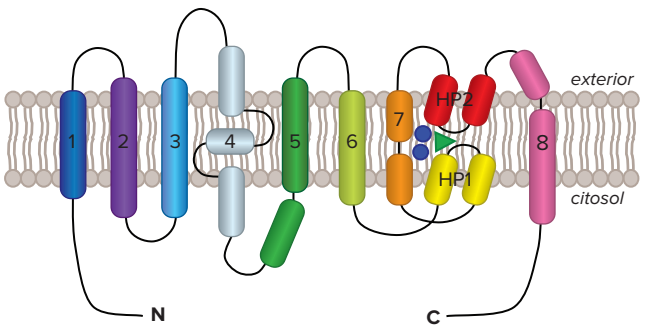


Figura 14-9 *Modelo general de los transportadores excitatorios EAAT, en mamíferos.* La familia EAAT incluye los transportadores de membrana plasmática EAAT1 a EAAT5. En este modelo esquemático, los dominios transmembranales (oblongos de colores) se etiquetan 1-8. Los segmentos de fijación aproximados ocupados por Na^+ (puntos azules) y sustrato (triángulo verde) están formados por los segmentos no helicoidales en las puntas de dos curvas en horquilla, HP1 y HP2.

Glicina

La glicina es un aminoácido normalmente incorporado a las proteínas que también puede actuar como un neurotransmisor inhibitorio, particularmente en la médula espinal y el tallo cerebral. La glicina se sintetiza por lo general a partir de serina mediante hidroximetiltransferasa de serina (SHMT). La glicina se envía a las vesículas sinápticas mediante un sistema de transporte vesicular idéntico al utilizado por GABA (VGAT). La acción de la glicina en la hendidura sináptica finaliza mediante la recaptación a través de transportadores específicos (GLYT1 y GLYT2) ubicados en las terminales nerviosas presinápticas y las células de la glía. Estos transportadores pueden distinguirse farmacológicamente y presentar objetivos terapéuticos atractivos para la modulación de los niveles de la glicina.

Las acciones de la glicina son un área activa de investigación, especialmente teniendo en cuenta que existen sitios de unión a la glicina en los receptores de NMDA. La glicina actúa como un coagonista en los receptores de NMDA, de modo que tanto el glutamato como la glicina deben estar presentes para que ocurra la activación (véase análisis a continuación). Además del sitio del receptor de NMDA, existen receptores de glicina ionotrópicos específicos que contienen muchas de las características estructurales descritas para otros canales iónicos regulados por ligando (pentámeros de subunidades que contienen cuatro dominios transmembranales). Éstos funcionan como canales de hiperpolarización de Cl^- y son prominentes en el tallo cerebral y la médula espinal. Múltiples subunidades (actualmente cuatro conocidas subunidades α y una única subuni-

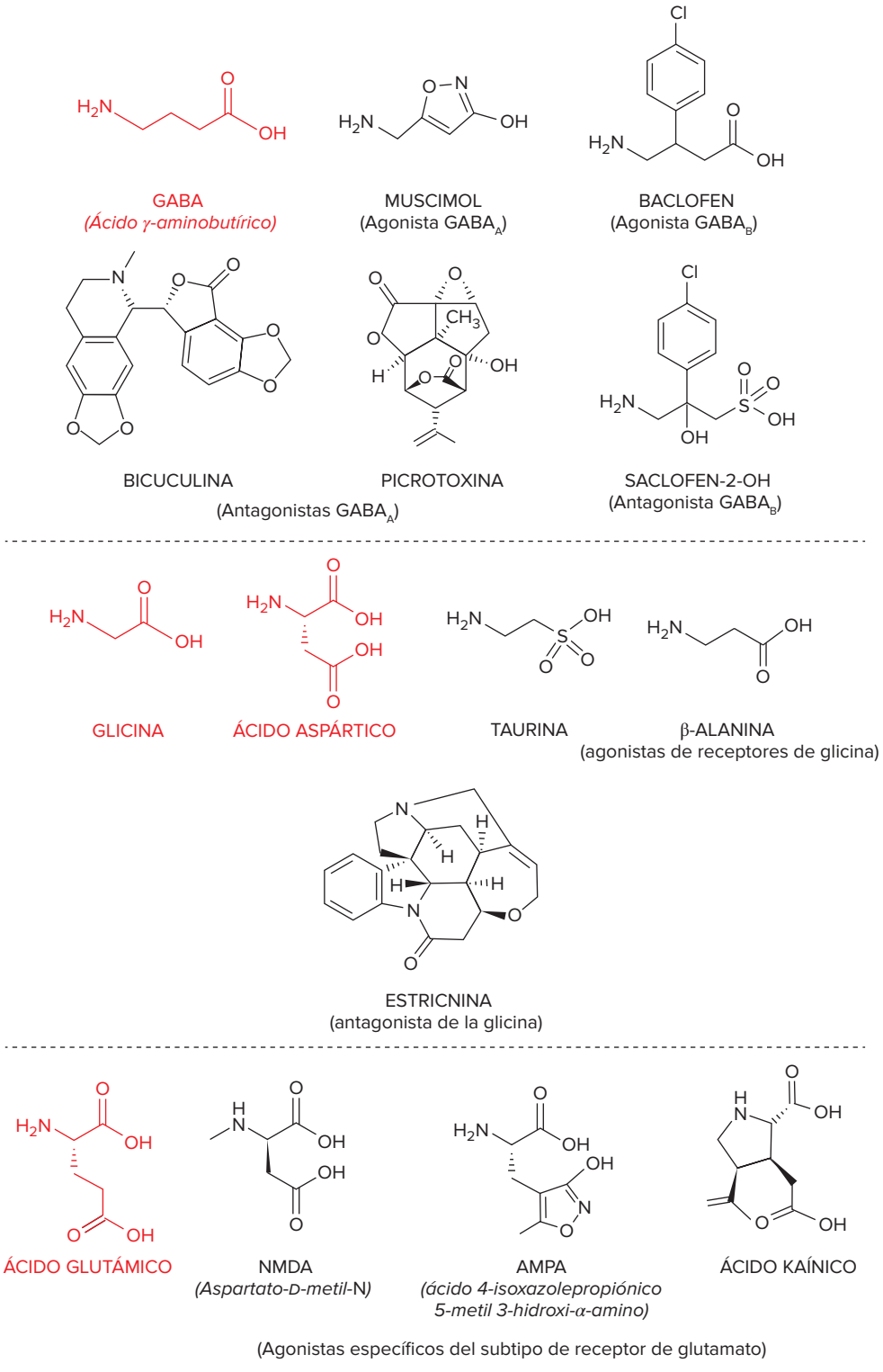


Figura 14-10 *Transmisores de aminoácidos (rojo) y congéneres (negro).*

dad β) pueden ensamblarse en una variedad de subtipos de receptores de glicina. La taurina y la β-alanina son agonistas de los receptores de glicina; la estricnina, un potente convulsivo, es un antagonista selectivo (figura 14-10).

Glutamato

El glutamato y el aspartato son neurotransmisores de aminoácidos de dicarboxilato con acciones excitativas en el CNS. Ambos aminoácidos se encuentran en altas concentraciones en el cerebro y tienen poderosos efectos excitativos sobre las neuronas en casi todas las regiones del CNS. El glutamato es el neurotransmisor excitador más abundante y el principal neurotransmisor excitador rápido. El glutamato actúa a través de receptores que se clasifican como *canales iónicos activados por ligando (ionotrópicos)* o *GPCR metabotrópicos* (tabla 14-2). Un fenómeno bien caracterizado, que implica la transmisión de glutamato, es la inducción de LTP y su inverso, LTD. Estos fenómenos son conocidos por fortalecer y cambiar las sinapsis y durante mucho tiempo se ha planteado la hipótesis de que son un mecanismo importante en el aprendizaje y la memoria.

Los *receptores del glutamato ionotrópico* son canales iónicos regulados por ligandos que históricamente se dividieron en tres clases, cada uno nombrado por su ligando sintético preferido (figura 14-10): receptores NMDA, receptores AMPA y receptores KA. Con el descubrimiento de

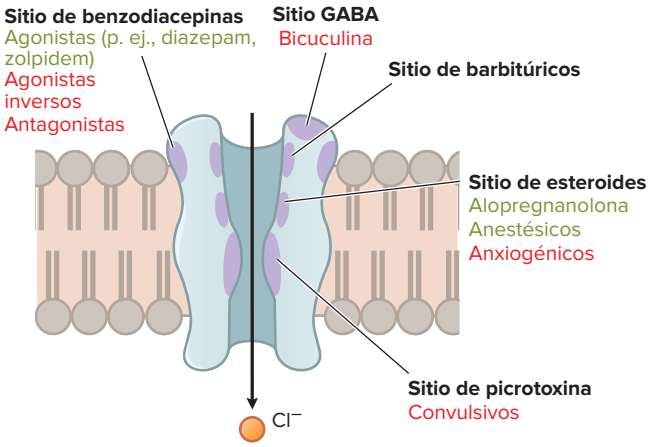


Figura 14-11 *Sitios de unión farmacológica en el receptor $GABA_A$.* GABA se une al sitio ortostérico en el receptor $GABA_A$. Otros lugares observados son sitios alostéricos en los cuales los agonistas y antagonistas pueden promover (verde) o inhibir la función del receptor (rojo). El receptor $GABA_A$ es un miembro de la familia del anillo de cisteína (figura 11-1) pero tiene un mayor número de cavidades en la región transmembranal y es susceptible a menos toxinas naturales que muchos otros miembros de la familia. Miller y Smart (2010) han revisado las características de este receptor y otros receptores de cisteína que contribuyen a la modulación ortostérica y alostérica de la función del receptor. Hibbs *et al.* (Hibbs y Gouax, 2011; Morales-Perez, *et al.*, 2016) han proporcionado recientemente datos estructurales que sugieren los mecanismos de activación, desensibilización e impregnación iónica en el receptor de cisteína. Yamaura *et al*. (2016) han descrito un procedimiento de selección rápida para supuestos moduladores alostéricos del receptor $GABA_A$. (Modificado con permiso de Nestler EJ *et al.* (eds.). *Molecular Neuropharmacology*. 3a. ed. New York: McGraw-Hill;2015).

un número creciente de subunidades que comprenden estas categorías de receptores, esta clasificación se ha refinado recientemente (véase tabla 14-2).

Los *receptores de NMDA* consisten en heterómeros que están formados por múltiples combinaciones de subunidades (denominadas GluNx) con el receptor mínimo siendo un dímero de la subunidad GluN1 y una subunidad GluN2. Sin embargo, se generan complejos heteroméricos más complejos que incorporan múltiples subunidades. Los receptores NMDA tienen una permeabilidad relativamente alta al Ca^{2+} y están bloqueados por Mg^{2+} de una manera dependiente del voltaje. Estos receptores son únicos ya que su activación requiere la unión simultánea de dos agonistas diferentes: además del glutamato, parece necesaria la unión de la glicina para la activación (figura 14-12). Mientras que los receptores NMDA están involucrados en la transmisión sináptica normal, su activación está más estrechamente asociada con la inducción de varias formas de neuroplasticidad en lugar de la señalización rápida punto a punto en el cerebro. El aspartato también es un agonista selectivo del receptor NMDA. Otros ligandos del receptor NMDA incluyen bloqueadores de canales abiertos tales como PCP (fenciclidina "polvo de ángel"); los antagonistas incluyen ácido dicloroquinúrico-5,7, que actúa en un sitio alostérico de unión a la glicina, e ifenprodilo, que inhibe selectivamente los receptores NMDA que contienen subunidades GluN2B. La actividad de los receptores NMDA es sensible al pH y a la modulación por una variedad de agentes endógenos, que incluyen Zn^{2+}, algunos neuroesteroides, ácido araquidónico, reactivos redox y poliaminas tales como espermina.

Los *receptores AMPA* existen predominantemente como heterotetrámeros y contienen múltiples subunidades (llamadas GluAx) como se indica en la tabla 14-2. Además, hay TARP que, junto con una variedad de proteínas reguladoras y de apoyo, modulan las propiedades de los canales y alteran el tránsito de receptores desde y hacia regiones presinápticas y postsinápticas. Los receptores AMPA se abren y cierran rápidamente, lo que los hace muy adecuados para mediar en la gran mayoría de la transmisión sináptica excitatoria en el cerebro. Al igual que los receptores NMDA, los receptores AMPA están implicados en la neuroplasticidad. Pueden ser antagonizados selectivamente por NBQX y CNQX, y se están explorando antagonistas similares como fármacos neuroprotectores para el tratamiento del accidente cerebrovascular.

Los *receptores KA* se componen de una serie distinta de subunidades (denominadas GluKx) que se ensamblan como homo o heterotetrámeros para formar receptores funcionales. Una diferencia importante entre los receptores KA y AMPA es que los receptores KA requieren Na^+ y Cl^- extracelulares para la activación. Los receptores KA difieren funcionalmente de los receptores AMPA y NMDA en otras formas importantes. Los receptores KA no residen predominantemente dentro de las estructuras de señalización postsináptica y están posicionados para modular la excitabilidad neuronal y la transmisión sináptica al alterar la probabilidad de que la neurona postsináptica desencadenará la respuesta a la estimulación posterior. Los receptores presinápticos de KA también han sido im-

Tabla 14-2 Clasificación de los receptores de glutamato

FAMILIA	SUBTIPO	AGONISTA	ANTAGONISTA	
Ionotrópicos				
NMDA	GluN1, GluN2A, GluN2B, GluN2C, GluN2D, GluN3A, GluN3B	NMDA, aspartato	D-AP5, 2R-CPPeno, MK-801, ketamina, fenilcidina, D-aspartato	
AMPA	GluA1, GluA2, GluA3, GluA4	AMPA, Kainito,(s)-5-fluorovilardina	CNQX, NBQX, GYK153655	
Kainito	GluK1, GluK2, GluK3, GluK4, GluK5	Kainito, ATPA, LY-339,434, SYM-2081, 5-iodovilardina	CNQX, LY294486	
Metabotrópico				
				SEÑALIZACIÓN
Grupo I	$mGlu_1$, $mGlu_5$	3,5-DHPG, quisqualate	AIDA S-(+)-CBPG	Activación CBPG de PLC (Gq)
Grupo II	$mGlu_2$, $mGlu_3$	APDC, MGS0028 DCG-IV, LY354740	EGLU PCCG-4	Inhibición de AC (Gi/Go)
Grupo III	$mGlu_4$, $mGlu_6$, $mGlu_7$, $mGlu_8$	L-AP4, (RS)-PPG	CPPG, MPPG, MSOP, LY341495	Inhibición de AC (Gi/Go)(Gi/Go)

AIDA: ácido 1-aminoindan-1,5-dicarboxílico; AMPA: ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico; L-AP4: ácido L-2-amino-4-fosfonobutírico; ATPA: ácido 2-amino-3 (3-hidroxi-5-terc-butilisoxa-zol-4-il) propanoico; CBPG: (S)- (+)-2-(3-carboxibiciclo [1.1.1] pentil) -glicina; CNQX: 6-ciano-7-nitroquinoxalina-2,3-diona; D-AP5: ácido D-2-amino-5- fosfonovalérico; DCG-IV: (2S, 2′R, 3′R) -2- (2 ′, 3′-dicarboxiciclopropilglicina; (S)-3,4-DCPG: (S) -3,4-dicarboxifenilglicina; 3,5-DHPG: 3,5-dihidroxifenilglicina; EGLU: ácido (2S)-α-etilglutámico; MPPG: (RS)-α-metil-4-fosfonofenilglicina; MSOP: (RS)-α-metilserina-O-fosfato; NBQX: 1,2,3,4-tetrahidro-6-nitro-2,3-dioxo-benzo[f] quinoxalina-7-sulfonamida; NMDA: *N*-metil-D-aspartato; PCCG-4: fenilcarboxiciclopropilglicina; (RS)-PPG: (RS)-4-fosfonofenilglicina.

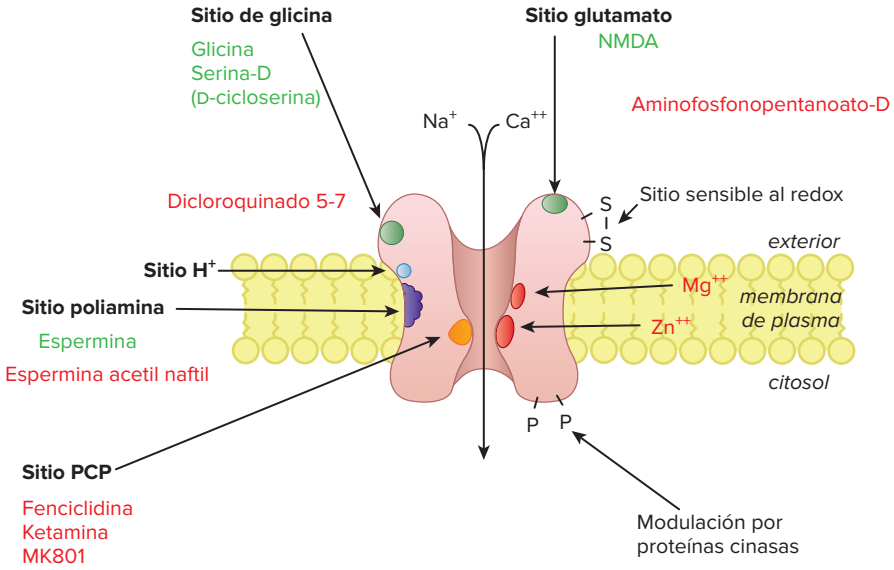


Figura 14-12 *Sitios de unión farmacológica en el receptor NMDA.* Los agentes que promueven la función del receptor se muestran en ●. Aquellos que inhiben la función del receptor aparecen en ●. La unión de glutamato y glicina es necesaria para la activación.

plicados en la modulación de la liberación de GABA a través de mecanismos presinápticos.

La *excitotoxicidad mediada por glutamato* puede ser la base del daño que ocurre cuando la isquemia o la hipoglucemia en el cerebro conduce a una liberación masiva y una reabsorción de glutamato alterada, dando como resultado un exceso de estimulación de los receptores de glutamato y la posterior muerte celular. Se cree que la cascada de eventos que conducen a la muerte neuronal se desencadena por una activación excesiva de los receptores NMDA o AMPA/KA, lo que permite un influjo significativo de Ca^{2+} en las neuronas (figura 14-13). Los antagonistas del receptor NMDA pueden atenuar la muerte celular neuronal inducida por la activación de estos receptores. Los receptores de glutamato se han convertido en objetivos de diversas intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, la transmisión glutamatérgica desordenada puede desempeñar un papel en la etiología de las enfermedades neurodegenerativas crónicas (capítulo 18).

Los *mGluR* son GPCR estructuralmente definidos por la presencia de un dominio N-terminal (extracelular) de unión a glutamato grande de aproximadamente 560 aminoácidos. Hay ocho mGluR únicos organizados en tres subgrupos (tabla 14-2). Los mGluR se unen al glutamato y funcionan para "ajustar" la transmisión excitadora e inhibitoria mediante mecanismos presinápticos, postsinápticos y gliales, incluida la modulación de la liberación y la señalización de otros neurotransmisores, entre los que se encuentran GABA, purinas, DA, 5HT y neuropéptidos. Los mGluR grupo I emparejan a G_q, mientras que los grupos II y III se unen a G_i/G_o. Los mGluR se encuentran en una variedad de regiones del cerebro y a veces están vinculados a respuestas funcionales opuestas. En general, los receptores del grupo I aumentan la excitabilidad neuronal, mientras que tanto el grupo II como el III suprimen la excitabilidad. Los mGluR desempeñan papeles en la modulación de otros receptores, funcionan en la plasticidad sináptica y están relacionados con varias enfermedades neurológicas. Recientemente se han convertido en blancos farmacológicos importantes, ya que los fármacos selectivos de subtipos se están descubriendo e investigando como posibles terapias para diversos trastornos neuropsiquiátricos.

Acetilcolina

La acetilcolina está presente en todo el sistema nervioso y funciona como un neurotransmisor. Fue el primer neurotransmisor descubierto y desempeña un papel principal en el sistema nervioso autónomo, en la transmisión ganglionar y en el sistema nervioso periférico, donde es el principal neurotransmisor en la unión neuromuscular de los vertebrados. La ACh es sintetizado por colina acetiltransferasa y almacenado en las terminaciones nerviosas. Tras la liberación y la activación del receptor, la acetilcolinesterasa lo degrada (véanse los capítulos 8-11). Los efectos de ACh son el resultado de la interacción con dos amplias clases de receptores: canales iónicos ionotrópicos activados por ligandos denominados receptores nicotínicos y GPCR metabotrópicos llamados receptores muscarínicos. En el CNS, la ACh se encuentra principalmente en interneuronas. La degeneración de las neuronas colinérgicas particulares es considerada como una de las etiologías de la enfermedad de Alzheimer.

Los *receptores de ACh nicotínicos* se encuentran en el músculo esquelético (véanse figuras 11-1 y 11-2), así como en los ganglios autónomos, la glándula suprarrenal y el CNS. Su activación por ACh da como resultado un rápido aumento en la permeabilidad de Na^+, la despolarización y la permeabilidad de Ca^{2+}. Los receptores nicotínicos son pentámeros, y consisten en varias combinaciones de 17 subunidades conocidas que pueden formar el canal iónico (figura 14-6). En el CNS, los receptores nicotínicos se ajustan como combinaciones de subunidades α (2-7) y β (2-4). Mientras que las combinaciones por pares de α y β (p. ej., α3β4 y α4β2), y en un caso, α7 homomérico, son suficientes para formar un receptor funcional *in vitro*, se han identificado isoformas mucho más complejas *in vivo*. La composición de la subunidad influye fuertemente en las propiedades biofísicas y farmacológicas del receptor. En el trabajo de Millar y Gotti (2009) se pueden encontrar listas completas de combinaciones de subunidades de receptores nicotínicos identificadas a partir de sistemas de expresión recombinantes, o *in vivo*. Los receptores colinérgicos nicotínicos tienen un alto valor terapéutico, no sólo en el tratamiento del abandono del hábito de fumar (son los principales receptores de la nicotina, véase capítulo 11), sino también en otras patologías neurológicas.

Los *receptores muscarínicos ACh* son GPCR que constan de cinco subtipos, que se expresan en el cerebro. M_1, M_3 y M_5 se unen a G_q, mientras que los receptores M_2 y M_4 se unen a G_i (tabla 14-3). El capítulo 9 presenta información detallada sobre la fisiología y la farmacología de los receptores muscarínicos.

Monoaminas

Las monoaminas son neurotransmisores cuya estructura contiene un grupo amino conectado a un anillo aromático por una cadena de dos carbonos. Todos se derivan de aminoácidos aromáticos y regulan la neurotransmisión que subyace a los procesos cognitivos, incluida la emoción. Fármacos que afectan los receptores de monoamina y la señalización se usan para tratar una variedad de afecciones, como depresión, esquizofrenia y ansiedad, así como trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson. Las monoaminas incluyen DA, NE, EPI, histamina, 5HT y trazas de aminas. Cada sistema es anatómicamente distinto y tiene funciones separadas y funcionales dentro de su campo de inervación.

Dopamina

La dopamina, la NE y la EPI son neurotransmisores de catecolaminas (véanse capítulos 8 y 13). Notablemente, en contraste con la periferia, DA es la catecolamina predominante en el CNS. Su síntesis, degradación y farmacología se discuten en el capítulo 13. Hay varias vías distintas que median la señalización DA, incluidas las que desempeñan un papel en la motivación y la recompensa (la mayoría de las drogas de abuso aumentan la señalización DA), el control motor y el lanzamiento de varias hormo-

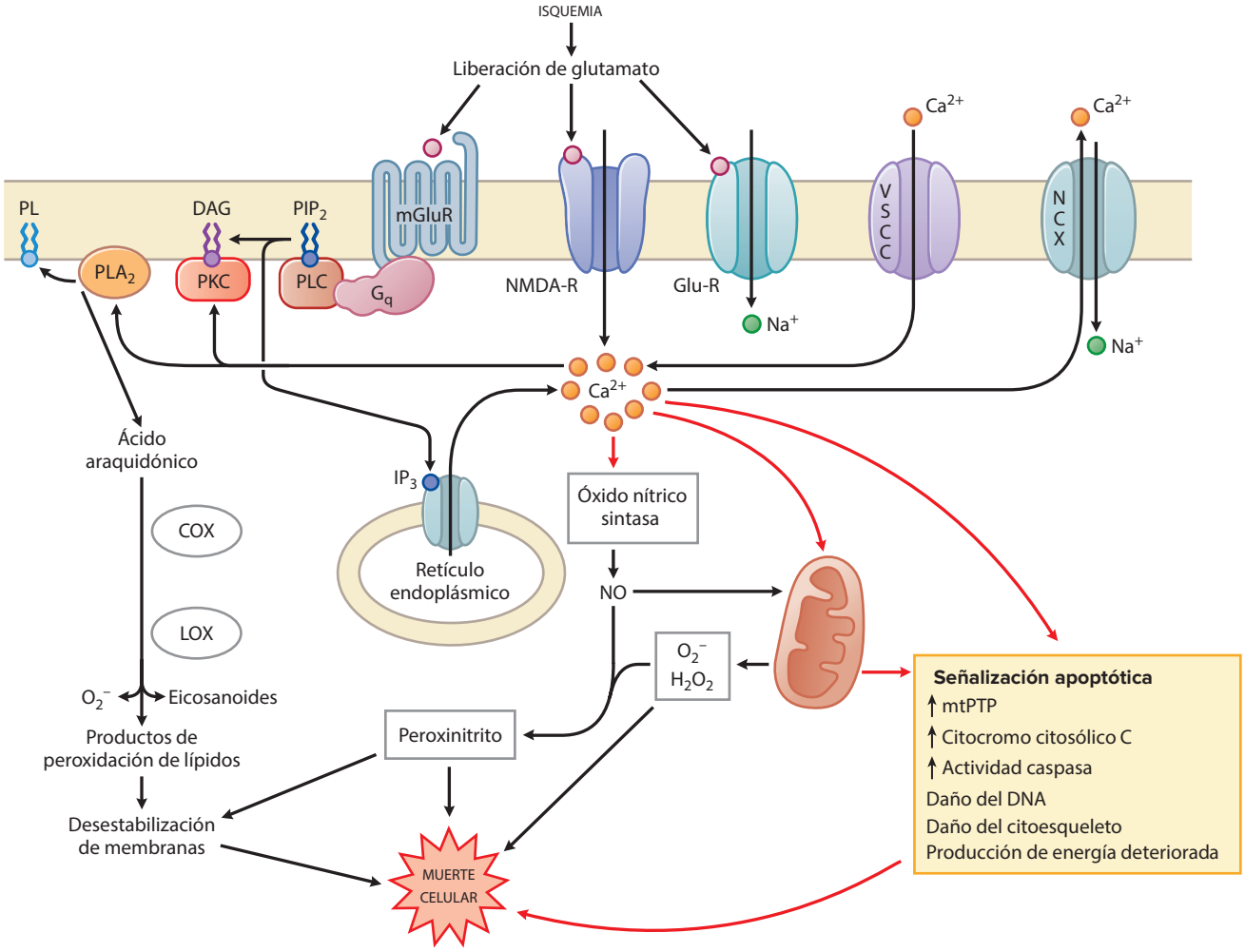


Figura 14-13 *Mecanismos que contribuyen a lesión por citotoxicidad/neuronal inducida por glutamato durante la liberación de glutamato inducido por isquemia-reperfusión.* Varias vías contribuyen a la lesión neuronal excitotóxica en la isquemia, con el exceso de Ca^{2+} citosólico jugando un papel precipitante. (Reproducida con permiso de Dugan LL, Kim-Han JS. Hypoxic-ischemic brain injury and oxidative stress. In: Siegel GS, *et al.* (eds.). *Basic Neurochemistry: Molecular, Cellular, and Medical Aspects*. 7ª ed. Burlington, MA: Elsevier Academic Press; **2006**. p. 564. ©American Society for Neurochemistry). (Véase también Brady *et al.*, 2012).

nas. Estos efectos están mediados por cinco GPCR distintos agrupados en dos subfamilias: receptores tipo D1 (D_1 y D_5) que estimulan la actividad adenilato ciclasa mediante acoplamiento a Gs o G_{olf}, y receptores D_2 (D_2, D_3 y D_4) que se unen a G_i/G_o para inhibir la actividad adenilato ciclasa y modular varios canales iónicos dependientes de voltaje. Los subtipos del receptor DA se analizan extensamente en el capítulo 13. Las vías y receptores que contienen DA han sido implicados en la fisiopatología de la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson y en los efectos secundarios posteriores a la farmacoterapia de estos trastornos (véanse capítulos 16 y 18). Hay tres vías principales que contienen DA en el CNS: el nigroestriatal, el mesocortical/mesolímbico y el tuberoinfundibular, representados en la figura 13-11.

TABLA 14-3 Subtipos de receptores muscarínicos en el CNS

SUBTIPOS	EFECTO TRANSDUCTOR	ANTAGONISTAS (EJEMPLOS)	AGONISTAS (EJEMPLOS)
M_1	G_q Activación de PLC	Acetilcolina, carbacol, oxotremorina, pilocarpina, McN-A-343	Pirenzepina, telenzepina, 4-DAMP, xanomelina
M_2	G_i/G_o Inhibición de AC	Acetilcolina, carbacol, atropina, oxotremorina	AF-DX 116, AF-DX 384, AQ-RA 741, tolterodina, (S)-(+)- dimetindeno maleato, metoctramina
M_3	G_q Activación de PLC	Acetilcolina, carbacol, oxotremorina, pilocarpina, cevimelina	Darifenacin, 4-DAMP, DAU 5884, J-104129, tropicamida, tolterodina
M_4	G_i/G_o Inhibición de AC	Acetilcolina, carbacol oxotremorina	AF-DX384, 4-DAMP, PD 102807, xanomelina
M_5	G_q Activación de PLC	Acetilcolina, carbacol, oxotremorina, pilocarpina	4-DAMP, xanomelina, VU-0488130 (ML381)

La acetilcolina es el transmisor endógeno de todos los receptores muscarínicos. Los antagonistas no selectivos incluyen atropina, escopolamina e ipratropio. 4-DAMP, yoduro 1,1-dimetil-4-difenilacetoxipiperidina

TABLA 14-4 Receptores adrenérgicos en el CNS

FAMILIA	SUBTIPOS	TRANSDUCTOR	AGONISTA	ANTAGONISTA
α_1 Adrenérgico	α_{1A} α_{1B} α_{1D}	$G_{q/11}$	Epinefrina, fenilefrina, oximetazolina, dabuzalgron (α_{1A}) A61603 (α_{1B})	Prazosin, doxazosin, terazosina, tamsulosina, alfuzosina, S (+)-niguldipina (α_{1A}), L-765314 (α_{1B}), BMY-7378 (α_{1D})
α_2 Adrenérgico	α_{2A} α_{2B} α_{2C}	G_i/G_o	Epinefrina, norepinefrina, dexmedetomidina, clonidina, guanfacina	Yohimbina, rauwolscina
β Adrenérgico	β_1 β_2 β_3	G_s	Epinefrina, norepinefrina, prenalterol (β_1), fenoterol (β_2), salbutamol (β_2), mirabegrón (β_3), BRL37344 (β_3)	Carvedilol, bupranolol, levobunolol, metoprolol, propranolol, betaxolol (β_1), ICI118554 (β_2), SR 59230A (β_3)

Norepinefrina

La NE es un neurotransmisor endógeno para los subtipos de receptores adrenérgicos α y β que están presentes en el CNS; todos son GPCR (tabla 14-4, véase también el capítulo 8). Los receptores β adrenérgicos se unen a Gs para activar la adenilato ciclasa. Los receptores α_1 adrenérgicos se unen a G_q, dando como resultado la estimulación de la ruta PLC-IP3/DAG-Ca^{2+}-PKC, y se asocian predominantemente con las neuronas. La interacción de NE con los receptores α1 adrenérgicos causa una disminución en la conductancia de K^+, dando como resultado *respuestas despolarizantes*. Los receptores α_2 adrenérgicos se encuentran en la glía y en vasos sanguíneos, así como en las neuronas. Son promotoras de las neuronas noradrenérgicas, donde se unen a G_i, inhiben la adenilato ciclasa y median una *respuesta hiperpolarizante* debido a la potenciación del canal de K^+ regulado por corrientes rectificantes de K^+. Los receptores α_2 adrenérgicos también se localizan presinápticamente, donde funcionan como autorreceptores, inhiben la liberación de NE. Los efectos antihipertensivos de la clonidina pueden ser el resultado de la estimulación de tales autorreceptores.

Hay relativamente grandes cantidades de NE dentro del hipotálamo y en ciertas partes del sistema límbico, como el núcleo central de la amígdala y la circunvolución dentada del hipocampo. La NE también está presente en cantidades significativas en la mayoría de las regiones cerebrales. Los estudios de mapeo indicaron que las neuronas noradrenérgicas del *locus ceruleus* envían proyecciones a la corteza cerebral, estructuras subcorticales y regula la vía cortico espinal.

Epinefrina

La mayoría de la EPI en el cerebro está contenida de elementos vasculares. Las neuronas en el CNS que contienen EPI se reconocieron sólo después del desarrollo de ensayos enzimáticos sensibles y técnicas de tinción inmunocitoquímica para la feniletanolamina-*N*-metiltransferasa, la enzima que convierte NE en EPI. Las neuronas que contienen EPI se encuentran en la formación reticular medular y hacen conexiones restringidas a los núcleos pontinos y diencefálicos, que eventualmente cursan de manera tan rostral como el núcleo paraventricular del tálamo. Sus propiedades fisiológicas no han sido identificadas inequívocamente.

Histamina

La histamina es un neurotransmisor en el CNS además de su conocida función fisiológica en las respuestas inmunológicas y digestivas en la periferia. Las neuronas histaminérgicas se localizan en el área ventroposterior del hipotálamo, donde existen proyecciones ascendentes y descendentes. Se cree que el sistema histaminérgico afecta la excitación, la temperatura corporal y la dinámica vascular. La biosíntesis de la histamina se describe en el capítulo 39. La histamina da señales a través de cuatro subtipos de GPCR (H_1-H_4) que regulan la adenilato ciclasa o PLC (figura 14-14). Curiosamente, a diferencia de otros transmisores de monoaminas y aminoácidos, la histamina no parece ser un sustrato para un único transportador de recaptación después de su liberación, sin embargo, hay informes de su transporte mediante NET y OCT3. La terminación de su acción probablemente implique su degradación por la histamina-*N*-metiltransferasa, una enzima citosólica expresada con ampltud; la diamina oxidasa, que puede desaminar oxidativamente la histamina, carece del CNS. Los receptores de histamina, la estructura, la señalización, el funcionamiento y las comprensiones actuales se revisan en el capítulo 39, así como por Panula *et al.* (2015).

Los *receptores* H_1 están ampliamente distribuidos en el cerebro, donde se encuentran altas densidades en regiones relacionadas con el control del estado neuroendocrino, conductual y nutricional. La activación del receptor H_1 excita las neuronas en la mayoría de las regiones cerebrales, y el *knockout* genético del receptor H_1 produce anormalidades de comportamiento, consecuente con que el receptor es un jugador importante en el control cortical del ciclo de sueño/vigilia. Esto es evidente en las acciones sedantes bien conocidas de los antagonistas del receptor H_1 de primera generación que se usan en el tratamiento de alergias. El desarrollo de antagonistas de H_1 con baja permeabilidad en el CNS redujo la incidencia de sedación en el tratamiento de los trastornos relacionados con la alergia (véase la tabla Datos farmacológicos para su formulario personal: *Antagonistas de* H_1 en el capítulo 39), aunque en algunas condiciones el efecto sedante de los antihistamínicos de primera generación puede ser beneficioso para inducir el sueño.

Los *receptores* H_2 activan la adenilato ciclasa y están principalmente involucrados en la secreción de ácido gástrico y la relajación del músculo liso. Los antagonistas del receptor H_2 son un pilar del tratamiento de la dispepsia y las úlceras gastrointestinales (véase capítulo 49). Los receptores H_2 también se expresan mucho en el cerebro, donde regulan la fisiología y la plasticidad neuronal. Los ratones que carecen de receptores H_2 muestran defectos cognitivos y una depleción del LTP a nivel hipocampal. Las dificultades para estudiar la señalización del receptor H_2 en el CNS se atribuyen al hecho de que los ligandos de los receptores H_2 generalmente exhiben una penetración pobre de la BBB. Sin embargo, han existido varios ensayos clínicos que investigan antagonistas del receptor H_2 para tratar la nocicepción supraespinal; estos ensayos se encontraron con resultados mixtos.

Los *receptores* H_3 también están presentes en el CNS y pueden actuar como autorreceptores en neuronas histaminérgicas para inhibir la síntesis y liberación de histamina. Estos receptores actúan inhibiendo la adenilato ciclasa y modulan los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje de tipo N. Aunque se sabe que los receptores H_3 funcionan como autorreceptores, no están confinados a las neuronas histaminérgicas y se ha encontrado que regulan la liberación de neurotransmisores serotoninérgicos, colinérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos. Aprovechando la capacidad de modulación de otros neurotransmisores, el receptor H_3 se ha convertido en un objetivo terapéutico para tratar afecciones como la obesidad, los trastornos del movimiento, la esquizofrenia, el ADHD y la vigilia. Se ha desarrollado una amplia gama de compuestos que interactúan con el receptor H_3, que han demostrado ser herramientas farmacológicas útiles tanto *in vitro* como *in vivo*. Un compuesto, pitolisant, un agonista inverso en el receptor H_3, se ha otorgado el estado de fármaco huérfano para el tratamiento de la narcolepsia y se encuentra actualmente en ensayos clínicos para la esquizofrenia y la enfermedad de Parkinson.

Los *receptores* H_4 se expresan en células de origen hematopoyético (eosinófilos, células T, mastocitos, basófilos y células dendríticas) y están implicados en la forma de eosinófilos y la quimiotaxis de los mastocitos. Si bien algunas pruebas han sugerido que los receptores H_4 se expresan en el CNS, esto sigue siendo controvertido y necesita más investigación. Los receptores H_4 se han demostrado recientemente en microglia donde pueden afectar en forma indirecta a las neuronas. De todos modos, la gran mayoría de la información sobre este subtipo está relacionada con la alergia, el asma y las propiedades antipruriginosas de los antagonistas de H_4.

Serotonina

La síntesis y degradación de 5HT se analizan en el capítulo 13. Existen diversas vías que regulan la señalización de la serotonina desempeñando

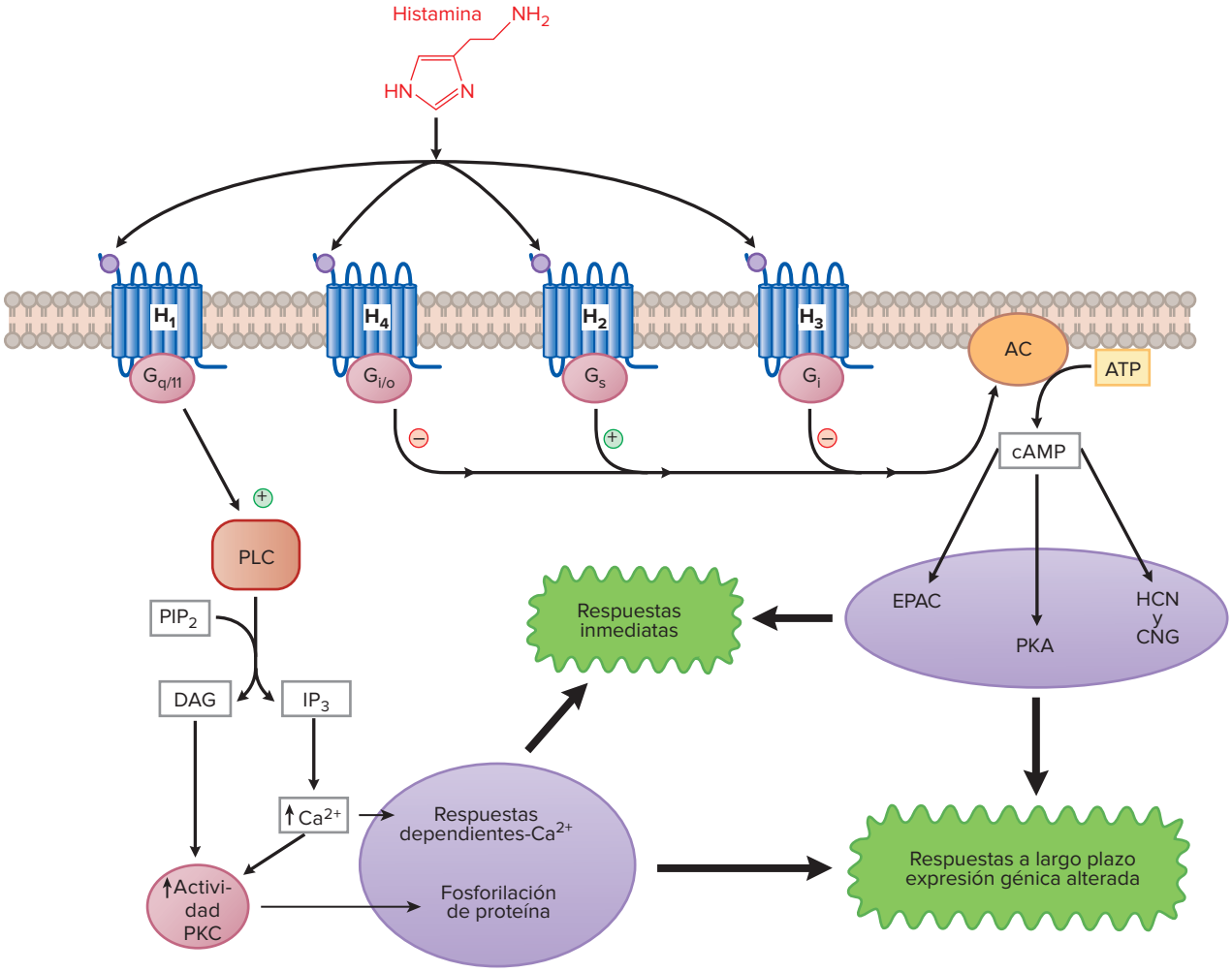


Figura 14-14 ***Vías de transducción de señales para los receptores de histamina.*** La histamina puede acoplarse a una variedad de vías de transducción de señales unidas a la proteína G a través de cuatro receptores diferentes. Los receptores H_1 activan el recambio de fosfatidilinositol a través de $G_{q/11}$. Los otros receptores se acoplan positivamente (receptor H_2) o negativamente (receptor H_3 y H_4) a la actividad adenilato ciclasa a través de G_s y $G_{i/o}$, respectivamente. Las vías de señalización afectadas por la histamina proporcionan regulación inmediata y de largo plazo de la función celular.

un papel en la modulación del estado de ánimo, la depresión, la ansiedad, la fobia y los efectos gastrointestinales (GI, *gastrointestinal*). Todos excepto uno de los receptores de serotonina son GPCR y blancos tanto para fármacos terapéuticos como recreativos (alucinógenos). Estos efectos están mediados por 13 GPCR distintos y un canal iónico controlado por ligandos, que exhiben perfiles de unión a ligando característicos, se acoplan a diferentes sistemas de señalización intracelular y exhiben distribución subtipo-específica dentro del CNS. Los receptores 5HT y su farmacología se analizan en detalle en el capítulo 13.

Trazas de aminas

Las trazas de aminas, aunque descubiertas hace mucho tiempo, sólo recientemente se han apreciado como neurotransmisores., Se detectan en niveles de traza, como su nombre lo indica (tienen vidas medias muy cortas debido al metabolismo rápido mediante MAO). Sin embargo, al menos algunas trazas aminas actúan como neuromoduladores/neurotransmisores en receptores de trazas de aminas específicos. Las trazas de aminas están estructuralmente relacionadas con las catecolaminas y consisten en los PEA (metilfenetilamina-*N*) [un isómero de anfetamina endógeno], feniletanolamina, tiramina, triptamina, metiltiramina-*N*, octopamina, sinefrina y metoxitiramina-3). Se cree que estas trazas de aminas actúan a través de los GPCR que originalmente se denominaron "receptores de trazas de aminas", pero ahora se denominan TAAR porque no todos los miembros tienen una afinidad muy alta por las trazas de aminas. El primer receptor fue identificado en 2001 (Borowsky *et al.*, 2001), y hasta la fecha se han identificado seis genes TAAR (*TAAR1, TAAR2, TAAR5, TAAR6, TAAR8* y *TAAR9*) en humanos junto con varios pseudogenes potenciales. Se han identificado múltiples genes receptores relacionados con TAAR en otras especies; varios muestran una expresión prominente en el epitelio olfativo y se consideran receptores olfativos putativos para aminas volátiles. Sólo un TAAR (TAAR1) ha sido reconocido por IUPHAR como un receptor de trazas de amina; se le ha dado la abreviatura TA_1. El TA_1 tiene la mayor afinidad por las trazas de aminas tiramina, β-fenilefrina y octopamina. La evidencia emergente sugiere que TA_1 puede modular la actividad monoaminérgica en el CNS. Además de rastrear aminas, los TAAR pueden activarse mediante psicoestimulantes anfetamínicos y tironaminas endógenas como la tironamina y la 3-yodotironamina.

Péptidos

Los neuropéptidos típicamente se comportan como moduladores en el CNS en lugar de provocar una excitación o inhibición directa. Se ha descrito un número creciente de neuropéptidos (tabla 14-5) y están implicados en una amplia gama de funciones cerebrales, que van desde la analgesia hasta las conductas sociales, el aprendizaje y la memoria. En cambio con las aminas o aminoácidos biogénicos, la síntesis de péptidos requiere la transcripción de DNA a mRNA y la conversión de mRNA en proteína. Esto tiene lugar principalmente en el soma, y el péptido resultante se transporta a terminales nerviosas. Por tanto, genes únicos pueden, a través de modificaciones transcripcionales y postraduccionales, dar lugar a múltiples neuropéptidos. Por ejemplo, el procesamiento proteolítico de POMC da lugar, entre otros péptidos, ACTH; α-, β- y γ-MSHs; y β-endorfinas (figura 14-15). El corte y empalme alternativo de transcritos de RNA en diferentes tejidos puede dar como resultado especies de mRNA diferenciadas (p. ej., calcitonina y CGRP). Además, aunque algunos péptidos del SNC funcionan de forma independiente, se cree que la mayoría actúan en conjunto con neurotransmisores coexistentes. A menudo se empaquetan en vesículas y se liberan junto con otros neurotransmisores para modular sus acciones. Mientras que los

TABLA 14-5 Ejemplos de neuropéptidos

Familia calcitonina
- Calcitonina
- Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP)

Hormonas hipotalámicas
- Oxitocina, vasopresina

Liberación hipotalámica y hormonas inhibidoras
- Factor liberador de corticotropina (CRF o CRH)
- Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)
- Hormona liberadora de hormona del crecimiento (GHRH)
- Somatostatina (SST)
- Hormona liberadora de tirotropina (TRH)

Familia y neuropéptido
- Neuropéptido Y (NPY)
- Neuropéptido YY (PYY)
- Polipéptido pancreático (PP)

Péptidos opioides
- β-Endorfinas (también hormona hipofisiaria)
- Péptidos de dinorfina
- *Leu*-encefalina
- *Met*-encefalina

Hormonas hipofisiarias
- Corticotropina (anteriormente hormona adrenocorticotrópica; ACTH) Hormona estimulante de melanocitos- α (MSH-α) Hormona de crecimiento (GH) Hormona foliculoestimulante (FSH) Lipotropina-β (LPH-β), hormona luteinizante (LH)

Taquiquininas
- Neuroquininas A y B
- Neuropéptido K, sustancia P

Familia glucagón-VIP
- Glucagón, péptido similar al glucagón (GLP-1)
- Péptido activador de la adenilato ciclasa hipofisiaria (PACAP)
- Polipéptido intestinal vasoactivo (VIP)

Otros péptidos
- Péptido relacionado con agouti (ARP)
- Bombesina, bradicinina (BK)
- Colecistoquinina (CCK)
- Transcripción regulada por cocaína/anfetamina (CART)
- Galanina, ghrelina
- Hormona concentradora de melanina (MCH)
- Neurotensina, factor de crecimiento nervioso (NGF)
- Orexinas, orfanina FQ (nociceptina)
- Hemopresina (agonista inverso CB_1)

Fuente: Modificada con permiso de Nestler EJ, *et al.*, (eds.). *Molecular Neuropharmacology*. 2ª ed. New York: McGraw-Hill; **2009.**

neurotransmisores clásicos señalizan genéricamente a las neuronas por despolarización o hiperpolarización, los neuropéptidos tienen mecanismos de acción más diversos y también pueden afectar la expresión génica. Su acción no termina por una rápida recaptación en la célula presináptica; más bien, son inactivados enzimáticamente por las peptidasas extracelulares. Como resultado, sus efectos sobre la señalización neuronal pueden prolongarse.

Receptores de neuropéptidos

La mayoría de los receptores de neuropéptidos son GPCR, y los dominios extracelulares de los receptores desempeñan un papel principal en la interacción péptido-receptor. Al igual que con otros sistemas de transmisores, a menudo hay múltiples subtipos de receptores para el mismo transmisor de péptidos (tabla 14-6). Los receptores de neuropéptidos pueden mostrar diferentes afinidades por los neuropéptidos nacientes y los análogos de péptidos. Debido a que los péptidos son típicamente ineficaces como fármacos, particularmente en los blancos del CNS debido a las dificultades que atraviesan la BBB, se han realizado grandes esfuerzos para desarrollar fármacos de moléculas pequeñas que sean eficaces como agonistas o antagonistas en los receptores peptídicos. A través de una combinación de biología estructural, química, y desarrollo de fármacos, ahora existen ligandos de moléculas pequeñas para muchos receptores de neuropéptidos. Algunos de estos compuestos se enumeran en la tabla 14-6. Notablemente, los productos naturales no han sido por lo regular buenas fuentes de fármacos que afectan la transmisión peptidérgica. Una excepción es la morfina alcaloide vegetal, que actúa selectivamente en los subtipos de receptores opioides (véase capítulo 20).

Purinas

La adenosina, el ATP, el UDP y el UTP tienen funciones como moléculas de señalización extracelular. El ATP también es un componente de muchas vesículas de almacenamiento de neurotransmisores y se libera junto con los transmisores. Los nucleótidos intracelulares pueden alcanzar la superficie exterior de la célula por otros medios; por ejemplo, la adenosina extracelular puede ser el resultado de la liberación celular y el metabolismo del ATP. Los nucleótidos liberados se pueden hidrolizar extracelularmente mediante ectonucleotidasas. Los nucleótidos extracelulares y la adenosina pueden actuar sobre una familia de diversos receptores purinérgicos, que han sido implicados en una variedad de funciones, que incluyen la memoria y el aprendizaje, el comportamiento locomotor y la alimentación.

Receptores purinérgicos

Los receptores purinérgicos se dividen en tres clases: receptores de adenosina (también llamados P1), P2Y y P2X (tabla 14-7). Los *receptores de adenosina* son GPCR que constan de cuatro subtipos (A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3) activados endógenamente por la adenosina. A_1 y A_3 se unen a G_i; los receptores A_2 se pueden unir a G_s. La activación de los receptores A_1 está asociada con la inhibición de la adenilato ciclasa, la activación de las corrientes de K^+ y, en algunos casos, la activación de PLC; la estimulación de los receptores A_2 activa la adenilato ciclasa. En el CNS, los receptores A_1 y A_{2A} participan en la regulación de la liberación de otros neurotransmisores, como el glutamato y la DA, lo que hace que el receptor A_{2A} sea un objetivo terapéutico potencial para los trastornos, incluida la enfermedad de Parkinson.

Los *receptores P2Y* también son GPCR y se activan mediante ATP, ADP, UTP, UDP y glucosa-UDP. Existen ocho subtipos conocidos de receptores P2Y que se acoplan a una variedad de proteínas G (tabla 14-7). El receptor $P2Y_{14}$ se expresa en el CNS, donde es estimulado por glucosa-UDP y puede desempeñar un papel en las funciones neuroinmunes. El receptor $P2Y_{12}$ es importante clínicamente: la inhibición de este receptor en las plaquetas inhibe la agregación plaquetaria.

A diferencia de las otras dos familias, los *receptores P2X* sensibles a ATP son canales de cationes controlados por ligandos que se expresan a través del CNS tanto en las terminales nerviosas presinápticas como postsinápticas y en las células gliales. Los receptores P2X se encuentran en las neuronas sensoriales nociceptivas, donde principalmente bloquean Na^+, K^+ y Ca^+ y están implicadas en la transducción sensorial mediadora. Existen siete subtipos de receptores P2X con sensibilidades variables a su ATP agonista endógeno (tabla 14-7). Los receptores P2X funcionales tienen una topología trimérica, que existe como homopolímeros o heteropolímeros con otros receptores P2X, como se confirma por cristalografía de rayos X de un receptor $P2X_4$ (Kawate *et al.*, 2009). El estudio de compuestos que son selectivos para algunos subtipos P2X sugiere que la selección de estos receptores puede ser útil en la terapia del dolor neuropático e inflamatorio, la trombosis, la artritis y la depresión.

Lípidos neuromoduladores

Canabinoides

En la década de 1960, el THC (figura 14-16) se identificó como una sustancia psicoactiva en la marihuana. Esto condujo al descubrimiento y la clonación de los dos receptores de canabinoides y la identificación de compuestos endógenos que los modulan. Los dos subtipos de receptores (CB_1 y CB_2) son GPCR que se unen a G_i/G_o para inhibir la adenilato ciclasa, y en algunos tipos de células, inhiben los canales de Ca^+ regulados por voltaje o estimulan los canales de K^+.

Los receptores comparten una homología general relativamente baja y se encuentran en diferentes lugares, aunque ambos se encuentran en el CNS. Los receptores CB_1 se encuentran en altos niveles en todo el cerebro, mientras que los receptores CB_2 son prominentes en

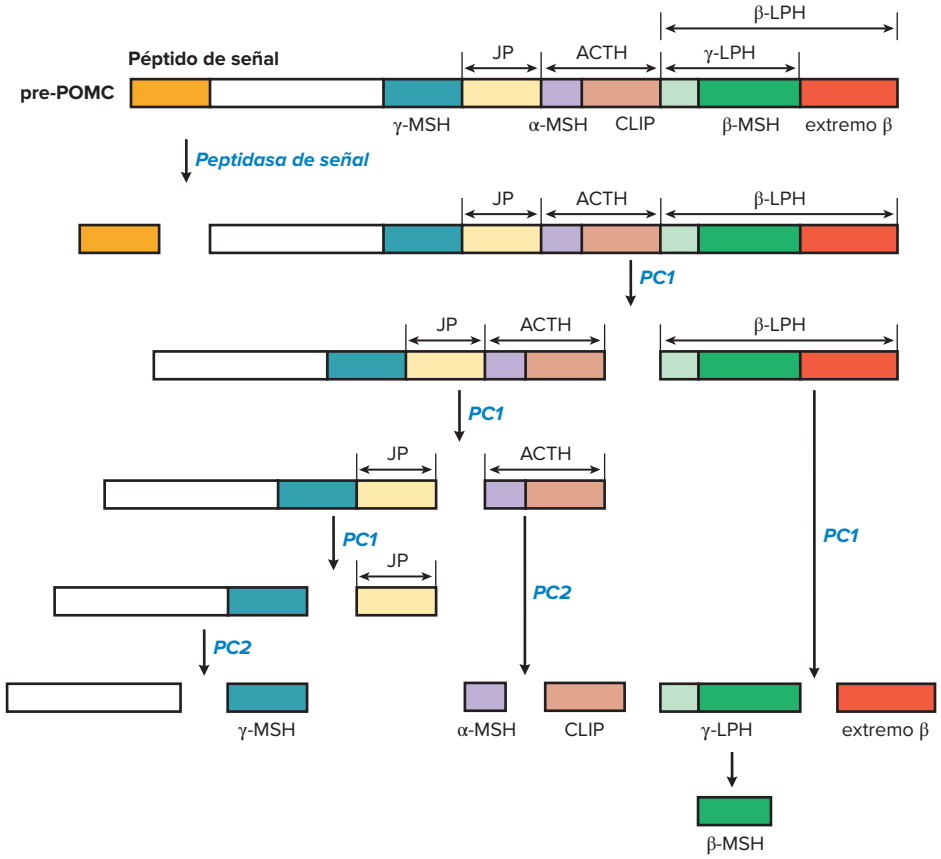


Figura 14-15 ***Procesamiento proteolítico de POMC.*** Después de la eliminación del péptido señal de pre-POMC, el propéptido restante se somete a endoproteólisis por prohormonas convertasas 1 y 2 (PC1 y PC2) en residuos dibásicos. PC1 libera los péptidos bioactivos ACTH, β- endorfina (extremo β) y LPH-γ. PC2 escinde ACTH en CLIP y α-MSH y también libera MSH-γ de la porción *N*-terminal del propéptido. El JP (péptido de unión) es la región entre ACTH y MSH-γ. B-MSH se forma por escisión de LPH-γ. Algunos de los péptidos resultantes son amidados o acetilados antes de que se vuelvan completamente activos.

TABLA 14-6 Transmisores y receptores de péptidos

FAMILIA	SUBTIPO	TRANSDUCTORES	AGONISTAS	ANTAGONISTAS
Opioides	δ κ μ NOP	G_i/G_o	β-Endorfinas, dinorfinas, DPDPE (δ), salvinorina A (κ), hidromorfona (μ), fentanilo (μ), codeína (μ), metadona (μ), DAMGO (μ), etorfina Ro64-6198 (NOP)	Naltrexona, naloxona, SB612111
Somatostatina	sst_1, sst_2 sst_3, sst_4 sst_5	G_i	SST-14, SST-18, pasireotida, cortistatina, BIM23059, BIM23066, BIM23313, CGP23996, octreótida ($sst_{2,3,5}$)	SRA880 (sst1), D-Tyr8-CYN154806 (sst_2), NVPACQ090 (sst_3)
Neurotensina	NTS_1 NTS_2	$G_{q/11}$	EISAI-1, JMV431, JMV449 (NTS_1), levocabastina (NTS_2)	SR142948A, meclinertante (NTS_1)
Orexina	OX_1 OX_2	$G_{q/11}$, G_s, G_i	Orexina-A, Orexina-B	Suvorexante, filorexante, SB-649868, almorexante, SB -410220, JNJ 10397049
Taquiquinina	NK_1 NK_2 NK_3	$G_{q/11}$	Neuroquinina A, neuroquinina B, sustancia P, GR 73632 (NK_1), GR 64349 (NK_2), senctida	Aprepitante (NK_1), GR 159897 (NK_2), SB218795 (NK_3)
Colecistoquinina	CCK_1 CCK_2	$G_{q/11}$ (CCK_1), G_s	Colecistoquinina-8, CCK-33, CCK-58, gastrina, A-71623 (CCK_1)	Proglumida, FK-480, lintitripta, PD-149164, devazepida (CCK_1), CL988 (CCK_2)
Neuropéptido Y	Y_1 Y_2 Y_4 Y_5	G_i/G_o	Neuropéptido Y, BWX 46	BIBO 3304 (Y_1), BIIE0246 (Y_2), UR-AK49, CGP 71683A GW438014A (Y_5)
Neuropéptido FF	NPFF1 NPFF2	$G_{q/11}$, G_i/G_o	Neuropéptido FF, RFRP-3 (NPFF1)	RF9

TABLA 14-7 Características de los receptores purinérgicos

CLASE	RECEPTOR							
Adenosina (P1)[a]	**A_1**	**A_{2A}**	**A_{2B}**	**A_3**				
Transductor	$G_{i/o}$	G_S	G_S	$G_{i/o}$				
Agonistas	CPA	CGS21680	BAY 60-6583	1B-MECA				
Antagonistas	CPX	SCH58261	MRS1754	VUF5574				
P2X (ionotrópico)	**$P2X_1$**	**$P2X_2$**	**$P2X_3$**	**$P2X_4$**	**$P2X_5$**	**$P2X_6$**	**$P2X_7$**	
Especificidad del sustrato ATP	ATP	ATP	ATP	ATP>CTP	ATP	ATP	ATP	
Antagonista	NF449, TNP-ATP	NF770	TNP-ATP	5-BDBD, paroxetina	PPADS, suramina		AZ10606120	
P2Y (metabotrópico)	**$P2Y_1$**	**$P2Y_2$**	**$P2Y_4$**	**$P2Y_6$**	**$P2Y_{11}$**	**$P2Y_{12}$**	**$P2Y_{13}$**	**$P2Y_{14}$**
Transductor	$G_{q/11}$	$G_{q/11}$	$G_{q/11}$	$G_{q/11}$	G_s, $G_{q/11}$	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$	$G_{i/o}$
Especificidad de sustrato	ADP>ATP	ATP>UTP	UTP>ATP	UDP>>UTP>ADP	ATP=UTP	ADP	ADP>>ATP	UDP-glucosa[b]
Agonistas	MRS2365	MRS2698, PSB1114	MRS4062	MRS2957	AR-C67085	2MeSADP	2MeSADP	MRS2690
Antagonistas	MRS2279	ARC118925X		MRS2578	NF157	ticagrelor, clopidogrel	MRS2211, cangrelor	PPTN

CPA: N6-ciclopentiladenosina; CPX: 8-ciclopentil-1, 3-dipropilxantina; 1B-MECA: N6- (3-yodobencil) -adenosina-5α-*N*-metilcarboxamida; NECA, 1- (6-amino-9H-purin-9-il) -l-desoxi-*N*-etil-β-d-ribofuronamida; PPADS; ácido piridoxalfosfato-6-azofenil-2′,4′-disulfónico; TNP-ATP; 2 ′, 3′-O- (2,4,6-trinitrofenil) adenosin-5′-trifosfato. Para obtener más detalles, consulte la información sobre las tres clases de receptores purinérgicos en http://www.guidetopharmacology.org

[a] NECA es un agonista no selectivo de los receptores P1.

[b] $P2Y_{14}$ se une a UDP-glucosa, UDP-galactosa o UDP-acetilglucosamina.

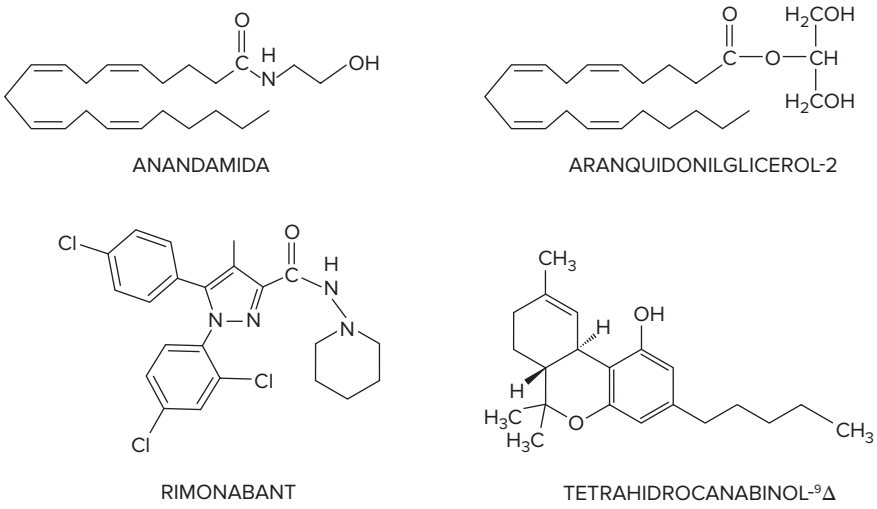


Figura 14-16 ***Ligandos del receptor canabinoide.*** La anandamida y el araquidonilglicerol-2 son agonistas endógenos. El rimonabant es un antagonista del receptor CB sintético. El tetrahidrocanabinol-Δ^9 es un agonista CB derivado de la marihuana.

las células inmunes. Dentro del CNS, los receptores CB_2 se expresan menos que los receptores CB_1 y se cree que ocurren principalmente en la microglia. Varios GPCR huérfanos (GPCR sin agonista endógeno conocido) han sido implicados como similares a canabinoides, y como tal, pueden existir más subtipos de receptores canabinoides. El hallazgo de canabinoides endógenos responsables de la señalización de estos receptores, junto con una serie de datos clínicos del consumo de marihuana, ha alimentado el interés en este sistema de señalización y ha ampliado enormemente nuestra comprensión de su fisiología.

El *ECS* (sistema canabinoide endógeno) consiste en los receptores canabinoides, los canabinoides endógenos y las enzimas que sintetizan y degradan los endocanabinoides. Los endocanabinoides son moléculas de lípidos e incluyen anandamida (araquidonoiletanolamina-*N*) y araquidonoilglicerol-2 (2-AG), así como otros compuestos que se han identificado supuestamente para servir como endocanabinoides endógenos, incluyendo araquidonoiletanolamina-*O* (virodamina), dihomo-*N*-linolenoiletanolamina-γ, docosatetraenoico-*N*-etanolamina, oleamida, araquidonil-2-gliceril-éter (AGE-2), araquidonoil-*N*-dopamina (NADA) y oleoil-*N*-dopamina. Las acciones de los endocanabinoides terminan por su captación en las células, seguida de la hidrólisis. Dos enzimas conocidas para descomponer la anandamida y AG-2 son la amida hidrolasa de ácidos grasos (FAAH) y la monoacilglicerol lipasa (MGL), respectivamente. Aunque algunos estudios sugirieron la existencia de un sistema de transporte específico para endocanabinoides, no se ha identificado ninguna entidad molecular que medie en tal proceso mediado por transportador. Obviamente, los fármacos que inhiben el transporte o la degradación de endocanabinoides prolongarían sus acciones fisiológicas.

Ahora hay una fuerte evidencia de que el ECS funciona como un sistema de mensajería de señalización retrógrado, que generalmente sirve para inhibir la liberación presináptica de neurotransmisores (figura 14-17). Dependiendo del tipo de célula, esta acción puede durar de segundos a horas, lo que resulta en una gran influencia en la función del circuito neuronal. De esta forma, los endocanabinoides funcionan como neuromoduladores y se han relacionado con una variedad de procesos neuronales que incluyen la sensación de dolor, la respuesta al estrés, la ansiedad, el apetito y el aprendizaje motor. El ECS ha sido dirigido farmacológicamente en una variedad de formas, incluyendo compuestos que actúan sobre las enzimas responsables de descomponer (inhibidores de FAAH) o sintetizar endocanabinoides, compuestos que se dirigen al mecanismo de transporte (AM404, araquidonoilaminofenol-*N*), o medicamentos que directamente estimulan o inhiben los receptores CB.

Se sabe que la marihuana estimula el apetito a través de la activación del receptor CB_1; por tanto, se han realizado esfuerzos para desarrollar antagonistas de CB_1 para el tratamiento de la obesidad. El rimonabant, un agonista inverso del receptor CB_1, fue aprobado inicialmente en Europa como un anoréxico, pero posteriormente fue retirado debido a efectos adversos, que incluyen más suicidios y depresión. Actualmente no está claro si el antagonismo del receptor CB1 será útil para el tratamiento de trastornos apetitivos o adictivos. Sin embargo, los agonistas del receptor CB_1 tienen una amplia variedad de efectos que los hacen candidatos atractivos para los esfuerzos de descubrimiento de fármacos. Estimulan el apetito en pacientes con AIDS, reducen la frecuencia de ataques epilépticos, disminuyen la presión intraocular en pacientes con glaucoma, tratan las náuseas causadas por la quimioterapia contra el cáncer (dronabinol, véanse tabla 50-4 y figura 50-5) y reducen el dolor (nabilona). Esta amplia gama de beneficios terapéuticos potenciales ha impulsado el movimiento de la marihuana medicinal de tal manera que, en algunos estados, la marihuana se puede usar legalmente como terapéutica bajo prescripción médica.

Otros mediadores de lípidos

El *ácido araquidónico*, normalmente almacenado dentro de la membrana celular como un éster de glicerol, puede liberarse durante la hidrólisis de fosfolípidos (por vías que implican fosfolipasas A_2, C y D). El ácido araquidónico se puede convertir a moduladores altamente reactivos mediante tres vías enzimáticas principales [véase capítulo 37: *ciclooxigenasas* (que conducen a prostaglandinas y tromboxiano), *lipoxigenasas* (que conducen a los leucotrienos y otros catabolitos transitorios del ácido eicosatetraenoico) y *CYP* (que son inducibles y también se expresan a bajos niveles en el cerebro)]. Los metabolitos del ácido araquidónico han sido implicados como moduladores difusibles en el CNS, posiblemente involucrados en la formación de LTP y otras formas de plasticidad neuronal.

Gases

Óxido nítrico y monóxido de carbono

Ambas formas constitutivas e inducibles de NOS se expresan en el cerebro. La aplicación de inhibidores de NOS (p. ej., metilarginina) y de donadores de óxido nítrico (como nitroprusiato) sugiere la participación de NO en un anfitrión de fenómenos del CNS, incluyendo LTP, activación de guanilil ciclasa soluble, liberación de neurotransmisores y aumento de la neurotoxicidad mediada por glutamato (NMDA). El CO, generado en neuronas o glía, es otro gas difusible que puede actuar como un mensajero intracelular que estimula la guanilil ciclasa soluble a través de acciones no sinápticas. La síntesis y señalización de NO se presentan en el capítulo 3.

Sustancias reguladoras

Neurotrofinas

Las NT constituyen una familia de proteínas que incluyen NGF, BDNF, NT-3 y NT-4/5 que regulan la proliferación, diferenciación, supervivencia, migración arborización dendríticas neuronal sinaptogénesis y formas dependientes de la actividad de la plasticidad sináptica en el CNS maduro y en desarrollo. Las NT se sintetizan como precursores pro-NT y se procesan a NT más pequeñas y activas de aproximadamente 13-26 kDa. Los efectos biológicos de NT y pro-NT están mediados por la familia Trk

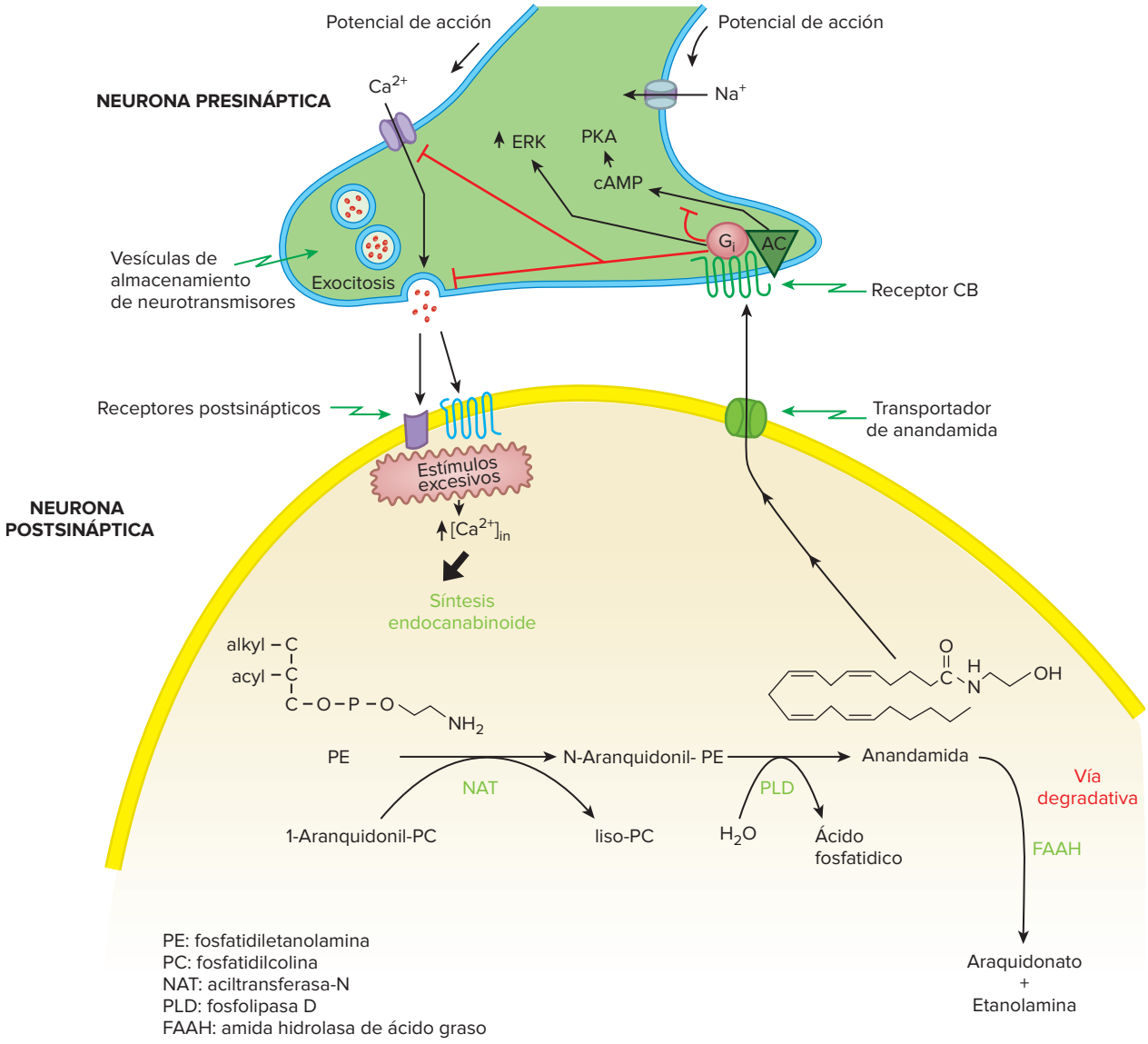


Figura 14-17 ***Síntesis y señalización de la anandamida en el CNS.*** Los endocanabinoides, sintetizados a demanda en células postsinápticas estimuladas, parecen funcionar como un sistema de retroalimentación negativa para limitar la liberación adicional del transmisor presináptico.

de receptores de tirosina cinasa y el receptor NT p75 a través de la activación de mecanismos de señalización complejos resumidos por la figura 14-18.

La función del BDNF ha sido estudiada de forma destacada; modula el establecimiento de circuitos neuronales que regulan comportamientos complejos. La transcripción y traducción del gen *Bdnf* están muy bien reguladas en el CNS con al menos ocho promotores distintos que inician la transcripción de múltiples transcritos de mRNA distintos, conteniendo cada uno un transcrito de BDNF de longitud completa después del corte y empalme alternativo (Aid *et al*., 2007). Además, las transcripciones *Bdnf* codifican para dos grupos diferentes de mRNA que están localizados en compartimentos subcelulares distintos en las neuronas (Timmusk *et al*., 1993). Finalmente, el BDNF se sintetiza al principio como una proteína precursora (preproBDNF) y, al escindir la señal del péptido, se clasifica en vesículas secretoras constitutivas o reguladas. La conversión del proBDNF en BDNF maduro (mBDNF) tiene lugar antes de la liberación, y se cree que mBDNF es la principal forma biológicamente activa, aunque proBDNF tiene actividad biológica en el complejo sortilin-p75^{NTR} (Bothwell, 2016). Existe una fuerte evidencia de que el BDNF desempeña un papel en la plasticidad sináptica y la función cognitiva (Greenberg *et al*., 2009; Lu *et al*., 2008). Como consecuencia, la desregulación de la función o expresión del BDNF está implicada en la fisiopatología de las enfermedades neurodegenerativas relacionadas con la edad (Pang y Lu, 2004) y la susceptibilidad a los trastornos neuropsiquiátricos, como la ansiedad y la depresión. Esfuerzos para entregar NT o modular la regulación de la expresión de NT se persiguen como tratamientos para estos trastornos del CNS. A pesar de estos esfuerzos, los NT aún no se usan de forma rutinaria en la clínica.

Neuroesteroides

Los esteroides neuroactivos que se sintetizan en el tejido neuronal se conocen como neuroesteroides. La síntesis de neuroesteroides ocurre por primera vez a partir del colesterol o de las hormonas circulantes (Reddy y Estes, 2016) mediante varias enzimas estereogénicas claves que se expresan en todo el cerebro de los vertebrados (Do Rego *et al*., 2009). Con base en las características estructurales, los neuroesteroides se pueden categorizar en tres subtipos:

- neuroesteroides de pregnano tales como alopregnanolona;
- neurosteroides de androstano tales como androstanodiol; y
- neuroesteroides sulfatados tales como DHEAS (Rahmani *et al*., 2015).

Los neuroesteroides pueden mediar una serie de actividades biológicas en el CNS a través de la modulación de los receptores de hormonas nucleares o mediante la modulación de la actividad del receptor de membrana. Más específicamente, los neuroesteroides pueden modular alostéricamente complejos receptores de $GABA_A$; receptores de glutamato, que incluyen NMDA, AMPA y KA; receptores de ACh nicotínicos y muscarínicos; así como los receptores sigma y glicina (Do Rego *et al*., 2009). Aunque se sabe poco sobre la regulación de la síntesis de neuroesteroides en

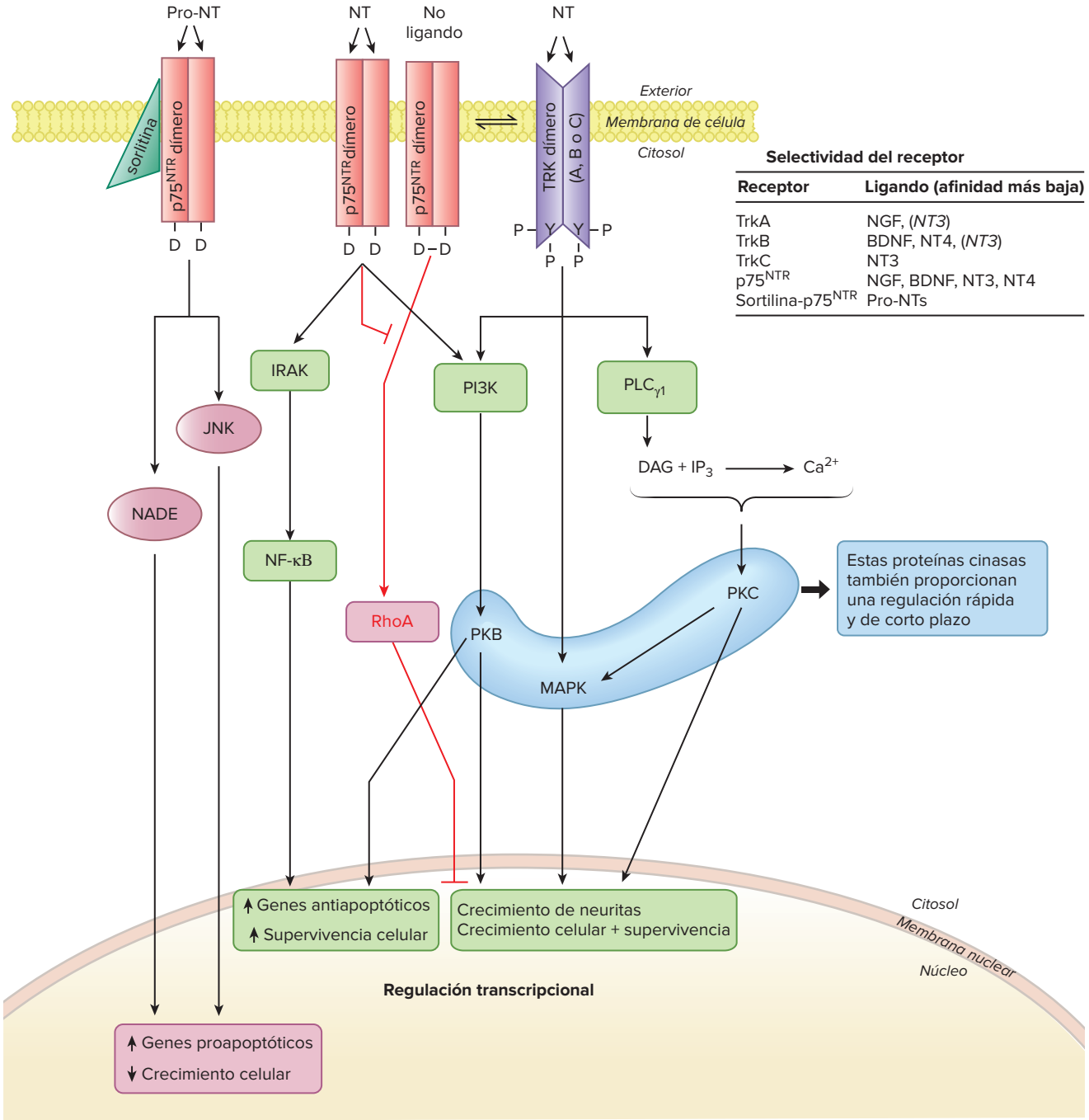


Figura 14-18 ***Señalización del factor neurotrófico en el CNS.*** Este esquema es una simplificación de las vías de señalización NT, que son complejas e incompletas, con expresión diferencial de receptores NT y NT en diferentes áreas del sistema nervioso y una serie de sistemas interactivos que pueden afectar la señalización (Skaper, 2012; Bothwell, 2016). Pro-NTs y NT interactúan con los dímeros del receptor de membrana de los receptores TRK A, B y C y de $p75^{NTR}$ (un "receptor de muerte" y miembro de la superfamilia del receptor TNF) con las especificidades indicadas en la tabla superior derecha. Las interacciones ligando-receptor estimulan las vías de señalización que regulan la transcripción. La formación de un dímero del receptor NT-TRK activa las actividades de la tirosina cinasa del receptor TRK intracelular en la región citosólica del receptor. La fosforilación de tirosina (YP) proporciona sitios de unión para las proteínas adaptadoras que conducen a la activación de las rutas PI3K, MAPK y $PLC\gamma_1$-PKC (cajas verdes), que promueven la regulación transcripcional en apoyo de la extensión de neuritas, crecimiento celular, antiapoptosis y supervivencia celular. El $p75^{NTR}$ sin ligando también puede modular la actividad de la señalización del receptor TRK. Los dímeros de $p75^{NTR}$ sin ligandos tienen una actividad basal que da como resultado la activación de la vía de RhoA, lo que conduce a la señalización proapoptótica (recuadros rojos). La unión de NT a $p75^{NTR}$ no inicia la señalización intracelular mediante la activación de un receptor tirosina cinasa. Por el contrario, la unión de NT a $p75^{NTR}$ altera la unión de diversos factores moduladores y causa escisión proteolítica en la región del dominio de la muerte (DD); estas perturbaciones de $p75^{NTR}$ dan como resultado la activación de las rutas IRAK/NF-κB y PI3K y la inhibición de la vía de RhoA. El resultado neto es la extensión de neuritas, el crecimiento celular, la antiapoptosis y la supervivencia celular. La unión de Pro-NT a $p75^{NTR}$ en presencia de una proteína accesoria, sortilina, activa eventos celulares que permiten la unión/dimerización de las proteínas del dominio de muerte (D), facilitando la activación de las vías NADE y JNK, lo que conduce a la inhibición del crecimiento celular y aceleración de eventos proapoptóticos. Una gran cantidad de otras proteínas de señalización pueden interactuar a lo largo de las rutas esbozadas aquí. Además, los receptores Trk usan endosomas de señalización. Después de la activación cerca de los tejidos inervados que producen NT, los complejos Trk-NT se endocitan y algunos receptores se reciclan a la membrana, mientras que otros se destruyen en los lisosomas. Sin embargo, algunos otros complejos receptor-NT (p ej., TrkA-NGF) son estables dentro del endosoma y viajan de forma retrógrada a lo largo de la neurona hasta el cuerpo celular como un endosoma de señalización. La región citoplasmática de un complejo NT-p75NTR puede escindirse y liberarse en el citosol, promoviendo la señalización. IRAK: cinasa asociada a interleucina; JNK: Jun-c terminal-N cinasa; NADE: ejecutor de la muerte asociado a $p75^{NTR}$; NF-κB: factor nuclear kappa B; NT: neutrofina; NTR: receptor de neutrofina; Trk: tropomiosina receptor cinasa (tirosina receptor cinasa).

el cerebro, los estudios *in vivo* indican que estas moléculas pueden regular una variedad de procesos neurofisiológicos y conductuales que incluyen cognición, estrés, sueño y excitación (Engel y Grant, 2001; Reddy y Estes, 2016). Actualmente, los neurosteroides no se usan en la clínica, pero existen pruebas que sugieren su utilidad para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, incluidos los déficits cognitivos y los síntomas negativos en la esquizofrenia, la ansiedad y los trastornos del estado de ánimo, así como los agentes estabilizadores del estado de ánimo en el trastorno bipolar (Vallee, 2016).

Citocinas

Las citocinas son proteínas de bajo peso molecular que son secretadas por muchos tipos de células diferentes para modular las funciones celulares claves. Las principales células efectoras inmunitarias en el CNS son la glía, la microglia y los astrocitos. Estas células pueden expresar y liberar una variedad de citocinas, incluidas IL-1β e IL-6, TNF-α e IFN-γ. Se requiere la expresión constitutiva de citocinas para el funcionamiento fisiológico normal en el cerebro, particularmente con respecto a los mecanismos moleculares y celulares implicados en el desarrollo de neuritas, neurogénesis, supervivencia neuronal, poda sináptica durante el desarrollo cerebral, la fuerza de la transmisión sináptica y la plasticidad sináptica. Mientras que las células gliales son típicamente vistas como neuroprotectoras, la sobreexpresión o la estimulación sostenida puede causar una elevación de citocinas proinflamatorias en el cerebro, lo que resulta en neuroinflamación, una respuesta inmune innata mediada por complejos proteicos conocidos como inflamasomas (Singhal *et al*., 2014). La neuroinflamación aguda implica la liberación de citocinas y quimiocinas, es la primera línea de defensa contra los patógenos en el CNS y no es probable que cause daño neuronal. Sin embargo, la neuroinflamación crónica sostenida acompañada de una exposición continua del cerebro a citocinas proinflamatorias es un factor en la patogénesis de enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas que conducen a déficit cognitivos de memoria y anomalías del comportamiento (Furtado y Katzman, 2015; Heneka *et al*. 2015).

***Reconocimiento**: Floyd E. Bloom y Perry B. Molinoff contribuyeron a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Bibliografía

Aid T, *et al*. Mouse and rat BDNF gene structure and expression revisited. *J Neurosci Res* **2007**;*85*:525–535.

Borowsky B, *et al*. Trace amines: identification of a family of mammalian G protein-coupled receptors. *Proc Natl Acad Sci USA* **2001**;*98*: 8966–8971.

Bothwell M. Recent advances in understanding neurotrophin signaling. *F1000Research* **2016** 5:F1000 Faculty Rev-1885. doi:10.12688/f1000research.8434.1. Consultado marzo 7, **2017**.

Brady ST, *et al. Basic Neurochemistry: Principles of Molecular, Cellular, and Medical Neurobiology*. Boston: Elsevier/Academic Press; **2012**.

Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* **2000**;*26*:13–25.

Do Rego JL, *et al*. Neurosteroid biosynthesis: enzymatic pathways and neuroendocrine regulation by neurotransmitters and neuropeptides. *Front Neuroendocrinol* **2009**;*30*:259–301.

Engel SR, Grant KA. Neurosteroids and behavior. *Int Rev Neurobiol* **2001**;*46*:321–348.

Furtado M, Katzman MA. Examining the role of neuroinflammation in major depression. *Psychiatry Res* **2015**;*229*(1–2):27–36.

Greenberg ME, *et al*. New insights in the biology of BDNF synthesis and release: implications in CNS function. *J Neurosci* **2009**;*29*: 12764–12767.

Heneka MT, *et al*. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* **2015**;*14*:388–405.

Hibbs RE, Gouaux E. Principles of activation and permeation in an anion-selective Cys-loop receptor. *Nature* **2011**;474:54–60.

Jentsch TJ. Chloride channels: a molecular perspective. *Curr Opin Neurobiol* **1996**;*6*:303–310.

Kandel ER, *et al*. *Principles of Neural Science.* 5ª ed. New York: McGraw-Hill. Health Professions Division; **2013**.

Kawate T, *et al*. Crystal structure of the ATP-gated P2X(4) ion channel in the closed state. *Nature* **2009**;*460*:592–598.

Khan SM. The expanding roles of Gbg subunits in G protein–coupled receptor signaling and drug action. *Pharmacol Rev* **2013**;*65*:545–577.

Lu Y, *et al*. BDNF: a key regulator for protein synthesis-dependent LTP and long-term memory? *Neurobiol Learn Mem* **2008**;*89*:312–323.

Miller PS, Smart TG. Binding, activation, and modulation of Cys loop receptors. *Trends Pharmacol Sci* **2010**;*31*:161–174.

Millar NS, Gotti C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* **2009**;*56*:237–246.

Morales-Perez CL, Noviello CM, Hibbs RE. X-ray structure of the human a4β2 nicotinic receptor. *Nature* **2016**;*538*:411–415.

Nestler EJ, *et al*. *Molecular Neuropharmacology: A Foundation for Clinical Neuroscience*. McGraw-Hill Companies, Inc., New York, **2015.**

Nilius B, Szallasi A. Transient receptor potential channels as drug targets: from the science of basic research to the art of medicine. *Pharmacol Rev*, **2014**;*66*:676–814.

Pang PT, Lu B. Regulation of late-phase LTP and long-term memory in normal and aging hippocampus: role of secreted proteins tPA and BDNF. *Ageing Res Rev*, **2004**;*3*:407–430.

Panula P, *et al.* International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCVIII. Histamine receptors. *Pharmacol Rev*, **2015**;*67*:601–655.

Rahmani B, *et al*. Neurosteroids; potential underpinning roles in maintaining homeostasis. *Gen Comp Endocrinol*, **2015**;*225*:242–250.

Reddy DS, Estes WA. Clinical potential of neurosteroids for CNS disorders. *Trends Pharmacol Sci*, **2016**;*37*:543–561.

Shepherd GM. *The Synaptic Organization of the Brain*. Oxford University Press, Oxford, U.K., **2004**.

Shukla AK, *et al.* Emerging paradigms of beta-arrestin-dependent seven transmembrane receptor signaling. *Trends Biochem Sci*, **2011**;*36*:457–469.

Sibley DR. *Handbook of Contemporary Neuropharmacology*. Wiley, Hoboken, NJ, **2007.**

Singhal G, *et al.* Inflammasomes in neuroinflammation and changes in brain function: a focused review. *Front Neurosci*, **2014**;*8*:315.

Skaper SD. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. *Methods Mol Biol*, **2012**;*846*:1–12.

Squire LR. *Fundamental Neuroscience*. Elsevier/Academic Press, Boston, **2013.**

Timmusk T, *et al.* Multiple promoters direct tissue-specific expression of the rat BDNF gene. *Neuron*, **1993**;*10*:475–489.

Vallee M. Neurosteroids and potential therapeutics: Focus on pregnenolone. *J Steroid Biochem Mol Biol*, **2016**;*160*:78–87.

Yamaura K, *et al.* Discovery of allosteric modulators for $GABA_A$ receptors by ligand-directed chemistry. *Nat Chem Biol*, **2016**;*12*:822–830.

Capítulo 15

Tratamiento farmacológico de trastornos de depresión y ansiedad

James M. O'Donnell, Robert R. Bies y Richard C. Shelton

CLASIFICACIÓN DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y DE DEPRESIÓN

- Síntomas de la depresión
- Síntomas de ansiedad

FARMACOTERAPIA PARA LA DEPRESIÓN Y LA ANSIEDAD

- Consideraciones clínicas con medicamentos antidepresivos
- Antidepresivos y ansiolíticos
- Farmacocinética
- Efectos adversos
- Interacciones con otros fármacos

FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS

- Consideraciones clínicas con medicamentos ansiolíticos

Los trastornos depresivos y de ansiedad son las enfermedades mentales más comunes y afectan a más del 15% de la población en algún momento de la vida. Con el surgimiento de medicamentos más selectivos y seguros, los antidepresivos y ansiolíticos han pasado del dominio exclusivo de la psiquiatría a otras especialidades médicas, incluida la atención primaria. *A pesar de la seguridad relativa de la mayoría de los antidepresivos y ansiolíticos de uso común, su óptimo empleo requiere una comprensión clara de sus mecanismos de acción, farmacocinética, efectos adversos, posibles interacciones medicamentosas y el diagnóstico diferencial de enfermedades psiquiátricas* (Thronson y Pagalilauan, 2014).

Tanto la depresión como la ansiedad pueden afectar, simultáneamente, a un mismo paciente. Algunos de los fármacos discutidos aquí son efectivos en el tratamiento de ambos tipos de trastornos, lo que sugiere mecanismos comunes de fisiopatología y respuestas a la farmacoterapia. En gran medida, la comprensión actual de los mecanismos fisiopatológicos de la depresión y la ansiedad se han deducido de los mecanismos de acción de los compuestos psicofarmacológicos, especialmente sus acciones sobre la neurotransmisión que involucran serotonina (5HT), NE y GABA (véase capítulo 14). Mientras los trastornos de depresión y ansiedad comprenden una amplia gama de síntomas como cambios del estado de ánimo, el comportamiento, la función somática y la cognición, algunos progresos se han logrado en el desarrollo de modelos de animales que responden con cierta sensibilidad y selectividad a antidepresivos o ansiolíticos (Cryan y Holmes, 2005; Xu *et al.*, 2012). En los últimos 50 años se han propiciado avances notables en el descubrimiento y desarrollo de medicamentos para el tratamiento de la depresión y la ansiedad (Hillhouse y Porter, 2015).

Clasificación de los trastornos de ansiedad y de depresión

Síntomas de la depresión

La depresión se clasifica como depresión mayor (es decir, depresión unipolar), trastorno depresivo persistente (distimia) o trastornos bipolares I y II (es decir, enfermedad maníaco depresiva). La depresión bipolar y su tratamiento se mencionan en el capítulo 16. El riesgo de depresión mayor unipolar es de aproximadamente el 15%. La depresión mayor afecta a las mujeres dos veces más que a los hombres (Kessler *et al.*, 1994). Los episodios depresivos se caracterizan por la tristeza, apatía, anhedonia (disminución del interés en actividades normales), bradipsiquia y concentración deficiente, insomnio o incremento del sueño, significativa pérdida o ganancia de peso corporal debido a patrones de alimentación y actividad inadecuados; agitación o retardo psicomotor, sentimientos de culpa y falta de autoestima, disminución de la energía y la libido e ideas suicidas. En los episodios depresivos, los síntomas ocurren durante un periodo de al menos 2 semanas. En algunos casos, los pacientes se quejan de dolor somático u otros síntomas, convirtiéndose en un reto el diagnóstico para los médicos de la atención primaria. Los síntomas depresivos también pueden ser secundarios a otras enfermedades como: el hipotiroidismo, la enfermedad de Parkinson y las afecciones inflamatorias. Además, la depresión a menudo complica el manejo de otras afecciones médicas (p. ej., politraumatismo, cáncer, diabetes y enfermedades cardiovasculares, especialmente infarto del miocardio) (Andrews y Nemeroff, 1994).

La depresión está subdiagnosticada y subtratada (Johansson *et al.*, 2013; Suominen *et al.*, 1998). Aproximadamente del 10 al 15% de las personas con depresión grave intentan suicidarse en algún momento (Chen y Dilsaver, 1996), lo cual demanda que los síntomas de la depresión sean reconocidos y tratados de manera oportuna. Además, se debe evaluar la respuesta a la terapia y tomar decisiones con respecto a la continuación del tratamiento con el fármaco inicial, el ajuste de la dosis, el tratamiento complementario o la medicación alternativa.

Síntomas de ansiedad

La ansiedad es una emoción humana normal que cumple una función adaptativa desde una perspectiva psicobiológica. Los trastornos de ansiedad abarcan una constelación de síntomas e incluyen trastornos de ansiedad generalizada, obsesivo-compulsivos, de pánico, de estrés agudo, de estrés postraumático, PTSD, de ansiedad por separación, fobia social y fobias específicas (Atack, 2003). Los síntomas de ansiedad que conducen al tratamiento farmacológico son aquellos que interfieren, significativamente, en la vida diaria. En el entorno psiquiátrico, los sentimientos de miedo o temor que están desenfocados (p. ej., trastorno de ansiedad generalizado) o fuera de escala con la amenaza percibida (p. ej., fobias específicas), a menudo requieren tratamiento. Estas afecciones, con la excepción de las fobias específicas, pueden tratarse con medicamentos antidepresivos, particularmente los SSRI. El tratamiento farmacológico comprende la administración de fármacos para controlar los episodios agudos de ansiedad y el tratamiento para los trastornos de ansiedad constantes y no aliviados. Los síntomas de ansiedad también suelen estar asociados con la depresión y otras afecciones médicas.

Farmacoterapia para la depresión y la ansiedad

Los antidepresivos mejoran la transmisión serotoninérgica o noradrenérgica. Los sitios de interacción de los fármacos antidepresivos con las neuronas noradrenérgicas y serotoninérgicas se muestran en la figura 15-1. En la tabla 15-1 se resumen las acciones de los antidepresivos más utilizados. Los medicamentos más comúnmente empleados y considerados como antidepresivos de segunda generación son los SSRI y los SNRI que poseen menos toxicidad y una mayor seguridad en comparación con los medicamentos de primera generación, que contienen MAOI y TCA (Millan, 2006; Rush *et al.*, 2006).

En los sistemas de monoaminos, la recaptación de neurotransmisores se produce a través de proteínas transportadoras de alta afinidad presinápticas. La inhibición de estos transportadores mejora la neurotransmisión. Al disminuir la recaptura del neurotransmisor, el neurotransmisor está en mayor concentración en la hendidura sináptica, generando mayor interacción del neurotransmisor con su receptor postsináptico (Shelton y Lester, 2006). Lo anterior es el mecanismo de acción de los SSRI, por ello incrementan la concentración endógena de 5HT. De forma similar, los TCA y los MAOI potencian la neurotransmisión monoaminérgica. Los TCA inhiben la recaptación de 5HT, NE y DA a través de SERT, NET,

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ADHD: (*attention-deficit/hyperactivity disorder*) Trastorno por déficit de atención con hiperactividad
α_2 AR: (α_2 *adrenergic receptor*) Receptor α_2 adrenérgico
BDNF: (*brain-derived neurotrophic factor*) Factor neurotrófico derivado del cerebro
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
C_p: (*plasma concentration*) Concentración plasmática
CREB: (*cyclic AMP response element binding protein*) Proteína de unión al elemento de respuesta AMP cíclico
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAT: (*dopamine transporter*) Transportador de dopamina
EEG: (*electroencephalogram*) Electroencefalograma
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
5HT: (*serotonin [5-hydroxytryptamine]*) Serotonina (5-hidroxitriptamina)
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trisfosfato de inositol
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoamino oxidasa
MAOI: (*monoamine oxidase inhibitor*) Inhibidor de la monoamino oxidasa
MDMA: (*methylenedioxymethamphetamine [Ecstasy]*) Metilendioximetanfetamina (Éxtasis)
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NET: (*NE transporter*) Transportador de NE
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
PTSD: (*posttraumatic stress disorder*) Desorden de estrés postraumático
SERT: (*5HT transporter*) Transportador 5HT
SNRI: (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina-norepinefrina
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina
TCA: (*tricyclic antidepressant*) Antidepresivo tricíclico
VMAT2: (*vesicular monoamine transporter*) Transportador vesicular monoamina

y DAT. Los MAOI al inhibir la degradación de las monoaminas (glutamato, dopamina, adrenalina y serotonina) incrementan los niveles de los neurotransmisores dentro de la terminal presináptica o la hendidura sináptica; por la regulación de MAO_A o MAO_B.

Los efectos a largo plazo de los fármacos antidepresivos evocan mecanismos reguladores que pueden contribuir a la efectividad de la terapia (Shelton, 2000). Estas respuestas contemplan: alteración de la densidad o sensibilidad del receptor adrenérgico o serotoninérgico, alteración en el acoplamiento de la proteína G sobre el receptor y la modificación de las vías de señalización del AMPc, estimulación de los factores neurotróficos y aumento de la neurogénesis en el hipocampo (Schmidt y Duman, 2007). Los efectos antidepresivos persistentes dependen de la inhibición continua de SERT o NET, o de la neurotransmisión serotoninérgica o noradrenérgica alcanzada mediante un mecanismo farmacológico alternativo (Delgado *et al.*, 1991; Heninger *et al*, 1996). Una evidencia convincente sugiere que la señalización sostenida a través de NE o 5HT incrementa la expresión de BDNF, que parece influir en la formación de las neuronas dendríticas, la sinaptogénesis y la neurogénesis (Duman y Duman, 2015).

Los estudios del genoma humano han sugerido nuevos genes que podrían ser blancos terapéuticos, los cuales se deben aprovechar para el descubrimiento de nuevos antidepresivos (Cannon y Keller, 2006; Lin y Lane, 2015). Una vía prometedora de investigación es la selección de receptores glutamatérgicos NMDA con ketamina intravenosa; esto resulta en un rápido efecto antidepresivo, solamente indicado para la depresión fármaco resistente (Abdallah *et al.*, 2015). Otros enfoques implican potenciar la neurogénesis (Pascual-Brazo *et al.*, 2014) o regular las cascadas señalización a través del AMPc (O'Donnell y Zhang, 2004), que pueden verse alteradas en pacientes deprimidos (Fujita *et al.*, 2012).

Consideraciones clínicas con medicamentos antidepresivos

La respuesta al tratamiento con medicamentos antidepresivos generalmente tiene un "retraso terapéutico" que dura de 3 a 4 semanas, antes de que sea evidente un efecto terapéutico medible. No obstante, algunos síntomas se alivian más rápido que otros, por ejemplo, las alteraciones del sueño mejoran más tempranamente y los déficits cognitivos y del humor más tarde (Katz *et al.*, 2004). Si bien parte del retraso es por su farmacocinética, es probable que un componente esté relacionado con cambios postsinápticos. Después de la fase inicial de tratamiento, es típica una fase de tratamiento de mantenimiento de 6 a 12 meses y posteriormente el medicamento se retira en forma gradual. Si un paciente está crónicamente deprimido (es decir, ha estado deprimido por más de dos años) es aconsejable un tratamiento de por vida con un antidepresivo. Aproximadamente dos tercios de los pacientes muestran una marcada disminución de los síntomas depresivos en los momentos iniciales del tratamiento y un tercio alcanza la remisión completa (Rush *et al.*, 2006).

Los antidepresivos no se recomiendan como monoterapia para el trastorno bipolar. Estos fármacos, especialmente los TCA, los SNRI y, en menor medida, los SSRI, pueden inducir el cambio de un episodio depresivo a uno maniaco o hipomaniaco en algunos pacientes (Gijsman *et al.*, 2004; Goldberg y Truman, 2003).

Un tema controvertido con respecto al uso de todos los antidepresivos es su relación con el suicidio (Mann *et al.*, 2006). Se carece de datos que establezcan un vínculo claro entre el tratamiento antidepresivo y el suicidio. Sin embargo, la FDA emitió una advertencia de "caja negra" con respecto al uso de los SSRI y otros antidepresivos en niños y adolescentes debido a la posibilidad de una asociación entre el tratamiento antidepresivo y el suicidio (Isacsson y Rich, 2014). Para los pacientes con depresión grave, el riesgo de no tomar un antidepresivo eficaz supera el riesgo de ser tratado con uno (Gibbons *et al.*, 2007). Sin embargo, es importante monitorizar a los pacientes de cerca, particularmente durante el tratamiento inicial.

Antidepresivos y ansiolíticos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los SSRI son efectivos en el tratamiento de la depresión mayor. La sertralina y la paroxetina están aprobadas para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (PTSD). Los SSRI también son ansiolíticos con eficacia demostrada en el tratamiento de la ansiedad generalizada, pánico, ansiedad social y en trastornos obsesivo-compulsivos (Rush *et al.*, 2006). Además, se usan para el tratamiento del síndrome disfórico premenstrual y para prevenir los síntomas vasovagales en la menopausia. La recaptura de 5HT en las terminales presinápticas está regulada por SERT; la recaptura de 5HT es el primer proceso de equilibrio de la 5HT endógena localizada en la hendidura sináptica; por este efecto se considera que se termina la neurotransmisión serotonérgica (véase la figura 15-1). Los SSRI bloquean la recaptura y prolongan la neurotransmisión serotoninérgica. Los SSRI empleados clínicamente son más o menos selectivos para la inhibición de SERT sobre NET (tabla 15-2).

El tratamiento con los SSRI provoca la estimulación de los autorreceptores $5HT_{1A}$ y $5HT_7$ en los núcleos del rafé y de los autorreceptores $5HT_{1D}$ en las terminales serotoninérgicas, lo cual reduce la síntesis y liberación de 5HT. Con el tratamiento continuo con los SSRI, existe una desensibilización de los autorreceptores. Además, la baja regulación de los receptores $5HT_{2A}$ postsinápticos puede contribuir a la eficacia antidepresiva directamente o influir en la función de las neuronas noradrenérgicas y otras, a través de heterorreceptores serotoninérgicos. Otros receptores 5HT postsinápticos probablemente sigan siendo responsables del incremento de las concentraciones sinápticas de 5HT y contribuyan a los efectos terapéuticos de los SSRI.

Los efectos del tratamiento a largo plazo con los SSRI también pueden ser importantes para mediar las respuestas terapéuticas. Estos incluyen la estimulación de los segundos mensajeros regulados por el AMPc y la fosforilación del CREB, así como un aumento en la expresión del BDNF, generando una mayor neurogénesis en el hipocampo (Licznerski y Duman, 2013; Santarelli *et al.*, 2003). El tratamiento continuo con los SSRI reduce la expresión de SERT, lo que resulta en una eliminación reducida de la liberación de la 5HT y una mayor neurotransmisión serotoninérgica (Benmansour *et al.*, 1999).

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina

Han sido aprobados para su uso en Estados Unidos cinco medicamentos: venlafaxina y su metabolito desmetilado, desvenlafaxina, duloxetina, milnaciprán y levomilnaciprán, con una estructura no cíclica, que inhiben la recaptación tanto de 5HT como de NE, para tratar la depresión, los trastornos de ansiedad, el dolor u otras afecciones específicas.

Los SNRI inhiben SERT y NET (véase tabla 15-2) y mejoran la neurotransmisión serotoninérgica y noradrenérgica. De manera similar a la acción de los SSRI, la inhibición inicial de SERT induce la activación de

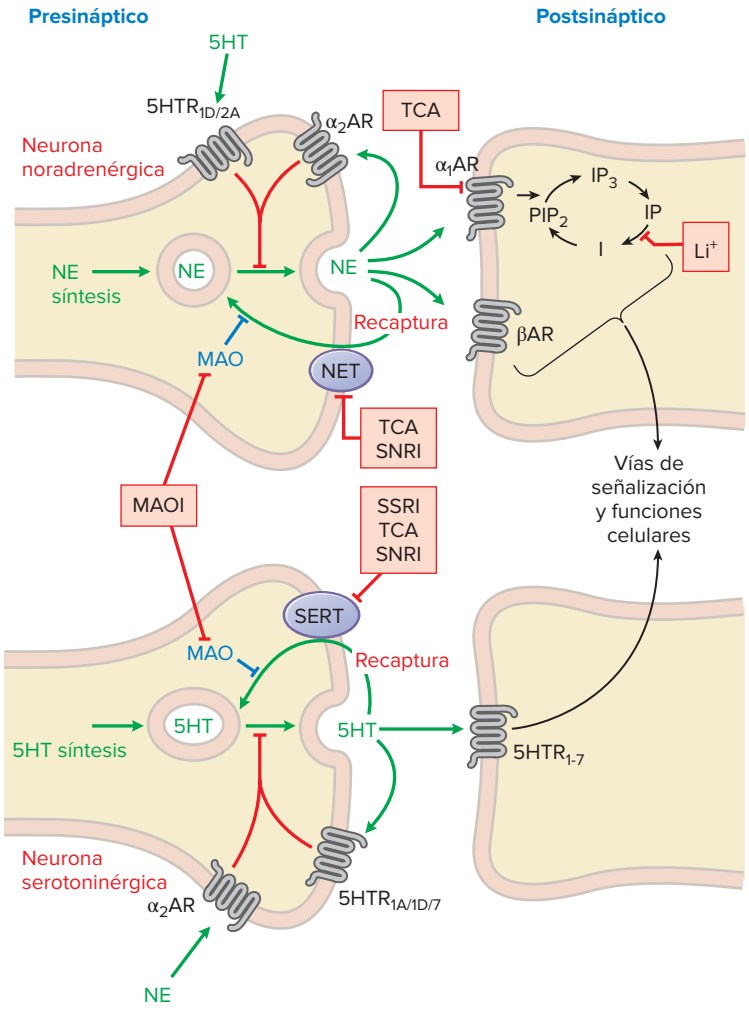


Figura 15-1 *Sitios de acción de los antidepresivos en las terminales nerviosas noradrenérgicas (arriba) y serotonérgicas (abajo).* Los SSRI, los SNRI y los TCA aumentan la neurotransmisión noradrenérgica o serotoninérgica al bloquear el transportador NE o 5HT (NET o SERT) en las terminales presinápticas. Los MAOI inhiben la degradación de NE y 5HT. La trazodona y los medicamentos relacionados tienen efectos directos sobre los receptores 5HT (5HTR), que contribuyen a sus efectos clínicos. El tratamiento prolongado con varios antidepresivos desensibiliza a los autorreceptores y heterorreceptores presinápticos produciendo efectos sostenidos en la neurotransmisión monoaminérgica. Los antidepresivos, al inhibir a los diferentes transportadores NET, SERT y DAT, impiden la recaptura de los neurotransmisores; como consecuencia de esto se incrementa la interacción entre los neurotransmisores y sus receptores. Dicha interacción modifica la acción de las proteínas G, las vías de señalización celular y fosforilan a la PKA o PKC; generando la activación de los receptores inotrópicos y metabotrópicos. Estos efectos están implicados en la medicación a largo plazo de los antidepresivos. El Li^+ inhibe la degradación de IP_3, por lo que incrementa su acumulación, favorece la movilización de Ca^{++} y la activación de PKC. También puede alterar la liberación de neurotransmisores por una variedad de mecanismos (véase capítulo 16: Hipótesis para el mecanismo de acción del litio y su relación con los anticonvulsivantes). Tenga en cuenta que NE y 5HT también pueden afectar las neuronas cada uno activando los receptores presinápticos que se acoplan a las vías de señalización que reducen la liberación del transmisor. I, inositol; IP, inositol monofosfato; IP3, inositol 1,4,5-trisfosfato; PIP2, fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato.

autorreceptores $5HT_{1A}$ y $5HT_{1D}$, lo que resulta en una disminución de la neurotransmisión serotoninérgica por un mecanismo de retroalimentación negativa hasta que estos autorreceptores serotoninérgicos sean desensibilizados. Entonces, la concentración de 5HT en la sinapsis puede interactuar con los receptores postsinápticos de 5HT. La acción noradrenérgica de estos fármacos puede contribuir a cambios en la expresión de BDNF, Trk-B y otros factores neurotróficos y sus vías de señalización (Shelton, 2000). El tratamiento continuo con los SNRI reduce la expresión de SERT o NET y produce una disminución de la liberación de neurotransmisores y un aumento de la neurotransmisión serotoninérgica o noradrenérgica (Zhao *et al.*, 2009).

Los SNRI se desarrollaron con el propósito de que podrían mejorar la respuesta global al tratamiento en comparación con los SSRI (Entsuah *et al.*, 2001). La tasa de remisión con venlafaxina parece ser ligeramente mejor que con los SSRI en los ensayos directos. La duloxetina no sólo se utiliza en el tratamiento para la depresión y la ansiedad, sino también en el tratamiento de la fibromialgia y el dolor neuropático asociado con la neuropatía periférica (Finnerup *et al.*, 2015). No se ha aprobado su uso en la incontinencia urinaria de esfuerzo (duloxetina), autismo, accesos de calor, alcoholismo, síndromes dolorosos, trastornos disfóricos premenstruales y PTSD (venlafaxina).

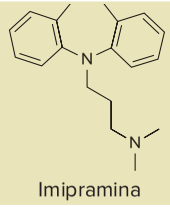
Antagonistas de los receptores serotonérgicos

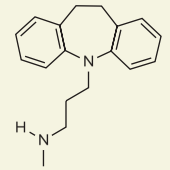
Varios antagonistas de los receptores $5HT_2$ son antidepresivos eficaces. Éstos incluyen dos análogos estructurales cercanos, trazodona y nefazodona, así como mirtazapina y mianserina (no comercializados en Estados Unidos).

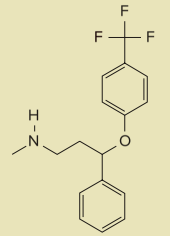
La eficacia de la trazodona puede ser algo más limitada que la de los SSRI. Sin embargo, a dosis bajas la trazodona (50-200 mg) se ha usado ampliamente, tanto en forma aislada como concurrente, con los SSRI o los SNRI para tratar el insomnio. Tanto la mianserina como la mirtazapina son sedantes y constituyen el tratamiento de elección para algunos pacientes deprimidos con insomnio. La trazodona bloquea los receptores α_1 adrenérgicos y $5HT_2$ y. Además, inhibe la SERT, pero es menos potente para esta acción en relación con su bloqueo de los receptores $5HT_{2A}$. De manera similar, la acción farmacológica más potente de la nefazodona es el bloqueo de los receptores $5HT_2$. Tanto la mirtazapina como la mianserina bloquean potentemente los receptores de histamina H_1. También tienen cierta afinidad por los receptores α_2 adrenérgicos. Sus afinidades por los receptores $5HT_{2A}$, $5HT_{2C}$ y $5HT_3$ son elevadas, aunque menores que las de los receptores de histamina H_1. Ambos medicamentos aumentan la respuesta antidepresiva cuando se combinan con los SSRI, en comparación con la acción de los SSRI solos. La vor-

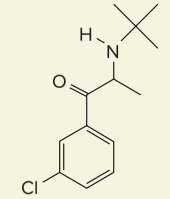
TABLA 15-1 Perfiles de los principales antidepresivos

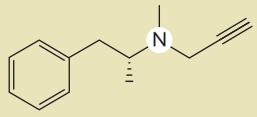
TIPO DE FÁRMACO	DOSIS[a] mg/d	AMINA BIOGÉNICA	EFECTOS SECUNDARIOS								
			AGITACIÓN	CONVULSIONES	SEDACIÓN	HIPOTENSIÓN	EFECTOS ANTI-ACH	EFECTOS GI	GANANCIA DE PESO	EFECTOS SEXUALES	EFECTOS CARDIACOS
Inhibidores de la recaptura de NE: antidepresivos tricíclicos de tercera generación											
Amitriptilina	100-200	NE, 5HT	0	2+	3+	3+	3+	0/+	2+	2+	3+
Clomipramina	100-200	NE, 5HT	0	3+	2+	2+	3+	+	2+	3+	3+
Doxepina	100-200	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
Imipramina	100-200	NE, 5HT	0/+	2+	2+	2+	2+	0/+	2+	2+	3+
(+)-Trimipramina	75-200	NE, 5HT	0	2+	3+	2+	3+	0/+	2+	2+	3+
Inhibidores de la recaptación de NE: antidepresivos tricíclicos de segunda generación											
Amoxapina	200-300	NE, DA	0	2+	+	2+	+	0/+	+	2+	2+
Desipramina	100-200	NE	+	+	0/+	+	+	0/+	+	2+	2+
Maprotilina	100-150	NE	0/+	3+	2+	2+	2+	0/+	+	2+	2+
Nortriptilina	75-150	NE	0	+	+	+	+	0/+	+	2+	2+
Protriptilina	15-40	NE	2+	2+	0/+	+	2+	0/+	+	2+	3+
SSRI											
(±)-Citalopram	20-40	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(+)-Escitalopram	10-20	5HT	0/+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(±)-Fluoxetina	20-80	5HT	+	0/+	0/+	0	0	3+	0/+	3+	0/+
Fluvoxamina	10-200	5HT	0	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(−)-Paroxetina	20-40	5HT	+	0	0/+	0	0/+	3+	0	3+	0
(+)-Sertralina	100-150	5HT	+	0	0/+	0	0	3+	0	3+	0
(±)-Venlafaxina	75-225	5HT, NE	0/+	0	0	0	0	3+	0	3+	0/+
Antidepresivos atípicos											
(−)-Atomoxetina	40-80[b]	NE	0	0	0	0	0	0/+	0	0	0
Bupropión	200-300	DA, ?NE	3+	4+	0	0	0	2+	0	0	0
(+)-Duloxetina	80-100	NE, 5HT	+	0	0/+	0/+	0	0/+	0/+	0/+	0/+
(±)-Mirtazapina	15-45	5HT, NE	0	0	4+	0/+	0	0/+	0/+	0	0
Nefazodona	200-400	5HT	0	0	3+	0	0	2+	0/+	0/+	0/+
Trazodona	150-200	5HT	0	0	3+	0	0	2+	+	+	0/+
Inibidores de la MAO (MAOI)											
Fenelsina	30-60	NE, 5HT, DA	0/+	0	+	+	0	0/+	+	3+	0
Tranilcipromina	20-30	NE, 5HT, DA	2+	0	0	+	0	0/+	+	2+	0
(−)-Selegilina	10	DA, ?NE, ?5HT	0	0	0	0	0	0	0	+	0


Imipramina


Desipramina


Fluoxetina


Bupropión


Selegilina

0: insignificante; 0/+: mínimo; +: ligero; 2+: moderado; 3+: moderadamente grave; 4+: grave. Otros efectos secundarios se describen en el texto. Parches transdérmicos de selegilina están aprobados para el tratamiento de la depresión.

[a] Las dosis máximas o mínimas se usan en dependencia de las necesidades del paciente y la respuesta al medicamento; véase la literatura y las recomendaciones de la FDA.

[b] Niños, 0.5-1 mg/kg, más de 70 kg; véase la caja negra de advertencias.

tioxetina es un potente inhibidor de SERT y se une a varios receptores serotoninérgicos, lo que deriva en mecanismos complejos de acción (Bang-Andersen *et al.*, 2011). La vortioxetina es un agonista parcial en los receptores $5HT_{1A}$, $5HT_{1B}$ y un antagonista en los receptores $5HT_{1D}$, $5HT_3$ y $5HT_7$.

Bupropión

El bupropión posee estructura de la β-fenetilamina. Esto se discute por separado porque parece actuar a través de mecanismos múltiples que difieren algo de los mecanismos de los SSRI y los SNRI (Foley *et al.*, 2006; Gobbi *et al.*, 2003). Mejora la neurotransmisión noradrenérgica y dopaminérgica a través de la inhibición de NET y DAT (aunque sus efectos sobre DAT no son potentes en estudios con animales) (véase la tabla 15-2). El mecanismo de acción del bupropión también puede involucrar la liberación presináptica de NE y DA y los efectos en VMAT2 (véase la figura 8-6). El metabolito hidroxibupropión contribuye en los efectos terapéuticos del compuesto original: este metabolito parece tener una farmacología similar y está presente en niveles sustanciales. El bupropión se indica para el tratamiento de la depresión, la prevención del trastorno depresivo estacional y como tratamiento para dejar de fumar (Carroll *et al.*, 2014). El bupropión provoca efectos sobre el EEG durante el sueño, contrario a los de la mayoría de los medicamentos antidepresivos. Además, el bupropión alivia los síntomas del ADHD y se ha utilizado para el dolor neuropático y la pérdida de peso. Dentro del entorno clínico, el bupropión se usa ampliamente en combinación con los SSRI para obtener una mayor respuesta antidepresiva; sin embargo, existen pocos estudios clínicos que respalden esta práctica.

Antipsicóticos atípicos

Los antipsicóticos atípicos no sólo se emplean en la esquizofrenia, la depresión bipolar y la depresión mayor con trastornos psicóticos, también han ganado un uso adicional no indicado en la etiqueta para la depresión mayor sin características psicóticas (Jarema, 2007). La combinación de aripiprazol o quetiapina con los SSRI y los SNRI, y una combinación de olanzapina y la fluoxetina han sido aprobadas por la FDA para la depresión mayor resistente al tratamiento (es decir, después de una respuesta inadecuada con dos antidepresivos diferentes).

La combinación de olanzapina-fluoxetina está disponible en combinaciones de dosis fijas de 3, 6 o 12 mg de olanzapina y 25 o 50 mg de fluoxetina. La quetiapina puede tener acción antidepresiva primaria por sí sola o en combinación para la depresión resistente al tratamiento, y se ha usado para el insomnio. El mecanismo de acción y los efectos adversos de los antipsicóticos atípicos se describen en el capítulo 16. Los principales riesgos de estos fármacos son el aumento de peso y el síndrome metabólico, un problema mayor para la quetiapina y la olanzapina, que para el aripiprazol.

TABLA 15-2 Selectividad de los antidepresivos sobre los transportadores NET, SERT y DAT

FÁRMACO	SELECTIVIDAD	FÁRMACO	SELECTIVIDAD
NE SELECTIVO	**NET *vs.* SERT**	**5HT SELECTIVO**	**SERT *vs.* NET**
Oxaprotilina	800	*S*-Citalopram	7 127
Maprotilina	532	*R,S*-Citalopram	3 643
Viloxazina	109	Sertralina	1 390
Nomifensina	64	Fluvoxamina	591
Desipramina	22	Paroxetina	400
Protriptilina	14	Fluoxetina	305
Atomoxetina	12	Clomipramina	123
Reboxetina	8.3	Venlafaxina	116
Nortriptilina	4.2	Zimelidina	60
Amoxapina	3.6	Trazodona	52
Doxepina	2.3	Imipramina	26
DA SELECTIVO	**DAT *vs.* NET**	Amitriptilina	8.0
Bupropión	1 000	Duloxetina	7.0
		Dotiepin	5.5
		Milnaciprán	1.6

La selectividad se define como la relación del valor de K_i (SERT/NET, NET/SERT, NET/DAT). Bupropión es selectivo para el DAT relativo a NET y SERT. Tomado de Frazer, 1997; Owens *et al.*, 1997; y Leonard y Richelson, 2000.

Antidepresivos tricíclicos

Si bien los TCA poseen una eficacia establecida, desde hace algún tiempo han promovido efectos secundarios graves y por lo general no se usan como medicamentos de primera línea para el tratamiento de la depresión (Hollister, 1981). Los TCA y los antipsicóticos de primera generación son sinérgicos para el tratamiento de la depresión psicótica. Los TCA de amina terciaria (p. ej., doxepina, amitriptilina) se han administrado en dosis relativamente bajas para tratar el insomnio. Además, debido a los roles de NE y 5HT en la nocicepción, estos medicamentos se usan comúnmente para tratar una variedad de dolencias (Finnerup *et al.*, 2015).

La acción farmacológica de los TCA radica en inhibir a SERT y NET (véase tabla 15-2). Además de inhibir a NET de forma selectiva (desipramina, nortriptilina, protriptilina, amoxapina) o a ambos SERT y NET (imipramina, amitriptilina), los antidepresivos tricíclicos bloquean otros receptores (H_1, $5HT_2$, α_1, M_1. Debido a las actividades comparables de la clomipramina y los SSRI (véanse las tablas 15-2 y 15-4, y Decloedt y Stein, 2010), es tentador sugerir que alguna combinación de estas acciones farmacológicas adicionales contribuye a los efectos terapéuticos de los ATC y posiblemente de los SNRI. Amoxapina es un antagonista del receptor DA; su uso, a diferencia de otros ATC, presenta algún riesgo para el desarrollo de efectos secundarios extrapiramidales como la discinesia tardía.

Inhibidores de la monoaminooxidasa (MAOI)

MAO_A y MAO_B son enzimas mitocondriales ampliamente distribuidas. Las actividades de MAO en el tracto gastrointestinal y el hígado, principalmente MAO_A, protegen el cuerpo de aminas biogénicas en la dieta. En las terminales nerviosas presinápticas, la MAO metaboliza los neurotransmisores monoamino a través de la desaminación oxidativa. MAO_A preferentemente metaboliza 5HT y NE y puede metabolizar DA; MAO_B es efectivo contra 5HT y DA (véanse los capítulos 8 y 13, y Nestler *et al.*, 2015). Los MAOI tienen una eficacia equivalente a la de los TCA pero rara vez se usan debido a su toxicidad e interacciones importantes con algunos medicamentos (p. ej., simpaticomiméticos y algunos opioides) y alimentos (aquellos que contienen altas cantidades de tiramina) (Hollister, 1981). Los MAOI aprobados en Estados Unidos para el tratamiento de la depresión son la tranilcipromina, la fenelzina y la isocarboxazida. Estos fármacos inhiben de forma irreversible tanto la MAO_A como la MAO_B y de esta forma disminuyen la capacidad del cuerpo para metabolizar, no sólo las aminas biogénicas como NE y 5HT, sino también aminas biógenas exógenas como la tiramina. La inhibición de las MAO incrementa la biodisponibilidad de la tiramina dietética; la liberación de tiramina inducida de NE puede causar aumentos marcados en la presión arterial (crisis hipertensiva) (véase capítulo 8).

Este potencial para exacerbar los efectos de las aminas simpáticomiméticas, que actúan en forma indirecta parece relacionarse principalmente con la inhibición de la MAO_A. La selegilina es un inhibidor de la MAO irreversible, pero con especificidad por MAO_B en dosis bajas, lo que evita la actividad MAO_A en el tracto GI y en otros lugares, por lo que es menos probable que cause esta interacción (aunque a dosis más altas, la selegilina también inhibirá la MAO_A). La selegilina está disponible como un parche transdérmico para el tratamiento de la depresión; la administración transdérmica puede reducir el riesgo de reacciones hipertensivas asociadas a la dieta. Algunos MAOI son inhibidores competitivos reversibles de MAO_A. Estos fármacos, como moclobemida y eprobemida, permiten que la tiramina compita con MAO_A y por tanto muestran una capacidad reducida para potenciar los efectos de la tiramina dietética; además se usan en otros lugares, pero no están aprobados para su uso en Estados Unidos (Finberg, 2014).

Farmacocinética

El metabolismo de la mayoría de los antidepresivos está mediado por los CYP hepáticos (véase tabla 15-3) (Probst-Schendzielorz *et al.*, 2015). Algunos antidepresivos inhiben el aclaramiento de otros fármacos por el sistema CYP y esta posibilidad de interacciones farmacológicas debería ser un factor significativo al considerar la elección de los medicamentos. Del mismo modo, las dosis dependen del estado funcional hepático (Mauri *et al.*, 2014). Si bien hay polimorfismos genéticos que influyen en el metabolismo antidepresivo, aún no se ha demostrado que el genotipado de CYP tenga una influencia práctica en la elección del tratamiento farmacológico en entornos clínicos (Dubovsky, 2015).

TABLA 15-3 Disposición de antidepresivos

FÁRMACOS	ELIMINACIÓN $t_{1/2}$ (h) DE LOS FÁRMACOS PARENTERALES ($t_{1/2}$ DEL METABOLITO ACTIVO)	CONCENTRACIÓN PLASMÁTICA C_P (ng/mL)	CYP INVOLUCRADO EN EL METABOLISMO
Antidepresivos tricíclicos			
Amitriptilina	16 *(30)*	100-250	2D6, 2C19, 3A3/4, 1A2
Amoxapina	8 *(30)*	200-500	
Clomipramina	32 *(70)*	150-500	
Desipramina	30	125-300	
Doxepina	18 *(30)*	150-250	
Imipramina	12 *(30)*	175-300	
Maprotilina	48	200-400	
Nortriptilina	31	60-150	
Protriptilina	80	100-250	
Trimipramina	16 *(30)*	100-300	
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina			
R,S-Citalopram	36	75-150	3A4, 2C19
S-Citalopram	30	40-80	3A4, 2C19
Fluoxetina	53 *(240)*	100-500	2D6, 2C9
Fluvoxamina	18	100-200	2D6, 1A2, 3A4, 2C9
Paroxetina	17	30-100	2D6
Sertralina	23 *(66)*	25-50	2D6
Inhibidores de la recaptura de serotonina-norepinefrina			
Duloxetina	11	—	2D6
Venlafaxina	5 *(11)*	—	2D6, 3A4
Otros antidepresivos			
Atomoxetina	5-20; niños, 3	—	2D6, 3A3/4
Bupropión	11	75-100	2B6
Mirtazapina	16	—	2D6
Nefazodona	2-4	—	3A3/4
Reboxetina	12	—	—
Trazodona	6	800-1 600	2D6

Los valores muestran la $t_{1/2}$ de eliminación de los antidepresivos usados en la práctica clínica; los números entre paréntesis representan la vida media $t_{1/2}$ de los metabolitos activos. Fluoxetina (2D6), fluvoxamina (1A2, 2C8, 3A3/4), paroxetina (2D6) y nefazodona (3A3/4) son inhibidores potentes del CYP; sertralina (2D6), citalopram (2C19) y venlafaxina son inhibidores menos potentes. Las concentraciones plasmáticas son las observadas a dosis clínicas habituales.
Fuente: Paquete de aprobación de la FDA anexo en el Apéndice II de este libro.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Todos los SSRI son activos por vía oral y poseen vidas medias de eliminación que permiten la dosificación una vez al día (Hiemke y Hartter, 2000). En el caso de la fluoxetina, la acción combinada del precursor y el metabolito desmetilado norfluoxetina permite una formulación semanal. El CYP2D6 está involucrado en el metabolismo de la mayoría de los SSRI y los SSRI son inhibidores moderadamente potentes de esta isoenzima. Esto conlleva a un incremento significativo en las interacciones de fármacos para mujeres posmenopáusicas bajo tratamiento contra el cáncer de mama y el antagonista de los estrógenos, el tamoxifeno (véase capítulo 68). Estos antidepresivos no están contraindicados en esta situación clínica debido a que la venlafaxina y desvenlafaxina son inhibidores débiles de CYP2D6. Sin embargo, se debe tener cuidado al combinar los SSRI con medicamentos metabolizados por CYP. Los SSRI como escitalopram y citalopram que exhiben una disminución dependiente de la edad en el metabolismo del CYP2C19, se deben administrar con cuidado en pacientes de edad avanzada.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina

Preparados de liberación inmediata y de liberación prolongada (tableta o cápsula) de venlafaxina propicia niveles estables de fármaco en plasma dentro de tres días. Las vidas medias de eliminación para la venlafaxina parental y su metabolito activo y principal desmetilvenlafaxina son de 5 y 11 h, respectivamente. La desmetilvenlafaxina se elimina por metabolismo hepático y por excreción renal. Se recomiendan reducciones de la dosis de venlafaxina para pacientes con insuficiencia renal o hepática. La duloxetina tiene una $t_{1/2}$ de 12 h y no se recomienda para aquellos con enfermedad renal en etapa terminal o insuficiencia hepática.

Antagonistas del receptor de la serotonina

La mirtazapina tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de 16-30 h. Por tanto, no se sugieren los cambios de dosis con una frecuencia entre 1-2 semanas. La dosis inicial recomendada de mirtazapina es de 15 mg/día, con una dosis máxima recomendada de 45 mg/d. El aclaramiento de mirtazapina disminuye en los ancianos y en pacientes con insuficiencia renal o hepática de moderada a grave. La farmacocinética y los efectos adversos de mirtazapina pueden tener un componente selectivo de enantiómeros (Brockmöller *et al.*, 2007). La trazodona alcanza niveles plasmáticos tres días después de un régimen de dosificación. La dosis de trazodona generalmente comienza con 150 mg/d en subdosis, con incrementos de 50 mg cada 3-4 días. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/d para pacientes ambulatorios y de 600 mg/d para hospitalizados. La nefazodona tiene un $t_{1/2}$ de sólo 2-4 h; su principal metabolito hidroxinefazodona tiene un $t_{1/2}$ de 1.5-4 h.

Bupropión

La eliminación de bupropión tiene una $t_{1/2}$ de 21 h e involucra rutas tanto hepáticas como renales. Los pacientes con cirrosis hepática grave deben recibir un máximo de dosis de 150 mg cada dos días. También se debe considerar la reducción de la dosis en casos de insuficiencia renal.

Antidepresivos tricíclicos

Los TCA o sus metabolitos activos tienen una vida media plasmática de 8-80 h; esto posibilita la dosificación una vez al día para la mayoría de los compuestos (Rudorfer y Potter, 1999). Las concentraciones estables ocurren luego de varios días y semanas después de comenzado el tratamiento, en función de la $t_{1/2}$. Los TCA se eliminan en gran medida por los CYP hepáticos (consulte la tabla 15-3). Los ajustes de dosificación de los TCA normalmente se realizan en dependencia de la respuesta clínica del paciente, no según los niveles plasmáticos. No obstante, el control de la concentración plasmática tiene una estrecha relación con la respuesta al tratamiento: existe una ventana terapéutica relativamente estrecha. Aproximadamente el 7% de los pacientes que metaboliza los TCA lentamente se debe a una variante de la isoenzima CYP2D6, y causan una diferencia de 30 veces en las concentraciones plasmáticas entre diferentes pacientes que recibieron la misma dosis de TCA. Para evitar la toxicidad en "metabolizadores lentos", se deben controlar los niveles plasmáticos y ajustar las dosis.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

Los MAOI se metabolizan por acetilación. Una porción significativa de la población (50% de la población caucásica y un porcentaje aún mayor entre los asiáticos) son "acetiladores lentos" (véase la tabla 7-2 y la figura 60-4) y presentarán niveles plasmáticos elevados. Los MAOI no selectivos utilizados en el tratamiento de la depresión son inhibidores irreversibles, lo que propicia que hasta al menos dos semanas no se pueda recuperar la actividad de MAO, a pesar de que el fármaco original se excreta en 24 h (Livingston y Livingston, 1996). La recuperación de la función enzimática normal depende de la síntesis y el transporte de nuevas MAO a las terminales nerviosas monoaminérgicas.

Efectos adversos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los SSRI no tienen efectos secundarios cardiovasculares importantes. Los SSRI son generalmente libres de efectos secundarios antimuscarínicos (sequedad de boca, retención urinaria, confusión) y no bloquean los receptores α adrenérgicos. La mayoría de los SSRI, con la excepción de la

paroxetina, no bloquean los receptores de histamina y generalmente no son sedantes (tabla 15-4).

Los efectos secundarios adversos de los SSRI provocados por la estimulación excesiva de los receptores $5HT_2$ del cerebro pueden ser insomnio, aumento de la ansiedad, irritabilidad y disminución de la libido y empeoran de forma efectiva los síntomas depresivos prominentes. El exceso de actividad en los receptores $5HT_2$ espinales causa efectos secundarios sexuales como: disfunción eréctil, anorgasmia y retraso eyaculatorio (Clayton *et al.*, 2014). Estos efectos pueden ser más prominentes con la paroxetina (Vaswani *et al.*, 2003). Los aspectos de la disfunción sexual se pueden tratar tanto en hombres como en mujeres con el inhibidor de la fosfodiesterasa 5 sildenafil (Nurnberg, 2001; Nurnberg *et al.*, 2008; véase también el capítulo 45). La estimulación de receptores $5HT_3$ en el CNS y la periferia contribuyen a los efectos adversos GI que generalmente se limitan a las náuseas, pero pueden incluir diarreas y emesis. Algunos pacientes experimentan aumento de la ansiedad especialmente con las dosis iniciales de los SSRI. Con el tratamiento continuo, algunos pacientes también refieren una disminución en las habilidades intelectuales y la concentración. En general, no hay una relación directa entre las concentraciones séricas de los SSRI y la eficacia terapéutica. Por tanto, los ajustes de dosis se basan más en la evaluación de la respuesta clínica y en el tratamiento de los efectos secundarios.

La supresión repentina de antidepresivos puede precipitar un síndrome de abstinencia (Harvey y Slabbert, 2014). Para los SSRI o SNRI, los síntomas de abstinencia pueden incluir mareos, dolor de cabeza, nerviosismo, náuseas e insomnio. Este síndrome de interrupción parece ser más intenso para paroxetina y venlafaxina debido a sus vidas relativamente cortas y, en el caso de la paroxetina, por la falta de metabolitos activos. Por el contrario, el metabolito activo de la fluoxetina, norfluoxetina, tiene una $t_{1/2}$ (1-2 semanas), tan prolongada que pocos pacientes experimentan síntomas de abstinencia con la interrupción de la fluoxetina.

A diferencia de otros SSRI, la paroxetina se asocia con un mayor riesgo de malformaciones cardíacas congénitas si se administra en el primer trimestre del embarazo (Gadot y Koren, 2015). La venlafaxina también se asocia con un mayor riesgo de complicaciones perinatales.

TABLA 15-4 Potencia de antidepresivos seleccionados en los receptores muscarínicos, histamínicos H_1 y α_1 adrenérgicos

FÁRMACOS	TIPO DE RECEPTOR		
	MUSCARÍNICOS COLINÉRGICOS	HISTAMÍNICOS H_1	α_1 ADRENÉRGICOS
Amirtriptilina	18	1.1	27
Amoxapina	1 000	25	50
Atmoxetina	≥1 000	≥1 000	≥1 000
Bupropión	40 000	6 700	4 550
R,S-Citalopram	1 800	380	1 550
S-Citalopram	1 240	1 970	3 870
Clomipramina	37	31.2	39
Desipramina	196	110	130
Doxepina	83.3	0.24	24
Duloxetina	3 000	2 300	8 300
Fluoxetina	2 000	6 250	5 900
Fluvoxamina	24 000	>100 000	7 700
Imipramina	91	11.0	91
Maprotilina	560	2.0	91
Mirtazapina	670	0.1	500
Nefazodona	11 000	21	25.6
Nortriptilina	149	10	58.8
Paroxetina	108	22 000	>100 000
Protriptilina	25	25	130
Reboxetina	6 700	312	11 900
Sertralina	625	24,000	370
Trazodona	>100 000	345	35.7
Trimipramina	59	0.3	23.8
Venlafaxina	>100 000	>100 000	>100 000

Los valores son potencias determinadas experimentalmente (valores de K_i, nM) para la unión de receptores que contribuyen a efectos secundarios comunes de fármacos antidepresivos utilizados clínicamente: receptores colinérgicos muscarínicos (p. ej., boca seca, retención urinaria, confusión); receptores H_1 (sedación); y receptores α_1 adrenérgicos (hipotensión ortostática, sedación), Leonard y Richelson, 2000.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina

Los SNRI tienen efectos secundarios similares a los de los SSRI, como las náuseas, el estreñimiento, el insomnio, los dolores de cabeza y la disfunción sexual. La formulación de venlafaxina de liberación inmediata puede inducir hipertensión diastólica sostenida (presión arterial diastólica >90 mm Hg en visitas semanales consecutivas) entre el 10 y el 15% de los pacientes con dosis altas; este riesgo se reduce con la presentación de liberación prolongada. Este efecto de venlafaxina no se puede asociar simplemente con la inhibición de NET porque la duloxetina no comparte el efecto secundario.

Antagonistas del receptor de la serotonina

Con respecto a los antagonistas del receptor de la serotonina, los principales efectos secundarios de la mirtazapina, observados en más del 10% de los pacientes son la somnolencia, y el aumento del apetito y del peso. Un efecto secundario poco común de la mirtazapina es la agranulocitosis. El empleo de la trazodona en raras ocasiones está asociado con el priapismo. La nefazodona se retiró voluntariamente del mercado en varios países después de que se asociaron casos raros de insuficiencia hepática con su uso. En Estados Unidos, la nefazodona se comercializa con una advertencia de caja-negra con respecto a la hepatotoxicidad.

Bupropión

Los efectos secundarios típicos asociados con bupropión incluyen ansiedad, taquicardia leve e hipertensión, irritabilidad y temblor. Otros efectos secundarios suelen ser dolor de cabeza, náuseas, boca seca, estreñimiento, supresión del apetito, insomnio y, en raras ocasiones, agresión, impulsividad y agitación. Las convulsiones dependen de la dosis y C_p y, raras veces se presentan dentro del rango de dosis recomendadas. El bupropión debe evitarse en pacientes con trastornos convulsivos, así como en aquellos con bulimia, debido a un mayor riesgo de convulsiones (Horne *et al.*, 1988; Noe *et al.*, 2011). En dosis más altas que la recomendada para la depresión (450 mg/d) el riesgo de ataques convulsivos aumenta significativamente. El uso de formulaciones de liberación prolongada evita el pico de concentración máxima observada después de la dosificación y minimiza la posibilidad de alcanzar niveles de fármaco asociados con un mayor riesgo de convulsiones.

Antidepresivos tricíclicos

Los TCA son antagonistas potentes de los receptores H_1 de histamina y esto contribuye a los efectos sedantes de los TCA (véase tabla 15-4). El antagonismo de los receptores ACh muscarínicos favorece la disminución cognitiva y efectos adversos mediados por el sistema nervioso parasimpático (visión borrosa, boca seca, taquicardia, estreñimiento, dificultad para orinar). Paulatinamente se desarrolla cierta tolerancia a estos efectos anticolinérgicos. El antagonismo de los receptores α_1 adrenérgicos promueve la hipotensión ortostática y la sedación. El aumento de peso es otro efecto secundario de esta clase de antidepresivos.

Los TCA tienen efectos similares a la quinidina en la conducción cardiaca y pueden amenazar la vida con una sobredosis. Se debe evitar el uso de estos en pacientes con enfermedades cardiacas. Al igual que otros medicamentos antidepresivos, los TCA también disminuyen el umbral convulsivo.

Inhibidores de monoaminooxidasa

La crisis hipertensiva generada de las interacciones entre alimentos o medicamentos es una de las toxicidades potencialmente mortales asociadas con el uso de los MAOI (Rapaport, 2007). Los alimentos que contienen tiramina son un factor contribuyente. La MAO_A dentro de la pared intes-

tinal y las MAO_A y MAO_B en el hígado normalmente degradan la tiramina dietética. Cuando se inhibe la MAO_A, la tiramina puede entrar en la circulación sistémica y ser absorbida por las terminaciones nerviosas adrenérgicas, donde causa la liberación de catecolaminas de las vesículas de almacenamiento. Las catecolaminas liberadas estimulan los receptores postsinápticos en la periferia, y acrecientan la presión sanguínea a niveles peligrosos. El uso concomitante de MAOI y otros medicamentos que contienen compuestos simpaticomiméticos también originan una elevación de la presión sanguínea potencialmente peligrosa para la vida. En comparación con la tranilcipromina e isocarboxazida, el parche transdérmico de selegilina (selectivo para MAO_B) es mejor tolerado y más seguro, al igual que los inhibidores reversibles competitivos moclobemida y eprobemida. Otro problema grave y potencialmente mortal con la administración crónica de MAOI es la hepatotoxicidad.

Interacciones con otros fármacos

La mayoría de estos medicamentos son metabolizados por CYP hepáticos, especialmente por el CYP2D6. Por tanto, otros fármacos que son sustratos o inhibidores de CYP2D6 pueden incrementar las concentraciones plasmáticas del fármaco primario. La combinación de otras clases de antidepresivos con los MAOI es desaconsejable y puede conducir al *síndrome serotoninérgico*, que consiste en efectos cognitivos, autonómicos y somáticos debidos al exceso de serotonina. Los síntomas del síndrome serotoninérgico incluyen hipertermia, rigidez muscular, mioclono, temblores, inestabilidad autonómica, confusión, irritabilidad y agitación; y pueden progresar hacia el coma y la muerte.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

La paroxetina y, en menor grado, la fluoxetina son potentes inhibidores de CYP2D6 (Hiemke y Hartter, 2000). Los otros SSRI, fuera de la fluvoxamina, son al menos inhibidores moderados de CYP2D6. Esta inhibición puede contribuir a un aumento desproporcionado de las concentraciones plasmáticas de fármacos metabolizados por CYP2D6 cuando se acrecientan las dosis de estos fármacos. La fluvoxamina inhibe directamente al CYP1A2 y al CYP2C19; la fluoxetina y la fluvoxamina también producen el mismo efecto al CYP3A4. Una interacción importante es el incremento sérico de los TCA que puede observarse durante la administración conjunta de TCA y SSRI.

Los MAOI mejoran los efectos de los SSRI debido a la inhibición del metabolismo de 5HT. La administración conjunta de estos fármacos puede producir ascensos sinérgicos en el 5HT cerebral extracelular, lo que propicia el síndrome serotoninérgico (véase discusión previa). Otros fármacos que pueden inducir el síndrome de serotonina son las anfetaminas sustituidas como MDMA (éxtasis), que liberan directamente 5HT de las terminales nerviosas.

Los SSRI no se deben iniciar hasta al menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un MAOI; esto permite la síntesis de la nueva MAO. Para los SSRI, excepto la fluoxetina, deben transcurrir al menos 14 días antes de comenzar el tratamiento con un MAOI después de finalizado el tratamiento con un SSRI. Debido a que el metabolito activo norfluoxetina tiene una $t_{1/2}$ de 1-2 semanas, deben pasar al menos cinco semanas entre la interrupción de la fluoxetina y el inicio de un MAOI.

Inhibidores de la recaptación de la serotonina-norepinefrina

Si bien se recomienda un periodo de 14 días entre la interrupción del tratamiento con MAOI y el inicio del tratamiento con venlafaxina, se considera seguro un intervalo de siete días. La duloxetina tiene un intervalo similar para la iniciación después de la terapia MAOI; por el contrario, sólo se necesita un periodo de espera de cinco días antes de comenzar el tratamiento con MAOI después de finalizar la duloxetina. El incumplimiento de estos periodos de espera requeridos puede provocar el síndrome serotoninérgico.

Antagonistas del receptor de la serotonina

Es posible que deba reducirse la dosis de trazodona cuando se administra junto con medicamentos que inhiben el CYP3A4. La mirtazapina es metabolizada por los CYP 2D6, 1A2 y 3A4 y puede interactuar con medicamentos que comparten estas vías de CYP, lo que requiere reducciones de dosis mutuas. La trazodona y la nefazodona son inhibidores débiles de la captación de 5HT y no deben administrarse con inhibidores de la MAOI debido al riesgo de aparición del síndrome serotoninérgico.

Bupropión

La ruta principal del metabolismo para bupropión es CYP2B6. El bupropión y su metabolito hidroxibupropión pueden inhibir CYP2D6. El CYP es el responsable del metabolismo de varios SSRI (tabla 15-3), así como de algunos β bloqueadores y el haloperidol, entre otros. Por tanto, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones de bupropión con SSRI y otros fármacos metabolizados por CYP2D6 hasta que la seguridad de la combinación esté firmemente establecida.

Antidepresivos tricíclicos

Los medicamentos que inhiben el CYP2D6 como el bupropión y los SSRI pueden aumentar las exposiciones plasmáticas de los TCA. Los TCA pueden potenciar las acciones de aminas simpaticomiméticas y no deben usarse al mismo tiempo que los IMAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de los IMAO. *Varios fármacos tienen efectos secundarios similares a los TCA, y con el empleo conjunto se corre el riesgo de efectos secundarios* (consúltese la discusión previa en Efectos adversos); aquí se incluyen antipsicóticos como la fenotiazina, antiarrítmicos de tipo 1C y otros fármacos con efectos antimuscarínicos, antihistamínicos y α adrenérgicos.

Inhibidores de la monoaminooxidasa

El síndrome serotoninérgico es la reacción adversa más grave para los IMAO (véase "Efectos adversos"). La causa más común del síndrome de serotonina en pacientes que toman IMAO es la coadministración accidental de un antidepresivo inhibidor de la recaptación de 5HT o triptófano. Otras interacciones medicamentosas graves incluyen aquellas con meperidina y tramadol. Los IMAO también interactúan con simpaticomiméticos tales como pseudoefedrina, fenilefrina, oximetazolina, fenilpropanolamina y anfetamina; éstos se encuentran comúnmente en los medicamentos para el resfriado y la alergia y en los suplementos dietéticos, y deben evitarse en pacientes que consumen IMAO. Asimismo, los pacientes tratados con IMAO deben evitar los alimentos que contienen altos niveles de tiramina: productos de soya, carnes y embutidos secos, frutas secas, cervezas caseras y de barril, vino tinto, alimentos fermentados y encurtidos, y quesos curados (FDA, 2010).

Fármacos ansiolíticos

Los tratamientos primarios para los trastornos relacionados con la ansiedad incluyen los SSRI, SNRI, las benzodiacepinas, la buspirona y los antagonistas β adrenérgicos (Atack, 2003). Los SSRI y la venlafaxina SNRI son bien tolerados con un perfil razonable de efectos secundarios; se distinguen por su actividad antidepresiva documentada y ansiolítica con tratamiento prolongado. Las benzodiacepinas son ansiolíticos efectivos para el tratamiento agudo y prolongado. Su uso genera preocupación debido a su potencial de dependencia y abuso, así como a los efectos negativos sobre la cognición y la memoria. La buspirona, al igual que los SSRI, es efectiva después del tratamiento prolongado. Actúa, al menos en parte, a través del sistema serotoninérgico, donde es un agonista parcial de los receptores 5HT1A. La buspirona también tiene efectos antagónicos en los receptores D_2, pero la relación entre este efecto y sus acciones clínicas es incierta. Los antagonistas β adrenérgicos, particularmente aquellos con una mayor selectividad (p. ej., propranolol y nadolol), se usan ocasionalmente para la ansiedad, miedo para hablar en público; su uso es limitado debido a los efectos secundarios significativos, como la hipotensión.

Los antihistamínicos y los hipnóticos se han probado como ansiolíticos, pero en general no se recomiendan debido a sus perfiles de efectos secundarios y la disponibilidad de medicamentos superiores. La hidroxicina, que produce sedación a corto plazo, se usa en pacientes que no pueden disponer de otros tipos de ansiolíticos (p. ej., aquellos con antecedentes de abuso de fármacos o alcohol en el que se evitarían las benzodiacepinas). El cloro hidrato se ha utilizado para la ansiedad situacional, pero existe un estrecho intervalo de dosis en el que se observan efectos ansiolíticos en ausencia de sedación significativa; por consiguiente, no se recomienda el uso de cloro hidrato.

Consideraciones clínicas con medicamentos ansiolíticos

La elección del tratamiento farmacológico para la ansiedad está dictada por los trastornos específicos relacionados con la ansiedad y la necesidad clínica de efectos ansiolíticos agudos (Millan, 2003). Entre los ansiolíticos comúnmente utilizados sólo las benzodiacepinas y los antagonistas β adrenérgicos resultan efectivos ante eventos agudos. El uso de antagonistas β adrenérgicos generalmente se limita al tratamiento de la ansiedad situacional. Se requiere un tratamiento prolongado con los SSRI, los SNRI y la buspirona para producir y mantener los efectos ansiolíticos. Cuando se desea un efecto ansiolítico inmediato, las benzodiacepinas son el tratamiento ideal.

Las benzodiacepinas como alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, lorazepam y oxazepam, son eficaces en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico y la

ansiedad situacional. Independientemente de sus efectos ansiolíticos, las benzodiacepinas producen efectos sedantes, hipnóticos, anestésicos, anticonvulsivos y relajantes musculares. Además, afectan negativamente el control motor, perjudican el rendimiento cognitivo, la memoria y potencian los efectos de otros sedantes, incluido el alcohol. Los efectos ansiolíticos de esta clase de fármacos están mediados por interacciones alostéricas con el complejo pentamérico de receptor de benzodiacepina-$GABA_A$, en particular, receptores $GABA_A$ que comprenden subunidades α2, α3 y α5 (capítulos 14 y 19). El mecanismo de acción principal de las benzodiacepinas es potenciar los efectos inhibidores del neurotransmisor GABA.

Una preocupación respecto al uso de las benzodiacepinas para el tratamiento de la ansiedad es la dependencia y abuso. Los pacientes con ciertos trastornos de la personalidad o un historial de abuso de fármacos o alcoholismo son particularmente susceptibles. Sin embargo, el riesgo de dependencia debe equilibrarse con la necesidad de tratamiento, porque las benzodiacepinas son efectivas tanto en el tratamiento a corto como a largo plazo de pacientes con episodios de ansiedad sostenidos o recurrentes. Además, la interrupción de las benzodiacepinas, en ausencia de otro tratamiento farmacológico, provoca una acentuada recaída. La abstinencia a las benzodiacepinas después del tratamiento prolongado, particularmente con aquellas de acción rápida, puede incluir un incremento de la ansiedad y las convulsiones. Por esta razón, es importante que la interrupción se lleve a cabo de forma gradual.

Las benzodiacepinas causan diversos efectos adversos como sedación, alteraciones leves de la memoria, disminución del estado de alerta y un tiempo de reacción más lento (lo que puede ocasionar accidentes). Los problemas de memoria pueden incluir déficits visoespaciales, pero se manifestarán clínicamente de diversas maneras incluida la dificultad para encontrar palabras. Ocasionalmente pueden ocurrir reacciones paradójicas con su empleo como el incremento de la ansiedad que a veces suele convertirse en ataques de pánico. Otras reacciones patológicas pueden incluir irritabilidad, agresión o desinhibición del comportamiento. También pueden acontecer reacciones amnésicas (es decir, pérdida de memoria durante periodos particulares). Las benzodiacepinas no deben ser usadas por mujeres embarazadas; ha habido informes raros de defectos craneofaciales. Además, cuando se ingieren antes del parto, pueden causar sedación en el neonato y abstinencia prolongada. En los ancianos, las benzodiacepinas aumentan el riesgo de caídas y deben usarse con precaución. Estos medicamentos son más seguros que los sedantes hipnóticos clásicos en la sobredosis y generalmente son fatales sólo si se combinan con otros depresores del CNS.

Las benzodiacepinas tienen cierto potencial de abuso, aunque es considerablemente inferior a la de otros agentes hipnóticos-sedantes clásicos. Cuando ocurre, por lo general se trata de un patrón de abuso múltiple, frecuentemente relacionado con intentos fallidos de controlar la ansiedad.

La tolerancia a los efectos ansiolíticos se desarrolla con el uso prolongado lo que promueve que algunos pacientes aumenten la dosis de benzodiacepinas con el tiempo. De ahí que las benzodiacepinas deberían usarse durante cortos periodos junto con otros medicamentos (p. ej., los SSRI) o en psicoterapias basadas en la evidencia (p. ej., terapia cognitivo-conductual para trastornos de ansiedad).

Los SSRI y la venlafaxina SNRI son tratamientos de primera línea para la mayoría de los tipos de trastornos de ansiedad, excepto cuando se desea un efecto farmacológico agudo. La fluvoxamina está aprobada sólo para el trastorno obsesivo compulsivo. Tanto sus acciones antidepresivas como los efectos ansiolíticos, se manifiestan después de un tratamiento prolongado. Otro de los medicamentos con acciones sobre la neurotransmisión serotoninérgica serían trazodona, nefazodona y mirtazapina, que también se usan en el tratamiento de los trastornos de ansiedad. Los detalles con respecto a la farmacología de estas clases se presentaron anteriormente en este capítulo.

Tanto los SSRI como los SNRI son beneficiosos en afecciones de la ansiedad; específicas como el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias sociales, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno de pánico. Estos efectos parecen estar relacionados con la capacidad de la serotonina para regular la actividad de las estructuras cerebrales como: la amígdala y el *locus* cerúleo, que se cree que están involucradas en la génesis de la ansiedad. Curiosamente, los SSRI y los SNRI a menudo producirán incremento de la ansiedad a corto plazo, que se disipará con el tiempo. Sin embargo, muchos pacientes con trastornos de ansiedad requerirán dosis que son aproximadamente las mismas que las requeridas para el tratamiento de la depresión. Los pacientes ansiosos parecen ser particularmente propensos a reacciones graves de interrupción con ciertos medicamentos como la venlafaxina y la paroxetina, por lo que se requiere una lenta reducción.

La buspirona se usa en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada (Goodman, 2004). Al igual que los SSRI, la buspirona requiere un uso prolongado para obtener una respuesta terapéutica efectiva. Además, la buspirona al igual que los SSRI, carece de muchos de los otros efectos farmacológicos de las benzodiacepinas: no es un anticonvulsivo, relajante muscular o sedante, y no afecta el rendimiento psicomotor ni provoca dependencia. La buspirona es principalmente efectiva en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada, pero no para otros trastornos de ansiedad. Los pacientes con trastorno de pánico a menudo notan una intensificación de la ansiedad aguda después del inicio del tratamiento con buspirona; esto puede ser debido a que la buspirona causa un crecimiento de las tasas de activación del *locus* cerúleo que se cree que es la base de la fisiopatología del trastorno de pánico.

***Agradecimientos**: Ross J. Baldessarini contribuyó con este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *trastornos de depresión y ansiedad*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina		
Citalopram Escitalopram Fluoxetina Fluvoxamina Paroxetina Sertralina Vilazodona	• Trastornos de ansiedad y depresión • Trastorno obsesivo-compulsivo, PTSD • SERT selectivo, poco efecto en NET • Vilazodona también actúa como agonista parcial $5HT_{1A}$	• Algunos efectos secundarios incluyen trastornos gastrointestinales • Puede causar disfunciones sexuales • Incrementa el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas • Síndrome de serotonina con MAOI • Algunas interacciones CYP • Vilazodona no se asocia con disfunciones sexuales o ganancia de peso corporal
Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina		
Venlafaxina Desvenlafaxina Duloxetina Milnaciprán Levomilnaciprán	• Ansiedad y depresión, ADHD, autismo, fibromialgia, PTSD, síntomas de menopausia • Inhibidores de SERT y NET	• Algunos efectos secundarios incluyen náuseas y vértigo • Incrementa el riesgo de pensamiento y comportamiento suicidas • Puede causar disfunción sexual • Duloxetina y milnaciprán están contraindicados en el glaucoma de ángulo abierto o ángulo cerrado no controlado

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *trastornos de depresión y ansiedad (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Antidepresivos tricíclicos		
Amitriptilina Clomipramina Doxepina Imipramina Trimipramina Nortriptilina Maprotilina Protriptilina Desipramina Amoxapina	• Bloqueo de receptores SERT, NET, α_1, H_1 y M_1. • Depresión mayor	• Generalmente reemplazado por antidepresivos más nuevos, con menos efectos secundarios • Numerosos efectos secundarios: hipertensión ortostática, ganancia de peso corporal, trastornos gastrointestinales, disfunción sexual, convulsiones, latidos cardiacos irregulares • No debe usarse dentro de los 14 días posteriores a la toma de MAOI • Pensamientos o comportamiento suicidas
Antipsicóticos atípicos		
Aripiprazol Brexpiprazol Lurasidona Olanzapina Quetiapina Risperidona	• Depresión mayor resistente y trastornos psicóticos • Esquizofrenia • Depresión bipolar	• Véase Capítulo 16 para más detalles • Síndrome metabólico e incremento del peso corporal
Inhibidores de monoamino oxidasas		
Isocarboxazida Fenelzina Selegilina Tranilcipromina	• Inhibir MAO_A y MAO_B para prevenir el colapso de NE, DA y 5HT • Trastorno de depresión mayor resistente a otros antidepresivos	• Muchos efectos secundarios, que incluyen aumento del peso corporal y disfunción sexual; reemplazado por antidepresivos más nuevos • Pensamientos suicidas • Eliminación lenta • Puede causar crisis de hipertensión si se toma con alimentos/bebidas que contienen tiramina • La selegilina a dosis más bajas es selectiva para MAO_B (que se encuentra en las neuronas serotoninérgicas) • Selegilina, como parche transdérmico, está aprobado para el tratamiento de la depresión
Antidepresivos atípicos		
Bupropión Trazodona Nefazodona Mirtazapina Mianserina (no se comercializa en Estados Unidos) Vortioxetina	• Depresión • Dejar de fumar (bupropión) • Insomnio (dosis bajas de trazodona)	• Bupropión es un inhibidor de DAT utilizado para ayudar a dejar de fumar; sin efecto secundario de ganancia de peso • Mirtazapina, trazodona y nefazodona son antagonistas del receptor $5HT_2$ • Mirtazapina y trazodona pueden causar somnolencia y deben tomarse antes de acostarse • Riesgo de insuficiencia hepática con nefazodona • Vortioxetina: inhibidor de SERT, agonista de $5HT_{1A}$ y antagonista de $5HT_3$ • Pensamientos o comportamiento suicida • No usar dentro de los 14 días de tomar MAOI

Bibliografía

Abdallah CG, *et al*. Ketamine as a promising prototype for a new generation of rapid-acting antidepressants. *Ann N Y Acad Sci* **2015**;*1344*:66–77.

Andrews JM, Nemeroff CB. Contemporary management of depression. *Am J Med* **1994**;*97*:24S–32S.

Atack JR. Anxioselective compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord* **2003**;*2*:213–232.

Bang-Andersen B, *et al*. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenyl-sulfanyl) phenyl]piperazine (Lu AA21004): a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem* **2011**;*54*:3206–3221.

Benmansour S, *et al*. Effects of chronic antidepressant treatments on serotonin transporter function, density, and mRNA level. *J Neurosci* **1999**;*19*:10494–10501.

Brockmöller J, *et al*. Pharmacokinetics of mirtazapine: enantioselective effects of the CYP2D6 ultra rapid metabolizer genotype and correlation with adverse effects. *Clin Pharmacol Ther* **2007**;*81*:699–707.

Cannon TD, Keller MC. Endophenotypes in the genetic analyses of mental disorders. *Annu Rev Clin Psychol* **2006**;*2*:267–290.

Carroll FI, *et al.* Bupropion and bupropion analogs as treatments for CNS disorders. *Adv Pharmacol* **2014**;*69*:177–216.

Chen YW, Dilsaver SC. Lifetime rates of suicide attempts among subjects with bipolar and unipolar disorders relative to subjects with other axis I disorders. *Biol Psychiatry* **1996**;*39*:896–899.

Clayton AH, *et al*. Antidepressants and sexual dysfunction: mechanisms and clinical implications. *Postgrad Med* **2014**;*126*:91–99.

Cryan JF, Holmes, A. The ascent of mouse: advances in modelling human depression and anxiety. *Nat Rev* **2005**;*4*:775–790.

Decloedt EH, Stein DJ. Current trends in drug treatment of obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2010**;*6*:233–242.

Delgado PL, *et al*. Rapid serotonin depletion as a provocative challenge test for patients with major depression: relevance to antidepressant action and the neurobiology of depression. *Psychopharmacol Bull* **1991**;*27*:321–330.

Dubovsky SL. The usefulness of genotyping cytochrome P450 enzymes in the treatment of depression. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2015**;*11*:369–379.

Duman CH, Duman RS. Spine synapse remodeling in the pathophysiology and treatment of depression. *Neurosci Lett* **2015**;*601*:20–29.

Entsuah AR, *et al*. Response and remission rates in different subpopulations with major depressive disorder administered venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, or placebo. *J Clin Psychiatry* **2001**;*62*:869–877.

FDA. Avoid food-drug interactions. Publication no. (FDA) CDER 10-1933, **2010**, pp. 21–22. Available at: http://www.fda.gov/drugs. Accessed March 17, 2016.

Finberg JP. Update on the pharmacology of selective inhibitors of MAO-A and MAO-B: focus on modulation of CNS monoamine neurotransmitter release. *Pharmacol Ther* **2014**;*143*:133–152.

Finnerup NB, *et al*. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* **2015**;*14*:162–173.

Foley KF, *et al*. Bupropion: pharmacology and therapeutic applications. *Expert Rev Neurother.* **2006**;*6*:1249–1265.
Frazer A. Pharmacology of antidepressants. *J Clin Psychopharmacol* **1997**;*17*(suppl 1):2S–18S.
Fujita M, *et al*. Downregulation of brain phosphodiesterase type IV measured with 11C-(R)-rolipram positron emission tomography in major depressive disorder. *Biol Psychiatry* **2012**;*72*:548–554.
Gadot Y, Koren G. The use of antidepressants in pregnancy: focus on maternal risks. *J Obstet Gynaecol Can* **2015**;*37*:56–63.
Gibbons RD, *et al*. Early evidence on the effects of regulators' suicidality warnings on SSRI prescriptions and suicide in children and adolescents. *Am J Psychiatry*. **2007**;*164*:1356–1363.
Gijsman HJ, *et al.* Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* **2004**;*161*: 1537–1547.
Gobbi G, *et al*. Neurochemical and psychotropic effects of bupropion in healthy male subjects. *J Clin Psychopharmacol* **2003**;*23*:233–239.
Goldberg JF, Truman CJ. Antidepressant-induced mania: an overview of current controversies. *Bipolar Disord* **2003**;*5*:407–420.
Goodman WK. Selecting pharmacotherapy for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* **2004**; *65*(suppl 13):8–13.
Harvey BH, Slabbert FN. New insights on the antidepressant discontinuation syndrome. *Hum Psychopharmacol* **2014**;*29*:503–516.
Heninger GR, *et al*. The revised monoamine theory of depression: a modulatory role for monoamines, based on new findings from monoamine depletion experiments in humans. *Pharmacopsychiatry* **1996**;*29*:2–11.
Hiemke C, Hartter S. Pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacol Ther* **2000**;*85*:11–28.
Hillhouse TM, Porter JH. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol* **2015**;*23*:1–21.
Hollister LE. Current antidepressant drugs: their clinical use. *Drugs.* **1981**;*22*:129–152.
Horne RL, *et al*. Treatment of bulimia with bupropion: a multicenter controlled trial. *J Clin Psychiatry* **1988**;*49*:262–266.
Isacsson G, Rich CL. Antidepressant drugs and the risk of suicide in children and adolescents. *Paediatr Drugs* **2014**;*16*:115–122.
Jarema M. Atypical antipsychotics in the treatment of mood disorders. *Curr Opin Psychiatry* **2007**;*20*:23–29.
Johansson R, *et al*. Depression, anxiety and their comorbidity in the Swedish general population: point prevalence and the effect on health-related quality of life. *Peer J.* **2013**; 1:e98. doi:10.7717/peerj.98. Accessed March 16, 2016.
Katz MM, *et al*. Onset and early behavioral effects of pharmacologically different antidepressants and placebo in depression. *Neuropsychopharmacology* **2004**;*29*:566–579.
Kessler RC, *et al*. Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* **1994**;*51*:8–19.
Leonard BE, Richelson E. Synaptic effects of anitdepressants. In: Buckley PF, Waddington JL (eds.). *Schizophrenia and Mood Disorders: The New Drug Therapies in Clinical Practice*. Boston: Butterworth-Heinemann; **2000**. p. 67–84.
Licznerski P, Duman RS. Remodeling of axo-spinous synapses in the pathophysiology and treatment of depression. *Neuroscience* **2013**;*251*:33–50.
Lin E, Lane HY. Genome-wide association studies in pharmacogenomics of antidepressants. *Pharmacogenomics* **2015**;*6*:555–566.
Livingston MG, Livingston HM. Monoamine oxidase inhibitors. An update on drug interactions. *Drug Saf* **1996**;*14*:219–227.
Mann JJ, *et al*. ACNP Task Force report on SSRIs and suicidal behavior in youth. *Neuropsychopharmacology* **2006**;*31*:473–492.
Mauri MC, *et al*. Pharmacokinetics of antidepressants in patients with hepatic impairment. *Clin Pharmacokinet* **2014**;*53*:1069–1081.
Millan MJ. The neurobiology and control of anxious states. *Prog Neurobiol* **2003**;*70*:83–244.
Millan MJ. Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application. *Pharmacol Ther* **2006**;*110*:135–370.
Nestler EJ, *et al*. *Molecular Neuropharmacology*. 3ª ed. New York: McGraw-Hill; **2015**.
Noe KH, *et al*. Treatment of depression in patients with epilepsy. *Curr Treat Options Neurol* **2011**;*13*:371–379.
Nurnberg HG. Managing treatment-emergent sexual dysfunction associated with serotonergic antidepressants: before and after sildenafil. *J Psychiatr Pract* **2001**;*7*:92–108.
Nurnberg HG, *et al*. Sildenafil treatment of women with antidepressant associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA* **2008**;*300*: 395–404.
O'Donnell JM, Zhang HT. Antidepressant effects of inhibitors of cAMP phosphodiesterase (PDE4). *Trends Pharmacol Sci* **2004**;*25*:158–163.
Owens MJ, *et al.* Neurotransmitter receptor and transporter binding profile of antidepressants and their metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* **1997**;*283*: 1305–1322.
Pascual-Brazo J, *et al*. Neurogenesis as a new target for the development of antidepressant drugs. *Curr Pharm Des* **2014**;*20*:3763–3775.
Probst-Schendzielorz K, *et al*. Effect of cytochrome P450 polymorphism on the action and metabolism of selective serotonin reuptake inhibitors. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2015**;*11*:1219–1232.
Rapaport MH. Dietary restrictions and drug interactions with monoamine oxidase inhibitors: the state of the art. *J Clin Psychiatry* **2007**;*68*(suppl 8):42–46.
Rudorfer MV, Potter WZ. Metabolism of tricyclic antidepressants. *Cell Mol Neurobiol* **1999**;*19*:373–409.
Rush AJ, *et al*. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* **2006**;*163*:1905–1917.
Santarelli L, *et al*. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science* **2003**;*301*:805–809.
Schmidt HD, Duman RS. The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol* **2007**;*18*:391–418.
Shelton RC. Cellular mechanisms in the vulnerability to depression and response to antidepressants. *Psychiatr Clin North Am* **2000**;*23*:713–729.
Shelton RC, Lester N. SSRIs and newer antidepressants. In: Stein DJ, Kupfer DJ, Schatzburg AF (eds.). APA Textbook of Mood Disorders. APA Press, Washington, DC. **2006**; Chapter 16.
Suominen KH, *et al*. Inadequate treatment for major depression both before and after attempted suicide. *Am J Psychiatry* **1998**;*155*:1778–1780.
Thronson LR, Pagalilauan GL. Psychopharmacology. *Med Clin North Am* **2014**;*98*:927–958.
Vaswani M, *et al*. Role of selective serotonin reuptake inhibitors in psychiatric disorders: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **2003**;*27*:85–102.
Xu Y, *et al*. Animal models of depression and neuroplasticity: assessing drug action in relation to behavior and neurogenesis. *Methods Mol Biol* **2012**;*829*:103–124.
Zhao Z, *et al*. Association of changes in norepinephrine and serotonin transporter expression with the long-term behavioral effects of antidepressant drugs. *Neuropsychopharmacology* **2009**;*34*:1467–1481.

Capítulo 16

Farmacoterapia de la psicosis y la manía

Jonathan M. Meyer

TRATAMIENTO DE LA PSICOSIS

- La hipótesis de la dopamina
- Revisión de la fisiopatología relevante
- Revisión de la patología de la psicosis y los objetivos generales de la farmacoterapia
- Tratamiento a corto plazo
- Tratamiento a largo plazo
- Farmacología de los agentes antipsicóticos
- Otros usos terapéuticos
- Efectos adversos e interacciones medicamentosas
- Medicamentos principales disponibles en la guía

TRATAMIENTO DE LA MANÍA

- Propiedades farmacológicas de agentes para la manía
- Litio

RESUMEN CLÍNICO: TRATAMIENTO DE LA MANÍA

Tratamiento de la psicosis

La psicosis es un síntoma de enfermedades mentales caracterizadas por una sensación de realidad distorsionada o inexistente. Los trastornos psicóticos tienen diferentes etiologías, cada uno de los cuales exige un enfoque de tratamiento único. Los trastornos psicóticos comunes incluyen trastornos del estado de ánimo (depresión mayor o manía) con características psicóticas, psicosis inducida por sustancias, demencia con características psicóticas, delirio con características psicóticas, trastorno psicótico breve, trastorno delirante, trastorno esquizoafectivo y esquizofrenia. La esquizofrenia tiene una prevalencia mundial del 1% y se considera el trastorno prototípico para comprender la fenomenología de la psicosis y el impacto del tratamiento antipsicótico, pero los pacientes con esquizofrenia exhiben características que se extienden más allá de las que se ven en otras enfermedades psicóticas. Las alucinaciones, los delirios, el habla desorganizada y el comportamiento desorganizado o agitado son síntomas psicóticos que se encuentran individualmente, y algunas veces juntos, en todos los trastornos psicóticos y son típicamente receptivos a la farmacoterapia. Además de los *síntomas positivos*, los pacientes con esquizofrenia también sufren de *síntomas negativos* (apatía, abulia, alogia) y *déficits cognitivos*, siendo este último el aspecto más discapacitante del trastorno (Young y Geyer, 2015).

La hipótesis de la dopamina

Las síntesis de la clorpromazina (1950) y el haloperidol (1958) permitieron a Carlsson deducir que el antagonismo del receptor DA postsináptico era su mecanismo común. El descubrimiento de Carlsson informó el desarrollo de numerosos fármacos antipsicóticos *típicos* o de primera generación que se descubrió que actúan específicamente en los receptores D_2 (Seeman, 2013). El descubrimiento de las características clínicas únicas de la clozapina y el perfil de unión estimularon el desarrollo de antipsicóticos de segunda generación que antagonizan poderosamente el receptor $5HT_{2A}$ mientras posee menos afinidad por los receptores D_2 que los agentes antipsicóticos típicos, dando como resultado una eficacia antipsicótica con menor potencial de efectos secundarios extrapiramidales. La investigación posterior condujo al desarrollo de agentes con propiedades agonistas parciales D_2 que actúan como moduladores de la neurotransmisión dopaminérgica (Meyer y Leckband, 2013).

El modelo DA de acción antipsicótica tiene limitaciones: no explica los efectos psicotomiméticos del LSD (p. ej., un potente agonista del receptor $5HT_{2A}$) o los efectos de fenciclidina y ketamina, antagonistas del receptor de glutamato NMDA. Sin embargo, la fenciclidina y la ketamina actúan indirectamente para estimular la disponibilidad de DA al disminuir la inhibición tónica mediada por glutamato de la liberación de DA en la vía DA mesolímbica (Howes *et al.*, 2015). La exploración de los mecanismos antipsicóticos no dopaminérgicos condujo a la aprobación de pimavanserina, un potente agonista inverso $5HT_{2A}$ para el tratamiento de la psicosis de la enfermedad de Parkinson (PDP, *Parkinson disease psychosis*). Ensayos de fase 3 de moduladores de glutamato no han tenido éxito a excepción de pimavanserina, todos los agentes antipsicóticos aprobados comparten un mecanismo de acción común: modulación directa de la actividad del receptor D_2 (figura 16-1).

Mecanismo de acción de los receptores D_2

Los receptores de dopamina D_2 comparten propiedades comunes con los receptores D_3 y D_4 en que cada uno está relacionado con la proteína G inhibitoria G_i y la estimulación del receptor da como resultado una producción de AMP cíclico disminuida y, por tanto, una reducción del AMP cíclico intracelular (figura 16-1), mientras que los agonistas de los receptores D_1 y D_5 estimulan la ruta del AMP cíclico de adenosil ciclasa G_s (Seeman, 2013). Las acciones antipsicóticas en los receptores D_2 también están mediadas a través de la proteína no G, particularmente a través de la modulación de la actividad de GSK-3β a través de un complejo de señalización β-arrestin-2/PKB/PP2A (véase capítulo 3). Los antipsicóticos atípicos antagonizan las interacciones receptor D_2/β-arrestin-2 más que la señalización dependiente de la proteína G, pero los antipsicóticos típicos inhiben ambas vías con una eficacia similar (Urs *et al.*, 2012).

Revisión de la fisiopatología relevante

No toda la psicosis es esquizofrenia, y la fisiopatología relevante para el tratamiento eficaz de la esquizofrenia puede no aplicarse a otros trastornos psicóticos. La efectividad de los antagonistas de dopamina D_2 para los síntomas positivos de la psicosis observada en la mayoría de los trastornos psicóticos sugiere una etiología común relacionada con la neurotransmisión dopaminérgica excesiva en la vía DA mesolímbica (es decir, el estriato asociativo) (Kuepper *et al.*, 2012).

Delirio, demencia y psicosis en la enfermedad de Parkinson

Las psicosis relacionadas con el delirio y la demencia, particularmente la demencia del tipo Alzheimer, pueden compartir una etiología común: deficiencia en neurotransmisión colinérgica muscarínica debido a medicamentos, pérdida neuronal relacionada con la edad o la enfermedad (Koppel y Greenwald, 2014; Salahudeen *et al.*, 2014). El delirio puede tener precipitantes además de medicamentos, como infección, desequilibrio electrolítico, trastorno metabólico, todos los cuales requieren un tratamiento específico, además de la eliminación de medicamentos anticolinérgicos (Khan *et al.*, 2012). El desarrollo de PDP se debe a la pérdida asociada de cuerpos de Lewy de serotonina de las neuronas de rata y a la posterior regulación positiva de los receptores $5HT_{2A}$ corticales. El tratamiento específico para PDP es pimavanserina, un agonista inverso $5HT_{2A}$ selectivo desprovisto de actividad del receptor DA (Cummings *et al.*, 2014).

Esquizofrenia

La esquizofrenia es un trastorno del neurodesarrollo con una genética compleja y una fisiopatología incompletamente entendida. Además de las exposiciones ambientales como infecciones del feto del segundo trimestre o trastornos nutricionales, complicaciones en el parto y abuso de sustancias en la adolescencia tardía o en la adultez temprana, más de 150 genes parecen contribuir al riesgo de esquizofrenia. Los implicados son los genes que regulan la migración neuronal, la sinaptogénesis, la adhe-

Abreviaturas

ACEI: (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
AUC: (*area under the curve*) Área debajo de la curva
CBC: (*complete blood cell count*) Conteo completo de células sanguíneas
COX-2: (*cyclooxygenase 2*) Ciclooxigenasa 2
CV: (*cardiovascular*) Cardiovascular
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAAO: (*D-amino acid oxidase*) D-aminoácido oxidasa
DAT: (*DA transporter*) Transportador DA
DM: (*diabetes mellitus*) Diabetes mellitus
ECG: (*electrocardiogram*) Electrocardiograma
eGFR: (*estimated glomerular filtration rate*) Tasa estimada de filtración glomerular
EM: (*extensive metabolizer*) Metabolizador extenso
ENaC: (*epithelial sodium channel*) Canal de sodio epitelial
EPS: (*extrapyramidal symptom*) Síntoma extrapiramidal
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
G-CSF: (*granulocyte colony-stimulating factor*) Factor estimulante de colonias de granulocitos
GFR: (*glomerular filtration rate*) Tasa de filtración glomerular
GlyT: (*glycine transporter*) Transportador de glicina
GSK: (*glycogen synthase kinase*) Glucógeno sintasa cinasa
5HT: (*serotonin*) Serotonina
Ikr: (*inwardly rectifying K+ channels*) Rectificando por dentro los conductos de K+
IM: (*intramuscular*) Intramuscular
LAI: (*long-acting injectable*) Inyectable de acción prolongada
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
mGlu: (*metabotropic glutamate*) Glutamato metabotrópico
NDI: (*nephrogenic diabetes insipidus*) Diabetes insípida nefrogénica
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
NMS: (*neuroleptic malignant syndrome*) Síndrome neuroléptico maligno
ODT: (*oral dissolving tablet*) Tableta de disolución oral
PDP: (*Parkinson disease psychosis*) Psicosis de la enfermedad de Parkinson
PET: (*positron emission tomography*) Tomografía por emisión de positrones
PGP: (*P-glycoprotein*) P-glucoproteína
PK_: (*protein kinase _, as in PKA, PKC*) Proteína cinasa _, como en PKA, PKC
PP2A: (*protein phosphatase 2A*) Proteína fosfatasa 2A
SCD: (*sudden cardiac death*) Muerte súbita cardiaca
SNC: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
T_4: (*levorotatory thyroxine*) Tiroxina levorrotatoria
TD: (*tardive dyskinesia*) Discinesia tardía
TEC: (*electroconvulsive therapy*) Terapia electroconvulsiva
TH: (*tyrosine hydroxylase*) Tirosina hidroxilasa
TSH: (*thyrotropin [previously thyroid-stimulating hormone]*) Tirotropina (anteriormente hormona estimulante de la tiroides)
VMAT2: (*vesicular monoamine transporter 2*) Transportador de monoaminas vesiculares 2

sión celular y el crecimiento de neuritas (*neurregulina 1, alterada en equizofrenia-1*); disponibilidad de DA sináptica (*polimorfismo Valt[108/158]Met de la catecol-O-metiltransferasa)*, que aumenta el catabolismo DA; glutamato y neurotransmisión DA (*proteína de unión a la distrobrevina 1 o disbindina*); y actividad nicotínica (*polimorfismos del receptor α7*) (Escudero y Johnstone, 2014). Los pacientes con esquizofrenia también tienen tasas aumentadas de microduplicaciones de DNA en todo el genoma, denominadas *variantes de número de copias* y cambios *epigenéticos*, que incluyen alteraciones en los patrones de metilación del DNA en varias regiones cerebrales (Gavin y Floreani, 2014). Esta variabilidad genética es consistente con la heterogeneidad de la enfermedad clínica y sugiere que es improbable que un mecanismo específico represente grandes cantidades de riesgo de la enfermedad.

Revisión de la patología de la psicosis y los objetivos generales de la farmacoterapia

Común a todos los trastornos psicóticos son los síntomas positivos, que pueden incluir el comportamiento alucinatorio, el pensamiento perturbado y el descontrol conductual. Común a los tratamientos efectivos de la esquizofrenia es un impacto en la neurotransmisión dopaminérgica (figura 16-1).

Tratamiento antipsicótico a corto plazo

Para muchos trastornos psicóticos, los síntomas son transitorios y los medicamentos antipsicóticos sólo se administran durante y poco después de los periodos de la exacerbación de los síntomas. Los pacientes con delirio, demencia, trastorno depresivo mayor o manía con características psicóticas, psicosis inducidas por sustancias y trastorno psicótico breve generalmente recibirán tratamiento antipsicótico a corto plazo que se suspenderá después de la resolución de los síntomas psicóticos, aunque la duración puede variar considerablemente según la etiología. Los pacientes bipolares en particular pueden tener un tratamiento antipsicótico extendido durante varios meses después de la resolución de la manía y la psicosis debido a que los medicamentos antipsicóticos son efectivos para reducir la recaída de la manía. Los síntomas psicóticos crónicos en pacientes con demencia también pueden ser susceptible a la terapia con medicamentos, pero los beneficios potenciales deben ser equilibrados con el riesgo documentado de mortalidad y eventos cerebrovascular asociados con el uso de medicamentos antipsicóticos en esta población de pacientes (Maust *et al*., 2015).

Tratamiento antipsicótico a largo plazo

El trastorno delirante, la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo y el PDP son enfermedades crónicas que requieren tratamiento antipsicótico a largo plazo. Para la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo en particular, el objetivo del tratamiento antipsicótico es maximizar la recuperación funcional disminuyendo la intensidad de los síntomas positivos y su influencia conductual y posiblemente mejorando los síntomas negativos y remediando la disfunción cognitiva, aunque el impacto en los dos últimos dominios de síntomas es modesto en el mejor de los casos. El tratamiento antipsicótico continuo reduce las tasas de recaída a un año del 80% entre los pacientes no medicados a aproximadamente 15% (Zipursky *et al*., 2014). La mala adherencia al tratamiento antipsicótico aumenta el riesgo de recaída y, a menudo, está relacionado con eventos adversos de medicamentos, disfunción cognitiva, uso de sustancias y conocimiento limitado de la enfermedad (Remington *et al*., 2014).

Independientemente de la patología subyacente, el objetivo inmediato del tratamiento antipsicótico es una disminución de los síntomas agudos que inducen la angustia del paciente, particularmente los síntomas de comportamiento (p. ej., hostilidad, agitación) que pueden representar un peligro para el paciente u otros. La dosificación, la vía de administración y la elección del antipsicótico dependen del estado de la enfermedad subyacente, la agudeza clínica, las interacciones medicamentosas con medicamentos concomitantes, y la sensibilidad del paciente a los efectos adversos a corto o largo plazo. Con la excepción de la pimavanserina para PDP y la eficacia superior de la clozapina en la esquizofrenia refractaria al tratamiento, ni la presentación clínica ni los biomarcadores predicen la probabilidad de respuesta a una clase o agente antipsicótico específico. Como resultado, evitar los efectos adversos basados en las características del paciente y del fármaco y la explotación de ciertas propiedades de la medicación (p. ej., sedación relacionada con histamina H1 o antagonismo muscarínico) son los principales determinantes para elegir la terapia antipsicótica inicial (Leucht *et al*., 2013).

Tratamiento a corto plazo

Delirio, demencia y psicosis en la enfermedad de Parkinson

Los síntomas psicóticos de delirio o demencia generalmente se tratan con dosis bajas de medicación, aunque las dosis pueden tener que repetirse a intervalos frecuentes inicialmente para lograr un control conductual adecuado. A pesar del uso clínico generalizado, ningún antipsicótico ha recibido aprobación para la psicosis relacionada con la demencia. Además, todas las drogas antipsicóticas tienen advertencias de que pueden aumentar la mortalidad en este escenario (Maust *et al*., 2015). Debido a que los efectos anticolinérgicos de los medicamentos pueden empeorar el delirio y la demencia, los fármacos antipsicóticos típicos de alta potencia (p. ej., haloperidol) o los agentes antipsicóticos atípicos con propiedades antimuscarínicas limitadas (p. ej., risperidona) son a menudo los fármacos preferidos (Khan *et al*., 2012).

Las dosis para pacientes con demencia son un cuarto de las dosis de esquizofrenia en adultos (p. ej., risperidona 0.5-1.5 mg/d), como EPS, ortostasis y sedación son particularmente problemáticos en esta población

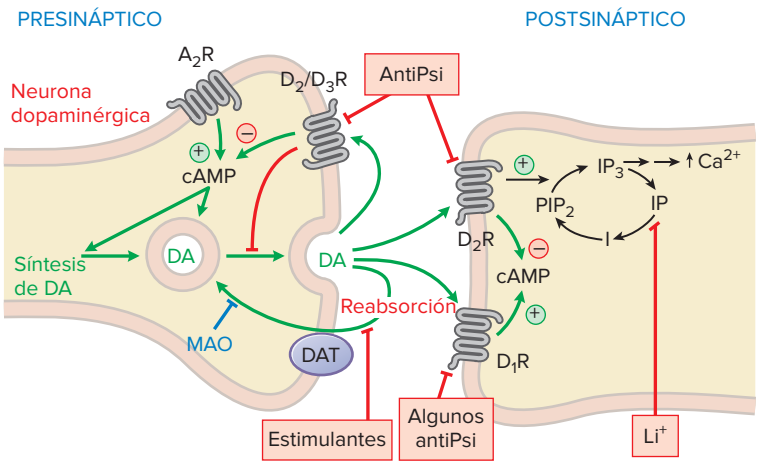


Figura 16-1 *Sitios de acción de agentes antipsicóticos y Li⁺.* Después de la liberación exocitótica, DA interactúa con los receptores postsinápticos (R) de los tipos D_1 y D_2 y los autorreceptores presinápticos D_2 y D_3. La terminación de la acción DA se produce principalmente mediante el transporte activo de DA en terminales presinápticas a través de la DAT, con deaminación secundaria por MAO mitocondrial. La estimulación de los receptores D_1 postsinápticos activa la vía G_s-adenilil ciclasa-cAMP. Los receptores D_2 se acoplan a través de G_i para inhibir la adenilil ciclasa y a través de G_q para activar la ruta PLC-IP3-Ca^{2+}. La activación de la vía G_i también puede activar los canales K^+, lo que lleva a la hiperpolarización. Li^+ inhibe la degradación de IP y por tanto aumenta su acumulación y secuelas (movilización de Ca^{2+}, activación de PKC, agotamiento celular). Li^+ también puede alterar la liberación de neurotransmisores por una variedad de mecanismos putativos (véase texto). Los autorreceptores similares a D_2 suprimen la síntesis de DA al disminuir la fosforilación de la TH limitante de la velocidad y al limitar la liberación de DA. En contraste, los A_2R presinápticos activan la ruta adenilil ciclasa-cAMP-PKA y de ahí la actividad TH. Todos los agentes antipsicóticos actúan en receptores D_2 y autorreceptores; algunos también bloquean los receptores D_1 (tabla 16-2). Los agentes estimulantes inhiben la reabsorción de DA por DAT, prolongando así el tiempo de permanencia de la DA sináptica. Inicialmente en el tratamiento antipsicótico, las neuronas DA liberan más DA, pero después de un tratamiento repetido, entran en un estado de inactivación por despolarización fisiológica, con producción y liberación de DA disminuidas, además del bloqueo continuado del receptor, ⊣ inhibición o bloqueo; ⊕: elevación de la actividad; ⊖: reducción de actividad; cAMP: AMP cíclico; IP: fosfato de inositol; IP3: 1,4,5-trisfosfato de inositol; PIP2: fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato.

de pacientes (capítulo 18). En la psicosis aguda, los beneficios antipsicóticos significativos generalmente se observan dentro de los 60-120 minutos posteriores a la administración del fármaco. Los pacientes delirantes o con demencia pueden ser reacios o incapaces de tragar tabletas, pero las preparaciones ODT o las formas concentradas líquidas están disponibles. La administración intramuscular de ziprasidona u olanzapina representa una opción para tratar pacientes agitados y mínimamente cooperativos y presenta menos riesgo de parkinsonismo inducido por fármacos que el haloperidol. Una forma inhalada de 10 mg de loxapina está disponible en Estados Unidos, con una mediana $T_{máx}$ de menos de 2 min. Después de una distribución rápida, los niveles caen un 75% durante los siguientes 10 minutos y luego siguen una cinética típica con una $t_{1/2}$ de 7.6 h. La loxapina inhalada sólo se puede administrar en instalaciones de atención médica que pueden proporcionar un manejo avanzado de la vía aérea en el raro caso de broncoespasmo agudo. La pimavanserina para PDP tiene una $t_{1/2}$ de 57 h, y los efectos clínicos se observan durante 2-6 semanas. (Consulte "Uso en poblaciones pediátricas" y "Uso en poblaciones geriátricas" más adelante en este capítulo).

Manía

Todos los medicamentos antipsicóticos atípicos con la excepción de clozapina, iloperidona, brexpiprazol y lurasidona, tienen indicaciones para la manía aguda, y las dosis se valoran rápidamente cerca o a la dosis máxima aprobada por la FDA durante las primeras 24-72 h de tratamiento. Los fármacos antipsicóticos típicos también son eficaces en la manía aguda, pero a menudo se evitan debido al riesgo de EPS. La respuesta clínica (disminución de la agitación e irritabilidad psicomotora, aumento del sueño y delirios o alucinaciones reducidas o ausentes) generalmente ocurre dentro de los 7 días, pero puede ser evidente desde el día 2. Los pacientes con manía pueden necesitar continuar el tratamiento antipsicótico durante muchos meses después de la resolución de síntomas psicóticos y maníacos, típicamente combinados con un estabilizador del estado de ánimo tal como preparaciones de litio o ácido valproico (p. ej., divalproex) (Malhi *et al.*, 2012). El aripiprazol oral y la olanzapina tienen indicaciones como monoterapia para el tratamiento de mantenimiento del trastorno bipolar, pero el uso de olanzapina ha disminuido drásticamente debido a las preocupaciones sobre los efectos metabólicos adversos (p. ej., aumento de peso, hiperlipidemia, hiperglucemia). La risperidona LAI también tiene indicaciones para monoterapia de mantenimiento (y junto con litio o valproato) en pacientes con trastorno bipolar I.

La combinación de un agente antipsicótico con un estabilizador del estado de ánimo a menudo mejora el control de los síntomas maníacos y reduce aún más el riesgo de recaída. El aumento de peso de los efectos aditivos de los agentes antipsicóticos y los estabilizadores del estado de ánimo presenta un problema clínico significativo. Se deben evitar los agentes antipsicóticos con mayores responsabilidades de ganancia de peso (p. ej., olanzapina, clozapina) a menos que los pacientes sean refractarios a los tratamientos preferidos.

La duración recomendada del tratamiento después de la resolución de la manía bipolar varía considerablemente, pero si los síntomas lo permiten, se debe intentar reducir gradualmente el consumo luego de seis meses de tratamiento para disminuir el aumento de peso cuando se combina con un estabilizador del estado de ánimo (Yatham *et al.*, 2016).

Depresión mayor

Los pacientes con trastorno depresivo mayor con características psicóticas requieren dosis de fármacos antipsicóticos inferiores a la media, administradas en combinación con un antidepresivo. Por lo general, no se requiere tratamiento antipsicótico extendido, pero ciertos agentes antipsicóticos atípicos proporcionan un beneficio antidepresivo complementario (Farahani y Correll, 2012). La mayoría de los fármacos antipsicóticos muestran un beneficio antidepresivo limitado cuando se usan como monoterapia, con la excepción de la amisulprida, la loxapina, la lurasidona y la quetiapina. Algunos agentes antipsicóticos atípicos son eficaces como terapia adjunta en la depresión unipolar resistente al tratamiento. Los mecanismos de acción principales incluyen antagonismo $5HT_{2C}$ (metabolito de olanzapina y quetiapina, norquetiapina), que facilita la liberación de DA y NE, y agonismo parcial DA D_3 (aripiprazol, brexpiprazol, craiprazina), que puede dar como resultado la estimulación de los centros de recompensa. La quetiapina en dosis de 300 mg/d es efectiva para la depresión bipolar, como lo es lurasidona en el rango de dosificación de 20-120 mg/d administrado con una comida por la tarde de al menos 350 kcal. Uno de los mecanismos antidepresivos postulados de la lurasidona es el potente antagonismo $5HT_7$ (Turner *et al.*, 2014; Wright *et al.*, 2013).

Esquizofrenia

Los objetivos inmediatos del tratamiento antipsicótico agudo son la reducción del comportamiento agitado, desorganizado u hostil, disminuyendo el impacto de alucinaciones, mejoría en la organización del pensamiento y la reducción de la retirada social. Las dosis utilizadas de forma aguda pueden ser más altas que las requeridas para el tratamiento de mantenimiento de pacientes estables. Aparte de la clozapina, que es excepcionalmente eficaz en la esquizofrenia refractaria, los antipsicóticos atípicos no son más efectivos que los agentes típicos, pero ofrecen un mejor perfil de

efectos secundarios neurológicos que los fármacos antipsicóticos típicos. El bloqueo D_2 excesivo, como suele ser el caso con agentes típicos de alta potencia (p. ej., haloperidol), no sólo aumenta el riesgo de efectos neurológicos (p. ej., rigidez muscular, bradicinesia, temblor, acatisia) sino que también enlentece la actividad mental (bradifrenia) e interfiere con las vías centrales de estímulo, dando como resultado quejas del paciente de anhedonia (pérdida de la capacidad de experimentar placer). Los agentes típicos de baja potencia como la clorpromazina no se usan comúnmente debido a las altas afinidades por los receptores H_1, M_1 y α_1 que resultan en efectos indeseables (sedación, propiedades anticolinérgicas, ortostasis). Las preocupaciones con respecto a la prolongación de QT_c limitan aún más su utilidad clínica. En la psicosis aguda, la sedación puede ser deseable, pero el uso de un fármaco antipsicótico sedante puede interferir con la evaluación y la función cognitiva.

Debido a que la esquizofrenia requiere un tratamiento a largo plazo, se deben evitar los antipsicóticos con mayores responsabilidades metabólicas, especialmente el aumento de peso (discutido más adelante en este capítulo), como terapias de primera línea. La ziprasidona, el aripiprazol, la iloperidona, el brexpiprazol, la cariprazina y la lurasidona son los agentes atípicos más pesados y metabólicamente benignos (De Hert *et al*., 2012; Rummel-Kluge *et al*., 2010). La ziprasidona está disponible en forma intramuscular aguda, lo que permite la continuación del mismo tratamiento farmacológico iniciado por vía parenteral en la sala de urgencias. Los pacientes con esquizofrenia tienen una prevalencia dos veces mayor de síndrome metabólico y DM tipo 2 y tasas de mortalidad relacionadas con CV dos veces mayores que la población general (Torniainen *et al*., 2015). Por esta razón, las directrices de consenso recomiendan la determinación basal de la glucosa sérica, los lípidos, el peso, la presión arterial y los antecedentes personales y familiares de enfermedad metabólica y CV.

Con el bajo riesgo de EPS entre los agentes antipsicóticos atípicos, no es necesario el uso profiláctico de medicamentos antiparkinsonianos (p. ej., benztropina, trihexifenidilo). El parkinsonismo inducido por fármacos puede ocurrir a dosis más altas o entre pacientes ancianos expuestos a agentes antipsicóticos que tienen una mayor afinidad por D_2; las dosis recomendadas son aproximadamente 50% de las utilizadas en pacientes más jóvenes con esquizofrenia. (Consúltese también "Uso en poblaciones pediátricas" y "Uso en poblaciones geriátricas" más adelante en el capítulo).

Tratamiento a largo plazo

La necesidad de un tratamiento a largo plazo plantea problemas casi exclusivamente a las enfermedades psicóticas crónicas, la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo. Sin embargo, el tratamiento antipsicótico a largo plazo a veces se usa para pacientes maníacos, para la psicosis en curso en pacientes con demencia, para PDP y para uso coadyuvante en la depresión resistente al tratamiento. Las preocupaciones de seguridad combinadas con datos limitados de la eficacia a largo plazo han disminuido el entusiasmo por el uso extendido de antipsicóticos en pacientes con demencia (Maust *et al*., 2015). La justificación para el uso continuo, basada en la documentación de la respuesta del paciente al estrechamiento de la medicación antipsicótica, a menudo es obligatoria en entornos de atención a largo plazo.

Agentes antipsicóticos

La elección de los agentes antipsicóticos para el tratamiento de la esquizofrenia a largo plazo se basa principalmente en evitar los efectos adversos, el historial previo de respuesta del paciente y la necesidad de una formulación inyectable de acción prolongada debido a problemas de adherencia. Si bien las preocupaciones sobre los EPS y TD disminuyeron con la introducción de los agentes antipsicóticos atípicos, ha aumentado la preocupación por los efectos metabólicos del tratamiento antipsicótico: aumento de peso, dislipidemia (particularmente hipertrigliceridemia) y un impacto adverso en la homeostasis de glucosa-insulina (Rummel-Kluge *et al*., 2010). La clozapina y la olanzapina tienen el mayor riesgo metabólico y sólo se usan como último recurso. La olanzapina se usa a menudo antes de la clozapina después del fracaso de agentes metabólicamente benignos como aripiprazol, ziprasidona, asenapina, iloperidona e lurasidona.

Los pacientes psicóticos agudos generalmente responden unas horas después de la administración del fármaco, pero pueden requerirse semanas para lograr la respuesta máxima del fármaco, especialmente para los síntomas negativos. Los análisis de la respuesta de los síntomas en los ensayos clínicos indican que la mayoría de las respuestas a cualquier tratamiento antipsicótico en la esquizofrenia aguda se observan en la semana 4 (Jager *et al*., 2010). El fracaso de la respuesta después de dos semanas debería impulsar la reevaluación clínica, incluida la determinación del cumplimiento de la medicación, antes de tomar una decisión para aumentar la dosis o considerar cambiar a otro agente (Kinon *et al*., 2010). Los pacientes con primer episodio de esquizofrenia a menudo responden a dosis más bajas, y los pacientes crónicos pueden requerir dosis que excedan los límites recomendados. Si bien el impacto conductual agudo del tratamiento se observa en cuestión de horas o días, los estudios a largo plazo indican que la mejoría puede no estabilizarse durante seis meses, lo que subraya la importancia del tratamiento antipsicótico en curso en la recuperación funcional para los pacientes con esquizofrenia.

Las dosis usuales para el tratamiento agudo y de mantenimiento se observan en la tabla 16-1. La dosificación debe ajustarse según los signos clínicamente observables del beneficio antipsicótico y los efectos adversos. Por ejemplo, se observa un mayor riesgo de EPS para las dosis de risperidona que superan los 6 mg/d en pacientes adultos no ancianos con esquizofrenia. Sin embargo, en ausencia de EPS, el aumento de la dosis de 6 a 8 mg sería un enfoque razonable en un paciente con síntomas positivos en curso. Ciertos efectos adversos antipsicóticos, que incluyen aumento de peso, sedación, ortostasis y EPS, pueden predecirse en función de las potencias de los receptores neurotransmisores (tabla 16-2). La detección de dislipidemia o hiperglucemia se basa en la observación de laboratorio (tabla 16-1). La reducción de la dosis a menudo resuelve la hiperprolactinemia, EPS, ortostasis y sedación, pero las anomalías metabólicas mejoran sólo con la interrupción del agente ofensivo y un cambio a un medicamento metabólicamente benigno. La decisión de cambiar a los pacientes con esquizofrenia estable y disfunción metabólica únicamente para beneficio metabólico debe individualizarse según las preferencias del paciente, la gravedad de la alteración metabólica, la probabilidad de mejoría metabólica con el cambio antipsicótico y el historial de respuesta a los agentes anteriores. Los pacientes con esquizofrenia refractaria con clozapina no son buenos candidatos para el cambio porque son resistentes a otros medicamentos (consúltese la definición de esquizofrenia refractaria en esta sección).

Recaída psicótica

Existen muchos motivos para la recaída psicótica o la respuesta inadecuada al tratamiento antipsicótico en pacientes con esquizofrenia; las razones incluyen el uso de sustancias, factores estresantes psicosociales, enfermedades refractarias inherentes y mala adherencia a la medicación. El problema común de no adherencia a medicamentos entre los pacientes con esquizofrenia ha llevado al desarrollo de medicamentos antipsicóticos LAI, a menudo denominados antipsicóticos de depósito (Meyer, 2013). Actualmente hay ocho formas de LAI disponibles en Estados Unidos: ésteres de decanoato de flufenazina y haloperidol, microesferas impregnadas de risperidona, formulaciones de palmitato de paliperidona a 1 y 3 meses, aripiprazol monohidrato, aripiprazol lauroxil y pamoato de olanzapina (tabla 16-3). Los pacientes que reciben medicamentos antipsicóticos LAI muestran tasas de recaída consistentemente más bajas en comparación con pacientes que reciben formas orales comparables y pueden tener menos efectos adversos debido a niveles plasmáticos máximos más bajos.

Enfermedad refractaria

La falta de respuesta a dosis adecuadas de fármacos antipsicóticos durante periodos adecuados puede indicar enfermedad refractaria al tratamiento. El uso de niveles plasmáticos antipsicóticos puede ayudar a separar a aquellos que no son adherentes o son fallas cinéticas de aquellos que no responden a una exposición adecuada a medicamentos (Meyer, 2014). En la esquizofrenia refractaria al tratamiento, las tasas de respuesta son del 0% para los agentes antipsicóticos típicos, menos del 10% para los agentes más nuevos, pero consistentemente alrededor del 60% para la clozapina. Varios estudios han encontrado correlaciones entre los niveles mínimos de clozapina en plasma superiores a 327-504 ng/mL y la probabilidad de respuesta clínica (Rostami-Hodjegan *et al*., 2004). Cuando se alcanzan concentraciones séricas terapéuticas, la respuesta a la clozapina ocurre dentro de las ocho semanas. La clozapina puede tener numerosos efectos adversos: riesgo de agranulocitosis (requiere monitorización hematológica), carga metabólica alta, disminución dependiente de la dosis del umbral convulsivo, ortostasis, sedación, efectos anticolinérgicos (especialmente estreñimiento) y sialorrea.

La terapia electroconvulsiva también ha demostrado eficacia para esquizofrenia refractaria.

Farmacología de los agentes antipsicóticos

Química

La mayoría de los agentes iniciales se derivaron de estructuras de fenotiazina o butirofenona. En la actualidad, los agentes antipsicóticos incluyen muchas estructuras químicas diferentes con una gama de actividades en diferentes receptores de neurotransmisores (p. ej., antagonismo de $5HT_{2A}$, agonismo parcial de $5HT_{1A}$). Como resultado, la estructura de las relaciones de función en las que se confió en el pasado se han vuelto menos im-

TABLA 16-1 Medicamentos para la psicosis y la esquizofrenia: dosificación y perfil de riesgo metabólico

NOMBRE GENÉRICO *Formas de dosificación*	DOSIS ORAL (mg/d)				EFECTOS METABÓLICOS SECUNDARIOS		
	PSICOSIS AGUDA		MANTENIMIENTO				
	1er EPISODIO	CRÓNICA	1er EPISODIO	CRÓNICA	GANANCIA PESO	LÍPIDOS	GLUCOSA
Fenotiazinas							
Clorpromazina *O, S, IM*	200-600	400-800	150-600	250-750	+++	+++	++
Perfenazina *O, S, IM*	12-50	24-48	12-48	24-60	+/–	–	–
Trifluoperazina *O, S, IM*	5-30	10-40	2.5-20	10-30	+/–	–	–
Flufenazina *O, S, IM*	2.5-15	5-20	2.5-10	5-15	+/–	–	–
decanoato de ***depósito IM***	12.5-25 mg/sem máximo 3 dosis)		12.5-75 mg/2 sem		+/–	–	–
Otros agentes seleccionados de primera generación							
Loxapina *O, S, IM, inhalado*	15-50	30-60	15-50	30-60	+	–	–
Tiotixeno *O, S*	5-30	10-40	2.5-20	10-30	+/–	–	–
Haloperidol *O, S, IM*	2.5-10	5-20	2.5-10	5-15	+/–	–	–
decanoato de ***depósito IM***	100-200 mg/semana (máximo 3 dosis de carga)		100-400 mg/mes		+/–	–	–
Agentes de segunda generación							
Aripiprazol *O*	10-20	15-30	10-20	15-30	+/–	–	–
monohidrato/ lauroxil de ***depósito IM***	No es para uso agudo		véase nota *a*	véase nota *a*	+/–	–	–
Amisulprida *O, S*[b]	200-800	400-1 200	200-800	400-1 200	+/–	–	–
Asenapina ***ODT***	10	10-20	10	10-20	+/–	–	–
Brexpiprazol *O*	2-4	4	2-4	4	+/–	–	–
Cariprazina *O*	3-6	3-6	3-6	3-6	+/–	–	–
Clozapina *O, S, ODT*	200-600	400-900	200-600	300-900	++++	+++	+++
Iloperidona *O*		12-24[c]		8-16	+	+/–	+/–
Lurasidona *O*[d]	40-160	80-160	40-160	80-160	+	+/–	+/–
Olanzapina *O, ODT, IM*	7.5-20	10-30	7.5-15	15-30	++++	+++	+++
pamoato de ***depósito IM***[e]	No para uso agudo		300-405	300-405	++++	+++	+++
Paliperidona	6-9	6-12	3-9	6-15	+	+/–	+/–
palmitato *O* de ***depósito IM***[f]	Véase la nota *f* sobre la dosificación				+	+/–	+/–
Quetiapina *O*	200-600	400-900	200-600	300-900	+	+	+/–
Risperidona *O, S, ODT*	2-4	3-6	2-6	3-8	+	+/–	+/–
microesferas de ***depósito IM***	No para uso agudo		25-50 mg/2 semanas		+	+/–	+/–
Sertindol *O*[b]	4-16	12-20	12-20	12-32	+/–	–	–
Ziprasidona *O, IM*[g]	120-160	120-200	80-160	120-200	+/–	–	–

Formas de dosificación: IM: agudo intramuscular; ODT: tableta que se disuelve oralmente; O: tableta; S: solución.

[a] Una dosis de monohidrato de aripiprazol: 300-400 mg IM/4 semanas, con una superposición oral de 14 días. Dosis de lauroxil aripiprazol: 662-882 mg/4 semanas u 882 mg/6 semanas (equivalentes a 662 mg/4 semanas) con superposición oral de 21 días. Las dosis deben ajustarse para los pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6 o aquellos que están expuestos a los inhibidores de CYP2D6 o CYP3A4.

[b] No disponible en Estados Unidos.

[c] Debido al riesgo de ortostasis, la titulación de dosis de iloperidona es de 1 mg dos veces al día el día 1, aumentando a 2, 4, 6, 8, 10 y 12 mg dos veces al día los días 2-7 (según sea necesario).

[d] La dosis debe administrarse con 350 kcal de alimento para facilitar la absorción. La administración con la cena mejora la tolerabilidad.

[e] Debido a los casos de síndrome de delirio/sedación posinyección, los pacientes deben ser observados después de la inyección durante al menos 3 h en una instalación registrada con fácil acceso a servicios de respuesta a emergencias.

[f] Existe en dos formas: dosis de 1 mes y 3 meses. En la esquizofrenia aguda, la carga intramuscular del deltoides de 1 mes con dosis de 234 mg el día 1 y 156 mg el día 8 para proporcionar niveles de paliperidona equivalentes a 6 mg de paliperidona oral durante la primera semana y un máximo el día 15 a un nivel comparable a 12 mg de paliperidona oral. No se necesita antipsicótico oral en la primera semana. Se pueden administrar dosis intramusculares de mantenimiento cada 4 semanas después del día 8. Las opciones de dosis de mantenimiento para la forma de 1 mes: de 39 a 234 mg cada 4 semanas. La falta de dosis de iniciación (excepto para aquellos que cambian de depósito) dará como resultado niveles subterapéuticos durante meses. El formulario de 3 meses es sólo para aquellos con una dosis de 1 mes por lo menos 4 meses. La dosis de 3 meses es 3.5 veces la dosis mensual estable, administrada cada 12 semanas.

[g] La dosis oral debe administrarse con 500 kcal de alimento para facilitar la absorción.

TABLA 16-2 Potencias de agentes antipsicóticos en receptores de neurotransmisores[a]

	DOPAMINA	SEROTONINA	MUSCARÍNICA	ADRENÉRGICA		HISTAMINA
	D_2	$5HT_{2A}$	M_1	A_{1A}	A_{1B}	H_1
Agentes de primera generación						
Haloperidol	1.2	57	>10 000	12	7.6	1 700
Flufenazina	0.8	3.2	1100	6.5	13	14
Tiotixeno	0.7	50	>10 000	12	35	8
Perfenazina	0.8	5.6	1500	10	—	8.0
Loxapina	11	4.4	120	42	53	4.9
Molindona[b]	20	>5 000	>10 000	2 600	—	2 100
Tioridazina	8.0	28	13	3.2	2.4	16
Clorpromazina	3.6	3.6	32	0.3	0.8	3.1
Agentes de segunda generación						
Lurasidona	1.0	0.5	>1 000	48	—	>1 000
Aripiprazol	1.6[c]	8.7	6 800	26	34	28
Brexpiprazol	0.4[c]	0.5	>1 000	—	0.2	19
Cariprazina	0.6[c]	19	>1 000	130	>1 000	23
Asenapina	1.4	0.1	>10 000	1.2	3.9	1.0
Ziprasidona	6.8	0.6	>10 000	18	9.0	63
Sertindole[b]	2.7	0.4	>5 000	1.8	—	130
Zotepina[b]	8.0	2.7	330	6.0	5.0	3.2
Risperidona	3.2	0.2	>10 000	5.0	9.0	20
Paliperidona	4.2	0.7	>10 000	2.5	0.7	19
Iloperidona	6.3	5.6	4 900	0.3	—	12
Amisulpride[b]	2.2	8 300	>10 000	>10 000	>10 000	>10 000
Olanzapina	31	3.7	2.5	110	260	2.2
Quetiapina	380	640	37	22	39	6.9
Clozapina	160	5.4	6.2	1.6	7.0	1.1

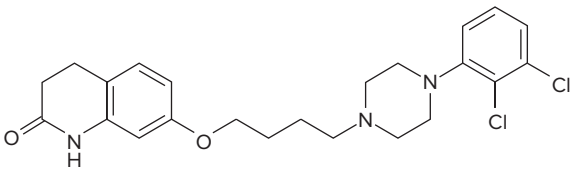
[a] Los datos promedian valores de K_i (nM) a partir de fuentes publicadas determinadas por competición con radioligandos para la unión a los receptores humanos clonados indicados. Los datos derivados de la unión del receptor al tejido cerebral humano o de rata se utilizaron cuando faltaban datos del receptor humano clonado.
[b] No disponible en Estados Unidos.
[c] Agonista parcial en el receptor D_2.
[d] Pimavanserina es un agente nuevo sólo indicado para PDP. Valores Ki: 5HT2A = 0.087 nM; 5HT2C = 0.44 nM. Afinidad por DA,M1,H1 y otros receptores >300 nM
Fuente: PDSP Ki Base de datos: https://kidbdev.med.unc.edu/databases/pdsp.php (consultado el 1 de junio de 2015).

TABLA 16-3 Propiedades cinéticas de antipsicóticos de depósito

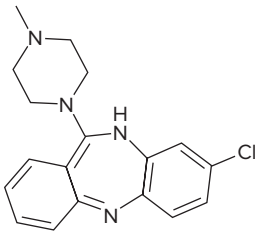
PREPARACIÓN	DILUENTE	DOSIS	$T_{máx}$ (días)	ESTADO ESTABLE VIDA MEDIA (días)
Antipsicóticos de primera generación				
Decanoato de flufenazina	Aceite de sésamo	12.5-100 mg/2 semanas	0.3-1.5	14
Decanoato de haloperidol	Aceite de sésamo	25-400 mg/4 semanas	3-9	21
Defenoato de perfenazina[a]	Aceite de sésamo	25-400 mg/4 semanas	7	65
Decanoato de zuclopentixol[a]	Aceite de coco fraccionado)	100-800 mg/4 semanas	7	19
Antipsicóticos atípicos				
Monohidrato de aripiprazol[b]	Agua	300-400 mg/4 semanas	6.5-7.1	30-46
Lauroxil de aripiprazol[b]	Agua	441-882 mg/4 semanas	44-50	29-35
Pamoato de olanzapina[c]	Agua	150-300 mg/2 semanas o, 300–405 mg/4 semanas	7	30
Palmitato de paliperidona mensual	Agua	39-234 mg/4 semanas	13	25-49
Palmitato de paliperidona 3 meses[d]	Agua	273-819 mg/12 semanas	30-33	84-95 (deltoides) 118-139 (glúteo)
Microesferas de risperidona	Agua	12.5-50 mg/2 semanas	21	3-6

[a] No disponible en Estados Unidos.
[b] Las dosis deben ajustarse para los pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6 o aquellos que están expuestos a los inhibidores de CYP2D6 o CYP3A4.
[c] Debido a los casos de síndrome de delirio/sedación posinyección, los pacientes deben ser observados después de la inyección durante al menos 3 h en una instalación registrada con fácil acceso a servicios de respuesta de emergencias.
[d] Sólo indicado para pacientes que han recibido palmitato de paliperidona inyectable mensualmente durante al menos 4 meses.

portantes, mientras que los ensayos funcionales y de unión al receptor son clínicamente más relevantes. El aripiprazol representa un buen ejemplo de cómo un examen de la estructura proporciona poca información sobre su mecanismo, que se basa en el agonismo parcial en los receptores DA de D_2 (discutido más a fondo en este capítulo). Un conocimiento detallado de las afinidades del receptor (tabla 16-2) y el efecto funcional en receptores específicos (p. ej., agonismo o antagonismo completo, parcial o inverso) puede proporcionar una visión importante de la terapéutica y efectos adversos de los agentes antipsicóticos. Sin embargo, hay límites. Por ejemplo, no se sabe qué propiedades son responsables de la efectividad única de la clozapina en la esquizofrenia refractaria, aunque existen muchas hipótesis. Otras propiedades antipsicóticas notables no explicadas completamente por los parámetros del receptor incluyen el umbral de convulsiones reducido, los efectos de agentes antipsicóticos en el metabolismo de la glucosa y los lípidos, y el aumento del riesgo de eventos cerebrovasculares y mortalidad entre pacientes con demencia (véase Efectos adversos e interacciones farmacológicas más adelante en el capítulo).



ARIPIPRAZOL



CLOZAPINA

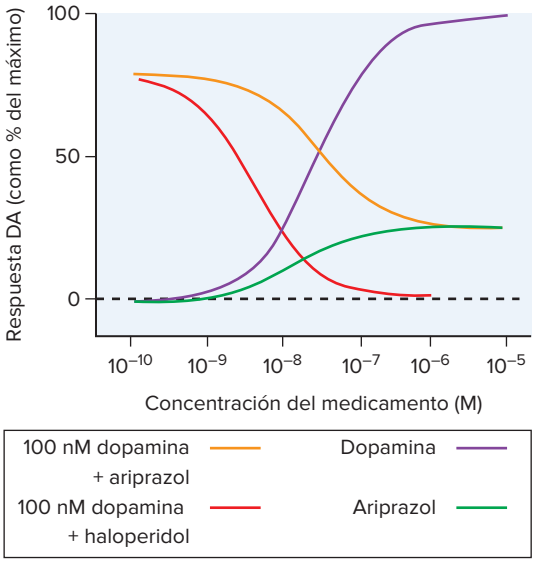


Figura 16-2 *Actividad agonista parcial de aripiprazol en receptores D_2.* El aripiprazol es un agonista D_2 parcial y, por tanto, también un antagonista. En esta representación estilizada, el aripiprazol inhibe los efectos de DA y reduce la estimulación en el receptor D_2 sólo en la medida de su propia capacidad como agonista (trazado naranja); en ausencia de DA, sus efectos agonistas parciales son aparentes (línea verde), llegando a un máximo de aproximadamente 25% del efecto máximo de DA solo (línea púrpura). El haloperidol, un antagonista sin actividad agonista, completamente combate la activación del receptor D_2 por 100 nM DA (trazado rojo). Aquí, la activación del receptor se mide como la inhibición de la acumulación de cAMP inducida por forskolina en células cultivadas transfectadas con DNA de D_{2L} humano. (Datos de Burris KD, *et al.* Aripiprazol, un antipsicótico novedoso, es un agonista parcial de alta afinidad en receptores humanos de dopamina D2. J Pharmacol Exp Ther 2002; 302:381-389).

Mecanismo de acción

Con la excepción de pimavanserina para PDP, no hay antipsicótico efectivo clínicamente disponible desprovisto de actividad moduladora de D_2 (Howes *et al.*, 2015). Esta reducción en la neurotransmisión dopaminérgica se logra actualmente a través de uno de dos mecanismos: antagonismo D_2 o agonismo parcial D_2 (aripiprazol, brexpiprazol y cariprazina). El mecanismo de acción para los antipsicóticos agonistas parciales se basa en la actividad intrínseca en los receptores D_2; ésa es una fracción de la eficacia de DA (es decir, 20-25% de la actividad de DA), como se muestra en la figura 16-2 para aripiprazol. (Recuerde que un agonista parcial también ocupará el receptor y antagonizará la unión de agonistas completos; véase capítulo 3). A diferencia de otros agentes antipsicóticos, en los que la ocupación D_2 estriada (es decir, reducción en la señal D postsináptica) mayor que 78% aumenta el riesgo de EPS, los antipsicóticos agonistas parciales requieren significativamente mayores niveles de ocupación de D_2 (80-95%) (Sparshatt *et al.*, 2010). Sin embargo, el agonismo dopaminérgico intrínseco genera una suficiente señal postsináptica de permanecer por debajo del umbral de EPS, aunque existen informes, principalmente en pacientes jóvenes, sin experiencia previa en antipsicóticos.

No se sospechaba que la clozapina tuviera actividad antipsicótica hasta que el uso humano experimental a mediados de la década de 1960 reveló que era un tratamiento efectivo de la esquizofrenia, particularmente en pacientes que han fallado a otros medicamentos antipsicóticos, y con riesgo de EPS prácticamente ausente. La clozapina posee antagonismo D_2 más débil que los agentes antipsicóticos existentes, combinado con potente antagonismo $5HT_{2A}$ que facilita la liberación de DA en las vías mesocortical y nigrostriatal. La clozapina y su metabolito activo *N*-desmetilclozapina, también poseen actividad en muchos otros receptores, incluido el antagonismo y agonismo en varios subtipos de receptores muscarínicos y antagonismo en receptores D_4 DA (otros antagonistas D_4 que también no tienen antagonismo D_2 en la actividad antipsicótica; Meyer y Leckband, 2013).

Una búsqueda de la base de la eficacia única de la clozapina en la esquizofrenia refractaria ha apuntado hace poco a la actividad en sitios glutamatérgicos, especialmente en el receptor NMDA. La hipótesis de la hipofunción NMDA en evolución de la esquizofrenia condujo al desarrollo clínico del glutamato metabotrópico de agonistas $mGlu_2$ y $mGlu_3$ e inhibidores del transportador de glicina tipo 1. En la actualidad, sin embargo, no está claro si los agonistas de glutamato que carecen de las propiedades directas del antagonista D_2 serán efectivos para el tratamiento de la esquizofrenia; agentes con los mecanismos indicados han fallado en estudios de fase III (Howes *et al.*, 2015). Los pacientes con esquizofrenia también muestran anormalidades neurofisiológicas específicas y cognitivas, incluidas las deficiencias en la activación sensoriomotora evaluadas por la inhibición prepulso (PPI, *prepulse inhibition*) del reflejo acústico de sobresalto. El PPI es la supresión automática de la magnitud de sobresalto que se produce cuando el estímulo acústico más fuerte va precedido de 30-500 milisegundos por un prepulso más débil (Javitt y Freedman, 2015; Powell *et al.*, 2012). En pacientes con esquizofrenia, el PPI se incrementa de manera más robusta con agentes antipsicóticos atípicos que típicos, y en modelos animales, los agentes antipsicóticos atípicos también son más efectivos para oponerse a la interrupción del PPI por antagonistas de NMDA.

Una mayor comprensión de la base farmacológica de los déficits neurológicos proporcionan otros medios para desarrollar tratamientos antipsicóticos que son específicamente efectivos para la esquizofrenia y que pueden no aplicarse necesariamente a otras formas de psicosis. Numerosos agentes también han sido examinados para remediar los déficits cognitivos de la esquizofrenia, utilizando generalmente agonismo nicotínico y muscarínico, pero ninguno ha sido aprobado (Prickaerts *et al.*, 2012).

Ocupación del receptor de dopamina y efectos conductuales

Las proyecciones dopaminérgicas del cerebro medio terminan en núcleos septales, el tubérculo olfatorio y el prosencéfalo basal, la amígdala y otras estructuras dentro de los lóbulos cerebrales temporales y prefrontales y el hipocampo. La neurotransmisión dopaminérgica excesiva en el cuerpo estriado asociativo es fundamental para los síntomas positivos de la psicosis. Los efectos conductuales y el curso temporal de la respuesta antipsicótica son paralelos a la disminución de la actividad postsináptica de D_2 en esta región (Kuepper *et al.*, 2012). La ocupación del receptor predice la eficacia clínica, las EPS y las relaciones de nivel de respuesta clínica a nivel plasmático. La ocupación de más del 78% de los receptores D_2 en los ganglios

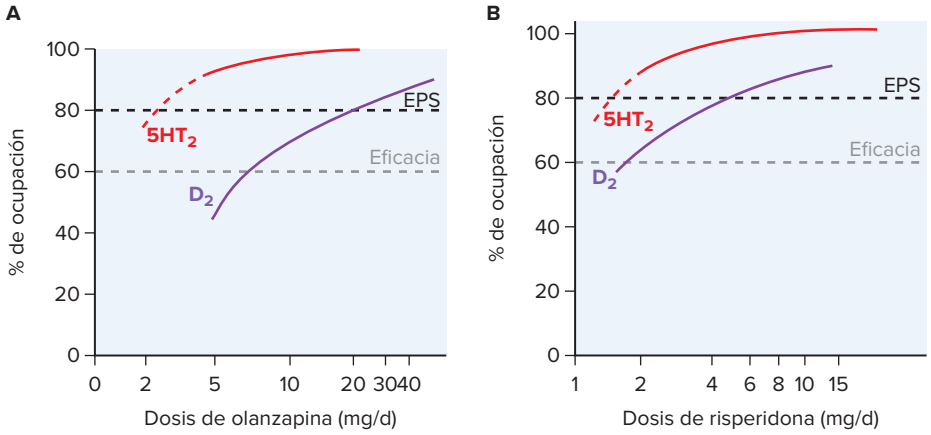
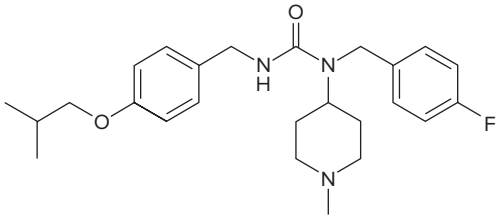


Figura 16-3 ***Ocupación del receptor y respuesta clínica para agentes antipsicóticos.*** Por lo general, en la ocupación del receptor D_2 por el fármaco, más del 60% proporciona efectos antipsicóticos, la ocupación del receptor superior al 80% causa EPS. Los agentes atípicos combinan el bloqueo débil del receptor D_2 con el antagonismo $5HT_{2A}$ más potente/agonismo inverso. El agonismo inverso en los subtipos del receptor $5HT_2$ puede contribuir al riesgo reducido de EPS de la olanzapina (**A**) y risperidona (**B**) y la eficacia a menor ocupación del receptor D_2 (olanzapina, **A**). El aripiprazol es un agonista parcial D_2 que puede lograr sólo un bloqueo funcional del 75% (consúltese la figura 16-2).

basales se asocian con un riesgo de EPS en todos los agentes antipsicóticos antagonistas DA, mientras que las ocupaciones en el rango de 60-75% se asocian con eficacia antipsicótica (figura 16-3). Con la excepción de agonistas parciales D_2, todos los antipsicóticos atípicos en dosis bajas tienen mucho mayor ocupación de los receptores $5HT_{2A}$ (p. ej., 75-99%) que los agentes típicos (tabla 16-3). Dadas las grandes variaciones en el metabolismo de los medicamentos, los niveles plasmáticos de los agentes antipsicóticos (en lugar de dosis) son los mejores predictores de ocupación de D_2.

El papel de los receptores no dopaminérgicos para agentes antipsicóticos atípicos. El concepto de atipicidad se basó inicialmente en ausencia de EPS de la clozapina combinados con un potente antagonismo del receptor $5HT_2$. El antagonismo $5HT_{2A}$ ejerce su mayor efecto sobre la liberación DA en los ganglios prefrontal y basal, disminuyendo el riesgo de EPS en el contexto de antagonismo D_2 nigrostriatal. Los antagonistas de $5HT_{2C}$ estimulan la salida noradrenérgica del cerebro medio (Dremencov *et al.*, 2006). Por tanto, los agentes atípicos antagonistas de $5HT_{2C}$ exhiben un espectro de propiedades antidepresivas, aunque los agentes puros $5HT_{2C}$ no son, por sí mismos, antidepresivos efectivos (Dremencov *et al.*, 2006). La mayoría de los antipsicóticos atípicos son agonistas parciales en receptores $5HT_{1A}$, resultado en la hiperpolarización de células piramidales corticales y efectos ansiolíticos clínicamente relevantes. La pimavanserina es un agonista inverso en los receptores $5HT_{2A}$; su efectividad en PDP puede reflejar en la patología única de PDP.



PIMAVANSERINA

Tolerancia y dependencia física

Como se define en el capítulo 24, los medicamentos antipsicóticos no son adictivos; sin embargo, la tolerancia a los efectos α adrenérgicos, antihistamínicos y anticolinérgicos de los agentes antipsicóticos generalmente se desarrolla durante días o semanas. La pérdida de eficacia con tratamiento prolongado no se conoce que ocurra con agentes antipsicóticos; sin embargo, la tolerancia a los medicamentos antipsicóticos y la tolerancia cruzada entre los agentes son demostrables en experimentos conductuales y bioquímicos en animales. Una correlación de tolerancia en sistemas dopaminérgicos estriatales es el desarrollo de la supersensibilidad del receptor (mediado por regulación positiva ascendente de los receptores DA supersensibles), denominado receptores D_2^{altos} (Seeman, 2013). Estos cambios pueden ser la base del fenómeno clínico de discinesias emergentes de la abstinencia y pueden contribuir a la fisiopatología de TD. Estos efectos también pueden explicar en parte la capacidad de ciertos pacientes con esquizofrenia crónica para tolerar altas dosis de potentes antagonistas DA con EPS limitados.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

La absorción de la mayoría de estos agentes después de la administración oral es bastante alta, y la administración concurrente de agentes antiparkinsonianos anticolinérgicos no disminuye apreciablemente la absorción intestinal. La mayoría de los ODT y las preparaciones líquidas proporcionan una farmacocinética similar porque hay poca absorción de la mucosa y los efectos dependen del medicamento ingerido. La asenapina es la única excepción: está disponible sólo como una preparación ODT administrada por vía sublingual; y la absorción ocurre a través de la mucosa oral con una biodisponibilidad del 35%. Si se ingiere asenapina, el efecto de primer paso es mayor que 98% y la droga esencialmente no es biodisponible. La administración intramuscular evita gran parte del metabolismo entérico de primer paso y proporciona concentraciones mensurables en plasma en 15-30 min.

Las constantes farmacocinéticas y las vías metabólicas para muchos medicamentos antipsicóticos atípicos y típicos se enumeran en la tabla 16-4. La mayoría de los medicamentos antipsicóticos son altamente lipofílicos y se acumulan en el cerebro, pulmón y otros tejidos con un rico suministro de sangre. La mayoría de los agentes antipsicóticos están altamente ligados a proteínas, por lo general a la glucoproteína ácida, y desplazan significativamente otros medicamentos unidos a la prealbúmina o la albúmina. Los agentes antipsicóticos también ingresan a la circulación fetal y la leche materna. A pesar de las vidas medias que pueden ser cortas, los efectos biológicos de dosis únicas de la mayoría de los medicamentos antipsicóticos usualmente persisten durante al menos 24 h, permitiendo la dosificación una vez al día después de que el paciente se haya ajustado a los efectos secundarios iniciales. Debido a la acumulación en los almacenes tisulares, tanto el compuesto original como los metabolitos de los medicamentos LAI pueden detectarse varios meses después de la interrupción, una propiedad útil para aquellos que pueden perder inyecciones (ver tabla 16-3).

Otros usos terapéuticos

Los fármacos psicotrópicos también se utilizan en varios trastornos neurológicos no psicóticos y como antieméticos.

Trastornos de ansiedad

Ensayos doble ciego controlados con placebo han demostrado el beneficio del tratamiento adjunto con fármacos antipsicóticos para el trastorno obsesivo compulsivo, con un metaanálisis reciente que muestra una eficacia significativa para risperidona pero no para quetiapina y olanzapina (Dold *et al.*, 2013). Para el trastorno de ansiedad generalizado, los ensayos clínicos demostraron la eficacia de quetiapina como monoterapia y de dosis bajas combinadas de risperidona. Los datos recientes no respaldan el uso habitual de risperidona para el trastorno de estrés postraumático (Krystal *et al.*, 2011).

TABLA 16-4 Disposición de medicamentos y efectos de inhibición e inducción de CYP en los niveles de antipsicóticos orales

	BIODISPONIBILIDAD TABLETA ORAL $T_{máx}$	METABOLISMO	EFECTOS DE INHIBICIÓN CYP	EFECTO DE INDUCCIÓN CYP
Antipsicóticos atípicos de uso común				
Aripiprazol	Biodisponibilidad: 87% $T_{máx}$ 3-5 h.	CYP 2D6 y 3A4 produce metabolito activo, dehidroaripiprazol. $t_{1/2}$: aripiprazol, 75 h; dehidroaripiprazol, 94h, Metabolito = 40% de AUC en estado estacionario.	En 2D6 PM: ↑ AUC de aripiprazol hasta 80%, 30% ↓ AUC de metabolito $t_{1/2}$: 146 h en PM. Los inhibidores fuertes de CYP2D6 (p. ej., el ketoconazol puede duplicar el AUC de la droga principal). El ketoconazol (un fuerte inhibidor de 3A4) aumentó las AUC de aripiprazol y su metabolito activo en un 63 y 77%, respectivamente.	3A4 inducción ↓ máximo concentración y AUC de aripiprazol y metabolito por 70%.
Asenapina	Biodisponibilidad: Sublingual: 35% Oral: <2% $T_{máx}$ 1 h.	Principalmente glucuronidación (UGT 1A4); oxidación limitada a través de CYP1A2 y en menor medida 2D6 y 3A4. Sin metabolitos activos $t_{1/2}$: 24 h.	Fluvoxamina (25 mg dos veces al día durante 8 días) ↑ $C_{máx}$ en un 13% y AUC 29%. Paroxetina ↓ AUC y $C_{máx}$ (13%) Asenapina puede duplicar la exposición a paroxetina.	Fumar: no afecta el despeje u otros parámetros cinéticos La carbamazepina puede ↓ $C_{máx}$ y AUC (16%).
Brexpiprazol	Biodisponibilidad de: 95% $T_{máx}$: 4 h.	CYPs2D6 y 3A4 convierten el brexpiprazol en metabolito inactivo (DM-3411). $t_{1/2}$: 91 h.	Inhibidor 2D6 o 3A4 fuerte: ↑$AUC_{0\text{-}24\ h}$ por 2 veces. Fuerte inhibidor 3A4 con inhibidor 2D6 (o con 2D6 PM): ↑ AUC0-24 h por ~ 5 veces. ↓ dosis en un 50% con fuerte inhibidor 2D6 o 3A4. ↓ dosis en un 75% con inhibidores 2D6/3A4 combinados.	Inductores de la exposición CYP3A4 ↓AUC en ~ 70%. No use brexpiprazol con inductores.
Cariprazina	Biodisponibilidad de: 65% T_{max}: 3-6 h.	CYP3A4 convierte la cariprazina en metabolitos activos DCAR y DDCAR. En estado estable en 6 mg/d: cariprazina 28%, DCAR 9% y DDCAR 63%. CYP2D6 es una vía menor. La droga parental y DDCAR muestran buena penetración cerebral; después de la cariprazina oral, las proporciones para ambos cerebro o plasma son ~ 9.8 $t_{1/2}$: 31.6-68.4 h; DCAR, 29.7–39.5 h; DDCAR, 314-446 h ≥50% de DDCAR presente una semana después de discontinuación.	Ketoconazol 400 mg/d + cariprazina 0.5 mg/kg: ↑ AUCs de cariprazina (4×) y DDCAR (1.5), y ↑ DCAR AUC (~33%). Reduzca la dosis en un 50% con fuertes inhibidores de 3A4. Sin impacto de los inhibidores 2D6.	No estudiado Impacto desconocido. No recomendado con inductores 3A4.
Clozapina	Biodisponibilidad de 60-70% $T_{máx}$ 2.5 h.	Múltiples CYP (principalmente 1A2, 2C19, 3A4) producen metabolito desmetil activo $t_{1/2}$: 12 h (hasta 66 h con dosificación crónica).	Fluvoxamina ↑ niveles séricos de 5 a 10 veces. La inhibición 2D6 puede duplicar Cp.	Cesación de fumar relacionada con 1A2 inducción ⇒ 50% ↑ en niveles séricos de clozapina. La carbamazepina disminuye los niveles de clozapina en promedio en un 50%.

(*continúa*)

TABLA 16-4 Disposición de medicamentos y efectos de inhibición e inducción de CYP en los niveles de antipsicóticos orales (*continuación*)

	BIODISPONIBILIDAD TABLETA ORAL $T_{máx}$	METABOLISMO	EFECTOS DE INHIBICIÓN CYP	EFECTO DE INDUCCIÓN CYP
Iloperidona	Biodisponibilidad de: bien absorbido, sin efecto de alimentos en AUC $T_{máx}$ 2-4 h.	2D6/3A4 produce metabolitos activos P88 y P95. La exposición a P88 y P95 puede ser significativa P88 $t_{1/2}$: EM, 26 h; PM, 37 h P95 $t_{1/2}$: EM, 23 h; PM, 31 h $t_{1/2}$: 18 h (CYP 2D6 EM), 33 h (CYP 2D6 PM).	El ketoconazol, la fluoxetina y la paroxetina pueden ↑ AUC de iloperidona y metabolitos en un 50 a 300%, con efectos similares sobre C_{max} en estado estacionario.	Impacto de los inductores 3A4 no documentado.
Lurasidona	Biodisponibilidad de 9-19% media C_{max} y AUC aumentado 3 veces y 2 veces, respectivamente, cuando es administrado con comida $T_{máx}$ 1-3 h.	CYP 3A4 $t_{1/2}$: 18-36 h.	NO USE con inhibidores potentes de 3A4 (p. ej., ketoconazol), que aumentan Cmax 6.9 veces y AUC 9 veces. Los inhibidores moderados de 3A4 (diltiazem) aumentan Cmax 2.1 veces y AUC 2.2 veces.	NO USE con fuertes inductores3A4. La rifampicina concurrente puede disminuir Cmax a un séptimo de niveles previos y AUC en un 80%.
Olanzapina	Biodisponibilidad de: 60% $T_{máx}$ 6 h.	Glucuronidación directa u oxidación mediada por 1A2 a *N*-desmetilolanzapina (inactiva) $t_{1/2}$: 30 (21-54) h.	El aumento de la C_{max} de la olanzapina después de la fluvoxamina es del 54% en mujeres no fumadoras y 77% en hombres fumadores. Los aumentos medios en el AUC de olanzapina son del 52% y del 108%, respectivamente.	El uso de carbamazepina aumenta la eliminación en un 50%. Los fumadores tienen Cp menor y mayor eliminación.
Paliperidona	Biodisponibilidad de: 28% $T_{máx}$ 24 h.	59% se excreta sin cambios en la orina, 32% se excreta como metabolitos. Las cuentas del metabolismo de fase 2 para no más de 10%.	Es improbable que tenga mucho efecto.	El uso de carbamazepina disminuyó el estado estacionario C_{max} y AUC por 37%.
Quetiapina	Biodisponibilidad de 9% $T_{máx}$ 1.5 h.	Sulfoxidación mediada por 3A4 a metabolito inactivo. $t_{1/2}$: 6 h (vida media del SNC más prolongada por neuroimagen).	Ketoconazol (200 mg una vez al día durante 4 días) reducción oral aclaramiento de quetiapina en un 84%, ⇒ 335% de aumento en $C_{máx}$.	La fenitoína aumenta la eliminación 5 veces.
Risperidona	Biodisponibilidad de 66% en 2D6EM T_{max}: 1 h para la risperidona 3 h para 9-OH risperidona (paliperidona).	2D6 convierte risperidona a, 9-OH risperidona (activa). $t_{1/2}$: 3-4 h; 20-24 h (9-OH risperidona). En 2D6PM, las vidas medias son: risperidona 20 h; 9-OH risperidona 30 h.	Los SSRI pueden aumentar los niveles plasmáticos. Fluoxetina: ↑ [risperidona] ~2-6 veces Paroxetina: ↑ [risperidona] ~3-9 veces.	Risperidona (6 mg/día durante 3 semanas), seguido de carbamazepina (3 semanas), ⇒ 50% de disminución en concentración (risperidona + 9-OH risperidona).

Ziprasidona	Biodisponibilidad: 60% cuando es dado con comida. Una comida de 500 kcal (de cualquier composición ↑ AUC de una cápsula 20 mg, 40 mg y 80 mg en un 48%, 87% y 101%, respectivamente. $T_{máx}$ 6-8 h.	Aldehído oxidasa (66%), CYP3A4 (34%) $t_{1/2}$: 7.5 h.	35-40% de aumento en el AUC de ziprasidona de forma concomitante con ketoconazol administrado.	35% de disminución en ziprasidona AUC por la carbamazepina.
Antipsicóticos típicos				
Haloperidol	Biodisponibilidad: 60% $T_{máx}$ 2-6 h.	Múltiples vías CYP, particularmente 2D6, 3A4. La mayoría de los metabolitos inactivos, excepto los reducidos. Haloperidol formado por cetona reductasa y transformado en haloperidol a través de CYP2D6. Niveles séricos terapéuticos no bien definidos; 5-20 ng/mL utilizados como objetivo para la dosificación. $t_{1/2}$: 24 h (12-36 h).[a]	En CYP2D6 PM: $t_{1/2}$ prolongada [haloperidol reducido] aumentado significativamente. Las personas con sólo un gen funcional 2D6 experimentan al doble mayores niveles séricos; aquellos sin alelos funcionales 3 a 4 veces más alto.	Carbamazepina o fenitoína ↑ eliminación de haloperidol ~32%, con disminución variable en niveles plasmáticos (media 47%). Suspensión de carbamazepina resulta en 2.2- a 3.0 veces ↑ en niveles séricos.
Clorpromazina	Biodisponibilidad de 20-32% $T_{máx}$ 1-4 h.	CYP2D6, más de 10 metabolitos humanos identificados, más inactivo. La clorpromazina es un inhibidor 2D6 e induce su propio metabolismo. Los niveles disminuyen ~30% durante 1-3 semanas de tratamiento. $t_{1/2}$: 24 h (8-35 h con dosificación crónica).	Reporte de caso interacción fluoxetina-clorpromazina, pero no datos de nivel sérico sobre la extensión del efecto.	Inductores de 3A4/PGP (p.ej., fenobarbital, carbamazepina) ↓ niveles de clorpromazina en ~ 35%. Suspensión de carbamazepina aumenta los niveles séricos (~50%).

[a] Puede tener eliminación multifásica con una vida media terminal mucho más larga.

Trastorno de Tourette

La capacidad de los medicamentos antipsicóticos para suprimir los tics en pacientes con trastornos de Tourette se relaciona con la reducción de la neurotransmisión de D_2 en los sitios de los ganglios basales. El aripiprazol es el único antipsicótico que está aprobado por la FDA para el tratamiento del trastorno de Tourette; este agente se considera un agente de primera línea para este propósito, comenzando con dosis de 2 mg/d y aumentando si es necesario a un máximo de 10 mg/d para aquellos que pesen menos de 50 kg o 20 mg/d si tienen un peso de 50 kg o más (Mogwitz *et al.*, 2013).

En décadas anteriores, los agentes antipsicóticos típicos de alta potencia y baja dosis (p. ej., haloperidol, pimozida) fueron los tratamientos de elección, pero estos pacientes no psicóticos son extremadamente sensibles al impacto del bloqueo DA en la velocidad de procesamiento cognitivo y en los centros de recompensa. Por otra parte, preocupaciones de seguridad con respecto a la prolongación del QT_c de la pimozida y un mayor riesgo de las arritmias ventriculares han terminado en gran medida su uso clínico.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es otra condición neuropsiquiátrica que, como los trastornos del tic, se asocia con la patología de los ganglios basales. El bloqueo DA puede suprimir la gravedad de los movimientos coreotáticos pero no es fuertemente respaldado debido a los riesgos asociados con el antagonismo DA excesivo que superan el beneficio marginal. La inhibición del transportador de la monoamina vesicular 2 (VMAT2) con compuestos de tetrabenazina ha reemplazado al bloqueo del receptor DA en el manejo de la corea (capítulo 18).

Autismo

El autismo es una enfermedad cuya neuropatología se entiende de manera incompleta, pero en algunos pacientes se asocia con arrebatos explosivos de comportamiento y comportamientos agresivos o autolesivos que pueden ser estereotípicos. La risperidona y el aripiprazol tienen la aprobación de la FDA para la irritabilidad asociada con autismo en niños y adolescentes entre 5 y 16 años, con uso común para problemas de conducta disruptiva en el autismo y formas de retraso mental. Las dosis diarias iniciales de risperidona son de 0.25 mg para pacientes que pesan menos de 20 kg y 0.5 mg para otros, con una dosis objetivo de 0.5 mg/d en aquellos pesando menos de 20 kg y 1.0 mg/d para otros pacientes, con un rango de 0.5-3.0 mg/d. Para aripiprazol, la dosis inicial es de 2 mg/d, con un objetivo rango de 5-10 mg/d y una dosis diaria máxima de 15 mg.

Uso antiemético

La mayoría de los medicamentos antipsicóticos protegen contra las náuseas y la emesis inducida por los efectos de los agonistas DA como la apomorfina que actúan en los receptores DA centrales en la zona de activación del quimiorreceptor de la médula. Las drogas u otros estímulos que causan la emesis por una acción en el ganglio nodoso, o localmente en el tracto GI, no son antagonizados por fármacos antipsicóticos, pero potentes piperazinas y butirofenonas a veces son efectivas contra las náuseas causadas por estimulación vestibular. Las fenotiazinas antieméticas usadas comúnmente son antagonistas débiles de DA (p. ej., proclorperazina) sin actividad antipsicótica pero ocasionalmente puede asociarse con EPS o acatisia. La emesis y los agentes antieméticos se discuten detalladamente en el capítulo 50.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Efectos adversos pronosticados por las afinidades del receptor de monoamina

Receptores D_2 de dopamina. Con la excepción de pimavanserina y los agonistas parciales D_2 (aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina), todos los demás agentes antipsicóticos poseen propiedades antagonistas D_2, cuya fuerza determina la probabilidad de EPS, riesgo de DT a largo plazo, acatisia, NMS e hiperprolactinemia.

Síntomas extrapiramidales. Las manifestaciones de EPS se describen en la tabla 16-5, junto con el enfoque de tratamiento habitual. Las reacciones de distonia aguda ocurren en las primeras horas y días de tratamiento, con mayor riesgo entre los pacientes más jóvenes (incidencia máxima entre 10 y 19 años), especialmente antipsicóticos, individuos inexpertos, en respuesta a disminuciones abruptas en la neurotransmi-

TABLA 16-5 Efectos secundarios neurológicos de las drogas antipsicóticas

REACCIÓN	CARACTERÍSTICAS	TIEMPO DE INICIO E INFORMACIÓN DE RIESGO	MECANISMO PROPUESTO	TRATAMIENTO
Distonía aguda	Espasmo de los músculos de la lengua, cara, cuello, espalda	Tiempo: 1-5 días. Jóvenes, antipsicóticos, pacientes inexpertos en mayor riesgo	Antagonismo DA agudo	Los agentes antiparkinsonianos son diagnósticos y curativos[a]
Acatisia	Inquietud subjetiva y objetiva; no ansiedad o "agitación"	Tiempo: 5-60 días	Desconocido	Reduzca la dosis o cambie el medicamento; clonazepam, propranolol más efectivo que los agentes antiparkinsonianos[b]
Parkinsonismo	Bradicinesia, rigidez, temblor variable, facies de máscara, paso arrastrando los pies	Tiempo: 5-30 días, personas mayores en mayor riesgo	Antagonismo DA	Reducción de la dosis; cambiar la medicación; agentes antiparkinsonianos[c]
Síndrome neuroléptico maligno	Rigidez extrema, fiebre, presión sanguínea inestable, mioglobinemia; puede ser fatal	Tiempo: semanas-meses. Pueden persistir durante días después de suspender el antipsicótico	Antagonismo DA	Detenga el antipsicótico inmediatamente; cuidados de apoyo; dantroleno y bromocriptina[b]
Temblor perioral ("síndrome del conejo")	Temblor perioral (puede ser una variante tardía del parkinsonismo)	Tiempo: meses o años de tratamiento	Desconocido	Los agentes antiparkinsonianos a menudo ayudan[c]
Discinesia tardía	Discinesia orofacial; coreoatetosis o distonía rara vez diseminada	Tiempo: meses o años de tratamiento. Ancianos con un riesgo 5 veces mayor. Riesgo proporcional a la potencia del bloqueo D_2	Supersensibilidad al receptor DA postsináptico, regulación positiva	Puede ser reversible con el reconocimiento temprano y la interrupción del fármaco. Inhibidores VMAT2. La valbenazina y la deutetrabenazina están aprobadas por la FDA para el tratamiento de TD

[a] Tratamiento: difenhidramina 25-50 mg IM o benztropina 1-2 mg IM. Debido a la duración prolongada de antipsicóticos $t_{1/2}$, es posible que sea necesario repetir o seguir con medicamentos orales.
[b] El propranolol a menudo es efectivo en dosis relativamente bajas (20-80 mg/d en dosis divididas). Los antagonistas del receptor adrenérgico β_1-selectivo son menos efectivos. Los antagonistas adrenérgicos β no lipófilos tienen una penetración del SNC limitada y no son beneficiosos (p. ej., atenolol).
[c] El uso de amantadina evita los efectos anticolinérgicos de la benztropina o la difenhidramina.
[d] A pesar de la respuesta al dantroleno, no hay evidencia de transporte anormal de Ca^{2+} en el músculo esquelético; con efectos antipsicóticos persistentes (p. ej., agentes inyectables de acción prolongada puede ser necesaria la administración prolongada de bromocriptina en grandes dosis (10-40 mg/d). Los agentes antiparkinsonianos no son efectivos.

sión nigrostriatal D_2. La distonía generalmente involucra músculos de cabeza y cuello y la lengua y, en su forma más intensa, la crisis oculógira, músculos extraoculares, y es aterrador para el paciente.

Se puede presentar parkinsonismo parecido a su forma idiopática; va a responder a la reducción de la dosis o cambiar a un antipsicótico con más débil antagonismo D_2. Si esto no es posible ni deseable, los medicamentos antiparkinsonianos pueden ser empleados. Los pacientes ancianos están en mayor riesgo.

Los receptores colinérgicos muscarínicos modulan la liberación DA nigroestriada con bloqueo aumentando la disponibilidad de DA sináptica. Los problemas importantes en el uso de anticolinérgicos incluyen el impacto negativo en la cognición y la memoria; efectos adversos antimuscarínicos periféricos (p. ej., retención urinaria, boca seca, cicloplejía, etc.); exacerbación de TD, y riesgo del rebote colinérgico después de abstinencia anticolinérgica abrupta. Para administración parenteral, difenhidramina (25-50 mg IM) y benzotropina (1-2 mg IM) son los agentes más comúnmente utilizados. El antihistamínico difenhidramina también posee propiedades anticolinérgicas. La benzotropina combina un grupo benzidril con un grupo tropano para crear un compuesto que es más anticolinérgico que el trihexifenidil pero menos antihistamínico que difenhidramina. El efecto clínico de una dosis única dura 5 h, por lo que requiere dos o tres dosis diarias. La dosificación usualmente comienza en 0.5-1 mg dos veces al día, con un máximo diario de 6 mg, aunque se usan dosis ligeramente más altas en circunstancias excepcionales. La piperidina compuesta trihexifenidilo fue uno de los primeros agentes anticolinérgicos sintéticos disponibles; también inhibe el transportador de recaptación de DA presináptica, que crea un mayor riesgo de abuso que para los antihistamínicos o la benzotropina. El trihexifenidilo tiene buena absorción GI, alcanzando niveles plasmáticos máximos en 1-2 h, con $t_{1/2}$ en suero de alrededor de 10-12 h que generalmente requiere múltiples dosificaciones diarias para lograr resultados clínicos satisfactorios. El rango de dosificación diario total es de 5-15 mg, dos o tres veces al día como dosis divididas. El biperiden es otra droga en esta clase.

La amantadina, originalmente comercializada como agente antiviral para la influenza A, es un medicamento alternativo para el parkinsonismo inducido por antipsicóticos y evita los efectos adversos del SNC y periféricos de los medicamentos anticolinérgico (Ogino *et al.*, 2014). Su mecanismo de acción no está claro, pero parece involucrar el bloqueo de recaptación de DA presináptica, facilitar la liberación de DA, el agonismo DA postsináptico y la modulación del receptor. La amantadina es bien absorbida después de la administración oral, con niveles máximos alcanzados 1-4 h después de la ingestión; la eliminación es renal, con más del 90% de recuperación del no metabolizado en la orina. La $t_{1/2}$ en plasma es de 12-18 h en adultos jóvenes sanos pero es más prolongado en aquellos con insuficiencia renal, necesitando una dosis del 50% de reducción. La dosis inicial es de 100 mg por vía oral una vez al día en adultos sanos, que puede aumentarse a 100 mg dos veces al día. Una dosis de 100 mg dos veces diariamente produce niveles plasmáticos máximos de 0.5-0.8 µg/mL y niveles mínimos de 0.3 µg/mL. La toxicidad se observa a niveles séricos entre 1 y 5 µg/mL.

Discinesia tardía. La discinesia tardía es consecuencia del aumento de la actividad dopaminérgica nigrostriatal como consecuencia de la supersensibilidad del receptor postsináptico y regulación positiva desde niveles crónicamente altos de bloqueo D_2 postsinápticos (y posibles efectos tóxicos directos de antagonistas DA de alta potencia). La TD ocurre con mayor frecuencia en pacientes mayores, y el riesgo puede ser algo mayor en pacientes con trastornos del estado de ánimo que en aquellos con esquizofrenia. Su prevalencia promedia del 15 al 25% en adultos jóvenes tratados con agentes antipsicóticos típicos durante más de un año; el riesgo es de un tercio a un quinto de eso con agentes atípicos.

La discinesia tardía se caracteriza por movimientos estereotipados, repetitivos, indoloros, involuntarios, rápidos y coreiformes (como tic) de la cara, párpados (parpadeos o espasmos), boca (muecas), lengua, extremidades o tronco, con diversos grados de atetosis más lenta (movimientos de torsión); la distonía y la acatisia tardía son raras ahora que el uso de medicamentos antipsicóticos típicos de altas dosis y alta potencia la han disminuido. Los movimientos desaparecen durante el sueño (como lo hacen muchos otros síndromes extrapiramidales), varían en intensidad en el tiempo, y dependen del nivel de excitación o *distress* emocional, a veces reapareciendo durante las enfermedades psiquiátricas agudas que siguen una desaparición prolongada. Los movimientos discinéticos pueden ser suprimidos parcialmente por el uso de un potente antagonista DA, pero tales intervenciones sobre el tiempo puede empeorar la gravedad, ya que esto fue parte de la afectación de la farmacología inicial. Cambiando a los pacientes de potentes antagonistas D_2 a agentes más débiles, especialmente la clozapina, puede ser efectiva. Cuando sea posible, la interrupción de la droga puede ser beneficiosa pero es efectiva en menos del 33% de los casos.

Los inhibidores de VMAT2 valbenazina y deuterada-tetrabenazina (deutetrabenazina) fueron aprobados por la FDA para TD en 2017. Ambos son derivados de tetrabenazina y comparten el mecanismo y muchos de los efectos adversos de la tetrabenazina. La velbenazina es activa y se metaboliza a un metabolito activo, dihidotetrabenazina. La eliminación de valbenazina y su metabolito activo implica CYP 2D6 y 3A4. Por tanto, la exposición a la droga madre y su metabolito incrementará los metabolizadores pobres del CYP2D6, en presencia de fuertes inhibidores de 2D6 (p. ej., paroxetina) o 3A4 (p. ej., ketoconazol), o en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. No se recomienda el uso de valbenazina en presencia de inductores potentes de 3A4 (p. ej., rifampicina); el uso concomitante de inhibidores de la MAO debe evitarse. La valbenazina inhibe la P-glucoproteína y aumentará la exposición a digoxina. La deutetrabenazina también está aprobada para tratar la corea de la enfermedad de Huntington y se describe en el capítulo 18, al igual que la tetrabenazina.

Acatisia. A diferencia del parkinsonismo inducido por antipsicóticos y la distonía aguda, la fenomenología y el tratamiento de la acatisia sugieren la participación de estructuras fuera de la vía nigroestriada. A pesar de la asociación con el bloqueo D_2, la acatisia no tiene una respuesta tan sólida a los fármacos antiparkinsonianos, por lo que otras estrategias de tratamiento actualmente son empleadas a menudo, incluidas las benzodiacepinas de alta potencia (p. ej., clonazepam) y betabloqueadores no selectivos con buena penetración al CNS (p. ej., propranolol). Con el tiempo, debería considerarse la reducción de la dosis o el cambio a otro agente antipsicótico. Que el clonazepam y el propranolol tienen actividad cortical significativa y son ineficaces para otras formas de EPS apuntan a un origen extratriatal para los síntomas de acatisia.

Síndrome maligno neuroléptico. El NMS (*neuroleptic malignant syndrome*) raro se asemeja a una forma grave de parkinsonismo, con signos de inestabilidad autonómica (hipertermia y frecuencia respiratoria, presión arterial y pulso lábil), estupor, elevación de la creatina cinasa en el suero y, a veces, mioglobinemia con potencial nefrotoxicidad. En su forma más intensa, este síndrome puede persistir por más de una semana después de que el agente ofensor se interrumpe y se asocia con la mortalidad. Esta reacción se ha asociado con agentes antipsicóticos incontables, pero su prevalencia puede ser mayor con dosis relativamente altas de agentes potentes. Además del cese del tratamiento antipsicótico y la provisión de cuidados de apoyo, incluidas medidas de enfriamiento agresivas, el tratamiento farmacológico específico es insatisfactorio, aunque la administración de dantroleno y el agonista dopaminérgico bromocriptina puede ser útil. Si bien el dantroleno también se usa para tratar el síndrome de hipertermia maligna inducida por los anestésicos generales, la forma de hipertermia inducida por los neurolépticos probablemente no esté asociada con un defecto en el metabolismo del Ca^{2+} en el músculo esquelético. Hay informes anecdóticos de NMS con agentes antipsicóticos atípicos, pero este síndrome se ve raramente en su presentación completa (Gurrera *et al.*, 2011).

Hiperprolactinemia. La hiperprolactinemia resulta del bloqueo de las acciones hipofisarias de las neuronas dopaminérgicas tuberoinfundibulares; estas neuronas se proyectan desde el núcleo arcuato del hipotálamo hasta la eminencia media, donde liberan DA a la hipófisis anterior a través de los vasos hipofiseoportales. Los receptores D_2 en los lactotropos de la hipófisis anterior median la acción inhibidora de la DA de la prolactina tónica. Las correlaciones entre la potencia D_2 de los fármacos antipsicóticos y las elevaciones de prolactina son excelentes. Con la excepción de risperidona y paliperidona, los agentes antipsicóticos atípicos muestran efectos limitados (asenapina, iloperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona) casi sin efectos (clozapina, aripiprozazol, brexpiprazol, cariprazina) sobre la secreción de prolactina.

La hiperprolactinemia puede inducir directamente ingurgitación mamaria y galactorrea y puede causar amenorrea en mujeres y disfunción sexual o infertilidad en mujeres y hombres. Se puede intentar reducir la dosis para disminuir los niveles de prolactina en suero, pero se debe tener precaución para mantener el tratamiento dentro del rango terapéutico antipsicótico. Cuando no es factible cambiar de agentes antipsicóticos ofensivos, se puede emplear bromocriptina. La hiperprolactinemia de los fármacos antipsicóticos se revierte rápidamente cuando se suspenden los fármacos.

Receptores H_1 de histamina. El antagonismo central de los receptores H_1 está asociado con dos efectos adversos principales: la sedación y el aumento de peso a través de la estimulación del apetito (Kim *et al.*, 2007), y ciertos agentes antipsicóticos causan estos efectos adversos.

Sedación. Los ejemplos de fármacos antipsicóticos sedantes incluyen agentes típicos de baja potencia tales como clorpromazina y los agentes atípicos clozapina y quetiapina. El efecto sedante se predice por sus altas afinidades del receptor H_1 (tabla 16-2). Desarrollará un poco de tolerancia a las propiedades sedantes, hecho útil de recordar cuando se conside-

re el cambio a un agente no sedante en el paciente. La rápida interrupción de medicamentos antipsicóticos antihistamínicos sedantes es inevitable seguido de importantes quejas de rebote de insomnio y trastornos del sueño. Si la suspensión del tratamiento antipsicótico sedante se considera necesaria, excepto por cesación de emergencia de la clozapina por agranulocitosis, la medicación debe reducirse lentamente durante 4-12 semanas, y el clínico debe estar preparado para utilizar un sedante al final de la reducción. La dosificación generosa de otro antihistamínico (hidroxicina) o la difenhidramina antihistamínica anticolinérgica son reemplazos razonables. La sedación puede ser útil durante la psicosis aguda, pero la sedación excesiva puede interferir con la evaluación del paciente, puede prolongar la estadía en la sala de urgencia y el hospital psiquiátrico innecesariamente, y es poco tolerado entre los pacientes ancianos con demencia y delirio; por tanto, se debe tener la precaución adecuada con la elección del agente y la dosis.

Aumento de peso. El aumento de peso es un problema significativo durante el uso a largo plazo de medicamentos antipsicóticos y representa una importante barrera para la adherencia a la medicación, así como una amenaza significativa para la salud física y emocional del paciente. El aumento de peso ha reemplazado efectivamente las preocupaciones sobre EPS como el efecto adverso que causa la mayor dificultad entre los pacientes y clínicos por igual. La estimulación del apetito es el mecanismo primario involucrado, con poca evidencia que sugiera una disminución de la actividad (debido a sedación), es el contribuyente principal al aumento de peso relacionado con antipsicóticos. Los estudios de laboratorio indicaron que los medicamentos con antagonismo H_1 significativo inducen la estimulación del apetito a través de los efectos en los sitios hipotalámicos (Kim *et al.*, 2007). La fenotiazina de baja potencia, la clorpromazina y las drogas antipsicóticas atípicas olanzapina y clozapina son los agentes de mayor riesgo, pero se produce un aumento de peso con casi todos los medicamentos antipsicóticos.

Los pacientes agudamente psicóticos pueden perder peso; en ensayos de esquizofrenia aguda controlados con placebo, la cohorte de placebo inevitablemente pierde peso. Los pacientes más jóvenes y los sin tratamiento antipsicótico previo son mucho más sensibles al aumento de peso con todos los agentes antipsicóticos, incluidos los que parecen tener aproximadamente el peso neutral en los estudios de adultos, lo que lleva a algunos a conjeturar que el bloqueo DA también puede tener un pequeño papel aditivo en el aumento de peso (Correll *et al.*, 2014). El antagonismo en los receptores $5HT_{2C}$ puede jugar un papel sumativo en la promoción del aumento de peso para medicamentos que poseen altas afinidades H_1 (p. ej., clozapina, olanzapina) pero parece no tener efecto en ausencia del bloqueo significativo de H_1, como se ve con la ziprasidona, un antipsicótico con riesgo de ganancia de peso bajo pero una afinidad $5HT_{2C}$ extremadamente alta.

El cambio a medicamentos más neutros para el peso puede lograr resultados significativos; sin embargo, cuando cambiar los medicamentos no es factible o es insatisfactorio se deben emplear estrategias de comportamiento y considerarse para todos los pacientes con enfermedades mentales crónicas dada la prevalencia de la obesidad en esta población de pacientes. También hay datos convincentes para el uso de metformina para moderar el aumento de peso inducido por antipsicóticos a partir de olanzapina y clozapina, particularmente al comenzar el antipsicótico (Praharaj *et al.*, 2011).

Receptores M_1 muscarínicos. El antagonismo muscarínico es responsable de los efectos anticolinérgicos centrales y periféricos de los medicamentos. La afinidad del receptor muscarínico y los efectos anticolinérgicos clínicamente relevantes de los antipsicóticos atípicos son limitados, mientras que la clozapina y las fenotiazinas de baja potencia tienen importantes efectos adversos anticolinérgicos (tabla 16-2). La quetiapina tiene una afinidad muscarínica modesta; su metabolito activo norquetiapina es probable responsable de los efectos anticolinérgicos. La clozapina está particularmente asociada con estreñimiento significativo, tal vez debido a propiedades anticolinérgicas, y posible efectos en los receptores sigma. El uso rutinario de los ablandadores de heces y la repetida investigación sobre los hábitos intestinales son necesarios para prevenir la obstrucción intestinal grave por el estreñimiento no detectado. Las medicaciones con propiedades anticolinérgicas significativas deben ser particularmente evitadas en pacientes de edad avanzada, en especial en aquellos con demencia o delirio.

Receptores α_1 adrenérgicos. El antagonismo adrenérgico α_1 está asociado con riesgo de hipotensión ortostática y puede ser particularmente problemático para pacientes ancianos que tienen un tono vasomotor deficiente. La medida en que los agentes psicóticos causan este efecto en la práctica clínica depende de la dosis empleada y la rapidez de titulación. Comparados con agentes típicos de alta potencia, los agentes típicos de baja potencia generalmente tienen mayores afinidades para los receptores α_1 y presentan mayor riesgo de ortostasis. Entre los nuevos medicamentos, la iloperidona conlleva una advertencia sobre la minimización del riesgo de ortostasis a través de una titulación más lenta. La clozapina se puede asociar con importantes ortostasis, incluso cuando se titula lentamente. Debido a que los pacientes tratados con clozapina tienen pocas opciones antipsicóticas, a veces se prueba el potente mineralocorticoide fludrocortisona (0.1-0.3 mg/d) como un expansor de volumen.

Efectos adversos no predichos por las afinidades del receptor de monoamina

Efectos metabólicos adversos. Los efectos metabólicos son el área de mayor preocupación durante el tratamiento antipsicótico a largo plazo, paralela a la preocupación general por la alta prevalencia de condiciones prediabéticas, DM tipo 2 y mortalidad CV dos veces mayor entre pacientes con esquizofrenia (Correll *et al.*, 2014). Además del aumento de peso, los dos efectos adversos metabólicos predominantes que se observan con los fármacos antipsicóticos son la dislipidemia, los triglicéridos séricos elevados y las alteraciones en el control de la glucemia.

Las fenotiazinas de baja potencia elevan los valores de triglicéridos en suero, un efecto que no se observa con fenotiazinas de alta potencia. Entre los fármacos antipsicóticos atípicos, se observan aumentos significativos en los niveles de triglicéridos en ayunas durante la exposición a clozapina y olanzapina y, en menor medida, a la quetiapina. Los efectos sobre el colesterol total y las fracciones de colesterol son significativamente menores, pero muestran asociaciones esperadas relacionadas con los agentes de mayor riesgo: clozapina, olanzapina y quetiapina (Rummel-Kluge *et al.*, 2010). El aumento de peso en general puede inducir cambios de lípidos nocivos; la evidencia indica que la hipertrigliceridemia inducida por antipsicóticos es un evento adverso independiente del peso que ocurre a las pocas semanas de comenzar una medicación ofensora y se resuelve dentro de las seis semanas posteriores a la interrupción del tratamiento. En personas que no están expuestas a fármacos antipsicóticos, los triglicéridos elevados en ayunas son una consecuencia directa de la resistencia a la insulina porque las lipasas dependientes de insulina en las células grasas normalmente son inhibidas por la insulina. A medida que empeora la resistencia a la insulina, los niveles altos inadecuados de lipólisis conducen a la liberación de cantidades excesivas de ácidos grasos libres, que se transforman en partículas de triglicéridos (Meyer y Stahl, 2009). Los niveles elevados de triglicéridos en ayunas se convierten así en un marcador sensible de resistencia a la insulina, lo que lleva a la hipótesis de que los aumentos de triglicéridos observados durante el tratamiento antipsicótico son el resultado de trastornos en la homeostasis de glucosa-insulina.

La capacidad de los fármacos antipsicóticos para inducir hiperglucemia se observó por primera vez durante el tratamiento con fenotiazina de baja potencia; de hecho, la clorpromazina se explotó ocasionalmente por esta propiedad específica como tratamiento prequirúrgico adjunto del insulinoma. Como los fármacos antipsicóticos atípicos tuvieron un uso generalizado, numerosas series de casos documentaron la asociación de diabetes de nueva aparición y cetoacidosis diabética asociada con el tratamiento con fármacos antipsicóticos atípicos, con la mayoría de los casos observados durante la terapia con clozapina y olanzapina (Meyer y Stahl, 2009). El mecanismo por el cual los fármacos antipsicóticos interrumpen la homeostasis de glucosa-insulina no se conoce, pero los experimentos en animales *in vivo* documentan los efectos inmediatos dependientes de la dosis de clozapina y olanzapina en todo el cuerpo y la sensibilidad a la insulina hepática (Meyer y Stahl, 2009).

También puede haber mecanismos inherentes relacionados con la enfermedad que aumentan el riesgo de trastornos metabólicos entre pacientes con esquizofrenia (Meyer y Stahl, 2009), pero el medicamento en sí es el principal factor de riesgo, y todos los antipsicóticos atípicos en Estados Unidos incluyen una advertencia de hiperglucemia en la etiqueta del medicamento, aunque hay pruebas limitadas de que las nuevas medicinas asenapina, iloperidona, aripiprazol, brexpiprazol, cariprazina y ziprasidona causan hiperglucemia. Se recomienda el uso de agentes metabólicamente más benignos para el tratamiento inicial de todos los pacientes para quienes se espera un tratamiento a largo plazo. Los médicos deben obtener datos metabólicos iniciales, que incluyen glucosa en ayunas o hemoglobina A_{1c}, un panel de lípidos en ayunas y peso, y establecer un plan para la monitorización continua de estos parámetros metabólicos. Al igual que con el aumento de peso, los cambios en la glucosa y los lípidos en ayunas deberían impulsar la reevaluación del tratamiento en curso, la institución de medidas para mejorar la salud metabólica (dieta, ejercicio, asesoramiento nutricional) y la consideración de cambiar los agentes antipsicóticos.

Efectos adversos cardiacos. Múltiples canales de iones participan en la despolarización y repolarización de las células cardiacas ventriculares

(capítulos 29 y 30). Algunos agentes antipsicóticos pueden interferir con el funcionamiento de estos canales, haciendo que el riesgo de arritmias ventriculares y SCD sea una preocupación con el uso de estas drogas. Mientras que la mayor parte de los agentes antipsicóticos más antiguos (p. ej., tioridazina) inhibieron significativamente la rectificación interna de canales de K^+ (I_{kr}) en miocitos cardiacos, este efecto es mucho menos pronunciado para agentes más nuevos (Leucht *et al*., 2013). Capítulos 29 y 30. El antagonismo de los canales de Na^+ regulados por voltaje causa ensanchamiento del QRS y un aumento en el intervalo PR, con mayor riesgo de arritmia ventricular. La tioridazina puede inhibir los canales de Na^+ a altas dosis, pero otros medicamentos antipsicóticos no lo hacen (Nielsen *et al*., 2011). La repolarización de miocitos está mediada en parte por K^+ corriente a través de dos canales: el rápido I_{kr} y el lento $I_{ks.}$ La subunidad α del canal I_{kr}, K_v 11.1, está codificada por hERG, el gen relacionado con el éter-à-go-go-humano que codifica para Kv11.1, la subunidad α del canal K^+ que media la corriente repolarizante I_{Kr} del potencial de acción del corazón. Los polimorfismos de hERG están involucrados en el síndrome congénito de QT alargado asociado con síncope y SCD. El antagonismo de canales de I_{kr} es responsable de la mayoría de los casos de prolongación del intervalo QT inducida por fármacos y es el mecanismo sospechado para la mayoría de los SCD inducidos por antipsicóticos (Nielsen *et al*., 2011).

Aparte de los agentes individuales, para los cuales las anécdotas y los datos de vigilancia indican riesgo de *torsades de pointes* (p. ej., tioridazina, pimozida), la mayoría de los agentes antipsicóticos más nuevos comúnmente utilizados no están asociados con un riesgo conocido de arritmias ventriculares, incluyendo ziprasidona en una sobredosis de hasta 12 000 mg. Una excepción es el sertindol, un agente no disponible en Estados Unidos que se retiró en 1998 basado en informes anecdóticos de *torsades de pointes*, pero reintroducido en Europa en 2006 con directrices estrictas de control de ECG (Nielsen *et al*., 2011). Aunque los datos *in vitro* revelaron la afinidad de sertindol por I_{kr}, varios estudios epidemiológicos publicados durante la última década no pudieron confirmar un mayor riesgo de muerte súbita debido a la exposición a sertindol, proporcionando así una justificación para su reintroducción.

Actualmente, no hay datos que sugieran un beneficio de la monitorización de ECG de rutina para prevención de SCD entre pacientes que usan drogas antipsicóticas. Sin embargo, todos los medicamentos antipsicóticos comercializados en Estados Unidos (con la excepción de lurasidona) llevan una advertencia de etiqueta de clase con respecto a la prolongación de QT_c. Existe una advertencia específica de recuadro negro para la tioridazina, pimozida, droperidol intramuscular y haloperidol (formulación intravenosa pero no oral o intramuscular) con respecto a la *torsades de pointes* y posteriores arritmias ventriculares fatales (discutidas a continuación y en el capítulo 30).

Otros efectos adversos. En Estados Unidos, hay una clase de etiqueta de advertencia de riesgo de ataque convulsivo con todos los agentes antipsicóticos (excepto pimavanserina), con reportes de incidencias muy por debajo del 1%. Entre los medicamentos antipsicóticos más nuevos de uso común, sólo la clozapina tiene un riesgo convulsivo dependiente de la dosis, con una prevalencia del 3 al 5%. La olanzapina relacionada estructuralmente tuvo una incidencia de 0.9% en estudios previos a la comercialización. Los pacientes con trastorno convulsivo que comienzan tratamiento antipsicótico deben recibir profilaxis adecuada, con consideración para evitar la carbamazepina y la fenitoína debido a su capacidad para inducir CYP y P-glucoproteína. La carbamazepina también está contraindicada durante el tratamiento con clozapina debido a sus efectos en la médula ósea. Los derivados de valproato (p. ej., divalproex sódico) se usan para convulsiones asociadas a clozapina ya que cubren mejor el espectro de ataques mioclónicos generalizados (Meltzer, 2012).

La clozapina causa una serie de otros efectos adversos, los más preocupantes de los cuales es la agranulocitosis, con una incidencia ligeramente inferior al 1%; el riesgo más alto ocurre durante los primeros seis meses de tratamiento, con un pico en los meses 2-3 y disminuyendo rápidamente a partir de entonces (Meltzer, 2012). El mecanismo es mediado por inmunidad, y en los pacientes que tienen agranulocitosis relacionada con la clozapina verificable, por lo general no se vuelve a estimular. Un algoritmo extenso guía la respuesta clínica a la agranulocitosis y formas menores de neutropenia están disponible en los sitios web del fabricante y deben ser seguidos, junto con la monitorización obligatoria de CBC.

Otros efectos adversos incluyen la retinopatía pigmentaria (tioridazina en dosis diarias × 800 mg/d), fotosensibilidad (fenotiazinas de baja potencia), y elevaciones de fosfatasa alcalina y, raramente, transaminasas hepáticas (fenotiazinas).

Aumento de la mortalidad en pacientes con demencia. Quizás el efecto adverso menos entendido es el mayor riesgo de eventos cerebrovasculares y mortalidad por todas las causas en pacientes ancianos con demencia expuestos a medicamentos antipsicóticos (riesgo de mortalidad aumentada en ~1.7 del fármaco frente al placebo) (Maust *et al*., 2015). La mortalidad se debe a falla cardiaca, muerte súbita o neumonía. La etiología subyacente para el riesgo de mortalidad y enfermedad cerebrovascular relacionado con antipsicóticos se desconoce, pero los hallazgos de mortalidad virtualmente equivalente para los agentes típicos en comparación con los fármacos antipsicóticos atípicos (incluido el aripiprazol) sugiere un impacto de la señalización D_2 reducida independientemente de los mecanismos antipsicóticos individuales.

La sobredosis con agentes antipsicóticos típicos es especialmente preocupante con agentes de baja potencia (p. ej., clorpromazina) debido al riesgo de *torsades de pointes*, sedación, efectos anticolinérgicos y ortostasis. Los pacientes que reciben una sobredosis de fármacos antipsicóticos típicos de alta potencia (p. ej., haloperidol) y las benzamidas sustituidas tienen un mayor riesgo de EPSs (debido a la alta afinidad D_2) y de cambios en el ECG. La experiencia de sobredosis con agentes más nuevos indica un riesgo mucho menor de arritmias ventriculares *torsades de pointes* en comparación con medicamentos antipsicóticos más antiguos; sin embargo, las combinaciones de agentes antipsicóticos con otros medicamentos pueden causar la muerte, principalmente a través de la depresión respiratoria.

Interacciones medicamentosas

Los agentes antipsicóticos no son inhibidores significativos de los CYP, con algunas excepciones notables: clorpromazina, perfenazina y tioridazina inhiben CYP2D6. Las semividas plasmáticas de varios de estos agentes se alteran por inducción o inhibición de los CYP hepáticos y por polimorfismos genéticos que alteran las actividades específicas del CYP (tabla 16-4). Aunque los fármacos antipsicóticos están muy unidos a proteínas, no hay evidencia de desplazamiento significativo de otros medicamentos unidos a proteínas, por lo que no es necesario ajustar la dosis para anticonvulsivos, warfarina u otros agentes con índices terapéuticos estrechos.

Con respecto a las interacciones medicamentosas, es importante considerar los efectos de las exposiciones ambientales (fumar, nutracéuticos, jugo de toronja) y los cambios en estos comportamientos. Los cambios en el tabaquismo pueden ser especialmente problemáticos para los pacientes tratados con clozapina y alterarán los niveles séricos en 50% o más (Rostami-Hodjegan *et al*., 2004) debido a la capacidad de los hidrocarburos aromáticos en el humo del tabaco para inducir CYP1A2, el principal metabolizador de clozapina. Por tanto, la hospitalización de un fumador en un ambiente libre de humo resulta en una disminución de la actividad de CYP1A2 y una elevación de los niveles plasmáticos de clozapina, con resultados potencialmente tóxicos. Por el contrario, un paciente dado de alta de un pabellón no fumador que vuelve a fumar experimentará un aumento en la actividad de CYP1A2 y una disminución del 50% en los niveles plasmáticos de clozapina. La monitorización de las concentraciones de clozapina en plasma, anticipación de los cambios en los hábitos de tabaquismo y el ajuste de la dosis pueden minimizar el desarrollo de niveles subterapéuticos o supraterapéuticos.

Uso en poblaciones pediátricas

Aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, lurasidona y paliperidona tienen indicaciones para la esquizofrenia en adolescentes (edades 13-17). El aripiprazol, la quetiapina y la risperidona están aprobados en el trastorno bipolar infantil y en adolescentes (manía aguda) entre los 10 y los 17 años; la risperidona y el aripiprazol también están aprobados por la FDA para la irritabilidad asociada con el autismo en niños y adolescentes entre 5 y 16 años. Como se discutió en las secciones sobre efectos adversos, los pacientes sin tratamiento previo con fármacos antipsicóticos y los pacientes más jóvenes son más susceptibles que otros pacientes a los EPS y al aumento de peso (Correll *et al*., 2014; Peruzzolo *et al*., 2013). El uso de la dosis mínima efectiva puede minimizar el riesgo de EPS, y el uso de agentes con una menor responsabilidad en la ganancia de peso es crítico. El mayor impacto de risperidona y paliperidona en la prolactina sérica debe controlarse mediante investigación clínica. La maduración sexual tardía no se ha observado en adolescentes en ensayos clínicos con risperidona; no obstante, el médico debe estar alerta para tales cambios y para problemas tales como amenorrea en niñas y ginecomastia en niños y niñas.

Uso en poblaciones geriátricas

La mayor sensibilidad a EPS, ortostasis, sedación y efectos anticolinérgicos son importantes para la población geriátrica y a menudo dictan la elección de la medicación antipsicótica. La evitación de las interacciones medicamentosas también es importante, ya que los pacientes mayores con numerosas medicaciones concomitantes tienen múltiples oportunidades para las interacciones. El ajuste de la dosis puede compensar las interacciones medicamentosas conocidas, pero los médicos deben estar atentos a cambios en los medicamentos concurrentes y las consecuencias

del potencial farmacocinético. La vigilancia también debe mantenerse por los efectos farmacodinámicos aditivos de α_1 adrenérgico, antihistamínico y anticolinérgico, propiedades de otros agentes.

Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de TD y parkinsonismo, con tasas de TD aproximadamente cinco veces más altas que las observadas con pacientes más jóvenes. Con los antipsicóticos típicos, la incidencia anual de TD informada entre los pacientes ancianos es del 20 al 25% en comparación con 4 al 5% para pacientes más jóvenes. Con los antipsicóticos atípicos, la tasa anual de TD en pacientes ancianos es mucho más bajo (2-3%). El mayor riesgo de eventos cerebrovasculares y la mortalidad por todas las causas también se observa en pacientes ancianos con demencia (véase Mortalidad aumentada en pacientes con demencia). Comparado con pacientes más jóvenes, el aumento de peso inducido por antipsicóticos es menor en pacientes de edad avanzada.

Uso durante el embarazo y la lactancia

Los datos humanos de las bases de datos de grandes estudios no muestran mayores tasas de malformaciones congénitas mayores después de la exposición en el primer trimestre (Huybrechts *et al.*, 2016). No obstante, el uso de cualquier medicamento durante el embarazo debe ser equilibrado por las preocupaciones sobre el impacto fetal y la salud mental de la madre, especialmente en la exposición en el primer trimestre. Como las drogas antipsicóticas están diseñadas para cruzar la barrera hematoencefálica, todos tienen altas tasas de paso trasplacentario. Se estima que las tasas de paso placentario son más altas para olanzapina (72%), seguidas de haloperidol (42%), risperidona (49%) y quetiapina (24%). Los neonatos expuestos a la olanzapina, el agente atípico con mayor índice de paso placentario, exhibe una tendencia hacia un mayor ingreso en la unidad de cuidados intensivos neonatales. El uso en madres lactantes plantea un conjunto de preocupaciones separadas debido a la capacidad reducida del recién nacido para metabolizar los xenobióticos, lo que presenta un riesgo significativo de toxicidad por fármacos antipsicóticos. Los datos disponibles no proporcionan una orientación adecuada sobre la elección del agente.

Medicamentos principales disponibles en la guía

Los fármacos antipsicóticos atípicos han reemplazado en gran medida a los agentes más antiguos, principalmente debido a su perfil EPS más favorable. Los agentes típicos más antiguos son ampliamente utilizados cuando se requiere un mayor nivel de antagonismo de D_2. La tabla 16-1 describe las dosis agudas y de mantenimiento para el tratamiento de la esquizofrenia en adultos basado en recomendaciones consensuadas. Hay numerosas formulaciones LAI de antipsicóticos típicos (tabla 16-3), pero en Estados Unidos, los únicos agentes típicos LAI disponibles son flufenazina y haloperidol (como ésteres de decanoato) (Meyer, 2013), adecuados para inyecciones semanales. Existen ahora seis antipsicóticos atípicos LAI aprobados, incluido una forma de tres meses de paliperidona LAI. La pimavanserina es el único medicamento indicado para PDP, y no empeora los síntomas del motor debido a la falta de antagonismo DA (Cummings *et al.*, 2014).

Tratamiento de la manía

La manía es un periodo de estado de ánimo elevado, expansivo o irritable con coexistencia de síntomas de mayor energía y actividad dirigida a un objetivo y disminuida la necesidad de dormir. La manía representa un polo del trastorno bipolar (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). Al igual que con la psicosis, la manía puede ser inducida por medicamentos (p. ej., agonistas DA, antidepresivos, estimulantes) o abuso de sustancias, principalmente cocaína y anfetaminas, aunque los periodos de la manía inducida por sustancias no debe confiarse únicamente para hacer un diagnóstico del trastorno bipolar. No obstante, hay un reconocimiento de que los pacientes que desarrollan manía inducida por antidepresivos tienen una diátesis bipolar incluso sin historia previa independiente de manía y debe seguirse con todo cuidado, especialmente si se considera una vez más el tratamiento antidepresivo durante periodos de mayor depresión.

La manía se distingue de su forma menos grave, hipomanía, por el hecho de que la hipomanía, por definición, no da como resultado un deterioro funcional u hospitalización y no está asociado con síntomas psicóticos. Los pacientes que experimentan periodos de hipomanía y depresión mayor tienen trastorno bipolar II; aquellos con manía en cualquier momento, bipolar I; y aquellos con hipomanía pero formas menos graves de depresión, ciclotimia (Asociación Americana de Psiquiatría, 2013). La prevalencia de trastorno bipolar I es aproximadamente 1% de la población, y la prevalencia de todas las formas de trastorno bipolar es del 3 al 5%.

Los estudios genéticos del trastorno bipolar han producido varios *loci* de interés asociado con el riesgo de enfermedad y predictores de respuesta al tratamiento, pero la información aún no se encuentra en la fase de aplicación clínica. A diferencia de la esquizofrenia, para lo cual la comprensión biológica de la neurotransmisión de monoaminas ha permitido la síntesis de numerosos compuestos efectivos, no ha sido diseñada una medicación para tratar todo el espectro del trastorno bipolar basado en hipótesis biológicas de la enfermedad. Se introdujo carbonato de litio fortuitamente en 1949 para el tratamiento de la manía y aprobado para este fin en Estados Unidos en 1970. Si bien muchas clases de agentes demuestran eficacia en la manía aguda, que incluye Li^+, fármaco antipsicótico y ciertos anticonvulsivos, ningún medicamento ha superado la eficacia del litio para la profilaxis de futuras fases maníacas y depresivas del trastorno bipolar, y ningún otro medicamento ha demostrado la reducción del suicidio entre los pacientes bipolares (Geddes y Miklowitz, 2013).

Propiedades farmacológicas de agentes para la manía

Agentes antipsicóticos

La química y farmacología de los medicamentos antipsicóticos se abordaron anteriormente en este capítulo. Cuando se usa para la manía aguda, las dosis suelen estar en el límite superior de la dosis máxima aprobada. La clozapina puede ser beneficiosa en pacientes con manía refractaria como terapia coadyuvante y como monoterapia (Geddes y Miklowitz, 2013). Ciertos antipsicóticos tienen eficacia para el uso coadyuvante (olanzapina) o como monoterapia (quetiapina, lurasidona) para la depresión bipolar, generalmente en dosis mucho más bajas que para la manía aguda.

Anticonvulsivos

La farmacología y química de los anticonvulsivos con uso significativo en el tratamiento de la manía aguda (compuestos de ácido valproico, carbamazepina) y para el mantenimiento bipolar (lamotrigina) están ampliamente cubiertos en el capítulo 17. Los niveles séricos terapéuticos para los anticonvulsivos de estabilización del estado de ánimo comúnmente usados y para Li^+ se enumeran en la tabla 16-6.

TABLA 16-6 Eficacia comparativa y niveles séricos objetivo para estabilizadores de estado de ánimo

	MANÍA AGUDA	PROFILAXIS	DEPRESIÓN BIPOLAR
Litio	+++ 1.0-1.5 mEq/L[a]	+++ 0.6-1.0 mEq/L	++ 0.6-1.0 mEq/L
Valproato	++++ 100-120 µg/mL[b]	+++ 60-100 µg/mL	–
Carbamazepina	+ 6-12 µg/mL	++ 6-12 µg/mL	+/– 6-12 µg/mL
Lamotrigina	–	++	++

[a] Se puede cargar litio con dosis individuales de 10 mg/kg de una preparación de liberación prolongada administrada a las 4:00 p.m., 6:00 p.m. y 8:00 p.m. (Kook *et al.*, 1985). El tratamiento debe continuar el día 2 con carbonato de litio administrado una vez por la noche para minimizar el riesgo de poliuria e insuficiencia renal.
[b] El divalproex puede cargarse a 30 mg/kg durante 24 h, administrarse como una dosis única o dividirse en dos dosis.

Litio

El litio es el más ligero de los metales alcalinos (grupo Ia). Las sales de Li^+ comparten algunas características con las de Na^+ y K^+. El Li^+ se analiza fácilmente en fluidos biológicos y se puede detectar en el tejido cerebral por espectroscopia en resonancia magnética. Las huellas del ion ocurren normalmente en los tejidos animales, pero no tiene un papel fisiológico conocido. El carbonato de litio y el citrato de litio son utilizados terapéuticamente en Estados Unidos.

Las concentraciones terapéuticas de Li^+ casi no tienen efectos psicotrópicos discernibles en personas sin síntomas psiquiátricos. Existen numerosas acciones moleculares y celulares de Li^+, algunas de las cuales se superponen con propiedades identificadas de otros agentes estabilizadores del estado de ánimo (particularmente valproato) y se discuten a continuación. Una característica importante del Li^+ es que, a diferencia de Na^+ y K^+, el Li^+ desarrolla un gradiente relativamente pequeño a través de las membranas biológicas. A pesar de que puede reemplazar Na^+ en el apoyo de un solo potencial de acción en una célula nerviosa, no es un sustrato para la bomba de Na^+ y, por tanto, no puede mantener los potenciales de membrana. No está claro si las concentraciones terapéuticas de Li^+ (0.5-1.0 mEq/L) afectan el transporte de otros cationes monovalentes o divalentes por las células nerviosas.

Hipótesis para el mecanismo de acción del litio y su relación con los anticonvulsivos

Las hipótesis plausibles para el mecanismo de acción se centran en el impacto del litio sobre las monoaminas implicadas en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo y en el segundo mensajero y otros mecanismos moleculares intracelulares involucrado en la transducción de señales, la regulación de genes y la supervivencia celular. El Li^+ tiene efectos limitados sobre la actividad adenililciclasa sensible a la catecolamina o en la unión de ligandos a receptores de monoaminas en el tejido cerebral, aunque puede influir en la respuesta de autorreceptores 5HT a agonistas (Grandjean y Aubry, 2009b). La liberación de 5HT de las terminales presinápticas está regulada por autorreceptores $5HT_{1A}$ ubicados en el cuerpo celular y receptores $5HT_{1B}$ en la terminal nerviosa. Los estudios electrofisiológicos *in vitro* sugieren que el Li^+ facilita la liberación de 5HT. El Li^+ aumenta los efectos de los antidepresivos, y en modelos animales de depresión, la actividad del litio parece estar mediada por acciones desensibilizantes en sitios $5HT_{1B}$; el Li^+ también antagoniza los comportamientos del ratón inducido por la administración de agonistas $5HT_{1B}$ selectivos (Grandjean y Aubry, 2009b).

El Li^+ inhibe el inositol monofosfatasa e interfiere con el ciclo de la vía PI (figura 16-1) (Grandjean y Aubry, 2009b). Un resultado es una mejora de la acumulación de IP_3 cuando la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} está activada. Como resultado, la señalización de IP_3 y la consiguiente movilización de Ca^{2+} de los almacenes intracelulares también se puede mejorar extremadamente, junto con la secuelas de esos efectos; la movilización de Ca^{2+}, activación de PKC, agotamiento de inositol celular; otro resultado es una disminución en el inositol disponible por resintesis/reincorporación en la membrana de fosfatos PI. La inhibición poco competitiva de la IP fosfatasa por Li^+ se produce dentro del rango de concentraciones de Li^+ terapéutica. Un estudio de asociación de todo el genoma implicó diacilglicerol cinasa en la etiología del trastorno bipolar, fortaleciendo la asociación entre las acciones de Li^+ y el metabolismo de PI. Más apoyo para el papel de la señalización del inositol en la manía se basa en el hallazgo de que el valproato y sus derivados disminuyen las concentraciones de inositol intracelular. A diferencia de Li^+, el valproato disminuye el inositol a través de la inhibición del mioinositol-1-fosfato sintasa. En sistemas de células cultivadas, la carbamazepina parece actuar a través del agotamiento del inositol. Quizás tal mecanismo contribuye a las propiedades estabilizadoras del estado de ánimo de la carbamazepina (Rapoport *et al.*, 2009).

El tratamiento con Li+ conduce finalmente a una disminución de la actividad de varias proteínas cinasas en tejido cerebral, incluida PKC, particularmente isoformas α y β (Einat, 2014). Entre otros antimaniacos propuestos o agentes estabilizadores del estado de ánimo, este efecto también se comparte con valproato (particularmente para PKC) pero no con carbamazepina. El tratamiento a largo plazo de ratas con carbonato de litio o valproato disminuye la translocación de citoplasma a membrana de PKC y reduce la liberación de 5HT inducida por estimulación de PKC desde el tejido cerebral cortical e hipocampo. La activación excesiva de PKC puede interrumpir la regulación cortical prefrontal del comportamiento, pero el pretratamiento de los monos y las ratas con carbonato de litio o valproato bloquea el deterioro en la memoria de trabajo inducida por la activación de PKC de una manera también vista con el inhibidor de PKC queleritrina (Einat, 2014). Un sustrato principal para la PKC cerebral es la proteína MARCKS, que está implicada en la plasticidad sináptica y neuronal. La expresión de la proteína MARCKS se reduce en tratamiento con Li^+ y valproato, pero no con carbamazepina, medicamentos antipsicóticos, o antidepresivos (Wang *et al.*, 2001). Estos mecanismos propuestos de inhibición de la PKC han sido la base de los ensayos terapéuticos del tamoxifeno, un modulador selectivo del receptor de estrógeno que también es un potente inhibidor de la PKC centralmente activo. En pacientes con manía extrema bipolar I, el tamoxifeno ha mostrado evidencia de eficacia como tratamiento complementario (Einat, 2014). El impacto de Li^+ o valproato en la actividad PKC puede alterar de forma secundaria la actividad de la tirosina hidroxilasa. El Li^+ puede alterar la liberación de neurotransmisores y hormonas por una variedad de mecanismos putativos, y sus efectos agudos pueden diferir de sus efectos a largo plazo (Sharp *et al.*, 1991; Millienne-Petiot *et al.*, 2017; Can *et al.*, 2016; Fortin *et al.*, 2016).

Tanto el tratamiento con Li^+ como el valproato también inhiben la actividad de GSK-3β (Williams *et al.*, 2002). La inhibición de GSK-3 aumenta los niveles del hipocampo de β-catenina, una función implicada en la estabilización del estado de ánimo. En modelos animales, Li^+ induce efectos moleculares y de comportamiento comparables a los observados cuando un *locus* del gen GSK-3β está inactivado (Urs *et al.*, 2012). Estos comportamientos sensibles al litio están relacionados con el impacto de la inhibición de GSK-3β en el complejo de señalización β-arrestin-2/PKB/PP2A. El Li^+ interrumpe la formación del complejo β-arrestin-2/PKB/PP2A inhibiendo directamente GSK-3β.

Otro mecanismo común propuesto para las acciones de Li^+ y valproato se relaciona con la reducción del recambio de ácido araquidónico en fosfolípidos de membrana cerebral. Las ratas alimentadas con Li^+ en cantidades que alcanzan niveles terapéuticos de drogas en el SNC reducen la producción de PI (↓83%) y fosfatidilcolina (↓73%); el valproato intraperitoneal crónico logra reducciones del 34 y 36%, respectivamente. El Li^+ también disminuye la expresión génica de la fosfolipasa A_2 y los niveles de COX-2 y sus productos (Rapoport *et al.*, 2009).

ADME

El Li^+ se absorbe casi por completo en el tracto GI. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren 2-4 h después de una dosis oral. Las preparaciones de liberación lenta de carbonato de litio minimizan las relaciones de pico a depresión y permiten la dosificación una vez al día. El Li^+ al principio se distribuye al fluido extracelular, no se une apreciablemente a las proteínas plasmáticas, y se acumula de modo gradual en los tejidos, con un volumen de distribución de 0.7-0.9 L/kg. El gradiente de concentración a través de las membranas plasmáticas es mucho más pequeño que el de Na^+ y K^+. El paso a través de la barrera hematoencefálica es lento, y cuando se alcanza un estado estable, la concentración de Li^+ en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral es de aproximadamente 40-50% de la concentración en plasma. La cinética de Li^+ se puede controlar en el cerebro humano con espectroscopia de resonancia magnética (Grandjean y Aubry, 2009b).

Aproximadamente 95% de una dosis única de Li^+ se elimina en la orina, con una $t_{1/2}$ cercana a las 24 h (varía con la edad y puede ser ~12 h en los jóvenes y ~36 h en los ancianos [secundaria a la TFG reducida]). La $t_{1/2}$ generalmente es compatible con la administración una vez al día, lo que mejora la adherencia y disminuye el riesgo de insuficiencia renal a menos de un 20% (Castro *et al.*, 2016). Con la administración repetida, los niveles de Li^+ y la excreción aumentan hasta que se alcanza un estado estable (después de cuatro a cinco vidas medias). Cuando se detiene Li^+, hay una fase rápida de excreción renal seguida de una fase lenta de 10 a 14 días. Aunque la farmacocinética de Li^+ varía considerablemente entre los sujetos, el volumen de distribución y la eliminación son relativamente estables en un paciente individual.

Menos del 1% del Li^+ ingerido abandona el cuerpo humano en las heces; 4-5% se secreta en el sudor (Grandjean y Aubry, 2009c). El Li^+ se secreta en saliva en concentraciones aproximadamente dos veces superiores a las del plasma, mientras que su concentración en lágrimas es más o menos igual a la del plasma. El Li^+ se secreta en la leche humana, pero los niveles séricos en los bebés amamantados son aproximadamente 20% mayores que los niveles maternos y no están asociados con efectos conductuales notables (Diav-Citrin *et al.*, 2014).

El Li^+ compite con el Na^+ por la reabsorción tubular y la retención de Li^+ puede verse aumentada por la pérdida de Na^+ relacionada con el uso de diuréticos o la diarrea y otras enfermedades gastrointestinales. La sudoración intensa conduce a una secreción preferencial de Li^+ sobre Na^+; la restitución de la sudoración excesiva usando agua libre sin electrolitos puede causar hiponatremia y promover la retención de Li^+ (Grandjean y Aubry, 2009b).

Monitorización y dosis a nivel del suero

Debido al bajo índice terapéutico para Li^+, la determinación regular de las concentraciones séricas es crucial. Las concentraciones consideradas efectivas y aceptablemente seguras están entre 0.6 y 1.5 mEq/L. El rango

de 1.0-1.5 mEq/l es favorecido para el tratamiento de pacientes con manía aguda. Los valores un poco más bajos (0.6-1.0 mEq/L) se consideran adecuados y son más seguros para la profilaxis a largo plazo. Se ha encontrado que las concentraciones séricas de Li^+ siguen una clara relación dosis-efecto entre 0.4 y 1.0 mEq/L, pero con un aumento correspondiente de la dosis dependiente de la poliuria y el temblor como índices de efectos adversos (Grandjean y Aubry, 2009b, 2009c). No obstante, los pacientes que mantienen niveles mínimos de 0.8-1.0 mEq/L experimentaron un menor riesgo de recaída en comparación con aquellos mantenidos en concentraciones séricas más bajas. Hay pacientes que pueden hacerlo bien con niveles séricos de 0.5-0.8 mEq/L, pero no hay predictores concurrentes clínicos o biológicos para permitir una identificación *a priori* de estos individuos. La individualización de los niveles séricos a menudo es necesaria para obtener una relación favorable de riesgo-beneficio.

Por convención, la concentración sérica de Li^+ se mide a partir de muestras obtenidas 10-12 h después de la última dosis oral del día. Cuando los picos son alcanzados, la intoxicación puede resultar, incluso cuando las concentraciones en plasma de muestras en la mañana en el punto más bajo diario están en el rango aceptable de 0.6-1 mEq/L. Las dosis únicas diarias generan oscilaciones de las concentraciones de litio en plasma pero niveles mínimos medios más bajos que con dosificación de múltiples dosis diarias; además, la dosificación de una sola noche significa que los niveles séricos máximos ocurren durante el sueño, por lo que las quejas de los efectos adversos del sistema nervioso central se reducen al mínimo (Grandjean y Aubry, 2009c). Aunque relativamente poco común, las dificultades GI son una razón de peso para usar preparaciones Li^+ de liberación retardada, y también se administra una vez al día.

Usos terapéuticos

Tratamiento farmacológico del trastorno bipolar. El tratamiento con Li^+ idealmente es conducido en pacientes con función cardiaca y renal normal. De vez en cuando, los pacientes con enfermedades sistémicas graves se tratan con Li^+, siempre que las indicaciones sean convincentes, pero la necesidad de diuréticos, agentes antiinflamatorios no esteroideos u otros medicamentos que posean problemas de potencial cinético a menudo excluyen el uso de Li^+ en aquellos con problemas médicos múltiples. El tratamiento de la manía aguda y la prevención de las recurrencias del trastorno bipolar en adultos o adolescentes son usos aprobados por la FDA. El Li^+ es el estabilizador del estado de ánimo con los datos más sólidos sobre la reducción del suicidio en los pacientes bipolares; el Li^+ también es eficaz para el aumento del estado de ánimo en pacientes depresivos unipolares que responden inadecuadamente a la terapia antidepresiva (Grandjean y Aubry, 2009a).

Farmacoterapia de la manía. El tratamiento moderno del maníaco, las fases depresivas y de humor mixto del trastorno bipolar se revolucionaron por la introducción de Li^+ en 1949, inicialmente sólo para la manía aguda y más tarde para la prevención de las recurrencias de la manía. Mientras que el Li^+, el valproato y la carbamazepina tienen eficacia en la manía aguda, en la práctica clínica éstos son generalmente combinados con fármacos antipsicóticos atípicos, incluso en pacientes maníacos sin características psicóticas, debido a sus modos de acción complementarios. El Li^+, la carbamazepina y las preparaciones de ácido valproico son efectivas sólo con dosificación diaria que mantiene niveles séricos adecuados (requiere un control de los niveles séricos). Los pacientes con manía a menudo son irritables y poco cooperativos con la administración de medicamentos y flebotomía; por tanto, los fármacos antipsicóticos atípicos pueden ser la única terapia inicial, y han demostrado eficacia como monoterapia. Además, las formas intramusculares agudas de olanzapina y ziprasidona pueden ser utilizadas para lograr un control rápido de la psicosis y la agitación. Las benzodiacepinas son a menudo usadas de forma adjunta para la agitación y la inducción del sueño.

El Li^+ es eficaz en la manía aguda y se puede cargar en aquellos con función renal normal utilizando tres dosis individuales de 10 mg/kg de preparación de liberación prolongada administrada a intervalos de 2 h. El formulario de liberación sostenida es usado para minimizar los efectos adversos gastrointestinales (p. ej., náuseas, diarrea); el tratamiento puede continuarse con carbonato de Li^+. Los pacientes con manía aguda requieren dosis más altas para alcanzar niveles séricos terapéuticos, y el ajuste hacia abajo puede ser necesario una vez que el paciente es eutímico. La eficacia se puede lograr siguiendo una carga en cinco días. Cuando la adherencia con cápsulas orales o tabletas es un problema, se puede usar el citrato de Li^+ líquido.

El anticonvulsivo valproato de sodio también proporciona efectos antimaníacos, con beneficio terapéutico visto dentro de 3-5 días (Cipriani *et al.*, 2013). La forma más común de valproato en uso es el divalproex sódico debido a la baja incidencia de efectos GI y otros efectos adversos. El divalproex se inicia a dosis de 30 mg/kg administradas como dosis únicas o divididas y tituladas para que funcionen según el nivel de suero deseado. Las concentraciones séricas de 90-120 µg/mL muestran la mejor respuesta en estudios clínicos (Cipriani *et al.*, 2013). Con formas de liberación inmediata del ácido valproico y divalproex sódico, la depresión de 12 h se utiliza parar guiar el tratamiento. Con las preparaciones de divalproex de liberación prolongada, la verdadera depresión ocurre 24 h después de la dosificación. La obtención de niveles séricos por la noche puede ser difícil en pacientes ambulatorios, por lo que se utilizan comúnmente los periodos de 12 h, teniendo en cuenta que los niveles de depresión de 12 h son 18-25% más altos que el periodo de 24 horas (Reed y Dutta, 2006)

La carbamazepina es efectiva para la manía aguda, pero las formas de liberación inmediata de carbamazepina no pueden cargarse o ajustarse rápidamente durante 24 h debido al desarrollo de efectos adversos como mareos o ataxia, incluso dentro del rango terapéutico (6-12 µg/mL) (Geddes y Miklowitz, 2013). Una forma de liberación prolongada de carbamazepina es efectiva como monoterapia con una dosis diaria. Las tasas de respuesta a la carbamazepina son más bajas que las de los compuestos de valproato o del Li^+, con tasas medias del 45-60% citadas en la literatura (Geddes y Miklowitz, 2013). Sin embargo, ciertas personas responden a la carbamazepina después de fallar Li^+ y valproato. Las dosis iniciales son de 400 mg/d en dos dosis divididas. La titulación avanza en incrementos de 200 mg cada 24-48 h según la respuesta clínica y los niveles séricos mínimos, que no excedan los 1 600 mg/d.

La FDA ha advertido que las reacciones cutáneas graves y potencialmente fatales (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica) pueden ocurrir con la administración de carbamazepina en pacientes positivos para el alelo *HLA-B* 1502*. Por tanto, la FDA recomienda la detección genética para los pacientes de ascendencia asiática (entre los cuales la prevalencia de este alelo excede 15%) antes del inicio de la terapia con carbamazepina y el uso de terapias alternativas en pacientes con alelos positivos. Consulte el capítulo 17 para obtener más información sobre la carbamazepina.

La lamotrigina no tiene ningún papel en la manía aguda debido a la titulación lenta y extendida necesaria para minimizar el riesgo del síndrome de Stevens-Johnson y se utiliza para el mantenimiento bipolar (Rapoport *et al.*, 2009; Selle *et al.*, 2014).

Tratamiento profiláctico del trastorno bipolar. La elección de la profilaxis en curso está determinada por la necesidad de continuar el uso de drogas antipsicóticas y el empleo de un agente estabilizador del estado de ánimo. Tanto el aripiprazol como la olanzapina son efectivos como monoterapia para la profilaxis de la manía, pero el uso de la olanzapina se evita por la preocupación de los efectos metabólicos, y el aripiprazol no muestra ningún beneficio para la prevención de la recaída depresiva. La risperidona LAI está aprobada para el tratamiento de mantenimiento bipolar como monoterapia o de forma complementaria con Li^+ o valproato. Si la risperidona LAI se usa como monoterapia, es necesario cubrirla con un antipsicótico oral durante las primeras 4 semanas después de la inyección inicial. Cuando los fármacos antipsicóticos se han empleado como agentes adyuvantes, la duración óptima del tratamiento no está clara; datos recientes indican que no hay mayor beneficio más allá de los 6 meses después de la remisión de un episodio maníaco agudo (Yatham *et al.*, 2016).

Las inquietudes que guían el tratamiento bipolar son la alta tasa de recurrencia y el alto riesgo de suicidio. Las personas que experimentan manía tienen un 80-90% de riesgo en la vida de episodios maníacos posteriores. Al igual que con la esquizofrenia, la falta de conocimiento, el apoyo psicosocial deficiente y el abuso de sustancias interfieren con la adherencia al tratamiento. Si bien los anticonvulsivos lamotrigina, carbamazepina y divalproex tienen datos que respaldan su uso en la profilaxis bipolar, sólo se ha demostrado que el litio reduce el riesgo de suicidio en comparación con otros tratamientos, específicamente cuando se comparan con derivados del ácido valproato (Goodwin *et al.*, 2003).

Un reciente gran ensayo que comparó Li^+ y valproato no encontró diferencias significativas en el tiempo de recaída entre los dos agentes (Cipriani *et al.*, 2013). La lamotrigina ha demostrado ser efectiva para los pacientes bipolares cuyo episodio de estado anímico más reciente fue maníaco o deprimido, con un mayor efecto sobre la recaída depresiva (Selle *et al.*, 2014). La capacidad de proporcionar profilaxis para episodios depresivos futuros combinados con datos en la depresión bipolar aguda ha hecho que la lamotrigina sea una opción útil para el tratamiento bipolar, dado que los pacientes con trastorno bipolar I y II pasan grandes periodos en fases depresivas (Selle *et al.*, 2014).

El trastorno bipolar es una enfermedad de por vida con altas tasas de recurrencia. Los individuos que experimentan un episodio de manía deben ser educados sobre la probable necesidad de tratamiento continuo. Detener la terapia estabilizadora del estado de ánimo puede considerarse en pacientes que han experimentado sólo un episodio maníaco en la vida, en particular cuando puede haber habido una farmacología precipi-

tante (p. ej., uso de sustancias o antidepresivos) y quienes han sido eutímicos por periodos prolongados. Para los pacientes con trastorno bipolar II, el impacto de la hipomanía es relativamente limitada, por lo que la decisión de recomendar el tratamiento de mantenimiento prolongado con un estabilizador del estado de ánimo se basa en la respuesta clínica y la relación riesgo:beneficio. La interrupción del mantenimiento del tratamiento con Li^+ en pacientes con trastorno bipolar I conlleva un alto riesgo de recurrencia temprana y de comportamiento suicida durante un periodo de varios meses, incluso si el tratamiento había sido exitoso por varios años. La recurrencia es mucho más rápida que lo predicho por la historia natural del trastorno bipolar no tratado, en el que las duraciones de los ciclos son de aproximadamente un año. Este riesgo puede ser moderado por eliminación gradual lenta de Li^+; se debe evitar la interrupción rápida a menos que sea dictado por emergencias médicas.

Otros usos del litio. El Li^+ es eficaz como terapia adjunta en el tratamiento de la depresión mayor resistente (Grandjean y Aubry, 2009a). Los datos clínicos también admiten el uso de Li^+ como monoterapia para la depresión unipolar. Un metaanálisis indicó que el beneficio del litio en la reducción del suicidio se extiende a los pacientes con trastorno del estado de ánimo unipolar (Baldessarini y Tondo, 2000). Mientras que el mantenimiento de los niveles de Li^+ de 0.6-1.0 mEq/L se usan para la profilaxis bipolar, un rango inferior (0.4-0.8 mEq/L) se recomienda para aumento antidepresivo.

En función de sus propiedades neuroprotectoras, se ha sugerido el tratamiento con Li^+ para las condiciones asociadas con la muerte celular excitotóxica y apoptótica, como apoplejía y lesión de la médula espinal, y en trastornos neurodegenerativos, incluida la demencia tipo Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, y ataxia espinocerebelosa tipo I (Chiu *et al.*, 2013).

Interacciones medicamentosas. Los diuréticos tiazídicos causan reducciones significativas en la eliminación del Li^+ que resulta en niveles tóxicos. Los diuréticos ahorradores de K^+ tienen efectos más modestos sobre la excreción de Li^+, concomitantemente con menor aumento en los niveles séricos. Los diuréticos de asa como la furosemida parecen tener impacto limitado en los niveles de Li^+ (Grandjean y Aubry, 2009b). La administración de diuréticos osmóticos o acetazolamida aumenta la excreción renal de Li^+ pero no lo suficiente para el tratamiento de la intoxicación aguda por Li^+. Mediante alteración de la perfusión renal, algunos agentes antiinflamatorios no esteroideos pueden facilitar la resorción tubular proximal renal de Li^+ y de ese modo aumentar concentraciones séricas (Grandjean y Aubry, 2009b). Esta interacción parece ser particularmente prominente con indometacina, pero también puede ocurrir con ibuprofeno, naproxeno e inbidores de COX-2 y posiblemente menos con sulindac y aspirina. Los ACEI, particularmente lisinopril, también causan retención de Li^+, con reportes aislados de toxicidad entre los pacientes estable tratados con Li^+ que cambiaron de fosinopril a lisinopril (Meyer *et al.*, 2005).

La amilorida bloquea la entrada de Li^+ en los ENaC del túbulo distal renal y ha sido usada para manejar de forma segura el NDI asociado con la terapia Li^+ (Bedford *et al.*, 2008). El desarrollo de NDI está relacionado con la acumulación de Li^+ en las células tubulares distales y la posterior inhibición de GSK-3β, lo que lleva a insensibilidad a la vasopresina y a la baja regulación de los canales de aquaporina-2. El uso de amilorida para este fin requiere el control de electrolitos y Li^+ y ajustes de dosis para prevenir la toxicidad (Bedford *et al.*, 2008).

Efectos adversos del litio

Efectos SNC. El efecto más común de Li^+ en el rango de dosis terapéuticas es el temblor postural fino de la mano, indistinguible del temblor esencial. La gravedad y el riesgo para el temblor dependen de la dosis, con una incidencia que va del 15 al 70%. Además de evitar la cafeína y otros agentes que aumentan la amplitud del temblor, las opciones terapéuticas incluyen la reducción de la dosis (teniendo en cuenta el aumento del riesgo de recaída con niveles más bajos de Li^+ sérico) y el bloqueo β-adrenérgico (Grandjean y Aubry, 2009c); el enfoque del temblor inducido por valproato es idéntico. A niveles máximos en suero (y CNS) de Li^+, los pacientes pueden quejarse de incoordinación, ataxia o dificultad para hablar, que se pueden evitar mediante la dosificación de Li^+ al acostarse. Los pacientes también pueden quejarse de fatiga mental o embotamiento cognitivo a niveles séricos de Li^+ más altos, pero esto debe evaluarse cuidadosamente para determinar si esto refleja un verdadero efecto colateral o un deseo de recuperar el estado mental elevado de la hipomanía.

Se han notificado convulsiones en pacientes no epilépticos con concentraciones plasmáticas terapéuticas de Li^+. El tratamiento con Li^+ también se ha asociado con mayor riesgo de confusión posECT y por lo general disminuye gradualmente previo a un curso de ECT (Grandjean y Aubry, 2009c). En ciertas ocasiones, la adición de Li^+ a los antipsicóticos existentes puede aumentar la sensibilidad al bloqueo de D_2, que da como resultado el tratamiento con EPS.

El tratamiento con Li^+, produce un aumento de peso significativo, un problema que se magnifica por el uso concomitante de fármacos antipsicóticos. El cambio de la media de peso al año en ensayos prospectivos de Li^+ varía de –1 kg a + 4 kg, pero la proporción de individuos que gana más del 5% del peso inicial es del 13 al 62%. Aunque el mecanismo no está claro, la estimulación central del apetito en los sitios hipotalámicos es la explicación más plausible (Grandjean y Aubry, 2009c).

Efectos renales. La capacidad del riñón para concentrar la orina disminuye durante el tratamiento con Li^+, y aproximadamente 60% de las personas expuestas al Li^+ experimentan alguna forma de poliuria y polidipsia compensatoria. El mecanismo de poliuria está relacionado con el hecho de que Li^+ tiene una afinidad de 1.5 a 2.0 veces mayor que Na^+ para ENaC presente en las superficies apicales (es decir, luminales) de las células tubulares distales. Una vez en la célula, el Li^+ es un sustrato deficiente para la Na^+ K^+ -ATPasa presentes en la membrana basal, lo que lleva a la acumulación de Li^+ en estas células tubulares distales (Grunfeld y Rossier, 2009). Las altas concentraciones intracelulares de Li^+ inhiben la GSK-3β, lo que conduce a la insensibilidad a la vasopresina, a la baja regulación de los canales de aquaporina-2 y al NDI. Los volúmenes urinarios promedio de 24 horas de 3 L/d son comunes entre los usuarios de Li^+ a largo plazo. La interrupción de Li^+ o un cambio a la dosificación de un solo día puede revertir el impacto sobre la capacidad de concentración renal en pacientes con menos de 5 años de exposición a Li^+. Los pacientes expuestos a dosis múltiples diarias tienen un mayor riesgo de efectos renales. La función renal debe controlarse con niveles semestrales de nitrógeno urémico en sangre y creatinina sérica y el cálculo de eGFR utilizando fórmulas estándar (Morriss y Benjamin, 2008). Las mediciones de la osmolalidad urinaria de mancha se utilizan para determinar la extensión y el desarrollo de problemas con NDI y la poliuria. Se debe considerar la reevaluación del tratamiento con Li^+ cuando el eGFR es inferior a 60 mL/min en varias mediciones periódicas, el volumen urinario diario excede los 4 L o la creatinina sérica sigue aumentando en tres ocasiones distintas (Morriss y Benjamin, 2008). Con los principios de monitorización modernos, ningún paciente debe desarrollar una enfermedad renal crónica hasta el punto de requerir diálisis renal (Aiff *et al.*, 2014).

Efectos tiroideos y endocrinos. Un pequeño número de pacientes con Li^+ desarrollan un agrandamiento tiroideo benigno, difuso y no doloroso que sugiere una función tiroidea comprometida; muchos de estos pacientes tendrán una función tiroidea normal. Los efectos mensurables de Li^+ en los índices de tiroides se observan en una fracción de pacientes: 7-10% desarrollan hipotiroidismo manifiesto, y 23% tienen enfermedad subclínica, con mayor riesgo en las mujeres de tres a nueve veces (Grandjean y Aubry, 2009c). Se recomienda la monitorización continua de TSH y T_4 libre a lo largo del tratamiento con Li^+. El desarrollo de hipotiroidismo se trata fácilmente a través de reemplazo exógeno y no es una razón para interrumpir la terapia con Li^+. También existen informes raros de hipertiroidismo durante el tratamiento con Li^+ (Persad *et al.*, 1993). Se ha informado hipercalcemia relacionada con hiperparatiroidismo en aproximadamente ~10% de los pacientes tratados con Li^+. Se debe incluir una monitorización rutinaria del Ca^{2+} sérico con mediciones de electrolitos, índices tiroideos, función renal y niveles séricos de Li^+ (Shapiro y Davis, 2015).

Efectos en el ECG. El uso prolongado de Li^+ causa aplanamiento benigno y reversible de la onda T en aproximadamente 20% de los pacientes. A concentraciones terapéuticas, hay informes raros de efectos inducidos por Li^+ en la conducción cardiaca y la automaticidad del marcapasos, efectos que se vuelven pronunciados durante la sobredosis y conducen a bradicardia sinusal, bloqueo A-V y posible compromiso CV (Grandjean y Aubry, 2009c). La monitorización de ECG de rutina se puede considerar en pacientes de mayor edad, particularmente en aquellos con antecedentes de arritmia o enfermedad coronaria.

Efectos de la piel. Las reacciones alérgicas como dermatitis, foliculitis y vasculitis pueden ocurrir con la administración de Li^+. El empeoramiento del acné vulgar, la psoriasis y otras afecciones dermatológicas es un problema común que generalmente se puede tratar con medidas tópicas, pero en un número pequeño mejoran sólo con la interrupción de Li^+ (Grandjean y Aubry, 2009c). Algunos pacientes con Li^+ (y valproato) pueden experimentar alopecia.

Embarazo y lactancia. El uso de Li^+ en el embarazo temprano puede ser asociado con un aumento en la incidencia de anomalías CV en el recién nacido, en especial la malformación de Ebstein. El riesgo de anomalía de Ebstein (aproximadamente 1 por cada 20 000 nacidos vivos en los contro-

les) puede aumentar varias veces con la exposición al Li^+ el primer trimestre; las estimaciones recientes indican un riesgo de hasta 1 por 2 500 (Diav-Citrin *et al.*, 2014). Un balance del riesgo contra el beneficio del uso de Li^+ en el embarazo, es importante para evaluar el riesgo de una profilaxis inadecuada para la paciente con trastorno bipolar y el riesgo posterior que la manía represente para la paciente y feto. Si hay una necesidad imperiosa de tratamiento con Li^+, se recomienda la detección ultrasonográfica para anomalías CV. En pacientes que eligen renunciar a la exposición a medicamentos durante el primer trimestre, potencialmente los tratamientos más seguros para la manía aguda incluyen medicamentos antipsicóticos o ECT.

En el embarazo, la poliuria materna puede verse exacerbada por Li^+. El uso concomitante de Li^+ con medicamentos que desperdician Na^+ o una dieta baja en Na^+ durante el embarazo puede contribuir a intoxicación de Li^+ materna y neonatal. El Li^+ cruza libremente la placenta, y la toxicidad por Li^+ fetal o neonatal se puede desarrollar cuando los niveles en la sangre materna están dentro del rango terapéutico (Grandjean y Aubry, 2009c). La exposición fetal a Li^+ está asociada con bocio neonatal, depresión del SNC, hipotonía (síndrome del "bebé flácido"), y soplo cardiaco. La mayoría de los expertos recomiendan suspender la terapia con Li^+ por 24-48 h antes del parto, y esto se considera una práctica estándar para evitar los aumentos potencialmente tóxicos de los niveles de Li^+ asociado con la diuresis posparto. Las secuelas físicas y del SNC de la exposición tardía Li^+ neonatal son reversibles una vez que la exposición a Li^+ cesa y no se observan consecuencias neuroconductuales a largo plazo (Diav-Citrin *et al.*, 2014).

Otros efectos. Un aumento benigno y sostenido de los leucocitos polimorfonucleares circulantes (12 000-15 000 células/mm^3) ocurren comúnmente, relacionados a aumentos inducidos por Li+ en los niveles urinarios de G-CSF y producción aumentada de G-CSF por las células mononucleares de sangre periférica (Focosi *et al.*, 2009). El Li^+ también estimula directamente la proliferación de células del tallo pluripotente. Algunos pacientes pueden quejarse de un sabor metálico, lo que hace que los alimentos sean menos sabrosos.

Toxicidad aguda y sobredosis. La ocurrencia de toxicidad está relacionada con la concentración sérica de Li^+ y su tasa de aumento después de la administración. La intoxicación aguda se caracteriza por vómitos, diarrea profusa, temblor grueso, ataxia, coma y convulsiones. Los síntomas de toxicidad más leve es más probable que ocurran en el pico de absorción de Li^+ e incluyen náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sedación y temblor fino. Los efectos más graves involucran al sistema nervioso e incluyen confusión mental, hiperreflexia, temblor fuerte, disartria, convulsiones y signos neurológicos focales y de nervios craneales, progresando a coma y muerte. A veces ambos: daño neurológico cognitivo y motor pueden ser irreversibles, con persistente temblor cerebeloso, el más común (El-Mallakh, 1986). Otros efectos tóxicos son arritmias cardiacas, hipotensión y albuminuria.

Tratamiento de la intoxicación por litio. No hay un antídoto específico para la intoxicación por Li^+, y el tratamiento es de apoyo, incluida la intubación si está indicada y monitorización cardiaca continua. Los niveles mayores a 1.5 mEq/L son considerados tóxicos, pero la admisión médica para pacientes hospitalizados generalmente no está indicada (en ausencia de síntomas) hasta niveles superiores a 2 mEq/L. El cuidado debe ser tomado para asegurar que el paciente no sea depletado de Na^+ y agua (Grandjean y Aubry, 2009c). La diálisis es el medio más efectivo para eliminar Li^+ y es necesario en envenenamientos graves, es decir, en pacientes que presentan síntomas de toxicidad o pacientes con concentraciones séricas de Li^+ de 3 mEq/L o mayor en sobredosis agudas. La recuperación completa ocurre con un nivel máximo promedio de 2.5 mEq/L; los síntomas neurológicos permanentes resultan a partir de niveles medios de 3.2 mEq/L; la muerte ocurre con niveles máximos medios de 4.2 mEq/L (El-Mallakh, 1986).

Uso en poblaciones pediátricas. El Li^+ está aprobado por la FDA para niños/adolescentes con trastorno bipolar para las edades de 12 años o más (Peruzzolo *et al.*, 2013). El aripiprazol, la quetiapina y la risperidona están aprobados por la FDA para manía en niños y adolescentes de 10-17 años. Los niños y adolescentes tienen mayores volúmenes de agua corporal y mayor eGFR que los adultos. La $t_{1/2}$ más corta de Li^+ exige que la dosificación aumente en un miligramo/kilogramo base, y a menudo se requiere la dosificación diaria múltiple. En niños en edades de 6-12 años, una dosis de 30 mg/kg/d administrada en tres dosis divididas produce una concentración de Li^+ de 0.6-1.2 mEq/L en 5 días, aunque la dosificación siempre se guía por los niveles séricos y la respuesta clínica (Peruzzolo *et al.*, 2013). El uso en niños menores de 12 años está fuera del protocolo para Li^+, y los cuidadores deben estar alertas a los signos de toxicidad. Al igual que con los adultos, la monitorización continua de la función renal y tiroidea es importante, junto con la investigación clínica del grado de poliuria.

Un número limitado de estudios controlados sugirió que el valproato tiene una eficacia comparable a Li^+ para la manía en niños o adolescentes (Peruzzolo *et al.*, 2013). Al igual que con Li^+, la ganancia de peso y el temblor pueden ser problemáticos; además, hay informes de hiperamonemia en niños con trastornos del ciclo de la urea. Se recomienda el seguimiento continuo de plaquetas y pruebas de función hepática, además de los niveles séricos de fármacos.

Uso en poblaciones geriátricas. La mayoría de los pacientes mayores con terapia con Li^+ son aquellos que se mantienen durante años con el medicamento. Los pacientes ancianos con frecuencia toman numerosos fármacos para otras enfermedades, y el potencial para las interacciones entre medicamentos es sustancial. Las reducciones relacionadas con la edad en el agua corporal total y el aclaramiento de creatinina reducen el margen de seguridad para el tratamiento con Li^+ en pacientes mayores. Dirigirse a niveles séricos de mantenimiento más bajos (0.6-0.8 mEq/L) puede reducir el riesgo de toxicidad. A medida que la eGFR cae por debajo de 50 mL/min, se debe prestar mucha atención al uso de agentes alternativos, a pesar de las ventajas terapéuticas del litio (Morriss y Benjamin, 2008). La toxicidad de Li^+ ocurre con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada, en parte como resultado del uso concurrente de diuréticos de asa y los ACEI (Grandjean y Aubry, 2009c). Los anticonvulsivos, especialmente el divalproex de liberación prolongada, son una alternativa razonable al Li^+. Los pacientes de edad avanzada que están sin tratamiento previo pueden ser más sensibles a los efectos adversos del CNS de todos los tipos de medicamentos utilizados para la manía aguda, especialmente parkinsonismo y DT del antagonismo D_2, confusión de medicamentos antipsicóticos con propiedades antimuscarínicas y ataxia o sedación de Li^+ o anticonvulsivantes.

Resumen clínico: tratamiento de la manía

A pesar de décadas de datos que confirman la eficacia superior de Li^+ en pacientes con trastorno bipolar, incluida la reducción del suicidio, el Li^+ permanece subutilizado. Los estudios a largo plazo que abarcan 10 años o más demuestran que, aunque la poliuria puede ser relativamente frecuente, es raro que disminuya en forma significativa la función renal hasta el estadio 4 de la enfermedad renal crónica durante el tratamiento con Li^+. Muchos agentes son efectivos para la manía aguda, pero el tratamiento a largo plazo requiere una consideración cuidadosa de la extensión y gravedad de los episodios depresivos previos, historial de respuesta al tratamiento, enfermedad médica concurrente y uso de medicamentos, preferencia del paciente y preocupaciones sobre efectos adversos particulares (p. ej. aumento de peso). La combinación de estabilizadores del estado de ánimo y agentes antipsicóticos muestra un mayor beneficio para la manía aguda que la monoterapia de cualquier clase de agente, pero puede asociarse con un aumento de peso a largo plazo. Una discusión realista con los pacientes con respecto a los efectos secundarios a largo plazo para varios tratamientos y resultados clínicos es de suma importancia para mejorar la adherencia.

El seguimiento de los niveles séricos es necesario para Li^+, compuestos de ácido de valproato y carbamazepina. La lamotrigina puede ser particularmente útil en pacientes con trastorno bipolar tipo II, para los cuales la profilaxis contra la manía no es una preocupación. Los datos clínicos constituyen un argumento convincente para Li^+ como el tratamiento de elección en el trastorno bipolar I. Las investigaciones en curso sobre el mecanismo de acción del litio pueden producir nuevos agentes sin el perfil de efectos adversos del litio, así como predictores genéticos de la respuesta al Li^+.

Reconocimiento: *Ross J. Baldessarini y Frank I. Tarazi contribuyeron a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Antipsicóticos de primera generación • Antagonistas D_2 de baja potencia		
Clorpromazina	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Altas afinidades adrenérgicas M_1, H_1 y α_1 aumentan las tasas de efectos secundarios anticolinérgicos, sedación y aumento de peso e hipotensión, respectivamente • Menos prolongación QT_c a niveles plasmáticos elevados que la tioridazina • Alto riesgo de efectos adversos metabólicos • Fotosensibilidad
Antipsicóticos de primera generación • Antagonistas D_2 de potencia media y alta		
Haloperidol	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Mayores índices de EPS, acatisia, hiperprolactinemia • Efectos secundarios anticolinérgicos limitados, sedación, aumento de peso e hipotensión • Evite el uso intravenoso debido a prolongación de QT_c • Clorpromazina 100 mg de equivalencia oral: 2 mg
Flufenazina	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Mayores índices de EPS, acatisia, hiperprolactinemia • Efectos secundarios anticolinérgicos limitados, sedación, aumento de peso e hipotensión • Clorpromazina 100 mg de equivalencia oral: 2 mg
Trifluoperazina	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Mayores índices de EPS, acatisia, hiperprolactinemia • Efectos secundarios anticolinérgicos limitados, sedación, aumento de peso e hipotensión. • Clorpromazina 100 mg de equivalencia oral: 5 mg
Tiotixeno	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Mayores índices de EPS, acatisia, hiperprolactinemia • Efectos secundarios anticolinérgicos limitados, sedación, aumento de peso e hipotensión • Clorpromazina 100 mg de equivalencia oral: 5 mg
Perfenazina	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Índices modestos de EPS, acatisia • Efectos secundarios anticolinérgicos limitados, sedación, aumento de peso e hipotensión • Clorpromazina 100 mg de equivalencia oral: 10 mg
Loxapina	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Tasas modestas de EPS, acatisia • Efectos secundarios anticolinérgicos limitados, sedación, aumento de peso e hipotensión • Clorpromazina 100 mg de equivalencia oral: 10 mg
Antipsicóticos de segunda generación • Antagonistas D_2 y $5HT_{2A}$		
Asenapina	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Sólo disponible en formulación ODT debido a un 98% de efecto de primer paso si se ingiere • Administrar por vía sublingual: evitar el agua durante 10 minutos para lograr el máximo nivel de absorción oral y bucal (evitando el agua durante 2 minutos alcanza 80% de la absorción máxima) • Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos
Clozapina	• Esquizofrenia refractaria • Manía refractaria	• Debe registrar al paciente y al prescriptor debido a la monitorización hematológica obligatoria • La alta afinidad adrenérgica M_1, H_1 y α_1 aumenta las tasas de efectos secundarios anticolinérgicos, sedación y aumento de peso e hipotensión, respectivamente • Alto riesgo de efectos adversos metabólicos • Estreñimiento significativo; evite otros agentes anticolinérgicos, maneje agresivamente • Sialorrea; atender con agentes administrados localmente (gotas de atropina sublingual al 1% o ipatropio 0.06% en spray)
Iloperidona	• Esquizofrenia	• Alta afinidad adrenérgica α_1; titulado para minimizar la ortostasis • Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos
Lurasidona	• Esquizofrenia • Depresión bipolar (monoterapia y adjunta)	• Bajo riesgo de efectos secundarios anticolinérgicos, sedación y aumento de peso, e hipotensión, respectivamente • Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos • La absorción aumenta 100% por administración con 350 kcal de alimento
Olanzapina	• Esquizofrenia • Manía aguda • Depresión bipolar (en combinación con fluoxetina))	• Alto riesgo de efectos adversos metabólicos • Efectos anticolinérgicos en altas dosis
Paliperidona	• Esquizofrenia	• Riesgo moderado de efectos adversos metabólicos • Altas tasas de hiperprolactinemia
Quetiapina	• Esquizofrenia • Manía aguda • Depresión bipolar (monoterapia) • Depresión unipolar (adjunta)	• Alto riesgo de efectos metabólicos adversos a dosis terapéuticas completas para la esquizofrenia • Altas afinidades adrenérgicas H_1 y α_1 aumentan las tasas de sedación e hipotensión, respectivamente • Tasas bajas de EPS, acatisia e hiperprolactinemia
Risperidona	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Riesgo moderado de efectos adversos metabólicos • Altas tasas de hiperprolactinemia

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antipsicóticos y estabilizadores del estado de ánimo (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Antipsicóticos de segunda generación •Antagonistas D_2 y $5HT_{2A}$		
Sertindole	• Esquizofrenia	• No disponible en Estados Unidos. • Uso restringido en Europa, con monitorización extensiva de prolongación del QT_c • Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos
Ziprasidona	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos • La absorción aumentó 100% por administración con 500 kcal de alimento • Tolerabilidad mejorada a dosis iniciales > 80 mg/d con alimentos
Antipsicóticos de segunda generación • Agonistas parciales D_2		
Aripiprazol	• Esquizofrenia • Manía agudaa • Depresión unipolar (adjunto)	• Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos • Disminuye la prolactina sérica • La acatisia observada en los ensayos de depresión: se puede disminuir con una dosis inicial de 2.0-2.5 mg a la hora de acostarse
Brexpiprazol	• Esquizofrenia • Depresión unipolar (adjunto)	• Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos • Disminuye la prolactina sérica
Cariprazina	• Esquizofrenia • Manía aguda	• Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos • Disminuye la prolactina sérica
Antipsicóticos de segunda generación • Antagonistas D_2 y D_3		
Amisulprida	• Esquizofrenia • Depresión unipolar (adjunto, en dosis bajas)	• Mayores índices de EPS • Mayores índices de hiperprolactinemia • Bajo riesgo de efectos adversos metabólicos
Agonista inverso $5HT_{2A}$ sin unión D_2		
Pimavanserina	Psicosis en la enfermedad de Parkinson (PDP)	• Potente agonista inverso $5HT_{2a}$ sin afinidad D_2 • Datos de eficacia de monoterapia para psicosis disponibles sólo para PDP • Sólo hay una dosis disponible: 34 mg una vez al día, con o sin alimentos • ↓ dosis en un 50% con inhibidores fuertes concurrentes de 3A4; puede perder eficacia con fuertes inductores 3A4 • Los efectos clínicos pueden no verse durante 2-6 semanas
Estabilizadores del estado de ánimo• Manía aguda y/o mantenimiento bipolar		
Litio	• Manía aguda • Mantenimiento bipolar • Depresión unipolar (adjunto)	• Reduce la tendencia suicida más que otros tratamientos • Excreción renal • Mayor riesgo de aumento de peso • Monitorizar niveles TSH, pruebas de función renal • Puede causar temblor, pérdida de cabello • Nivel sérico terapéutico: manía aguda 1.0-1.5 mEq/mL • Nivel sérico terapéutico: mantenimiento 0.6-1.0 mEq/mL
Valproato (divalproex)	• Manía aguda • Mantenimiento bipolar	• Se puede cargar en la manía aguda: 30 mg/kg durante 24 h • Altamente unida a proteínas • Mayor riesgo de aumento de peso • Puede causar trombocitopenia, leucopenia, hiperamonemia, temblor, pérdida de cabello • Monitorización de CBC, pruebas de función hepática, niveles • Nivel sérico terapéutico: manía aguda 100-120 µg/mL • Nivel sérico terapéutico: mantenimiento 60-100 µg/mL
Carbamazepina	• Manía aguda • Mantenimiento bipolar	• Menos efectiva que el litio y el ácido valproico • Altamente unida a proteína • Pruebas de HLA para personas del este de Asia para identificar un alto riesgo de síndrome de Stevens-Johnson • Puede causar hiponatremia, leucopenia • Fuerte inductor de CYP3A4 y glucoproteína-P • Evite la titulación rápida para minimizar el riesgo de sedación, ataxia • Nivel sérico terapéutico 6-12 µg/mL
Lamotrigina	• Mantenimiento bipolar	• Titulación prolongada para minimizar el riesgo del síndrome de Stevens-Johnson • Se requiere una reducción de la dosis del 50% si el paciente toma ácido valpróico o divalproex

Bibliografía

Aiff H, *et al*. The impact of modern treatment principles may have eliminated lithium-induced renal failure. *J Psychopharmacol* **2014**,*28*: 151–154.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Washington: American Psychiatric Press, DC; **2013**.

Baldessarini RJ, Tondo L. Does lithium treatment still work? Evidence of stable responses over three decades. *Arch Gen Psychiatry* **2000**;*57*: 187–190.

Bedford JJ, *et al*. Lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus: renal effects of amiloride. *Clin J Am Soc Nephrol* **2008**;*3*:1324–1331.

Burris KD, *et al*. Aripiprazole, a novel antipsychotic, is a high-affinity partial agonist at human dopamine D2 receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **2002**;*302*:381–389.

Can A, *et al*. Chronic lithium treatment rectifies maladaptive dopamine release in the nucleus accumbens. *J Neurochem* **2016**;*139*:576–585.

Castro VM, *et al*. Stratifying risk for renal insufficiency among lithium-treated patients: an electronic health record study. *Neuropsychopharmacol* **2016**;*41*:1138–1143.

Chiu CT, *et al*. Therapeutic potential of mood stabilizers lithium and valproic acid: beyond bipolar disorder. *Pharmacol Rev* **2013**;*65*:105–142.

Cipriani A, *et al*. Valproic acid, valproate and divalproex in the maintenance treatment of bipolar disorder. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**;*10*:CD003196.

Correll CU, *et al*. Cardiometabolic risk in patients with first-episode schizophrenia spectrum disorders: baseline results from the RAISE-ETP study. *JAMA Psychiatry* **2014**;*71*:1350–1363.

Cummings J, *et al*. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* **2014**;*383*:533–540.

De Hert M, *et al*. Body weight and metabolic adverse effects of asenapine, iloperidone, lurasidone and paliperidone in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder: a systematic review and exploratory meta-analysis. *CNS Drugs* **2012**;*26*:733–759.

Diav-Citrin O, *et al*. Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study. *Am J Psychiatry* **2014**;*171*:785–794.

Dold M, *et al*. Antipsychotic augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis of double-blind, randomized, placebo-controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol* **2013**;*16*:557–574.

Dremencov E, *et al*. Modulation of dopamine transmission by 5-HT2C and 5-HT3 receptors: a role in the antidepressant response. *Current Drug Targets* **2006**;*7*:165–175.

Einat H. Partial effects of the protein kinase C inhibitor chelerythrine in a battery of tests for manic-like behavior in black Swiss mice. *Pharmacol Rep* **2014**;*66*:722–725.

El-Mallakh RS. Acute lithium neurotoxicity. *Psychiatr Dev* **1986**;*4*: 311–328.

Escudero I, Johnstone M. Genetics of schizophrenia. *Curr Psychiatry Rep* **2014**;*16*:502.

Farahani A, Correll CU. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry* **2012**;*73*:486–496.

Focosi D, *et al*. Lithium and hematology: established and proposed uses. *J Leukocyte Biol* **2009**;*85*:20–28.

Fortin SM, *et al.* The Aversive Agent Lithium Chloride Suppresses Phasic Dopamine Release Through Central GLP-1 Receptors. *Neuropsychopharmacol* **2016**;*41*:906–915.

Gavin DP, Floreani C. Epigenetics of schizophrenia: an open and shut case. *Int Rev Neurobiol* **2014**;*115*:155–201.

Geddes JR, Miklowitz DJ. Treatment of bipolar disorder. *Lancet* **2013**; *381*:1672–1682.

Goodwin FK, *et al*. Suicide risk in bipolar disorder during treatment with lithium and divalproex. *JAMA* **2003**;*290*:1467–1473.

Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part I: clinical efficacy in bipolar disorder. *CNS Drugs* **2009a**;*23*:225–240.

Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach. Part II: clinical pharmacology and therapeutic monitoring. *CNS Drugs* **2009b**;*23*:331–349.

Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs* **2009c**;*23*:397–418.

Grunfeld JP, Rossier BC. Lithium nephrotoxicity revisited. *Nat Rev Nephrol* **2009**;*5*:270–276.

Gurrera RJ, *et al*. An international consensus study of neuroleptic malignant syndrome diagnostic criteria using the Delphi method. *J Clin Psychiatry* **2011**;*72*:1222–1228.

Howes O, *et al*. Glutamate and dopamine in schizophrenia: an update for the 21st century. *J Psychopharmacol* **2015**;*29*:97–115.

Huybrechts KF, *et al*. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry* **2016**;*73*:938–946.

Jager M, *et al*. Time course of antipsychotic treatment response in schizophrenia: results from a naturalistic study in 280 patients. *Schizophr Res* **2010**;*118*:183–188.

Javitt DC, Freedman R. Sensory processing dysfunction in the personal experience and neuronal machinery of schizophrenia. *Am J Psychiatry* **2015**;*172*:17–31.

Khan BA, *et al*. Delirium in hospitalized patients: implications of current evidence on clinical practice and future avenues for research—a systematic evidence review. *J Hosp Med* **2012**;*7*:580–589.

Kim SF, *et al*. From the cover: antipsychotic drug-induced weight gain mediated by histamine H1 receptor-linked activation of hypothalamic AMP-kinase. *Proc Natl Acad Sci USA* **2007**;*104*:3456–3459.

Kinon BJ, *et al*. Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* **2010**;*35*:581–590.

Kook KA, *et al.* Accuracy and safety of a priori lithium loading. *J Clin Psychiatry* **1985**;*46*:49–51.

Koppel J, Greenwald BS. Optimal treatment of Alzheimer's disease psychosis: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat* **2014**;*10*: 2253–2262.

Krystal JH, *et al.* Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: a randomized trial. *JAMA* **2011**;*306*:493–502.

Kuepper R, *et al*. The dopamine dysfunction in schizophrenia revisited: new insights into topography and course. *Handb Exp Pharmacol* **2012**;*212*:1–26.

Leucht S, *et al*. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* **2013**;*382*:951–962.

Malhi GS, *et al*. Mania: diagnosis and treatment recommendations. *Curr Psychiatry Rep* **2012**;*14*:676–686.

Maust DT, *et al*. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* **2015**;*72*:438–445.

Meltzer HY. Clozapine: balancing safety with superior antipsychotic efficacy. *Clin Schizophr Relat Psychoses* **2012**;*6*:134–144.

Meyer JM. Understanding depot antipsychotics: an illustrated guide to kinetics. *CNS Spectr* **2013**;*18*:55–68.

Meyer JM. A rational approach to employing high plasma levels of antipsychotics for violence associated with schizophrenia: case vignettes. *CNS Spectr* **2014**;*19*:432–438.

Meyer JM, *et al*. Lithium toxicity after switch from fosinopril to lisinopril. *Int Clin Psychopharmacol* **2005**;*20*:115–118.

Meyer JM, Leckband SG. A history of clozapine and concepts of atypicality. In: Domino EF (ed.). History of Psychopharmacology. Vol. 2., Arlington, MA: Domemtech/NPP Books; **2013**. p. 95–106.

Meyer JM, Stahl SM. The metabolic syndrome and schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* **2009**;*119*:4–14.

Millienne-Petiot M, *et al*. The effects of reduced dopamine transporter function and chronic lithium on motivation, probabilistic learning, and neurochemistry in mice: Modeling bipolar mania. *Neuropharmacology* **2017**;*113*,part A: 260–270.

Mogwitz S, *et al*. Clinical pharmacology of dopamine-modulating agents in Tourette's syndrome. *Int Rev Neurobiol* **2013**;*112*:281–349.

Morriss R, Benjamin B. Lithium and eGFR: a new routinely available tool for the prevention of chronic kidney disease. *Br J Psychiatry* **2008**;*193*: 93–95.

Nielsen J, *et al*. Assessing QT prolongation of antipsychotic drugs. *CNS Drugs* **2011**;*25*:473–490.

Ogino S, *et al*. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci* **2014**;*68*:37–49.

Persad E, *et al*. Hyperthyroidism after treatment with lithium. *Can J Psychiatry* **1993**;*38*:599–602.

Peruzzolo TL, *et al*. Pharmacotherapy of bipolar disorder in children and adolescents: an update. *Rev Bras Psiquiatr* **2013**;*35*:393–405.

Powell SB, *et al*. Genetic models of sensorimotor gating: relevance to neuropsychiatric disorders. *Curr Topics Behav Neurosci* **2012**;*12*: 251–318.

Praharaj SK, *et al*. Metformin for olanzapine-induced weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* **2011**;*71*: 377–382.

Prickaerts J, *et al*. EVP-6124, a novel and selective alpha7 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, improves memory performance by potentiating the acetylcholine response of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology* **2012**;*62*:1099–1110.

Rapoport SI, *et al*. Bipolar disorder and mechanisms of action of mood stabilizers. *Brain Res Rev* **2009**;*61*:185–209.

Reed RC, Dutta S. Does it really matter when a blood sample for valproic acid concentration is taken following once-daily administration of divalproex-ER? *Ther Drug Monitor* **2006**;*28*:413–418.

Remington G, *et al*. The neurobiology of relapse in schizophrenia. *Schizophr Res* **2014**;*152*:381–390.

Rostami-Hodjegan A, *et al*. Influence of dose, cigarette smoking, age, sex, and metabolic activity on plasma clozapine concentrations: a predictive model and nomograms to aid clozapine dose adjustment and to assess compliance in individual patients. *J Clin Psychopharmacol* **2004**;*24*:70–78.

Rummel-Kluge C, *et al*. Head-to-head comparisons of metabolic side effects of second generation antipsychotics in the treatment of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res* **2010**;*123*:225–233.

Salahudeen MS, *et al*. Impact of anticholinergic discontinuation on cognitive outcomes in older people: a systematic review. *Drugs Aging* **2014**;*31*:185–192.

Seeman P. Schizophrenia and dopamine receptors. *Eur Neuropsycho-pharmacol* **2013**;*23*:999–1009.

Selle V, *et al.* Treatments for acute bipolar depression: meta-analyses of placebo-controlled, monotherapy trials of anticonvulsants, lithium and antipsychotics. *Pharmacopsychiatry* **2014**;*47*:43–52.

Shapiro HI, Davis KA. Hypercalcemia and "primary" hyperparathyroidism during lithium therapy. *Am J Psychiatry* **2015**;*172*:12–15.

Sharp T, *et al*. Effect of Short- and Long-Term Administration of Lithium on the Release of Endogenous 5-HT in the Hippocampus of the Rat *In Vivo* and *In Vitro*. *Neuropharmacology* **1991**;*30*: 971–984.

Sparshatt A, *et al*. A systematic review of aripiprazole—dose, plasma concentration, receptor occupancy, and response: implications for therapeutic drug monitoring. *J Clin Psychiatry* **2010**;*71*:1447–1456.

Torniainen M, *et al*. Antipsychotic treatment and mortality in schizophrenia. *Schizophr Bull* **2015**;*41*:656–663. doi:10.1093/schbul/sbu164.

Turner P, *et al*. A systematic review and meta-analysis of the evidence base for add-on treatment for patients with major depressive disorder who have not responded to antidepressant treatment: a European perspective. *J Psychopharmacol* **2014**;*28*:85–98.

Urs NM, *et al*. Deletion of GSK-3beta in D2R-expressing neurons reveals distinct roles for beta-arrestin signaling in antipsychotic and lithium action. *Proc Natl Acad Sci USA* **2012**;*109*:20732–20737.

Wang L, *et al*. Transcriptional down-regulation of MARCKS gene expression in immortalized hippocampal cells by lithium. *J Neurochem* **2001**;*79*:816–825.

Williams RS, *et al*. A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* **2002**;*417*:292–295.

Wright BM, *et al.* Augmentation with atypical antipsychotics for depression: a review of evidence-based support from the medical literature. *Pharmacotherapy* **2013**;*33*:344–359.

Yatham LN, *et al*. Optimal duration of risperidone or olanzapine adjunctive therapy to mood stabilizer following remission of a manic episode: A CANMAT randomized double-blind trial. *Molec Psychiatry* **2016**;*21*:1050–1056.

Young JW, Geyer MA. Developing treatments for cognitive deficits in schizophrenia: the challenge of translation. *J Psychopharmacol* **2015**; *29*:178–196.

Zipursky RB, *et al*. Risk of symptom recurrence with medication discontinuation in first-episode psychosis: a systematic review. *Schizophr Res* **2014**;*152*:408–414.

Capítulo 17

Farmacoterapia de la epilepsia

Misty D. Smith, Cameron S. Metcalf y Karen S. Wilcox

EPILEPSIA Y TERAPIA ANTICONVULSIVA

TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN DE LAS CONVULSIONES

NATURALEZA Y MECANISMOS DE LAS CONVULSIONES Y LOS FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS
- Epilepsias focales
- Epilepsias de inicio generalizado: crisis de ausencia
- Genética de las epilepsias

FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS: CONSIDERACIONES GENERALES
- Historia del desarrollo de fármacos anticonvulsivos
- Aspectos terapéuticos

HIDANTOÍNAS
- Fenitoína

BENZODIACEPINAS
- Propiedades anticonvulsivas
- Mecanismo de acción
- ADME
- Concentraciones plasmáticas del fármaco
- Usos terapéuticos
- Efectos adversos

BARBITÚRICOS ANTICONVULSIVOS
- Fenobarbital
- Primidona

IMINOSTILBENES
- Carbamazepina
- Oxcarbazepina
- Acetato de eslicarbazepina

SUCCINIMIDAS
- Etosuximida

OTROS FÁRMACOS ANTICONVULSIVOS
- Acetazolamida
- Ezogabina
- Felbamato
- Gabapentina y pregabalina
- Lacosamida
- Lamotrigina
- Levetiracetam y brivaracetam
- Perampanel
- Rufinamida
- Estiripentol
- Tiagabina
- Topiramato
- Valproato
- Vigabatrina
- Zonisamida

PRINCIPIOS GENERALES Y ELECCIÓN DE MEDICAMENTOS PARA LA TERAPIA CONTRA LAS EPILEPSIAS
- Duración de la terapia
- Convulsiones tónico-clónicas focales y focales-a-bilaterales
- Convulsiones por ausencia generalizada
- Convulsiones mioclónicas
- Convulsiones febriles
- Convulsiones en bebés y niños pequeños
- Estado epiléptico y otras urgencias convulsivas
- Terapia anticonvulsiva y embarazo

Epilepsia y terapia anticonvulsiva

Las epilepsias son trastornos comunes y frecuentemente devastadores, que afectan a cerca de 2.5 millones de personas sólo en Estados Unidos. Se han identificado más de 40 formas distintas de epilepsia. A menudo las convulsiones causan un deterioro transitorio de la conciencia, provocan riesgos a la integridad física del individuo, y suelen afectar el acceso a la educación y el empleo. La terapia actual es sintomática: los ASD disponibles inhiben las convulsiones; no hay profilaxis ni cura efectiva disponible. La adherencia a los regímenes de tratamiento prescritos es un problema importante, debido a la necesidad de terapias a largo plazo y a los efectos no deseados de muchos de los fármacos empleados.

Los mecanismos de acción de los ASD se agrupan en las siguientes categorías principales (véase también Porter *et al.*, 2012):

1. Modulación de los canales de cationes (Na^+, K^+, Ca^{2+}). Esto puede incluir la prolongación del estado inactivado de los canales de Na^+ regulados por voltaje, la modulación positiva de los canales de K^+ y la inhibición de los canales de Ca^{2+}.
2. Mejora de la neurotransmisión de GABA a través de acciones sobre los receptores de $GABA_A$, la modulación del metabolismo de GABA y la inhibición de la recaptación de GABA en la terminal sináptica.
3. Modulación de la liberación sináptica a través de acciones sobre la proteína vesicular sináptica SV2A, o canales Ca^{2+} que contienen la subunidad $\alpha 2\delta$.
4. Disminución de la excitación sináptica mediada por receptores ionotrópicos de glutamato (p. ej., receptores AMPA).

Más allá de estas amplias clasificaciones, muchos ASD actúan a través de mecanismos distintos del modo de acción primario conocido. Además, los ASD con categorías de mecanismos similares pueden tener usos clínicos dispares.

Se dedican notables esfuerzos a dilucidar las causas genéticas y los mecanismos celulares y moleculares por los cuales un circuito neuronal se vuelve propenso a la actividad convulsiva, con la intención de proporcionar objetivos moleculares para terapias tanto sintomáticas como preventivas.

Terminología y clasificación de las convulsiones

El término *convulsión* se refiere a una alteración transitoria de la conducta debida a la activación rítmica, sincrónica y desordenada de poblaciones de neuronas cerebrales. El término *epilepsia* se refiere a un trastorno de la función cerebral caracterizado por la ocurrencia periódica e impredecible de convulsiones. Las convulsiones pueden ser provocadas (es decir, por agentes químicos o estimulación eléctrica) o no provocadas; la condición de epilepsia denota la aparición de convulsiones espontáneas no provocadas. Aunque los agentes en uso clínico actual inhiben las convulsiones, no hay certeza sobre si alguno de ellos previene el desarrollo de la epilepsia (epileptogénesis).

Abreviaturas

AMPA: (*α-amino-3-hydroxy 5-methyl-4-isoxazolepropionic acid*) Ácido α-amino-3-hidroxi 5-metil-4-isoxazolepropiónico
ASD:(*antiseizure drug*) Fármaco anticonvulsivo
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
DS: (*depolarization shift*) Movimiento de despolarización
EEG: (*electroencephalogram*) Electroencefalograma
ETSP: (*epilepsy therapy screening project*) Proyecto de monitorización de terapia para la epilepsia
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
JME: (*juvenile myoclonic epilepsy*) Epilepsia mioclónica juvenil
NMDA: (*N-methyl-d-aspartate receptor*) Receptor *N*-metil-d-aspartato
PEMA: (*phenylethylmalonamide*) Feniletilmalonamida
SV2A: (*synaptic vesicle glycoprotein 2A*) Glucoproteína sináptica vesicular 2A

Este capítulo emplea la clasificación revisada para las convulsiones. Por tanto, las situaciones previamente clasificadas como convulsiones *parciales* serán referidas como convulsiones *focales*, mientras que las convulsiones *generalizadas*, aquellas que involucran ampliamente a ambos hemisferios desde el comienzo, se denominarán convulsiones *generalizadas* (Fisher *et al.*, 2017). Además, la Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE, *International League Against Epilepsy*) ha agregado una clasificación para las convulsiones de *inicio desconocido*, que incluye tipos convulsivos como los espasmos tónico-clónicos, atónicos y epilépticos.

Desde una perspectiva de red, las convulsiones surgen de circuitos corticales, talamocorticales, límbicos, o incluso del tronco del encéfalo. Las manifestaciones conductuales de una convulsión están determinadas por las funciones que normalmente atiende la región del cerebro en la que se produce el ataque. Por ejemplo, una convulsión que involucra la corteza motora se asocia con sacudidas rítmicas de la parte del cuerpo controlada por esta región de la corteza. Por tanto, este tipo de ataque focal se asocia con la preservación de la conciencia. Las convulsiones focales también pueden estar asociadas con alteraciones de la conciencia. La mayoría de estas crisis focales se originan en el lóbulo temporal. Actualmente, las convulsiones generalizadas con participación del sistema motor se distinguen de aquellas que carecen de implicación motora, por ejemplo, ausencia típica y atípica, mioclónica del párpado. El tipo de convulsión es uno de los factores determinantes para la selección del medicamento a emplear en la terapia. En la tabla 17-1 se presenta información detallada sobre las clasificaciones de las convulsiones.

Además de esta clasificación de las convulsiones, una categorización adicional especifica síndromes de epilepsia que se refieren a un conjunto de síntomas que se presentan con frecuencia e incluyen tipos de ataques, etiología, edad de inicio y otros factores (Fisher RJ *et al.*, 2017). Se han identificado más de 50 síndromes distintos de epilepsia, y se han categorizado como epilepsias focales *versus* generalizadas. Las epilepsias focales pueden consistir en cualquiera de los tipos de crisis focales (tabla 17-1) y representan aproximadamente 60% de todas las epilepsias. Comúnmente, la etiología consiste en una lesión cortical, como un tumor, una malformación del desarrollo, o un daño debido a un traumatismo o accidente cerebrovascular. Tales lesiones a menudo son evidentes en la resonancia magnética cerebral. De forma alternativa, la etiología puede ser genética. Las epilepsias generalizadas se caracterizan con mayor frecuencia por uno o más de los tipos convulsivos generalizados enumerados en la tabla 17-1, y representan alrededor de 40% de todas las epilepsias; la etiología es generalmente genética. La epilepsia generalizada más común se conoce como epilepsia mioclónica juvenil (JME, *juvenile myoclonic epilepsy*), que representa alrededor de 10% de todos los síndromes de epilepsia. La edad de inicio es en los primeros años de la adolescencia, y la afección se caracteriza por convulsiones mioclónicas, tónico-clónicas y, a menudo, crisis de ausencia. Como la mayoría de las epilepsias de inicio generalizado, SME es un trastorno genético complejo que probablemente se deba a la herencia de múltiples genes de susceptibilidad; hay una agrupación familiar de casos, pero el patrón de herencia no es mendeliano. La clasificación de los síndromes epilépticos guía la evaluación clínica y el manejo, y en algunos casos la selección de los ASD.

TABLA 17-1 Clasificación de las convulsiones epilépticas

TIPO DE CONVULSIÓN	CARACTERÍSTICAS	MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS CONVENCIONALES	MEDICAMENTOS ANTICONVULSIVOS DE ÚLTIMA GENERACIÓN
Convulsiones focales			
Focal consciente	Diversas manifestaciones determinadas por la región de la corteza activada por la convulsión (p. ej., si es la corteza motora que controla el pulgar izquierdo, se producirá una sacudida de dicho pulgar; si es la corteza somatotensora que controla el pulgar izquierdo, se producirá una parestesia de este dedo), con una duración aproximada de 20-60 seg. *Un rasgo clave es la conservación de la conciencia.*	Carbamazepina, fenitoína, valproato.	Brivaracetam, eslicarbazepina, ezogabina, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, rufinamida, tiagabina, topiramato, zonisamida
Focal con pérdida de la conciencia	Pérdida de la conciencia con una duración de entre 30 seg a 2 min, asociada a veces con movimientos involuntarios como opresión de los labios o torcimiento de las manos.		
Focal a bilateral tónico-clónica	Convulsión focal simple o compleja que evoluciona a convulsión tónico-clónica con pérdida de la conciencia y contracciones sostenidas (tónicos) de los músculos en todo el cuerpo, seguida por periodos de contracciones musculares alternadas con periodos de relajación (clónicos), con una duración típica de 1-2 minutos.	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato.	
Convulsiones generalizadas			
Ausencia generalizada	Pérdida abrupta de la conciencia asociada con mirada fija en el inicio y el fin de las actividades continuas; típicamente duran menos de 30 seg.	Etosuximida, valproato, clonazepam	Lamotrigina
Mioclónica generalizada	Una breve contracción muscular (posiblemente de un segundo) tipo choque, que puede restringir parte de una extremidad o toda la extremidad, o generalizarse a todo el cuerpo.	Valproato, clonazepam	Levetiracetam
Generalizada tónico-clónica	Como se describe más adelante, para convulsiones parciales, con convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundariamente, excepto que no haya sido precedida por una convulsión parcial.	Carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, valproato	Lamotrigina, levetiracetam, topiramato

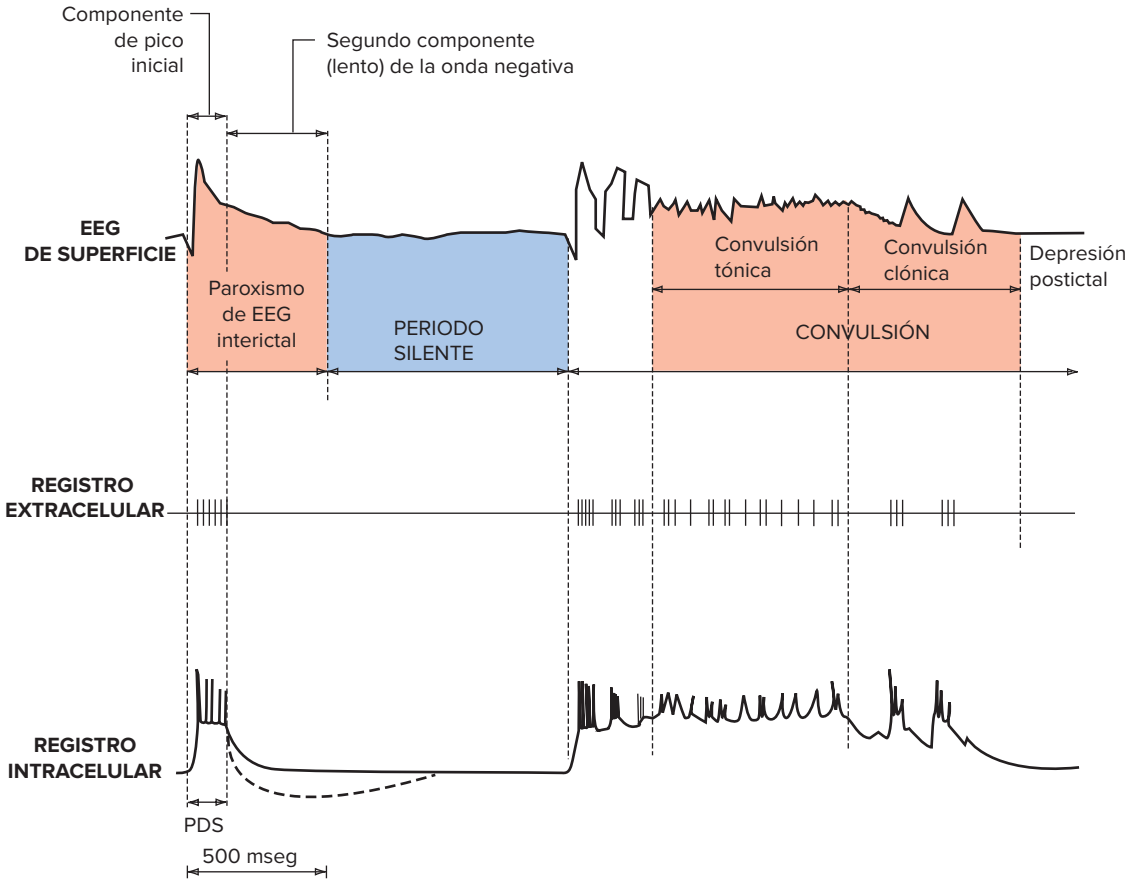


Figura 17-1 ***EEG cortical, registros extracelulares e intracelulares en un foco convulsivo inducido por la aplicación local de un agente convulsivo a la corteza de un mamífero.*** La grabación extracelular se realizó a través de un filtro de paso alto. La emisión de alta frecuencia de la neurona es evidente tanto en el registro extracelular como intracelular, durante el desplazamiento de despolarización paroxística (PDS, *paroxysmal depolarization shift*). (Modificada con permiso de Ayala GF *et al.* Genesis of epileptic interictal spikes. New knowledge of cortical feedback systems suggests a neurophysiological explanation of brief paroxysms. *Brain Res* **1973**,52:1–17. © Elsevier).

Naturaleza y mecanismos de las convulsiones y los fármacos anticonvulsivos

Epilepsias focales

Hace más de un siglo, John Hughlings Jackson, el padre de los conceptos modernos de la epilepsia, propuso que las convulsiones eran causadas por "descargas ocasionales, repentinas, excesivas, rápidas y locales de materia gris", y que se producía una convulsión generalizada cuando el tejido cerebral normal era invadido por la actividad convulsiva iniciada en el foco anormal. Esta perspicaz propuesta proporcionó un marco para pensar sobre los mecanismos de la epilepsia focal. El advenimiento del EEG en la década de 1930 permitió el registro de la actividad eléctrica del cuero cabelludo de los humanos con epilepsia, y demostró que las epilepsias son trastornos de la excitabilidad neuronal.

El papel fundamental de las sinapsis en la mediación de la comunicación entre las neuronas en el cerebro de los mamíferos, sugirió que una función sináptica defectuosa podría conducir a una convulsión. Es decir, se puede esperar que una reducción de la actividad sináptica inhibidora, o la potenciación de la actividad sináptica excitatoria, provoquen una convulsión. Los estudios farmacológicos de las crisis apoyan esta noción. Los neurotransmisores que median la mayor parte de la transmisión sináptica en el cerebro de los mamíferos son los aminoácidos, siendo GABA y glutamato los principales neurotransmisores inhibidores y excitadores, respectivamente (véase capítulo 14). Los estudios farmacológicos revelaron que los *antagonistas* del receptor $GABA_A$, o los agonistas de los diferentes subtipos de receptores de glutamato (NMDA, AMPA o ácido kaínico), desencadenan convulsiones en animales experimentales *in vivo*. Por el contrario, los agentes farmacológicos que mejoran la inhibición sináptica mediada por GABA suprimen las convulsiones en diversas modalidades. Los antagonistas del receptor de glutamato también inhiben las convulsiones en diversos modelos, que incluyen ataques provocados por electrochoque y convulsivos químicos (p. ej., pentilenetetrazol).

Estos hallazgos sugieren que la regulación farmacológica de la función sináptica puede regular la propensión a las convulsiones y proporcionar un marco para los análisis electrofisiológicos destinados a dilucidar el papel de los mecanismos sinápticos y no sinápticos tanto en las convulsiones como en la epilepsia. El progreso técnico ha fomentado el refinamiento progresivo del análisis de los mecanismos convulsivos desde EEG a poblaciones de neuronas (potenciales de campo), hasta neuronas individuales, sinapsis individuales y canales iónicos individuales en neuronas individuales. A partir de mediados de la década de 1960, los estudios electrofisiológicos celulares de la epilepsia se centraron en dilucidar los mecanismos que subyacen al DS, la correlación intracelular del "pico interictal" (figura 17-1). El pico interictal (o entre ataques), es una forma de onda aguda registrada en el EEG de pacientes con epilepsia; es asintomático, ya que no está acompañado por cambios manifiestos en el comportamiento del paciente. Sin embargo, la ubicación del pico interictal ayuda a localizar la región del cerebro a partir de la cual se origina la actividad convulsiva en un paciente determinado. El DS consiste en una gran despolarización de la membrana neuronal asociada a un estallido de potenciales de acción. En la mayoría de las neuronas corticales, el DS se genera mediante una gran corriente sináptica excitadora que se puede potenciar mediante la activación de corrientes de membrana intrínsecas reguladoras de voltaje. Aunque no existe certeza sobre los mecanismos que generan el DS, ni sobre si el pico interictal desencadena una convulsión, inhibe una convulsión o es un epifenómeno, el estudio de los mecanismos que subyacen a la generación de DS prepara el escenario para investigar los mecanismos celulares de una convulsión.

Durante la década de 1980 se desarrollaron varios modelos *in vitro* de convulsiones en preparaciones de cortes cerebrales aislados en los que se conservan muchas conexiones sinápticas. Se han producido eventos

electrocardiográficos, con características similares a las registradas durante las convulsiones *in vivo*, en cortes de hipocampo por múltiples métodos, incluyendo la alteración de los constituyentes iónicos de los medios que bañan los cortes de cerebro (McNamara, 1994), como Ca^{2+} bajo, cero Mg^{2+}, o K^+ elevado. La accesibilidad y el control experimental proporcionados por estos preparados *in vitro* han permitido investigaciones sobre los mecanismos que inducen las convulsiones. Los datos de modelos *in vitro* confirmaron la importancia de la función sináptica para iniciar una convulsión, demostrando que reducciones sutiles (p. ej., 20%) de la función sináptica inhibitoria, podrían conducir a la actividad epileptiforme, y que la activación de las sinapsis excitatorias podría ser fundamental en el inicio de una convulsión. Otros factores importantes incluyen el volumen del espacio extracelular y las propiedades intrínsecas de una neurona, como canales iónicos regulados por voltaje (p. ej., canales K^+, Na^+ y Ca^{2+}) (Traynelis y Dingledine, 1988). La identificación de estos diversos factores sinápticos y no sinápticos que controlan las convulsiones *in vitro* proporciona posibles objetivos farmacológicos para regular la susceptibilidad a los ataques *in vivo*.

Algunas formas comunes de epilepsia focal surgen meses o años después de una lesión clínica sufrida como consecuencia de un derrame cerebral, traumatismo, infección u otros factores. La profilaxis efectiva administrada a pacientes con alto riesgo sería muy conveniente en el entorno clínico. Sin embargo, no se ha identificado ningún agente antiepiléptico efectivo. Los medicamentos descritos en este capítulo proporcionan terapia sintomática; es decir, las drogas inhiben las convulsiones en pacientes con epilepsia.

Comprender los mecanismos de la epileptogénesis en términos celulares y moleculares debería proporcionar un marco para el desarrollo de enfoques terapéuticos novedosos. La disponibilidad de modelos animales brinda la oportunidad de investigar los mecanismos subyacentes y también ha permitido el descubrimiento de numerosos ASD que han demostrado ser seguros y eficaces en humanos. Un modelo, denominado *detonador*, es inducido por la administración periódica de estimulación eléctrica breve y de baja intensidad de la amígdala u otras estructuras límbicas que evocan una breve convulsión eléctrica registrada en el EEG sin cambio de comportamiento. Las estimulaciones repetidas (p. ej., 10-20) dan como resultado una intensificación progresiva de las convulsiones, que culmina en convulsiones tónico-clónicas; una vez establecidas, éstas persisten durante la vida del animal. Se producen modelos adicionales por inducción de convulsiones continuas que duran horas ("estado epiléptico"). El agente incitador utilizado en estos modelos suele ser un quimioconvulsivo, como ácido kaínico o pilocarpina, o estimulación eléctrica sostenida. El episodio de estado epiléptico es seguido semanas después por el inicio de convulsiones espontáneas, lo que representa un intrigante paralelo con el escenario de convulsiones febriles complicadas en niños pequeños que preceden a la aparición de convulsiones espontáneas años después. En contraste con la pérdida neuronal limitada o ausente, característica del modelo *detonador*, la destrucción manifiesta de las neuronas del hipocampo se produce en modelos de estado epiléptico, los cuales reflejan aspectos de la esclerosis del hipocampo observados en humanos con crisis límbicas graves. De hecho, el descubrimiento de que las convulsiones febriles complicadas preceden y presumiblemente son la causa de la esclerosis del hipocampo en los niños pequeños (VanLandingham *et al.*, 1998) establece otra coincidencia entre estos modelos preclínicos y la condición humana.

Varias preguntas surgen con respecto a estos modelos. ¿Qué sucede durante el periodo latente entre el estado epiléptico y la aparición de convulsiones espontáneas que causa la epilepsia? ¿Podría un agente antiepiléptico que fue eficaz en uno de estos modelos demostrar efectos modificadores de la enfermedad en otros modelos, y tal vez en pacientes?

Han surgido importantes conocimientos sobre los mecanismos de acción de los fármacos que son efectivos contra los ataques focales (Rogawski y Löscher, 2004), ideas por lo regular de estudios electrofisiológicos de modelos *in vitro* relativamente simples, como neuronas aisladas del CNS (sistema nervioso central, por sus siglas en inglés) de mamíferos y mantenidas en cultivo primario. El control experimental y la accesibilidad proporcionados por estos modelos, junto con una cuidadosa atención a las concentraciones clínicamente relevantes de los fármacos, condujeron a la clarificación de sus mecanismos. Aunque es difícil demostrar inequívocamente que un efecto farmacológico dado observado *in vitro* es tanto necesario como suficiente para inhibir una convulsión en un animal o en humanos *in vivo*, existe una excelente probabilidad de que los mecanismos identificados y aceptados como tal (tabla 17-2) eliminen las evidencias sostenidas de los efectos anticonvulsivos clínicamente relevantes. Los análisis electrofisiológicos de neuronas individuales durante una crisis focal demuestran que las neuronas experimentan despolarización y disparan potenciales de acción a altas frecuencias (figura 17-1). Este patrón de disparo neuronal es característico de una convulsión y es poco común durante la actividad neuronal fisiológica. Por tanto, se esperaría que la inhibición selectiva de este patrón de disparo redujera las convulsiones con efectos adversos mínimos sobre las neuronas.

La carbamazepina, la lamotrigina, la fenitoína, la lacosamida y el valproato inhiben el disparo de alta frecuencia en concentraciones conocidas por ser efectivas para limitar las convulsiones en humanos (Rogawski y Löscher, 2004). Se cree que la inhibición de la descarga de alta frecuencia está mediada por la reducción de la capacidad de los canales de Na^+ para recuperarse de la inactivación (figura 17-2). El razonamiento es el siguiente:

1. La apertura provocada por la despolarización de los canales de Na^+ en la membrana axonal de una neurona es necesaria para un potencial de acción.
2. Después de abrirse, los canales se cierran espontáneamente, un proceso denominado *inactivación*.
3. Se cree que este periodo de inactivación causa el periodo refractario: un breve periodo después de un potencial de acción, durante el cual no es posible evocar otro potencial de acción.
4. Al recuperarse de la inactivación, los canales de Na^+ están de nuevo preparados para participar en otro potencial de acción.
5. La desactivación tiene poco o ningún efecto en la activación de baja frecuencia porque el disparo a una velocidad lenta permite que los canales de Na^+ tengan tiempo suficiente para recuperarse de la inactivación.
6. Reducir la tasa de recuperación de los canales de Na^+ tras la inactivación podría limitar la capacidad de una neurona para disparar a altas frecuencias, un efecto que probablemente subyace a los efectos de carbamazepina, lamotrigina, lacosamida, fenitoína, topiramato, valproato y zonisamida contra las convulsiones focales.

Los conocimientos sobre los mecanismos de las convulsiones sugieren que la mejora de la inhibición sináptica mediada por GABA reduciría la excitabilidad neuronal y elevaría el umbral convulsivo. Se cree que varios medicamentos inhiben las convulsiones al regular la inhibición sináptica mediada por GABA a través de una acción en sitios distintos de la sinapsis (Rogawski y Löscher, 2004). El receptor postsináptico principal del GABA liberado de forma sináptica se denomina receptor $GABA_A$ (capítulo 14). La activación del receptor $GABA_A$ inhibe la célula postsináptica al aumentar la entrada de iones Cl^- en la célula, lo que tiende a hiperpolarizar la neurona. Las concentraciones clínicamente relevantes de benzodiacepinas y barbitúricos mejoran la inhibición mediada por el receptor $GABA_A$ a través de distintas acciones en el receptor $GABA_A$ (figura 17-3), y esta inhibición potenciada probablemente subyace a la eficacia de estos compuestos frente a ataques focales y tónico-clónicos en humanos. A concentraciones más altas, como las que pueden usarse para el estado epiléptico, estas drogas también pueden inhibir el disparo de alta frecuencia de los potenciales de acción. Se cree que un segundo mecanismo para potenciar la inhibición sináptica mediada por GABA subyace en el mecanismo anticonvulsivo de la tiagabina. La tiagabina inhibe el transportador GABA GAT-1, reduciendo la captación neuronal y conectiva de GABA (Rogawski y Löscher, 2004), prolongando su tiempo de permanencia en la hendidura sináptica donde activa los receptores $GABA_A$. Finalmente, los ASD pueden disminuir el metabolismo GABA, de GABA transaminasa (es decir, valproato, vigabatrina) dando como resultado concentraciones aumentadas de GABA (Ben-Menachem, 2011; Cai *et al.*, 2012; Larsson *et al.*, 1986) y aumento de señalización a través del receptor $GABA_A$.

Epilepsias de inicio generalizado: crisis de ausencia

A diferencia de las convulsiones focales, que surgen de regiones localizadas del cerebro, las crisis de inicio generalizado surgen del disparo recíproco del tálamo y la corteza cerebral (Huguenard y McCormick, 2007). Entre las diversas formas de convulsiones generalizadas, las crisis de ausencia se han estudiado más intensamente. La sorprendente sincronía en la apariencia de descargas generalizadas de convulsiones en áreas extensas de neocorteza condujo a la idea de que una estructura en el tálamo o tallo cerebral (el "centroencéfalo") sincronizaba estas descargas convulsivas. El enfoque hacia el tálamo surgió de la demostración de que la estimulación de baja frecuencia de las estructuras talámicas de la línea media desencadenó en la corteza ritmos de EEG similares a las descargas de pico y ondas características de las crisis de ausencia. Los registros de electrodos intracerebrales en humanos demostraron posteriormente la presencia de afectación talámica y neocortical en la descarga de pico y ondas de las crisis de ausencia. Muchas de las propiedades estructurales y funcionales del tálamo y la neocorteza que condujeron a las descargas generalizadas de picos y ondas han sido elucidadas (Huguenard y McCormick, 2007).

TABLA 17-2 Mecanismos de acción propuestos para los fármacos anticonvulsivos

BLANCO MOLECULAR Y ACTIVIDAD	FÁRMACO	CONSECUENCIAS DE SU ACCIÓN
Moduladores del canal de Na^+ que: *Potencian la inactivación rápida*	PHT, CBZ, LTG, FBM, OxCBZ, TPM, VPA, ESL, RUF	• Bloquea la acción potencial de propagación • Estabiliza las membranas neuronales • ↓ Liberación de neurotransmisores, disparo focal y propagación de la convulsión.
Potencian la inactivación lenta	LCM	• ↑ Adaptación de los picos de frecuencia • ↓ Acción potencial de ráfagas, disparo focal, y propagación de la convulsión • Estabiliza la membrana neuronal
Bloqueadores del canal Ca^{2+}	ESM, VPA, LTG	• ↓ Liberación de neurotransmisores (tipos P y N) • ↓ Despolarización lenta (tipo T) y descargas pico-ondas
α2δ Ligandos	GBP, PGB	• Modula la liberación de neurotransmisores
Moduladores del receptor $GABA_A$ alostérico	BZD, PB, FBM, PRM, TPM, CBZ, OxCBZ, STP, CLB	• ↑ Hiperpolarización de la membrana y umbral de la convulsión • ↓ Disparo focal Las BZD atenúan las descargas picoondas PB, CBZ, OxCBZ—agravan las descargas picoondas
Inhibidores de la absorción de GABA/Inhibidores de GABA-transaminasa	TGB, VGB	• ↑ Niveles extrasinápticos de GABA e hiperpolarización de la membrana • ↓ Disparo focal • Descargas picoondas agravadas
Antagonistas del receptor NMDA	FBM	• ↓ Neurotransmisión excitatoria lenta • ↓ Neurotoxicidad excitatoria aminoácida • Retarda la epileptogénesis
Antagonistas del receptor AMPA/kainato	PB, TPM, PER	• ↓ Neurotransmisión excitatoria rápida y disparo focal
Potenciadores de la actividad del canal HCN	LTG	• Barreras grandes que hiperpolarizan y despolarizan las entradas • Suprime acciones para un inicio potencial por entradas dendríticas
Modulador alostérico positivo de KCNQ2-5	EZG	• Suprime ráfagas de potenciales de acción • Hiperpolariza potenciales de membrana
Ligando de la proteína SV2A	LEV, BRV	• Desconocido, puede disminuir la liberación de transmisores
Inhibidores de anhidrasa carbónica cerebral	ACZ, TPM, ZNS	• ↑ Corrientes mediadas por HCN • ↓ Corrientes mediadas por NMDA • ↑ Inhibición mediada por GABA

ACZ: acetazolamida; BRV: brivaracetam; BZD: benzodiacepinas; CBZ: carbamazepina; CLB: clobazam; ESL: eslicarbazepina; EZG: ezogabina; FBM: felbamato; GBP: gabapentina; LEV: levetiracetam; LCM: lacosamida; LTG: lamotrigina; OxCBZ: oxcarbazepina; PER: perampanel; PB: fenobarbital; PGB: pregabalina; PHT: fenitoína; PRM: primidona; RUF: rufinamida; STP: estiripentol; TGB: tiagabina; TPM: topiramato; VGB: vigabatrina; VPA: valproato; ZNA: zonisamida.

Fuente: Modificado con permiso de Leppik IE, *et al*. Basic research in epilepsy and aging. *Epilepsy Res* **2006**;68(suppl 1):21. Copyright ©Elsevier.

El sello distintivo de EEG ante una crisis de ausencia son las descargas generalizadas de picos y ondas a una frecuencia de 3 Hz (3/seg). Estas descargas de picos y ondas bilateralmente sincrónicas, registradas de modo local por electrodos en el tálamo y la neocorteza, representan oscilaciones entre el tálamo y la neocorteza. Una comparación de EEG y registros intracelulares revela que los picos de EEG están asociados con el disparo de potenciales de acción y la siguiente onda lenta con inhibición prolongada. Esta reverberación, ritmos de baja frecuencia, son posibles gracias a una combinación de factores, que incluyen conexiones sinápticas excitatorias recíprocas entre la neocorteza y el tálamo, así como las propiedades intrínsecas de las neuronas en el tálamo (Huguenard y McCormick, 2007). Una propiedad intrínseca de las neuronas talámicas que está involucrada en la generación de las descargas de picos y ondas de 3 Hz es el umbral bajo ("tipo T") de corriente de Ca^{2+}. Los canales de Ca^{2+} de tipo T se activan a un potencial de membrana mucho más negativo (por tanto, "umbral bajo") que la mayoría de los otros canales de Ca^{2+} regulados por voltaje expresados en el cerebro. Las corrientes de tipo T son mucho más grandes en muchas neuronas talámicas que en las neuronas fuera del tálamo. De hecho, las ráfagas de potenciales de acción en las neuronas talámicas están mediadas por la activación de las corrientes de tipo T. Las corrientes de tipo T amplifican las oscilaciones del potencial de membrana talámica, con una oscilación que es la descarga de pico y onda de 3 Hz de la crisis de ausencia. Es importante destacar que el mecanismo principal por el cual se cree que actúan los fármacos contra la ausencia (etosuximida, valproato) es mediante la inhibición de los canales de Ca^{2+} de tipo T (figura 17-4) (Rogawski y Löscher, 2004). Por tanto, la inhibición de los canales iónicos dependientes de voltaje es un mecanismo de acción común entre los ASD, con fármacos anticonceptivos que inhiben los canales de Na_+ activados por voltaje y fármacos anticonceptivos que inhiben los canales de Ca^{2+} activados por voltaje.

Genética de las epilepsias

Las causas genéticas contribuyen a una gran diversidad de epilepsias humanas. Las causas genéticas son las únicas responsables de formas raras

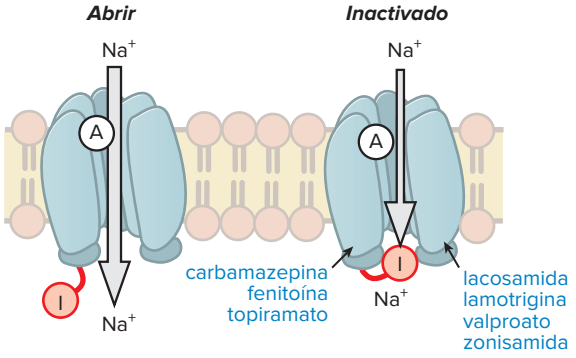


Figura 17-2 *Fármaco anticonvulsivo–aumento de la inactivación del canal de Na^+.* Algunos medicamentos anticonvulsivos (señalados en el texto en azul) prolongan la inactivación de los canales de Na^+, lo que reduce la capacidad de las neuronas para disparar a altas frecuencias. El canal inactivo parece permanecer abierto pero está bloqueado por la puerta de inactivación, **I**. Puerta de activación, **A**.

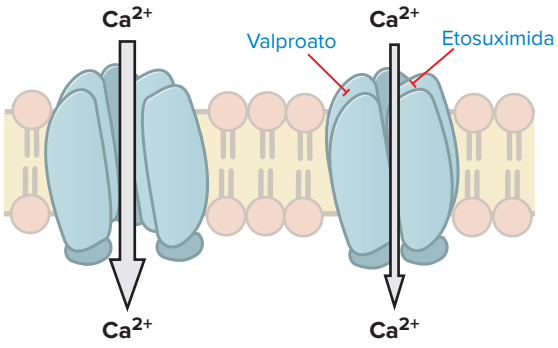


Figura 17-4 *Fármacos anticonvulsivos–reducción inducida de la corriente a través de los canales de Ca^{2+} tipo T.* Algunos medicamentos anticonvulsivos (p. ej., valproato y etosuximida) reducen el flujo de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} tipo T, reduciendo así la corriente reguladora que sostiene el ritmo talámico en los picos y ondas que se observan en las convulsiones de ausencia generalizada.

heredadas de manera autosómica dominante o autosómica recesiva. Las causas genéticas también son principalmente responsables de formas más comunes como el síndrome de Dravet, JME, o epilepsia de ausencia infantil, la mayoría de las cuales es probable debido a la herencia de dos o más genes de susceptibilidad. Los determinantes genéticos también pueden contribuir a un cierto grado de riesgo para las epilepsias causadas por lesión de la corteza cerebral.

Se conoce que mutaciones en más de 70 genes contribuyen a la epilepsia. No es sorprendente que muchas de las mutaciones identificadas como causantes de epilepsia se encuentren en genes que codifican canales iónicos controlados por voltaje o por ligando (Reid *et al.*, 2009). Sin embargo, también se han identificado mutaciones en las vías de señalización, en los transportadores, e incluso en las proteínas de vesículas sinápticas (EpiPM Consortium, 2015). Además, muchas de las mutaciones se renuevan, lo que complica los esfuerzos en el diagnóstico. Las correlaciones genotipo-fenotipo de estos síndromes genéticos son complejas; la misma mutación en un canal puede asociarse con síndromes clínicos divergentes, que van desde convulsiones febriles simples hasta convulsiones intratables con deterioro intelectual. Por el contrario, los síndromes de epilepsia clínicamente indistinguibles se han asociado con la mutación de distintos genes. La implicación de los genes que codifican los canales iónicos en la epilepsia familiar es particularmente interesante porque los trastornos episódicos que afectan a otros órganos también resultan de las mutaciones de estos genes. Por ejemplo, los trastornos episódicos del corazón (arritmias cardiacas), músculo esquelético (parálisis periódicas), cerebelo (ataxia episódica), vasculatura (migraña hemipléjica familiar) y otros órganos, se han relacionado con mutaciones en genes que codifican componentes de canales iónicos controladores de voltaje (Ptacek y Fu, 2001).

Las consecuencias electrofisiológicas celulares de estas mutaciones pueden orientar nuestra comprensión de los mecanismos de las convulsiones y las acciones de los ASD, y permitir la determinación de terapias precisas para pacientes con mutaciones específicas. Por ejemplo, la epilepsia generalizada con convulsiones febriles es causada, en algunos casos, por una mutación puntual en la subunidad β de un canal de Na_+ regulado por voltaje (*SCN1B*). Varios ASD actúan en los canales de Na^+ para promover su inactivación; el fenotipo del canal mutado de Na^+ parece implicar una inactivación defectuosa (Wallace *et al.*, 1998).

Se han identificado mutaciones espontáneas en *SCN1A* (que codifica la subunidad α del principal canal de Na_+ regulado por voltaje en las neuronas) que producen truncamientos y supuesta pérdida de la función del canal de Na^+ en un subconjunto de lactantes con una epilepsia infantil mioclónica grave catastrófica o síndrome de Dravet. Es sorprendente que estas mutaciones de pérdida de función en los canales de Na^+ provoquen convulsiones. Sin embargo, las convulsiones pueden surgir como consecuencia de los tipos de células que expresan estos canales dentro de los circuitos neuronales que subyacen al inicio de las convulsiones. Curiosamente, los pacientes con estas mutaciones por lo general son refractarios a los ASD que bloquean los canales de Na^+.

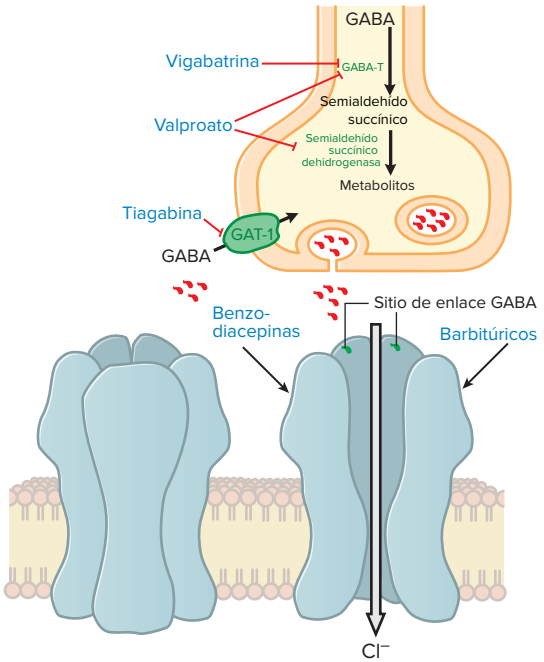


Figura 17-3 *Algunos fármacos anticonvulsivos mejoran la transmisión sináptica de GABA.* En presencia de GABA, el receptor $GABA_A$ (estructura en la parte inferior izquierda) se abre, lo que permite un influjo de Cl^-, que a su vez aumenta la polarización de la membrana. Algunos ASD (que se muestran en texto azul) actúan reduciendo el metabolismo de GABA. Otros actúan en el receptor $GABA_A$, mejorando la afluencia de Cl^- en respuesta a GABA o alargando su tiempo de permanencia sináptico al inhibir su recaptación mediante GAT-1. La gabapentina actúa presinápticamente para promover la liberación de GABA; su blanco molecular está hoy en día bajo investigación. Moléculas de GABA. GABA-T, GABA transaminasa; GAT-1, transportador neuronal de GABA (SLC6A1).

Fármacos anticonvulsivos: consideraciones generales

Historia del desarrollo de los fármacos anticonvulsivos (ASD)

El primer ASD fue el bromuro, que se usó a fines del siglo XIX. El fenobarbital fue el primer agente orgánico sintético reconocido por tener actividad anticonvulsiva. Su utilidad, sin embargo, se limitó a las convulsiones tónico-clónicas generalizadas y, en menor grado, a las convulsiones focales. No tuvo ningún efecto en las crisis de ausencia. Merritt y Putnam desarrollaron la prueba de electroconvulsión en animales de experimentación para examinar los agentes químicos en busca de la efi-

cacia anticonvulsiva; durante el cribado de una variedad de fármacos, descubrieron que la difenilhidantoína (más tarde renombrada fenitoína) suprimía las convulsiones en ausencia de efectos sedantes. La prueba máxima de ataques de electroconvulsión es extremadamente valiosa ya que los fármacos que son efectivos contra la extensión tónica del extremo posterior inducida por electrochoque corneal, generalmente han demostrado ser efectivos contra las convulsiones tónico-clónicas focales y generalizadas en humanos. Por el contrario, las convulsiones inducidas por el pletilenotetrazol quimioconvulsivo son más útiles en la identificación de ASD que son eficaces contra las convulsiones mioclónicas en humanos. Estas pruebas de detección y otros modelos animales agudos y crónicos fenotípica o etiológicamente relevantes se usan en el desarrollo de nuevos ASD.

Las estructuras químicas de la mayoría de los fármacos introducidos antes de 1965 estaban estrechamente relacionadas con el fenobarbital. Éstas incluían las hidantoínas y las succinimidas. Entre 1965 y 1990 se introdujeron las estructuras químicamente distintas de las benzodiacepinas, un iminostilbeno (carbamazepina) y un ácido carboxílico de cadena ramificada (valproato), seguido en la década de 1990 por una feniltriazina (lamotrigina), un análogo cíclico de GABA (gabapentina), un monosacárido sulfamato-sustituido (topiramato), un derivado de ácido nipecótico (tiagabina) y un derivado de pirrolidina (levetiracetam). Desde la década de 1970, los Institutos Nacionales de Salud han impulsado el desarrollo de ASD mediante el patrocinio del Programa de Evaluación de Terapia de Epilepsia (ETSP, *epilepsy therapy screening program*), una asociación continua entre el gobierno, la industria privada y la Universidad de Utah.

Aspectos terapéuticos

El ASD ideal suprimiría todas las convulsiones sin causar ningún efecto adverso. Desafortunadamente, los medicamentos utilizados en la actualidad no sólo no controlan la actividad convulsiva en más o menos un tercio de los pacientes, sino que frecuentemente causan efectos adversos no deseados que varían en intensidad desde la alteración mínima del CNS hasta la muerte por anemia aplásica o insuficiencia hepática. En 2009, la FDA requirió a todos los fabricantes de ASD que actualizaran el etiquetado de sus productos para incluir una advertencia sobre un mayor riesgo de pensamientos o acciones suicidas, y para desarrollar información dirigida a ayudar a los pacientes a comprender este riesgo. El riesgo se aplica a todos los ASD utilizados para cualquier indicación. Los detalles están disponibles en línea, en el sitio web de la FDA.

El médico que trata a pacientes con epilepsia se enfrenta a la tarea de seleccionar el fármaco o la combinación de medicamentos que mejor controle las convulsiones en un paciente individual a un nivel aceptable de efectos adversos. Como regla general, se puede lograr el control completo de las convulsiones en hasta 50% de los pacientes, mientras que otro 25% se puede mejorar significativamente. El grado de éxito varía en función del tipo de ataque, la causa y otros factores.

Para minimizar la toxicidad, se prefiere el tratamiento con un solo medicamento. Si las convulsiones no se controlan con el agente inicial a concentraciones plasmáticas adecuadas, se prefiere sustituirlo por un segundo fármaco antes que administrar de modo concurrente algún otro agente. Sin embargo, es posible que se requiera una terapia con múltiples medicamentos, especialmente cuando ocurren dos o más tipos de convulsiones en el mismo paciente. Con cada ASD adicional complementario, la probabilidad de convulsionar disminuye (Kwan y Brodie, 2000).

La medición de las concentraciones plasmáticas del fármaco facilita la optimización de la medicación anticonvulsiva, especialmente cuando se inicia la terapia, después de ajustes de dosis, en caso de falla terapéutica, cuando aparecen efectos tóxicos, o cuando se instituye la terapia con múltiples fármacos. Sin embargo, los efectos clínicos de algunos medicamentos no se correlacionan bien con sus concentraciones en plasma, y las concentraciones recomendadas son sólo pautas para el tratamiento. *El último régimen terapéutico debe determinarse mediante la evaluación clínica del efecto y la toxicidad.*

Los agentes individuales se presentan en las siguientes secciones, seguidas por un análisis de algunos principios generales de la terapia farmacológica de las epilepsias.

Hidantoínas

Fenitoína

La fenitoína es efectiva contra todo tipo de convulsiones focales y tónico-clónicas, pero no para las crisis de ausencia. La fenitoína oral está indicada para el control de las convulsiones tónico-clónicas focales a bilaterales, y para la prevención y el tratamiento de las crisis epilépticas que ocurren durante o después de la neurocirugía. La fenitoína parenteral está indicada para el control del estado epiléptico tónico-clónico generalizado y el tratamiento de las convulsiones que se producen durante la neurocirugía. La fenitoína parenteral sólo debe usarse cuando la administración oral de fenitoína no es posible.

Efectos farmacológicos en el CNS

La fenitoína ejerce actividad anticonvulsiva sin causar depresión general del CNS. En dosis tóxicas, puede producir signos excitatorios y en niveles letales un tipo de rigidez de descerebración.

Mecanismo de acción

La fenitoína limita el disparo repetitivo de los potenciales de acción provocados por una despolarización sostenida de las neuronas de la médula espinal de los ratones mantenida *in vitro* (McLean y Macdonald, 1986a). Este efecto está mediado por la desaceleración de la velocidad de recuperación de los canales de Na^+ activados por voltaje tras la inactivación, una acción que es a la vez el voltaje (mayor efecto si la membrana se despolariza) y dependiente del uso. A concentraciones terapéuticas, los efectos en los canales de Na^+ son selectivos, y no se detectan cambios de actividad espontánea o respuestas a GABA o glutamato aplicados iontoforéticamente. En concentraciones de 5 a 10 veces superiores, son evidentes los efectos múltiples de la fenitoína, que incluyen la reducción de la actividad espontánea y el aumento de las respuestas a GABA; estos efectos pueden ser la base de algún tipo de toxicidad indeseada asociada con altos niveles de fenitoína.

ADME (absorción, distribución, metabolismo, eliminación) e interacciones farmacológicas

La fenitoína está disponible en dos tipos de formulaciones orales que difieren en su farmacocinética: formas de liberación rápida y formas de liberación prolongada. La dosificación una vez al día es posible sólo con las formulaciones de liberación prolongada, y debido a las diferencias en la disolución y otros factores dependientes de la formulación, el nivel de fenitoína en plasma puede variar cuando se cambia de una formulación a otra. La confusión también puede surgir porque las diferentes formulaciones pueden incluir fenitoína o fenitoína sódica. Por tanto, las dosis comparables se pueden aproximar considerando "equivalentes de fenitoína", pero el seguimiento del nivel sérico también es necesario para garantizar la seguridad terapéutica. Al cambiar las vías de administración de oral a intramuscular (o viceversa), se recomiendan los ajustes apropiados de las dosis y el control del nivel de sangre.

Las características farmacocinéticas de la fenitoína están influidas marcadamente por su unión a las proteínas séricas, por la no linealidad de su cinética de eliminación, y por su metabolismo mediante CYP hepáticas (tabla 17-3). La fenitoína se une extensamente a las proteínas séricas (~90%), principalmente a la albúmina. Pequeñas variaciones en el porcentaje de fenitoína que se une afectan drásticamente a la cantidad absoluta de fármaco libre (activo). Algunos agentes pueden competir con la fenitoína por sitios de unión en proteínas plasmáticas y aumentar la fenitoína libre en el momento en que se agrega el nuevo fármaco al régimen. Sin embargo, el efecto sobre la fenitoína libre es de corta duración y generalmente no causa complicaciones clínicas a menos que también ocurra la inhibición del metabolismo de la fenitoína. Por ejemplo, el valproato compite por los sitios de unión a proteínas e inhibe el metabolismo de la fenitoína, lo que resulta en aumentos marcados y sostenidos de la fenitoína libre. La medición de fenitoína libre en lugar de total permite la evaluación directa de este problema potencial en el manejo del paciente.

La velocidad de eliminación de fenitoína varía en función de su concentración (es decir, la velocidad no es lineal). El plasma $t_{1/2}$ de fenitoína oscila entre 6 y 24 h en concentraciones plasmáticas por debajo de 10 µg/mL. En niveles sanguíneos bajos, el metabolismo sigue una cinética de primer orden; a medida que aumentan los niveles sanguíneos, se aborda el límite máximo del hígado para metabolizar la fenitoína, y la Cp aumenta desproporcionadamente a medida que se eleva la dosificación, incluso con pequeños ajustes para niveles cercanos al rango terapéutico. La mayoría de la fenitoína (95%) se metaboliza por CYP2C9 y en menor medida por CYP2C19 (tabla 17-3). El principal metabolito, un derivado parahidroxifenílico, se inactiva. Debido a que su metabolismo es aceptable, otras drogas que son metabolizadas por estas enzimas CYP pueden inhibir el metabolismo de la fenitoína y aumentar su concentración plasmática. A la inversa, la velocidad de degradación de otros fármacos que sirven como sustratos para estas enzimas puede ser inhibida por la fenitoína; uno de esos medicamentos es la warfarina, y la adición de fenitoína a un paciente que recibe warfarina puede provocar trastornos hemorrágicos (capítulo 32).

Un mecanismo alternativo de interacciones entre medicamentos surge de la capacidad de la fenitoína para inducir varios CYP (consulte el análi-

TABLA 17-3 Interacciones de fármacos anticonvulsivos (ASD)con enzimas hepáticas microsomales

	INDUCE		INHIBE		METABOLIZADO POR	
FÁRMACO	CYP	UGT	CYP	UGT	CYP	UGT
Brivacaratam	No	No	No	No	2C19/2C9	No
Carbamazepina	1A2/2C9/ 3A4	Sí	No	No	1A2/2C8/3A4	No
Clobazam	No	No	No	No	3A4	No
Clonazepam	No	No	No	No	3A4	No
Eslicarbazepina	3A4	No	No	No	No	Sí
Estiripentol	No	No	1A2/3A4/ 2C19/2D6	No	No	No
Etosuximida	No	No	No	No	3A4	No
Ezogabina	No	No	No	No	No	Sí
Fenitoína	2C9/3A4/ 1A2	Sí	2C9	No	2C9/19	No
Fenobarbital	2C9/3A4/ 1A2	Sí	No	No	2C9/19/2E1	Sí
Felbamato Gabapentina	3A4 No	No No	2C19 No	No No	3A4/2E1 No	? No
Lacosamida	No	No	No	No	2C19	?
Lamotrigina	No	No	No	No	No	UGT1A4
Levetiracetam	No	No	No	No	No	No
Oxcarbamazepina	3A4/5	UGT1A4	2C19	(débil)	No	Sí
Perampanel	No	No	(débil)	(débil)	3A4/3A5	Sí
Pregabalina	No	No	No	No	No	No
Primidona	2C/3A	Sí	Sí	No	2C9/19	No
Rufinamida	3A4 (débil)	No	2E1 (débil)	No	No	No
Tiagabina	No	No	No	No	3A4	No
Topiramato	3A4 (>200 mg/d)	No	2C19	No	Sí	No
Valproato	No	No	2C9/3A4?	Sí	2C9/2C19/2A6/2B6	UGT1A3/2B7
Vigabatrina	No	No	No	No	No	No
Zonisamida	No	No	No	No	3A4	No

CYP: citocromo P450; UGT: uridina difosfato-glucuronosiltransferasa. (Datos modificados de Johannessen y Johannessen, 2010 y Wheles y Vasquez, 2010, *Epilepsy Currents* 10:1–6 y Cawello, 2015, *Clin Pharmacokinetic* 54:904–914).

sis que sigue y el capítulo 6). De particular interés en este sentido son los anticonceptivos orales, que son metabolizados por CYP3A4; el tratamiento con fenitoína puede mejorar el metabolismo de los anticonceptivos orales y provocar un embarazo no planificado. Los posibles efectos teratogénicos de la fenitoína subrayan la importancia de la atención a esta interacción. La carbamazepina, la oxcarbazepina, el fenobarbital y la primidona también inducen el CYP3A4 y pueden aumentar la degradación de los anticonceptivos orales.

La administración concomitante de cualquier fármaco metabolizado por CYP2C9 puede aumentar la concentración plasmática de fenitoína al disminuir su tasa de metabolismo (tabla 17-3). Por el contrario, la fenitoína puede inhibir la velocidad de degradación de otros fármacos que son sustratos para estas enzimas. La carbamazepina, que puede mejorar el metabolismo de la fenitoína, causa una disminución bien documentada en la concentración de fenitoína. La fenitoína también puede inducir la expresión de varios CYP diferentes, lo que conduce a una mayor degradación de fármacos coadministrados, como los anticonceptivos orales. Por el contrario, la fenitoína reduce la concentración de carbamazepina.

La baja solubilidad en agua de la fenitoína dificultó su uso intravenoso y condujo a la producción de fosfenitoína, un profármaco soluble en agua. La fosfenitoína se convierte en fenitoína por las fosfatasas en el hígado y los glóbulos rojos con una $t_{1/2}$ de 8-15 minutos. La fosfenitoína se une extensamente (95-99%) a las proteínas plasmáticas humanas, principalmente a la albúmina. Esta unión es saturable y la fosfenitoína desplaza a la fenitoína de los sitios de unión a proteínas. La fosfenitoína es útil para adultos con convulsiones focales o generalizadas cuando está indicada la vía de administración intravenosa o intramuscular.

Efectos adversos y toxicidad

Los efectos tóxicos de la fenitoína dependen de la vía de administración, la duración de la exposición y la dosis. Cuando la fosfenitoína, el profármaco soluble en agua, se administra por vía intravenosa a un ritmo excesivo en el tratamiento de urgencia del estado epiléptico, los signos tóxicos más notables son las arritmias cardiacas con o sin hipotensión, y la depresión del CNS. Aunque la toxicidad cardiaca ocurre con mayor frecuencia en pacientes mayores, y en aquellos con enfermedad cardiaca conocida, también puede desarrollarse en pacientes jóvenes y sanos. Debido al riesgo de reacciones cardiovasculares adversas con una administración rápida, la aplicación intravenosa no debe exceder los 50 mg/min en adultos. En pacientes pediátricos, el medicamento debe administrarse a una velocidad que no exceda 1-3 mg/kg/min o 50 mg/min, el que sea más lento. La sobredosis oral aguda produce principalmente signos relacionados con el cerebelo y el sistema vestibular; dosis altas se han asociado con marcada atrofia cerebelosa.

Los efectos tóxicos asociados con el tratamiento crónico también son principalmente efectos cerebelosos-vestibulares relacionados con la dosis, pero también incluyen otros efectos sobre el CNS, cambios de comportamiento, aumento de la frecuencia de las convulsiones, síntomas gastrointestinales, hiperplasia gingival, osteomalacia y anemia megaloblástica. El hirsutismo es un efecto adverso e irritante en las mujeres jóvenes. Habitualmente, estos fenómenos se pueden disminuir ajustando con precisión la dosificación. Los efectos adversos graves, incluidos los de la piel, la médula ósea y el hígado, probablemente sean manifestaciones de alergia a los medicamentos. Aunque raros, requieren la retirada del fármaco. La elevación transitoria moderada de las concentraciones plasmáticas de transaminasas hepáticas también puede ocurrir a veces.

La hiperplasia gingival ocurre en aproximadamente 20% de todos los pacientes durante la administración crónica, y se puede minimizar con una buena higiene oral. En relación con esto, la fenitoína también puede producir un engrosamiento de las características faciales. Se ha observado la inhibición de la liberación de ADH. La hiperglucemia y la glucosuria parecen deberse a la inhibición de la secreción de insulina. La osteomalacia, con hipocalcemia y actividad elevada de fosfatasa alcalina, se ha atribuido tanto al metabolismo alterado de la vitamina D como a la inhibición concomitante de la absorción intestinal de Ca^{2+}. La fenitoína también aumenta el metabolismo de la vitamina K y reduce la concentración de proteínas dependientes de la vitamina K que son importantes para el metabolismo normal del Ca^{2+} en los huesos. Esto puede explicar por qué la osteomalacia no siempre se mejora con la administración de vitamina D.

Las reacciones de hipersensibilidad incluyen erupción morbiliforme en 2-5% de los pacientes, y ocasionalmente reacciones cutáneas más graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Lupus eritematoso sistémico inducido por medicamentos; necrosis hepática potencialmente mortal; reacciones hematológicas, que incluyen neutropenia y leucopenia; aplasia de células rojas; agranulocitosis; y trombocitopenia leve también se han reportado. La hipoprotrombinemia y la hemorragia han ocurrido en los recién nacidos de madres que recibieron fenitoína durante el embarazo; la vitamina K es un tratamiento efectivo o profilaxis.

Concentraciones plasmáticas del fármaco

Generalmente se observa una buena correlación entre la concentración total de fenitoína en plasma y su efecto clínico. Por tanto, el control de las convulsiones generalmente se obtiene con concentraciones totales superiores a 10 μg/mL, mientras que los efectos tóxicos como el nistagmo se desarrollan a concentraciones totales de alrededor de 20 μg/mL. El control de las convulsiones generalmente se obtiene con concentraciones de fenitoína libre de 0.75-1.25 μg/mL.

Usos terapéuticos

Epilepsia. La fenitoína es uno de los ASD más utilizados; es efectivo contra ataques tónicos-clónicos focales y generalizados, focales-a-bilaterales tónico-clónicos, tónico-clónicos de inicio desconocido (tónico-clónico), pero no contra crisis de ausencia generalizadas. El uso de fenitoína y otros agentes en el tratamiento de las epilepsias se discute más adelante al final de este capítulo. Las preparaciones de fenitoína difieren significativamente en la biodisponibilidad y la velocidad de absorción. En general, los pacientes deben ser tratados consistentemente con el mismo medicamento de un solo fabricante. Sin embargo, si es necesario cambiar temporalmente entre los productos, se debe tener cuidado de seleccionar un producto terapéuticamente equivalente, y se debe controlar a los pacientes para detectar la pérdida del control de las convulsiones o la aparición de nuevas toxicidades.

Otros usos. Las neuralgias trigeminales y referidas ocasionalmente responden a la fenitoína, pero la carbamazepina puede ser preferible. El uso de fenitoína en el tratamiento de las arritmias cardiacas se trata en el capítulo 30.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas se usan principalmente como fármacos sedantes y ansiolíticos; su farmacología se describe en los capítulos 15 y 19. El presente análisis se limita a su uso en la terapia contra las epilepsias. Un gran número de benzodiacepinas tiene amplias propiedades anticonvulsivas. El clonazepam está aprobado por la FDA, solo, o como un tratamiento adjunto, para el síndrome de Lennox-Gestaut, ataques acinéticos y mioclínicos. También puede beneficiar a los pacientes con crisis de ausencia que responden de forma inadecuada a las succinimidas. El clorazepato está aprobado como terapia adjunta para el tratamiento de las crisis focales. El midazolam fue designado fármaco huérfano en 2006 para el tratamiento intermitente de episodios de mayor actividad convulsiva en pacientes refractarios con epilepsia que están en regímenes estables de ASD. Más recientemente, en 2009, se aprobó su designación como medicamento huérfano al midazolam como tratamiento de rescate ante las convulsiones en pacientes que requieren el control de episodios intermitentes de mayor actividad convulsiva (es decir, crisis epilépticas repetitivas agudas); desde 2012 se emplea para el tratamiento de convulsiones inducidas por un agente nervioso; y desde 2016 para el tratamiento del estado epiléptico y las convulsiones inducidas por envenenamiento por organofosforados. El diazepam y el lorazepam tienen papeles bien definidos en el manejo del estado epiléptico. A diferencia de otras 1,4-benzodiacepinas comercializadas, clobazam es una 1,5-benzodiacepina que es menos lipófila y menos ácida, y puede tolerarse mejor que las 1,4-benzodiacepinas tradicionales (véase la estructura de las benzodiacepinas en el capítulo 19). El clobazam se utiliza en una variedad de fenotipos de convulsiones y está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 2 años o más.

Propiedades anticonvulsivas

En modelos animales, la inhibición por benzodiacepinas de las convulsiones inducidas por pentilenetetrazol es mucho más prominente que su modificación del patrón máximo de convulsiones de electrochoque. El clonazepam es inusualmente potente para antagonizar los efectos del pentilentetrazol, pero casi no tiene acción sobre las convulsiones inducidas por electrochoque máximo. Las benzodiacepinas, incluido el clonazepam, suprimen la propagación de las convulsiones ligeras y de las convulsiones generalizadas producidas por la estimulación de la amígdala, pero no eliminan la descarga anormal en el sitio de estimulación.

Mecanismo de acción

Los efectos anticonvulsivos de las benzodiacepinas resultan en gran parte de su capacidad para potenciar la inhibición sináptica mediada por GABA. La clonación molecular y el estudio de receptores recombinantes han demostrado que el receptor de benzodiacepina es una parte integral del receptor $GABA_A$ (véanse las figuras 14-11 y 17-3). En concentraciones terapéuticamente relevantes, las benzodiacepinas actúan en subconjuntos de receptores $GABA_A$ y aumentan la frecuencia, pero no la duración, de las aberturas en los canales de Cl activados por GABA (Twyman *et al.*, 1989). En concentraciones más altas, el diazepam y muchas otras benzodiacepinas pueden reducir el disparo sostenido de alta frecuencia de las neuronas, de modo similar a los efectos de la fenitoína, la carbamazepina y el valproato. Aunque estas concentraciones corresponden a las concentraciones logradas en pacientes durante el tratamiento con diazepam del estado epiléptico, son considerablemente más altas que aquellas asociadas con efectos anticonvulsivos o ansiolíticos en pacientes ambulatorios. El clobazam potencia la neurotransmisión mediada por GABA de la misma manera que otras benzodiacepinas en los receptores $GABA_A$.

ADME

Las benzodiacepinas se absorben bien después de la administración oral, y las concentraciones plasmáticas suelen ser máximas al cabo de 1-4 h. Después de la administración intravenosa, se redistribuyen del modo típico como lo hacen los agentes altamente solubles en lípidos. Los efectos centrales se desarrollan con rapidez, pero disminuyen con celeridad a medida que los medicamentos se trasladan a otros tejidos. El diazepam se redistribuye especialmente rápido, con una $t_{1/2}$ de redistribución de aproximadamente 1 h. El grado de unión de las benzodiacepinas a las proteínas plasmáticas se correlaciona con la solubilidad de los lípidos, y varían de aproximadamente 99% para diazepam a cerca de 85% para clonazepam.

La tabla 19-1 muestra el esquema para el metabolismo de las benzodiacepinas, el principal metabolito del diazepam, el *N*-desmetil-diazepam, es algo menos activo que el fármaco original y puede comportarse como un agonista parcial. Este metabolito también se produce por la descarboxilación rápida de clorazepato después de su ingestión. Tanto el diazepam como el *N*-desmetil-diazepam, se hidroxilan lentamente a otros metabolitos activos, como el oxazepam. La $t_{1/2}$ de diazepam en plasma es ~43h (véase tabla 19-2); el de *N*-desmetil-diazepam es de aproximadamente 60 h. El clonazepam se metaboliza principalmente mediante la reducción del grupo nitro para producir derivados 7-amino inactivos. Menos de 1% del fármaco se recupera sin cambios en la orina. La $t_{1/2}$ de clonazepam en plasma es de aproximadamente 23 h. El lorazepam se metaboliza principalmente por conjugación con ácido glucurónico; su $t_{1/2}$ en plasma es de aproximadamente 14 h. El clobazam tiene una $t_{1/2}$ de 18 h, y es efectivo a dosis entre 0.5 y 1 mg/kg diarios, con desarrollo limitado de tolerancia. El metabolito activo de clobazam es norclobazam.

Concentraciones plasmáticas del fármaco

Debido a que la tolerancia afecta la relación entre la concentración del fármaco y su efecto anticonvulsivo, las concentraciones plasmáticas de las benzodiacepinas tienen un valor limitado.

Usos terapéuticos

El clonazepam es útil en la terapia de las crisis de ausencia y de las convulsiones mioclónicas en los niños. Sin embargo, la tolerancia a sus efectos anticonvulsivos usualmente se desarrolla después de 1-6 meses de administración, después de lo cual algunos pacientes ya no responderán a ninguna dosis de clonazepam. La dosis inicial de este fármaco para adultos no debe exceder 1.5 mg por día, y para niños 0.01-0.03 mg/kg por día. Los efectos secundarios dependientes de la dosis se reducen si se administran dos o tres dosis divididas por día. La dosis puede aumentar cada tres días en cantidades de 0.25-0.5 mg por día en niños, y 0.5-1 mg por día en adultos. La dosis máxima recomendada es de 20 mg por día para adultos y 0.2 mg/kg por día para niños. El aerosol intranasal de clonazepam se designa como medicamento huérfano para las convulsiones repetitivas agudas recurrentes.

Si bien el diazepam es un agente eficaz para el tratamiento del estado epiléptico, la duración efectiva de la acción de este agente soluble en lípidos se acorta por su rápida redistribución. Por tanto, se usa lorazepam con mayor frecuencia; es menos soluble en lípidos, se confina de manera más efectiva al compartimento vascular y tiene una vida media efectiva más prolongada después de una sola dosis. El diazepam no es útil como agente oral para el tratamiento de los trastornos convulsivos. El clorazepato es efectivo en combinación con algunos otros fármacos en el tratamiento de ataques focales. La dosis inicial máxima de clorazepato es de 22.5 mg/d en tres porciones para adultos y niños mayores de 12 años, y 15 mg/d en dos dosis divididas para niños de 9-12 años de edad. El clorazepato no se recomienda para niños menores de 9 años. El clobazam se usa en una variedad de fenotipos de convulsiones y está aprobado por la FDA para el tratamiento del síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 2 años o más. En pacientes que pesan más de 30 kg, el clobazam se inicia por vía oral a 5 mg cada 12 h, y luego se aumenta la dosis hasta un máximo de 40 mg/día si se tolera. El aumento de la dosis se debe hacer gradualmente, sin exceder más de una vez por semana.

Efectos adversos

Los principales efectos secundarios de la terapia oral a largo plazo con clonazepam son somnolencia y letargo. De acuerdo con el etiquetado aprobado por la FDA, hasta 30% de los pacientes muestran una pérdida de la actividad anticonvulsiva con la administración continua de clonazepam, a menudo al cabo de tres meses. En algunos casos, el ajuste de la dosis puede restablecer la eficacia. La falta de coordinación muscular y la ataxia son menos frecuentes. Aunque estos síntomas por lo general se pueden mantener a niveles tolerables al reducir la dosis, o la velocidad a la que ésta se incrementa, a veces obligan a la interrupción del medicamento.

Otros efectos secundarios incluyen hipotonía, disartria y mareos. Las alteraciones del comportamiento, especialmente en los niños, pueden ser problemáticas; éstas incluyen agresión, hiperactividad, irritabilidad y dificultad para concentrarse. Se han reportado tanto anorexia como hiperfagia. El aumento de las secreciones salivales y bronquiales puede causar dificultades en los niños. Las convulsiones a veces se exacerban y el estado epiléptico puede precipitarse si el medicamento se interrumpe abruptamente. Otros aspectos de la toxicidad de las benzodiacepinas se analizan en el capítulo 19. La depresión cardiovascular y respiratoria puede ocurrir después de la administración intravenosa de diazepam, clonazepam o lorazepam, en particular si se han administrado previamente otros ASD o depresores centrales.

Barbitúricos anticonvulsivos

Si bien la mayoría de los barbitúricos tienen propiedades anticonvulsivas, sólo algunos, como el fenobarbital, ejercen efectos antiepilépticos máximos a dosis inferiores a las que causan hipnosis. Este índice terapéutico determina la utilidad clínica de un barbitúrico como fármaco terapéutico anticonvulsivo. La farmacología de los barbitúricos como clase se describe en el capítulo 19; el análisis en este capítulo se limita al fenobarbital y la primidona.

Fenobarbital

El fenobarbital fue el primer agente efectivo anticonvulsivo orgánico. Tiene una toxicidad relativamente baja, es económico y sigue siendo uno de los fármacos anticonvulsivos más eficaces y ampliamente utilizados.

Mecanismo de acción

El mecanismo por el cual el fenobarbital inhibe las convulsiones probablemente implique la potenciación de la inhibición sináptica a través de una acción sobre el receptor $GABA_A$. El fenobarbital potencia las respuestas al GABA aplicado iontoforéticamente en las neuronas corticales y espinales del ratón, efectos que se observan a concentraciones terapéuticamente relevantes de fenobarbital; en los estudios de estimulación, el fenobarbital aumenta la corriente mediada por el receptor $GABA_A$ al incrementar la duración de las ráfagas de las corrientes mediadas por el receptor $GABA_A$ sin cambiar la frecuencia de las ráfagas (Twyman *et al.*, 1989). A niveles que exceden las concentraciones terapéuticas, el fenobarbital también limita el disparo repetitivo sostenido; esto puede ser la base de algunos de los efectos anticonvulsivos de concentraciones más altas de fenobarbital logradas durante el tratamiento del estado epiléptico.

ADME

La absorción oral de fenobarbital es completa pero algo lenta; las concentraciones pico en plasma ocurren varias horas después de una sola dosis. Está 40-60% ligado a proteínas plasmáticas, y unido en medida similar en los tejidos, incluido el cerebro. Hasta 25% de una dosis del fármaco se elimina inalterado por excreción renal dependiente del pH; el resto es inactivado por enzimas microsomales hepáticas, principalmente CYP2C9, con metabolismo menor por CYP2C19 y CYP2E1. El fenobarbital induce las enzimas UGT y las subfamilias CYP2C y CYP3A. Los fármacos metabolizados por estas enzimas pueden degradarse más rápidamente cuando se administran en conjunto con fenobarbital; importante, los anticonceptivos orales son metabolizados por CYP3A4. La $t_{1/2}$ terminal de fenobarbital varía ampliamente: 50-140 h en adultos, 40-70 h en niños menores de 5 años de edad, y a menudo más tiempo en recién nacidos. La duración del efecto del fenobarbital generalmente excede las 6-12 h en pacientes no tolerantes.

Concentraciones de drogas plasmáticas

Durante el tratamiento a largo plazo en adultos, la concentración plasmática de fenobarbital promedia 10 μg/mL por dosis diaria de 1 mg/kg; en niños, el valor es 5-7 μg/mL por 1 mg/kg. Aunque no existe una relación precisa entre los resultados terapéuticos y la concentración del fármaco en plasma, generalmente se recomiendan concentraciones plasmáticas de 10-35 μg/mL para controlar las convulsiones. La relación entre la concentración plasmática de fenobarbital y los efectos adversos varía con el desarrollo de la tolerancia. La sedación, el nistagmo y la ataxia generalmente están ausentes en concentraciones inferiores a 30 μg/mL durante el tratamiento a largo plazo, pero los efectos adversos pueden ser evidentes durante varios días a concentraciones más bajas, cuando se inicia la terapia o cuando se aumenta la dosis. Concentraciones de más de 60 μg/mL pueden estar asociadas a una intoxicación marcada en el individuo no tolerante. Debido a que puede haber una toxicidad conductual significativa a pesar de la ausencia de signos evidentes de toxicidad, se debe evitar la tendencia a mantener a los pacientes, especialmente los niños, en dosis muy exageradas de fenobarbital. La concentración plasmática de fenobarbital debe aumentarse por encima de 30-40 μg/mL sólo si el incremento se tolera adecuadamente, y sólo si contribuye de manera significativa al control de las convulsiones.

Usos terapéuticos

El fenobarbital es un agente eficaz para convulsiones tónico-clónico generalizadas, focal-a-bilateral tónico-clónicas, tónico-clónicas de inicio desconocido (generalizada tónico-clónica) y focales. Su eficacia, baja toxicidad y bajo costo lo convierten en un agente importante para este tipo de epilepsia. Sin embargo, sus efectos sedantes y su tendencia a alterar el comportamiento en los niños han reducido su uso como agente primario. No es efectivo para crisis de ausencia.

Efectos adversos, interacciones medicamentosas y toxicidad

La sedación, el efecto indeseado más frecuente del fenobarbital, hasta cierto punto aparece en todos los pacientes al inicio de la terapia, pero la tolerancia se desarrolla durante la medicación crónica. El nistagmo y la ataxia se producen ante dosis excesiva. El fenobarbital puede producir irritabilidad e hiperactividad en los niños, y agitación y confusión en los ancianos. El sarpullido escarlatiniforme o morfoliforme, posiblemente con otras manifestaciones de alergia a medicamentos, ocurre en 1-2% de los pacientes. La dermatitis exfoliativa es rara. Se ha observado hipoprotrombinemia con hemorragia en los recién nacidos de madres que han recibido fenobarbital durante el embarazo; la vitamina K es efectiva para el tratamiento o la profilaxis. Al igual que con la fenitoína, la anemia me-

galoblástica que responde al ácido fólico, y la osteomalacia que lo hace a altas dosis de vitamina D, se producen durante la terapia crónica con fenobarbital para la epilepsia. Otros efectos adversos del fenobarbital se analizan en el capítulo 19.

Las interacciones entre el fenobarbital y otros fármacos generalmente implican la inducción de los CYP hepáticos por el fenobarbital. La interacción entre fenitoína y fenobarbital es variable. Las concentraciones de fenobarbital en plasma pueden elevarse hasta en 40% durante la administración concurrente de valproato.

Primidona

Aunque la primidona está indicada en Estados Unidos para pacientes con epilepsia focal o generalizada, ha sido reemplazada en gran parte por la carbamazepina y otros ASD más nuevos que poseen una menor incidencia de sedación.

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto de los efectos anticonvulsivos de la primidona no se conoce completamente. Se metaboliza en dos metabolitos activos: fenobarbital y feniletilmalonamida (PEMA). La primidona y sus dos metabolitos tienen efectos anticonvulsivos en las convulsiones tónico-clónicas focales y generalizadas.

ADME

La primidona se absorbe por completo y por lo general alcanza la concentración plasmática máxima al cabo de aproximadamente 3 h tras la administración oral. La primidona se une a proteínas en plasma en 30% y se metaboliza rápidamente tanto a fenobarbital como a PEMA. Tanto la primidona como el fenobarbital sufren una conjugación extensa antes de la excreción. La $t_{1/2}$ de primidona es aproximadamente 6-8 h. En contraste, la $t_{1/2}$ terminal de fenobarbital varía con la edad, con valores que oscilan en adultos de 50 a 140 h, y en niños menores de 5 años de 40 a 70 h. Debido a la lenta acumulación y eliminación, el fenobarbital alcanza concentraciones terapéuticas aproximadamente dos o tres veces más altas que las de la primidona. De hecho, se debe tener cuidado y controlar estrechamente el plasma durante el aumento gradual de las dosis de primidona, porque esta puede alcanzar niveles estables rápidamente (1-2 días), mientras que los metabolitos fenobarbital y PEMA alcanzan cada uno un estado estable con más lentitud (20 días, y 3-4 días, respectivamente).

Usos terapéuticos

Las dosis de 10-20 mg/kg/d alcanzan concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes en estado estacionario (8-12 μg/mL), aunque la variabilidad entre pacientes es común. Además de su uso temprano en pacientes con epilepsia de inicio focal o generalizado, la primidona todavía se considera una terapia de primera línea para el temblor esencial con el betabloqueador propranolol.

Efectos adversos

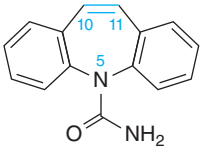
Los efectos adversos de la dosis de primidona son similares a los del fenobarbital, excepto que se observa una pronunciada somnolencia poco después de la administración de dicho fármaco. Los efectos adversos comunes incluyen ataxia y vértigo, los cuales disminuyen y pueden desaparecer con la terapia continua. La primidona está contraindicada en pacientes con porfiria o hipersensibilidad al fenobarbital.

Iminostilbenes

Carbamazepina

La carbamazepina se considera un fármaco primario para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas, focales-a-bilaterales tónico-clónicas, tónico-clónicas de inicio desconocido (tónico-clónico generalizado) y focales. También se usa para el tratamiento de la neuralgia del trigémino.

La carbamazepina está químicamente relacionada con los antidepresivos tricíclicos. Es un derivado de iminostilbene con un grupo carbamil en la posición 5; este grupo es esencial para una potente actividad anticonvulsiva.



CARBAMAZEPINA

Mecanismo de acción

Al igual que la fenitoína, la carbamazepina limita el disparo repetitivo de los potenciales de acción provocados por una despolarización sostenida de la médula espinal del ratón, o de las neuronas corticales mantenidas *in vitro* (McLean y Macdonald, 1986a). Esto parece estar mediado por la disminución de la velocidad de recuperación de los canales de Na^+ activados por voltaje tras la inactivación. Estos efectos de carbamazepina son evidentes a concentraciones en el rango de niveles terapéuticos de fármacos en CSF en humanos y son relativamente selectivos, sin producir efectos sobre la actividad espontánea o sobre las respuestas iontoforéticamente aplicada a GABA o a glutamato. El metabolito de carbamazepina 10,11-epoxicarbamazepina también limita el disparo repetitivo sostenido en concentraciones terapéuticamente relevantes, lo que sugiere que este metabolito puede contribuir a la eficacia anticonvulsiva de la carbamazepina.

ADME

La farmacocinética de la carbamazepina es compleja. Está influida por su solubilidad acuosa limitada y por la capacidad de muchos ASD, incluida la propia carbamazepina, para aumentar la conversión a metabolitos activos por enzimas hepáticas (tabla 17-3). La carbamazepina se absorbe lenta y erráticamente después de la administración oral. Las concentraciones máximas en plasma por lo general se observan de 4-8 h después de la ingestión oral, pero pueden retrasarse hasta 24 h, especialmente después de la administración de una dosis grande. Una vez absorbido, el fármaco se distribuye con rapidez en todos los tejidos. Aproximadamente 75% de la carbamazepina se une a las proteínas plasmáticas; las concentraciones en el CSF parecen corresponder a la concentración de fármaco libre en plasma. La ruta predominante del metabolismo en humanos implica la conversión al 10,11-epóxido, un metabolito tan activo como el compuesto original; sus concentraciones en plasma y en el cerebro pueden alcanzar 50% de las de la carbamazepina, especialmente durante la administración simultánea de fenitoína o fenobarbital. El 10,11-epóxido se metaboliza más en compuestos inactivos que se excretan en la orina principalmente como glucurónidos. La carbamazepina también se inactiva por conjugación e hidroxilación. El CYP3A4 hepático es el principal responsable de la biotransformación del agente. La carbamazepina induce CYP2C, CYP3A y UGT, mejorando así el metabolismo de los fármacos degradados por estas enzimas. De particular importancia en este sentido son los anticonceptivos orales, que también son metabolizados por CYP3A4.

Concentraciones plasmáticas del fármaco

No existe una relación simple entre la dosis de carbamazepina y las concentraciones del fármaco en plasma. Se informa que las concentraciones terapéuticas son de 6-12 μg/mL, aunque ocurren variaciones considerables. Los efectos secundarios atribuibles al SNC son frecuentes a concentraciones superiores a 9 μg/mL.

Usos terapéuticos

La carbamazepina es útil en pacientes con crisis tónico-clónicas generalizadas, tanto focales como focales con estados de conciencia alterados (tabla 17-1). Cuando se usa, la función renal y hepática y los parámetros hematológicos deben ser monitorizados. El uso terapéutico de la carbamazepina se analiza más adelante al final de este capítulo.

La carbamazepina puede producir respuestas terapéuticas en pacientes con trastorno bipolar, incluidos algunos para quienes el carbonato de litio no es efectivo. Además, la carbamazepina tiene efectos antidiuréticos que a veces se asocian con mayores concentraciones de hormona antidiurética (ADH) en el plasma a través de mecanismos que no se entienden con claridad.

La carbamazepina es el principal agente para el tratamiento de las neuralgias del trigémino y el glosofaríngeo. También es efectivo para el dolor tipo relámpago ("tabético") asociado con el desgaste corporal. La carbamazepina también se usa en el tratamiento de los trastornos afectivos bipolares, como se analiza más adelante, en el capítulo 16.

Efectos adversos, interacciones medicamentosas y toxicidad

La intoxicación aguda con carbamazepina puede provocar estupor o coma, hiperirritabilidad, convulsiones y depresión respiratoria. Durante la terapia a largo plazo, los efectos adversos más frecuentes incluyen somnolencia, vértigo, ataxia, diplopía y visión borrosa. La frecuencia de las convulsiones puede aumentar, especialmente con una sobredosis. Otros efectos adversos incluyen náuseas, vómitos, toxicidad hematológica grave (anemia aplásica, agranulocitosis), y reacciones de hipersensibilidad (reacciones cutáneas peligrosas, eosinofilia, linfadenopatía, esplenome-

galia). Una complicación tardía de la terapia con carbamazepina es la retención de agua, con disminución de osmolalidad y concentración de Na^+ en plasma, especialmente en pacientes ancianos con enfermedad cardiaca.

Se desarrolla cierta tolerancia a los efectos neurotóxicos de la carbamazepina, y se pueden minimizar mediante el aumento gradual de la dosis o el ajuste de la dosis de mantenimiento. Se han reportado diversas anormalidades hepáticas o pancreáticas durante el tratamiento con carbamazepina, más comúnmente una elevación transitoria de transaminasas hepáticas en plasma en 5-10% de los pacientes. Una leucopenia transitoria y leve ocurre en aproximadamente 10% de los pacientes durante el inicio de la terapia y generalmente se resuelve dentro de los primeros cuatro meses de tratamiento continuo; también se ha observado trombocitopenia transitoria. En aproximadamente 2% de los pacientes, puede desarrollarse una leucopenia persistente que requiere la retirada del medicamento. La preocupación inicial de que la anemia aplásica pueda ser una complicación frecuente del tratamiento a largo plazo con carbamazepina no se ha materializado. En la mayoría de los casos, la administración de múltiples medicamentos o la presencia de otra enfermedad subyacente han dificultado establecer una relación causal. La prevalencia de anemia aplásica parece ser de 1 en 200 000 pacientes. No está claro si el control de la función hematológica puede ayudar a evitar el desarrollo de anemia aplásica irreversible. La carbamazepina no es carcinogénica en humanos. Los posibles efectos teratogénicos se discuten más adelante en este capítulo.

El fenobarbital, la fenitoína y el valproato pueden aumentar el metabolismo de la carbamazepina al inducir CYP3A4; la carbamazepina puede mejorar la biotransformación de la fenitoína. La administración simultánea de carbamazepina puede disminuir las concentraciones de valproato, lamotrigina, tiagabina y topiramato. La carbamazepina reduce tanto la concentración plasmática como el efecto terapéutico del haloperidol. El metabolismo de la carbamazepina puede ser inhibido por el propoxifeno, la eritromicina, la cimetidina, la fluoxetina y la isoniacida.

Oxcarbazepina

La oxcarbazepina está aprobada por la FDA para monoterapia o terapia adjunta para ataques focales en adultos; como monoterapia para convulsiones focales en niños de 4 a 16 años; y como terapia complementaria en niños de 2 a 16 años. La oxcarbazepina (10,11-dihidro-10-oxocarbamazepina) es un cetoanálogo de la carbamazepina y es un profármaco que se convierte rápidamente en su metabolito, la eslicarbazepina. La eslicarbazepina luego se convierte extensivamente en su enantiómero S (+), el metabolito activo S-licarbazepina. La oxcarbazepina se inactiva mediante conjugación con glucuronrona, se elimina por excreción renal y tiene una $t_{1/2}$ corta, de sólo 1 a 2 h aproximadamente.

La oxcarbazepina tiene un mecanismo de acción similar al de la carbamazepina, pero es un inductor enzimático menos potente que la carbamazepina. La sustitución de oxcarbazepina por carbamazepina se asocia con niveles aumentados de fenitoína y valproato, presumiblemente debido a la reducción de la inducción de las enzimas hepáticas. La oxcarbazepina no induce las enzimas hepáticas involucradas en su propia degradación. Aunque la oxcarbazepina no parece reducir el efecto anticoagulante de la warfarina, induce CYP3A y, por tanto, reduce los niveles plasmáticos de anticonceptivos orales esteroideos. Se han asociado menos reacciones de hipersensibilidad con la oxcarbazepina, y la reactividad cruzada con la carbamalfaepina no siempre ocurre. Aunque la mayoría de los efectos adversos son similares a los de la carbamazepina, la hiponatremia puede ocurrir más comúnmente con la oxcarbazepina que con la carbamazepina.

Acetato de eslicarbazepina

El acetato de eslicarbazepina es un profármaco aprobado en Estados Unidos como una monoterapia y como tratamiento adjunto para convulsiones de inicio focal. La eslicarbazepina se convierte en su metabolito activo, S-licarbazepina, más rápido que su profármaco, oxcarbazepina; la eslicarbazepina tiene un mecanismo de acción similar a la oxcarbazepina porque ambos son profármacos que producen el mismo metabolito activo, la S-licarbazepina. La eslicarbazepina inhibe competitivamente los canales de Na^+ de voltaje regulado, estabilizando el estado inactivado y la liberación de neurotransmisores dependientes de sodio. La eslicarbazepina tiene una $t_{1/2}$ similar al de la carbamazepina, aproximadamente 8-12 h, después de lo cual se excreta como un glucurónido. El acetato de eslicarbazepina en adultos puede iniciarse a 400-1 200 mg/d. Las dosis más altas requieren una valoración cuidadosa basada en la respuesta del paciente. La reducción en la dosificación es necesaria en pacientes con insuficiencia renal.

Succinimidas

Etosuximida

La etosuximida es un agente primario para el tratamiento de las crisis de ausencia generalizada.

Mecanismo de acción

La etosuximida reduce las corrientes de Ca^{2+} de tipo T de bajo umbral en las neuronas talámicas (Coulter *et al.*, 1989), y la inhibición de las corrientes de tipo T probablemente sea el mecanismo por el cual la etosuximida inhibe las crisis de ausencia. El tálamo desempeña un papel importante en la generación de ritmos de picos y ondas de 3 Hz típicos de las crisis de ausencia (Huguenard y McCormick, 2007). Las neuronas en el tálamo exhiben corrientes de tipo T de gran amplitud que subyacen a ráfagas de potenciales de acción y probablemente desempeñan un papel importante en la actividad oscilatoria talámica, como la actividad de picos y ondas de 3 Hz. La etosuximida reduce esta corriente sin modificar la dependencia del voltaje de la inactivación de estado estacionario o el tiempo de recuperación de la inactivación. La etosuximida no inhibe la activación repetitiva sostenida ni mejora las respuestas de GABA a concentraciones clínicamente relevantes.

ADME

La absorción de etosuximida parece ser completa, con C_p pico que tiene lugar aproximadamente 3 h después de una sola dosis oral. La etosuximida no se une significativamente a las proteínas plasmáticas; durante la terapia a largo plazo, su concentración en el CSF es similar a la del plasma. El volumen aparente de distribución promedia 0.7 L/kg.

Aproximadamente 25% de la droga se excreta sin cambios en la orina. El resto es metabolizado por enzimas microsomales hepáticas, pero se desconoce si los CYP son responsables. El principal metabolito, el derivado de hidroxietilo, representa alrededor de 40% del metabolismo de etosuximida, es inactivo y se excreta como tal y como glucurónido en la orina. La $t_{1/2}$ plasmática de etosuximida promedia entre 40 y 50 h en adultos, y aproximadamente 30 h en niños.

Concentraciones plasmáticas del fármaco

Durante la terapia a largo plazo, la concentración plasmática de etosuximida promedia cerca de 2 µg/mL por dosis diaria de 1 mg/kg. Generalmente, se requiere una concentración plasmática de 40-100 µg/mL para el control satisfactorio de las crisis de ausencia.

Usos terapéuticos

La etosuximida es eficaz contra las crisis de ausencia, pero no para las crisis tónico-clónicas. Una dosis diaria inicial de 250 mg en niños (3-6 años) y 500 mg en niños mayores, y la dosis en adultos aumenta con incrementos de 250 mg a intervalos semanales, hasta que las convulsiones se controlen adecuadamente o se manifieste toxicidad. La dosificación dividida se requiere ocasionalmente para prevenir las náuseas o la somnolencia asociadas con la dosificación de una vez al día. La dosis de mantenimiento habitual es de 20 mg/kg/d. Se requiere una mayor precaución si la dosis diaria excede 1 500 mg en adultos o 750-1 000 mg en niños. El uso terapéutico de la etosuximida se analiza más adelante al final del capítulo.

Efectos adversos y toxicidad

Los efectos secundarios más comunes relacionados con la dosis son los síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia), y los efectos sobre el sistema nervioso central (somnolencia, letargo, euforia, mareos, dolor de cabeza e hipo). Se desarrolla cierta tolerancia a estos efectos. Se han reportado síntomas similares a Parkinson y fotofobia. Inquietud, agitación, ansiedad, agresividad, incapacidad para concentrarse y otros efectos del comportamiento han ocurrido principalmente en pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos.

La urticaria y otras reacciones cutáneas, que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson, el lupus eritematoso sistémico, la eosinofilia, la leucopenia, la trombocitopenia, la pancitopenia y la anemia aplásica, también se han atribuido a la droga. La leucopenia puede ser transitoria a pesar de continuar con el medicamento, pero varias muertes se han producido como resultado de la depresión de la médula ósea. No se han reportado toxicidad renal y hepática.

Otros fármacos anticonvulsivos

Acetazolamida

La acetazolamida, el prototipo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, se analiza en el capítulo 25. Sus acciones anticonvulsivas se han dis-

cutido en ediciones anteriores de este libro de texto. Aunque a veces es eficaz contra las crisis de ausencia, su utilidad está limitada por el rápido desarrollo de la tolerancia. Los efectos adversos son mínimos cuando se usa en dosis moderadas por periodos limitados.

Ezogabina

Mecanismos de acción

La ezogabina es el primero en su clase como abridor del canal K^+, y se conoce como retigabina en Estados Unidos. La ezogabina potencia las corrientes de K^+ transmembrana mediadas por la familia de canales iónicos KCNQ (es decir, Kv7.2-Kv7.5). Mediante su activación de los canales KCNQ, la ezogabina puede estabilizar el potencial de la membrana en reposo y reducir la excitabilidad neuronal. Los estudios *in vitro* sugieren que la ezogabina también puede potenciar las corrientes mediadas por GABA.

ADME

La dosificación en adultos por lo general se inicia con 300 mg por día y se ajusta gradualmente a 600-1 200 mg/d durante varias semanas. La ezogabina se absorbe rápidamente después de la administración oral, y la absorción no se ve afectada por los alimentos. La ezogabina tiene aproximadamente 80% de proteína unida en plasma. Se metaboliza por glucuronidación y acetilación, y tiene una $t_{1/2}$ de 7-11 h; la ezogabina y sus metabolitos se excretan en la orina. Por tanto, la ezogabina generalmente requiere dosificación tres veces al día. La administración concomitante de fenitoína o carbamazepina puede reducir las concentraciones plasmáticas de ezogabina; en consecuencia, se debe considerar un aumento en la dosis de ezogabina cuando se agrega fenitoína o carbamazepina.

Uso terapéutico

La ezogabina se aprobó en Estados Unidos como tratamiento coadyuvante de las convulsiones de inicio focal en pacientes de 18 años o más, con respuesta inadecuada a ASD alternativos, y para quienes los beneficios superan el riesgo de anomalías en la retina y posibles déficits de agudeza visual. Sin embargo, la FDA emitió una advertencia para ezogabina citando preocupaciones de seguridad, incluyendo decoloración azul y anormalidades retinianas. En respuesta, el fabricante anunció que la producción de ezogabina cesaría en junio de 2017.

Efectos adversos y toxicidad

Los efectos adversos más comunes asociados con la ezogabina incluyen mareos, somnolencia, fatiga, confusión y visión borrosa. También pueden presentarse vértigo, diplopía, deterioro de la memoria, trastornos de la marcha, afasia, disartria y problemas de equilibrio. Los efectos secundarios graves incluyen decoloración de la piel, prolongación del QT y síntomas neuropsiquiátricos, que incluyen pensamientos y conductas suicidas, psicosis y alucinaciones. Debido a la presencia de Kv7.2-Kv7.5 en el uroepitelio de la vejiga, la ezogabina también se asocia con retención urinaria. La pigmentación azul de la piel y los labios ocurre en hasta 1/3 de los pacientes que recibieron tratamiento con ezogabina a largo plazo. El tratamiento crónico con ezogabina puede causar anomalías retinales, independientemente de los cambios en la coloración de la piel. La FDA ha cambiado el etiquetado de ezogabina para advertir sobre los riesgos de efectos adversos graves, todos los cuales pueden ser permanentes. Por tanto, se debe interrumpir la administración de ezogabina si no se obtiene un beneficio clínico después de una medición cuidadosa de la concentración; sin embargo, la interrupción de la ezogabina debe realizarse gradualmente, y bajo el cuidado de un médico. Además, la FDA recomienda que todos los pacientes que toman ezogabina deben tener un seguimiento sistémico inicial y periódico (cada seis meses) por parte de un oftalmólogo profesional, que incluya tanto la agudeza visual como la fotografía del fondo de ojo dilatado.

Felbamato

El felbamato no está indicado como terapia de primera línea para ningún tipo de actividad convulsiva. Por el contrario, el felbamato está aprobado por la FDA para ataques focales en pacientes que han respondido inadecuadamente a ASD alternativos y en pacientes para quienes la gravedad de su epilepsia supera el riesgo sustancial de anemia aplásica inducida por medicamentos o insuficiencia hepática. El potencial de tales efectos adversos graves, y potencialmente mortales, ha limitado la utilidad clínica del felbamato.

Mecanismos de acción

Las concentraciones clínicamente relevantes de felbamato inhiben las respuestas estimuladas por NMDA y potencian las respuestas estimuladas por GABA en todas las neuronas registradas con pinzas de voltaje, cultivadas de hipocampo de rata (Rho *et al.*, 1994). Esta doble acción sobre las respuestas del transmisor excitador e inhibidor puede contribuir al amplio espectro de acción del fármaco en los modelos de convulsiones; sin embargo, el o los mecanismos por los cuales el felbamato ejerce su actividad anticonvulsiva siguen siendo desconocidos.

Uso terapéutico

A pesar de los posibles efectos adversos graves, el felbamato se usa en dosis que varían de 1 a 4 g/d. Los estudios clínicos demuestran la eficacia del felbamato en pacientes con convulsiones focalizadas y secundariamente generalizadas mal controladas (Sachdeo *et al.*, 1992), y en pacientes con el síndrome de Lennox-Gastaut (Felbamate Study Group en el síndrome de Lennox-Gastaut, 1993). La eficacia clínica de este compuesto único, que inhibe las respuestas a NMDA mientras potencia la neurotransmisión GABAérgica, subraya el valor terapéutico potencial de identificar ASD adicionales con nuevos mecanismos de acción.

Gabapentina y pregabalina

La gabapentina y la pregabalina son ASD que consisten en una molécula de GABA con unión covalente a un anillo de ciclohexano lipofílico y a isobutano, respectivamente. La gabapentina fue diseñada para ser un agonista de GABA activo, con alta solubilidad en lípidos destinada a facilitar su transferencia a través de la barrera hematoencefálica; el mecanismo real de acción es notablemente diferente (ver más adelante).

Mecanismos de acción

La gabapentina inhibe la extensión del limbo tónico posterior en el modelo de convulsión de electrochoque. Curiosamente, la gabapentina también inhibe las convulsiones clónicas inducidas por el pentilenetetrazol. Su eficacia en ambas pruebas es similar a la del valproato, y la distingue de la fenitoína y la carbamazepina. A pesar de su diseño como agonistas de GABA, ni la gabapentina ni la pregabalina imitan a GABA cuando se aplica iontoforéticamente a las neuronas en cultivo primario. Más bien, estos compuestos se unen con alta afinidad a una proteína en membranas corticales con una secuencia de aminoácidos idéntica a la de la subunidad α2δ-1 del canal de Ca^{2+} (Gee *et al.*, 1996). Esta interacción con la proteína α2δ-1 puede mediar en los efectos anticonvulsivos de la gabapentina, pero si la unión de la gabapentina a la subunidad α2δ-1 regula la excitabilidad neuronal, y cómo lo hace, no está claro. La unión a pregabalina se reduce, pero no se elimina, en ratones portadores de una mutación en la proteína α2δ-1 (Field *et al.*, 2006). La eficacia analgésica de la pregabalina se elimina en estos ratones; si los efectos anticonvulsivos de la pregabalina también se eliminan no se informó.

ADME

La gabapentina y la pregabalina se absorben después de la administración oral y no se metabolizan en humanos. Estos compuestos no están unidos a proteínas plasmáticas y se excretan sin cambios, principalmente en la orina. Sus vidas promedio, cuando se usan como monoterapia, son aproximadamente 6 h. Estos compuestos no tienen interacciones conocidas con otros ASD.

Usos terapéuticos

La gabapentina y la pregabalina son efectivas para las convulsiones de inicio focal, con y sin progresión a convulsiones tónico-clónicas bilaterales, cuando se usan además de otros ASD. La gabapentina también está indicada para el tratamiento del dolor neuropático asociado con la neuralgia postherpética en adultos. La pregabalina está aprobada por la FDA como terapia adjunta para adultos con convulsiones de inicio focal. También está indicada para el tratamiento de la fibromialgia y el dolor neuropático asociado a la neuropatía periférica diabética, la neuralgia postherpética o la lesión de la médula espinal.

En ensayos doble ciego, controlados con placebo, de adultos con ataques focales refractarios, la adición de gabapentina o pregabalina a otros ASD es superior al placebo (French *et al.*, 2003; Sivenius *et al.*, 1991). La monoterapéutica de gabapentina (900-1 800 mg/d) es equivalente a la carbamazepina (600 mg/d) para la epilepsia focal o generalizada recién diagnosticada (Chadwick *et al.*, 1998).

La gabapentina generalmente es efectiva en dosis de 900 a 1 800 mg al día en tres dosis, aunque en algunos pacientes pueden requerirse 3 600 mg para lograr un control convulsivo razonable. El tratamiento generalmente se inicia con una dosis baja (300 mg una vez el primer día), que aumenta en incrementos diarios de 300 mg hasta que se alcanza una dosis efectiva. En comparación, la pregabalina generalmente se inicia con 50 mg tres veces al día (150 mg/día), y aumenta al cabo de una semana a 300 mg/d en función de la eficacia y la tolerabilidad. Debido a que tanto la gabapentina como la pregabalina se eliminan por excreción renal, se necesitan ajustes de dosis apropiados en pacientes con función renal reducida.

Efectos adversos

En general, la gabapentina es bien tolerada, con los efectos adversos más comunes de somnolencia, mareos, ataxia y fatiga. Estos efectos generalmente son leves a moderados en cuanto a la gravedad, pero se resuelven dentro de las dos semanas posteriores al inicio del tratamiento. La gabapentina y la pregabalina se incluyen en la categoría C del embarazo.

Lacosamida

La lacosamida es un enantiómero estereoselectivo del aminoácido, L-serina. Este aminoácido funcionalizado está aprobado por la FDA como terapia adjunta para las convulsiones de inicio focal en pacientes mayores de 17 años. La FDA asignó a la lacosamida una designación V en el Acta de Sustancia Controlada (CSA, *controlled substance act*), lo que significa que tiene un bajo potencial de abuso.

Mecanismos de acción

La lacosamida es la primera ASD que mejora (prolonga) la inactivación lenta de los canales de Na_+ regulados por voltaje, y limita el disparo repetitivo sostenido, el patrón de disparo neuronal característico de las convulsiones focales. La lacosamida también se une a la proteína 2 mediadora de la respuesta de la colapsina (CRMP-2), una fosfoproteína implicada en la diferenciación neuronal y el crecimiento del axón, pero la contribución de la CRMP-2 a la eficacia anticonvulsiva de la lacosamida sigue sin estar clara. La lacosamida fue ampliamente evaluada por el ETSP y resultó ser altamente efectiva en numerosos modelos animales preclínicos de convulsiones y epilepsia, incluyendo electrochoque máximo, inflamación del hipocampo, Frings y modelos de 6 Hz, lo que le otorga a la lacosamida un perfil preclínico único en comparación con otros bloqueadores de los canales de Na^+.

ADME

Las concentraciones plasmáticas máximas de lacosamida ocurren aproximadamente entre 1-4 h después de la administración oral, y el consumo de alimentos no afecta su absorción. La lacosamida tiene una $t_{1/2}$ de 12-16 h; 95% se excreta en la orina, aproximadamente la mitad de cuya cantidad es el compuesto original sin cambios. El principal metabolito, *O*-desmetil-lacosamida, es inactivo.

Usos terapéuticos

La lacosamida está aprobada tanto para la monoterapia como para el tratamiento complementario de las crisis de inicio focal en pacientes mayores de 17 años. Como monoterapia para el tratamiento de las convulsiones focales, la dosis inicial recomendada es de 50-100 mg dos veces al día y, dependiendo de la respuesta del paciente, puede aumentarse en intervalos semanales en 50 mg dos veces al día hasta una dosis de mantenimiento recomendada de 100 a 200 mg dos veces al día, o 200-400 mg/d. El perfil farmacológico es ventajoso para los pacientes hospitalizados porque está disponible en una formulación intravenosa, tiene un metabolismo hepático mínimo y no tiene efectos respiratorios adversos. Además, los estudios doble ciego, controlados con placebo en adultos con convulsiones focales refractarias sugieren que la adición de lacosamida a otros ASD es superior a la adición de placebo.

Efectos adversos

La lacosamida generalmente es bien tolerada. Aunque se ha asociado con una prolongación breve (6 mseg) del intervalo PR, los estudios bien controlados en pacientes sanos sugirieron que la lacosamida no prolonga el intervalo QT. Sin embargo, los pacientes que estén tomando agentes concomitantes que prolongan la PR interna deben tener un electrocardiograma de referencia antes de comenzar el consumo de lacosamida, y ser vigilados de cerca debido al riesgo de bloqueo AV o bradicardia. Los pacientes con insuficiencia renal o insuficiencia hepática que toman inhibidores de CYP3A4 o CYP2C9 pueden experimentar un aumento significativo en la exposición a la lacosamida. No se han informado efectos adversos importantes, aunque los efectos adversos menores incluyen dolor de cabeza, mareos, visión doble, náuseas, vómitos, fatiga, temblor, pérdida de equilibrio y somnolencia. Al igual que la mayoría de los ASD actualmente disponibles, la lacosamida puede contribuir a las ideas suicidas y al suicidio. Como consecuencia, la FDA ha ordenado una advertencia de recuadro negro para este agente.

Lamotrigina

La lamotrigina es un derivado de la feniltriazina desarrollado inicialmente como un agente antifolato, basado en la idea incorrecta de que la reducción del ácido fólico combatiría eficazmente las convulsiones. Los estudios de estructura y actividad han indicado que su efectividad como ASD no está relacionada con sus propiedades antifolato (Macdonald y Greenfield, 1997).

Mecanismos de acción

La lamotrigina suprime la extensión tónica del extremo posterior en el modelo de electrochoque máximo, y las convulsiones focales y secundariamente generalizadas en el modelo de inflamación, pero no inhibe las convulsiones clónicas inducidas por pentilenetetrazol. La lamotrigina bloquea el disparo repetitivo sostenido de las neuronas de la médula espinal de los ratones, y retrasa la recuperación de la inactivación de los canales de Na^+ recombinantes, mecanismos similares a los de la fenitoína y la carbamazepina (Xie *et al.*, 1995). Esto bien podría explicar las acciones de la lamotrigina en las convulsiones focales y secundariamente generalizadas. Sin embargo, como se menciona a continuación, la lamotrigina es efectiva contra un espectro más amplio de convulsiones que la fenitoína y la carbamazepina, lo que sugiere que la lamotrigina puede tener acciones además de regular la recuperación de la inactivación de los canales de Na^+. Una posibilidad, respaldada por la investigación básica, es que la lamotrigina inhibe la liberación sináptica de glutamato al actuar en los canales de Na^+.

ADME

La lamotrigina se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal. El fármaco se metaboliza principalmente por glucuronidación, produciendo una $t_{1/2}$ en plasma de 24-30 h para una dosis única. La administración de fenitoína, carbamazepina o fenobarbital reduce la $t_{1/2}$ y las concentraciones plasmáticas de lamotrigina. Por el contrario, la adición de valproato aumenta marcadamente las concentraciones plasmáticas de lamotrigina, tal vez al inhibir la glucuronidación. La adición de lamotrigina al valproato produce una reducción de las concentraciones de valproato en aproximadamente 25% durante algunas semanas. El uso concomitante de lamotrigina y carbamazepina se asocia con aumentos del 10,11-epóxido de carbamazepina y la toxicidad clínica en algunos pacientes.

Uso terapéutico

La lamotrigina es útil para la monoterapia y la terapia complementaria de las convulsiones tónico-clónicas focales y secundariamente generalizadas en adultos, y para el síndrome de Lennox-Gastaut en niños y adultos. El síndrome de Lennox-Gastaut es un trastorno de la infancia caracterizado por múltiples tipos de ataques, retraso mental y refractariedad a medicamentos anticonvulsivos.

La monoterapia con lamotrigina en las crisis tónico-clónicas focalizadas o generalizadas recién diagnosticadas es equivalente a la monoterapia con carbamazepina o fenitoína (Brodie *et al.*, 1995; Steiner *et al.*, 1999). La adición de lamotrigina a los ASD existentes es efectiva contra las crisis tónico-clónicas y los ataques de gota en niños con el síndrome de Lennox-Gastaut (Motte *et al.*, 1997). La lamotrigina también es superior al placebo en los niños con recientemente diagnosticada epilepsia de ausencia (Frank *et al.*, 1999).

Los pacientes que ya están tomando un ASD inductor de CYP (p. ej., carbamazepina, fenitoína, fenobarbital o primidona, pero no valproato) deben recibir lamotrigina inicialmente a 50 mg/d durante 2 semanas. La dosis aumenta a 50 mg dos veces al día durante 2 semanas, y luego aumenta en incrementos de 100 mg/d cada semana hasta una dosis de mantenimiento de 300-500 mg/d dividida en dos dosis. Para los pacientes que toman valproato además de un ASD inductor de enzimas, la dosis inicial debe ser de 25 mg cada dos días durante 2 semanas, seguido de un aumento de 25 mg/d durante 2 semanas; la dosis entonces puede aumentarse en 25-50 mg/d cada 1-2 semanas hasta una dosis de mantenimiento de 100-150 mg/d dividida en dos dosis.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son mareos, ataxia, visión borrosa o doble, náuseas, vómitos y salpullido cuando se agrega lamotrigina a otro ASD. Se han informado algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson y coagulación intravascular diseminada. La incidencia de erupción cutánea grave en pacientes pediátricos (~0.8%) es más alta que en la población adulta (0.3%).

Levetiracetam y brivaracetam

El levetiracetam es una pirrolidina, el S-enantiómero racémicamente puro de la α-etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida, y está aprobado por la FDA como terapia complementaria para las convulsiones mioclónicas, focales y tónico-clónicas generalizadas en adultos y niños tan pequeños como 4 años de edad. El brivaracetam, un análogo del levetiracetam, fue aprobado por la FDA en 2016 como un tratamiento adjunto para las crisis de inicio focal en pacientes de 16 años o más con epilepsia.

Mecanismo de acción

El levetiracetam presenta un nuevo perfil farmacológico: inhibe las convulsiones tónico-clónicas focales y secundariamente generalizadas en el

modelo de inflamación, pero es ineficaz contra las convulsiones inducidas por electrochoque y pentilentetrazol máximos, hallazgos consistentes con la efectividad clínica contra las convulsiones tónico-clónicas focales y secundariamente generalizadas. El mecanismo por el cual el levetiracetam ejerce estos efectos anticonvulsivos no se entiende completamente. Sin embargo, la correlación entre la afinidad de unión de levetiracetam y sus análogos y su potencia hacia convulsiones audiogénicas, sugiere que la proteína vesicular sináptica SV2A media los efectos anticonvulsivos de levetiracetam (Rogawski y Bazil, 2008). La SV2A es una glucoproteína transmembrana integral; la expresión de SV2A humana en levadura deficiente en transporte de hexosa muestra que SV2A puede funcionar como un transportador de galactosa (Madeo *et al.*, 2014). La función neuronal de la proteína SV2A no se comprende completamente, pero la unión del levetiracetam a SV2A podría afectar la excitabilidad neuronal al modificar la liberación de glutamato y GABA a través de una acción sobre la función vesicular. En ratones, se informa que una mutación sin sentido en SV2A se asocia con la interrupción de la liberación de GABA en el potencial de acción en regiones límbicas (Ohno y Tokudome, 2017). Otros investigadores han sugerido que el SV2A puede desempeñar un papel en el reciclado de vesículas después de la exocitosis del neurotransmisor (Bartholome, *et al.*, 2017). Además, el levetiracetam inhibe los canales de Ca^{2+} de tipo N y la liberación de Ca^{2+} de las reservas intracelulares. El brivaracetam se une con alta afinidad al SV2A e inhibe los canales neuronales de Na^{+} regulados por voltaje (Kenda *et al.*, 2004; Zona *et al.*, 2010); los estudios preclínicos sugirieron un amplio espectro de protección anticonvulsiva (Matagne *et al.*, 2008).

ADME

El levetiracetam se absorbe rápida y casi completamente después de la administración oral y no se une a las proteínas plasmáticas. La $t_{1/2}$ en plasma es de 6-8 h, pero puede ser más prolongada en pacientes de edad avanzada. El 95% del fármaco y su metabolito inactivo se excretan en la orina, 65% de lo cual es fármaco inalterado; 24% del fármaco se metaboliza por hidrólisis del grupo acetamida. Debido a que el levetiracetam no induce ni es un sustrato de alta afinidad para CYP o enzimas de glucuronidación, carece de interacciones conocidas con otros ASD, anticonceptivos orales o anticoagulantes.

El brivaracetam se absorbe rápidamente y se tolera bien, con una $t_{1/2}$ de eliminación de aproximadamente 7-8 h.

Uso terapéutico

El levetiracetam se comercializa para el tratamiento adjunto de las convulsiones focales en adultos y niños, para las convulsiones tónico-clónicas de inicio primario, y para las convulsiones mioclónicas de JME. Está disponible en tabletas (10, 25, 50, 75 o 100 mg), solución oral (10 mg/mL) o en forma inyectable (50 mg/5 mL). La dosis para adultos se inicia a 500-1 000 mg/d y aumenta cada 2-4 semanas en 1 000 mg hasta una dosis máxima de 3 000 mg/d. El medicamento se administra dos veces al día. En adultos con convulsiones focales refractarias o convulsiones tónico-clónicas generalizadas no controladas asociadas con epilepsia idiopática generalizada, la adición de levetiracetam a otros medicamentos anticonvulsivos es superior al placebo. El levetiracetam también tiene eficacia como terapia coadyuvante para las crisis mioclónicas generalizadas refractarias (Andermann *et al.*, 2005). No se dispone de pruebas suficientes sobre su uso como monoterapia para la epilepsia focal o generalizada.

La dosis inicial recomendada para brivaracetam es de 50 mg dos veces al día, que se puede ajustar a 25 mg dos veces al día o 100 mg dos veces al día, según la respuesta y tolerancia del paciente.

Efectos adversos

Tanto el levetiracetam como el brivaracetam son bien tolerados. Los efectos adversos notificados con más frecuencia asociados con el levetiracetam son somnolencia, astenia, ataxia y mareos. Los cambios de comportamiento y de humor son serios, pero menos comunes. Para el brivaracetam, los efectos adversos más comunes son igualmente leves e incluyen somnolencia, sedación, mareos y malestar gastrointestinal. En pacientes con insuficiencia hepática, se puede requerir ajuste de dosis con brivaracetam a 25 mg dos veces al día y una dosis máxima de 75 mg dos veces al día. Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad.

Perampanel

Mecanismos de acción

El perampanel es un antagonista selectivo, no competitivo, de primera clase, del receptor de glutamato ionotrópico de tipo AMPA (Bialer y White, 2010; Stephen y Brodie, 2011). A diferencia de los antagonistas de NMDA, que acortan la duración de las descargas repetitivas, los antagonistas de los receptores AMPA impiden la activación repetitiva de las neuronas. Los estudios preclínicos demostraron un amplio espectro de actividad en los modelos convulsivos tanto agudos como crónicos, lo que indica que el perampanel reduce la señalización excitadora rápida crítica para la generación de convulsiones (Tortorella *et al.*, 1997) y su propagación (Namba *et al.*, 1994; Rogawski y Donevan, 1999). El perampanel parece tener un mayor efecto inhibitorio sobre la propagación de las convulsiones que sobre el inicio de las mismas (Hanada *et al.*, 2011).

ADME e interacciones farmacológicas

El perampanel se absorbe bien después de la administración oral con $t_{1/2}$ plasmática de aproximadamente 105 h, permitiendo la administración una vez al día. El fármaco se une en 95% a la proteína plasmática, principalmente a la albúmina, y se metaboliza por oxidación hepática y glucuronidación. Se ha informado una relación lineal entre la dosis de perampanel y la concentración plasmática en el rango de dosis de 2-12 mg/d.

El metabolismo primario está mediado por el CYP3A hepático; por tanto, se deben considerar interacciones medicamentosas específicas y ajustes de dosis. Por ejemplo, el perampanel puede disminuir la efectividad de los anticonceptivos hormonales que contienen progesterona, carbamazepina, clobazam, lamotrigina y valproato, pero puede aumentar el nivel de oxcarbazepina. Además, el perampanel sérico puede disminuir cuando se toma con carbamazepina, oxcarbazepina y topiramato.

Uso terapéutico

El perampanel está aprobado por la FDA como terapia adjunta para el tratamiento de las convulsiones de inicio focal en pacientes mayores de 12 años con o sin convulsiones generalizadas por segundo año consecutivo. La dosis inicial oral recomendada es de 2 mg una vez al día, ajustada a una dosis máxima de 4-12 mg/d al acostarse.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunes incluyen somnolencia, ansiedad, confusión, inflamación, visión doble, mareos, malestar gastrointestinal o náuseas y aumento de peso. Sin embargo, también se han notificado reacciones adversas raras, pero serias, y de comportamiento adverso, que incluyen hostilidad, agresión y pensamientos y conductas suicidas, independientemente de la historia clínica del trastorno psiquiátrico.

Rufinamida

La rufinamida, un derivado de triazol, no está relacionada estructuralmente con otros ASD comercializados. Está aprobada por la FDA para el tratamiento adjunto de las convulsiones relacionadas con el síndrome de Lennox-Gastaut en niños mayores de 4 años y en adultos.

Mecanismo de acción

La rufinamida prolonga la inactivación lenta de los canales de Na^{+} regulados por voltaje, y limita el disparo repetitivo sostenido, el patrón de disparo característico de las convulsiones focales. El mecanismo de acción completo de la rufinamida sigue sin estar claro.

ADME

La rufinamida se absorbe bien por vía oral, se une mínimamente a las proteínas plasmáticas y alcanza concentraciones plasmáticas máximas aproximadamente al cabo de 4-6 h después de la administración oral. La $t_{1/2}$ es 6-10 h. La rufinamida se metaboliza independientemente de los CYP y luego se excreta en la orina.

Uso terapéutico

La rufinamida ha demostrado ser efectiva contra todos los fenotipos de convulsiones en el síndrome de Lennox-Gastaut. En adultos, 400-800 mg/d de rufinamida se administran inicialmente en dos dosis iguales. A continuación, las dosis se aumentan con 10 días por medio en 10 mg/kg hasta un máximo de 45 mg/kg/d o 3 200 mg/d. Los niños se inician con 10 mg/kg/d divididos en dos dosis diarias iguales, aumentando a un máximo de 45 mg/kg/d o 3 200 mg/d.

Efectos adversos

Los efectos adversos comunes incluyen dolor de cabeza, mareos, somnolencia, fatiga y náuseas.

Estiripentol

El estiripentol es un alcohol aromático, no relacionado estructuralmente con ningún otro ASD. El estiripentol recibió el estatus de medicamento huérfano para el tratamiento del síndrome de Dravet en 2008, pero no ha recibido la aprobación de la FDA debido a sus complejas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con otros medicamentos.

Mecanismos de acción

Aunque la naturaleza exacta de su mecanismo anticonvulsivo no está clara, el estiripentol puede aumentar los niveles del CNS del transmisor inhibitorio GABA mediante la inhibición de la captación sinaptosomal de

GABA, o mediante la inhibición de la transaminasa GABA. En los sistemas modelo, el estiripentol también mejora la neurotransmisión mediada por el receptor $GABA_A$ y aumenta la duración media abierta de los canales de cloruro del receptor $GABA_A$ de forma similar a la de los barbitúricos (Fisher, 2011; Quilichini *et al.*, 2006).

ADME e interacciones farmacológicas

El estiripentol se absorbe con rapidez, alcanzando un pico de C_p en aproximadamente 1.5 h; el medicamento está altamente unido a las proteínas plasmáticas. La cinética de eliminación de estiripentol es no lineal, con una $t_{1/2}$ que varía de 4 a 13 h. El aclaramiento plasmático disminuye notablemente a altas dosis y después de la administración repetida, tal vez debido a la inhibición o saturación de los CYP responsables del metabolismo del estiripentol. Los metabolitos se excretan en la orina.

El estiripentol tiene diversas interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas con medicamentos administrados concomitantemente. Es un potente inhibidor de los CYP 3A4, 1A2 y 2C19. Por tanto, los ASD administrados de forma complementaria, como la carbamazepina, el valproato, la fenitoína, el fenobarbital y las benzodiacepinas, pueden requerir ajustes de dosis debido a la potente inhibición de los CYP implicados en su metabolismo hepático. El estiripentol concomitante puede aumentar las concentraciones de clobazam y valproato de 2 a 3 veces, y la reducción de la dosis de uno o ambos ASD puede ser necesaria para evitar la toxicidad.

Uso terapéutico

El estiripentol se usa clínicamente junto con clobazam y valproato como terapia coadyuvante para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias en pacientes con epilepsia mioclónica grave en la infancia (síndrome de Dravet) cuyas convulsiones no se controlan adecuadamente con clobazam y valproato (Aneja y Sharma, 2013; Plosker, 2012). El estiripentol adjunto en niños con síndrome de Dravet que no responden a valproato y clobazam tiene una tasa de respuesta de 71% (Chiron *et al.*, 2000; Nabbout y Chiron, 2012). El estiripentol también reduce la frecuencia y gravedad de las convulsiones tónico-clónicas, así como el estado epiléptico en lactantes y niños con una variedad de síndromes de epilepsia (Inoue *et al.*, 2009, Pérez *et al.*, 1999; Rey *et al.*, 1999).

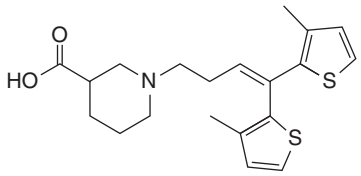
El uso de estiripentol está repleto de interacciones farmacológicas potenciales (véase la sección sobre ADME) que deben considerarse. El inicio de la terapia coadyuvante con estiripentol se debe realizar de forma gradual, con monitorización frecuente de plasma tanto para los ASD progenitores como para sus metabolitos activos. La monitorización del plasma es importante para informar las reducciones en ASD concomitantes según sea necesario, según la respuesta del paciente.

Efectos adversos

Los efectos adversos notificados con más frecuencia en pacientes con estiripentol incluyen anorexia, pérdida de peso, insomnio, somnolencia, ataxia, hipotonía y distonía.

Tiagabina

La tiagabina es un derivado del ácido nipecótico y está aprobado por la FDA como terapia adjunta para ataques focales en adultos.



TIAGABINA
(ácido nipecótico en negro)

Mecanismo de acción

La tiagabina inhibe el transportador de GABA GAT-1 y por tanto reduce la captación de GABA en las neuronas y la glía, y prolonga el tiempo de permanencia de GABA en el espacio sináptico. En las neuronas CA1 del hipocampo, la tiagabina aumenta la duración de las corrientes sinápticas inhibitorias, hallazgos consistentes con la prolongación del efecto de GABA en las sinapsis inhibidoras a través de la reducción de su recaptación por GAT-1. La tiagabina inhibe las convulsiones electrochoque máximas y las convulsiones tónico-clónicas tanto límbicas como secundariamente generalizadas en el modelo de inflamación, resultados que sugieren eficacia clínica contra las crisis focales y tónico-clónicas.

ADME

La tiagabina se absorbe con rapidez después de la administración oral, se une extensamente a proteínas séricas y se metaboliza por lo regular en el hígado, con un predominio por CYP3A. Su $t_{1/2}$, en origen de 8 h, se acorta en 2-3 h cuando se coadministra con fármacos inductores de CYP, como fenobarbital, fenitoína o carbamazepina.

Uso terapéutico

La tiagabina es eficaz como terapia complementaria para las convulsiones focales refractarias con o sin generalización secundaria. No se ha establecido su eficacia como monoterapia para la epilepsia focal y generalizada recién diagnosticada o refractaria.

Efectos adversos y precauciones

Los principales efectos adversos incluyen mareos, somnolencia y temblor; son de intensidad leve a moderada, y aparecen poco después del inicio de la terapia. La tiagabina y otras drogas que mejoran los efectos del GABA liberado de forma sináptica pueden facilitar las descargas de pico y ondas en las muestras animales de las crisis de ausencia. Los informes de casos sugieren que el tratamiento con tiagabina en pacientes con antecedentes de descargas de pico y ondas causa exacerbaciones de sus anormalidades en el EEG. Por tanto, la tiagabina puede estar contraindicada en pacientes con epilepsia por ausencia generalizada. Paradójicamente, la tiagabina se ha asociado con la aparición de convulsiones en pacientes sin epilepsia; por tanto, se desaconseja el uso no indicado de la droga.

Topiramato

El topiramato es un monosacárido sustituido con sulfamato que está aprobado por la FDA como monoterapia inicial (en pacientes de al menos 10 años de edad) y como terapia complementaria (para pacientes de tan corta edad como 2 años) para las crisis tónico-clónicas generalizadas o de inicio focal, para síndrome de Lennox-Gastaut en pacientes de 2 años o más y para la profilaxis de la migraña en adultos.

Mecanismos de acción

El topiramato reduce las corrientes de Na^+ dependientes de voltaje en las células granulares del cerebelo y puede actuar en el estado inactivado del canal de manera similar a la fenitoína. Además, el topiramato activa una corriente de K^+ hiperpolarizante, mejora las corrientes postsinápticas del receptor $GABA_A$ y limita la activación del subtipo (o subtipos) de AMPA-kainato de los receptores de glutamato. El medicamento es un inhibidor débil de la anhidrasa carbónica. El topiramato inhibe las convulsiones inducidas por electrochoque y pentilentetrazol máximos, así como las convulsiones tónico-clónicas focales y secundariamente generalizadas en el modelo de inflamación, hallazgos que predicen clínicamente un amplio espectro de acciones anticonvulsivas.

ADME

El topiramato se absorbe rápidamente después de la administración oral, muestra poca (10-20%) unión a proteínas plasmáticas y se excreta, en gran medida sin cambios, en la orina. Una pequeña fracción se metaboliza por hidroxilación, hidrólisis y glucuronidación, sin metabolitos que representan más de 5% de una dosis oral. Su $t_{1/2}$ es de aproximadamente un día. Las concentraciones plasmáticas de estradiol reducidas se producen con el topiramato simultáneo, lo que sugiere la necesidad de dosis más altas de anticonceptivos orales cuando se administre conjuntamente con topiramato.

Uso terapéutico

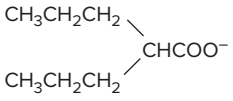
El topiramato es equivalente a valproato y carbamazepina en niños y adultos con epilepsia focalizada y primaria recientemente diagnosticada (Privitera *et al.*, 2003). El agente es eficaz como monoterapia para la epilepsia focal refractaria (Sachdeo *et al.*, 1997) y para las convulsiones tónico-clónicas generalizadas refractarias (Biton *et al.*, 1999). El topiramato es significativamente más eficaz que el placebo contra los ataques de gota y las convulsiones tónico-clónicas en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut (Sachdeo *et al.*, 1999).

Efectos adversos

El topiramato es bien tolerado. Los efectos adversos más comunes son somnolencia, fatiga, pérdida de peso y nerviosismo. Puede precipitar cálculos renales (piedras renales), probablemente debido a la inhibición de la anhidrasa carbónica. El topiramato se ha asociado con deterioro cognitivo, y los pacientes pueden quejarse sobre un cambio en el sabor de las bebidas carbonatadas.

Valproato

Las propiedades anticonvulsivas del ácido valproico se descubrieron por casualidad cuando se empleó como vehículo para otros compuestos que estaban siendo evaluados para detectar la actividad anticonvulsiva. El valproato (ácido *n*-dipropilacético) es un ácido carboxílico de cadena ramificada simple. Otros ácidos carboxílicos de cadena ramificada tienen potencias similares a la del ácido valproico para antagonizar las convulsiones inducidas por pentilenetetrazol. Sin embargo, aumentar el número de átomos de carbono a nueve introduce propiedades sedantes marcadas. Los ácidos carboxílicos de cadena lineal tienen poca o ninguna actividad.



VALPROATO

Efectos farmacológicos

El valproato es notablemente diferente de la fenitoína o la etosuximida porque es eficaz para inhibir las convulsiones en una variedad de modelos. Al igual que la fenitoína y la carbamazepina, el valproato inhibe la extensión tónica de la extremidad posterior en las convulsiones por electrochoque máximo y las convulsiones inflamadas a dosis no tóxicas. Al igual que la etosuximida, el valproato en dosis subtóxicas inhibe las convulsiones clónicas motoras inducidas por el pentilenetetrazol. Su eficacia en diversos modelos es semejante frente a la crisis de ausencia, así como ante las convulsiones tónico-clónicas focales y generalizadas en humanos.

Mecanismos de acción

El valproato produce efectos sobre neuronas aisladas similares a las de la fenitoína y la etosuximida. En concentraciones terapéuticamente relevantes, el valproato inhibe el disparo repetitivo sostenido inducido por la despolarización de las neuronas corticales o de la médula espinal del ratón (McLean y Macdonald, 1986b). La acción es similar a la de la fenitoína y la carbamazepina (tabla 17-2) y parece estar mediada por una recuperación prolongada de los canales de Na_+ activados por voltaje tras la inactivación. El valproato no modifica las respuestas neuronales al GABA aplicado iontoforéticamente. En las neuronas aisladas del ganglio nodoso, el valproato también produce pequeñas reducciones de las corrientes de Ca^{2+} de tipo T (Kelly *et al.*, 1990) a concentraciones clínicamente relevantes que son un poco más altas que las que limitan el disparo repetitivo sostenido; este efecto sobre las corrientes de tipo T es similar al de la etosuximida en las neuronas talámicas (Coulter *et al.*, 1989). En conjunto, estas acciones de limitar el disparo repetitivo sostenido y la reducción de las corrientes de tipo T pueden contribuir a la eficacia del valproato frente a las convulsiones focales y tónico-clónicas y las crisis de ausencia, respectivamente.

En sistemas modelo, el valproato puede aumentar el contenido cerebral de GABA, estimular la síntesis de GABA (por glutamato descarboxilasa) e inhibir la degradación de GABA (por GABA transaminasa y semialdehído deshidrogenasa succínica). A pesar de estos datos, ha sido difícil relacionar los niveles incrementados de GABA con la actividad anticonvulsiva del valproato. El valproato es también un potente inhibidor de la histona deacetilasa. Por tanto, parte de su actividad anticonvulsiva puede deberse a su capacidad para modular la expresión génica a través de este mecanismo.

ADME

El valproato se absorbe rápida y completamente después de la administración oral. El pico de C_p ocurre en 1-4 h, aunque esto puede retrasarse por varias horas si el medicamento se administra en tabletas con cubierta entérica o se ingiere con las comidas. Su grado de unión a las proteínas plasmáticas suele ser de alrededor de 90%, pero la fracción unida se reduce a medida que aumenta la concentración total de valproato a través del rango terapéutico. A pesar de que las concentraciones de valproato en CSF sugieren un equilibrio con el fármaco libre en la sangre, hay evidencia de transporte de valproato mediado por el transportador dentro y fuera del CSF.

El valproato sufre metabolismo hepático (95%), con menos de 5% excretado sin cambios en la orina. Su metabolismo hepático se produce principalmente por UGT y β-oxidación. El valproato es un sustrato para los CYP 2C9 y 2C19, pero estas enzimas representan una parte relativamente menor de su eliminación. Algunos de los metabolitos del fármaco, en particular el ácido 2-propil-2-pentenoico, y el ácido 2-propil-4-pentenoico, son agentes anticonvulsivos casi tan potentes como el compuesto original; sin embargo, sólo el primero se acumula en plasma y cerebro en una medida muy significativa. La $t_{1/2}$ de valproato es de aproximadamente 15 h, pero se reduce en pacientes que toman otros medicamentos anticonvulsivos.

Concentraciones de drogas plasmáticas

Las concentraciones plasmáticas de valproato asociadas con efectos terapéuticos son de aproximadamente 30-100 μg/mL. Sin embargo, existe una pobre correlación entre la concentración plasmática y la eficacia. Parece haber un umbral a aproximadamente 30-50 μg/mL, la concentración a la que los sitios de unión en la albúmina del plasma comienzan a saturarse.

Usos terapéuticos

El valproato es un ASD de amplio espectro efectivo en el tratamiento de las crisis de ausencia, mioclónicas, focales y tónico-clónicas. La dosis diaria inicial generalmente es de 15 mg/kg, aumentada a intervalos semanales en 5-10 mg/kg/d hasta una dosis máxima diaria de 60 mg/kg. Se deben administrar dosis divididas cuando la dosis diaria total excede los 250 mg. Un análisis mayor sobre los usos terapéuticos del valproato en la epilepsia aparece al final de este capítulo.

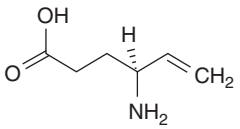
Efectos adversos e interacciones farmacológicas

Los efectos secundarios más frecuentes son síntomas gastrointestinales transitorios, que incluyen anorexia, náuseas y vómitos (~16%). Los efectos en el CNS incluyen sedación, ataxia y temblor; estos síntomas ocurren con poca frecuencia y generalmente responden a una disminución en la dosificación. El salpullido, la alopecia y la estimulación del apetito se han observado ocasionalmente; el aumento de peso se ha visto con el tratamiento crónico de valproato en algunos pacientes. La elevación de las transaminasas hepáticas en el plasma se observa hasta en 40% de los pacientes y a menudo se produce de forma asintomática durante los primeros meses de la terapia. Una complicación rara pero frecuentemente fatal es la hepatitis fulminante. Los niños menores de 2 años con otras afecciones médicas a los que se les administraron múltiples ASD tuvieron una probabilidad especial de sufrir una lesión hepática mortal; no se reportaron muertes en pacientes mayores de 10 años que recibieron sólo valproato (Dreifuss *et al.*, 1989). La pancreatitis aguda y la hiperamonemia se han asociado frecuentemente con el uso de valproato. Este agente también puede producir efectos teratogénicos, como defectos del tubo neural.

El valproato inhibe el metabolismo de los medicamentos que son sustratos del CYP2C9, incluidos la fenitoína y el fenobarbital. El valproato también inhibe las UGT e inhibe el metabolismo de lamotrigina y lorazepam. Las altas concentraciones molares de valproato utilizadas clínicamente resultan en el valproato que desplaza a la fenitoína y otras drogas de la albúmina. Con respecto a la fenitoína en particular, la inhibición del valproato del metabolismo de ese medicamento se ve agravada por el desplazamiento de la fenitoína de la albúmina. La administración concurrente de valproato y clonazepam está asociada con el desarrollo del estado de ausencia epiléptico; sin embargo, esta complicación parece ser rara.

Vigabatrina

La vigabatrina está aprobada por la FDA como terapia complementaria para ataques focales refractarios con trastornos de la conciencia en adultos. Además, la vigabatrina se designa como un medicamento huérfano para el tratamiento de los espasmos infantiles (que se describe en la sección "Uso terapéutico" que aparece a continuación).



VIGABATRINA

Mecanismo de acción

La vigabatrina, un análogo estructural de GABA, inhibe irreversiblemente la principal enzima degradante para GABA, GABA transaminasa, lo que conduce a un aumento de las concentraciones de GABA en el cerebro. Hipotéticamente, este efecto da como resultado un aumento de GABA extracelular en sus receptores y una transmisión GABAérgica potenciada.

ADME

Una dosis oral se absorbe bien, alcanzando una C_p máxima en 1 h; la presencia de alimentos prolonga la absorción pero no reduce el área bajo la curva. La vigabatrina se excreta sin metabolizar por el riñón, y la dosis

debe reducirse para los pacientes con insuficiencia renal. Aunque la vigabatrina tiene una $t_{1/2}$ de sólo 6-8 h, los efectos farmacodinámicos son prolongados y no se correlacionan bien con $t_{1/2}$ en plasma o con la C_p. Se esperaría dicha cinética debido a la naturaleza irreversible de la inhibición la GABA transaminasa por el fármaco, y un periodo de recuperación que refleja la tasa de resíntesis de la enzima en lugar de la velocidad de eliminación del fármaco. La vigabatrina induce CYP2C9.

Uso terapéutico

La dosificación en adultos generalmente se inicia por vía oral a 500 mg dos veces al día y luego aumenta en incrementos de 500 mg por semana a 1.5 g dos veces al día.

Un ensayo clínico de dos semanas, aleatorizado, de enmascaramiento único de vigabatrina para espasmos infantiles en niños menores de 2 años, reveló aumentos dependientes del tiempo y de la dosis en pacientes que respondieron, resultados evidentes como ausencia de espasmos durante siete días consecutivos. Los niños en quienes los espasmos infantiles fueron causados por la esclerosis tuberosa fueron particularmente sensibles a la vigabatrina. Al igual que con otros ASD, la vigabatrina debe extraerse poco a poco, no detenerse abruptamente.

Toxicidad, efectos adversos y precauciones

Debido a la pérdida de visión bilateral progresiva y permanente (aviso de caja de la FDA), la vigabatrina debe reservarse para los pacientes que han suspendido varias terapias alternativas. La visión de un paciente debe ser supervisada profesionalmente al comienzo de la terapia y con regularidad durante y después de un curso terapéutico. Debido a esta grave toxicidad, la vigabatrina sólo está disponible a través de SHARE (1-888-45-SHARE), un programa de distribución restringida. Los efectos secundarios más comunes (>10% de los pacientes) incluyen aumento de peso, constricción concéntrica del campo visual, fatiga, somnolencia, mareos, hiperactividad y convulsiones. Los datos en modelos animales sugieren que la vigabatrina puede dañar a un feto en desarrollo, y la droga se clasifica en la categoría C del embarazo. La vigabatrina se excreta en la leche materna de las madres lactantes.

Zonisamida

La zonisamida está aprobada por la FDA como terapia coadyuvante de ataques focales en adultos con 12 años o más.

Mecanismo de acción

La zonisamida inhibe la activación sostenida y repetitiva de las neuronas de la médula espinal, presumiblemente al prolongar el estado inactivado de los canales de Na_+ dependientes de voltaje de una manera similar a las acciones de la fenitoína y la carbamazepina, y al prevenir la liberación de neurotransmisores. Además, la zonisamida inhibe las corrientes de Ca^{2+} de tipo T y reduce la afluencia de calcio. La zonisamida también puede inhibir la anhidrasa carbónica y eliminar radicales libres; se desconoce si estas acciones pueden contribuir a los efectos neuroprotectores del fármaco y cómo lo hacen.

ADME

La zonisamida se absorbe casi por completo después de la administración oral, tiene una $t_{1/2}$ prolongada (~60 h), se une aproximadamente en 40% a la proteína plasmática y tiene una cinética lineal en dosis que varían de 100 a 400 mg. Aproximadamente 85% de una dosis oral se excreta en la orina, principalmente como zonisamida no metabolizada y un glucurónido de sulfamoilacetil fenol, el producto del metabolismo por CYP3A4. Por tanto, el fenobarbital, la fenitoína y la carbamazepina disminuirán la relación concentración/dosis plasmática de zonisamida, mientras que la lamotrigina aumentará esta relación. La zonisamida tiene poco efecto sobre las concentraciones plasmáticas de otros ASD.

Uso terapéutico

La adición de zonisamida a otros medicamentos es superior al placebo. No hay pruebas suficientes para la eficacia de la zonisamida como monoterapia para la epilepsia recién diagnosticada o refractaria.

Toxicidad

En general, la zonisamida es bien tolerada. Los efectos adversos más comunes incluyen somnolencia, mareos, deterioro cognitivo, ataxia, anorexia, nerviosismo y fatiga. Las erupciones cutáneas potencialmente graves son raras pero pueden ocurrir. Cerca de 1% de los individuos desarrollan cálculos renales durante el tratamiento, lo que puede estar relacionado con la inhibición de la anhidrasa carbónica por la zonisamida. Como un inhibidor de la anhidrasa carbónica, la zonisamida también puede causar acidosis metabólica. Por tanto, los pacientes con afecciones predisponentes (p. ej., enfermedad renal, trastornos respiratorios graves, diarrea, cirugía, dieta cetogénica) pueden tener un mayor riesgo de acidosis metabólica mientras toman zonisamida, un riesgo que parece ser más frecuente y grave en pacientes más jóvenes. Se recomienda la medición del bicarbonato sérico antes de iniciar la terapia y periódicamente a partir de entonces, incluso en ausencia de síntomas. Por último, se informaron abortos espontáneos y anomalías congénitas al doble de la tasa (7%) de la población sana y de control (2-3%) en mujeres en edad fértil que recibieron politerapia, incluida la zonisamida.

Principios generales y elección de medicamentos para la terapia contra las epilepsias

El diagnóstico precoz y el tratamiento de los trastornos convulsivos con un solo agente apropiado ofrecen la mejor perspectiva de lograr periodos prolongados sin crisis y sin riesgo de toxicidad. Debería hacerse un intento para determinar la causa de la epilepsia con la esperanza de descubrir una lesión susceptible de reparación, ya sea estructural o metabólica. Los medicamentos comúnmente usados para distintos tipos de convulsiones se enumeran en la tabla 17-1. Debe considerarse la relación costo/beneficio de la eficacia y los efectos adversos de un medicamento dado para determinar qué fármaco es óptimo para un paciente dado.

La primera decisión que se debe tomar es cuándo iniciar el tratamiento (French y Pedley, 2008). Por ejemplo, puede no ser necesario iniciar la terapia después de una convulsión tónico-clónica aislada en un adulto joven sano que carece de antecedentes familiares de epilepsia y que tiene un examen neurológico normal, un EEG normal y una resonancia magnética cerebral normal. Las probabilidades de recurrencia de ataques en el próximo año (15%) son similares al riesgo de una reacción farmacológica lo suficientemente grave como para justificar la interrupción del tratamiento (Bazil y Pedley, 1998). Por otro lado, una convulsión similar que ocurre en un individuo con antecedentes familiares positivos de epilepsia, un examen neurológico anormal, un EEG anormal y una resonancia magnética anormal conllevan un riesgo de recurrencia que se aproxima a 60%, probabilidades que favorecen el inicio de la terapia.

A menos que existan circunstancias atenuantes, como el estado epiléptico, sólo debe iniciarse la monoterapia. La dosificación inicial debe apuntar a un C_{pss} dentro de la porción inferior del rango asociado con la eficacia clínica para minimizar los efectos adversos relacionados con la dosis. La dosificación se incrementa a intervalos apropiados, según se requiera, para el control de las convulsiones o para limitar la toxicidad, con monitorización de las concentraciones de fármaco en plasma. El cumplimiento de un solo fármaco seleccionado adecuadamente en la dosis máxima tolerada da como resultado el control completo de las convulsiones en aproximadamente 50% de los pacientes. Si se produce una convulsión a pesar de los niveles óptimos de fármaco, el médico debe evaluar la presencia de posibles factores desencadenantes, como la falta de sueño, una enfermedad febril concurrente o medicamentos (p. ej., grandes cantidades de cafeína o medicamentos de venta libre que pueden disminuir el umbral de la convulsión).

Si se ha confirmado el cumplimiento pero las convulsiones persisten, sustituya por otro medicamento. A menos que los efectos adversos graves del fármaco indiquen lo contrario, siempre reduzca la dosis gradualmente para minimizar el riesgo de recurrencia de las convulsiones. En el caso de convulsiones focales en adultos, la diversidad de fármacos disponibles permite la selección de un segundo fármaco que actúa por un mecanismo diferente (véase la tabla 17-2). Entre los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, 47% se alivió de las convulsiones con el primer fármaco y un 14% adicional se libró de los ataques con un segundo o tercer fármaco (Kwan y Brodie, 2000).

Si la terapia con un segundo fármaco individual también es inadecuada, se justifica una terapia de combinación. Esta decisión no debe tomarse a la ligera, porque la mayoría de los pacientes obtienen un control óptimo de las crisis con el menor número de efectos adversos cuando toman un solo medicamento. No obstante, algunos pacientes no serán controlados adecuadamente sin el uso simultáneo de dos o más ASD. Las posibilidades de control total con este enfoque no son altas; según Kwan y Brodie (2000), la epilepsia se controla mediante el tratamiento con dos fármacos en sólo 3% de los pacientes. Parece sabio seleccionar dos fármacos que actúen por mecanismos distintos (p. ej., uno que promueva la inactivación del canal de Na^+ y otro que mejore la inhibición sináptica mediada por GABA). También se deben considerar los efectos secundarios de cada medicamento y las posibles interacciones medicamentosas. Como se especifica en la tabla 17-3, muchos de estos fármacos inducen la expresión de CYP y, por tanto, afectan el metabolismo de ellos mismos u otras drogas.

Esencial para el manejo óptimo de la epilepsia es el llenado de un esquema o carta de convulsiones por el paciente o por un pariente. Las visitas frecuentes al médico pueden ser necesarias al comienzo del periodo de tratamiento debido a que los efectos secundarios hematológicos y

otros, pueden requerir un cambio en la medicación. El seguimiento a largo plazo con exámenes neurológicos y posiblemente EEG y estudios de neuroimágenes es apropiado. *Lo más crucial para una gestión exitosa es la adherencia del paciente al régimen de medicamentos; el incumplimiento es la causa más frecuente de fracaso de la terapia con ASD.*

La medición de la concentración de fármaco en plasma a intervalos apropiados facilita el ajuste inicial de la dosificación para minimizar los efectos adversos relacionados con la dosis, sin sacrificar el control de las crisis. El seguimiento periódico durante la terapia de mantenimiento también puede detectar el incumplimiento. El conocimiento de las concentraciones de fármacos en plasma puede ser especialmente útil durante la terapia con múltiples medicamentos. Si se produce toxicidad, la monitorización ayuda a identificar el o los medicamentos particularmente responsables y puede guiar el ajuste de la dosificación.

Duración de la terapia

Una vez iniciados, los tratamientos con ASD se continúan normalmente durante al menos dos años. Se debe considerar disminuir y discontinuar la terapia si el paciente está libre de ataques después de dos años; la reducción progresiva se debe hacer lentamente durante varios meses.

Los factores asociados con alto riesgo de convulsiones recurrentes después de la interrupción de la terapia incluyen anormalidades en el EEG, lesiones estructurales conocidas, anomalías en el examen neurológico y antecedentes de convulsiones frecuentes o convulsiones refractarias desde el punto de vista médico antes del control. Por el contrario, los factores asociados con el bajo riesgo de convulsiones recurrentes incluyen epilepsia idiopática, EEG normal, aparición en la infancia y convulsiones controladas fácilmente con un solo fármaco. El riesgo de convulsiones recurrentes oscila entre 12 y 66% (French y Pedley, 2008). Típicamente, 80% de las recurrencias ocurrirán dentro de los cuatro meses posteriores a la interrupción de la terapia. El médico y el paciente deben sopesar el riesgo de convulsiones recurrentes y las consecuencias potencialmente negativas asociadas (p. ej., pérdida del privilegio de conducir), contra las implicaciones de continuar la medicación, incluido el costo, los efectos no deseados, las implicaciones del diagnóstico de epilepsia, etcétera.

Convulsiones tónico-clónicas focales y focales-a-bilaterales

La eficacia y la toxicidad de la carbamazepina, el fenobarbital y la fenitoína para el tratamiento de las convulsiones tónico-clónicas focales y secundariamente generalizadas en adultos se han examinado (Mattson *et al.*, 1985). La carbamazepina y la fenitoína fueron los agentes más efectivos. La elección entre carbamazepina y fenitoína requirió la evaluación de los efectos tóxicos de cada fármaco. La disminución de la libido y la impotencia se asociaron con los tres fármacos (carbamazepina 13%, fenobarbital 16% y fenitoína 11%). En comparación directa con el valproato, la carbamazepina proporcionó un control superior de las crisis focales complejas (Mattson *et al.*, 1992). Con respecto a los efectos adversos, la carbamazepina se asoció más comúnmente con la erupción cutánea, pero el valproato lo hizo con el temblor y el aumento de peso. En general, la carbamazepina y la fenitoína son preferibles para el tratamiento de las convulsiones focales, pero el fenobarbital y el valproato también son eficaces. El control de las convulsiones tónico-clónicas generalizadas secundariamente no difiere de modo significativo con la carbamazepina, el fenobarbital o la fenitoína (Mattson *et al.*, 1985). El valproato fue tan eficaz como la carbamazepina para el control de las convulsiones tónico-clónicas secundariamente generalizadas (Mattson *et al.*, 1992). Debido a que las convulsiones tónico-clónicas secundariamente generalizadas por lo general coexisten con convulsiones focales, estos datos indican que entre los medicamentos introducidos antes de 1990, la carbamazepina y la fenitoína son los medicamentos de primera línea para estas afecciones.

Una cuestión clave que enfrenta el médico tratante es elegir el fármaco óptimo para iniciar el tratamiento en la epilepsia de nueva aparición. A primera vista, este problema puede parecer sin importancia porque aproximadamente 50% de los pacientes recién diagnosticados quedan libres de ataques con el primer fármaco, ya sean antiguos o nuevos (Kwan y Brodie, 2000). Sin embargo, los pacientes sensibles suelen recibir el medicamento inicial durante varios años, lo que subraya la importancia de la selección adecuada de medicamentos. La fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital inducen CYP hepáticos, lo que complica el uso de múltiples ASD y afecta el metabolismo de los anticonceptivos orales, la warfarina y muchos otros medicamentos. La fenitoína, la carbamazepina y el fenobarbital también mejoran el metabolismo de los compuestos endógenos, incluidos los esteroides gonadales y la vitamina D, lo que puede afectar la función reproductora y la densidad ósea. Por el contrario, la mayoría de los fármacos más nuevos tienen poco o ningún efecto sobre los CYP. Los factores que argumentan contra el uso de medicamentos recientemente introducidos incluyen costos más altos y menos experiencia clínica con los compuestos.

Idealmente, un estudio prospectivo compararía en forma sistemática los ASD recién introducidos con los fármacos disponibles antes de 1990 en un diseño de estudio ajustando la dosis según sea necesario y observando las respuestas durante periodos prolongados (p. ej., 2 años o más), de la misma manera que se usa cuando se comparan los ASD más antiguos entre sí, como se describió antes (Mattson *et al.*, 1985).

Desafortunadamente, tal estudio no se ha realizado. Muchos estudios han comparado un nuevo ASD con uno más antiguo, pero el diseño del estudio no permitió declarar un fármaco claramente superior; además, las diferencias en el diseño del estudio y las poblaciones de pacientes imposibilitan la comparación de un nuevo fármaco con múltiples fármacos antiguos o con otros fármacos nuevos.

El uso de ASD recientemente presentados para la epilepsia recién diagnosticada fue analizado por subcomités de la Academia Estadounidense de Neurología y la Sociedad Americana de Epilepsia (French *et al.*, 2004a, 2004b); los autores concluyeron que la evidencia disponible apoyaba el uso de gabapentina, lamotrigina y topiramato para los trastornos focales o mixtos recién diagnosticados. Ninguno de estos medicamentos, sin embargo, ha sido aprobado por la FDA para ninguna de estas indicaciones. No se dispone de pruebas suficientes sobre los medicamentos recientemente introducidos restantes para permitir una evaluación significativa de su eficacia para esta indicación.

Convulsiones por ausencia generalizada

La etosuximida y el valproato se consideran igualmente efectivos en el tratamiento de las crisis de ausencia generalizada (Mikati y Browne, 1988). Entre 50 y 75% de los pacientes recién diagnosticados no presentan convulsiones después de la terapia con ninguno de los medicamentos. Si las convulsiones tónico-clónicas están presentes o surgen durante la terapia, el valproato es el agente de primera elección. La evidencia disponible también indica que la lamotrigina es efectiva para la epilepsia por ausencia recientemente diagnosticada, pero la lamotrigina no está aprobada para esta indicación por la FDA (Ben-Menachem, 2011).

Convulsiones mioclónicas

El valproato es el fármaco de elección para las crisis mioclónicas en el síndrome de JME, en el cual las convulsiones mioclónicas a menudo coexisten con convulsiones tónico-clónicas y de ausencia. El levetiracetam también ha demostrado eficacia como terapia adyuvante para las crisis mioclónicas generalizadas refractarias.

Convulsiones febriles

Entre 2 y 4% de los niños experimentan una convulsión asociada con una enfermedad febril; 25-33% de estos niños tendrá otra convulsión febril. Sólo 2-3% se vuelven epilépticos en los últimos años, un aumento de seis veces en el riesgo en comparación con la población general. Varios factores se asocian con un mayor riesgo de desarrollar epilepsia: trastorno neurológico preexistente o retraso en el desarrollo, antecedentes familiares de epilepsia o una convulsión febril complicada (es decir, la convulsión febril duró >15 min, fue de un solo lado, o le siguió una segunda convulsión en el mismo día). Si todos estos factores de riesgo están presentes, el riesgo de desarrollar epilepsia es de aproximadamente 10%.

El mayor riesgo de desarrollar epilepsia u otras secuelas neurológicas llevó a muchos médicos a prescribir los ASD de forma profiláctica después de una convulsión febril. Las incertidumbres con respecto a la eficacia de la profilaxis para reducir la epilepsia combinada con los efectos secundarios sustanciales de la profilaxis con fenobarbital (Farwell *et al.*, 1990) argumentan contra el uso de la terapia crónica con fines profilácticos (Freeman, 1992). Para los niños con alto riesgo de desarrollar convulsiones febriles recurrentes y epilepsia, el diazepam administrado rectalmente en el momento de la fiebre puede prevenir las convulsiones recurrentes y evitar los efectos secundarios de la terapia crónica.

Convulsiones en bebés y niños pequeños

Los espasmos infantiles con hipsarritmia (ondas lentas anormales intercritales anormales de gran amplitud y picos asincrónicos multifocales en el EEG) son refractarios al ASD habitual. La corticotropina o los glucocorticoides se usan comúnmente; la corticotropina de depósito se designa como un medicamento huérfano para este fin. La vigabatrina (γ-vinil GABA) es eficaz en comparación con el placebo (Appleton *et al.*, 1999); sin embargo, se ha informado de la constricción de los campos visuales en un alto porcentaje de pacientes tratados con vigabatrina (Miller *et al.*, 1999). Para enfatizar el potencial de pérdida de visión progresiva y permanente, la FDA ha establecido una advertencia de recuadro negro para la vigabatrina, que se comercializa bajo un programa de distribución res-

trictivo. La vigabatrina tiene la designación de medicamento huérfano para el tratamiento de los espasmos infantiles en Estados Unidos y está aprobada por la FDA como terapia coadyuvante para adultos con convulsiones focales refractarias con deterioro de la conciencia. La ganaxolona también ha sido designada como un medicamento huérfano para el tratamiento de espasmos infantiles, y en 2009 completó un ensayo clínico de fase II para convulsiones de inicio focal no controladas en adultos.

El síndrome de Lennox-Gastaut es una forma grave de epilepsia que generalmente comienza en la infancia y se caracteriza por alteraciones cognitivas y múltiples tipos de convulsiones, que incluyen convulsiones de ausencia tónico-clónicas, tónicas, atónicas, mioclónicas y atípicas. La adición de lamotrigina a otros ASD mejora el control de las crisis en comparación con el placebo en esta forma de epilepsia resistente al tratamiento (Motte *et al.*, 1997). El felbamato también es eficaz para las convulsiones en este síndrome, pero la aparición ocasional de anemia aplásica e insuficiencia hepática han limitado su uso (French *et al.*, 1999). El topiramato es efectivo para el síndrome de Lennox-Gastaut (Sachdeo *et al.*, 1999), y el clobazam está aprobado para el tratamiento complementario en Lennox-Gastaut.

Estado epiléptico y otras urgencias convulsivas

El estado epiléptico es una urgencia neurológica. La mortalidad para adultos se aproxima a 20% (Lowenstein y Alldredge, 1998). El objetivo del tratamiento es la terminación rápida de la actividad convulsiva conductual y eléctrica; cuanto más tiempo no se trata el episodio de estado epiléptico, más difícil es de controlar y mayor es el riesgo de daño cerebral permanente. Los factores críticos para el tratamiento son un plan claro, un tratamiento rápido con medicamentos efectivos en dosis adecuadas, y atención a la hipoventilación y la hipotensión. Debido a que la hipoventilación puede ser el resultado de altas dosis de medicamentos utilizados para el tratamiento, puede ser necesario ayudar a la respiración temporalmente.

Para evaluar el régimen de fármaco inicial óptimo, se compararon cuatro tratamientos intravenosos: diazepam seguido de fenitoína; lorazepam; fenobarbital; y fenitoína sola (Treiman *et al.*, 1998). Los tratamientos tuvieron eficacias similares, con tasas de éxito que van de 44 a 65%. El lorazepam sólo fue significativamente mejor que la fenitoína sola. No se encontraron diferencias significativas con respecto a las recurrencias o reacciones adversas. El ensayo RAMPART más reciente indicó que el midazolam (intramuscular) es tan efectivo como el lorazepam intravenoso y no se asoció con dificultad respiratoria o recurrencia de las convulsiones. Por tanto, el tratamiento de urgencia con midazolam (intramuscular) puede ser el preferido antes de llegar al hospital.

Terapia anticonvulsiva y embarazo

El uso de ASDs tiene diversas implicaciones de gran importancia para la salud de las mujeres. Los problemas incluyen interacciones con anticonceptivos orales, posibles efectos teratogénicos y efectos sobre el metabolismo de la vitamina K en mujeres embarazadas (Pack, 2006). Las pautas para el cuidado de mujeres con epilepsia han sido publicadas por la Academia Americana de Neurología (Morrell, 1998).

La efectividad de los anticonceptivos orales parece reducirse por el uso concomitante de ASD. La tasa de fracaso de los anticonceptivos orales es de 3.1/100 años en las mujeres que reciben ASD en comparación con una tasa de 0.7/100 años en los controles no epilépticos. Una explicación atractiva de la mayor tasa de fracaso, es la mayor tasa de metabolismo anticonceptivo oral causado por ASD que inducen enzimas hepáticas (tabla 17-2); se necesita precaución especial con los ASD que inducen CYP3A4.

Teratogenicidad

La evidencia epidemiológica sugiere que los ASD tienen efectos teratogénicos (Pack, 2006). Estos efectos teratogénicos se suman a las consecuencias perjudiciales del fracaso de los anticonceptivos orales. Los bebés de madres epilépticas tienen un riesgo dos veces superior de malformaciones congénitas mayores que los descendientes de madres no epilépticas (4-8% en comparación con 2-4%). Estas malformaciones incluyen defectos cardiacos congénitos, defectos del tubo neural, labio leporino, paladar hendido y otros. Inferir la causalidad de las asociaciones encontradas en estudios epidemiológicos grandes con muchas variables no controladas puede ser peligroso, pero se sugiere un papel causal para los ASD por la asociación de defectos congénitos con concentraciones más altas de un fármaco o con politerapia en comparación con la monoterapia. La fenitoína, la carbamazepina, el valproato, la lamotrigina y el fenobarbital se han asociado con efectos teratogénicos. Los ASD más nuevos tienen efectos teratogénicos en los animales, pero aún no está claro si tales efectos ocurren en humanos.

Una consideración para una mujer con epilepsia que desea quedar embarazada es una prueba libre de ASD; la monoterapia con una cuidadosa atención a los niveles del fármaco es otra alternativa. Debe evitarse la politerapia con niveles tóxicos. La administración de suplementos de folato (0.4 mg/d) ha sido recomendada por el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos para todas las mujeres en edad fértil para reducir la probabilidad de defectos del tubo neural, y esto también es apropiado para las mujeres epilépticas.

Los ASD que inducen CYP se han asociado con la deficiencia de vitamina K en el recién nacido, lo que puede dar lugar a una coagulopatía y a hemorragia intracerebral. El tratamiento con vitamina K_1, 10 mg/d durante el último mes de gestación, se ha recomendado para la profilaxis.

Agradecimiento: *James O. McNamara contribuyó a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes anticonvulsivos*

Fármacos	Usos terapéuticos (tipos de convulsiones)	Farmacología clínica y consejos
Moduladores del canal de sodio • Potenciadores de la inactivación rápida		
Fenitoína	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia *Generalizada* • Tónico-clónica	• Dosis diaria sólo disponible con fórmula de liberación extendida • Uso intravenoso con fosfenitoína • Farmacocinética no lineal • Puede interferir con fármacos metabolizados por CYP2C9/19 • Induce CYP (p. ej., CYP3A4) • *Efectos adversos:* hiperplasia gingival, parálisis facial, hipersensibilidad (rara)
Carbamazepina	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia • Tónico-clónica focal-a-bilateral *Generalizada* • Tónico-clónica	• Induce enzimas CYP (p. ej., CYP2C, CYP3A) y UGT • Metabolito activo (10,11-epóxido) • *Efectos adversos:* somnolencia, vértigo, ataxia, visión borrosa, aumento de la frecuencia de las convulsiones
Eslicarbazepina	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	
Lamotrigina	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia *Generalizada* • Ausencia • Tónico-clónica	• Se reduce su vida promedio ante fenitoína, carbamazepina, o fenobarbital • Aumenta su concentración en presencia de valproato • Se usa también para el síndrome de Lennox-Gastaux
Oxcarbazepina	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	• Profármaco, metaboliza en ezlicarbazepina • Corto promedio de vida • Inducción enzimática menos potente (vs. carbamazepina) • *Efectos adversos:* menor incidencia de reacciones de hipersensibilidad (vs. carbamazepina)
Rufinamida	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	• Puede usarse en el síndrome de Lennox-Gastaut
Moduladores del canal de sodio • Potenciadores de la inactivación lenta		
Lacosamida	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	
Bloqueadores del canal de calcio • Bloquea el canal de calcio tipo T		
Etosuximida	*Generalizada* • Ausencia	• *Efectos adversos:* molestias gastrointestinales, somnolencia, letargo, mareo, cefalea, hipersensibilidad/reacciones cutáneas • El manejo gradual de la concentración puede reducir la ocurrencia de efectos adversos
Zonisamida	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	• *Efectos adversos:* somnolencia, ataxia, anorexia, fatiga
Moduladores del canal de calcio • Ligandos α2δ		
Gabapentina	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	• *Efectos adversos:* somnolencia, mareo, ataxia, fatiga
Pregabalina	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	• *Efectos adversos:* mareo, somnolencia • Farmacocinética lineal • Bajo potencial en interacciones fármaco-fármaco
Fármacos potenciadores de GABA • Moduladores de los receptores alostéricos de $GABA_A$ (benzodiacepinas, barbitúricos)		
Clonazepam	*Generalizada* • Ausencia • Mioclónica	• *Efectos adversos:* somnolencia, letargo, alteraciones de la conducta • La interrupción abrupta del consumo puede causar convulsiones • Tolerancia a los efectos anticonvulsivos
Clobazam	*Síndrome Lennox-Gastaute* *Generalizada* • Atónica • Tónica • Mioclónica	• El metabolito activo del clobazam, *N*-desmetil-clobazam, se incrementa en pacientes con bajo CYP2C19 • *Efectos adversos:* somnolencia, sedación • Se recomienda la interrupción gradual

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes anticonvulsivos (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos (tipos de convulsiones)	Farmacología clínica y consejos
Fármacos potenciadores de GABA • Moduladores de los receptores alostéricos de $GABA_A$ (benzodiacepinas, barbitúricos)		
Diazepam	*Estado epiléptico*	• Efecto de corta duración • *Efectos adversos:* somnolencia, letargo, alteración de la conducta • La interrupción abrupta puede provocar convulsiones • Tolerancia a los efectos anticonvulsivos
Fenobarbital	*Focal* • Focal a bilateral tónica-clónica *Generalizada* • Tónica-clónica	• Induce CYP (p. ej., CYP3A4) y UGT • *Efectos adversos:* sedación, nistagmo, ataxia; irritabilidad e hiperactividad (en niños); agitación y confusión (en adultos mayores); alergia, hipersensibilidad (raro)
Primidona	*Focal* • Focal a bilateral tónica-clónica *Generalizada* • Tónica-clónica	• Induce enzimas CYP (p. ej., CYP3A4)) • No se usa comúnmente
Fármacos potenciadores de GABA • Inhibidores de respuesta GABA/GABA transaminasa		
Tiagabina	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	• Metabolizado por CYP3A • *Efectos adversos:* mareo, somnolencia, temblores
Estiripentol	*Generalizada* • Tónica-clónica (síndrome de Dravet)	• Utilizado ante síndrome de Dravet • Inhibe CYP3A4/2C19
Vigabatrina	*Focal* • Con pérdida de la conciencia	• Utilizado en espasmos infantiles, especialmente cuando son causados por esclerosis tuberosa • *Efectos adversos:* puede causar pérdida progresiva y bilateral de la visión
Antagonistas del receptos glutamato • Antagonista del receptor AMPA		
Perampanel	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	• Metabolizado por el CYP3A • *Efectos secundarios:* ansiedad, confusion, desequilibrio, alteración visual, comportamiento agresivo, pensamientos suicidas
Moduladores del canal de potasio • Modulador alostérico positivo del KCNQ2-5		
Ezogabina	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	• *Efectos adversos:* pigmentación azul de la piel y los labios, mareo, somnolencia, fatiga, vértigo, temblores, álteración de la atención, trastornos de la memoria, anormalidades retinianas, retención urinaria, prolongación QT (rara)
Moduladores de la vesícula sináptica 2A		
Levetiracetam	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia *Generalizada* • Mioclónica • Tónica-clónica	• *Efectos adversos:* somnolencia, astenia, ataxia, mareo, cambios de humor
Brivaracetam	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia	
Mecanismos de acción mixtos		
Topiramato	*Focal* • Consciente • Con pérdida de la conciencia *Generalizada* • Tónica-clónica	• Se utiliza para el síndrome de Lennox-Gastaut • *Efectos adversos:* somnolencia, fatiga, trastornos cognitivos
Valproato	*Focal* • *Consciente* • Con pérdida de la conciencia • Focal a bilateral tónico-clónica *Generalizada* • Ausencia • Mioclónica • Tónico-clónica	• *Efectos adversos:* síntomas gastrointestinales transitorios, sedación, ataxia, temblor, hepatitis (rara) • Inhibe CYP2C9, UGT

Bibliografía

Andermann E, *et al*. Seizure control with levetiracetam in juvenile myoclonic epilepsies. *Epilepsia* **2005**;*46*(suppl 8):205.

Aneja S, Sharma S. Newer anti-epileptic drugs. *Indian Pedatr* **2013**;*50*: 1033–1040.

Appleton RE, *et al*. Randomized, placebo-controlled study of vigabatrin as first-line treatment of infantile spasms. *Epilepsia* **1999**;*40*: 1627–1633.

Bartholome O, *et al*. Puzzling out synaptic vesicle 2 family members functions. *Front Mol Neurosci* **2017**;*10*:148(1–15).

Bazil CW, Pedley TA. Advances in the medical treatment of epilepsy. *Annu Rev Med* **1998**;*49*:135–162.

Ben-Menachem E. Mechanism of action of vigabatrin: correcting misperceptions. *Acta Neurol Scand Suppl* **2011**;*192*:5–15.

Bialer M, White HS. Key factors in the discovery and development of new antiepileptic drugs. *Nat Rev Drug Disc* **2010**;*9*:68–82.

Biton V, *et al*. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures: Topiramate YTC Study Group. *Neurology* **1999**;*52*:1330–1337.

Brodie MJ, *et al*. Double-blind comparison of lamotrigine and carbamazepine in newly diagnosed epilepsy. UK Lamotrigine/ Carbamazepine Monotherapy Trial Group. *Lancet* **1995**;*345*:476–479.

Cai K, *et al*. The impact of gabapentin administration of brain GABA and glutamate concentrations: a 7T 1H-MRS study. *Neuropsychopharmacology* **2012**;*37*:2764–2771.

Chadwick DW, *et al*. A double-blind trial of gabapentin monotherapy for newly diagnosed partial seizures: International Gabapentin Monotherapy Study Group 945–77. *Neurology* **1998**;*51*:1282–1288.

Chiron C, *et al*. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo-controlled syndrome-dedicated trial, STICLO study group. *Lancet* **2000**;*356*:1638–1642.

Coulter DA, *et al*. Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol* **1989**; *25*:582–593.

Dreifuss FE, *et al*. Valproic acid hepatic fatalities. II. U.S. experience since 1984. *Neurology* **1989**;*39*:201–207.

EpiPM Consortium. A roadmap for precision medicine in the epilepsies. *Lancet Neurol* **2015**;*14*:1219–1228.

Farwell JR, *et al*. Phenobarbital for febrile seizures—effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* **1990**;322:364–369.

Felbamate Study Group in Lennox-Gastaut Syndrome. Efficacy of felbamate in childhood epileptic encephalopathy (Lennox-Gastaut Syndrome). *N Engl J Med* **1993**;*328*:29–33.

Field MJ, *et al*. Identification of the α2-δ-1 subunit of voltage-dependent calcium channels as a molecular target for pain mediating the analgesic actions of pregabalin. *Proc Natl Acad Sci USA* **2006**;*103*: 17537–17542.

Fisher JL. The effects of stiripentol on GABA(A) receptors. *Epilepsia* **2011**;*52*(suppl 2):76–78.

Fisher RJ, *et al*. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* **2017**;*58*:522–530.

Frank LM, *et al*. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizure in children. *Epilepsia* **1999**;*40*:973–979.

Freeman JM. The best medicine for febrile seizures. *N Engl J Med* **1992**; *327*:1161–1163.

French JA, *et al*. Efficacy and tolerability of new antiepilepitic drugs. I. Treatment of new-onset epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* **2004a**;*62*:1252–1260.

French JA, *et al*. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs. II. Treatment of refractory epilepsy: report of the TTA and QSS subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* **2004b**;*62*:1261–1273.

French JA, *et al*. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patiens with partial seizures. *Neurology* **2003**;*60*:1631–1637.

French JA, Pedley TA. Initial management of epilepsy. *N Engl J Med* **2008**;*359*:166–176.

French J, *et al*. Practice advisory: the use of felbamate in the treatment of patients with intractable epilepsy. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, **1999**,*52*:1540–1545.

Gee NS, *et al*. The novel anticonvulsant drug, gabapentin (Neurontin) binds to the 2 subunit of a calcium channel. *J Biol Chem*, **1996**,*271*: 5768–5776.

Hanada T, *et al*. Perampanel: a novel, orally active, noncompetitive AMPA-receptor antagonist that reduces seizure activity in rodent models of epilepsy. *Epilepsia*, **2011**,*52*:1331–1340.

Huguenard JR, McCormick DA. Thalamic synchrony and dynamic regulation of global forebrain oscillations. *Trends Neurosci*, **2007**,*30*: 350–356.

Inoue Y, *et al*. Stiripentol open study in Japanese patients with Dravet syndrome. *Epilepsia*, **2009**,*50*:2362–2368.

Kelly KM, *et al*. Valproic acid selectively reduces the low-threshold (T) calcium current in rat nodose neurons. *Neurosci Lett*, **1990**,*116*: 233–238.

Kenda BM, *et al*. Discovery of 4-substituted pyrrolidone butanamides as new agents with significant antiepileptic activity. *J Med Chem*, **2004**, *47*:530–549.

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med*, **2000**,*342*:314–319.

Larsson OM, *et al*. Mutual inhibition kinetic analysis of gammaaminobutyric acid, taurine, and beta-alanine high-affinity transport into neurons and astrocytes: evidence for similarity between the taurine and beta-alanine carriers in both cell types. *J Neurochem*, **1986**,*47*: 426–432.

Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*, **1998**, *338*:970–976.

Macdonald RL, Greenfield LJ Jr. Mechanisms of action of new antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*, **1997**,*10*:121–128.

Madeo M, *et al*. The human synaptic vesicle protein, SV2A, functions as a galactose transporter in *Saccharomyces cerevisiae*. *J Biol Chem*, **2014**, *289*:33066–33071.

Matagne A, *et al*. Anti-convulsive and anti-epileptic properties of brivaracetam (ucb 34714), a high-affinity ligand for the synaptic vesicle protein, SV2A. *Br J Pharmacol*, **2008**,*154*:1662–1671.

Mattson RH, *et al*. A comparison of valproate with carbamazepine for the treatment of complex partial seizures and secondarily generalized tonicclonic seizures in adults. The Department of Veterans Affairs Epilepsy Cooperative Study No. 264 Group. *N Engl J Med*, **1992**, *327*:765–771.

Mattson RH, *et al*. Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. *N Engl J Med*, **1985**,*313*:145–151.

McLean MJ, Macdonald RL. Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther*, **1986a**,*238*:727–738.

McLean MJ, Macdonald RL. Sodium valproate, but not ethosuximide, produces use- and voltage-dependent limitation of high-frequency repetitive firing of action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther*, **1986b**,*237*:1001–1011.

McNamara JO. Cellular and molecular basis of epilepsy. *J Neurosci*, **1994**, *14*:3413–3425.

Mikati MA, Browne TR. Comparative efficacy of antiepileptic drugs. *Clin Neuropharmacol*, **1988**,*11*:130–140.

Miller NR, *et al*. Visual dysfunction in patients receiving vigabatrin: clinical and electrophysiologic findings. *Neurology*, **1999**,*53*:2082–2087.

Morrell MJ. Guidelines for the care of women with epilepsy. *Neurology*, **1998**,*51*:S21–S27.

Motte J, *et al*. Lamotrigine for generalized seizures associated with the Lennox-Gastaut syndrome. Lamictal Lennox-Gastaut Study Group. *N Engl J Med*, **1997**,*337*:1807–1812.

Nabbout R, Chiron C. Stiripentol: an example of antiepileptic drug development in childhood epilepsies. *Eur J Pediatr Neurol*, **2012**,*16*: S13–S17.

Namba T, *et al*. Antiepileptogenic and anticonvulsant effects of NBQX, a selective AMPA receptor antagonist, in the rat kindling model of epilepsy. *Brain Res*, **1994**,*638*:36–44.

Ohno Y, Tokudome K. Therapeutic role of synaptic vesicle glycoprotein 2A (SV2A) in modulating epileptogenesis. *CNS Neurol Disord Drug Targets* **2017**;DOI: 10.2174/1871527316666170404115027. Consultado en julio 14, 2017.

Pack AM. Therapy insight: clinical management of pregnant women with epilepsy. *Nat Clin Prac Neurol* **2006**;2:190–200.

Perez J, *et al*. Stiripentol: efficacy and tolerability in children with epilepsy. *Epilepsia* **1999**;*40*:1618–1626.

Plosker GL. Stiripentol: in severe myoclonic epilepsy of infancy (Dravet syndrome). *CNS Drugs* **2012**;*26*:993–1001.

Porter RJ, *et al*. Mechanisms of action of antiseizure drugs. *Handb Clin Neurol* **2012**;*108*:663–681.

Privitera MD, *et al*. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* **2003**;*107*:165–175.

Ptacek LJ, Fu YH. Channelopathies: episodic disorders of the nervous system. *Epilepsia* **2001**;*42*(suppl 5):35–43.

Quilichini PP, *et al*. Stiripentol, a putative antiepileptic drug, enhances the duration of opening of GABA-A receptor channels. *Epilepsia* **2006**;*47*:704–716.
Reid CA, *et al.* Mechanisms of human inherited epilepsies. *Prog Neurobiol* **2009**;*87*:41–57.
Rey E, *et al*. Stiripentol potentiates clobazam in childhood epilepsy: a pharmacological study. *Epilepsia* **1999**;*40*:112–113.
Rho JM, *et al*. Mechanism of action of the anticonvulsant felbamate: opposing effects on *N*-methyl-d-aspartate and GABAA receptors. *Ann Neurol* **1994**;*35*:229–234.
Rogawski MA, Bazil CW. New molecular targets for antiepileptic drugs: alpha(2)delta, SV2A, and Kv7/KCNQ/M potassium channels. *Curr Neurol Neurosci Rep* **2008**;*8*:345–352.
Rogawski MA, Donevan SD. AMPA receptors in epilepsy and as targets for antiepileptic drugs. *Adv Neurol* **1999**;*79*:947–963.
Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* **2004**;*5*:553–564.
Sachdeo RC, *et al*. A double-blind, randomized trial of topiramate in Lennox-Gastaut syndrome: Topiramate YL Study Group. *Neurology* **1999**;*52*:1882–1887.
Sachdeo RC, *et al*. Felbamate monotherapy: controlled trial in patients with partial onset seizures. *Ann Neurol* **1992**;*32*:386–392.
Sachdeo RC, *et al*. Tiagabine therapy for complex partial seizures: a dose-frequency study. The Tiagabine Study Group. *Arch Neurol* **1997**;*54*:595–601.
Sivenius J, *et al*. Double-blind study of gabapentin in the treatment of partial seizures. *Epilepsia* **1991**;*32*:539–542.
Steiner TJ, *et al*. Lamotrigine mono-therapy in newly diagnosed untreated epilepsy: a double-blind comparison with phenytoin. *Epilepsia* **1999**;*40*:601–607.
Stephen LJ, Brodie MJ. Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs* **2011**;*25*:89–107.
Tortorella A, *et al*. A crucial role of the alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid subtype of glutamate receptors in piriform and perirhinal cortex for the initiation and propagation of limbic motor seizures. *J Pharmacol Exp Ther* **1997**;*280*:1401–1405.
Traynelis SF, Dingledine R. Potassium-induced spontaneous electrographic seizures in the rat hippocampal slice. *J Neurophysiol* **1988**;*59*: 259–276.
Treiman DM, *et al*. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* **1998**;*339*:792–798.
Twyman RE, *et al*. Differential regulation of γ-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. *Ann Neurol* **1989**;*25*:213–220.
VanLandingham KE, *et al*. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* **1998**;*43*:413–426.
Wallace RH, *et al*. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na+-channel β1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet* **1998**;*19*:366–370.
Xie X, *et al*. Interaction of the antiepileptic drug lamotrigine with recombinant rat brain type IIA Na+ channels and with native Na+ channels in rat hippocampal neurons. *Pflugers Arch* **1995**;*430*:437–446.
Zona C1, *et al*. Brivaracetam (ucb 34714) inhibits Na(+) current in rat cortical neurons in culture. *Epilepsy Res* **2010**; *88*:46–54.

Capítulo 18

Tratamiento de los trastornos degenerativos del sistema nervioso central

Erik D. Roberson

INTRODUCCIÓN A LOS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS

CARACTERÍSTICAS COMUNES DE LOS TRASTORNOS NEURODEGENERATIVOS
- Proteinopatías
- Vulnerabilidad selectiva
- Genética y ambiente
- Enfoques para la terapia

ENFERMEDAD DE PARKINSON
- Descripción clínica
- Fisiopatología
- Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

ENFERMEDAD DE ALZHEIMER
- Descripción clínica
- Diagnóstico
- Genética
- Fisiopatología
- Neuroquímica
- Tratamiento

ENFERMEDAD DE HUNTINGTON
- Patología y fisiopatología
- Genética
- Tratamiento

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA
- Etiología
- Tratamientos
- Terapia sintomática de ALS: espasticidad

Introducción a los trastornos neurodegenerativos

Los trastornos neurodegenerativos se caracterizan por la pérdida progresiva e irreversible de neuronas de regiones específicas del cerebro. Los trastornos neurodegenerativos prototípicos incluyen la EP y la HD, donde la pérdida de neuronas de las estructuras de los ganglios basales produce anomalías en el control del movimiento; la AD, donde la pérdida de neuronas hipocampales y corticales conduce a un deterioro de la memoria y la capacidad cognitiva; y la ALS, donde la debilidad muscular es el resultado de la degeneración de las neuronas motoras espinales, bulbares y corticales. Las terapias actualmente disponibles para trastornos neurodegenerativos alivian los síntomas de la enfermedad, pero no alteran el proceso neurodegenerativo subyacente.

Características comunes de los trastornos neurodegenerativos

Proteinopatías

Cada uno de los principales trastornos neurodegenerativos se caracteriza por la acumulación de proteínas particulares en los agregados celulares: *α-sinucleína* en PD; Aβ y la *proteína tau asociada a microtúbulos* en AD; *TDP-43* en la mayoría de los casos de ALS; y *huntingtina* en HD (Prusiner, 2013). Se desconoce el motivo de la acumulación de estas proteínas, y tampoco está claro en la mayoría de los casos si los grandes agregados celulares o las especies solubles más pequeñas de las proteínas son las que más impulsan la patogénesis.

Vulnerabilidad selectiva

Una característica llamativa de los trastornos neurodegenerativos es la extraordinaria especificidad de los procesos de enfermedad para tipos particulares de neuronas. Por ejemplo, en la PD hay una destrucción extensa de las neuronas dopaminérgicas de la *sustancia negra*, mientras que las neuronas en la corteza y muchas otras áreas del cerebro no se ven afectadas. Por el contrario, la lesión neural en la AD es más grave en el hipocampo y la neocorteza, e incluso dentro de la corteza, la pérdida de neuronas no es uniforme, pero varía drásticamente en diferentes redes cerebrales. En la HD, el gen mutante responsable del trastorno se expresa en todo el cerebro y en muchos otros órganos, sin embargo, los cambios patológicos son más prominentes en el neoestriado. En la ALS hay pérdida de neuronas motoras espinales y de las neuronas corticales que proporcionan su entrada descendente. La diversidad de estos patrones de degeneración neuronal sugiere que el proceso de lesión neural es consecuencia de la interacción de propiedades intrínsecas de diferentes circuitos neuronales, genética e influencias ambientales. Los factores intrínsecos pueden incluir la susceptibilidad a la lesión excitotóxica, la variación regional en la capacidad para el metabolismo oxidativo y la producción de radicales libres tóxicos como subproductos del metabolismo celular.

Genética y ambiente

Cada uno de los principales trastornos neurodegenerativos puede ser de naturaleza familiar. La *HD es exclusivamente familiar*; se transmite por herencia autosómica dominante de una repetición expandida en el gen de la *huntingtina*. Sin embargo, los factores ambientales influyen de manera importante en la edad de inicio y la tasa de progresión de los síntomas de la HD. La PD, la AD y la ALS son generalmente esporádicas, pero para cada una hay formas genéticas bien reconocidas. Por ejemplo, existen mutaciones del gen dominante (α-sinucleína, *LRRK2*) y recesiva (*parkin*, *DJ-1*, *PINK1*) que pueden dar lugar a la PD (Kumar *et al*., 2012; Singleton *et al*., 2013). En la AD, las mutaciones en los genes que codifican APP y las *presenilinas* (que participan en el procesamiento de APP) conducen a formas heredadas de la enfermedad. Alrededor del 10% de los casos de ALS son familiares, más comúnmente debido a mutaciones en el gen *C9ORF72* (Renton *et al*., 2014).

También existen factores de riesgo genéticos que influyen en la probabilidad de aparición de la enfermedad y modifican el fenotipo. Por ejemplo, el genotipo de apoE constituye un importante factor de riesgo para la AD. Existen tres isoformas distintas de esta proteína, e incluso individuos con una copia del alelo de alto riesgo, ε4, que tienen un riesgo varias veces mayor de desarrollar AD que aquellos con el alelo más común, ε3.

Se han propuesto factores ambientales, incluidos agentes infecciosos, toxinas ambientales y daño cerebral adquirido, en la etiología de los trastornos neurodegenerativos. La lesión cerebral traumática se ha sugerido como desencadenante de trastornos neurodegenerativos. Al menos una toxina, MPTP, puede inducir una condición muy similar a la PD. Más recientemente, la evidencia ha vinculado la exposición a pesticidas con la PD. La exposición de los soldados a sustancias químicas neurotóxicas ha sido implicada en la ALS (como parte del "síndrome de la Guerra del Golfo").

Enfoques para la terapia

Ciertos temas son evidentes en los enfoques farmacológicos descritos en este capítulo. Muchas de las terapias existentes son *neuroquímicas*, con el objetivo de reemplazar o compensar el daño a sistemas de neurotransmisores específicos que están deteriorados selectivamente. Por ejemplo, la

Abreviaturas

AADC: (*aromatic L-amino acid decarboxylase*) L-aminoácido aromático descarboxilasa
Aβ: (*amyloid β*) Amiloide β
ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
AChE: (*acetylcholinesterase*) Acetilcolinesterasa
AD: (*Alzheimer disease*) Enfermedad de Alzheimer
ALDH: (*aldehyde dehydrogenase*) Aldehído deshidrogenasa
ALS: (*amyotrophic lateral sclerosis*) Esclerosis lateral amiotrófica
apoE: (*apolipoprotein E*) Apolipoproteína E
APP: (*amyloid precursor protein*) Proteína precursora amiloidea
BuChE: (*butyrylcholinesterase*) Butirilcolinesterasa
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COMT: (*catechol-O-methyltransferase*) Catecol-*O*-metiltransferasa
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAT: (*DA transporter*) Transportador de DA
DβH: (*dopamine-β-hydroxylase*) Dopamina-β-hidroxilasa
DOPAC: (*3,4-dihydroxyphenylacetic acid*) Ácido 3,4-dihidroxifenilacético
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
Glu: (*glutamatergic*) Glutamatérgico
GPe: (*globus pallidus extern*) Globo pálido externo
GPi: (*globus pallidus intern*) Globo pálido interno
HD: (*Huntington disease*) Enfermedad de Huntington
5HT: (*serotonin*) Serotonina
HVA: (*homovanillic acid*) Ácido homovanílico
MAO: (*monamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MCI: (*mild cognitive impairment*) Deterioro cognitivo leve
MPTP: (*N-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine*) *N*-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina
3MT: (*3-methoxyltyramine*) 3-metoxitiramina
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NET: (*NE transporter*) Transportador de NE
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
3-OMD: (*3-O-methyl dopa*) *3-O*-metildopa
PD: (*Parkinson disease*) Enfermedad de Parkinson
PDD: (*Parkinson disease dementia*) Demencia de la enfermedad de Parkinson
PET: (*positron emission tomography*) Tomografía por emisión de positrones
PH: (*phenylalanine hydroxylase*) Fenilalanina hidroxilasa
REM: (*rapid eye movement*) Movimiento rápido de los ojos
SNpc: (*substantia nigra pars compacta*) Parte compacta de la sustancia negra
SNpr: (*substantia nigra pars reticulate*) Parte reticulada de la sustancia negra
SOD: (*superoxide dismutase*) Superóxido dismutasa
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina
STN: (*subthalamic nucleus*) Núcleo subtalámico
TAR: (*transactivation response element*) Elemento de respuesta de transactivación
TDP-43: (*TAR DNA-binding protein 43*) Proteína de unión a TAR DNA 43
TH: (*tyrosine hydrolase*) Tirosina hidrolasa
VA/VL: (*ventroanterior and ventrolateral*) Ventroanterior y ventrolateral
VMAT2: (*vesicular monoamine transporter 2*) Transportador de monoaminas vesiculares 2

terapia dopaminérgica es uno de los pilares del tratamiento de la PD, y los principales agentes utilizados en la AD apuntan a potenciar la transmisión acetilcolinérgica. El objetivo de muchas investigaciones actuales es identificar terapias que sean *neuroprotectoras* y puedan modificar el proceso neurodegenerativo subyacente.

Un objetivo de las terapias neuroprotectoras es la *excitotoxicidad*, una *lesión neural* que resulta de la presencia de un exceso de glutamato en el cerebro. El *glutamato* se usa como un neurotransmisor para mediar en la mayoría de las transmisiones sinápticas excitatorias en el cerebro de los mamíferos. La presencia de cantidades excesivas de glutamato puede conducir a la muerte celular excitotóxica (véase figura 14-13). Los efectos destructivos del glutamato están mediados por los receptores de glutamato, particularmente los del tipo NMDA (véase tabla 14-2). La lesión excitotóxica contribuye a la muerte neuronal que ocurre en procesos agudos, como el ataque cerebrovascular y el traumatismo craneoencefálico. El papel de la excitotoxicidad es menos probable en los trastornos neurodegenerativos crónicos; sin embargo, los *antagonistas del glutamato* se han desarrollado como terapias neuroprotectoras para la neurodegeneración, con dos de estos agentes (*memantina* y *riluzol*, descritos más adelante en este capítulo) actualmente en uso clínico.

El *envejecimiento* es el factor de riesgo más importante para todas las enfermedades neurodegenerativas, y un probable contribuyente al efecto del envejecimiento es el deterioro progresivo en la capacidad de las neuronas para el metabolismo oxidativo con producción continua de compuestos reactivos como peróxido de hidrógeno y radicales de oxígeno. Estas especies reactivas pueden conducir a un daño en el DNA, a la peroxidación de los lípidos de la membrana y a la muerte neuronal. Esto ha llevado a la búsqueda de medicamentos que puedan mejorar el metabolismo celular (como la coenzima cofactor mitocondrial Q_{10}) y las estrategias antioxidantes como tratamientos para prevenir o retrasar las enfermedades degenerativas.

El descubrimiento de proteínas específicas que se acumulan y agregan en cada uno de los trastornos neurodegenerativos ha abierto la puerta a nuevos enfoques terapéuticos. Hasta la fecha, no hay terapias aprobadas que se dirijan directamente a las proteínas de la enfermedad (p. ej., α- sinucleína, Aβ, tau, TDP-43). Sin embargo, existe una investigación intensiva para presentar tratamientos de modificación de la enfermedad que se dirigen directamente a estas proteínas, como la inmunoterapia pasiva con anticuerpos, en la atención clínica.

Enfermedad de Parkinson

Descripción clínica

El parkinsonismo es un síndrome clínico con cuatro características fundamentales:

- Bradicinesia (lentitud y escasez de movimiento).
- Rigidez muscular.
- Temblor en reposo (que generalmente disminuye durante el movimiento voluntario).
- Deterioro del equilibrio postural, que conduce a alteraciones de la marcha y a la caída.

La forma más común de parkinsonismo es la PD idiopática, descrita por primera vez por James Parkinson en 1817 como *parálisis agitante*, o la "parálisis temblorosa". *El sello patológico de la PD es la pérdida de las neuronas dopaminérgicas pigmentadas de la parte compacta de la sustancia negra con la aparición de inclusiones intracelulares conocidas como cuerpos de Lewy.* El componente principal de los cuerpos de Lewy es la α-sinucleína agregada (Goedert *et al.*, 2013). Una pérdida de 70-80% de las neuronas que contienen DA acompaña a la PD sintomática.

Sin tratamiento, la PD progresa a lo largo de 5-10 años a un estado acinético rígido en el cual los pacientes son incapaces de cuidarse solos (Suchowersky *et al.*, 2006). La muerte es a menudo el resultado de complicaciones de la inmovilidad, incluida la neumonía por aspiración o la embolia pulmonar. La disponibilidad de un tratamiento farmacológico eficaz ha alterado radicalmente el pronóstico de la PD; en la mayoría de los casos, la buena movilidad funcional se puede mantener durante muchos años. La esperanza de vida de los pacientes adecuadamente tratados aumenta de modo considerable, pero la mortalidad global sigue siendo más alta que la de la población general.

Si bien la pérdida de neuronas de DA es la característica más reconocida de la enfermedad, el trastorno afecta una amplia gama de otras estructuras cerebrales, incluyendo el tronco encefálico, el hipocampo y la corteza cerebral (Langston, 2006). Existe un conocimiento cada vez mayor de las características "no motoras" de la PD, que probablemente surjan de la patología fuera del sistema DA (Zesiewicz *et al.*, 2010). Algunas características no motoras pueden presentarse antes de los síntomas motores característicos: anosmia o pérdida del sentido del olfato; trastorno de conducta REM, un trastorno del sueño con marcada agitación y movimiento durante los periodos de sueño REM; y alteraciones de la función del sistema nervioso autónomo, particularmente estreñimiento. Otras características no motoras se ven más adelante en la enfermedad e incluyen depresión, ansiedad y demencia.

Varios trastornos además de la PD idiopática también pueden producir parkinsonismo, incluidos algunos trastornos neurodegenerativos relativamente raros, accidente cerebrovascular e intoxicación con antagonistas del receptor de DA. Los fármacos que pueden causar parkinsonismo incluyen antipsicóticos como haloperidol y clorpromazina (véase capítulo 16) y antieméticos como proclorperazina y metoclopramida (véase capítulo 50). La distinción entre PD idiopática y otras causas de parkinsonismo

es importante porque el parkinsonismo que surge de otras causas es generalmente resistente a todas las formas de tratamiento.

Fisiopatología

El déficit dopaminérgico en la PD se debe a una pérdida de neuronas en la parte compacta de la *sustancia negra* que proporcionan inervación al cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen). La comprensión actual de la fisiopatología de la PD se basa en el hallazgo de que el contenido de DA estriatal se reduce en más del 80%, con una pérdida paralela de neuronas de la *sustancia negra*, lo que sugiere que la sustitución de DA podría restaurar la función. Actualmente tenemos un modelo de la función de los ganglios basales que, aunque incompleto, sigue siendo útil.

Síntesis de dopamina, metabolismo y receptores

La dopamina, una catecolamina, se sintetiza en las terminales de las neuronas dopaminérgicas a partir de la tirosina y se almacena, libera, reacumula y metaboliza mediante los procesos descritos en el capítulo 13 y resumidos en la figura 18-1. Las acciones de la DA en el cerebro están mediadas por el receptor DA, del que hay dos clases amplias, D1 y D2, con cinco subtipos distintos, D_1-D_5. Todos los receptores de DA son GPCR. Los receptores del **grupo D1** (subtipos D_1 y D_5) se unen a G_s y de allí a la activación de la ruta cíclica de AMP. El **grupo D2** (receptores D_2, D_3 y D_4) se acopla a G_i para reducir la actividad de la adenilil ciclasa y las corrientes de Ca^{2+} dependientes de voltaje mientras se activan las corrientes de K^+. Cada uno de los cinco receptores DA tiene un patrón anatómico distintivo de expresión en el cerebro. Las proteínas D_1 y D_2 son abundantes en el cuerpo estriado y son los sitios receptores más importantes en cuanto a las causas y el tratamiento de la PD. Las proteínas D_4 y D_5 son en gran parte extraestriales, mientras que la expresión de D_3 es baja en el núcleo caudado y el putamen, pero más abundante en el núcleo accumbens y en el tubérculo olfatorio.

Mecanismo neural de parkinsonismo: un modelo de función de ganglios basales

Se ha dedicado un esfuerzo considerable para comprender cómo la pérdida de aporte dopaminérgico a las neuronas del neoestriado da lugar a las características clínicas de la PD (Hornykiewicz, 1973). Los ganglios basales se pueden ver como un bucle lateral modulador que regula el flujo de información desde la corteza cerebral hasta las neuronas motoras de la médula espinal (Albin *et al.*, 1989) (figura 18-2).

El neoestriado es la principal estructura de entrada de los ganglios basales y recibe aportes glutamatérgicos excitatorios de muchas áreas de la corteza. La mayoría de las neuronas dentro del cuerpo estriado son neuronas de proyección que inervan otras estructuras de los ganglios basales. Un pequeño pero importante subgrupo de neuronas estriatales consiste en interneuronas que conectan las neuronas dentro del cuerpo estriado pero que no se proyectan más allá de sus fronteras. La ACh y los neuropéptidos se usan como transmisores por estas interneuronas estriatales.

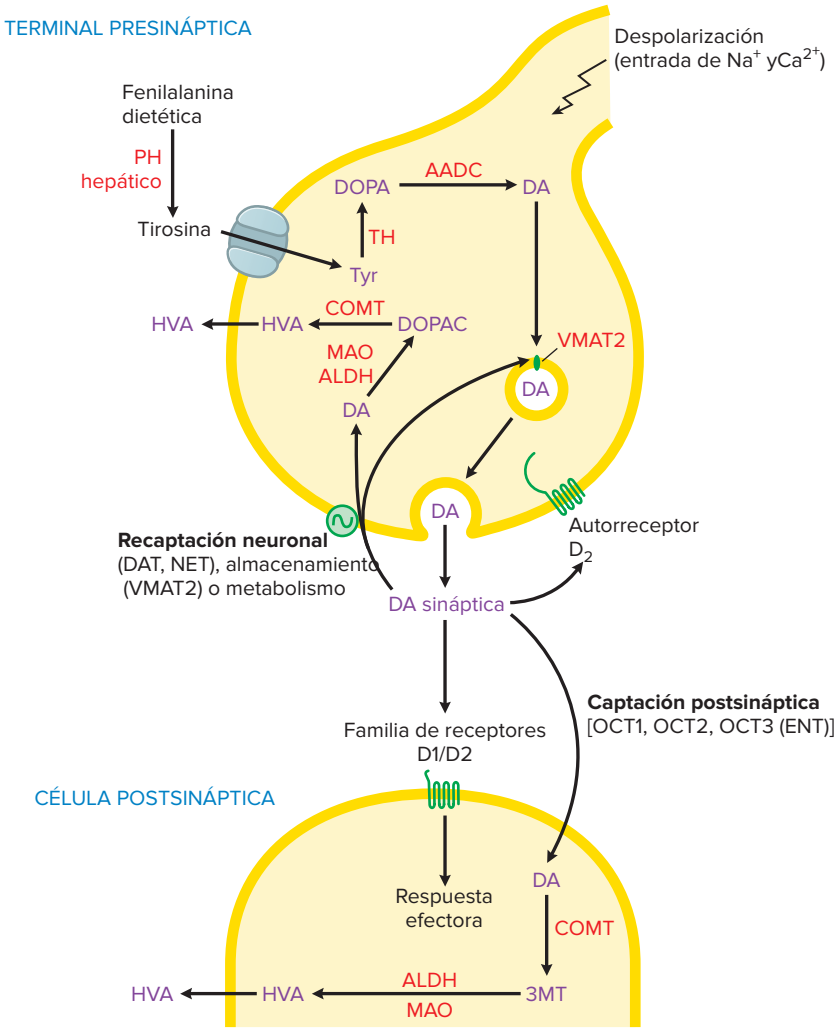


Figura 18-1 *Terminal del nervio dopaminérgico.* La dopamina se sintetiza a partir de tirosina en el terminal nervioso mediante las acciones secuenciales de TH y AADC. La DA es secuestrada por VMAT2 en gránulos de almacenamiento y liberada por exocitosis. La DA sináptica activa los autorreceptores presinápticos y los receptores postsinápticos D1 y D2. La DA sináptica puede captarse en la neurona a través de los transportadores DA y NE (DAT, NET) o eliminarse mediante captación postsináptica a través del transportador de cationes orgánicos, OCT3 (véase el capítulo 5). La DA citosólica está sujeta a degradación por MAO y ALDH en la neurona y por COMT y MAO/ALDH en células no neuronales; el producto metabólico final es HVA. Véanse las estructuras en la figura 18-4.

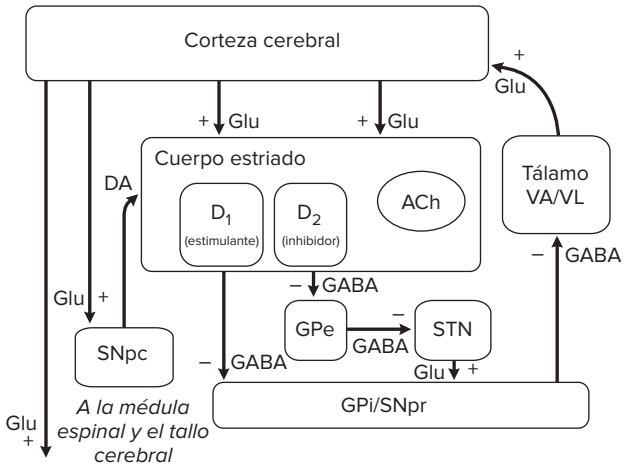


Figura 18-2 *Diagrama de conexión esquemático de los ganglios basales.* El cuerpo estriado es la estructura de entrada principal de los ganglios basales y recibe aportes glutamatérgicos excitatorios de muchas áreas de la corteza cerebral. El cuerpo estriado contiene neuronas de proyección que expresan predominantemente receptores DA D_1 o D_2, así como interneuronas que usan ACh como un neurotransmisor. El flujo de salida del estriado procede a lo largo de dos rutas. La vía directa, desde el estriado a la SNpr y al GPi, usa el transmisor inhibidor GABA. La vía indirecta, desde el cuerpo estriado a través del GPe y el STN hasta la SNpr y el GPi, consiste en dos enlaces inhibidores GABA-érgicos y una proyección excitadora Glu. La SNpc proporciona la inervación dopaminérgica a las neuronas estriatales, dando lugar a las vías directa e indirecta, y regula la actividad relativa de estas dos vías. La SNpr y el GPi son las estructuras de salida de los ganglios basales y proporcionan retroalimentación a la corteza cerebral a través de los núcleos VA/VL del tálamo.

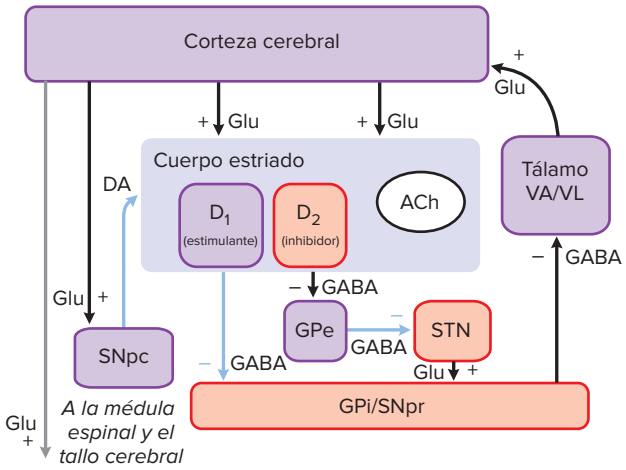


Figura 18-3 *Los ganglios basales en la PD.* El defecto principal es la destrucción de las neuronas dopaminérgicas de la SNpc. Las neuronas estriatales que forman la vía directa desde el cuerpo estriado a la SNpr y al GPi expresan principalmente el receptor D_1 DA *excitador*, mientras que las neuronas estriatales que se proyectan al GPe y forman la vía indirecta expresan el receptor D_2 DA *inhibidor*. Por tanto, la pérdida de la entrada dopaminérgica al estriado tiene un efecto diferencial en las dos vías de salida; la vía directa hacia la SNpr y el GPi es menos activa (estructuras en morado), mientras que la actividad en la vía indirecta aumenta (estructuras en rojo). El efecto neto es que las neuronas en la SNpr y el GPi se vuelven más activas. Esto conduce a un aumento de la inhibición del tálamo VA/VL y a un aporte excitatorio reducido a la corteza. Las líneas azules claras indican las vías principales con actividad reducida. (Consúltese la lista de abreviaturas para ver las definiciones de las abreviaturas anatómicas).

El flujo de salida del estriado avanza a lo largo de dos vías distintas, denominadas *vías directas* e *indirectas* (Calabresi *et al.*, 2014). La vía directa está formada por neuronas en el estriado que se proyectan directamente a las etapas de salida de los ganglios basales, la SNpr y el GPi; estos, a su vez, pasan la información al tálamo VA y VL, que proporciona una entrada excitadora a la corteza. El neurotransmisor en ambos enlaces de la vía directa es GABA, que es inhibidor, de modo que *el efecto neto de la estimulación de la vía directa a nivel del cuerpo estriado es aumentar la salida excitadora del tálamo a la corteza.*

La vía indirecta se compone de neuronas estriatales que se proyectan al GPe. Esta estructura, a su vez, inerva el STN, que proporciona un flujo a las etapas de salida SNpr y GPi. Los primeros dos enlaces, las proyecciones desde el cuerpo estriado hasta GPe y GPe a STN, usan el transmisor inhibidor GABA; sin embargo, el enlace final —la proyección de STN a SNpr y GPi— es una ruta glutamatérgica excitatoria. Por tanto, *el efecto neto de la estimulación de la vía indirecta a nivel del cuerpo estriado es la reducción del flujo excitador desde el tálamo hasta la corteza cerebral*. La característica clave de este modelo de función de los ganglios basales, que explica los síntomas observados en la PD como resultado de la pérdida de neuronas dopaminérgicas, es el efecto diferencial de DA en las vías directa e indirecta (figura 18-3).

Las neuronas dopaminérgicas de la SNpc inervan todas las partes del estriado; sin embargo, las neuronas blanco estriatales expresan distintos tipos de receptores DA. Las neuronas estriatales que dan lugar a la vía directa expresan principalmente la proteína *excitadora* del receptor DA D_1, mientras que las neuronas estriatales que forman la vía indirecta expresan principalmente el tipo *inhibidor* D_2. *Por tanto, la DA liberada en el cuerpo estriado tiende a aumentar la actividad de la vía directa y reducir la actividad de la vía indirecta, mientras que el agotamiento que se produce en la PD tiene el efecto opuesto. El efecto neto de la entrada dopaminérgica reducida en la PD es aumentar marcadamente el flujo de salida inhibitorio desde la SNpr y el GPi al tálamo y reducir la excitación de la corteza motora.* Existen varias limitaciones de este modelo de función de los ganglios basales. Las conexiones anatómicas son considerablemente más complejas, y muchas de las vías involucradas usan varios neurotransmisores. A pesar de las limitaciones, el modelo es útil y tiene implicaciones importantes para el diseño racional y el uso de agentes farmacológicos en la PD.

Tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Levodopa

La levodopa (también llamada L-DOPA o L-3,4-dihidroxifenilalanina), el precursor metabólico de DA, es el agente más eficaz en el tratamiento de la PD (Cotzias *et al.*, 1969; Fahn *et al.*, 2004). Los efectos de la levodopa son el resultado de su descarboxilación a DA. Cuando se administra por vía oral, la levodopa se absorbe rápidamente del intestino delgado por el sistema de transporte de aminoácidos aromáticos. Las concentraciones del fármaco en el plasma suelen alcanzar un máximo entre 0.5 y 2 h después de una dosis oral. La $t_{1/2}$ en plasma es corto (1-3 h). La velocidad y el grado de absorción de levodopa dependen de la tasa de vaciamiento gástrico, el pH del jugo gástrico y el tiempo que el fármaco está expuesto a las enzimas degradantes de la mucosa gástrica e intestinal. La administración de levodopa con comidas altas en proteínas retrasa la absorción y reduce las concentraciones plasmáticas máximas. *La entrada del fármaco en el CNS a través de la barrera hematoencefálica está mediada por un transportador de membrana para aminoácidos aromáticos*. En el cerebro, la levodopa se convierte en DA por descarboxilación, principalmente dentro de las terminales presinápticas de las neuronas dopaminérgicas en el cuerpo estriado. La DA producida es responsable de la eficacia terapéutica del fármaco en la PD; después de la liberación, o bien es transportada nuevamente a las terminales dopaminérgicas por el mecanismo de captación presináptica o es metabolizada por las acciones de MAO y COMT (figura 18-4).

En la práctica clínica, la levodopa se administra casi siempre en combinación con un inhibidor de AADC que actúa periféricamente, como la *carbidopa* (usada en Estados Unidos) o la *benserazida* (disponible fuera de Estados Unidos), fármacos que no penetran bien en el CNS. Si la levodopa se administra sola, el fármaco es en gran parte descarboxilado por enzimas en la mucosa intestinal y otros sitios periféricos, de modo que relativamente una pequeña fracción del fármaco inalterado alcanza la circulación cerebral, y tal vez menos del 1% penetra en el CNS. Además, la liberación de DA a la circulación por conversión periférica de levodopa produce efectos indeseables, en particular las náuseas. La inhibición de la descarboxilasa periférica aumenta marcadamente la fracción de levodopa administrada que permanece sin metabolizar y disponible para cru-

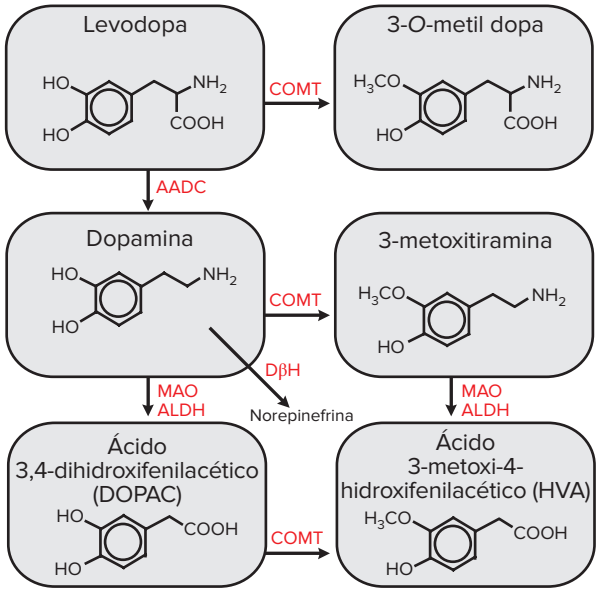


Figura 18-4 *Metabolismo de la levodopa (L-DOPA).*

zar la barrera hematoencefálica (figura 18-5), y reduce la incidencia de efectos secundarios gastrointestinales y la hipotensión ortostática inducida por fármacos.

Una dosis diaria de 75 mg de carbidopa es generalmente suficiente para prevenir el desarrollo de náuseas. Por esta razón, la forma más comúnmente recetada de carbidopa/levodopa es la forma 25/100, que contiene 25 mg de carbidopa y 100 mg de levodopa. Con esta formulación, los esquemas de dosificación de tres o más tabletas al día proporcionan una inhibición aceptable de la descarboxilasa en la mayoría de los individuos.

La terapia con levodopa puede tener un efecto notable en todos los signos y síntomas de la PD. Al principio de la enfermedad, el grado de mejora en el temblor, la rigidez y la bradicinesia producida por la carbidopa/levodopa puede ser casi completo. Con la terapia a largo plazo con levodopa, la capacidad de "amortiguación" se pierde, y el estado motor del paciente puede fluctuar notablemente con cada dosis del medicamento, produciendo las *complicaciones motoras* de la levodopa (Pahwa *et al.*, 2006).

Un problema común es el desarrollo del fenómeno del "desgaste": cada dosis de levodopa mejora de forma efectiva la movilidad durante un periodo, tal vez de 1 a 2 h, pero la rigidez y la acinesia regresan rápidamente al final del intervalo de dosificación. Aumentar la dosis y la frecuencia de la administración puede mejorar esta situación, pero esto a menudo está limitado por el desarrollo de discinesias, movimientos involuntarios excesivos y anormales. En las etapas posteriores de la PD, los pacientes pueden fluctuar rápidamente entre estar "inactivos", no tener efectos beneficiosos de sus medicamentos y estar "activos", pero con discinesias incapacitantes (el *fenómeno de activo/inactivo*). Una formulación de liberación sostenida que consiste en carbidopa/levodopa en una matriz de cera erosionable es útil en algunos casos, pero la absorción de esta formulación anterior de liberación sostenida no es del todo predecible.

Recientemente, se aprobaron dos nuevas formulaciones de levodopa destinadas a tratar el desgaste. Las cápsulas de liberación prolongada de carbidopa-levodopa RYTARY contienen gotas de liberación inmediata y de liberación prolongada que reducen el tiempo de inactividad en pacientes con fluctuaciones motoras (Hauser *et al.*, 2013). El gel intestinal DUOPA carbidopa-levodopa se administra a través de un tubo de gastrostomía en el yeyuno, utilizando una bomba, y puede tener un efecto notable en la reducción del tiempo "apagado" (Olanow *et al.*, 2014).

¿La levodopa altera el curso de la enfermedad subyacente o simplemente modifica los síntomas? Si bien la respuesta a esta pregunta no es del todo cierta, un ensayo aleatorizado ha proporcionado evidencia de que la levodopa no tiene un efecto adverso en el curso de la enfermedad subyacente, pero también ha confirmado que las dosis altas de levodopa están asociadas con la aparición temprana de discinesias. La mayoría de los médicos han adoptado un enfoque pragmático, el uso de levodopa sólo cuando los síntomas de la PD causan deterioro funcional y otros tratamientos son inadecuados o no son bien tolerados.

Un efecto adverso frecuente y preocupante es la aparición de alucinaciones y confusión, especialmente en pacientes de edad avanzada o en pacientes con disfunción cognitiva preexistente. Los agentes antipsicóticos convencionales, como las fenotiazinas, son eficaces contra la psicosis inducida por levodopa, pero pueden causar un marcado empeoramiento del parkinsonismo, probablemente a través de acciones en el receptor D_2 DA, y no deben usarse en la PD. Un enfoque alternativo ha sido usar agentes antipsicóticos "atípicos" (véase el capítulo 16). Los dos medicamentos que son más eficaces y mejor tolerados en pacientes con PD avanzada son la clozapina y la quetiapina. Ambos medicamentos, y otros en la clase, se asocian con un aumento en la tasa de muerte debido a accidentes cerebrovasculares y otras causas cuando se usan en ancianos. Este riesgo debe sopesarse cuidadosamente contra los riesgos creados por las alucinaciones y la psicosis.

La levodopa (y los agonistas DA, descritos en la siguiente sección) también pueden conducir al desarrollo de "trastornos del control de los impulsos" (Weintraub *et al.*, 2015). Éstos incluyen comportamientos compulsivos, juego e hipersexualidad y pueden ser destructivos socialmente. La PD también parece estar asociada a un mayor riesgo de suicidio, pero no está claro si esto se relaciona con la enfermedad o con un tratamiento específico. La vigilancia de los signos de depresión y suicidio debe practicarse en todos los pacientes con PD.

La administración de levodopa con inhibidores no específicos de la MAO acentúa las acciones de la levodopa y puede precipitar crisis hipertensivas e hiperpirexia que ponen en peligro la vida; los inhibidores no específicos de la MAO siempre deben suspenderse al menos 14 días antes de administrar levodopa (tenga en cuenta que esta prohibición no incluye los inhibidores específicos del subtipo MAO-B, selegilina y rasagilina). La retirada abrupta de levodopa u otros medicamentos dopaminérgicos puede precipitar el *síndrome neuroléptico maligno* de confusión, rigidez e hipertermia, un efecto adverso potencialmente letal.

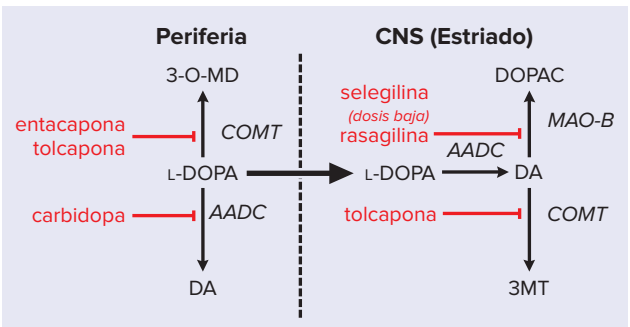


Figura 18-5 ***Preservación farmacológica de levodopa (L-dopa) y DA estriatal.*** El principal sitio de acción de los inhibidores de COMT (p. ej., tolcapona y entacapona) está en la circulación periférica. Bloquean la *O*-metilación de L-dopa y aumentan la fracción disponible del fármaco para su administración al cerebro. La tolcapona también tiene efectos en el sistema nervioso central. Los inhibidores de la MAO-B, tales como la selegilina y la rasagilina en bajas dosis, actuarán dentro del CNS para reducir la desaminación oxidativa de la DA, mejorando así las reservas vesiculares.

Agonistas del receptor de dopamina

Los agonistas del receptor de DA tienen duraciones de acción sustancialmente más largas que las de la levodopa en uso clínico; a menudo se usan en el manejo de las fluctuaciones relacionadas con la dosis en el estado motor y pueden ser útiles para prevenir las complicaciones motoras (Parkinson Study Group, 2000). Se ha propuesto que los agonistas del receptor DA tienen el potencial de modificar el curso de la PD al reducir la liberación endógena de DA, así como la necesidad de levodopa exógena, reduciendo así la formación de radicales libres.

Dos agonistas del receptor DA administrados por vía oral se usan comúnmente para el tratamiento de la PD: *ropinirol* y *pramipexol*. Ambos se absorben bien por vía oral y tienen acciones terapéuticas similares. También hay una formulación transdérmica del agonista DA *rotigotina* disponible. El ropinirol y el pramipexol tienen actividad selectiva en los sitios de clase D2 (específicamente en los receptores D_2 y D_3). La rotigotina actúa en los sitios D2 y también tiene actividad en los sitios de la clase D1. Al igual que la levodopa, estos agonistas DA pueden aliviar los síntomas clínicos de la PD. La duración de la acción de los agonistas DA (8-24 h) a menudo es más larga que la de la levodopa (6-8 h), y son particularmen-

te efectivos en el tratamiento de pacientes que han desarrollado fenómenos de activo/inactivo. Tanto el ropinirol como el pramipexol también están disponibles en formulaciones de liberación sostenida una vez al día, que son más convenientes y pueden reducir los efectos adversos relacionados con la dosificación intermitente. El suministro transdérmico de rotigotina produce niveles estables de fármaco en plasma durante 24 h.

El pramipexol, el ropinirol y la rotigotina pueden producir alucinosis o confusión, similar a la observada con la levodopa, y pueden causar náuseas e hipotensión ortostática. Deben iniciarse a dosis bajas y valorarse lentamente para minimizar estos efectos. Los agonistas DA, así como la levodopa, están asociados también con fatiga y somnolencia. Los pacientes deben ser advertidos sobre la posibilidad de somnolencia, especialmente al conducir. Muchos médicos prefieren un agonista DA como terapia inicial en pacientes más jóvenes para reducir la aparición de complicaciones motoras. En pacientes mayores o con comorbilidad sustancial, la levodopa/carbidopa generalmente se tolera mejor.

Apomorfina. La apomorfina es un agonista dopaminérgico que puede administrarse por inyección subcutánea. Tiene una gran afinidad por los receptores D_4; afinidad moderada para los receptores D_2, D_3, D_5 y adrenérgicos α_{1D}, α_{2B} y α_{2C}; y baja afinidad por los receptores D_1. La apomorfina está aprobada por la FDA como una "terapia de rescate" para el tratamiento intermitente agudo de episodios "inactivos" en pacientes con una respuesta fluctuante a la terapia dopaminérgica.

La apomorfina tiene los mismos efectos secundarios que los agonistas orales DA. La apomorfina es altamente emética y requiere terapia antiemética antes y después del tratamiento. La trimetobenzamida oral, a una dosis de 300 mg, tres veces al día, se debe iniciar tres días antes de la dosis inicial de apomorfina y continuar al menos durante los primeros dos meses de la terapia. Se produjo hipotensión profunda y pérdida de conciencia cuando se administró apomorfina con ondansetrón; por tanto, el uso concomitante de apomorfina con fármacos antieméticos de la clase de antagonistas de $5HT_3$ está contraindicado. Otros efectos secundarios potencialmente graves de la apomorfina incluyen la prolongación del intervalo QT, las reacciones en el sitio de inyección y el desarrollo de un patrón de abuso caracterizado por una dosificación cada vez más frecuente que conduce a alucinaciones, discinesia y comportamiento anormal.

Debido a estos posibles efectos adversos, el uso de apomorfina es apropiado sólo cuando otras medidas, como las de los agonistas DA orales o los inhibidores de COMT, no logran controlar los episodios inactivos. La terapia con apomorfina debe iniciarse con una dosis de prueba de 2 mg en un entorno donde el paciente pueda ser vigilado cuidadosamente. Si se tolera, puede aumentar su concentración lentamente hasta una dosis máxima de 6 mg. Para un control efectivo de los síntomas, los pacientes pueden requerir tres o más inyecciones diarias.

Inhibidores de catecol-O-metiltransferasa

La levodopa administrada por vía oral se convierte en gran medida por AADC en DA (véase figura 18-5), lo que causa náuseas e hipotensión. La adición de un inhibidor de AADC como carbidopa reduce la formación de DA, pero aumenta la fracción de levodopa metilada por COMT. Los inhibidores de COMT bloquean esta conversión periférica de levodopa a 3-*O*-metil DOPA, aumentando tanto el plasma $t_{1/2}$ de levodopa como la fracción de cada dosis que llega al CNS.

Los inhibidores de COMT *tolcapona* y *entacapona* reducen significativamente los síntomas de "desgaste" en pacientes tratados con levodopa/carbidopa (Parkinson Study Group, 1997). Los dos fármacos difieren en sus propiedades farmacocinéticas y efectos adversos. La tolcapona tiene una duración de acción relativamente larga y parece actuar por inhibición de la COMT central y periférica. La entacapona tiene una acción de corta duración (2 h) y principalmente inhibe la COMT periférica. Los efectos adversos comunes de ambos agentes incluyen náuseas, hipotensión ortostática, sueños vívidos, confusión y alucinaciones. Un efecto adverso importante asociado con la tolcapona es la hepatotoxicidad. Se han observado al menos tres casos fatales de falla hepática fulminante en pacientes que toman tolcapona, lo que lleva a la adición de una advertencia en recuadro negro a la etiqueta. La tolcapona debe usarse sólo en pacientes que no han respondido a otras terapias y con la monitorización adecuada de la lesión hepática.

La entacapona no se ha asociado con hepatotoxicidad. Está disponible también en combinaciones de dosis fija con levodopa/carbidopa.

Inhibidores selectivos de MAO-B

Dos isoenzimas de MAO oxidan las catecolaminas: MAO-A y MAO-B. MAO-B es la forma predominante en el cuerpo estriado y es responsable de la mayor parte del metabolismo oxidativo de DA en el cerebro. Los inhibidores selectivos de la MAO-B se usan para el tratamiento de la PD: *selegilina* y *rasagilina*. Estos agentes inactivan selectiva e irreversiblemente la MAO-B. Ambos agentes ejercen modestos efectos beneficiosos sobre los síntomas de la PD. La base de esta eficacia es, presumiblemente, la inhibición de la descomposición de DA en el cuerpo estriado.

Los inhibidores selectivos de MAO-B no inhiben sustancialmente el metabolismo periférico de las catecolaminas y pueden tomarse de manera segura con levodopa. Estos agentes tampoco presentan el "efecto del queso", la potenciación potencialmente letal de la acción de la catecolamina observada cuando los pacientes con inhibidores de la MAO no específicos ingieren aminas simpaticomiméticas que actúan indirectamente, como la tiramina que se encuentra en ciertos quesos y el vino.

En general, la selegilina es bien tolerada en pacientes más jóvenes para el tratamiento sintomático de la EP temprana o leve. En pacientes con EP más avanzada o deterioro cognitivo subyacente, la selegilina puede acentuar los efectos adversos motores y cognitivos del tratamiento con levodopa. Los metabolitos de la selegilina incluyen la anfetamina y la metanfetamina, que pueden causar ansiedad, insomnio y otros síntomas adversos. La selegilina está disponible en una tableta que se desintegra por vía oral, así como un parche transdérmico. Ambas rutas de administración tienen la intención de reducir el metabolismo hepático de primer paso y limitar la formación de los metabolitos de anfetamina.

A diferencia de la selegilina, la rasagilina no da lugar a metabolitos de anfetaminas indeseables. La monoterapia con rasagilina es efectiva en la PD temprana. La terapia adyuvante con rasagilina reduce significativamente los síntomas de desgaste relacionados con la levodopa en la PD avanzada (Olanow *et al.,* 2008). Aunque los inhibidores selectivos de la MAO-B son generalmente bien tolerados, las interacciones con los medicamentos pueden ser problemáticas. De forma similar a los inhibidores de MAO no específicos, la selegilina puede conducir al desarrollo de estupor, rigidez, agitación e hipertermia cuando se administra con la meperidina analgésica. Aunque la mecánica de esta interacción es incierta, la selegilina o la rasagilina no deben administrarse en combinación con meperidina. El tramadol, la metadona, el propoxifeno dextrometorfano, la hierba de San Juan y la ciclobenzaprina también están contraindicados con los inhibidores de la MAO-B. Aunque se ha informado del desarrollo del *síndrome de serotonina* con la administración concomitante de inhibidores de la MAO-B y antidepresivos (inhibidores de la recaptación de tricíclicos o serotonina), esto parece ser poco frecuente, y muchos pacientes se tratan con esta combinación sin dificultad. Si se lleva a cabo un tratamiento concurrente con inhibidores de la MAO-B y antidepresivos, se recomienda una estrecha vigilancia y el uso de dosis bajas del antidepresivo (Panisset *et al.,* 2014).

Antagonistas del receptor muscarínico

Los fármacos antimuscarínicos actualmente utilizados en el tratamiento de la PD incluyen *trihexifenidilo* y *mesilato de benzotropina*, así como el *hidrocloruro de difenhidramina* antihistamínico, que también interactúa con los receptores muscarínicos centrales. La base biológica para las acciones terapéuticas de los antagonistas muscarínicos no se entiende completamente. Pueden actuar dentro del neoestriado a través de los receptores que por lo regular median la respuesta a la inervación colinérgica intrínseca de esta estructura, que surge principalmente de las interneuronas estriatales colinérgicas.

Estos medicamentos tienen una actividad antiparkinsoniana relativamente modesta y se usan sólo en el tratamiento de la EP temprana o como un complemento de la terapia dopamimética. Los efectos adversos son el resultado de sus propiedades anticolinérgicas. Los más problemáticos son la sedación y la confusión mental. Todos los fármacos anticolinérgicos deben usarse con precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho (véase el cap. 69) y, en general, los anticolinérgicos no son bien tolerados en los ancianos. La farmacología y los mecanismos de señalización de los receptores muscarínicos están ampliamente abordados en el capítulo 9.

Amantadina

La amantadina, un agente antiviral usado para la profilaxis y el tratamiento de la influenza A (véase capítulo 62), tiene actividad antiparkinsoniana. La amantadina parece alterar la liberación de DA en el cuerpo estriado, tiene propiedades anticolinérgicas y bloquea los receptores de glutamato NMDA. Se usa como terapia inicial de PD leve. También puede ser útil como un complemento en pacientes con levodopa que tienen fluctuaciones relacionadas con la dosis y discinesias. La amantadina se administra generalmente a una dosis de 100 mg, dos veces al día, y es bien tolerada. Los efectos secundarios como mareos, letargo, efectos anticolinérgicos y trastornos del sueño, así como náuseas y vómitos, son leves y reversibles.

Resumen clínico

El tratamiento farmacológico de la PD debe adaptarse al paciente individual (Connolly y Lang, 2014). La farmacoterapia no es obligatoria en la PD temprana; muchos pacientes pueden ser manejados por un tiempo con intervenciones de ejercicio y estilo de vida. Para los pacientes con síntomas leves, los inhibidores de la MAO-B, la amantadina o (en pacientes más jóvenes) los anticolinérgicos son opciones razonables. En la mayoría de los pacientes se requiere, con el tiempo, el tratamiento con un fármaco dopaminérgico, ya sea levodopa o un agonista DA. Muchos médicos prefieren un agonista DA como tratamiento inicial en pacientes más jóvenes en un esfuerzo por reducir la aparición de complicaciones motoras, aunque la evidencia que respalda esta práctica no es concluyente. En pacientes mayores o con una comorbilidad importante, la levodopa/carbidopa generalmente se tolera mejor.

Enfermedad de Alzheimer

Descripción clínica

La región del cerebro más vulnerable a la disfunción neuronal y la pérdida de células en la AD es el lóbulo temporal medial, que incluye la corteza entorrinal y el hipocampo. Las proteínas que se acumulan en la AD son Aβ y tau (Giacobini y Gold, 2013). La AD tiene tres etapas principales:

1. Una etapa "preclínica" durante la cual comienza la acumulación de Aβ y tau, antes de que aparezcan los síntomas.
2. Una etapa de MCI con pérdida de memoria episódica (preguntas repetidas, elementos extraviados, etc.) que no es lo suficientemente grave como para afectar la función diaria.
3. Una etapa de demencia con pérdida progresiva de habilidades funcionales.

La muerte generalmente se produce dentro de los 6 a 12 años del inicio, la mayoría de las veces a partir de una complicación de la inmovilidad, como neumonía o embolia pulmonar.

Diagnóstico

La enfermedad de Alzheimer sigue siendo un diagnóstico clínico, basado en la presencia de deterioro de la memoria y otras deficiencias cognitivas que son insidiosas, progresivas y no bien explicadas por otro trastorno. En los últimos años, ha habido un progreso constante hacia la inclusión de biomarcadores en los criterios de diagnóstico. Esto incluye tanto *biomarcadores de fluidos*, como cambios en Aβ y tau en el líquido cefalorraquídeo, y *biomarcadores de imágenes,* como la atrofia del hipocampo en la resonancia magnética estructural y el hipometabolismo cortical en la PET con fluorodesoxiglucosa. Uno de los avances más emocionantes es la capacidad de detectar, utilizando exploraciones PET de amiloide, la deposición de Aβ en pacientes. Tres agentes, *florbetapir*, *flutemetamol* y *florbetaben*, están aprobados por la FDA para determinar si los individuos con deterioro cognitivo tienen deposición de Aβ, lo que sugeriría AD como posible etiología. Agentes similares para la formación de imágenes PET de la deposición tau se encuentran actualmente en desarrollo.

Genética

Se han identificado mutaciones en tres genes como causas de la aparición temprana de AD autosómica dominante: *APP*, que codifica la proteína precursora Aβ, y *PSEN1* y *PSEN2*, que codifican la presenilina 1 y 2, respectivamente. Los tres genes están involucrados en la producción de péptidos Aβ. La Aβ se genera por escisión proteolítica secuencial de APP mediante dos enzimas, β-secretasa y γ-secretasa; las presenilinas forman el núcleo catalítico de la γ-secretasa. La evidencia genética, combinada con el hecho de que Aβ se acumula en el cerebro en forma de oligómeros solubles y placas amiloides y es tóxica cuando se aplica a las neuronas, forma la base de la hipótesis amiloide de la patogénesis de la AD. Se han identificado muchos genes que tienen alelos que aumentan el riesgo de AD. Por mucho, el más importante de éstos es apo*E*, que codifica la proteína transportadora de lípidos APOE. Las personas que heredan el alelo ε4 de *APOE* tienen un riesgo tres veces mayor de desarrollar AD. Si bien estas personas representan menos de la cuarta parte de la población, constituyen más de la mitad de todos los casos de AD.

Fisiopatología

Las características patológicas de AD son las placas amiloides, que son acumulaciones extracelulares de Aβ, y ovillos neurofibrilares intracelulares compuestas por la proteína tau asociada a los microtúbulos. El desarrollo de placas amiloides ocurre más temprano, y la carga de ovillo se acumula con el tiempo de una manera que se correlaciona más estrechamente con el desarrollo del deterioro cognitivo. En la AD autosómica dominante, la Aβ se acumula debido a mutaciones que causan su sobreproducción. La agregación de Aβ es un evento importante en la patogénesis de la AD. Mientras que las placas consisten en fibrillas altamente ordenadas de Aβ, parece que los oligómeros de Aβ solubles, quizás tan pequeños como los dímeros, son más altamente patogénicos. Tau también se agrega para formar los filamentos helicoidales emparejados que componen los ovillos neurofibrilares. Las modificaciones postraduccionales de tau, que incluyen fosforilación, proteólisis y otros cambios, aumentan la propensión de tau a agregarse. Los mecanismos por los cuales Aβ y tau inducen la disfunción neuronal y la muerte pueden incluir el deterioro directo de la transmisión sináptica y la plasticidad, la excitotoxicidad, el estrés oxidativo y la neuroinflamación.

Neuroquímica

La alteración neuroquímica más llamativa en la AD es una *deficiencia de ACh.* La base anatómica del déficit colinérgico es la atrofia y la degeneración de las neuronas colinérgicas subcorticales. La deficiencia selectiva de ACh en la AD y la observación de que los antagonistas colinérgicos centrales (p. ej., atropina) pueden inducir un estado de confusión similar a la demencia de la AD han dado lugar a la "hipótesis colinérgica" de que una deficiencia de ACh es fundamental en la génesis de los síntomas de AD. La AD, sin embargo, es compleja y también involucra múltiples sistemas de neurotransmisores, incluyendo glutamato, 5HT y neuropéptidos, y hay destrucción no sólo de neuronas colinérgicas sino también de los blancos corticales e hipocampales que reciben entrada colinérgica.

Tratamiento

En la actualidad, no hay ninguna terapia disponible modificadora de la enfermedad para la AD; el tratamiento actual está dirigido a aliviar los síntomas (Roberson y Mucke, 2006; Selkoe, 2013).

Tratamiento de los síntomas cognitivos

El aumento de la transmisión colinérgica es actualmente el pilar del tratamiento de la AD. Tres medicamentos, *donepezilo*, *rivastigmina* y *galantamina*, se usan ampliamente para este propósito (tabla 18-1). Los tres son antagonistas reversibles de colinesterasas (véase capítulo 10). Los inhibidores de la colinesterasa son la terapia habitual de primera línea para el tratamiento sintomático de las alteraciones cognitivas en la AD leve o moderada. También se usan ampliamente para tratar otras enfermedades neurodegenerativas con déficits colinérgicos, incluida la demencia con cuerpos de Lewy y la demencia vascular. Su efecto es generalmente modesto, por lo general no produce una mejoría notable en los síntomas, sino más bien un retraso de 6 a 12 meses en la progresión, después de lo cual se reanuda el deterioro clínico. Los medicamentos generalmente son bien tolerados, y los efectos secundarios más comunes son malestar gastrointestinal, calambres musculares y sueños anómalos. Deben usarse con precaución en pacientes con bradicardia o síncope.

Memantina. La memantina es un antagonista no competitivo del receptor de glutamato tipo NMDA. Se usa como un complemento o una alternativa a los inhibidores de la colinesterasa en la AD, generalmente en etapas posteriores de demencia, ya que hay menos evidencia de su eficacia en una fase temprana. La memantina retrasa el deterioro clínico en pacientes con demencia por AD de moderada a grave. Los efectos adversos de la memantina incluyen cefalea leve o mareos. El medicamento se excreta por los riñones y la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal grave.

Tratamiento de los síntomas conductuales

Además del deterioro cognitivo, los síntomas conductuales y psiquiátricos en la demencia (BPSD, *behavioral and psychiatric symptoms in dementia*) son comunes, particularmente en etapas intermedias de la enfermedad. Estos síntomas incluyen irritabilidad y agitación, paranoia y pensamiento delirante, vagabundeo, ansiedad y depresión. El tratamiento puede ser difícil, y las propuestas no farmacológicas deben ser generalmente de primera línea.

Una variedad de opciones farmacológicas también se encuentra disponible. Tanto los inhibidores de la colinesterasa como la memantina reducen algunos BPSD. Sin embargo, sus efectos son modestos y no tratan algunos de los síntomas más molestos, como la agitación. El *citalopram*, un ISRS (véase capítulo 15), mostró eficacia para la agitación en un ensayo clínico aleatorio. Los antipsicóticos atípicos, como la risperidona, la olanzapina y la quetiapina (véase capítulo 16) son incluso más eficaces para la agitación y la psicosis en la AD, pero su uso a menudo está limitado debido a los efectos adversos, como parkinsonismo, sedación y caídas. Además, el uso de antipsicóticos atípicos en pacientes ancianos con psi-

TABLA 18-1 Inhibidores de la colinesterasa empleados para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer

	DONEPEZILO	RIVASTIGMINA	GALANTAMINA
Enzimas inhibidasa[a]	AChE	AChE, BuChE	AChE
Mecanismo	No competitivo	No competitivo	Competitivo
Mantenimiento típico de la dosis[b]	10 mg una vez al día	9.5 mg/24 h (transdermal) 3-6 mg dos veces al día (oral)	8-12 mg dos veces al día (liberación inmediata) 16-24 mg/d (liberación prolongada)
Indicaciones aprobadas de la FDA	AD leve-grave	AD leve-moderada PDD leve-moderada	AD leve-moderada
Metabolismo[c]	CYP2D6, CYP3A4	Esterasas	CYP2D6, CYP3A4

[a] La AChE es la colinesterasa más importante en el cerebro; la BuChE es una colinesterasa hepática y sérica que está regulada positivamente en el cerebro con AD.
[b] Las dosis iniciales típicas son la mitad de la dosis de mantenimiento y se administran durante el primer mes de tratamiento.
[c] Los fármacos metabolizados por CYP2D6 y CYP3A4 están sujetos a niveles séricos aumentados cuando se administran junto con medicamentos que se sabe que inhiben estas enzimas, como el ketoconazol y la paroxetina.

cosis relacionada con la demencia se ha asociado con un mayor riesgo de accidente cerebrovascular y mortalidad general, lo que lleva a una advertencia en recuadro negro de la FDA (Schneider *et al.*, 2005). Las benzodiacepinas (véase capítulo 15) se pueden usar para el control ocasional de la agitación aguda, pero no se recomiendan para la administración a largo plazo debido a sus efectos adversos sobre la cognición y otros riesgos en la población de edad avanzada. El haloperidol antipsicótico típico (véase el capítulo 16) puede ser útil para la agresión, pero la sedación y los síntomas extrapiramidales limitan su uso al control de los episodios agudos.

Resumen clínico

El típico paciente con AD que se presenta en etapas tempranas de la enfermedad probablemente deba ser tratado con un inhibidor de la colinesterasa. Se debe aconsejar a los pacientes y las familias que un objetivo realista de la terapia es producir un alivio temporal de la progresión, o al menos, una reducción en la tasa de disminución, en lugar de la recuperación a largo plazo de la cognición. A medida que la enfermedad avanza, se puede agregar memantina al régimen. Los síntomas del comportamiento a menudo se tratan con un antidepresivo serotoninérgico o, si son lo suficientemente graves como para justificar el riesgo de una mortalidad más alta, un antipsicótico atípico. La eliminación de los fármacos, que pueden agravar el deterioro cognitivo, del régimen del paciente, en particular los anticolinérgicos, las benzodiacepinas y otros sedantes/hipnóticos, es otro aspecto importante de la farmacoterapia de la AD.

Enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es un trastorno hereditario dominante que se caracteriza por el inicio gradual de la descoordinación motora y el deterioro cognitivo en la mitad de la vida (Bates *et al.*, 2015). Los síntomas se desarrollan de manera insidiosa, como un trastorno del movimiento que se manifiesta por movimientos breves de las extremidades, el tronco, la cara y el cuello (corea), como cambios de personalidad, o ambos. La falta de coordinación del motor fino y el deterioro de los movimientos oculares rápidos son características tempranas. A medida que progresa el trastorno, los movimientos involuntarios se vuelven más intensos, se desarrolla disartria y disfagia, y se altera el equilibrio. El trastorno cognitivo se manifiesta primero como la lentitud del procesamiento mental y la dificultad para organizar tareas complejas. La memoria se ve dañada, pero las personas afectadas rara vez pierden el recuerdo de la familia, los amigos y la situación inmediata. Tales personas a menudo se vuelven irritables, ansiosas y deprimidas. El resultado de la HD es invariablemente fatal; en el transcurso de 15-30 años, la persona afectada queda totalmente imposibilitada e incapaz de comunicarse, lo que requiere atención a tiempo completo; la muerte se produce por las complicaciones de la inmovilidad.

Patología y fisiopatología

La enfermedad de Huntington se caracteriza por una pérdida neuronal prominente en el núcleo estriado (caudado/putamen) del cerebro. La atrofia de estas estructuras procede de manera ordenada, primero afectando a la cola del núcleo caudado y luego avanzando anteriormente desde el mediodorsal al VL. Otras áreas del cerebro también se ven afectadas. Las interneuronas y las terminales aferentes se libran en gran medida, mientras que las neuronas de proyección estriatal (las neuronas espinosas medianas) se ven gravemente afectadas. Esto conduce a grandes disminuciones en las concentraciones estriatales de GABA, mientras que las concentraciones de somatostatina y DA están relativamente conservadas.

La vulnerabilidad selectiva también parece ser la base del desarrollo de la corea. En la mayoría de los casos de inicio en adultos, las neuronas espinosas medianas que se proyectan al GPi y la SNpr (la vía indirecta) parecen verse afectadas antes que las que se proyectan al GPe (la vía directa; véase figura 18-2). *El deterioro desproporcionado de la vía indirecta aumenta el impulso excitatorio hacia la neocorteza, produciendo movimientos coreiformes involuntarios* (figura 18-6). En algunos individuos, la característica clínica predominante es la rigidez en lugar de la corea; esto es especialmente común en casos de inicio juvenil. Aquí, las neuronas estriatales que dan lugar tanto a las vías directas como a las indirectas se deterioran en un grado comparable.

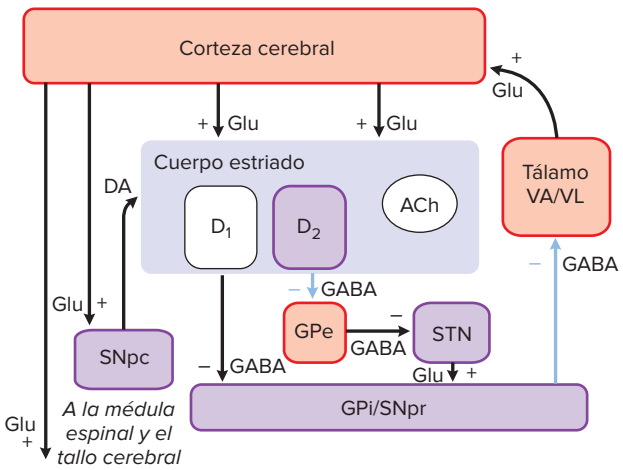


Figura 18-6 ***Los ganglios basales en la enfermedad de Huntington.*** La HD se caracteriza por la pérdida de neuronas del cuerpo estriado. Las neuronas que se proyectan desde el estriado al GPe y forman la vía indirecta se ven afectadas antes en el curso de la enfermedad que aquellas que se proyectan hacia el GPi. Esto conduce a una pérdida de inhibición del GPe. La actividad incrementada en esta estructura, a su vez, inhibe el STN, la SNpr y el GPi, dando como resultado una pérdida de inhibición del tálamo VA/VL y un aumento del impulso excitatorio talamocortical. Las estructuras en morado tienen actividad reducida en la HD, mientras que las estructuras en rojo tienen actividad incrementada. Las líneas azules claras indican rutas principales de actividad reducida. (Consulte la lista de abreviaturas para ver las definiciones de las abreviaturas anatómicas).

Genética

La enfermedad de Huntington es un trastorno autosómico dominante con penetración casi completa. La edad promedio de inicio es de entre 35 y 45 años, pero el rango varía desde los 2 hasta los 80 años. Aunque la enfermedad se hereda por igual de la madre y el padre, más del 80% de los que desarrollan síntomas antes de los 20 años heredan el defecto del padre. Los homocigotos conocidos para HD muestran características clínicas idénticas al heterocigoto típico de HD, lo que indica que el cromosoma no afectado no atenúa la sintomatología de la enfermedad.

Una región cerca del extremo del brazo corto del cromosoma 4 contiene una repetición trinucleótida polimórfica $(CAG)_n$ que se expande significativamente en todos los individuos con la HD. La expansión de esta repetición de trinucleótidos es la alteración genética responsable de la HD. El rango de repetición de CAG en individuos normales está entre 9 y 34 tripletes, con una mediana de repetición en cromosomas normales de 19. La longitud de repetición en HD varía de 40 a más de 100. La repetición de la longitud se correlaciona inversamente con la edad de aparición de HD. Cuanto más joven es la edad de inicio, mayor es la probabilidad de un gran número de repeticiones. Se desconoce el mecanismo por el cual la repetición de trinucleótidos expandida conduce a las características clínicas y patológicas de la HD. La mutación de la HD se encuentra dentro de un gen grande (10 kb) denominado *HTT* (antes conocida como *IT15*) que codifica *huntingtina*, una proteína de aproximadamente 348 000 Da. La repetición de trinucleótidos, que codifica el aminoácido glutamina, se produce en el extremo 5′ de HTT. La huntingtina no se parece a ninguna otra proteína conocida.

Tratamiento

Tratamiento sintomático

Ninguno de los medicamentos actualmente disponibles ralentiza la progresión de la enfermedad (Ross *et al.*, 2014).

La *tetrabenazina* se usa para el tratamiento de la corea asociada a la HD. La tetrabenazina y el fármaco asociado, reserpina, son inhibidores de VMAT2 y causan la depleción presináptica de las catecolaminas. La tetrabenazina es un inhibidor reversible; la inhibición por reserpina es irreversible y puede conducir a efectos duraderos. Ambos fármacos pueden causar hipotensión y depresión con tendencias suicidas; la menor duración del efecto de la tetrabenazina simplifica el tratamiento clínico. La dosis inicial recomendada de tetrabenazina es de 12.5 mg al día. La mayoría de los pacientes pueden tratarse con dosis de 50 mg al día o menos; sin embargo, la tetrabenazina es ampliamente metabolizada por CYP2D6. El genotipado para CYP2D6 puede ser necesario para optimizar el tratamiento y se recomienda para pacientes que requieren más de 50 mg al día. Como podría esperarse con un medicamento que agota las reservas de DA, la tetrabenazina también puede causar parkinsonismo. La tetrabenazina deuterada recientemente aprobada, *deutetrabenazina*, aprovecha los enlaces más fuertes que el deuterio forma con el carbono (el efecto cinético-isotópico). Los dehidrometabolitos deuterados activos son inhibidores de VMAT2 con vidas medias más largas que los productos correspondientes del metabolismo de tetrabenazina. La deutetrabenazina tiene usos terapéuticos y un perfil de efectos adversos similar a los de la tetrabenazina.

El tratamiento sintomático es necesario para los pacientes que están deprimidos, irritables, paranoicos, excesivamente ansiosos o psicóticos. La depresión puede tratarse con eficacia con medicamentos antidepresivos estándar con la advertencia de que los fármacos con importantes perfiles anticolinérgicos pueden exacerbar la corea. La fluoxetina (véase capítulo 15) es un tratamiento efectivo tanto para la depresión como para la irritabilidad que se manifiesta en la HD sintomática. También se ha encontrado que la carbamazepina (véase capítulo 17) es efectiva para la depresión. La paranoia, los estados delirantes y la psicosis se tratan con fármacos antipsicóticos, generalmente en dosis menores que las utilizadas en los trastornos psiquiátricos primarios (véase capítulo 16). Estos agentes también reducen la función cognitiva y perjudican la movilidad, por lo que deben usarse en las dosis más bajas posibles y deben suspenderse cuando se resuelvan los síntomas psiquiátricos. En individuos con HD predominantemente rígida, la clozapina, la quetiapina (véase capítulo 16) o la carbamazepina pueden ser más efectivas para el tratamiento de la paranoia y la psicosis.

Muchos pacientes con HD exhiben un empeoramiento de los movimientos involuntarios como resultado de la ansiedad o el estrés. En estas situaciones, el uso juicioso de benzodiacepinas sedantes o ansiolíticas puede ser útil. En los casos de inicio juvenil donde predomina la rigidez en lugar de la corea, los agonistas DA han tenido éxito variable en la mejora de la rigidez. Estas personas también desarrollan ocasionalmente mioclonías y convulsiones que pueden ser sensibles al clonazepam, valproato y otros anticonvulsivos (véase capítulo 17).

Esclerosis lateral amiotrófica

La esclerosis lateral amiotrófica (ALS o enfermedad de Lou Gehrig) es un trastorno de las neuronas motoras del asta ventral de la médula espinal (neuronas motoras inferiores) y las neuronas corticales que proporcionan su entrada aferente (neuronas motoras superiores) (Gordon, 2013). El trastorno se caracteriza por una debilidad rápidamente progresiva, atrofia muscular y fasciculaciones, espasticidad, disartria, disfagia y compromiso respiratorio. Muchos pacientes con ALS presentan cambios de comportamiento y disfunción cognitiva, y existe una superposición clínica, genética y neuropatológica entre la ALS y los trastornos del espectro de la demencia frontotemporal. La ALS es generalmente progresiva y fatal. La mayoría de los pacientes mueren por compromiso respiratorio y neumonía después de 2-3 años, aunque algunos sobreviven durante muchos años.

Etiología

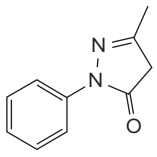
Alrededor de 10% de los casos de ALS son familiares (FALS), generalmente con un patrón de herencia autosómico dominante. La causa genética más común es una expansión de repetición de hexanucleótidos en *C9ORF72*, que es responsable de hasta 40% de FALS y alrededor de 5% de casos esporádicos (Rohrer *et al.*, 2015). Otro 10% de los casos de FALS se deben a mutaciones en Cu/Zn SOD1. Las mutaciones en el gen *TARDBP* que codifica TDP-43 y en el gen *FUS/TLS* se han identificado como causas de FALS. Tanto TDP-43 como FUS/TLS se unen al ADN y al ARN y regulan la transcripción y el corte y empalme alternativo. Alrededor de 90% de los casos de ALS son esporádicos. De estos, algunos son causados por mutaciones *de novo* en *C9ORF72* (hasta 7%), *SOD1*, *TDP-43*, *FUS/TLS* u otros genes, pero para la mayoría de los casos esporádicos, la etiología sigue sin estar clara. La fisiopatología subyacente sigue bajo investigación, incluidos los roles del procesamiento anormal del ARN, la excitotoxicidad del glutamato, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial.

Tratamientos

Riluzol

El riluzol (2-amino-6-[trifluorometoxi] benzotiazol) es un agente con acciones complejas en el sistema nervioso. El riluzol se absorbe por vía oral y está muy unido a las proteínas. Su metabolismo es extenso en el hígado por hidroxilación y glucuronidación mediadas por CYP. Su $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 h. Los estudios *in vitro* mostraron que el riluzol tiene efectos presinápticos y postsinápticos. No sólo inhibe la liberación de glutamato, sino que también bloquea los receptores postsinápticos de glutamato tipo NMDA y kainato e inhibe los canales de Na^+ dependientes de voltaje. La dosis recomendada es de 50 mg dos veces al día, tomada una hora antes o dos horas después de una comida. El riluzol generalmente es bien tolerado, aunque puede causar náuseas o diarrea. En raras ocasiones, el riluzol puede producir daño hepático con elevaciones de las transaminasas séricas, y se recomienda la monitorización periódica de éstos. Los metaanálisis de los ensayos clínicos disponibles indicaron que el riluzol extiende la supervivencia en 2-3 meses. Aunque la magnitud del efecto del riluzol en la ALS es pequeña, representa un hito terapéutico significativo en el tratamiento de una enfermedad refractaria a todos los tratamientos previos (Miller *et al.*, 2007).

Edaravona



EDARAVONA

La edaravona fue aprobada por la FDA en 2017 para el tratamiento de ALS, el primer fármaco nuevo aprobado para esta indicación desde 1995. Es una pequeña molécula con propiedades de eliminación de radicales libres que pueden reducir el estrés oxidativo, aunque se desconoce el mecanismo exacto de acción. La edaravona se ha estado usando en Japón para los accidentes cerebrovasculares agudos desde 2001 y fue aprobado por la FDA para la ALS bajo una designación de medicamento huérfano. Un estudio de fase 3 no mostró ningún beneficio, pero después, un subgrupo de análisis posteriores sugirió un efecto en la ALS temprana, un ensayo posterior que incluyó sólo pacientes en etapa temprana mostró una disminución funcional más pequeña durante seis meses en pacientes

tratados con edaravona. Se administra por vía intravenosa, con la primera ronda diaria durante 14 días, seguida de un receso de 14 días, luego en ciclos posteriores, 10 de cada 14 días seguidos de 14 días de receso. El fármaco se metaboliza a glucurónido y sulfato y se excreta principalmente en la orina como glucurónido, produciendo una $t_{1/2}$ terminal de 4.5-6 h. En dosis clínicas, no se espera que la edaravona inhiba los principales CYP, UGT o los transportadores de fármacos ni induzca los CYP 1A2, 2B6 o 3A4; los inhibidores de estas enzimas tampoco deben tener efectos sustanciales sobre la farmacocinética de la edaravona. La infusión contiene bisulfito de sodio, que puede causar reacciones de hipersensibilidad. Otros efectos adversos incluyen hematomas, trastornos de la marcha y dolor de cabeza.

Terapia sintomática de ALS: espasticidad

La espasticidad es un componente importante de las características clínicas de la ALS y la característica más adecuada para las formas actuales de tratamiento. La espasticidad se define como un aumento en el tono muscular que se caracteriza por una resistencia inicial al movimiento pasivo de una articulación, seguida de una relajación repentina (el llamado fenómeno de la navaja apretada). La espasticidad resulta de la pérdida de entradas descendentes a las neuronas motoras espinales, y el carácter de la espasticidad depende de qué vías del sistema nervioso se vean afectadas.

Baclofeno

El mejor agente para el tratamiento sintomático de la espasticidad en la ALS es el baclofeno, un agonista del receptor $GABA_B$ (véase la figura 14-10). Se recomiendan dosis iniciales de 5 a 10 mg/día, que pueden aumentarse hasta 200 mg/d, si es necesario. Alternativamente, el baclofeno puede administrarse en forma directa en el espacio alrededor de la médula espinal utilizando una bomba implantada quirúrgicamente y un catéter intratecal. Este acceso minimiza los efectos adversos del medicamento, en especial la sedación, pero implica el riesgo de una depresión del CNS potencialmente mortal.

Tizanidina

La tizanidina es un agonista de los receptores adrenérgicos α_2 en el CNS. Reduce la espasticidad muscular, probablemente aumentando la inhibición presináptica de las neuronas motoras. La tizanidina se usa principalmente en el tratamiento del espasmo en la esclerosis múltiple o después del accidente cerebrovascular, pero también puede ser efectiva en pacientes con ALS. El tratamiento debe iniciarse con una dosis baja de 2-4 mg a la hora de acostarse y se debe aumentar gradualmente. La somnolencia, la astenia y los mareos pueden limitar la dosis que se puede administrar.

Otros agentes

Las benzodiacepinas (véase capítulo 19), como el *clonazepam*, son agentes antiespasmódicos efectivos, pero pueden contribuir a la depresión respiratoria en pacientes con ALS avanzada.

El *dantroleno*, aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del espasmo muscular, *no se usa* en la ALS porque puede exacerbar la debilidad muscular. El dantroleno actúa directamente sobre las fibras del músculo esquelético, lo que afecta la liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico. Es efectivo en el tratamiento de la espasticidad asociada con un accidente cerebrovascular o una lesión de la médula espinal y en el tratamiento de la hipertermia maligna (véase capítulo 11). El dantroleno puede causar hepatotoxicidad, por lo que es importante controlar las enzimas asociadas al hígado antes y durante la terapia con el medicamento.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *medicamentos para enfermedades neurodegenerativas*

Fármacos	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Anti-Parkinson: L-DOPA (precursor DA); Carbidopa (inhibe AADC, reduce la conversión periférica de L-DOPA a DA)		
Carbidopa/levodopa	• La terapia sintomática más efectiva para la PD	• La ventana terapéutica se estrecha después de varios años de tratamiento: desgaste, discinesias, fenómeno activo/inactivo • Disponible en tabletas de liberación inmediata y tabletas desintegradas por vía oral
Liberación continua de carbidopa/levodopa	• Pacientes con PD con fluctuaciones motoras tomando carbidopa/levodopa regular	• Biodisponibilidad para forma de versión inmediata, 75%
Gel intestinal de carbidopa-levodopa (DUOPA)	• Pacientes con PD con fluctuaciones motoras tomando carbidopa/levodopa regular	• Mezcla de cuentas de liberación inmediata y extendida
Carbidopa-levodopa intestinal gel (DUOPA)	• Pacientes con PD con fluctuaciones motoras tomando carbidopa/levodopa regular	• Requiere la colocación de un tubo de gastrostomía con extensión yeyunal • Útil para debilitar los problemas
Anti-Parkinson: agonistas DA (actúan por más tiempo que la L-DOPA, pueden producir psicosis, trastorno del control de los impulsos, somnolencia)		
Ropinirol	• PD • Síndrome de piernas inquietas	• Agonista selectivo de clase de receptor D2 • Disponible en versión inmediata (3 veces al día) y de liberación continua (una vez al día)
Pramipexol	• PD • Síndrome de piernas inquietas	• Agonista selectivo de clase de receptor D2 • Disponible en versión inmediata (3 veces al día) y de liberación continua (una vez al día)
Rotigotina	• PD • Síndrome de piernas inquietas	• Agonista de clase de receptor D1 y D2 • Formulación transdérmica
Apomorfina	• Terapia de rescate para el tratamiento intermitente agudo de episodios inactivos	• Formulación subcutánea • Emetogénico, requiere antiemético concurrente • Contraindicado con antagonistas de $5HT_3$
Anti-Parkinson: Inhibidores COMT (reducen la conversión periférica de levodopa, aumentando la $t^{1}/_{2}$ y la dosis en el CNS)		
Entacapona	• Terapia adjunta de DP administrada con cada dosis de levodopa, para evitar el fenómeno de empeoramiento al final de la dosis	• $t_{1/2}$ corta, inhibe la COMT periférica
Tolcapona	• Terapia adjunta de DP administrada con cada dosis de levodopa, para el debilitamiento	• $t_{½}$ larga, inhibe la COMT central y periférica • Puede ser hepatotóxica; úsela sólo en pacientes que no responden satisfactoriamente a otros tratamientos; controle la función hepática
Carbidopa/levodopa/entacapona	• PD, especialmente para debilitar sólo la levodopa	• Formulación de combinación de dosis fija

Anti-Parkinson: Inhibidores MAO-B (reducen el metabolismo oxidativo de la dopamina en el CNS)		
Rasagilina	• PD, ya sea como monoterapia inicial o complementando a la levodopa	• Añadida para reducir el desgaste[f] • Muchas interacciones de fármacoss • No debe administrarse con meperidina • Cuando se administra con inhibidores de CYP1A2, la C_p de rasagilina puede duplicarse • Riesgo de síndrome serotoninérgico
Selegilina	• PD, como tratamiento adyuvante en pacientes con deterioro de la respuesta a la levodopa	• Genera metabolitos de anfetamina, que pueden causar ansiedad e insomnio • Selectividad de MAO-B perdida en dosis >30-40 mg/d • Muchas interacciones de fármacos • No debe administrarse con meperidina • Riesgo de síndrome serotoninérgico • Disponible en liberación inmediata, tabletas de desintegración oral o parches transdérmicos
Anti-Parkinson: Otros		
Amantadina	• PD temprana y leve • Discinesias inducidas por levodopa • Influenza	• Incierto mecanismo de los efectos antiparkinsonianos • Efectiva contra discinesia
Trihexifenidilo	• PD, como terapia adjunta	• Antagonista del receptor muscarínico • Efectos secundarios anticolinérgicos
Benzotropina	• PD, como terapia adjunta	• Antagonista del receptor muscarínico
Anti-Alzheimer: Inhibidores de la acetilcolinesterasa (estimulan la neurotransmisión colinérgica, tratamiento de primera línea)		
Donezepilo	• Demencia de AD leve, moderada y grave	• Síntomas GI: principal efecto secundario limitante de la dosis • Bradicardia/síncope menos común
Rivastagmina	• Demencia de AD leve a moderada • Demencia de PD leve a moderada	• Formulación transdérmica disponible, con menor riesgo de efectos secundarios GI • También inhibe BuChE
Galantamina	• Demencia de AD leve a moderada	• Síntomas GI: principal efecto secundario limitante de la dosis • Bradicardia/síncope menos común que los efectos secundarios GI
Anti-Alzheimer: antagonista de NMDA no competitivo de baja afinidad		
Memantina	• Demencia de AD moderada y grave	• Reduce la excitotoxicidad a través del bloqueo dependiente del uso de los receptores de NMDA
Anti-Huntington		
Tetrabenazina Deutetrabenazina	• Corea en HD	• Inhibidor reversible de VMAT2: agota las catecolaminas presinápticas • Efectos adversos: hipotensión, depresión con tendencias suicidas • Ajuste la dosis para el estado de CYP2D6; Inhibidores 2D6 (p. ej., paroxetina, fluoxetina, quinidina, bupropión) ↑ exposición ~3 veces • Contraindicaciones: inhibidor de la MAO concurrente o reciente o de reserpina
Anti-ALS		
Riluzol	Extiende la supervivencia en ALS hasta 3 meses	• Mecanismo de acción incierto: inhibe la liberación de glutamato, bloquea los canales de sodio y los receptores de glutamato
Edaravona	Reduce la progresión en las primeras etapas de ALS	• Régimen intensivo de administración intravenosa
Agentes antiespásticos Baclofeno	• Agonista del receptor $GABA_B$	• Sedación y depresión del SNC
Tizanidina	• Agonista del receptor adrenérgico α2	• Causa somnolencia; el tratamiento se inicia con dosis bajas y se aumenta paulatinamente las dosis
Benzodiacepinas (p. ej., clonazepam)	• Véase capítulo 19	• Puede contribuir a la depresión respiratoria
Dantroleno	• *No se usa en ALS*, sino para tratar el espasmo muscular en accidentes cerebrovasculares o lesiones espinales y para tratar la hipertermia maligna	• Puede causar hepatotoxicidad

Agradecimiento: *David G. Standaert contribuyó a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Bibliografía

Albin RL, *et al*. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* **1989**;*12*:366–375.

Bates GP, *et al*. Huntington disease. *Nat Rev Dis Primers* **2015**;*1*:15005.

Calabresi P, *et al*. Direct and indirect pathways of basal ganglia: a critical reappraisal. *Nat Neurosci* **2014**;*17*(8):1022–1030.

Connolly BS, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson disease: a review. *JAMA* **2014**;*311*(16):1670–1683.

Cotzias GC, *et al*. Modification of Parkinsonism: chronic treatment with l-dopa. *N Engl J Med* **1969**;*280*:337–345.

Fahn S, *et al*. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* **2004**;*351*:2498–2508.

Giacobini E, Gold G. Alzheimer disease therapy—moving from amyloid-β to tau. *Nat Rev Neurol* **2013**;*9*:677–686.

Goedert M, *et al*. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol* **2013**;*9*(1):13–24.

Gordon PH. Amyotrophic lateral sclerosis: an update for 2013 clinical features, pathophysiology, management and therapeutic trials. *Aging Dis* **2013**;*4*(5):295–310.

Hauser RA, *et al*. Extended-release carbidopa-levodopa (IPX066) compared with immediate-release carbidopa-levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a phase 3 randomized, double-blind trial. *Lancet Neurol* **2013**;*12*(4):346–356.

Hornykiewicz O. Dopamine in the basal ganglia: its role and therapeutic indications (including the clinical use of l-dopa). *Br Med Bull* **1973**;*29*:172–178.

Kumar KR, *et al*. Genetics of Parkinson disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol* **2012**;*25*(4):466–474.

Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* **2006**;*59*:591–596.

Miller RG, *et al.* Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/ motor neuron disease (MND). *Cochrane Database Syst Rev* **2007**;(1):CD001447.

Olanow CW, *et al*. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol* **2014**; *13*(2):141–149.

Olanow CW, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled, delayed start study to assess rasagiline as a disease modifying therapy in Parkinson's disease (the ADAGIO study): rationale, design, and baseline characteristics. *Mov Disord* **2008**;*23*:2194–2201.

Pahwa R, *et al*. Practice parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2006**;*66*(7):983–995.

Panisset M, *et al*. Serotonin toxicity association with concomitant antidepressants and rasagiline treatment: retrospective study (STACCATO). *Pharmacotherapy* **2014**; *34*(12):1250–1258.

Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* **1997**,*42*:747–755 (la errata publicada aparece en *Ann Neurol* **1998**;*44*:292).

Parkinson Study Group. Pramipexole *vs*. levodopa as initial treatment for Parkinson's disease: a randomized, controlled trial. *JAMA* **2000**;*284*:1931–1938.

Prusiner SB. Biology and genetics of prions causing neurodegeneration. *Annu Rev Genet* **2013**;*47*:601–623.

Renton AE, *et al.* State of play in amyotrophic lateral sclerosis genetics. *Nat Neurosci* **2014**;*17*:17–23.

Roberson ED, Mucke L. 100 years and counting: prospects for defeating Alzheimer's disease. *Science* **2006**;*314*:781–784.

Rohrer JD, *et al*. C9orf72 expansions in frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis. *Lancet Neurol* **2015**;*14*:291–301.

Ross CA, *et al*. Huntington disease: natural history, biomarkers and prospects for therapeutics. *Nat Rev Neurol* **2014**;*10*:204–216.

Selkoe DJ. The therapeutics of Alzheimer's disease: where we stand and where we are heading. *Ann Neurol* **2013**;*74*:328–336.

Schneider LS, *et al.* Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* **2005**;*294*:1934–1943.

Singleton AB, *et al*. The genetics of Parkinson's disease: progress and therapeutic implications. *Mov Disord* **2013**;*28*(1):14–23.

Suchowersky O, *et al*. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2006**;*66*:968–975.

Weintraub D, *et al.* Clinical spectrum of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord* **2015**;*30*(2):121–127.

Zesiewicz TA, *et al*. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* **2010**;*74*:924–931.

Capítulo 19

Hipnóticos y sedantes

S. John Mihic, Jody Mayfield y R. Adron Harris

BENZODIACEPINAS
- El objetivo molecular para las benzodiacepinas
- Propiedades farmacológicas de las benzodiacepinas

NUEVOS AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LAS BENZODIACEPINAS
- Zaleplón
- Zolpidem
- Eszopiclona

MANEJO DE LOS PACIENTES DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON BENZODIACEPINA A LARGO PLAZO

FLUMAZENIL: UN ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE LAS BENZODIACEPINAS

CONGÉNERES DE LA MELATONINA
- Ramelteón
- Tasimelteón

BARBITÚRICOS
- Propiedades farmacológicas
- Efectos en el CNS
- Efectos sistémicos
- Usos terapéuticos
- Efectos adversos
- Interacciones medicamentosas
- Envenenamiento por los barbitúricos

FÁRMACOS MISCELÁNEOS SEDANTES E HIPNÓTICOS
- Hidrato de cloral
- Meprobamato
- Otros agentes

FÁRMACOS HIPNÓTICOS SIN PRESCRIPCIÓN

AGENTES NUEVOS Y EMERGENTES
- Suvorexant
- Doxepina
- Pregabalina
- Ritanserin
- Agomelatina

MANEJO DEL INSOMNIO
- Categorías del insomnio
- Guías de prescripción para el manejo del insomnio

Un fármaco *sedante* disminuye la actividad, modera la excitación, y calma al receptor, mientras que un medicamento *hipnótico* produce somnolencia y facilita el inicio y el mantenimiento de un estado de sueño que se asemeja al sueño natural en sus características electroencefalográficas y del cual el receptor puede ser despertado fácilmente. La sedación es un efecto secundario de muchos medicamentos que no se consideran generalmente depresores del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system)* (p. ej., los antihistamínicos y los agentes antipsicóticos). Aunque estos y otros agentes puedan intensificar los efectos depresores del CNS, usualmente producen sus efectos terapéuticos deseados en concentraciones más bajas, que aquellos que causan la depresión sustancial del CNS. Por ejemplo, las benzodiacepinas sedantes e hipnóticas no producen depresión generalizada del CNS. Aunque el coma pueda ocurrir en dosis muy altas, ni la anestesia quirúrgica, ni la intoxicación fatal son provocadas por las benzodiacepinas, a menos que otros medicamentos con acciones depresoras del CNS sean administrados concomitantemente; una excepción importante es el *midazolam*, el cual ha sido asociado con la disminución del volumen y la frecuencia respiratoria. Además, los antagonistas específicos de las benzodiacepinas existen, como el *flumazenil*, que es usado para tratar los casos de sobredosis de benzodiacepinas. Esta constelación de propiedades coloca al agonista receptor de las benzodiacepinas aparte de otros fármacos sedantes e hipnóticos, e imparte una medida de seguridad tal que las benzodiacepinas y el agonista receptor de benzodiacepina más nuevo (los "compuestos Z") han desplazado en gran parte a los agentes más viejos para el tratamiento del insomnio y la ansiedad.

Los depresores del CNS discutidos en este capítulo incluyen a las benzodiacepinas, los compuestos Z, los barbitúricos, así como otros agentes sedantes e hipnóticos de diversa estructura química. Los fármacos sedantes e hipnóticos que no apuntan específicamente al receptor de las benzodiacepinas pertenecen a un grupo de fármacos sedantes e hipnóticos más antiguos, menos seguros, que deprimen al CNS de una manera dependiente de la dosis, y progresivamente producen un espectro de respuestas desde la sedación ligera hasta el coma, y la muerte. Estos compuestos sedantes e hipnóticos más viejos comparten estas propiedades con una gran cantidad de productos químicos, incluso con los anestésicos generales (véase capítulo 21) y los alcoholes, notablemente el etanol (véase capítulo 23). Los agentes sedantes e hipnóticos más nuevos, como las benzodiacepinas y los medicamentos Z, son más seguros en este aspecto.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Los seres humanos han buscado durante mucho tiempo la posibilidad de un sueño despojado de preocupación y, con este fin, han consumido muchas pociones. A mediados del siglo XIX, el bromuro fue introducido específicamente como un hipnótico sedante. El hidrato de cloral, el paraldehído, el uretano y el sulfonal fueron usados antes de la introducción de los barbitúricos (el barbital, 1903; el fenobarbital, 1912), de los cuales cerca de 50 fueron distribuidos comercialmente. Los barbitúricos eran tan dominantes que menos de una docena de otros sedantes hipnóticos fueron comercializados con éxito antes de 1960.

La separación parcial de las propiedades sedantes, hipnóticas y anestésicas de las características de las propiedades de los anticonvulsivos del fenobarbital condujo a la búsqueda de agentes con efectos más selectivos en las funciones del CNS. Como consecuencia, los anticonvulsivos relativamente no sedantes, por lo regular la fenitoína y la trimetadiona, fueron desarrollados a finales de los años 1930 y a principios de los años 1940 (capítulo 17). El advenimiento de la clorpromazina y el meprobamato a principios de la década de 1950, con sus efectos de domesticación en animales, y el desarrollo de métodos cada vez más sofisticados para evaluar los efectos del comportamiento de los fármacos, creó el marco idóneo en la década de 1950 para la síntesis del clordiazepóxido, el cual se introdujo en la medicina clínica en 1961 y marcó el comienzo de la era de las benzodiacepinas. La mayoría de las benzodiacepinas en el mercado fueron seleccionadas por su alta potencia ansiolítica con relación a la depresión de las funciones del CNS. Sin embargo, todas las benzodiacepinas poseen propiedades sedantes e hipnóticas en grados variables; estas propiedades son explotadas de forma extensiva clínicamente, en especial para facilitar el sueño. Las benzodiacepinas principalmente debido a su capacidad muy baja de producir la depresión fatal del CNS, desplazaron a los barbitúricos como agentes sedantes e hipnóticos.

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ALA: (*δ-aminolevulinic acid*) Ácido δ-aminolevulínico
AMPA: (*α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionic acid*) Ácido aminometilfosfónico
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COPD: (*chronic obstructive pulmonary disease*) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
EEG: (*electroencephalogram*) Electroencefalograma
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptores acoplados a proteínas G
IM: (*intramuscular*) Intramuscular
IV: (*intravenous*) Intravenoso
MT: (*melatonin*) Melatonina
OL: (*off-label use*) Uso fuera de etiqueta
OSA: (*obstructive sleep apnea*) Apnea obstructiva del sueño
OTC: (*over the counter*) Venta libre
REM: (*rapid eye movement*) Movimiento rápido del ojo
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina

Benzodiacepinas

Todas las benzodiacepinas en uso clínico promueven la unión del neurotransmisor principal inhibitorio GABA al receptor $GABA_A$, un pentámero canal conductor de aniones activado por ligando. Existe una heterogeneidad considerable entre receptores humanos $GABA_A$; se cree que esta heterogeneidad contribuye a los efectos innumerables de estos agentes *in vivo*. Como la composición de subunidad del receptor parece gobernar la interacción de varios moduladores alostéricos con estos canales, ha habido una oleada de esfuerzos en encontrar agentes que muestren combinaciones diferentes de propiedades parecidas a las benzodiacepinas, que puedan reflejar acciones selectivas en uno o varios subtipos de receptores $GABA_A$. Varios mecanismos de acción distintos están involucrados con la participación de subunidades específicas del receptor $GABA_A$, que probablemente contribuyen a los efectos bien definidos de las diversas benzodiacepinas; el hipnótico-sedante, el muscular-relajante, el ansiolítico, el amnésico y los efectos anticonvulsivos.

Aunque las benzodiacepinas ejercen efectos clínicos cualitativamente similares, las diferencias cuantitativas en sus espectros farmacodinámicos y propiedades farmacocinéticas han conducido a modelos variados de la aplicación terapéutica. Mientras sólo se discute en detalle sobre el uso de las benzodiacepinas principalmente para la hipnosis, en este capítulo se describen las propiedades generales del grupo y las diferencias importantes entre los agentes individuales (figura 19-1) (véanse también los capítulos 15 y 17).

El objetivo molecular para las benzodiacepinas

Las benzodiacepinas actúan en los receptores $GABA_A$ por unión directamente a un sitio específico que es distinto del sitio de unión al GABA.

El receptor $GABA_A$

El receptor $GABA_A$ es el principal receptor inhibitorio en el CNS. Es una proteína transmembrana compuesta de cinco subunidades que se coensamblan alrededor de un canal central que conduce aniones. Cada subunidad es formada de un aminoterminal extracelular grande, cuatro segmentos transmembranales (M1-M4) y un carboxilo terminal corto. El segmento M2 de cada subunidad contribuye a la formación del poro central que conduce el anión. El GABA se une a las interfaces de las clases de subunidades de α y β, mientras que las benzodiacepinas se unen a las interfaces de α/γ. Las cinco subunidades provienen de 19 isoformas, entonces el número de combinaciones pentaméricas posibles es grande. El número de pentámeros realmente expresado en la naturaleza es incierto, pero es probable que haya números en las docenas. El receptor $GABA_A$ comparte la organización de la subunidad con otros canales iónicos activados por ligandos cys-loop y con la proteína de unión ACh (figura 11-1).

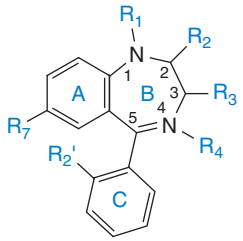


Figura 19-1. ***Estructura básica de las benzodiacepinas.*** La *benzodiacepina* se refiere a la porción de esta estructura que comprende el anillo de benceno (A) fundido a un anillo de diacepina de siete miembros (B). Debido a que todas las benzodiacepinas importantes contienen sustituyentes 5-arilo (anillo C) y un anillo 1.4 de diacepina, el término ha venido para significar el 5-arilo-1.4-benzodiacepinas. Las numerosas modificaciones en la estructura de los sistemas de anillo y sustituyentes han cedido compuestos con actividades similares, incluso el antagonista del receptor de las benzodiacepinas: el flumazenil, en que el anillo C es reemplazado por una función de cetosis en la posición 5 y un sustituyente metilo es añadido en la posición 4. Varios compuestos de no benzodiacepinas (p. ej., β-carbolinas, zolpidem, eszopiclona) más las benzodiacepinas clásicas y el flumazenil unido al receptor de benzodiacepinas, un sitio alostérico en el receptor inotrópico $GABA_A$, una estructura pentamérica que forma un canal Cl^- estimulado por GABA.

El pentámero receptor $GABA_A$ contiene sólo un sitio de unión a las benzodiacepinas, así como otros sitios alostéricos en los cuales una variedad de agentes sedantes e hipnóticos y anestésicos ejercen efectos moduladores en la función del receptor $GABA_A$ (figura 14-11). Las propiedades funcionales exactas del receptor pentamérico dependen de la composición de subunidad y la disposición de las subunidades individuales, y esta heterogeneidad probablemente contribuye a la diversidad farmacológica de efectos de las benzodiacepinas observados en estudios de comportamiento, bioquímicos, funcionales, y en los efectos selectivos de los compuestos Z.

Efectos de las benzodiacepinas en los eventos mediados por el receptor $GABA_A$

Las benzodiacepinas son moduladores alostéricos de la función del receptor $GABA_A$ (Sieghart, 2015). Ellas incrementan la afinidad del receptor $GABA_A$ para el GABA y así aumentan las corrientes Cl^- inducidas por GABA. Por tanto, en términos de cinética de canal, las benzodiacepinas aumentan la frecuencia de apertura del canal Cl^- del receptor $GABA_A$ en la presencia de GABA (Nestler *et al.*, 2015; Sigel y Steinmann, 2012). El agonista inverso hace exactamente lo contrario, reduce la unión de GABA y la frecuencia de la apertura del canal. Los antagonistas de las benzodiacepinas (p. ej., el flumazenil) competitivamente bloquean la unión y el efecto benzodiacepina, pero no alteran de modo independiente la función del canal (Nestler *et al.*, 2015; Sigel y Steinmann, 2012).

En términos farmacodinámicos, los agonistas de las benzodiacepinas de unión al sitio desvían la curva de respuesta de la concentración GABA hacia la izquierda, mientras que los agonistas inversos cambian la curva a la derecha. Ambos efectos están bloqueados por antagonistas (p. ej., el flumazenil) que se unen en el sitio de unión de las benzodiacepinas. La unión de un antagonista al sitio de las benzodiacepinas, en ausencia de un agonista o de un antagonista en este mismo sitio, no causa ningún cambio en la función del receptor $GABA_A$. Los efectos de comportamiento y electrofisiológicos de las benzodiacepinas también pueden ser reducidos o prevenidos por el tratamiento previo con antagonistas de unión al GABA (p. ej., la bicuculina).

El perfil de seguridad notable de las benzodiacepinas probablemente está relacionado con el hecho de que sus efectos *in vivo* dependen de la liberación presináptica de GABA; en ausencia de GABA, las benzodiacepinas no tienen efectos en la función del receptor $GABA_A$.

Los efectos de comportamiento y sedantes de las benzodiacepinas pueden ser atribuidos en parte a la potenciación de vías del GABAérgico que sirven para regular la descarga de neuronas que contienen monoaminas conocidas por promover la excitación de comportamiento y ser mediadores importantes de los efectos inhibitorios del miedo y el castigo en el comportamiento. Los efectos inhibitorios en la hipertonía muscular o la expansión de la actividad de las convulsiones pueden ser atribuidos a la potenciación del circuito GABAérgico inhibitorio a varios niveles del neuroeje. La magnitud de los efectos producidos por las benzodiacepinas varía extensamente en dependencia de factores tales como: los tipos del

circuito inhibitorio que operan, las fuentes y la intensidad de la entrada de excitación y la manera en la cual se realizan y evalúan las manipulaciones experimentales. Por consiguiente, las benzodiacepinas prolongan notablemente el periodo después de la activación breve de las vías GABAérgico recurrentes durante los cuales, ni los estímulos excitadores espontáneos, ni los aplicados pueden evocar la descarga neuronal; este efecto es invertido por el antagonista de receptor $GABA_A$ *bicuculina* (véase figura 14-10).

Benzodiacepinas contra barbitúricos en el receptor $GABA_A$

Las dos clases de agentes, los barbitúricos y las benzodiacepinas, se diferencian en sus potencias: los barbitúricos actúan para potenciar la función del receptor $GABA_A$ en concentraciones bajas micromolares; las benzodiacepinas se unen con la afinidad nanomolar. Tanto las benzodiacepinas como los barbitúricos se unen a los sitios alostéricos en el receptor pentámero $GABA_A$ y de este modo mejoran la función de canal Cl^- estimulado por GABA. Sin embargo, los barbitúricos también tienen un efecto adicional: las concentraciones más altas de los barbitúricos activan directamente los receptores $GABA_A$. Además, cuando la prueba se realiza con el empleo de concentraciones equiefectivas de GABA, las concentraciones de barbitúricos de máxima eficacia producen una mayor potenciación de la función del receptor $GABA_A$, que las que realizan las benzodiacepinas. Este efecto directo posiblemente contribuye a la depresión profunda del CNS que pueden causar los barbitúricos. La falta de activación directa del canal por las benzodiacepinas y su dependencia en la liberación presináptica de GABA en el receptor $GABA_A$ probablemente contribuyen a la seguridad de estos agentes comparados con los barbitúricos.

Propiedades farmacológicas de las benzodiacepinas

Los efectos terapéuticos de las benzodiacepinas resultan de sus acciones en el CNS. Los más prominentes de estos efectos son la sedación, la hipnosis, la disminución de la ansiedad, la relajación muscular, la amnesia anterógrada y la actividad anticonvulsiva. Sólo dos efectos de estos medicamentos resultan de acciones periféricas: la vasodilatación coronaria, observada después de la administración intravenosa de dosis terapéuticas de ciertas benzodiacepinas, y el bloqueo neuromuscular, divisado sólo en dosis muy altas.

Efectos en el CNS

Mientras las benzodiacepinas reducen la actividad de todos los niveles del neuroeje, algunas estructuras son afectadas preferentemente. Las benzodiacepinas no producen las mismas magnitudes de la depresión neuronal provocada por los barbitúricos y los anestésicos volátiles, probablemente porque ellos tienen efectos potenciadores más débiles en los receptores $GABA_A$ que aquellos compuestos, incluso en concentraciones saturantes. Todas las benzodiacepinas tienen perfiles farmacológicos similares. Sin embargo, los fármacos se diferencian en la selectividad, y la utilidad clínica individual de las benzodiacepinas por tanto varía considerablemente. La gran mayoría de efectos de los agonistas del sitio de las benzodiacepinas y de los agonistas inversos se pueden revertir o prevenir mediante el flumazenil, el cual compite con los agonistas y los agonistas inversos en un sitio de unión común en el receptor $GABA_A$. A medida que aumenta la dosis de una benzodiacepina, la sedación progresa a la hipnosis y luego al estupor. Aunque en la literatura clínica a menudo se refieren a los efectos y usos "anestésicos" de ciertas benzodiacepinas, estos medicamentos no causan una verdadera anestesia general; la conciencia generalmente persiste, y no se puede lograr la incapacidad de responder a un estímulo nocivo suficiente para permitir la cirugía. Sin embargo, en dosis "preanestésicas", existe amnesia para acontecimientos que ocurren subsecuentemente a la administración del fármaco. Aunque muchas pruebas hayan sido hechas para separar las acciones ansiolíticas de las benzodiacepinas de sus efectos sedantes e hipnóticos, el distinguir entre estos comportamientos es problemático. Las medidas exactas de ansiedad y sedación son difíciles en los seres humanos, y la validez de modelos de animal para medir la ansiedad y la sedación es incierta.

Aunque los efectos analgésicos de las benzodiacepinas hayan sido observados en animales de laboratorio, sólo la analgesia pasajera se manifiesta en los seres humanos después de la administración intravenosa. Tales efectos realmente pueden implicar la producción de amnesia. A diferencia de los barbitúricos, las benzodiacepinas no causan hiperalgesia.

Tolerancia. Aunque la mayoría de los pacientes, quienes crónicamente ingieren las benzodiacepinas refieren que la somnolencia disminuye en unos pocos días, por lo general no se observa tolerancia al deterioro observado en algunas mediciones del rendimiento psicomotor (p. ej., el seguimiento visual). Continúa siendo discutible, si se desarrolla tolerancia a los efectos ansiolíticos de las benzodiacepinas. Muchos pacientes usan una dosis de mantenimiento bastante constante; los aumentos o las disminuciones en las dosis parecen corresponder a cambios de sus problemas percibidos o tensiones. Por el contrario, otros pacientes no reducen sus dosis cuando se alivia el estrés o aumentan de forma constante la dosificación. Tal comportamiento puede estar asociado con el desarrollo de la dependencia al fármaco (véase capítulo 24).

Algunas benzodiacepinas inducen la hipotonía muscular sin interferir con la locomoción normal y pueden disminuir la rigidez en pacientes con parálisis cerebral. El *clonazepam* en dosis no sedantes causa relajación muscular, pero el *diazepam* y la mayor parte de otras benzodiacepinas no lo hacen. La tolerancia ocurre a los efectos relajantes musculares y atáxicos de estos medicamentos.

Experimentalmente, las benzodiacepinas inhiben la actividad de las convulsiones inducida por el pentilenetetrazol o por la picrotoxina, pero suprimen la estricnina y las convulsiones inducidas por los electrochoques máximos, sólo en dosis que también perjudican con intensidad la actividad locomotora. El *clonazepam,* el *nitrazepam* y el *nordazepam* tienen la mayor actividad anticonvulsiva selectiva que hacen la mayor parte de otras benzodiacepinas. Las benzodiacepinas también suprimen las convulsiones fóticas en babuinos y las convulsiones por abstinencia de etanol en los seres humanos. Sin embargo, el desarrollo de la tolerancia a los efectos anticonvulsivos ha limitado la utilidad de las benzodiacepinas en el tratamiento de los trastornos convulsivos recurrentes en los seres humanos (véase capítulo 17).

Efectos en las etapas de sueño y en el electroencefalograma. Los efectos de las benzodiacepinas en el despertar del EEG se asemejan a aquellos de otros fármacos sedantes e hipnóticos. La actividad de ritmo alfa disminuye, pero existe un incremento del voltaje bajo de la actividad rápida. La tolerancia también ocurre a estos efectos. Con respecto al sueño, algunas diferencias en los modelos de efectos ejercidos por varias benzodiacepinas han sido notadas, pero los que usan por lo general las benzodiacepinas relatan un sentido del sueño profundo o confortante. Las benzodiacepinas disminuyen la latencia del sueño, en especial cuando se usan primeramente, y disminuyen el número de despertares y el tiempo pasado en la etapa 0 (una etapa de insomnio). Ellas también producen un umbral de excitación aumentado del sueño. El tiempo en la etapa 1 (disminución de la somnolencia) usualmente disminuye, y hay una disminución prominente en el tiempo pasado en el sueño de onda lenta (las etapas 3 y 4). La mayoría de las benzodiacepinas aumentan la latencia desde inicio del uso del sueño hasta el primer estallido del sueño REM. El tiempo pasado en el sueño REM por lo regular se acorta, pero el número de ciclos del sueño REM aumenta generalmente, casi siempre hacia finales del tiempo del sueño. El *zolpidem* y el *zaleplón* suprimen el sueño REM menos extensivamente que las benzodiacepinas y por tanto pueden ser superiores a las benzodiacepinas para su uso como hipnóticos (Dujardin *et al*., 1998).

A pesar del acortamiento de las duraciones de la etapa 4 y el sueño REM, la administración de las benzodiacepinas típicamente incrementa el tiempo de sueño total, mayormente aumentando el tiempo transcurrido en la etapa 2, que es la fracción principal del sueño no REM. Este efecto es el mayor en sujetos con la línea de base más corta del tiempo total de sueño. Además, a pesar del número incrementado de ciclos de REM, el número de turnos para dormir más ligeramente en las etapas (1 y 0) y la cantidad de movimiento corporal es disminuido con el uso de la benzodiacepina. Los picos nocturnos en la secreción de la hormona del crecimiento, la prolactina, y la hormona luteinizante no son afectadas. Durante el uso nocturno crónico de las benzodiacepinas, los efectos en varias etapas del sueño usualmente disminuyen dentro de unas noches. Cuando tal uso es discontinuado, el patrón de los cambios inducidos por los fármacos en los parámetros del sueño puede "rebotar", y un aumento de la cantidad y la densidad del sueño de REM pueden ser especialmente prominentes. Si la dosis no ha sido excesiva, los pacientes por lo general notarán sólo un acortamiento del tiempo de sueño, más que una exacerbación del insomnio.

Efectos sistémicos

Respiración. Las dosis hipnóticas de las benzodiacepinas no tienen efectos sobre la respiración en sujetos normales, pero se deben tomar precauciones en el tratamiento de niños e individuos con daño en las funciones hepática o pulmonar. En dosis más altas, como aquellas usadas para la medicación preanestésica o para la endoscopia, las benzodiacepinas ligeramente reducen la ventilación alveolar y causan acidosis respiratoria como resultado de una disminución en el impulso hipóxico en lugar del hipercápnico; estos efectos son exagerados en pacientes con COPD, y la hipoxia alveolar y la narcosis de CO_2 pueden resultar. Estos fármacos pueden causar apnea durante la anestesia o cuando son dados con los opiáceos. Los pacientes intoxicados gravemente con las benzodiacepinas

sólo requieren asistencia respiratoria, cuando ellos también han ingerido otro fármaco depresor del CNS, comúnmente el etanol.

Las dosis hipnóticas de las benzodiacepinas pueden empeorar los desórdenes del sueño relacionados con la respiración, con la afectación negativa del control de los músculos de las vías aéreas superiores, o con la disminución de la respuesta ventilatoria al CO_2. El efecto último puede causar hipoventilación e hipoxemia en algunos pacientes con COPD grave. En pacientes con OSA, las dosis hipnóticas de las benzodiacepinas pueden disminuir el tono muscular en la vía aérea superior y exagerar el impacto de los episodios apneicos en la hipoxia alveolar, la hipertensión pulmonar y la presión cardiaca ventricular. Las benzodiacepinas pueden promover la aparición de episodios de apnea durante el sueño REM (asociado con la disminución en la saturación del O_2) en pacientes que se reponen de un infarto del miocardio; sin embargo, ningún impacto de estos medicamentos en la supervivencia de los pacientes con enfermedad cardiaca ha sido reportado.

Sistema cardiovascular. Los efectos cardiovasculares de las benzodiacepinas son menores en sujetos normales, excepto en casos de intoxicación grave (véase la discusión anterior para los efectos adversos en los pacientes con trastornos obstructivos del sueño o enfermedad cardiaca). En dosis preanestésicas, todas las benzodiacepinas disminuyen la presión arterial e incrementan la frecuencia cardiaca. Con el *midazolam*, los efectos parecen ser secundarios a una disminución en la resistencia periférica; sin embargo, con el *diazepam*, los efectos son secundarios a una disminución con el trabajo del ventricular izquierdo y el gasto cardiaco. El *diazepam* aumenta el flujo coronario, posiblemente por una acción que incrementa las concentraciones intersticiales de la adenosina, y la acumulación de este metabolito cardiodepresor también puede explicar los efectos de inotrópicos negativos del fármaco. En dosis grandes, el *midazolam* disminuye considerablemente el flujo sanguíneo cerebral y la asimilación del O_2.

Tracto GI. Las benzodiacepinas son consideradas por algunos gastroenterólogos para mejorar una variedad de desórdenes gastrointestinales "relacionados con la ansiedad". Existe una escasez de evidencias para las acciones directas. Aunque el diazepam disminuye marcadamente la secreción gástrica nocturna en los seres humanos, otras clases de medicamentos son considerablemente más efectivos en los trastornos acidopépticos (véase capítulo 49).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Todas las benzodiacepinas son absorbidas completamente excepto el *clorazepato*. El clorazepato es descarboxilado rápidamente en los jugos gástricos a *N*-desmetildiazepam (nordazepam), que con posterioridad es absorbido completamente. Los fármacos activos en el receptor de las benzodiacepinas pueden estar divididos en cuatro categorías basadas en su $t_{1/2}$ de eliminación:

- Las benzodiacepinas de acción ultracorta.
- Los agentes de acción corta ($t_{1/2}$ < 6 h), que incluyen el midazolam, el triazolam, la no benzodiacepina zolpidem ($t_{1/2}$ ~2 h), y la eszopiclona ($t_{1/2}$, de 5-6 h).
- Los agentes de acción intermedia ($t_{1/2}$, de 6-24 h), que incluyen el estazolam y el temazepam.
- Los agentes de acción prolongada ($t_{1/2}$ > 24 h), que incluyen el flurazepam, el diazepam y el quazepam.

El *flurazepam* por sí mismo tiene $t_{1/2}$ corta (~2.3 h), pero un metabolito activo principal, el *N*-des-alquil-flurazepam, tiene periodo de vida prolongado ($t_{1/2}$, 47-100 h); tales rasgos complican la clasificación de ciertas benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas y sus metabolitos activos se unen a las proteínas del plasma. El grado de unión se correlaciona bastante con el coeficiente de partición aceite/agua y oscila aproximadamente del 70% para el alprazolam y cerca del 99% para el diazepam. La concentración en el fluido cefalorraquídeo es casi igual a la concentración del medicamento libre en el plasma. La captación de las benzodiacepinas ocurre rápidamente en el cerebro y otros órganos muy perfundidos después de la administración intravenosa (o la administración oral de un compuesto que se absorbe con rapidez); la captación rápida es seguida de una fase de redistribución dentro de los tejidos que son menos perfundidos, pero de gran capacidad especialmente el músculo y la grasa (véanse tabla 2-2 y figura 2-4). La redistribución es la más rápida para las benzodiacepinas con los coeficientes más altos de coeficiente de partición aceite/agua. Las cinéticas de la redistribución del diazepam y otras benzodiacepinas lipofílicas son complicadas por la circulación enterohepática. Estos fármacos atraviesan la barrera placentaria y también son secretadas en la leche materna.

La mayoría de las benzodiacepinas son metabolizadas extensamente por los CYP hepáticos, específicamente el CYP 3A4 y el 2C19. Algunas benzodiacepinas, como el *oxazepam*, no son metabolizadas por los CYP, pero son conjugadas directamente por enzimas fase 2. La eritromicina, la claritromicina, el ritonavir, el itraconazol, el ketoconazol, la nefazodona y el jugo de uvas son ejemplos de inhibidores de los CYP3A4 (véase capítulo 6), que puede afectar la tasa de metabolismo de las benzodiacepinas. Las benzodiacepinas no inducen considerablemente los CYP hepáticos, entonces su administración crónica generalmente no afecta el metabolismo de las benzodiacepinas u otros medicamentos. La cimetidina y los anticonceptivos orales inhiben la *N*-dealquilación y la 3-hidroxilación de las benzodiacepinas. El etanol, la isoniazida y la fenitoína son menos eficaces en este aspecto. Estas reacciones de fase 1 son usualmente reducidas a un mayor grado en pacientes mayores y en pacientes con enfermedades crónicas del hígado, que son aquellas reacciones que implican la conjugación.

Los metabolitos activos de algunas benzodiacepinas se biotransforman más despacio que los compuestos originales; por tanto, las duraciones de la acción de muchas benzodiacepinas tienen poca relación con la $t_{1/2}$ de eliminación del fármaco original. Por el contrario, la tasa de la biotransformación de los medicamentos que son inactivados por la reacción metabólica inicial es un determinante importante en las duraciones de la acción; los ejemplos incluyen el oxazepam, el lorazepam, el temazepam, el triazolam y elmidazolam.

El metabolismo de las benzodiacepinas puede parecer desalentador, pero puede ser organizado alrededor de unos principios básicos. El metabolismo de las benzodiacepinas ocurre en tres etapas principales. Estas etapas y las relaciones entre los fármacos y sus metabolitos son mostradas en la tabla 19-1.

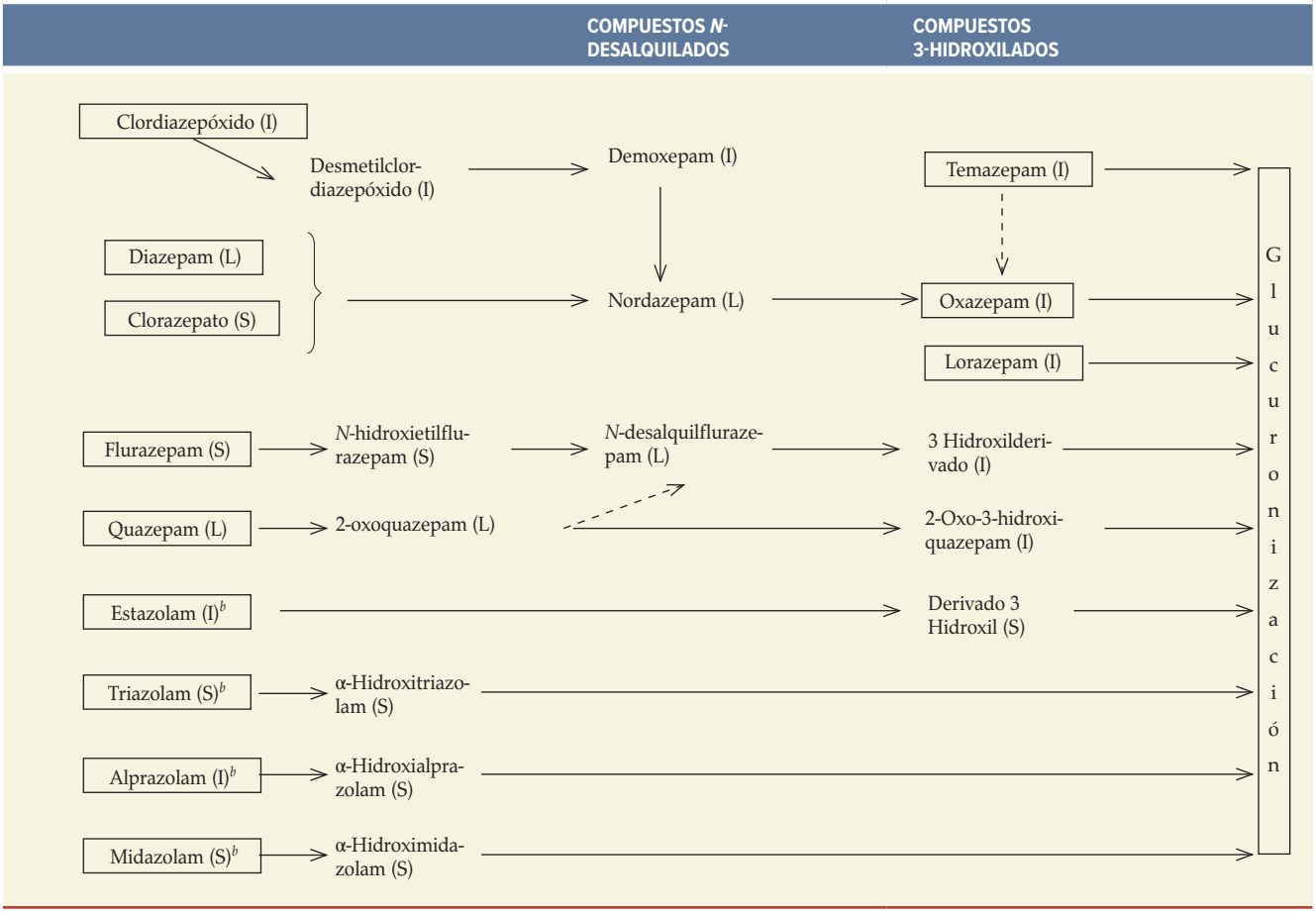
Para las benzodiacepinas que tienen un sustituyente en la posición 1 (o 2) del anillo de diazepina, la *primera fase* del metabolismo implica la modificación o la eliminación de este sustituyente. Los productos eventuales son compuestos *N*-desalquilados que son biológicamente activos. Las excepciones son el triazolam, el alprazolam, el estazolam, y el midazolam, los cuales contienen un triazol fundido o un anillo de imidazol y son α-hidroxilados.

La *segunda fase* del metabolismo involucra la hidroxilación en la posición 3 y también por lo general produce un derivado activo (p. ej., el oxazepam del nordazepam). Las tasas de estas reacciones son usualmente mucho más lentas que las de la primera etapa ($t_{1/2}$ > 40-50 h), tales que la acumulación apreciable de los productos hidroxilados con los sustituyentes intactos en la posición 1 no ocurre. (Existen dos excepciones significativas a esta regla: en primer lugar, las pequeñas cantidades de temazepina se acumulan durante la administración crónica del diazepam; y en segundo lugar, después del reemplazo de S con O en el quazepam, la mayor parte resulta en 2-oxoquazepam, que es lentamente hidroxilado en la posición 3 sin remover el grupo *N*-alquilo. Sin embargo, solamente pequeñas cantidades del derivado 3-hidroxilo se acumulan durante la administración crónica del quazepam, porque este compuesto es conjugado a una tasa excepcionalmente rápida. En contraste, el *N*-desalquiflurazepam que es formado por la vía metabólica "menor" se acumula durante la administración del quazepam, y esto contribuye significativamente en el efecto clínico general).

La *tercera fase principal* del metabolismo es la conjugación de los compuestos 3-hidroxilo, principalmente con el ácido glucurónico; los valores de $t_{1/2}$ de estas reacciones por lo general son aproximadamente de 6-12 h, y los productos invariablemente son inactivos. La conjugación es la única vía principal del metabolismo para el oxazepam y el lorazepam, y es la vía preferida por el temazepam debido a que la conversión de este compuesto es más lenta que la del oxazepam. El triazolam y el alprazolam son metabolizados principalmente por la hidroxilación inicial del grupo metilo en el anillo del triazol fundido; la ausencia de un residuo de cloro en el anillo C del alprazolam enlentece esta reacción de manera significativa. Los productos, a veces referidos como *compuestos α-hidroxilados*, son hasta cierto punto activos, pero son metabolizados de inmediato, principalmente por la conjugación con el ácido glucurónico, tal que no hay acumulación apreciable de los metabolitos activos. El anillo de triazol fundido en el estazolam carece de un grupo de metilo y es hidroxilado a sólo un grado limitado; la ruta principal del metabolismo implica la formación del derivado 3-hidroxilo. Los correspondientes derivados hidroxilos del triazolam y alprazolam también son formados a un grado significativo. Comparado con compuestos sin el anillo del triazol, la tasa de esta reacción para los tres medicamentos es extraordinariamente rápida, y los compuestos 3-hidroxilos son rápidamente conjugados u oxidados, hasta llegar a los derivados benzofenona antes de la excreción.

El midazolam es metabolizado rápidamente, por lo regular por la hidroxilación del grupo de metilo en el anillo imidazol fundido; sólo pequeñas cantidades de los compuestos 3-hidroxilos son formados. El compuesto α-hidroxilado, el cual tiene la actividad biológica apreciable, es eliminado con una $t_{1/2}$ de 1 h después de la conjugación con el ácido glucurónico. La variable y a veces sustancial acumulación de este metabolito han sido notadas durante la infusión intravenosa (Oldenhof *et al.*, 1988).

TABLA 19-1 Etapas y relaciones entre algunas de las diacepinas[a]



[a] Los compuestos encerrados en los cuadros son comercializados en Estados Unidos. Las vidas medias aproximadas de varios compuestos son denotadas en paréntesis; S (acción corta), $t_{1/2}$ <6 h; I (acción intermedia), $t_{1/2}$ = 6-24 h; L (acción lenta), $t_{1/2}$ = >24 h. Todos los compuestos excepto el clorazepato son biológicamente activos; la actividad de los 3-hidroxidesalquilflurazepam no ha sido determinada.
El clonazepam (no mostrado) es un compuesto de *N*-desalquilo, y es metabolizado principalmente por la reducción del grupo 7-NO_2 a la correspondiente amina (inactiva), seguido de la acetilación; su $t_{1/2}$ es de 20-40 h. [b] Véase texto para la discusión de otras vías del metabolismo.

Los anillos aromáticos (A y C) de las benzodiacepinas son hidroxilados sólo a un pequeño grado. El único metabolismo importante en estos sitios es la reducción de los sustituyentes 7-nitro de clonazepam, nitrazepam, y flunitrazepam; la $t_{1/2}$ de estas reacciones son por lo general de 20-40 h. Las aminas resultantes son inactivas y acetiladas a grados variados antes de la excreción.

Usos terapéuticos

En la tabla 19-2 se resumen los usos terapéuticos y las vías de administración de las benzodiacepinas, que son comercializadas en Estados Unidos. La mayor parte de las benzodiacepinas pueden ser usadas de modo intercambiable. Por ejemplo, el diazepam puede ser empleado para tratar los síntomas de abstinencia al alcohol, y la mayor parte del trabajo de las benzodiacepinas es como hipnóticas. Las benzodiacepinas que son útiles como anticonvulsivos tienen $t_{1/2}$ prolongado, y la entrada rápida en el cerebro se requiere para la eficacia en el tratamiento del estado epiléptico. En contraste, los agentes ansiolíticos deberían tener una $t_{1/2}$ prolongada a pesar del inconveniente del riesgo de déficits neuropsicológicos causados por la acumulación de fármacos. Para un tratamiento hipnótico para dormir, sería deseable tener un inicio de acción rápida cuando se toma a la hora de acostarse, una acción suficientemente sostenida para mantener el sueño durante la noche, y sin acción residual a la mañana siguiente. En la práctica, hay algunas desventajas con el uso de estos agentes que tienen una tasa de desaparición relativamente rápida como el triazolam, que incluye el insomnio temprano en la mañana que experimentan algunos pacientes y con una mayor probabilidad del insomnio de rebote al interrumpir el medicamento. Con la selección cuidadosa de la dosis, el flurazepam y otras benzodiacepinas con tasas más lentas de eliminación que el triazolam, pueden ser usadas con eficacia.

Efectos no deseados

En concentraciones máximas en plasma, las dosis hipnóticas de las benzodiacepinas causan variados grados de mareo, lasitud, aumento del tiempo de reacción, incoordinación motora, daño de las funciones mentales y motoras, confusión, y amnesia anterógrada. La cognición parece ser menos afectada que la actividad motora. *Todos estos efectos pueden perjudicar enormemente la conducción y otras habilidades psicomotoras, especialmente si son combinados con el etanol*. Cuando se administra el fármaco en el tiempo intencionado del sueño, la persistencia de estos efectos en las horas posteriores al despertar es adversa. Estos efectos residuales relacionados con las dosis pueden ser insidiosos porque la mayor parte de los sujetos subestiman el grado de su daño. La somnolencia diurna residual también puede ocurrir, aunque la terapia farmacológica acertada pueda reducir la somnolencia diurna resultante del insomnio crónico. La intensidad y la incidencia de la toxicidad del CNS generalmente aumentan con la edad (Monane, 1992). Otros efectos secundarios comunes de las benzodiacepinas son debilidad, dolor de cabeza, visión borrosa, vértigo, náusea y vómito, dolor epigástrico y diarrea; los dolores en las articulaciones, dolores torácicos y la incontinencia son mucho menos frecuentes. Las benzodiacepinas anticonvulsivas algunas veces incrementan la frecuencia de las convulsiones en los pacientes con epilepsia.

Una amplia variedad de reacciones alérgicas, hepatotóxicas, y hematológicas graves a las benzodiacepinas pueden ocurrir, pero la incidencia es baja; estas reacciones han estado asociadas con el uso del *flurazepam*, el *triazolam* y el *temazepam*. Las dosis prolongadas tomadas justo antes o durante el trabajo de parto pueden causar hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria leve en el neonato. El abuso por la madre embarazada puede provocar un síndrome de abstinencia en el recién nacido.

TABLA 19-2 Usos terapéuticos de las benzodiacepinas

COMPUESTO	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	USOS TERAPÉUTICOS[a]	COMENTARIOS	$t_{1/2}$ (h)[b]	DOSIS SEDANTES E HIPNÓTICAS HABITUALES, MG[c]
Alprazolam	Oral	Desórdenes de ansiedad, agorafobia (OL)	Los síntomas de abstinencia pueden ser intensos	12 ± 2	—
Clordiazepóxido	Oral, IM, IV	Desórdenes de ansiedad, manejo de la abstinencia al alcohol, medicación preanestésica (OL)	Acción prolongada y autoabsorbible debido a los metabolitos activos	10 ± 3.4	50-100, 1-41 × día[d] (1 diario para dormir)
Clobazam	Oral	Tratamiento adyuvante de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut (Estados Unidos aprobó el uso), otros tipos de epilepsias, desórdenes de ansiedad	Metabolito activo $t_{1/2}$ de 71-82 h; se desarrolla tolerancia para los efectos anticonvulsivos; no recomendado en pacientes con daño hepático grave; disminuir la dosis y valorar en los metabolizadores lentos del CYP2C19	36-42	—
Clonazepam	Oral	Trastornos convulsivos, trastornos de pánico, tratamiento adyuvante en la manía aguda y en algunos trastornos del movimiento (OL)	La tolerancia se desarrolla para los efectos anticonvulsivos	23 ± 5	0.25-0.5 (hipnótico)
Clorazepato	Oral	Trastornos de ansiedad y convulsivos, en el manejo de la abstinencia alcohólica	Profármaco; actividad debido a formación del nordazepam durante la absorción	2.0 ± 0.9	3.75-20.2-4 × día[d]
Diazepam	Oral, IM, IV, rectal	Desórdenes de ansiedad, abstinencia alcohólica, estado epiléptico, relajación del músculo esquelético, medicación preanestésica, enfermedad de Ménière (OL)	Benzodiacepina prototípica	43 ± 13	5-10, cada 4 h
Estazolam	Oral	Insomnio	Contiene un anillo triazol; los efectos adversos pueden ser similares a los del triazolam	10-24	1-2
Flurazepam	Oral	Insomnio	Los metabolitos activos se acumulan con el uso crónico	74 ± 24	15-30
Lorazepam	Oral, IM, IV	Desórdenes de ansiedad, abstinencia alcohólica, medicación preanestésica, trastornos convulsivos	Metabolizado únicamente por conjugación	14 ± 5	1-4
Midazolam	Oral, IV, IM	Medicación preanestésica e intraoperatoria, trastornos de ansiedad (agitación, abstinencia alcohólica, trastornos convulsivos, OL)	Rápidamente inactivado	1.9 ± 0.6	1-5[e]
Oxazepam	Oral	Trastornos de ansiedad, abstinencia alcohólica	Metabolizado únicamente por conjugación	8.0 ± 2.4	15-30, 3-4 × día[d]
Quazepam	Oral	Insomnio	Los metabolitos activos se acumulan con el uso crónico	39	7.5-15
Temazepam	Oral	Insomnio	Metabolizado principalmente por conjugación	11 ± 6	7.5-30
Triazolam	Oral	Insomnio	Rápidamente inactivado; puede causar efectos secundarios molestos durante el día	2.9 ± 1.0	0.125-0.5

[a] Los usos terapéuticos son ejemplos para subrayar que la mayor parte de las benzodiacepinas pueden ser usadas de modo intercambiable. En general, los usos terapéuticos de una benzodiacepina dada están relacionados con su $t_{1/2}$ y pueden no coincidir con las indicaciones comercializadas. Esta cuestión es tratada más extensamente en el texto.
[b] La vida media del metabolito activo puede diferir. Véase el apéndice II para información adicional.
[c] Para información adicional de la dosis, véase el capítulo 21 (anestesia), el capítulo 15 (ansiedad), y el capítulo 17 (trastornos convulsivos).
[d] Aprobado como un sedante hipnótico sólo para el manejo de la abstinencia alcohólica; las dosis en un individuo no tolerante serían más pequeñas.
[e] Las dosis recomendadas varían considerablemente según su uso específico, condición del paciente y la administración concomitante de otros fármacos.

Efectos psicológicos adversos

Las benzodiacepinas pueden causar efectos paradójicos. El *flurazepam* algunas veces aumenta la frecuencia de pesadillas —especialmente durante la primera semana del uso— y algunas veces causa locuacidad, ansiedad, irritabilidad, taquicardia y sudoración. La amnesia, la euforia, la agitación, las alucinaciones, el sonambulismo, el hablar durante el sueño, otras conductas complejas, y el comportamiento hipomaníaco se han reportado que ocurren durante el uso de varias benzodiacepinas. El raro comportamiento desinhibido puede suceder en algunos usuarios y la hostilidad y el enojo en otros; colectivamente, éstos son a veces conocidos como *reacciones de desinhibición* o *descontrol*. La paranoia, la depresión y la idea suicida también ocasionalmente pueden acompañar el uso de estos agentes. Tales reacciones paradójicas o de desinhibición son raras y parecen estar relacionadas con las dosis. A causa de informes de una fre-

cuencia aumentada de confusión y comportamientos anormales, el triazolam ha sido prohibido en Reino Unido (U.K., *United Kingdon*). La FDA declaró que el triazolam era seguro y eficaz en dosis bajas de 0.125-0.25 mg.

El uso crónico de benzodiacepinas plantea un riesgo para el desarrollo de dependencia y abuso (Woods *et al.*, 1992). La dependencia leve puede desarrollarse en muchos pacientes que han tomado dosis terapéuticas de benzodiacepinas de forma regular durante periodos prolongados, pero no en el mismo grado que se ha visto con sedantes más antiguos y otros medicamentos reconocidos de abuso (véase capítulo 24; Uhlenhuth *et al.*, 1999). Los síntomas de abstinencia pueden incluir la intensificación temporal de los problemas que al principio apuntaron su uso (p. ej., el insomnio o la ansiedad). La disforia, la irritabilidad, la sudoración, los sueños desagradables, los temblores, la anorexia, y la debilidad o el mareo también pueden ocurrir, especialmente cuando la abstinencia a la benzodiacepina ocurre en forma repentina. De ahí que es prudente disminuir la dosis gradualmente cuando la terapia debe ser discontinuada. A pesar de sus efectos adversos, las benzodiacepinas son medicamentos relativamente seguros, y las muertes son raras a menos que sean tomadas junto con otros medicamentos. El etanol es un frecuente contribuidor en las muertes que involucran a las benzodiacepinas, pero el coma verdadero es poco común en ausencia de otro depresor del CNS. Aunque la sobredosis con las benzodiacepinas raramente causan depresión cardiovascular o respiratoria grave, las dosis terapéuticas de las benzodiacepinas pueden comprometer la respiración en pacientes con COPD u OSA. El abuso de una clase diferente de benzodiacepinas incluye el uso de *flunitrazepam* (Rohypnol; sin licencia para su uso en Estados Unidos) como "una droga para cometer violación".

Interacciones medicamentosas

Excepto los efectos aditivos con otros medicamentos sedantes o hipnóticos, los informes de interacciones farmacodinámicas clínicamente importantes entre las benzodiacepinas y otros fármacos han sido infrecuentes. El etanol aumenta la tasa de absorción de las benzodiacepinas y la depresión del CNS asociada. El uso de valproato y benzodiacepinas en combinación pueden causar episodios psicóticos.

Nuevos agonistas del receptor de las benzodiacepinas

Los hipnóticos en esta clase son comúnmente denominados como "compuestos Z". Ellos incluyen al zolpidem, al zaleplón, a la zopiclona (no comercializado en Estados Unidos) y la eszopiclona, que es el enantiómero S(+) de la zopiclona (Huedo-Medina *et al.*, 2012). Aunque los compuestos Z no estén estructuralmente relacionados el uno con el otro y con las benzodiacepinas, su eficacia terapéutica como hipnóticos es debido a efectos agonistas en el sitio de las benzodiacepinas del receptor $GABA_A$ (Hanson *et al.*, 2008). Comparado con las benzodiacepinas, los compuestos Z son menos eficaces como anticonvulsivos o relajantes musculares, que puede estar relacionado con su selectividad relativa para los receptores $GABA_A$ que contienen la subunidad α_1. Durante la década pasada, los compuestos Z han sustituido en gran parte a las benzodiacepinas en el tratamiento del insomnio. Los compuestos Z fueron al principio promovidos por provocar menos dependencia y abuso que las benzodiacepinas tradicionales. Sin embargo, basado en la experiencia clínica poscomercialización con zopiclona y zolpidem, la tolerancia y la dependencia física puede aparecer durante el uso a largo plazo de compuestos Z, especialmente con dosis más altas. Los fármacos Z son clasificados como medicamentos controlados de la lista IV en Estados Unidos. La presentación clínica de la sobredosis con compuestos Z es similar a la sobredosis con benzodiacepinas, y puede ser tratada con el antagonista de las benzodiacepinas, flumazenil.

Zaleplón

El *zaleplón* es un miembro de la clase pirazolopirimidina. El zaleplón preferentemente se une al sitio de las benzodiacepinas en el receptor $GABA_A$, que contienen el receptor de la subunidad α_1. Es absorbido de inmediato y alcanza concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente una hora. Su biodisponibilidad es cerca de 30% debido al metabolismo presistémico. El zaleplón es metabolizado en gran parte por la aldehído oxidasa y en menor grado por el CYP3A4. Su $t_{1/2}$ es corta, de aproximadamente 1 h. Los metabolitos oxidados del zalepon son convertidos a glucurónidos y eliminados por la orina. Menos del 1% del zaleplón es eliminado sin alteraciones; ninguno de los metabolitos del zaleplón es farmacológicamente activo. El zaleplón es por lo general administrado en dosis de 5-, 10-, o 20- mg (Dooley y Plosker, 2000). Los sujetos con insomnio crónico o transitorio, tratados con el zaleplón, experimentan periodos más cortos de la latencia de inicio del sueño.

Zolpidem

El *zolpidem* es un hipnótico sedante imidazopiridínico. Las acciones del zolpidem son debidas a efectos agonistas en el sitio del receptor de las benzodiacepinas en los receptores $GABA_A$ y generalmente se parecen a las de las benzodiacepinas. El medicamento tiene poco efecto en las etapas del sueño en seres humanos normales. Es eficaz en acortar la latencia del sueño y en la prolongación del tiempo de sueño total en pacientes con insomnio. Después de la interrupción del zolpidem, los efectos beneficiosos en el sueño, según se informa, persisten hasta una semana, pero el insomnio de rebote ligero durante la primera noche de la abstinencia puede ocurrir. El zolpidem sólo es aprobado para el tratamiento a corto plazo del insomnio; sin embargo, la tolerancia y la dependencia física son raras (Morselli, 1993). En dosis terapéuticas (5-10 mg), el zolpidem con poca frecuencia produce la sedación diurna residual o la amnesia; la incidencia de otros efectos adversos también es baja. Como con las benzodiacepinas, las altas sobredosis de zolpidem no producen depresión respiratoria grave a menos que otros agentes (p. ej., el etanol) también sean ingeridos. Las dosis hipnóticas aumentan la hipoxia y la hipercapnea en los pacientes con OSA.

El zolpidem es absorbido fácilmente desde el GI; el metabolismo hepático de primer paso produce una biodisponibilidad oral de aproximadamente 70% (más bajo cuando el medicamento es ingerido con comida). El zolpidem es eliminado casi completamente por la conversión a productos inactivos en el hígado, en gran parte por la oxidación de los grupos metilo en fenilo y de los anillos imidazopiridínicos en los correspondientes ácidos carboxílicos. Su $t_{1/2}$ en el plasma es de aproximadamente 2 h en individuos normales, pero este valor puede aumentar de dos veces o más en aquellos con cirrosis y también tiende a ser mayor en pacientes más viejos, requiriendo el ajuste de la dosis. Aunque muy poco o ningún zolpidem sin alterar se ha encontrado en la orina, la eliminación del medicamento es más lenta en pacientes con la insuficiencia renal crónica; el tiempo de eliminación aumentado se debe en gran parte a un aumento del volumen aparente de distribución.

Comparación entre el zaleplón y el zolpidem

El zaleplón y el zolpidem son eficaces en el alivio del insomnio de inicio del sueño. Ambos medicamentos han sido aprobados por la FDA para el uso hasta 7-10 días a la vez. El zaleplón y el zolpidem han sostenido la eficacia hipnótica sin el desarrollo del insomnio de rebote en la interrupción abrupta. El zolpidem tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 2 h, que es suficiente para cubrir la mayor parte de un periodo de sueño típico de 8 horas, y es aprobado actualmente para su uso solamente a la hora de acostarse. El zaleplón tiene una $t_{1/2}$ más corta de aproximadamente 1 h, que ofrece la posibilidad para una dosis segura tarde en la noche, dentro de 4 h del tiempo de aumento previsto. El zaleplón y el zolpidem se diferencian en efectos secundarios residuales; la administración tarde en la noche del zolpidem se ha relacionado con la sedación matutina, retraso en el tiempo de reacción, y la amnesia anterógrada, mientras que el zaleplón no se diferencia del placebo.

Eszopiclona

La *eszopiclona* es el enantiómero S(+) activo de la zopiclona. Éste ejerce sus efectos promotores del sueño realzando la función de la vía del receptor $GABA_A$, el sitio de unión de las benzodiacepinas. La eszopiclona se emplea para el tratamiento del insomnio a largo plazo (~12 meses), para el mantenimiento del sueño y para la disminución de la latencia en el inicio del sueño (Melton *et al.*, 2005; Rosenberg *et al.*, 2005). Está disponible en tabletas de 1, 2, o de 3 mg. En estudios clínicos, no se observó tolerancia, ni signos de abstinencia serios, como convulsiones o insomnio de rebote con la interrupción del medicamento; sin embargo, existen algunos informes para la *zopiclona*, el racemato se usa fuera de Estados Unidos. La abstinencia leve consiste en sueños anormales, ansiedad, náusea, y pueden ocurrir trastornos estomacales (≤2%). Una minoría reportó como efecto adverso de la eszopiclona un sabor amargo. La eszopiclona se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una biodisponibilidad cercana a 80%, y muestra una amplia distribución en todo el cuerpo. Está unido de 50-60% a las proteínas plasmáticas, y es metabolizado por los CYP 3A4 y 2E1, y tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 6 h.

Manejo de los pacientes después del tratamiento con benzodiacepina a largo plazo

Si una benzodiacepina ha sido usada con regularidad durante más de dos semanas, su uso debería ser disminuido más bien lentamente, que de forma repentina. En algunos pacientes que toman hipnóticos con $t_{1/2}$ corta,

es más fácil cambiar primero a un hipnótico con $t_{1/2}$ prolongada y luego disminuirlo. El inicio de los síntomas de abstinencia de los medicamentos con $t_{1/2}$ prolongada puede ser retrasado. Por consiguiente, el paciente debería ser advertido sobre los síntomas asociados con los efectos de abstinencia.

Flumazenil: un antagonista del receptor de las benzodiacepinas

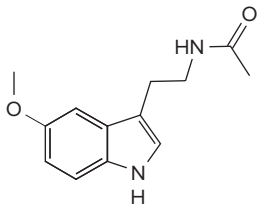
El *flumazenil* es una imidazobenzodiacepina que se une con alta afinidad al sitio de unión de las benzodiacepinas, el receptor $GABA_A$, donde antagoniza competitivamente la unión y los efectos alostéricos de las benzodiacepinas y otros ligandos (Hoffman y Warren, 1993). El flumazenil antagoniza tanto los efectos electrofisiológicos como los de comportamiento de las benzodiacepinas y betacarbolinas agonistas y agonistas inversos.

El flumazenil sólo está disponible para la administración intravenosa. La administración de una serie de pequeñas inyecciones es preferida a una sola inyección en bolo. Un total de 1 mg de flumazenil administrado entre 1-3 minutos es usualmente suficiente para abolir los efectos de las dosis terapéuticas de las benzodiacepinas. Pueden ser necesarias otras dosis de flumazenil dentro de 20-30 minutos en caso de reaparecer la sedación. La duración de efectos clínicos por lo general es sólo 30-60 minutos. Aunque se absorbe rápidamente después de la administración oral, menos del 25% del medicamento alcanza la circulación sistémica debido al extenso metabolismo del primer paso hepático. El flumazenil se elimina casi completamente por el metabolismo hepático como productos inactivos con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 1 h. Las dosis orales tienen tendencia a causar cefalea y mareo.

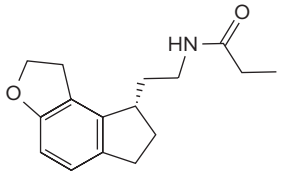
La primera indicación para el uso del flumazenil es en el manejo de la sobredosis sospechada de benzodiacepina y la inversión de los efectos sedantes producidos por las benzodiacepinas administradas durante la anestesia general y los procedimientos diagnósticos o terapéuticos. El flumazenil no es eficaz en sobredosis de un solo fármaco con los barbitúricos o los antidepresivos tricíclicos. La administración del flumazenil en estos casos puede estar asociada con el inicio de las convulsiones, especialmente en pacientes envenenados con antidepresivos tricíclicos. Las convulsiones u otros signos de abstinencia pueden precipitarse en pacientes que toman benzodiacepinas por periodos prolongados y en quienes pueden haber desarrollado tolerancia o dependencia.

Congéneres de la melatonina

La *melatonina* es una molécula de señalización circadiana. En algunos tipos de peces y anfibios, la melatonina modula la coloración de la piel a través de una acción sobre los gránulos de pigmento que contienen melanina en los melanóforos. En los seres humanos, la melatonina, que no debe ser confundida con el pigmento melanina, es la principal indoleamina en la glándula pineal, puede decirse que es un pigmento de la imaginación. La síntesis de la melatonina en la glándula pineal (por *N*-acetilación y *O*-metilación de la serotonina; véase figura 13-2) es influida por factores externos, incluso la luz ambiental. En los mamíferos, la melatonina induce el pigmento que aclara las células de la piel y suprime las funciones ováricas; también desempeña una función en la regulación de los ritmos biológicos y ha sido estudiado como un tratamiento del síndrome del cambio rápido de zona horaria y otras perturbaciones del sueño. Los análogos de la melatonina han sido aprobados recientemente para el tratamiento del insomnio.



MELATONINA



RAMELTEÓN

Ramelteón

El *ramelteón* es un análogo tricíclico sintético de la melatonina, aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del insomnio, específicamente para los problemas del inicio del sueño (Spadoni *et al.*, 2011).

Mecanismos de acción

Los niveles de melatonina en el núcleo supraquiasmático aumentan y disminuyen en un estilo circadiano, con concentraciones que aumentan por la noche en los individuos preparados para dormir, luego alcanza una meseta y por último una disminución progresiva durante la noche. Existen dos GPCR para la melatonina, MT_1 y MT_2, en el núcleo supraquiasmático, cada uno desempeña un papel diferente en el sueño. La unión de agonistas tales como la melatonina al receptor MT_1 promueve el inicio de sueño; la melatonina que se une a los receptores MT_2 cambia el cronometraje del sistema circadiano. El ramelteón se une tanto a los receptores MT_1 como a los MT_2 con alta afinidad, pero, a diferencia de la melatonina, éste no se une apreciablemente a la quinonarreductasa 2, el receptor MT_3 estructuralmente no está relacionado. No se conoce que el ramelteón se una a cualquier otra clase de receptores, como los nicotínicos ACh, neuropéptidos, dopamina, a los receptores opiáceos, o al sitio de unión de las benzodiacepinas en el receptor $GABA_A$.

Farmacología clínica

Las guías de prescripción sugieren que una pastilla de 8- mg sea tomada aproximadamente 30 minutos antes de la hora de acostarse. El ramelteón es rápidamente absorbido desde el tracto GI. A causa del significativo metabolismo de primer paso que ocurre después de la administración oral, la biodisponibilidad del ramelteón es de menos del 2%. El fármaco es en gran parte metabolizado por los CYP 1A2, 2C y 3A4 hepático, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 2 h en los seres humanos. De los cuatro metabolitos, el M-II actúa como un agonista de los receptores MT_1 y MT_2 y puede contribuir a los efectos promotores del sueño del ramelteón.

El ramelteón es eficaz en combatir tanto el insomnio transitorio como el crónico, sin que se produzca la tolerancia en la reducción de la latencia del inicio del sueño incluso hasta después de seis meses de la administración del fármaco (Mayer *et al.*, 2009). Es generalmente bien tolerado por pacientes y no perjudica las funciones cognitivas al día siguiente. Se encontró consecuentemente que la latencia de sueño era más corta en pacientes a los que se les administraba ramelteón comparado con el placebo. No se observó evidencia de insomnio de rebote o efectos de abstinencia en la retirada de ramelteón. A diferencia de la mayor parte de los agentes mencionados en este capítulo, el ramelteón no es una sustancia controlada.

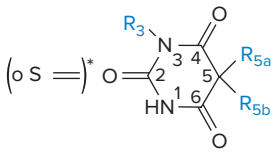
Tasimelteón

El *tasimelteón* es un agonista selectivo para los receptores MT_1 y MT_2. Ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento del síndrome de ciclo sueño-vigilia diferentes de las 24 horas en pacientes totalmente ciegos que experimentan desórdenes del ritmo circadiano (Johnsa y Neville, 2014).

Barbitúricos

Los barbitúricos fueron usados una vez ampliamente como medicamentos sedantes e hipnóticos. Excepto para algunos usos especializados, ellos han sido, en gran parte, sustituidos por las benzodiacepinas y los compuestos Z, mucho más seguros. En la tabla 19-3 aparece una lista con los barbitúricos comunes y sus propiedades farmacológicas.

Los barbitúricos son derivados de esta estructura original:



* O excepto en el tiopental, donde es sustituido por S.

El ácido barbitúrico es 2,4,6-trioxohexahidropirimidina. Este compuesto carece de actividad depresora central, pero la presencia de los grupos alquilo o arilo en la posición 5 confiere la actividad hipnótica sedante y otras. Los barbitúricos en los cuales el oxígeno en C2 es sustituido por el azufre son llamados *tiobarbitúricos*. Estos compuestos son más solubles en los lípidos que los *oxibarbitúricos* correspondientes. En general, los cambios estructurales que aumentan la solubilidad lipídica disminuyen la duración de la acción, la latencia de inicio de la actividad, aceleran la degradación metabólica y aumentan la potencia hipnótica.

Propiedades farmacológicas

Los barbitúricos deprimen de modo reversible la actividad de todos los tejidos excitables. El CNS es especialmente sensible y aun cuando los barbitúricos son administrados en concentraciones anestésicas los efectos

TABLA 19-3 Usos terapéuticos de los barbitúricos

COMPUESTO	VÍAS DE ADMINISTRACIÓN	USOS TERAPÉUTICOS	COMENTARIOS	$t_{1/2}$ (h)
Amobarbital	IM, IV	Insomnio, sedación preoperatoria, manejo de emergencia de las convulsiones	Solamente la sal Na^+ para la inyección es vendida en Estados Unidos.	10-40
Butobarbital	Oral	Insomnio, sedación preoperatoria, sedación diurna	La redistribución acorta la duración de la acción de una dosis única a 8 h	35-50
Mefobarbital(sin licencia para el uso en Estados Unidos)	Oral	Trastornos convulsivos, sedación diurna	Anticonvulsivo de segunda línea	10-70
Metohexital	IV	Inducción y mantenimiento de la anestesia	Solamente sal Na^+ disponible; la dosis única proporciona de 5-7 minutos de anestesia	3-5
Pentobarbital	Oral, IM, IV, rectal (la forma inyectable sólo es vendida en Estados Unidos)	Insomnio, sedación preoperatoria y para procederes, manejo de emergencia de las convulsiones	Sólo administre sal Na^+ parenteralmente	15-50
Fenobarbital	Oral, IM, IV	Trastornos convulsivos, estados epilépticos, sedación diurna (hiperbilirrubinemia, uso de OL)	Anticonvulsivos de primera línea; sólo administrar parenteralmente con sal Na^+	80-120
Secobarbital	Oral	Insomnio, sedación preoperatoria	Solamente disponible sal Na^+	15-40
Tiopental (actualmente no es producido ni comercializado en Estados Unidos)	IV	Inducción/mantenimiento de la anestesia, sedación preoperatoria, manejo de urgencia de las convulsiones, presión intracraneal	Solamente la sal Na^+ disponible; la dosis sola proporciona el breve periodo de la anestesia	8-10 (la $t_{1/2}$ de los efectos anestésicos es corta debido a la redistribución; véanse figuras 2-4 y 21-2)

directos en los tejidos excitables periféricos son débiles. Sin embargo, la disfunción cardiovascular y de otras funciones periféricas ocurre en la intoxicación aguda por los barbitúricos.

ADME

Los barbitúricos, para su uso como sedantes e hipnóticos, por lo general son administrados por vía oral (véase tabla 19-2). Las sales Na^+ son absorbidas más rápidamente que los correspondientes ácidos libres, especialmente las formulaciones líquidas. El inicio de acción varía entre los 10 a 60 minutos y se retrasa en presencia de alimentos. Las inyecciones intramusculares de las soluciones de las sales Na^+ deberían ser administradas profundamente en músculos grandes para evitar el dolor y la posible necrosis que puede aparecer en sitios más superficiales. La vía intravenosa por lo general es reservada para el manejo del estado epiléptico (el fenobarbital sódico) o para la inducción o el mantenimiento de la anestesia general (p. ej., el tiopental o el metohexital).

Los barbitúricos se distribuyen extensamente en el cuerpo y cruzan con facilidad la placenta. Los barbitúricos muy solubles en los lípidos, como el *tiopental* y el *metohexital*, usados para inducir la anestesia, experimentan una rápida redistribución después de la inyección intravenosa. La redistribución en los tejidos menos vascularizados, sobre todo el músculo y la grasa, conducen a una disminución en la concentración del barbitúrico en el plasma y el cerebro. Con el tiopental y el metohexital, esto causa el despertar de los pacientes dentro de 5-15 minutos, después de la inyección de las dosis anestésicas habituales (véanse figuras 2-4 y 21-2).

El metabolismo casi completo o la conjugación de los barbitúricos en el hígado precede a su excreción renal, excepto para los menos lípidos solubles: el *aprobarbital* y el *fenobarbital*. La oxidación de radicales en C5 es la biotransformación más importante que determina la actividad biológica. En algunos casos (p. ej., el fenobarbital), la *N*-glucosilación es una vía metabólica importante. Otras biotransformaciones incluyen la *N*-hidroxilación, la desulfuración de tiobarbitúricos a oxibarbitúricos, la apertura del anillo del ácido barbitúrico, y la *N*-dealquilación de los *N*-alquilo barbitúricos a metabolitos activos (p. ej., el mefobarbital al fenobarbital). Aproximadamente el 25% del fenobarbital y casi todo el aprobarbital son excretados sin cambios por la orina. Su excreción renal puede aumentar enormemente por diuresis osmótica o alcalinización de la orina.

La eliminación metabólica de los barbitúricos es más rápida en los jóvenes que en los ancianos y niños, y las vidas medias están aumentadas durante el embarazo en parte debido a la expansión del volumen de distribución. La enfermedad crónica del hígado, sobre todo la cirrosis, a menudo aumenta la $t_{1/2}$ de los barbitúricos biotransformables. La administración repetida, sobre todo del fenobarbital, acorta la $t_{1/2}$ de los barbitúricos que son metabolizados a consecuencia de la inducción enzimática microsomal.

Los barbitúricos comúnmente usados como hipnóticos en Estados Unidos tienen valores de $t_{1/2}$ tales que los fármacos no son totalmente eliminados en 24 h (véase tabla 19-3). *Así, estos barbitúricos se acumularán durante la administración repetida, a menos que se hagan los ajustes apropiados en las dosis. Además, la persistencia del medicamento en el plasma durante el día favorece el desarrollo de la tolerancia y el abuso.*

Efectos en el CNS

Acciones en el receptor $GABA_A$

El realce de la inhibición ocurre principalmente en la sinapsis donde la neurotransmisión es mediada por la acción del GABA que actúa en los receptores $GABA_A$. Los barbitúricos se ligan a un sitio alostérico distinto en el receptor $GABA_A$ (figura 14-11); la unión lleva a un aumento en el tiempo medio de apertura del canal Cl^- activado por GABA, sin efectos en la frecuencia. En concentraciones más altas, los barbitúricos activan directamente la apertura del canal, hasta en ausencia de GABA (Nestler *et al.*, 2015). Los barbitúricos también, según se informa, inhiben los receptores excitatorios AMPA/kainato (Marszalec y Narahashi, 1993) e inhiben la liberación de la vía del glutamato un efecto en los canales de Ca^{2+} activados por voltaje. Estas acciones múltiples, sobre todo el efecto directo de apertura del canal $GABA_A$, pueden explicar los efectos depresivos potentes en el CNS de los barbitúricos comparado con las benzodiacepinas.

Efectos en el CNS

Los barbitúricos realzan la transmisión inhibitoria GABA-mediada a través del CNS; las dosis no anestésicas preferentemente suprimen las respuestas polisinápticas. La facilitación está disminuida, y la inhibición por lo general está aumentada. El sitio de inhibición es postsináptico, como en las *células piramidales corticales y cerebelares* y en el *núcleo cuneado, sustancia negra*, y las *neuronas de retransmisión talámicas*, o presinápticas, como en la *médula espinal*.

Los barbitúricos pueden producir todos los grados de depresión del CNS, en los límites de la sedación ligera a la anestesia general (véase capítulo 21).

Ciertos barbitúricos, en particular aquellos que contienen sustituyente 5-fenilo (p. ej., el fenobarbital y el mefobarbital), tienen actividad anticonvulsiva selectiva (véase capítulo 17). Las propiedades antiansiedad de los barbitúricos son inferiores a aquellos ejercidos por las benzodiacepinas.

Excepto para las actividades anticonvulsivas del fenobarbital y sus congéneres, los barbitúricos poseen un grado bajo de selectividad y un índice terapéutico bajo. La percepción del dolor y la reacción están relativamente intactas hasta el momento de la inconsciencia, y en pequeñas dosis, los barbitúricos aumentan las reacciones a estímulos dolorosos. De ahí que ellos no son confiables para producir sedación o sueño en presencia incluso del dolor moderado.

Efectos en las etapas del sueño

Las dosis hipnóticas de los barbitúricos aumentan el tiempo de sueño total y alteran las etapas del sueño en una manera dependiente de la dosis. Como las benzodiacepinas, los barbitúricos disminuyen la latencia de sueño, el número de despertares y las duraciones del sueño de onda lenta y REM. Durante la administración nocturna reiterada, la tolerancia a los efectos sobre el sueño ocurre dentro de unos días, y el efecto sobre el tiempo de sueño total puede estar reducido tanto como en un 50% después de dos semanas de uso. La interrupción conduce a un incremento de rebote en todos los parámetros del sueño, inicialmente disminuidos por los barbitúricos.

Tolerancia, abuso y dependencia

Con la administración crónica de dosis gradualmente crecientes, la tolerancia farmacodinámica sigue desarrollándose por el periodo de semanas a meses, según el programa de dosificación; mientras que la tolerancia farmacocinética alcanza su pico en unos días a una semana. La tolerancia a los efectos eufóricos, sedantes, e hipnóticos ocurre más fácilmente y es mayor que los efectos anticonvulsivos y letales; por tanto, el aumento de la tolerancia, disminuye el índice terapéutico. La tolerancia farmacodinámica a los barbitúricos confiere tolerancia cruzada para todos los fármacos depresores del CNS, incluso el etanol. Como otros medicamentos depresivos del CNS, los barbitúricos son abusados, y algunos individuos desarrollan dependencia física (véase capítulo 24).

Efectos en las estructuras de los nervios periféricos

Los barbitúricos deprimen selectivamente la transmisión en los ganglios autonómicos y reducen la excitación nicotínica por los ésteres de colina. Este efecto puede tenerse en consideración, al menos en parte, para la caída en la tensión arterial producida por los oxibarbitúricos intravenosos y por la intoxicación grave por barbitúricos. En uniones neuromusculares esqueléticas, los efectos bloqueantes tanto de la *tubocurarina* como el *decametonio* son realzados durante la anestesia de los barbitúricos. Estas acciones probablemente resultan de la capacidad de los barbitúricos en concentraciones hipnóticas o anestésicas para inhibir el flujo corriente a través de los receptores nicotínicos ACh. Varios mecanismos parecen estar implicados, y su poca estereoselectividad es evidente.

Efectos sistémicos

Respiración

Los barbitúricos reducen tanto la mecánica respiratoria como los mecanismos responsables del carácter rítmico de la respiración. La conducción neurógena está esencialmente eliminada luego de una dosis tres veces mayor a la que se solía normalmente inducir el sueño. Tales dosis también suprimen el mecanismo de la hipoxia y, en menor grado, el mecanismo de los quimiorreceptores. Sin embargo, el margen entre los planos más livianos de la anestesia quirúrgica y la depresión respiratoria peligrosa es suficiente para permitir que los barbitúricos de acción ultracorta sean usados, con las precauciones convenientes, como agentes anestésicos.

Los barbitúricos reducen ligeramente los reflejos protectores hasta que el grado de intoxicación sea suficiente para producir la depresión respiratoria intensa. La tos, el estornudo, el hipo, y el laringoespasmo pueden ocurrir cuando los barbitúricos son empleados como agentes anestésicos intravenosos.

Sistema cardiovascular

Cuando se administra una dosis sedante o hipnótica por vía oral, los barbitúricos no producen efectos cardiovasculares significativos. De manera general los efectos de la anestesia con tiopental en el sistema cardiovascular son benignos en comparación con aquellos agentes anestésicos volátiles; usualmente tampoco cambia o disminuye la presión arterial media (véase capítulo 21). Los barbitúricos pueden enlentecer los reflejos cardiovasculares, en parte por la disminución de la transmisión ganglionar, más evidente en los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o choque hipovolémico. Debido a que los barbitúricos además afectan el reflejo cardiovascular para los ajustes de la inflación del pulmón, la respiración a presión positiva debe usarse con precaución y solamente cuando sea necesaria para mantener una ventilación pulmonar adecuada en pacientes anestesiados o con intoxicación con los barbitúricos.

Cuando el tiopental u otros tiobarbitúricos intravenosos son administrados después de una medicación preanestésica convencional, otros cambios cardiovasculares a menudo se observan e incluyen disminución del flujo sanguíneo renal y cerebral con una marcada caída en la presión del líquido cefalorraquídeo (CSF, *cerebrospinal fluid*). Aunque las arritmias cardiacas se observan con poca frecuencia, la anestesia intravenosa con los barbitúricos puede incrementar la incidencia de arritmias ventriculares, especialmente cuando están presentes la adrenalina y el halotano. Las concentraciones anestésicas de los barbitúricos deprimen la función de los canales de Na^+ y al menos dos tipos de los canales de K^+. Sin embargo, la depresión directa de la contractilidad cardiaca ocurre sólo cuando las dosis requeridas para la anestesia se administran varias veces.

Tracto GI

Los oxibarbitúricos tienden a disminuir el tono de la musculatura del tracto GI y la amplitud de las contracciones rítmicas; el sitio de acción es en parte periférico y en parte central. Una dosis hipnótica no retrasa considerablemente el vaciamiento gástrico en los seres humanos. El alivio de varios síntomas GI por dosis sedantes es probablemente en gran parte debido a la acción depresora central.

Hígado

Los efectos varían con la duración de la exposición al barbitúrico. *Agudamente,* los barbitúricos interactúan con varios de los CYP e inhiben la biotransformación de otros fármacos y sustratos endógenos como los esteroides; otros sustratos pueden inhibir recíprocamente las biotransformaciones de los barbitúricos (véase capítulo 6).

La *administración crónica* de los barbitúricos aumenta marcadamente el contenido de proteínas y de lípidos en el retículo endoplasmático liso, así como la actividad de la glucuronil transferasa y los CYP 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4. La inducción de estas enzimas aumenta el metabolismo de varios medicamentos (incluyendo a los barbitúricos) y sustancias endógenas, incluso hormonas esteroideas, colesterol, sales biliares y las vitaminas K y D. El aumento autoinducido del metabolismo de los barbitúricos en parte explica la tolerancia a estos. El efecto de inducción no está limitado a las enzimas microsomales; por ejemplo, hay aumentos de la ALA sintetasa, una enzima mitocondrial, y la aldehído deshidrogenasa, una enzima citosólica. El efecto de barbitúricos sobre la ALA sintetasa puede causar exacerbaciones de enfermedades peligrosas en personas con porfiria intermitente.

Riñón

La oliguria grave o la anuria puede ocurrir en el envenenamiento agudo por los barbitúricos, en gran parte a consecuencia de la marcada hipotensión.

Usos terapéuticos

Los principales usos de los barbitúricos individuales se encuentran en una lista en la tabla 19-3. Como con las benzodiacepinas, la selección de un barbitúrico en particular para una indicación terapéutica dada está basada principalmente en consideraciones farmacocinéticas. Las benzodiacepinas y otros compuestos han sustituido en gran medida a los barbitúricos como sedantes.

Efectos adversos

Efectos secundarios

La somnolencia puede durar sólo unas horas después de una dosis hipnótica del barbitúrico, pero la depresión residual del CNS a veces es evidente al día siguiente, y la deformación sutil del humor y la afectación del juicio y las habilidades motoras finas pueden ser demostrables. Los efectos residuales también suelen tomar la forma de vértigo, náusea, vómitos o diarrea, o a veces pueden ser manifestados como excitación.

Excitación paradójica

En algunas personas, los barbitúricos producen excitación más que depresión, y el paciente parece estar embriagado. Este tipo de idiosincrasia es relativamente común entre pacientes geriátricos y debilitados y ocurre con más frecuencia con el fenobarbital y los *N*-metilbarbitúricos. Los barbitúricos pueden causar agitación, excitación, y hasta delirio cuando es dado en presencia del dolor y pueden empeorar la percepción del paciente al dolor.

Hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas ocurren, sobre todo en personas con asma, urticaria, angioedema, o condiciones similares. Las reacciones de hipersensibilidad incluyen edemas localizados, particularmente en los párpados, mejillas, o labios, y la dermatitis eritematosa. Raras veces, la dermatitis exfoliativa puede ser causada por el fenobarbital y puede resultar fatal; la erupción de la piel puede estar asociada con fiebre, delirio, y marcados cambios degenerativos en el hígado y otros órganos parenquimatosos.

Otro

Debido a que los barbitúricos aumentan la síntesis de la porfirina, son absolutamente contraindicados en pacientes con porfiria aguda intermitente o porfiria variegata. Las dosis hipnóticas en presencia de insuficiencia respiratoria están contraindicadas. La inyección intravenosa rápida de un barbitúrico puede causar colapso cardiovascular antes de que resulte la anestesia. La presión sanguínea puede caer a niveles de choque; incluso la inyección intravenosa lenta de los barbitúricos a menudo produce apnea, y ocasionalmente laringoespasmos, acceso de tos, y otras dificultades respiratorias.

Interacciones medicamentosas

Los barbitúricos combinados con otros depresores del CNS causan depresión intensa; las interacciones con el etanol y con los antihistamínicos de primera generación son comunes. La isoniazida, el metilfenidato, y los inhibidores de la monoaminooxidasa también aumentan los efectos depresores sobre el CNS de los barbitúricos.

Los barbitúricos inhiben competitivamente el metabolismo de otros fármacos; sin embargo, el mayor número de interacciones medicamentosas resultan de la inducción de los CYP hepáticos (como se describió anteriormente) y la desaparición acelerada de muchos fármacos y sustancias endógenas del cuerpo. La inducción de enzimas hepáticas realza el metabolismo de hormonas esteroideas endógenas, lo que puede causar disturbios endocrinos y aumentar el metabolismo de los anticonceptivos orales, que pueden incrementar la probabilidad de un embarazo no deseado. Los barbitúricos también inducen la generación hepática de metabolitos tóxicos de clorocarbonos (cloroformo, tricloroetileno, carbón tetraclorídico) y por consiguiente promueven la peroxidación lipídica, lo que facilita la necrosis periportal del hígado causado por estos agentes.

Envenenamiento por los barbitúricos

La incidencia de envenenamiento por los barbitúricos ha decrecido considerablemente, debido a la disminución de su uso como agentes sedantes e hipnóticos. La mayoría de los casos son el resultado de intentos de suicidio, pero algunos son envenenamientos accidentales en niños o drogadictos. La dosis letal del barbitúrico varía, pero es probable que ocurra el envenenamiento grave cuando se ingiere de una vez más de 10 veces la dosis hipnótica completa. La dosis letal disminuye si están presentes el alcohol u otros fármacos depresivos. En la intoxicación grave, el paciente está comatoso y la respiración es afectada tempranamente. La respiración puede ser lenta o rápida y superficial. Con el tiempo, la caída de la presión arterial es debido al efecto del medicamento y de la hipoxia en los centros vasomotores medulares; la depresión de la contractilidad cardiaca y del ganglio simpático también contribuye. Las complicaciones pulmonares (p. ej., las atelectasias, el edema, y la bronconeumonía) y la insuficiencia renal probablemente serán las complicaciones fatales del envenenamiento grave por los barbitúricos.

El tratamiento de la intoxicación aguda por los barbitúricos está basado en medidas generales de sostén, las cuales son aplicables en la mayoría de los envenenamientos por cualquier depresor del CNS. El uso de estimulantes del CNS está contraindicado. Si las funciones renales y cardiacas son satisfactorias y el paciente está hidratado, la diuresis forzada y la alcalinización de la orina apresurarán la excreción del fenobarbital. Véase capítulo 4: "Toxicidad farmacológica y envenenamiento".

Fármacos misceláneos sedantes e hipnóticos

Muchos fármacos con estructuras diversas han sido usados por sus propiedades sedantes e hipnóticas, incluso el *ramelteón,* el *hidrato de cloral,* el *meprobamato*, y el paraldehído (no autorizado en Estados Unidos). A excepción del ramelteón y el meprobamato, las acciones farmacológicas de estos medicamentos generalmente se parecen a las de los barbitúricos:

- Todos ellos son, en general, depresores del CNS que pueden producir hipnosis profunda con poca o ninguna analgesia.
- Sus efectos en las etapas de sueño son similares a los de los barbitúricos.
- Sus índices terapéuticos son bajos, y la intoxicación aguda, que provoca depresión respiratoria e hipotensión, se maneja de manera similar al envenenamiento por los barbitúricos.
- Su uso crónico puede causar tolerancia y dependencia física.
- El síndrome después del uso crónico puede ser intenso y poner en riesgo la vida.

Hidrato de cloral

El hidrato de cloral puede ser usado para tratar a pacientes con reacciones paradójicas a las benzodiacepinas. El hidrato de cloral se reduce con rapidez al compuesto activo tricloroetanol (CCl_3CH_2OH), principalmente por el alcohol dehidrogenasa hepática. Sus efectos farmacológicos derivan con alta probabilidad del tricloroetanol, que puede ejercer efectos parecidos a un barbitúrico en los canales del receptor $GABA_A$ *in vitro*. El hidrato de cloral está regulado en la lista IV de sustancias controladas.

En Estados Unidos, el hidrato de cloral es mejor conocido como un veneno literario, "las gotas *Knockout*" añadidas a una bebida alcohólica fuerte para producir "un Mickey Finn" o "Mickey", un coctel dado al bebedor involuntario para hacer a la persona dócil o inconsciente, el más famoso fue Sam Spade en la novela de 1930 de Dashiell Hammett, *El Halcón Maltés*. Ahora que los detectives beben vino, más que whisky, este uso, fuera de etiqueta, del hidrato de cloral ha menguado.

Meprobamato

El meprobamato, un éster *bis*-carbamato, fue introducido como un agente ansiolítico, y continuó siendo su único uso aprobado en Estados Unidos. Sin embargo, también se hizo popular como un agente sedante e hipnótico. Las propiedades farmacológicas del meprobamato se parecen a las de las benzodiacepinas en varios modos. El meprobamato puede liberar comportamientos reprimidos en animales de laboratorio, en dosis que causan poco daño en la actividad locomotora, y aunque este puede causar la depresión del CNS, no puede producir anestesia. Las grandes dosis de meprobamato causan depresión respiratoria grave, hipotensión, choque, e insuficiencia cardiaca. El meprobamato parece tener un efecto analgésico ligero en pacientes con dolor músculo esquelético, y esto incrementa los efectos analgésicos de otros fármacos.

El meprobamato es bien absorbido cuando se administra oralmente. Sin embargo, un aspecto importante de la intoxicación con meprobamato es la formación de bezoares gástricos, que consisten en tabletas de meprobamato no disueltas; el tratamiento puede requerir endoscopia, con el retiro mecánico del bezoar. La mayor parte de estos medicamentos son metabolizados en el hígado por la hidroxilación de la cadena lateral y la glucuronidación; la cinética de la eliminación puede depender de la dosis. La $t_{1/2}$ del meprobamato puede ser prolongada durante su administración crónica. Los principales efectos no deseados de las dosis sedantes habituales de meprobamato son la somnolencia y la ataxia; las dosis mayores perjudican el aprendizaje y la coordinación motora y prolongan el tiempo de reacción. El meprobamato incrementa la depresión del CNS producida por otros fármacos. Después de la medicación a largo plazo, la interrupción abrupta provoca un síndrome de abstinencia caracterizado por lo general por ansiedad, insomnio, temblores, y, frecuentemente, por alucinaciones; las convulsiones generalizadas ocurren en aproximadamente 10% de los casos.

El *carisoprodol*, un relajante músculo esquelético cuyo metabolito activo es el meprobamato, también tiene potencial de abuso y se ha hecho una "droga de la calle". El meprobamato y el carisoprodol están designados en la lista IV de sustancias controladas.

Otros agentes

El *etomidato* se usa en Estados Unidos y otros países como un anestésico intravenoso, con frecuencia en combinación con el fentanilo. Es ventajoso porque carece de la actividad depresora pulmonar y vascular, aunque tiene un efecto inotrópico negativo en el corazón. Sus usos farmacológicos y anestésicos son descritos en el capítulo 21.

El *clometiazol* tiene propiedades sedantes, relajantes musculares y anticonvulsivas. Si se administra solo, sus efectos en la respiración son leves, y el índice terapéutico es alto. Sin embargo, las muertes por interacciones adversas con el etanol son relativamente frecuentes.

El *propofol* se convierte de inmediato en un disopropilfenol altamente lipofílico usado en la inducción y el mantenimiento de la anestesia general (véase capítulo 21), así como en el mantenimiento de la sedación a largo plazo. El propofol ha encontrado su uso en la sedación de los adultos en cuidados intensivos (McKeage y Perry, 2003), para la sedación durante los procedimientos endoscópicos GI, y durante la recuperación transvaginal de oocitos.

Fármacos hipnóticos sin prescripción

Los antihistamínicos *difenhidramina* y *doxilamina* están aprobados por la FDA como ingredientes en medicamentos OTC de ayuda para dormir sin prescripción. Con una $t_{1/2}$ de eliminación de aproximadamente 9-10 h, estos antihistamínicos pueden asociarse con la somnolencia residual en la mañana luego de haber sido tomados como ayuda para dormir la noche anterior.

Agentes nuevos y emergentes

Suvorexant

El *suvorexant*, un inhibidor de los receptores de orexina 1 y 2, fue aprobado por la FDA a finales de 2014 para el tratamiento del insomnio (Winrow y Renger, 2014). Las orexinas, producidas por las neuronas en el hipotálamo lateral, y proyectadas ampliamente a lo largo del CNS, desempeñan una función principal en la regulación del ciclo del sueño. Estas neuronas están quietas durante el sueño, pero están activas durante el insomnio; así, las orexinas promueven el insomnio, mientras que los antagonistas de los receptores de orexina aumentan el sueño REM y no REM. El suvorexant disminuye el inicio de la latencia del sueño y es superior al placebo en el mantenimiento del sueño. Una dosis de 10 mg debería ser tomada dentro de los 30 minutos antes de acostarse, si al menos permanecen 7 h hasta el tiempo proyectado de despertar. La reacción adversa más común es la somnolencia diurna, y hay una posibilidad del empeoramiento de la depresión o la idea suicida. El suvorexant es una sustancia controlada de la lista IV. Un número de otros antagonistas de receptores de las orexinas están actualmente en ensayos clínicos.

Doxepina

La *doxepina*, un antidepresivo tricíclico, incrementa de forma subjetiva la calidad del sueño y está indicado para el tratamiento de las dificultades para el mantenimiento del sueño (Yeung *et al*., 2015). Actúa probablemente por la vía del antagonismo de la función del receptor H_1 cuando es administrado en dosis bajas. La doxepina debería ser tomada en dosis iniciales de 6 mg (3 mg en los ancianos) dentro de los 30 minutos de la hora de acostarse. El pensamiento y el comportamiento anormal han sido observados después de su uso, y esto puede empeorar la idea suicida y la depresión. La doxepina fue aprobada por la FDA en 2010 para el tratamiento del insomnio de mantenimiento del sueño.

Pregabalina

La *pregabalina*, un agente ansiolítico que se une al canal de Ca^{2+} de las subunidades $\alpha_2\delta$ ha resultado útil en los ensayos clínicos (Holsboer-Trachsler y Prieto, 2013); la pregabalina disminuyó ligeramente la latencia de inicio de sueño y aumentó la proporción del tiempo pasado en el sueño de onda lenta. La pregabalina parece ser un tratamiento eficaz del insomnio observado en pacientes que sufren de un trastorno de ansiedad generalizado. La pregabalina está designada en la lista V de sustancias controladas.

Ritanserin

El *ritanserin* y otros antagonistas del receptor $5HT_{2A/2C}$ muestran una capacidad de promover el sueño de onda lenta en pacientes con insomnio primario crónico o trastorno de ansiedad generalizado (Monti, 2010). El ritanserin no está autorizado para su uso en Estados Unidos.

Agomelatina

La *agomelatina*, un antagonista del receptor de melatonina y un antagonista del receptor $5HT_{2C}$ se prescribe para el tratamiento de la depresión y puede ayudar a aminorar las perturbaciones del sueño con frecuencia asociadas con la depresión. La agomelatina no está autorizada para su uso en Estados Unidos.

Manejo del insomnio

El insomnio es uno de los padecimientos más comunes en la práctica médica general. Varios agentes farmacológicos están disponibles para el tratamiento del insomnio. El hipnótico "perfecto" permitiría que el sueño ocurriera con la arquitectura del sueño normal. No causaría efectos al siguiente día, ni ansiedad de rebote o sedación continuada. No interactuaría con otros medicamentos. Podría ser usado crónicamente sin causar dependencia o el insomnio de rebote por interrupción. La controversia en el manejo del insomnio discurre alrededor de dos cuestiones:

- El tratamiento farmacológico *versus* el tratamiento no farmacológico.
- El uso de la acción corta *versus* hipnóticos de acción prolongada.

Los efectos secundarios de los fármacos hipnóticos deben ser sopesados contra la secuela del insomnio crónico, que incluyen un aumento de cuatro veces los accidentes serios (Balter y Uhlenhuth, 1992). El ejercicio moderado regular o hasta en pequeñas cantidades a menudo es eficaz en la promoción del sueño. Además del tratamiento farmacológico apropiado, el tratamiento del insomnio debe corregir las causas identificables, abordar la higiene del sueño inadecuada, eliminar la ansiedad del rendimiento relacionada con quedarse dormido, proporcionar la sincronización del reloj biológico de modo que la somnolencia máxima ocurra a la hora de intentar dormir, y suprimir el uso de alcohol y medicamentos para dormir por OTC.

Categorías del insomnio

- El *insomnio transitorio* dura menos de tres días y por lo general es causado por un estresante ambiental breve o situacional. Si se prescriben hipnóticos, deberían ser usados en la dosis más bajas y solamente de 2-3 noches. Note que las benzodiacepinas administradas de forma aguda antes de eventos importantes en la vida como exámenes, pueden ser perjudiciales.
- El *insomnio a corto plazo* dura de tres días a tres semanas y por lo general es causado por un estrés personal como enfermedades, aflicción o problemas de trabajo. Los hipnóticos pueden ser usados de manera conjunta por 7-10 noches y es mejor usarlos intermitentemente durante este tiempo, con el paciente que salta una dosis después de 1-2 noches de buen sueño.
- El *insomnio a largo plazo* dura por más de tres semanas; un estresante específico puede no ser identificable.

Insomnio que acompaña a las principales enfermedades psiquiátricas

El insomnio causado por las principales enfermedades psiquiátricas a menudo responde al tratamiento farmacológico específico de estas enfermedades. Por ejemplo, en los episodios depresivos mayores con insomnio, los SSRI, los cuales pueden causar insomnio como un efecto secundario, por lo general causaría el sueño mejorado porque ellos tratan el síndrome depresivo. En un paciente cuya depresión responde a un SSRI, pero persiste el insomnio como un efecto secundario del medicamento, el uso juicioso de la trazodona en la noche puede mejorar el sueño, así como aumentar el efecto antidepresivo del inhibidor de la recaptura. Sin embargo, el paciente debería ser monitorizado para atender el priapismo, la hipotensión ortostática y las arritmias.

El control adecuado de los trastornos de ansiedad a menudo produce la resolución adecuada del insomnio acompañante. El uso de sedantes en pacientes con trastornos de ansiedad está decreciendo debido a una apreciación creciente de la eficacia de otros agentes, como los antagonistas del receptor betaadrenérgico (capítulo 12) para la ansiedad y los SSRI para los trastornos obsesivos compulsivos y quizás el trastorno de ansiedad generalizada. El insomnio profundo en pacientes con psicosis aguda debido a esquizofrenia o manía por lo general responden a los antagonistas de los receptores de la dopamina (véanse capítulos 13 y 16). Las benzodiacepinas a menudo se usan en conjunto en esta situación para reducir la agitación y mejorar el sueño.

Insomnio que acompaña a otras enfermedades médicas

Para el insomnio a largo plazo debido a otras enfermedades médicas, el tratamiento adecuado del trastorno subyacente, como la insuficiencia cardiaca congestiva, el asma, o COPD, puede resolver el insomnio. El manejo adecuado del dolor en condiciones de dolor crónico tratará tanto el dolor como el insomnio, y puede hacer innecesarios a los hipnóticos. *Una atención adecuada a la higiene del sueño, incluyendo la reducción del consumo de cafeína, el evitar el alcohol, el ejercicio adecuado, y tiempos regulares de sueño y vigilia, con frecuencia reducirá el insomnio*.

Insomnio condicionado (aprendido)

En aquellos que no tienen ninguna enfermedad psiquiátrica mayor u otras enfermedades médicas, y en los que es ineficaz la atención de la higiene del sueño, la atención debería estar dirigida al insomnio condicionado (aprendido). Estos pacientes han asociado el dormitorio con actividades consecuentes con el desvelo, más que con el sueño. En tales pacientes, todas otras actividades asociadas con el despertar, aun las actividades en reposo como leer y ver la televisión, deberían ser hechas fuera del dormitorio.

Percepción errónea del estado del sueño

Algunos pacientes se quejan de sueño escaso, pero ha sido demostrado que no tienen ninguna evidencia objetiva polisomnográfica de insomnio. Ellos son difíciles de tratar.

Insomnio a largo plazo

Los tratamientos no farmacológicos son importantes para todos los pacientes con el insomnio a largo plazo. Éstos incluyen la educación sobre la higiene del sueño, el entrenamiento de relajación, y acercamientos a la modificación del comportamiento, como restricción del sueño y terapias de control de estímulos.

El uso de hipnóticos a largo plazo conduce a una disminución en su efectividad y puede producir el insomnio de rebote con su interrupción. Casi todos los hipnóticos cambian la arquitectura del sueño. Los barbitúricos reducen el sueño REM; las benzodiacepinas reducen la onda lenta del sueño no REM y, en menor grado, del sueño REM. Mientras el significado de estos hallazgos no está claro, hay un consenso emergente de que el sueño de onda lenta es en particular importante para procesos físicos reconstituyentes. El sueño REM puede ayudar en la consolidación del aprendizaje. El bloqueo del sueño de onda lenta por las benzodiacepinas puede explicar en parte la disminución de su efectividad a largo plazo, y esto también puede explicar su efectividad para bloquear los terrores del sueño, un trastorno del despertar del sueño de onda lenta.

Las benzodiacepinas de acción prolongada pueden causar confusión al siguiente día, mientras que los agentes de acción ultracorta pueden producir la ansiedad de rebote al siguiente día. Paradójicamente, los efectos amnésicos agudos de las benzodiacepinas pueden ser responsables del informe posterior del paciente de sueño reparador. La amnesia anterógrada puede ser más común con el triazolam. No se deben administrar hipnóticos a pacientes con apnea del sueño sobre todo del tipo obstructivo, porque estos agentes disminuyen el tono muscular de las vías aéreas superiores, y al mismo tiempo disminuyen también la respuesta de despertar a la hipoxia.

Insomnio en pacientes ancianos

Los ancianos al igual que los muy jóvenes, tienden a dormir en un patrón *polifásico* (múltiples episodios de sueño por día) más que el patrón *monofásico* característico de los adultos más jóvenes. Este patrón hace difícil la evaluación del tiempo de sueño adecuado.

Los cambios en los perfiles farmacocinéticos de agentes hipnóticos ocurren en los ancianos debido a la reducción del agua corporal, la disminución de la función renal, y el aumento de la grasa corporal, que conduce a una $t_{1/2}$ más prolongada para las benzodiacepinas. Una dosis que produce el sueño placentero y la adecuada vigilia diurna durante la semana 1 puede producir confusión diurna y amnesia para la semana 3, si el nivel del fármaco sigue elevándose, en particular con los hipnóticos de acción prolongada. Por ejemplo, la benzodiacepina diazepam es altamente soluble en lípidos y es excretada por los riñones. A causa del aumento de la grasa corporal y la disminución en la excreción renal que típicamente ocurren de los 20 a 80 años, la $t_{1/2}$ del medicamento puede aumentar cuatro veces sobre este lapso.

El uso imprudente de hipnóticos en los ancianos puede producir daño cognoscitivo diurno y así perjudicar la calidad total de vida. Una vez que un paciente anciano ha estado tomando benzodiacepinas durante un periodo extendido, sea por la ansiedad diurna o para la sedación nocturna, la terminación del fármaco puede ser un proceso prolongado, complicado. Los intentos en la retirada del fármaco pueden no tener éxito, y puede ser necesario dejar al paciente con la medicación, con una adecuada atención a los efectos secundarios diurnos.

Guías de prescripción para el manejo del insomnio

Los hipnóticos que actúan en los receptores $GABA_A$ —benzodiacepinas hipnóticas y los agentes más nuevos zolpidem, zopiclona, y zaleplón— son preferidos a los barbitúricos; los agentes de receptor $GABA_A$ tienen un índice terapéutico más alto, efectos más pequeños en la arquitectura del sueño, y menos potencial de abuso. Los compuestos con $t_{1/2}$ ultracorta son favorables para pacientes con insomnio de inicio del sueño, pero sin la significativa ansiedad diurna, quienes necesitan funcionar en completa eficacia durante el día. Estos compuestos también son apropiados para los ancianos debido a un riesgo disminuido de caídas y depresión respiratoria. Sin embargo, el paciente y el médico deberían ser conscientes que también pueden ocurrir el despertar temprano en la mañana, la ansiedad de rebote diurna, y los episodios amnésicos. Estos efectos secundarios indeseables son más comunes en las dosis más altas de las benzodiacepinas.

Las benzodiacepinas con valores más prolongados de $t_{1/2}$ son favorables para pacientes que tienen ansiedad diurna significativa. Estas benzodiacepinas también son apropiadas para pacientes que reciben el tratamiento para episodios depresivos mayores porque los agentes de acción corta pueden empeorar el despertar temprano en la mañana. Sin embargo, la benzodiacepina de acción prolongada puede estar asociada con el deterioro cognitivo al siguiente día o retraso cognitivo diurno diferido (después de 2-4 semanas de tratamiento) a consecuencia de la acumulación del medicamento con la administración repetida.

Los agentes más antiguos —los barbitúricos, el hidrato de cloral y el meprobamato— deben ser evitados para el manejo del insomnio. Ellos tienen alto potencial de abuso y son peligrosos en la sobredosis.

Bibliografía

Balter MB, Uhlenhuth EH. New epidemiologic findings about insomnia and its treatment. *J Clin Psychiatry* **1992**;*53* (suppl):34-39.

Dooley M, Plosker GL. Zaleplón: a review of its use in the treatment of insomnia. *Drugs* **2000**;*60*:413–445.

Dujardin K, *et al*. Comparison of the effects of zolpidem and flunitrazepam on sleep structure and daytime cognitive functions: a study of untreated insomniacs. *Pharmacopsychiatry* **1998**;*31*:14–18.

Hanson SM, *et al*. Structural requirements for eszopiclone and zolpidem binding to the gamma-aminobutyric acid type-A ($GABA_A$) receptor are different. *J Med Chem* **2008**;*51*:7243–7252.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes hipnóticos y sedantes*

Fármaco	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Las benzodiacepinas sinérgicas con otros depresores del CNS, especialmente el etanol, véase tabla 19-2		
Alprazolam	Trastornos de ansiedad, agorafobia	Los síntomas de abstinencia pueden ser especialmente severos
Clordiazepóxido	Trastornos de ansiedad, abstinencia alcohólica, medicación preanestésica	Acción prolongada y de disminución gradual debido a los metabolitos activos
Clobazam	Tratamiento adjunto de las convulsiones asociadas con el síndrome de Lennox-Gastaut, otros trastornos epilépticos y ansiedad	El metabolito activo tiene una vida media prolongada Disminuir la dosis y valorar en metabolizadores lentos de CYP2C19 La tolerancia se desarrolla para los efectos anticonvulsivos
Clonazepam	Trastornos convulsivos, tratamiento adjunto en manía aguda y ciertos trastornos de movimiento	La tolerancia se desarrolla para los efectos anticonvulsivos
Clorazepato	Trastornos de ansiedad y convulsivos	Profármaco; actividad debida a la formación de nordazepam durante la absorción
Diazepam	Trastornos de ansiedad, abstinencia alcohólica, estado epiléptico, relajación del músculo esquelética, medicación preanestésica	Benzodiacepina prototipo
Estazolam	Insomnio	Contiene anillo triazol; los efectos adversos pueden ser similares a los del triazolam

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes hipnóticos y sedantes (continuación)*

Fármaco	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Flurazepam	Insomnio	Los metabolitos activos se acumulan con el uso crónico
Lorazepam	Trastornos de ansiedad, abstinencia alcohólica, medicación preanestésica	Metabolizado solamente por conjugación
Midazolam	Medicación preanestésica e intraoperatoria	Rápidamente inactivado
Oxazepam	Trastornos de ansiedad, abstinencia alcohólica	Metabolizado solamente por conjugación
Quazepam	Insomnio	Los metabolitos activos se acumulan con el uso crónico
Temazepam	Insomnio	Metabolizado principalmente por conjugación
Triazolam	Insomnio	Rápidamente inactivado; puede causar efectos secundarios molestos durante el día
Compuestos "Z" –no benzodiacepinas con efectos agonistas en el sitio de las benzodiacepinas de los receptores $GABA_A$; ha reemplazado en gran medida a las benzodiacepinas para el tratamiento del insomnio		
Zaleplón	Insomnio	Vida media de eliminación muy corta
Zolpidem	Insomnio	Tratamiento de insomnio a corto plazo (2-6 semanas)
Eszopiclona	Insomnio	Enantiómero S(+) de la zopiclona
Antagonista de las benzodiacepinas		
Flumenazil	Sobredosis de benzodiacepina (antagonista de la benzodiacepina y la betacarbolina)	Dolor de cabeza, mareo; no usar en el envenenamiento antidepresivo tricíclico (¡convulsiones!)
Agentes misceláneos y emergentes		
Ramelteón	Insomnio	Agonista del receptor de melatonina; efecto significativo de primer paso
Tasimelteón	Trastorno del ritmo circadiano en pacientes ciegos	Agonista del receptor de melatonina
Suvorexant	Insomnio	Antagonista del receptor de orexina; necesita al menos 7 h después de dosis de 10 mg antes del despertar
Doxepina	Depresión, insomnio	Antidepresivo triciclíco; probablemente ocurran efectos sedantes por el antagonismo del receptor H_1; tener precaución del comportamiento anormal, idea de suicidio, depresión; use la mitad de dosis en los ancianos
Propofol	Inducción/mantenimiento de la anestesia, sedación en procedimientos	Recuperación rápida
Pregabalina (betaisobutil-GABA)	Dolor de nervio/músculo, fibromialgia, convulsiones	Sustancia de la lista V, potencial de abuso; alguna preocupación por idea de suicidio y angioedema
Los barbitúricos sinérgicos con otros depresores del CNS, especialmente el etanol; induce los CYP; depresores respiratorios; véase tabla 19-3.		
Amobarbital	Insomnio, sedación preoperatoria, manejo de urgencia de las convulsiones	• IM e IV • Acción corta (de 3-8 h)
Butobarbital	Insomnio, sedación preoperativa, sedación diurna	• Oral • Inicio rápido de acción • Acción corta (de 3-8 h)
Mefobarbital (no autorizado su uso en Estados Unidos)	Trastornos convulsivos, sedación diurna	• Oral • Acción corta (de 3-8 h)
Metohexital	Inducción y mantenimiento de la anestesia	• IV • Acción ultracorta (de 5-15 min)
Pentobarbital	Insomnio, sedación preoperatoria y en procedimiento, manejo de urgencia de las convulsiones	• Oral, IM, IV, o rectal • Administrar sal Na^+ parenteralmente • Acción corta (de 3-8 h)
Fenobarbital	Trastornos convulsivos, estado epiléptico, sedación diurna	• Oral, IM, IV • Anticonvulsivo de primera línea (véase capítulo 17); administrar sal Na^+ parenteralmente • Acción prolongada (días)
Secobarbital	Insomnio, sedación preoperativa	• Oral • Acción corta (de 3-8 h)
Tiopental	Inducción y mantenimiento de la anestesia, sedación preoperatoria, manejo de urgencia de las convulsiones, hipertensión intracraneal	• Dosis IV única proporciona un breve periodo de la anestesia • Acción ultracorta (de 5-15 min)

Hoffman EJ, Warren EW. Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. *Clin Pharmacol* **1993**;*12*:641–656.
Holsboer-Trachsler E, Prieto R. Effects of pregabalin on sleep in generalized anxiety disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* **2013**;*16*:925–936.
Huedo-Medina TB, *et al*. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* **2012**;*345*:e8343.
Johnsa JD, Neville MW. Tasimelteon: a melatonin receptor agonist for non-24-hour sleep-wake disorder. *Ann Pharmacother* **2014**;*48*: 1636–1641.
Marszalec W, Narahashi T. Use-dependent pentobarbital block of kainate and quisqualate currents. *Brain Res* **1993**;*608*:7–15.
Mayer G, *et al*. Efficacy and safety of 6-month nightly ramelteón administration in adults with chronic primary insomnia. *Sleep* **2009**; *32*: 351–360.
McKeage K, Perry CM. Propofol: a review of its use in intensive care sedation of adults. *CNS Drugs* **2003**;*7*:235–272.
Melton ST, *et al*. Eszopiclone for insomnia. *Ann Pharmacother* **2005**; *39*:1659–1666.
Monane M. Insomnia in the elderly. *J Clin Psychiatry* **1992**;*53* (suppl): 23-28.
Monti JM. Serotonin 5-HT(2A) receptor antagonists in the treatment of insomnia: present status and future prospects. *Drugs Today (Barc)* **2010**;46:183–193.
Morselli PL. Zolpidem side effects. *Lancet* **1993**;*342*:868–869.
Nestler EJ, *et al*. *Molecular Neuropharmacology*. 3ª ed. New York: McGraw-Hill;**2015**.
Oldenhof H, *et al*. Clinical pharmacokinetics of midazolam in intensive care patients, a wide interpatient variability? *Clin Pharmacol Ther* **1988**;*43*:263–269.
Rosenberg R, *et al*. An assessment of the efficacy and safety of eszopiclone in the treatment of transient insomnia in healthy adults. *Sleep Med* **2005**;*6*:15–22.
Sieghart W. Allosteric modulation of $GABA_A$ receptors via multiple drug-binding sites. *Adv Pharmacol* **2015**;*72*:53–96.
Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of $GABA_A$ receptors. *J Biol Chem* **2012**;*287*:40224–40231.
Spadoni G, *et al*. Melatonin receptor agonists: new options for insomnia and depression treatment. *CNS Neurosci Ther* **2011**;*17*:733–741.
Uhlenhuth EH, *et al*. International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications: IV. Therapeutic dose dependence and abuse liability of benzodiazepines in the long-term treatment of anxiety disorders. *J Clin Psychopharmacol.* **1999**;*19*(Suppl 2):23S–29S.
Winrow CJ, Renger JJ. Discovery and development of orexin receptor antagonists as therapeutics for insomnia. *Br J Pharmacol* **2014**;*171*: 283–293.
Woods JH, *et al*. Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. *Pharmacol Rev* **1992**;*44*:151–347.
Yeung WF, *et al*. Doxepin for insomnia: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Med Rev* **2015**;*19*:75–83.

Capítulo 20

Opioides, analgesia y control del dolor

Tony Yaksh y Mark Wallace

DOLOR

PÉPTIDOS OPIOIDES ENDÓGENOS
- Proopiomelanocortina
- Proencefalina
- Prodinorfina
- Endomorfinas

RECEPTORES DE OPIOIDES
- Clases de receptores
- Distribución del receptor opioide
- Ligandos del receptor opioide
- Estructura del receptor opioide
- Señalización del receptor opioide
- Regulación de la posactivación del tránsito del receptor opioide: agonismo opioide sesgado

EFECTOS DE LA ACTIVACIÓN AGUDA Y CRÓNICA DEL RECEPTOR OPIOIDE
- Desensibilización
- Tolerancia
- Dependencia
- Adicción

MECANISMOS DE TOLERANCIA/DEPENDENCIA/ABSTINENCIA
- Disposición del receptor
- Adaptación de los mecanismos de señalización intracelular
- Sistema de contraadaptación
- Requisitos de desarrollo de tolerancia diferencial y ocupación fraccional

EFECTOS DE LOS OPIOIDES DE USO CLÍNICO
- Analgesia
- Alteraciones del estado de ánimo y propiedades de recompensa
- Efectos respiratorios
- Hiperalgesia inducida por opioides
- Sedación
- Efectos neuroendocrinos

MEDICAMENTOS OPIOIDES EMPLEADOS CLÍNICAMENTE
- Morfina y agonistas relacionados estructuralmente
- Otros morfinanos
- Analgésicos de piperidina y fenilpiperidina
- Fentanilo y congéneres
- Metadona
- Otros agonistas opioides
- Agonistas opioides parciales
- Antagonistas opioides

ANTITUSIVOS DE ACTIVIDAD CENTRAL
- Dextrometorfano
- Otros antitusivos

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN ANALGÉSICA DE FÁRMACOS
- Analgesia controlada por el paciente
- Administración raquídea
- Administración rectal
- Administración oral transmucosa
- Administración transnasal
- Administración transdérmica

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS EN EL CONTROL DEL DOLOR
- Estados de dolor agudo
- Estados de dolor crónico
- Pautas para la dosificación de opioides

VARIABLES QUE MODIFICAN EL USO TERAPÉUTICO DE OPIOIDES
- Variabilidad del paciente
- Dolor
- Tolerancia a los opioides
- Estado físico del paciente y variables genéticas
- Vías de administración
- Selección y ajuste de la dosis
- Rotación de opioides
- Tratamiento combinado

USOS TERAPÉUTICOS NO ANALGÉSICOS DE LOS OPIOIDES
- Disnea
- Adyuvantes anestésicos

TOXICIDAD OPIOIDE AGUDA
- Síntomas y diagnóstico
- Tratamiento

NUEVOS TRATAMIENTOS NO OPIOIDES PARA EL DOLOR
- Ziconotida

Dolor

El dolor es un componente de prácticamente todas las patologías clínicas, y el manejo del dolor es un imperativo clínico primario. Los opioides son un pilar en el tratamiento del dolor agudo, pero en los últimos años se ha cuestionado la eficacia y la seguridad de su utilización a largo plazo para tratar el dolor crónico, ya que han aumentado los casos de adicción y muerte por su uso indebido. Los opioides ya no son un tratamiento de primera línea para el dolor crónico, y un enfoque más conservador puede incluir otras clases de medicamentos, como los NSAID, los anticonvulsivos y los antidepresivos.

El término *opioide* se refiere a compuestos estructuralmente relacionados con los productos que se encuentran en el opio, palabra derivada de *opos* que es la palabra griega para "jugo"; los opioides naturales se derivan de la resina de la adormidera, *Papaver somniferum.* Los opioides incluyen los alcaloides naturales vegetales, como la morfina, la codeína, la tebaína y muchos derivados semisintéticos. Un *opioide* es cualquier agente que tiene las propiedades funcionales y farmacológicas de un opioide. Los opioides endógenos son ligandos naturales para los receptores de opioides que se encuentran en los animales. El término *endorfina* no sólo se usa como sinónimo de *péptidos opioides endógenos,* sino que también se refiere a un opioide endógeno específico, la β-*endorfina*. El término *narcó-*

Abreviaturas

AAG: (*α_1-acid glycoprotein*) Glucoproteína ácida α_1
AC: (*adenylyl cyclase*) Adenilil ciclasa
ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina
ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ACTH: (*corticotropin*) Corticotropina, anteriormente hormona adrenocorticotrópica
ADH: (*antidiuretic hormone*) Hormona antidiurética
ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
AT_1: (*angiotensin II receptor, type 1*) Receptor de angiotensina II, tipo 1
ATC: (*around the clock*) Durante todo el día
BBB: (*blood-brain barrier*) Barrera hematoencefálica
CaMK: (*Ca^{2+}/calmodulin-dependent protein kinase*) Proteína cinasa dependiente de Ca^{2+}/calmodulina
CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
CLIP: (*corticotropin-like intermediate lobe peptide*) Péptido del lóbulo intermedio de tipo corticotropina
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COPD: (*chronic obstructive pulmonary disease*) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
CRH: (*corticotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de corticotropina
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAMGO: (*[D-Ala^2,MePhe^4,Gly(ol)^5]encephalin*) [D-Ala^2,MePhe^4,Gly(ol)^5] Encefalina
DHEA: (*dehydroepiandrosterone*) Dehidroepiandrosterona
DOR: (*δ opioid receptor*) Receptor opioide δ
DYN: (*dynorphin*) Dinorfina
EEG: (*electroencephalogram*) Electroencefalograma
β-END: (*β-endorphin*) β-endorfina
ER/LA: (*extended-release/long-acting [a]*) Liberación prolongada/acción prolongada(a)
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
FSH: (*follicle-stimulating hormone*) Hormona foliculoestimulante
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GIRK: (*G protein–activated inwardly rectifying K^+ channel*) Canal de K^+ rectificador de proteína activado por la proteína G
GnRH: (*gonadotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de gonadotropina
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
GRK: (*GPCR kinase*) GPCR cinasa
HPA: (*hypothalamic-pituitary-adrenal*) Hipotalámico-hipofisario-suprarrenal
5HT: (*serotonin*) Serotonina
IM: (*intramuscular*) Intramuscular
IP_3: (*inositol triphosphate*) Trifosfato de inositol
IV: (*intravenous*) Intravenoso
L-ENK: (*Leu-enkephalin*) Leu-encefalina
JNK: (*c-Jun N-terminal kinase*) c-Jun: *N*-terminal cinasa
KOR: (*κ opioid receptor*) Receptor opioide κ
LH: (*luteinizing hormone*) Hormona luteinizante
LPH: (*lipotropin*) Lipotropina
6-MAM: (*6-monoacetylmorphine*) 6-monoacetilmorfina
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MAP: (*mitogen-activated protein*) Proteína activada por mitógeno
M-ENK: (*Met-enkephalin*) Met-encefalina
MME: (*morphine milligram equivalent*) Morfina, equivalente de miligramos
MOR: (*μ opioid receptor*) Receptor opioide μ
MSH: (*melanocyte-stimulating hormone*) Hormona estimulante de melanocitos
Nac: (*nucleus accumbens*) Núcleo accumbens
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
α-NEO: (*α neoendorphin*) α neoendorfina
NF-κB: (*nuclear factor kappa B*) Factor nuclear kappa B
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
NOP: (*nociceptin/orphanin FQ [N/OFQ] receptor*) Receptor nociceptina/orfanina FQ (N/OFQ)
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Fármaco antiinflamatorio no esteroideo
PAG: (*periaqueductal gray*) Gris periacueductal
PCA: (*patient-controlled analgesia*) Analgesia controlada por el paciente
PDMP: (*prescription drug monitoring program*) Programa de monitorización de medicamentos con receta
PFC: (*prefrontal cortex*) Corteza prefrontal
PI3K: (*phosphoinositide 3 kinase*) Fosfoinositida-3-cinasa
PK: (*protein kinase*) Proteína cinasa
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
POMC: (*pro-opiomnocortin*) Proopiomelanocortina
pre-proDYN: (*pre-prodynorphin*) Preprodinorfina
pre-ProENK: (*pre-proenkephalin*) Preproencefalina
SNRI: (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor*) Inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor de la recaptación selectiva de serotonina
TM: (*transmembrane*) Transmembrana
VP: (*ventral pallidum*) Pálido ventral
VTA: (*ventral tegmental area*) area tegmental ventral

tico se deriva de la palabra griega *narkotikos*, para "entumecimiento" o "estupor". Aunque el término ***narcótico*** originalmente se refería a cualquier droga que indujera narcosis o sueño, la palabra se ha asociado con los opioides y se usa a menudo en un contexto legal para referirse a sustancias con abuso o potencial adictivo.

Péptidos opioides endógenos

Una molécula biológica que se encuentra dentro del cerebro, que actúa a través de un receptor opioide, es un opioide endógeno. Los precursores peptídicos opioides son una familia proteica definida por la prohormona de la que se derivan (véase figura 20-1). Se han identificado varias familias distintas de péptidos opioides endógenos: principalmente *encefalinas*, *endorfinas* y *dinorfinas* (véase tabla 20-1) (Höllt, 1986). Estas familias tienen varias propiedades comunes:

- Cada una deriva de una proteína precursora distinta, pre-POMC, *pre-proencefalina* y *preprodinorfina*, respectivamente, cada una codificada por un gen correspondiente.
- Cada precursor está sujeto a clivajes complejos por distintas enzimas tipo tripsina y a una variedad de modificaciones postraduccionales que dan como resultado la síntesis de múltiples péptidos, algunos de los cuales son activos como opioides.
- La mayoría de los péptidos opioides con actividad en un receptor comparten la secuencia amino terminal común de *Tyr-Gly-Gly-Phe-*(*Met* o *Leu*), seguida por diversas extensiones C-terminales que producen péptidos de 5-31 residuos; las endomorfinas, con diferentes secuencias terminales, son excepciones.
- No todas las células que producen un precursor de prohormona opioide almacenan y liberan la misma mezcla de péptidos opioides; esto es el resultado del procesamiento postraduccional diferencial secundario a variaciones en el complemento celular de peptidasas que producen y degradan los fragmentos opioides activos.
- El procesamiento de estos péptidos se ve alterado por las demandas fisiológicas, lo que conduce a la liberación de una mezcla diferente de péptidos derivados de la traducción por una célula dada en diferentes condiciones.
- Los péptidos opioides se encuentran en el plasma y reflejan la liberación de los sistemas secretores, como la glándula hipófisis y las suprarrenales, y por tanto no reflejan la liberación neuroaxial. Por el contrario, los niveles de estos péptidos en el cerebro/médula espinal y en el CFS surgen de los sistemas neuroaxiales y no de los sistemas periféricos.

Proopiomelacortina

El principal péptido opioide derivado de *POMC* es *el potente agonista opioide β-endorfina*. La secuencia de *POMC* también se procesa en una variedad de péptidos no opioides, que incluyen ACTH, α-MSH y β-LPH. Aunque la β-endorfina contiene la secuencia de met-encefalina en su extremo amino terminal, por lo general no se convierte en este péptido.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La primera referencia indiscutible al opio se encuentra en los escritos de Teofrasto en el siglo III a.C. Los médicos árabes estaban bien instruidos en los usos del opio. Los comerciantes árabes introdujeron la mezcla de opio en Oriente, donde se empleó principalmente para el control de la disentería. Paracelso denominó láudano a este producto. Hacia 1680, la utilidad del láudano era tan apreciada que Thomas *Sydenham*, un pionero de la medicina inglesa del siglo XVII, afirmó que "entre los remedios que han agradado a Dios Todopoderoso para ofrecer al hombre con el fin de aliviar sus sufrimientos, ninguno es tan universal y tan eficaz como el opio", con lo que relacionó, de cierta manera, la religión y los opioides casi 200 años antes que Marx.

El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. En 1806, Frederich Sertürner, un asistente de farmacéutico, obtuvo el aislamiento por cristalización de una sustancia pura en el opio que llamó morfina, por Morfeo, el dios griego del sueño (Booth, 1999). A mediados del siglo XIX comenzó a extenderse por todo el mundo médico el uso de alcaloides puros en lugar de preparados de opio, hecho que coincidió con el desarrollo de la jeringa hipodérmica y la aguja hueca, lo que permitió la administración directa de preparaciones solubles en agua "debajo de la piel" en el cuerpo.

Además de los notables beneficios saludables de los opioides, los efectos secundarios y el potencial adictivo de estos fármacos se conocen desde hace siglos. En la Guerra Civil de Estados Unidos, la administración de "alegría del soldado" a menudo condujo a la "enfermedad del soldado", la adicción a los opioides provocada por la medicación en estados de dolor crónico debido a heridas de guerra. Estos problemas estimularon la búsqueda de analgésicos opioides sintéticos potentes, libres de potencial adictivo y otros efectos secundarios. El descubrimiento temprano de la heroína, producto sintizado por C.R. Alder Wright en 1874, dio paso a su utilización generalizada como un supuesto sedante y supresor de la tos no adictivo. Lamentablemente, la heroína y todos los opioides sintéticos posteriores que se han introducido en el uso clínico comparten las propiedades de los opioides clásicos, incluidas sus propiedades adictivas. Sin embargo, esta búsqueda de nuevos agonistas opioides condujo a la síntesis de antagonistas opioides y compuestos con propiedades mixtas agonistas-antagonistas, lo que amplió las opciones terapéuticas y proporcionó herramientas importantes para explorar los mecanismos de las acciones opioides.

Hasta principios de la década de 1970, los efectos de la morfina, la heroína y otros opioides como agentes antinociceptivos y adictivos estaban bien descritos, pero se desconocían los mecanismos que median la interacción de los alcaloides opioides con los sistemas biológicos. Goldstein comenzó una búsqueda de sitios de unión estereoselectiva en el CNS usando radioligandos (Goldstein *et al.*, 1971), y Pert usó radioligandos de manera convincente para demostrar sitios de unión a opioides y un efecto de Na^+ que distinguió el agonista de la unión del antagonista (Pert *et al.*, 1973). Los estudios fisiológicos *in vivo* e *in vitro* de la farmacología de los agonistas opioides, sus antagonistas y la tolerancia cruzada condujeron a la hipótesis de tres receptores separados: mu (μ), kappa (κ) y sigma (σ) (Martin *et al.*, 1976). Los esfuerzos para aislar los opioides endógenos condujeron al descubrimiento de las moléculas (véase análisis a continuación) que actuaron sobre un receptor distinto, el receptor delta (δ). Los receptores μ, κ y δ, no así el receptor σ, compartían la propiedad común de ser sensibles al bloqueo del agonista por agentes como la naloxona. En relación con la identificación de estos receptores opioides, Kostelitz y asociados (Hughes *et al.*, 1975) identificaron un factor endógeno similar al opioide al que llamaron *encefalina* ("de la cabeza"). Poco después, se aislaron dos clases más de péptidos opioides endógenos, las endorfinas y dinorfinas (Akil *et al.*, 1984).

En los primeros trabajos de Martin, se pensó que el receptor σ representaba un sitio que explicaba los efectos excitatorios paradójicos de los opioides; ahora se piensa que este sitio es el sitio de unión a fenciclidina y no es, estrictamente hablando, un receptor opioide o un sitio de opioides. Por tanto, tres receptores distintos son ahora la base de la farmacología opioide. La hipótesis de los tres receptores ha sido confirmada por clonación (Waldhoer *et al.*; 2004). En 2000, el Comité de Nomenclatura de Receptores y Clasificación de Medicamentos de la Unión Internacional de Farmacología adoptó los términos receptores MOP, DOP y KOP (receptor de **p**éptido **o**pioide **mu**, etc.). Este texto utiliza MOR, DOR y KOR para referirse tanto a los MOR, como a los DOR y KOR peptídicos y no peptídicos.

Los intentos durante al menos medio siglo para disociar los poderosos efectos analgésicos de los opioides de sus efectos indeseables han fallado (Corbett *et al.*, 2006). Sin embargo, con nuestro avance en la comprensión del agonismo sesgado, las perspectivas están mejorando.

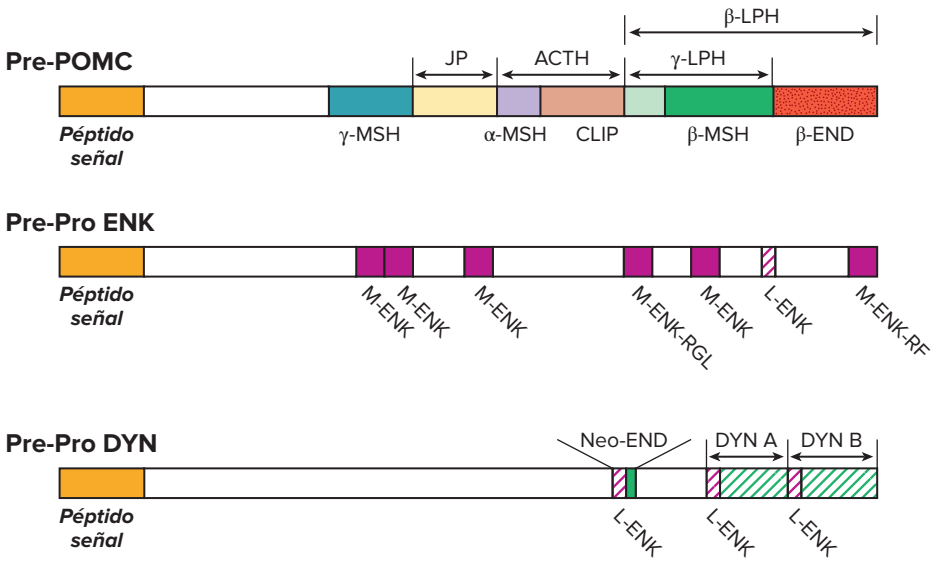


Figura 20-1 ***Precursores de péptidos opioides.*** Los péptidos opioides se derivan de proteínas precursoras que también pueden contener péptidos no opioides. *Pre-POMC* es un buen ejemplo. El procesamiento proteolítico de una forma pre-pro por una señal peptidasa elimina el péptido señal; entonces, varias prohormonas convertasas (endoproteasas) atacan las secuencias dibásicas, produciendo α-, β- y γ-MSH, ACTH, CLIP, β- y γ-LPH, y β-END. De manera similar, *pre-proENK* produce L-ENK y M-ENK y dos parientes de M-ENK, M-ENK-RGL (Arg-Gli-Leu) y M-ENK-RF (Arg-Fe); y pre-proDYN produce α neoendorfina (α-NEO) y DYN A y DYN B, cada uno de las cuales contiene una secuencia L-ENK (Tir-Gli-Gli-Fe-Leu) en su extremo amino. La figura 14-15 muestra el procesamiento de pre-POMC con mayor detalle. JP (*joining peptide*): unión al péptido.

TABLA 20-1 Péptidos endógenos opioides

LIGANDOS OPIOIDES	ESPECIFICIDAD DEL RECEPTOR		
	μ	δ	κ
Met-encefalina **(Tir-Gli-Gli-Fe-Met)**	++	+++	
Leu-encefalina **(Tir-Gli-Gli-Fe-Leu)**	++	+++	
β-endorfina (**Tir-Gli-Gli-Fe-Met**-Tr-Ser-Glu-Lis-Ser-Gln-Tr-Pro-Leu-Val-Tr-Leu-Fe-Lis-Asn-Ala-Ile-Ile-Lis-Asn-Ala-Tir-Lis-Lis-Gli-Glu)	+++	+++	
Dinorfina A (**Tir-Gli-Gli-Fe-Leu**-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lis- Leu-Lis-Trp-Asp-Asn-Gln)	++		+++
Dinorfina B (**Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu**-Arg-Arg-Gln-Phe-Lys-Val-Val-Thr)	+	+	+++
α-neoendorfina **(Tir-Gli-Gli-Fe-Leu**-Arg-LisTir-Pro-Lis)	+	+	+++
Endorfina 1 (Tir-Pro-Trp-Fe-NH2	+++		

+: agonista; + < ++ < +++ en potencia.
Reproducido con permiso de Raynor K, *et al.* Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol* **1994**;*45*:330-334.

Proencefalina

La *prohormona* contiene múltiples copias de *met-encefalina*, así como una única copia de *leu-encefalina*. Los *péptidos de proencefalina* están presentes en áreas del CNS que se cree que están relacionadas con el procesamiento de la información del dolor (p. ej., asta dorsal de la médula espinal, el núcleo espinal del trigémino y el PAG); a la modulación del comportamiento afectivo (p. ej., amígdala, hipocampo, *locus ceruleus* y la corteza cerebral frontal; a la modulación del control motor (p. ej., núcleo caudado y *globus pallidus;* a la regulación del sistema nervioso autónomo (p. ej., médula oblongada*)* y a las funciones neuroendocrinológicas (p. ej, eminencia media). Los péptidos de la proencefalina también se encuentran en las células de cromafina de la médula suprarrenal y en los plexos nerviosos y en las glándulas exocrinas del estómago y el intestino. Los productos proencefalinos circulantes se consideran derivados en gran parte de estos sitios.

Prodinorfina

La *prodinorfina* contiene tres péptidos de diferentes longitudes que comienzan con la secuencia leu-encefalina: *dinorfina A*, rimorfina (*dinorfina B*) y *neoendorfina*. El *péptido nociceptínico* u *orfanina FQ* (ahora denominado N/OFQ) comparte una similitud estructural con la dinorfina A. Los péptidos derivados de prodinorfina se distribuyen ampliamente en neuronas y, en menor medida, en astrocitos en todo el cerebro y la médula espinal; con frecuencia se encuentran coexpresados con otros precursores peptídicos opioides.

Endomorfinas

Los péptidos de endomorfinas pertenecen a una nueva familia de péptidos que incluyen *endomorfina 1* (*Tir-Pro-Trp-Fe-NH*$_2$) y endomorfina 2 (*Tir-Pro-Fe-Fe-NH*$_2$). Las endomorfinas tienen una estructura atípica y muestran selectividad hacia el MOR.

Receptores de opioides

Clases de receptores

Las tres clases de receptores de opioides (MOR, DOR y KOR) comparten homologías de secuencia extensas (55-58%) y pertenecen a la familia de los GPCR con rodopsina (véase figura 3-9). Los receptores opioides aparecen temprano en la evolución de los vertebrados (Stevens, 2009). Los receptores opioides humanos se han mapeado en el cromosoma 1p355-33 (DOR), el cromosoma 8q11.23-21 (KOR) y el cromosoma 6q25-26 (MOR) (Dreborg *et al.*, 2008). Los procedimientos de hibridación de baja rigurosidad han identifcado tipos de receptores no opioides diferentes a los clonados para los receptores opioides.

Se clonó una proteína similar al receptor opioide (ORL$_1$ o NOP; cromosoma 20q13.33) con base en su homología estructural (48-49% de identidad) con otros miembros de la familia de receptores opioides; es proteína G acoplada, tiene un ligando endógeno (nociceptina [orfanina FQ]) pero no muestra una farmacología opioide. Como se ha señalado, el receptor sigma (σ) se identificó temprano y se pensó que representaba un sitio que explicaba los efectos excitatorios paradójicos de los opioides; la unión del agonista al receptor σ no es antagonizada por la naloxona, y el receptor no está clasificado como un receptor opiode (Waldhoer *et al.*, 2004).

Distribución del receptor opioide

Como se define por la distribución de la proteína del receptor, el mensaje, la unión del ligando y los efectos farmacológicos iniciados por las moléculas opioides, todos los receptores opioides están ampliamente distribuidos en la periferia y el neuroeje en el soma y los terminales de las células neuronales. Menos apreciada es la presencia de sitios de unión a opioides en una variedad de células no neuronales, que incluyen tipos de células de macrófagos (microglia periférica y central) y astrocitos (Dannals, 2013; Yaksh, 1987) y en el sistema nervioso entérico del tracto GI (Galligan y Akbarali, 2014).

Ligandos del receptor opioide

Los ligandos del receptor opioide se pueden definir ampliamente por sus propiedades funcionales como agonistas y antagonistas en el receptor particular.

Agonistas

Se han desarrollado agonistas altamente selectivos para los tres sitios de unión (p. ej., DAMGO para MOR, DPDPE para DOR y U-50,488 para KOR) (véase tabla 20-2). Es un hecho que todos los agonistas clínicamente útiles están dirigidos al receptor μ. Los ligandos que se unen específicamente pero tienen actividad intrínseca limitada se denominan agonistas parciales; para MOR, uno de tales ligandos es la *buprenorfina*.

TABLA 20-2 Agonistas opioides

LIGANDOS OPIOIDES	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	κ
Etorfina	+++	+++	+++
Fentanilo	+++		
Hidromorfona	+++		+
Levorfanol	+++		
Metadona	+++		
Morfina[a]	+++		+
Sufentanilo	+++	+	+
DAMGO[a] ([D-Ala^2,MeFe^4,Gli (ol)^5] encefalina)	+++		
Bremazocina[c]	+	+	+++
Buprenorfina	P		– –
Butorfanol[c]	P		+++
Nalbufina	– –		++
DPDPE[b] ([D-Pen2,5] -Encefalina])	+++		
U50,488[c]		++	

+: agonista; –: antagonista; P: agonista parcial. En potencia: + < ++ < +++
[a] Prototípico preferente μ. [b] Prototípico preferente δ. [c] Prototípico preferente κ.
Fuente: Modificado con el permiso de Raynor K *et al.* Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors . *Mol Pharmacol* **1994**;*45*:330-334.

TABLA 20-3 Antagonistas opioides

LIGANDOS OPIOIDES	TIPOS DE RECEPTORES		
	μ	δ	κ
Naloxona[a]	– – –	–	– –
Naltrexona[a]	– – –	–	– – –
CTOP[b]	– – –		
Diprenorfina	– – –	– –	– – –
β-Funaltrexarnina[bc]	– – –	–	++
Naloxonazina	– – –	–	–
nor-Binaltorfimina (nor-BNI)	–	–	– – –
Naltrindola[d]	–	– – –	–
Naloxona benzoilhidrazona	– – –	–	–

+: agonista; –: antagonista. – < – – < – – – en potencia. CTOP, (D-Fe-Cis-Tir-D-Trp-Orn-Tr-Pen-Tr-NH_2).
[a] Ligando universal.
[b] Prototípico preferente μ.
[c] Ligando irreversible.
[d] Prototípico preferente δ.
Reproducido con permiso de Raynor K, *et al.* Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol* **1994**; 45:330-334.

Antagonistas

Los antagonistas opioides comúnmente utilizados, como la *naloxona* o la *naltrexona*, son panantagonistas con afinidad por todos los receptores opioides conocidos. Los antagonistas para receptores opioides específicos se han desarrollado para investigación (véase tabla 20-3) e incluyen análogos cíclicos de somatostatina, como CTOP (D-Fe-CisTir-D-Trp-Orn-Tr-Pen-Tr-NH2) como MOR antagonista, un derivado de naloxona llamado *naltrindol* como antagonista de DOR, y un derivado bivalente de naltrexona llamado nor-BNI como antagonista de KOR.

Estructura del receptor opioide

Cada uno de los receptores opioides consiste en un extremo N terminal extracelular, siete hélices TM, tres circuitos extra e intracelulares y un extremo C terminal intracelular característico de los GPCR (véase figura 20-2). Los receptores opioides también poseen dos residuos conservados de cisteína en el primer y segundo circuitos extracelulares, que forman un puente disulfuro. Aunque existe una complejidad significativa en las interacciones opioides-receptor (Kane *et al.*, 2006), varios principios generales definen la unión y la selectividad.

- Todos los receptores opioides muestran un bolsillo de unión formado por TM_3-TM_7.
- El bolsillo en el receptor respectivo está parcialmente cubierto por los circuitos extracelulares, que, junto con los extremos extracelulares de los segmentos TM, proporcionan una selectividad que confiere una puerta, lo cual permite que los ligandos, particularmente los péptidos, sean diferencialmente accesibles para los diferentes tipos de receptores. Así, los alcaloides (p. ej., la morfina) se unen en el núcleo de la porción TM del receptor, mientras que los ligandos peptídicos grandes se unen a los circuitos extracelulares. Como se señaló son los circuitos extracelulares los que muestran la mayor diversidad estructural a través de los receptores.
- La selectividad se ha atribuido a los circuitos extracelulares: primero y tercero para el MOR, segundo para el KOR y tercero para el DOR. Se cree que los antagonistas alcaloides se unen más profundamente en el bolsillo, obstaculizan estéricamente los cambios conformacionales y llevan a un antagonismo funcional.
- En la membrana, los receptores opioides pueden formar homo y heterodímeros, con lo que alteran las propiedades farmacológicas de los receptores. Por tanto, la diversidad de respuestas se incrementa más allá de los monómeros MOR, DOR y KOR básicos.
- La heterodimerización y la homodimerización de los receptores de opioides y su tránsito de posactivación son importantes para comprender la selectividad de varios ligandos y las respuestas fisiológicas a ellos. El desarrollo de la tolerancia a los opioides puede implicar mecanismos de tránsito de receptores.
- Existen variantes de empalme para los receptores opioides. Por ejemplo, el gen para el MOR humano tiene al menos dos promotores, exones múltiples, con muchos exones que generan como mínimo 11 variantes de empalme que codifican múltiples isoformas de unión a morfina, que varían ampliamente en su extremo carboxilo. Este empalme alternativo tal vez sea crucial para la diversidad de receptores y respuestas (Pan, 2005; Xu *et al.*, 2017).

Señalización del receptor opioide

El MOR, el DOR y el KOR se unen a las proteínas G_i/G_o sensibles a la toxina pertussis. En la activación del receptor, el acoplamiento G_i/G_o da

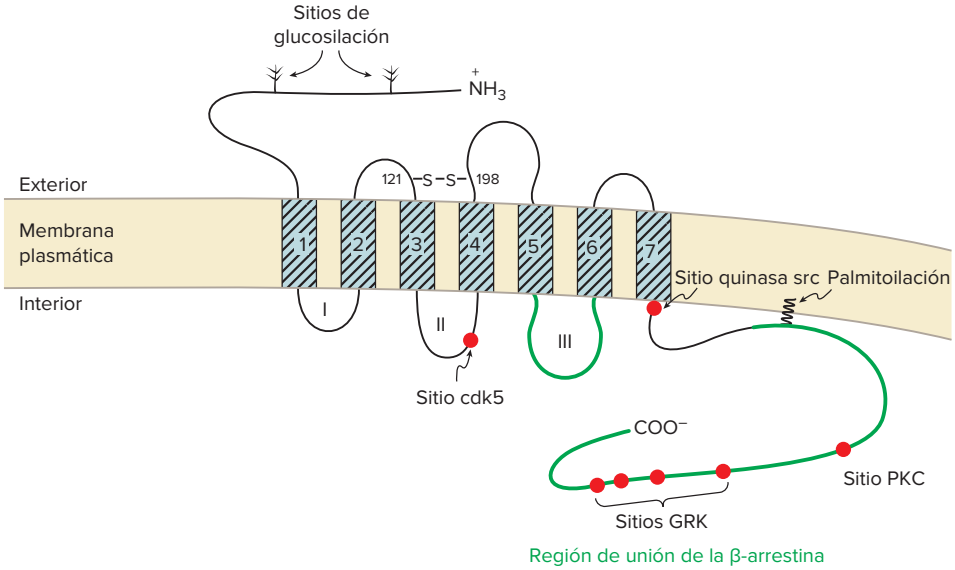


Figura 20-2 *Estructura general de un receptor opioide.* Este esquema está basado en el DOR (Gendron *et al.*, 2016). El receptor tiene las características de un GPCR: terminal amino externo largo con sitios de glucosilación, siete regiones TM, un largo extremo carboxilo intracelular y sitios de fosforilación en las áreas donde interaccionan las arrestinas (porciones del circuito intracelular III y el extremo carboxilo, observados en verde). La interacción diferencial de arrestinas 1 y 2 con los sitios fosforilados puede ser un factor en las respuestas diferenciales a diferentes agonistas (véase figura 20-4). Una característica inusual es el enlace disulfuro extracelular entre Cys^{121} y Cys^{198}. El Na^+ afecta la actividad constitutiva del receptor y la especificidad del ligando de DOR, efectos que se han localizado en un sitio alostérico para Na^+ en el núcleo del grupo TM siete de DOR; el cambio de Asn^{131} en el sitio Na^+ a Ala o Val altera el efecto del naltrindol del antagonista de DOR a un agonista sesgado por β-arrestina. Los residuos que interactúan con Na^+ parecen funcionar como un "interruptor de eficacia" (Fenalti *et al.*, 2014).

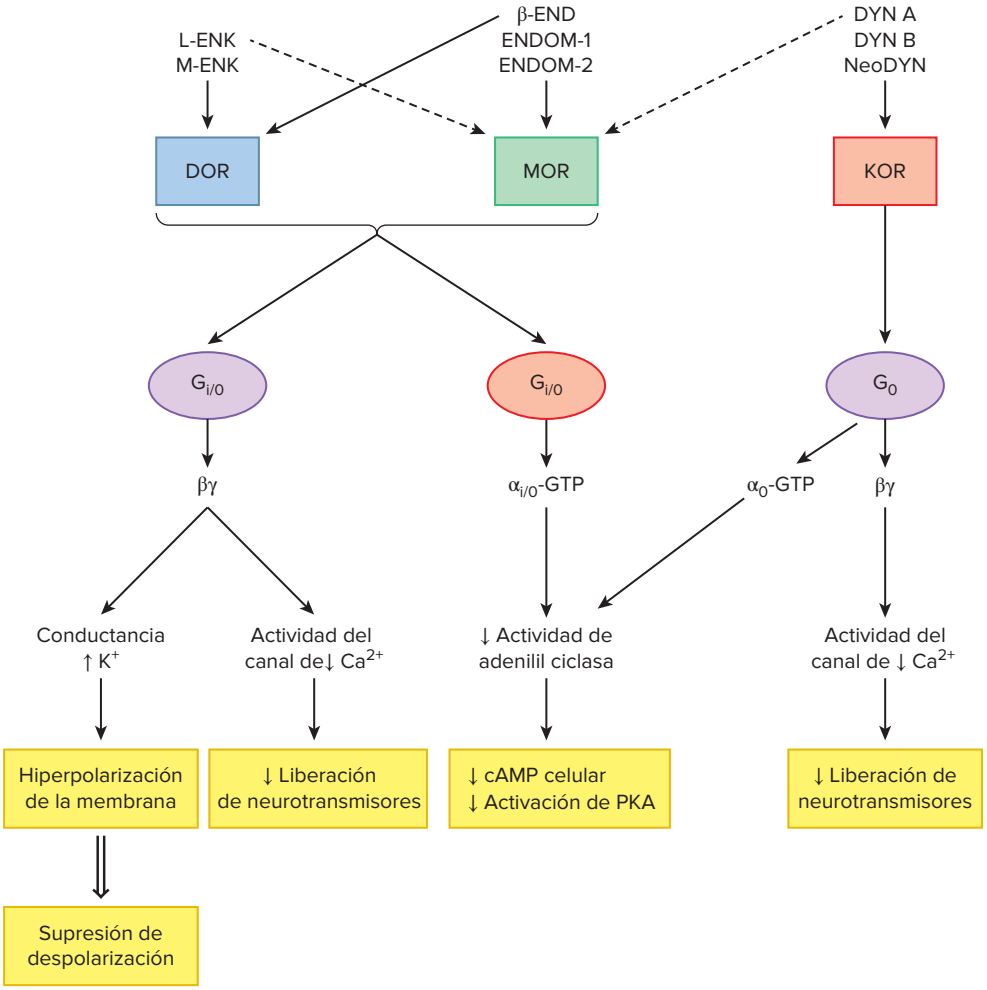


Figura 20-3 *Especificidad del receptor de opioides endógenos y efectos de la activación del receptor en neuronas.*

como resultado una serie de eventos intracelulares mediados por subunidades α y βγ de estas proteínas G (véase figura 20-3), que incluyen:

- Inhibición de la actividad de AC.
- Apertura reducida de canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje (reduce la liberación de neurotransmisores de las terminales presinápticas).
- Estimulación de la corriente de K^+ a través de varios canales, incluyendo GIRK (hiperpolariza e inhibe las neuronas postsinápticas).
- Activación de PKC y PLCβ (Shang y Filizola, 2015).

Regulación de la posactivación del tránsito del receptor opioide; agonismo opioide sesgado

Los MOR y los DOR se someten a una internalización mediada por agonistas rápidos. Los MOR se reciclan a la membrana después de la internalización; los DOR se degradan con la internalización (Zhang *et al.*, 2015). Los KOR no se internalizan después de una exposición agonista prolongada (Williams *et al.*, 2013).

La internalización de los MOR y DOR aparentemente ocurre a través de vías endocíticas parcialmente distintas, lo que sugiere interacciones específicas del receptor con diferentes mediadores del tránsito intracelular. Estos procesos pueden inducirse diferencialmente como una función de la estructura del ligando. Por ejemplo, ciertos agonistas, como etorfina y encefalinas, causan internalización rápida del receptor, mientras que la morfina no causa internalización de MOR, aunque disminuye igualmente la actividad de AC. Además, un receptor truncado con acoplamiento de proteína G normal se recicla constitutivamente de la membrana al citosol, lo que sugiere que la activación de la transducción de señal y la internalización están controladas por mecanismos moleculares distintos (von Zastrow *et al.*, 2003). Estos estudios respaldan la afirmación de que diferentes ligandos estimulan diferentes cambios conformacionales en el receptor que dan lugar a señalización intracelular divergente, y pueden proporcionar una explicación de las diferencias en el espectro de efectos de diversos opioides y señalar terapias novedosas (Violin *et al.*, 2014). La figura 20-4 muestra algunas de las vías de señalización receptor-efector que pueden contribuir al agonismo opioide sesgado y a la complejidad de las respuestas inmediatas a largo plazo (desensibilización, tolerancia, dependencia, abstinencia).

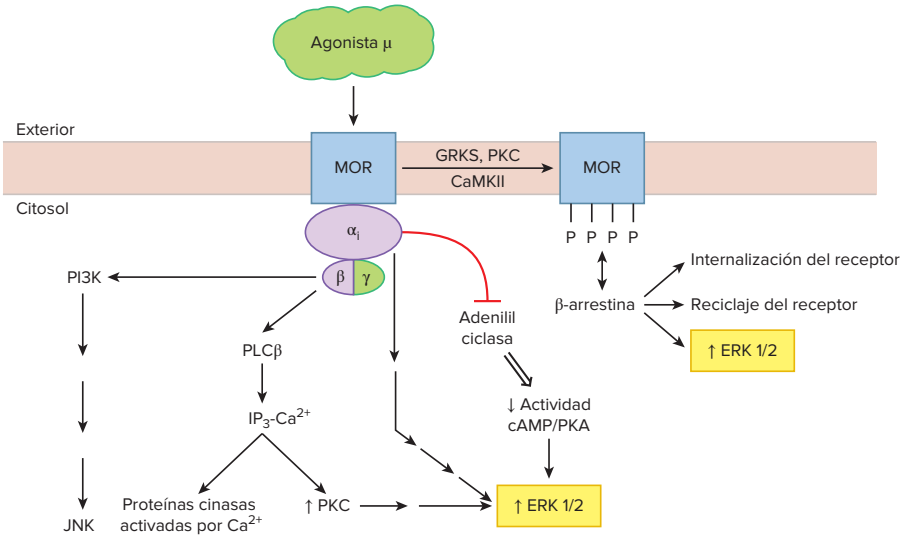
Como se ha señalado, puede expresarse más de un tipo de receptor opioide en una célula. Los datos funcionales sugieren que los receptores opioides pueden interactuar, formar así homodímeros y heterodímeros, y que dichos complejos pueden alterar la señalización y el tránsito del receptor y contribuir a la tolerancia a la morfina y posiblemente a estados patológicos (Massotte, 2015; Zhang *et al.*, 2015). Los circuitos intracelulares y la cola amino de los receptores opioides tienen numerosos sitios conocidos y potenciales de fosforilación por parte de varias proteínas cinasas celulares que pueden alterar la señalización e interacción del receptor con los andamiajes intracelulares y las vías de señalización (véanse figuras 20-2 y 20-4).

Efectos de la activación aguda y crónica del receptor opioide

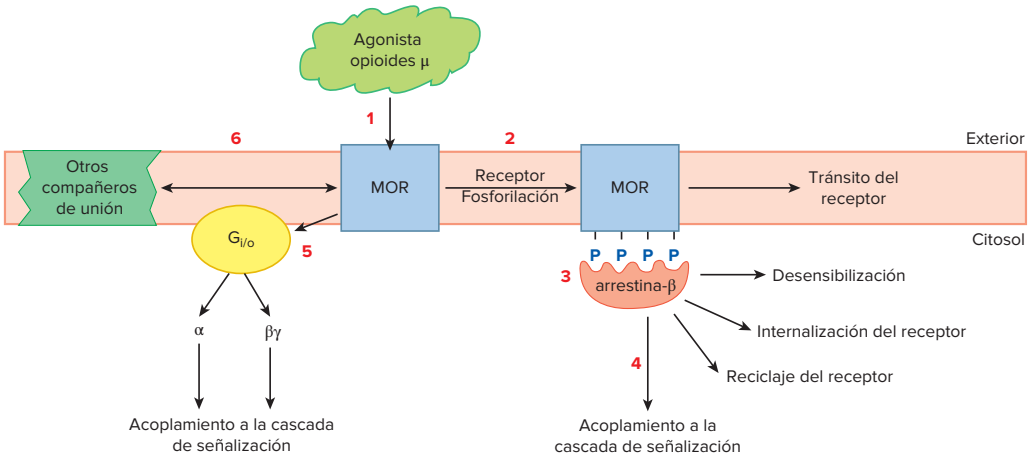
Además del previsto alivio del dolor, la ocupación agonista de los receptores de opioides durante intervalos a corto y largo plazos conduce a la pérdida del efecto, con propiedades distinguibles relacionadas con el desarrollo de la tolerancia y la dependencia.

Desensibilización

Frente a una activación transitoria (de minutos a horas), se produce tolerancia o desensibilización aguda que es específica para ese receptor y desaparece con un curso temporal paralelo al aclaramiento del agonista.



A. *Vías de señalización celular que pueden ser agonistas opioides regulados diferencialmente.* Las respuestas a los agonistas opioides pueden estar sesgadas hacia la señalización β-arrestina o hacia la señalización de proteína G. ERK1/2 puede activarse por cualquiera de las vías, pero posiblemente en compartimentos subcelulares distintos con diferentes secuelas. La activación de PI3K y PLCβ puede conducir a la activación de proteínas cinasas adicionales con numerosos efectos corriente abajo. Además de iniciar la señalización (p. ej., ERK1/2), las β-arrestinas interactúan con receptores fosforilados con consecuencias para la desensibilización y el tránsito de receptores. El estado diferenciado de la célula que responde puede afectar las posibles respuestas, al igual que las propiedades del agonista. El panel B muestra algunas de las variables que pueden contribuir a la señalización sesgada en respuesta a los agonistas opioides mu.



B. *Factores supuestos que afectan las consecuencias variables de la activación MOR.* La panoplia de interacciones que resultan de la unión del ligando a MOR es compleja. Como consecuencia, la activación sesgada de MOR puede afectar diferencialmente múltiples vías corriente abajo. Aquí se muestran algunas posibilidades, anotadas por número en la figura:

1. Los agonistas mu se unen a MOR, un GPCR de membrana. Las respuestas sesgadas podrían ser el resultado de la preferencia de los agonistas por una de las diversas formas de MOR que pueden resultar de un empalme alternativo. Las respuestas sesgadas también podrían ser el resultado de las interacciones de los agonistas mu con MOR que estabilizan las conformaciones del receptor que son específicas del agonista y difieren en su capacidad para producir secuelas. En respuesta al agonista, MOR interactúa con una proteína G y está sujeto a fosforilación, eventos que también pueden reflejar una isoforma de receptor y la conformación particular estabilizada por el agonista.
2. El MOR tiene más de una docena de sitios de fosforilación accesibles para diversas proteínas cinasas. El patrón de fosforilación se puede determinar mediante la conformación del receptor que induce el agonista, movilizando distintas proteínas cinasas (p. ej., GRK, PKC, ERK1/2, CaMKII), o el receptor puede no fosforilarse. Estas proteínas cinasas existen en múltiples isoformas, que otorgan variabilidad/selectividad adicional al proceso. Hay siete isoformas de GRK (no expresadas uniformemente en todas las células) y la fosforilación mediada por GRK también puede ser específica para el agonista y la forma del receptor (es decir, depende de la conformación del receptor inducido por agonista y de las heterogeneidades [variantes de empalme] en la estructura del receptor).
3. La fosforilación de MOR, principalmente por GRK, facilita la unión de β-arrestina, promueve el desacoplamiento de MOR de las proteínas G y afecta la desensibilización, el tránsito de receptores y posiblemente la tolerancia. Dos isoformas de β-arrestina pueden interactuar con fosfo-MOR. Estas interacciones parecen ser específicas de agonista (véase **panel C**). La interacción de fosfo-MOR con β-arrestinas inicia procesos de desensibilización, internalización y reciclaje de receptores. Existe una fuerte correlación entre la fosforilación de MOR, el reclutamiento de β-arrestina 2 y la internalización de MOR. El complejo β-arrestina/fosfo-MOR es reconocido por clatrina. El fosfo-MOR puede ser internalizado a diferentes destinos teniendo en cuenta su participación en un proceso dependiente de clatrina o independiente de clatrina.
4. Los complejos β-arrestina/fosfo-MOR pueden iniciar la señalización celular independientemente de las proteínas G.
5. El MOR ligado al agonista interactúa con la familia $G_{i/o}$ para alterar las vías de señalización celular. Los componentes de $G_{i/o}$ proporcionan grandes posibilidades para la diversidad de señalización (cuatro subunidades α, cinco β y doce γ isoformas) y regulan las proteínas en la membrana y en varios compartimentos subcelulares (Khan *et al.*, 2013).
6. La homo-y heterodimerización específica del agonista del receptor y su interacción con otras proteínas también pueden jugar un papel en el agonismo sesgado.

Por tanto, es posible una variedad de respuestas finales después de la unión de un agonista mu a MOR. El **panel C** expone dos ejemplos.

Figura 20-4 *Señalización sesgada a través de receptores opioides.*

(*continúa*)

Respuesta		Morfina	Etorfina
Activación de proteína G		+ + +	+ + +
Fosforilación de MOR		+	+ + +
Recrutamiento de β-arrestina	β-arrestina 1	–	+ + +
	β-arrestina 2	+	+ + +
Internalización de MOR		+/–	+ + +
Activación PKC_{ε}		+ + +	–
Desensibilización de MOR (evaluada como liberación de Ca^{2+})		+ + +	–
Activación ERK 1/2		+ + +	+ + +

* Respuestas obtenidas de la información aportada por la literatura médica, en su mayor parte de sistemas de células cultivadas. Véanse trabajos de Raehal *et al*., 2011 y Zheng *et al*., 2011.
** El resultado depende de la respuesta medida.

C. *Agonismo sesgado; efectos dispares de dos agonistas MOR*.*

Figura 20-4 (*continuación*).

La desensibilización a corto plazo probablemente involucra la fosforilación de los receptores que resulta en un desacoplamiento del receptor de su proteína G o la internalización del receptor (Williams *et al.*, 2013).

Tolerancia

La tolerancia a los opioides se refiere a una disminución en la efectividad aparente del agonista opioide con administración agonista continua o repetida (durante días a semanas), que, después de la eliminación del agonista, desaparece durante varias semanas. Esta tolerancia se refleja en una reducción en el efecto máximo alcanzable o un cambio en la curva de dosis-respuesta. Este fenómeno se puede manifestar a nivel de la cascada intracelular (p. ej., inhibición reducida de la AC) y a nivel del sistema orgánico (p. ej., pérdida de efectos sedantes y analgésicos) (Christie, 2008).

Esta pérdida de efecto con la exposición persistente a un agonista opioide tiene varias propiedades clave:

- Las diferentes respuestas fisiológicas pueden desarrollar tolerancia a tasas marcadamente diferentes. Por tanto, a nivel del sistema orgánico, algunos puntos finales muestran poco o ningún desarrollo de tolerancia (miosis pupilar); algunos muestran tolerancia moderada (estreñimiento, vómitos, analgesia, sedación); y algunos muestran tolerancia rápida (euforia). En consecuencia, el consumidor crónico de heroína continuará mostrando pupilas pequeñas y requerirá un aumento rápido en la dosificación para lograr la euforia relacionada con el fármaco.
- En términos generales, los agonistas opioides de una clase determinada muestran una respuesta reducida en un sistema que se vuelve tolerante a otro agente de esa clase (p. ej., tolerancia cruzada entre los agonistas de MOR, tales como morfina y fentanilo). Por razones que no están claras, esta tolerancia cruzada no es absoluta ni completa. Esta falta de tolerancia cruzada completa entre agonistas forma la base de la estrategia clínica de "rotación de opioides" en la terapia para el dolor (Smith y Peppin, 2014).

Dependencia

La dependencia representa un estado de adaptación manifestado por un síndrome de abstinencia que se produce al interrumpir la exposición al fármaco (p. ej., debido a la abstinencia del fármaco) o la administración de un antagonista (p. ej., naloxona). La dependencia es específica de la clase del fármaco y el receptor implicados. A nivel del sistema orgánico, la abstinencia de opioides se manifiesta por un importante flujo somatomotor y autonómico (que se refleja en agitación, hiperalgesia, hipertermia, hipertensión, diarrea, dilatación pupilar y liberación de prácticamente todas las hormonas hipofisarias y de la médula suprarrenal) y por síntomas afectivos (disforia, ansiedad y depresión). El estado de abstinencia es muy aversivo y motiva al receptor del fármaco a realizar grandes esfuerzos para evitar la abstinencia, es decir, a consumir más de este. De acuerdo con el fenómeno de la tolerancia cruzada, los fármacos que interactúan con el mismo receptor de opioides suprimen la abstinencia observada en organismos tolerantes a otro fármaco que actúa sobre el mismo receptor (p. ej., morfina y metadona).

Adicción

La adicción es un patrón de comportamiento caracterizado por el uso compulsivo de un fármaco. Los efectos positivos y de recompensa de los opioides se consideran el componente impulsor para iniciar su uso recreativo. Esta propiedad de recompensa positiva está sujeta al desarrollo de la tolerancia. Dada la naturaleza aversiva de los síntomas de abstinencia, evitar y aliviar los síntomas de abstinencia puede convertirse en la motivación principal para el consumo compulsivo de fármacos (Kreek y Koob, 1998). Cuando el impulso para adquirir el fármaco ocasiona conductas de búsqueda de la sustancia que ocurren a pesar del daño físico, emocional o social que sufre el solicitante de la droga, entonces la obsesión o compulsión por adquirir y consumir dicho fármaco se considera reflejo de un estado de adicción. En animales, esto puede manifestarse por la aceptación a tolerar condiciones estresantes para adquirir el suministro de fármacos. Es importante destacar que la *farmacodependencia no es sinónimo de adicción a los fármacos*. La tolerancia y la dependencia son respuestas fisiológicas que se observan en todos los pacientes pero que no son predictoras de la adicción (véase capítulo 24). Por ejemplo, el dolor por cáncer a menudo requiere un tratamiento prolongado con altas dosis de opioides, lo que lleva a la tolerancia y la dependencia. Sin embargo, estos pacientes no se consideran adictos ni consumidores del fármaco.

Mecanismos de tolerancia/dependencia/abstinencia

Los mecanismos subyacentes a la tolerancia crónica y a la dependencia/abstinencia son controvertidos. Varios tipos de eventos pueden contribuir.

Disposición del receptor

La desensibilización aguda o la internalización del receptor pueden desempeñar un papel en el inicio de la tolerancia crónica, pero no son suficientes para explicar los cambios persistentes observados. Por ejemplo, la morfina, a diferencia de otros agonistas μ, no promueve una internalización del MOR significativa, la fosforilación del receptor o la desensibilización. La desensibilización del receptor y la regulación descendente son específicas del agonista. La endocitosis y el secuestro de receptores no conducen invariablemente a la degradación del receptor, sino que originan la desfosforilación del receptor y el reciclado a la superficie celular. En consecuencia, la tolerancia a los opioides puede no estar relacionada con la desensibilización del receptor, sino más bien con la falta de desensibilización. Los agonistas que causan una internalización rápida de los receptores opioides también desensibilizan rápidamente la señalización, pero la sensibilidad puede restaurarse al menos parcialmente al reciclar los receptores opioides "reactivados".

Adaptación de los mecanismos de señalización intracelular

La evaluación del acoplamiento de MOR a efectos celulares, como la inhibición de la AC, la activación de canales de K^+ con rectificadores internos, la inhibición de las corrientes de Ca^{2+} y la inhibición de la liberación de neurotransmisores demuestra un desacoplamiento funcional de la función del receptor de la función efectora. De manera importante, la aplicación crónica de opioides inicia un cambio contrarregulador adaptativo. Un ejemplo común de dichos procesos contrarreguladores celulares es el aumento de rebote en los niveles de AMP cíclico celular producido por la "superactivación" de AC y la regulación positiva de la cantidad de enzima como resultado de la exposición a largo plazo a un opioide seguido de su interrupción abrupta (Williams *et al.*, 2013).

Sistema de contraadaptación

La pérdida de efecto antinociceptivo con exposición crónica a opioides puede reflejar una excitabilidad mejorada del enlace regulado. Por tanto, la tolerancia a la acción analgésica de los opioides μ administrados de manera crónica puede ser el resultado de una activación de las rutas *bulboespinales* que aumenta la excitabilidad de los enlaces de transmisión del dolor del asta dorsal espinal. Con la exposición crónica a los opioides, la ocupación de los receptores opioides dará lugar a la activación de la PKC, que puede fosforilar y mejorar la activación de los receptores de glutamato NMDA locales. Se considera que estos receptores desempeñan un papel importante como enlace excitatorio en el procesamiento del dolor potenciado (véase capítulo 14). El bloqueo de estos receptores puede atenuar, al menos parcialmente, la pérdida de eficacia analgésica con la exposición continua a opioides. Dichos mecanismos del sistema de contraadaptación pueden aplicarse a sistemas específicos (p. ej., modulación del dolor) pero no necesariamente a otros (p. ej., sedación o miosis) (Christie, 2008). Estos cambios pueden ser mecánicamente importantes en el fenómeno llamado hiperalgesia inducida por opioides, por el cual dosis más altas de opioides pueden conducir a un aumento paradójico en el procesamiento del dolor (Fletcher y Martínez, 2014).

Requisitos de desarrollo de tolerancia diferencial y ocupación fraccional

Un problema interesante para explicar la tolerancia se relaciona con las tasas diferenciales de su desarrollo. No está claro por qué respuestas como la miosis no muestran tolerancia frente a la exposición prolongada (de hecho, la miosis se considera sintomática en la sobredosis farmacológica de pacientes muy tolerantes), mientras que la analgesia y la sedación probablemente muestren una reducción. Una posibilidad es que la tolerancia represente un desacoplamiento funcional de alguna fracción de la población de receptores y que diferentes puntos finales fisiológicos puedan requerir la activación de diferentes fracciones de sus receptores acoplados para producir un efecto fisiológico dado.

Efectos de los opioides de uso clínico

Los opioides, en dependencia de las especificidades de sus receptores, producen una variedad de efectos consistentes con los roles desempeñados por los sistemas orgánicos con los cuales se asocian los receptores. Aunque el uso clínico primario de los opioides está dado por sus propiedades analgésicas, ellos producen una serie de otros efectos. Esto no es sorprendente si se tiene en cuenta la amplia distribución de los receptores opioides en el cerebro, la médula espinal y la periferia. Dentro del sistema nervioso, estos efectos van desde la analgesia hasta los efectos sobre la motivación y el afecto de orden superior (euforia), la excitación y una serie de procesos autónomos, hormonales y motores. En la periferia, los opioides pueden influir en una variedad de sistemas visceromotores, incluidos los relacionados con la motilidad GI y el tono del músculo liso.

Analgesia

Los fármacos similares a la morfina producen *analgesia, somnolencia* y *euforia* (cambios en el estado de ánimo y el entorpecimiento mental). Cuando se administran dosis terapéuticas de morfina a pacientes con dolor, éstos informan que el dolor es menos intenso o que desaparece por completo. Además del alivio de la angustia, algunos pacientes pueden experimentar euforia. La analgesia a menudo ocurre sin pérdida de la conciencia, aunque con frecuencia se produce somnolencia. La morfina en estas dosis no tiene actividad anticonvulsiva y generalmente no causa dificultad para hablar, labilidad emocional o deterioro significativo de la coordinación motora.

Cuando se administra una dosis analgésica de morfina a individuos normales sin dolor, los pacientes pueden informar que la experiencia con el fármaco es francamente desagradable. Pueden experimentar somnolencia, dificultad en la meditación, apatía y disminución de la actividad física. A medida que aumenta la dosis, los efectos subjetivos, analgésicos y tóxicos, incluida la depresión respiratoria, se vuelven más pronunciados. El alivio del dolor por opioides similares a la morfina es selectivo en el sentido de que otras modalidades sensoriales, como el tacto ligero, la propiocepción y la sensación a temperaturas moderadas, no se ven afectadas. Las dosis bajas de morfina pueden producir reducciones en la respuesta afectiva pero no la intensidad percibida de la experiencia del dolor; dosis más altas, clínicamente efectivas, reducen tanto la intensidad percibida como las respuestas afectivas al dolor (Price *et al.*, 1985). El dolor sordo continuo (como el generado por lesión e inflamación del tejido) se alivia más eficazmente que el dolor agudo intermitente (incidente), como el asociado con el movimiento de una articulación inflamada. Con cantidades suficientes de opioides, es posible aliviar incluso el dolor punzante intenso asociado con, por ejemplo, el cólico renal o biliar agudo.

Estados y mecanismos del dolor

Cualquier análisis significativo sobre la acción de los agentes analgésicos debe incluir la apreciación de que todo dolor no es el mismo, y que una serie de variables contribuyen al informe del dolor por parte del paciente y, por tanto, al efecto del analgésico. Heurísticamente, es posible pensar que el dolor consiste en varios conjuntos distintos de eventos, descritos en las siguientes secciones (Yaksh *et al.*, 2015).

Nocicepción aguda. La activación aguda de aferentes sensoriales pequeñas de umbral elevado (fibras Aδ y C) genera entrada transitoria dependiente del estímulo en la médula espinal, que a su vez conduce a la activación de las neuronas del asta dorsal que se proyectan contralateralmente hacia el tálamo y de allí a la corteza somatosensorial. Una proyección espinofuga paralela recorre el tálamo medial y de allí a partes de la corteza límbica, como el cíngulo anterior. La respuesta producida por la activación aguda de estos sistemas ascendentes es suficiente para evocar respuestas de dolor. Ejemplos de tales estímulos incluyen una taza de café caliente, un pinchazo de aguja o una incisión.

Lesión tisular. Después de una lesión tisular o inflamación local (p. ej., quemadura local de la piel, dolor de muelas, articulación reumatoidea) se produce un estado de dolor constante que se caracteriza por ardor, palpitaciones o dolor y una respuesta de dolor anormal denominada *hiperalgesia*, que puede ser provocada por estímulos inocuos o levemente aversivos (agua tibia del baño en una quemadura solar, extensión moderada de una articulación lesionada). Este dolor típicamente refleja los efectos de factores activos como las prostaglandinas, bradicininas, citocinas, proteasas serinas e iones H^+, entre muchos mediadores. Tales mediadores se liberan localmente en el sitio de la lesión y tienen la capacidad, a través de receptores epónimos en las terminales de aferentes pequeñas de umbral elevado (fibras Aδ y C), de activar estas aferentes sensoriales y reducir la intensidad del estímulo requerido para su activación (p. ej., sensibilización periférica). Además, el tránsito aferente continuo iniciado por la lesión e inflamación del tejido conduce a la activación de cascadas facilitadoras espinales, produciendo una mayor salida al cerebro para cualquier entrada aferente dada. Se cree que esta facilitación es la base de estados hiperalgésicos (p. ej., sensibilización central). Tal lesión tisular/dolor provocado por la inflamación a menudo se denomina dolor *nociceptivo* (véase figura 20-5) (Sorkin y Wallace, 1999). Ejemplos de tales estados serían quemaduras, posincisión, abrasión de la piel, lesión musculoesquelética o inflamación de la articulación.

Lesión nerviosa. La lesión de un nervio periférico produce cambios anatómicos y bioquímicos complejos en el nervio y la médula espinal que inducen *disestesias espontáneas* (dolor súbito, dolor ardiente) y *alodinia* (dolor al tocar ligeramente). Este estado de dolor por lesión nerviosa puede no depender de la activación de aferentes pequeñas, pero puede iniciarse por aferentes sensoriales de bajo umbral (p. ej., fibras Aβ). Dichas lesiones nerviosas traen como consecuencia el desarrollo de actividad ectópica que surge de los neuromas formados por la lesión del nervio y los ganglios de la raíz dorsal de los axones lesionados, así como los cambios en el procesamiento sensorial del asta dorsal. Dichos cambios incluyen la activación de células no neuronales (gliales) y la pérdida de circuitos inhibitorios constitutivos, de modo que la entrada aferente de bajo umbral portada por fibras Aβ evoca un estado de dolor (West *et al.*, 2015). Ejemplos de tales eventos inductores de lesiones nerviosas incluyen mononeuropatías secundarias a trauma o compresión nerviosa (síndrome del túnel carpiano) y el estado posherpético (culebrilla). Las polineuropatías, como las que ocurren en la diabetes o después de la quimioterapia (como en el caso del cáncer), también pueden provocar disestesias continuas e hiperpatías provocadas. Se dice que estos estados de dolor son neuropá-

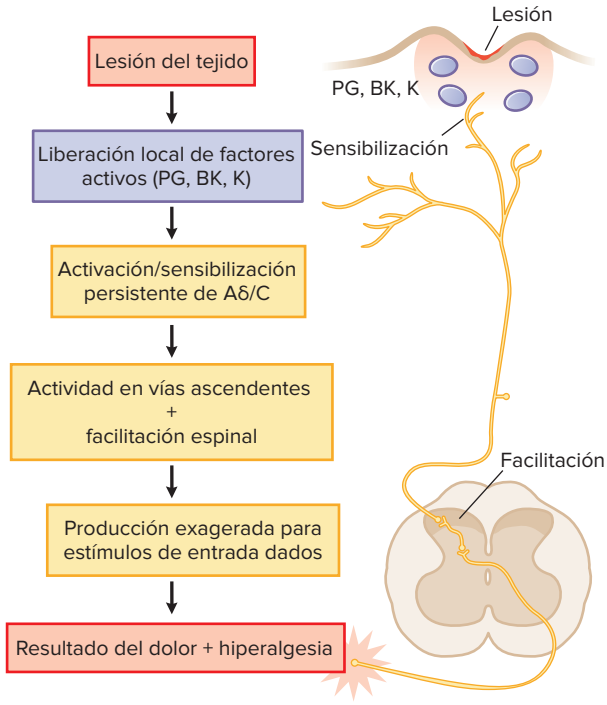


Figura 20-5 *Mecanismos de nocicepción provocados por lesión del tejido.* BK: bradikinina; K: potasio; PG: prostaglandinas.

ticos (véase figura 20-6). Muchos síndromes de dolor clínico, como los encontrados en el cáncer, típicamente representan una combinación de estos mecanismos inflamatorios y neuropáticos. Aunque el dolor nociceptivo generalmente responde a los analgésicos opioides, se considera que el dolor neuropático presenta peor respuesta a ellos. Existe una creciente percepción de que, frente a una lesión o inflamación tisular crónica (p. ej., artritis), puede haber una transición de un fenotipo de dolor inflamatorio a uno neuropático. Dicha transición tiene implicaciones importantes para la eficacia del fármaco analgésico.

Dimensiones sensoriales contra afectivas. La información generada por un estímulo periférico de alta intensidad inicia la actividad en las vías que activan los sistemas de orden superior que reflejan la magnitud aversiva del estímulo.

Los estímulos dolorosos tienen cierta capacidad de generar componentes emocionales fuertes que reflejan una distinción entre el dolor como una sensación específica atenuada por distintas estructuras neurofisiológicas (la dimensión *sensorial discriminativa*) y dolor como sufrimiento (la sensación original más las reacciones provocadas por la sensación: dimensión *motivacional* afectiva de la experiencia del dolor) (Melzack y Casey, 1968). Los opioides tienen efectos potentes en ambos componentes de la experiencia del dolor.

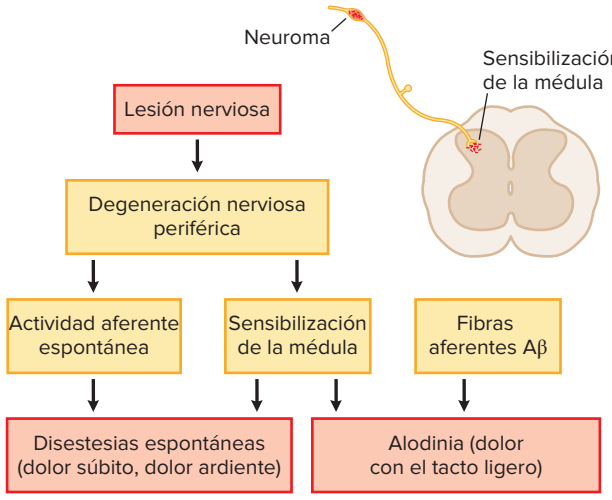


Figura 20-6 *Mecanismos de nocicepción evocada por lesión nerviosa.*

Mecanismos de la analgesia inducida por opioides

Las acciones analgésicas de los opioides después de administración sistémica representan acciones en el cerebro, la médula espinal y, en algunos casos, la periferia.

Acciones supraespinales. Las microinyecciones de morfina en varias regiones cerebrales altamente circunscritas producirán una analgesia potente que es reversible con naloxona, un antagonista de MOR. El mejor caracterizado de estos sitios es la región PAG mesencefálica. Existen varios mecanismos por los cuales los opioides con acción limitada a PAG pueden actuar para alterar la transmisión nociceptiva. Éstos se resumen en la figura 20-7. Los agonistas de MOR bloquean la liberación del transmisor inhibitorio GABA de los sistemas de PAG tónicamente activos que regulan la actividad en las proyecciones a la médula. Las proyecciones de PAG a la médula activan la liberación meduloespinal de NE y 5HT a nivel del asta dorsal espinal. Esta liberación puede atenuar la excitabilidad del asta dorsal (Yaksh, 1997). Curiosamente, esta organización de PAG también puede servir para aumentar la excitabilidad del núcleo dorsal del

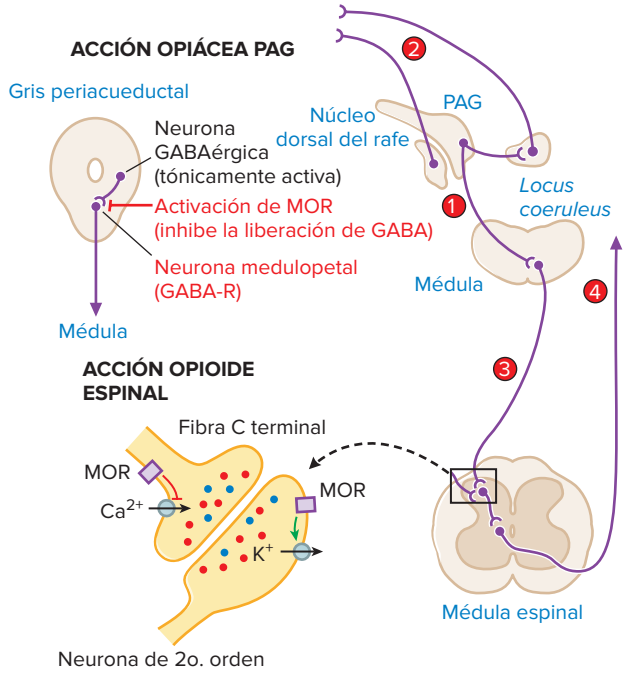


Figura 20-7 *Mecanismos de la acción opioide en la producción de analgesia.* **Arriba a la izquierda:** esquema de organización de la acción de opioiodes en el PAG. **Arriba a la derecha:** vías opioides sensitivas en el PAG. Las acciones opioides a través de MOR bloquean la liberación de GABA desde sistemas tónicamente activos que regulan las proyecciones a la médula (1) lo que lleva a la activación del flujo de salida de PAG que da como resultado la activación del prosencéfalo (2) y los receptores de monoamina en la médula (3) que regulan proyecciones medulares (4), que proporcionan información sensorial a los centros superiores y al estado de ánimo. **Abajo a la izquierda:** esquema de sinapsis aferente primaria con neuronas de segundo orden en el asta dorsal de la médula espinal, que muestra los receptores de opioides pre y postsinápticos acoplados a los canales de Ca^{2+} y K^+, respectivamente. Estos receptores se localizan presinápticamente en las terminales de aferentes primarias pequeñas (fibras C) y postsinápticamente en neuronas de segundo orden. Presinápticamente, la activación de MOR bloquea la apertura del canal de Ca^{2+} sensible al voltaje, que de lo contrario inicia la liberación del transmisor. Postsinápticamente, la activación de MOR mejora la apertura de los canales de K^+, lo que lleva a la hiperpolarización. Por tanto, un agonista opioide que actúa en estos sitios conjuntamente sirve para atenuar la excitación evocadora aferente de la neurona de segundo orden.

rafe y el *locus ceruleus*, desde donde se originan las proyecciones serotonérgicas ascendentes y noradrenérgicas hacia el prosencéfalo límbico, respectivamente. Aparte de los efectos supraespinales directos en las estructuras del cerebro anterior, estas proyecciones límbicas proveen un mecanismo para el efecto de los opioides en el tono emocional (el papel del prosencéfalo 5HT y NE en la mediación del tono emocional se analiza en el capítulo 15).

Acción de los opioides en la médula espinal. La acción local de los opioides en la médula espinal presionará selectivamente la descarga de las neuronas del cuerno dorsal espinal evocadas por fibras nerviosas aferentes pequeñas (alto umbral) pero no grandes (bajo umbral). La administración intratecal de opioides en animales que van desde el ratón hasta el ser humano atenuará de manera confiable la respuesta del organismo a una variedad de estímulos somáticos y viscerales que de otra forma provocarían estados de dolor. Los receptores opioides específicos se limitan en gran medida a la *sustancia gelatinosa* del asta dorsal superficial, la región en la que las aferentes sensoriales pequeñas de alto umbral muestran su terminación principal. Una proporción significativa de estos receptores opioides se asocia con pequeñas fibras C aferentes primarias peptidérgicas; el resto se encuentra en las neuronas locales del asta dorsal.

Los opioides espinales actúan sobre receptores de opioides localizados presinápticamente en aferentes primarias pequeñas de umbral alto para prevenir *la apertura de canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje*, lo que impide la liberación del transmisor de esas aferentes. Una acción postsináptica se demuestra por la capacidad de los opioides para bloquear la excitación de las neuronas del asta dorsal provocadas directamente por el glutamato, que refleja una activación directa de las neuronas de proyección del asta dorsal en parte *hiperpolarizando las neuronas mediante la activación de canales de K^+*, de forma que el potencial de membrana aproxima el potencial de equilibrio para K^+. Se cree que la capacidad articular de los opioides espinales para reducir la liberación de neurotransmisores excitadores de las fibras C y disminuir la excitabilidad de las neuronas del asta dorsal explica el potente y selectivo efecto de los opioides en el procesamiento nociceptivo espinal. Una variedad de opioides administrados espinalmente (por vía intratecal o epidural) puede inducir una poderosa analgesia que se revierte con dosis bajas de naloxona sistémica (Yaksh, 1997).

Acción periférica. La aplicación directa de altas concentraciones de opioides a un nervio periférico puede, de hecho, producir una acción similar a la del anestésico local, pero este efecto no se revierte con la naloxona y se cree que refleja una acción "inespecífica". Por el contrario, en sitios periféricos en condiciones de inflamación donde hay una sensibilidad terminal aumentada que conduce a una respuesta de dolor exagerada (p. ej., hiperalgesia), la inyección directa de opioides produce una acción local que puede ejercer un efecto normalizador sobre los umbrales hiperbolizados. No se sabe si los efectos son únicos en la terminal aferente periférica o si el opioide actúa sobre las células inflamatorias que liberan productos que sensibilizan la terminal nerviosa, o ambos, (Stein y Machelska, 2011).

Alteraciones del estado de ánimo y propiedades de recompensa

Los mecanismos por los cuales los opioides producen euforia, tranquilidad y otras alteraciones del estado de ánimo (incluidas las propiedades de recompensa) son complejos y no se comprenden del todo. Los sistemas neuronales que median el refuerzo de los opioides se superponen, pero son distintos de los implicados en la dependencia física y la analgesia (Koob y Le Moal, 2008). Los datos conductuales y farmacológicos apuntan a un papel fundamental del sistema mesocorticolímbico de dopamina (MCL, *mesocorticolimbic dopamine*) que se proyecta al *NAc* en la gratificación y la motivación inducidas por el fármaco (véase figura 20-8). Se considera que el aumento de la liberación de dopamina en esta región subyace a un estado de recompensa positivo. En el NAc, los MOR están presentes postsinápticamente en las neuronas GABAérgicas. Se cree que los efectos de refuerzo de los opioides están mediados en parte por la inhibición de la actividad neuronal GABAérgica local, que de otro modo actúa para inhibir el flujo de salida de DA.

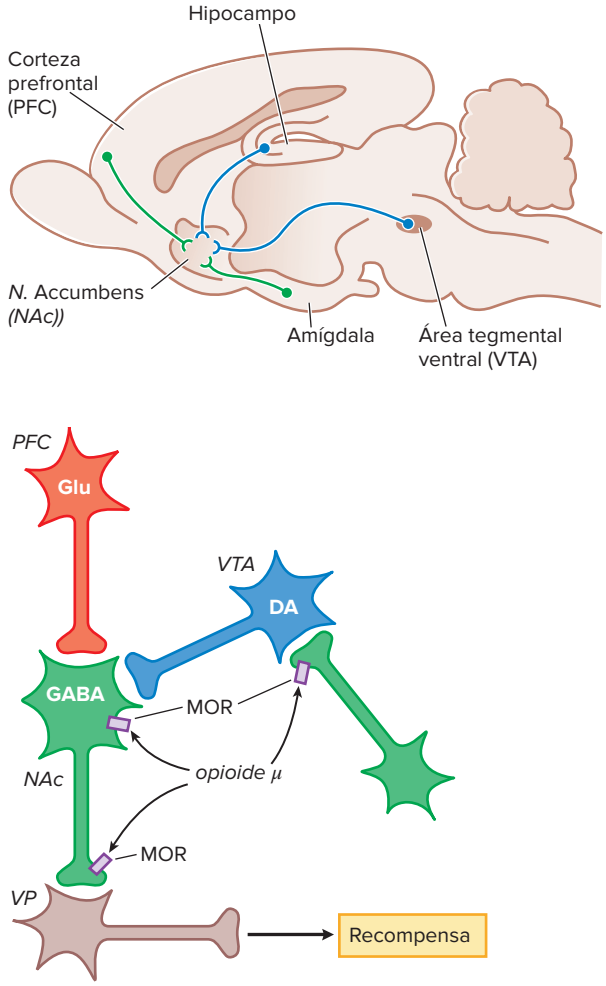


Figura 20-8 *Vías subyacentes en las propiedades de recompensa de los opioides.* **Panel superior:** esta sección sagital del cerebro de una rata muestra las entradas DA y GABA del VTA y el PFC, respectivamente, en el NAc. **Panel inferior:** las neuronas están marcadas con sus neurotransmisores primarios. A nivel celular, los agonistas de MOR reducen la excitabilidad y la liberación del transmisor en los sitios indicados al inhibir la afluencia de Ca^{2+} y mejorar la corriente de K^+ (véase figura 20-7). Por tanto, la inhibición inducida por opioides en el VTA en interneuronas GABAérgicas o en el NAc reduce la inhibición mediada por GABA y aumenta la salida del *pallidum ventral* (VP), que parece correlacionarse con un estado de refuerzo positivo (recompensa mejorada).

Efectos respiratorios

Aunque los efectos de los opioides sobre la respiración se demuestran con facilidad, rara vez ocurre depresión respiratoria clínicamente significativa con dosis analgésicas estándar en ausencia de otras variables contribuyentes (analizadas en las siguientes secciones). Sin embargo, se debe destacar que *la depresión respiratoria representa la causa principal de morbilidad secundaria a la terapia con opioides.* En los seres humanos, la muerte por envenenamiento con opioides casi siempre se debe a un paro respiratorio u obstrucción. Los opioides deprimen todas las fases de la actividad respiratoria (frecuencia respiratoria, volumen por minuto y volumen circulante) y producen una respiración irregular y aperiódica. La reducción del volumen respiratorio se debe principalmente a la disminución de la frecuencia respiratoria; con cantidades tóxicas de opioides, la frecuencia puede caer a 3-4 respiraciones/min. Así, en pacientes con asma, COPD, cor pulmonar, reserva respiratoria disminuida, depresión respiratoria preexistente, hipoxia o hipercapnia, los opioides se usarán con precaución para evitar la apnea debido a una disminución del impulso respiratorio que coincide con una mayor resistencia de las vías respiratorias. Aunque la depresión respiratoria no se considera un efecto terapéutico favorable de los opioides, su capacidad para suprimir el impulso respiratorio se usa como una ventaja terapéutica para tratar la disnea que resulta, por ejemplo, en pacientes con COPD, en los que la falta de aire provoca agitación, incomodidad y jadeo; los opioides suprimirán el jadeo y disminuirán el pánico del paciente. Del mismo modo, los opioides encuentran uso en pacientes que requieren ventilación artificial (Clemens y Klaschik, 2007).

Mecanismos subyacentes a la depresión respiratoria

Los opioides similares a la morfina deprimen la respiración a través de MOR mediante varios mecanismos:

- Efecto depresivo directo en la generación de ritmo.
- Depresión de la respuesta ventilatoria al aumento de CO_2.

- Efecto sobre los quimiosensores del cuerpo carotídeo y aórtico que reduce las respuestas ventilatorias que normalmente son conducidas por la hipoxia.

La frecuencia respiratoria y el volumen circulante dependen de los generadores de ritmo intrínsecos ubicados en la médula ventrolateral. Estos sistemas generan un ritmo "respiratorio" que es impulsado por un estímulo aferente que refleja la presión parcial del O_2 arterial medida por quimiosensores en los cuerpos carotídeo y aórtico y CO_2 medido por quimiosensores en el tronco encefálico. Los opioides similares a la morfina deprimen la respiración a través de los MOR, en parte por un efecto depresivo directo sobre la generación del ritmo, con cambios en el patrón respiratorio y la frecuencia observada a dosis menores que los cambios en el volumen circulante. Una propiedad clave de los efectos opioides sobre la respiración es la depresión de la respuesta ventilatoria al aumento de CO_2. Este efecto está mediado por la depresión de opioides de la excitabilidad de las neuronas quimiosensoriales del tallo cerebral. Además de los efectos en la respuesta de CO_2, los opioides deprimirán la ventilación que de otro modo sería impulsada por la hipoxia, a través de un efecto en los quimiosensores carotídeos y del cuerpo aórtico. Es importante destacar que con los opioides, la estimulación hipóxica de quimiorreceptores aún puede ser efectiva cuando los opioides disminuyen la capacidad de respuesta al CO_2, y la inhalación de O_2 puede eliminar el impulso residual resultante de la PO_2 elevada y producir apnea (Pattinson, 2008). Además del efecto sobre el ritmo respiratorio y la quimiosensibilidad, los opioides pueden tener efectos mecánicos sobre la función de las vías respiratorias al aumentar la rigidez de la pared torácica y disminuir la permeabilidad de las vías respiratorias superiores (Lalley, 2008).

Factores que exacerban la depresión respiratoria inducida por opioides

Varios factores pueden aumentar el riesgo de depresión respiratoria relacionada con los opioides, incluso a dosis terapéuticas:

- *Otros medicamentos*. La combinación de opioides con otros medicamentos depresivos, como los anestésicos generales, los tranquilizantes, el alcohol o los hipnóticos sedantes, produce una depresión adictiva de la actividad respiratoria.
- *El sueño*. El sueño natural produce una disminución en la sensibilidad del centro medular para el CO_2; los efectos depresores de la morfina y el sueño son al menos aditivos. La apnea obstructiva del sueño se considera un factor de riesgo importante para aumentar la probabilidad de depresión respiratoria mortal.
- *Edad*. Los recién nacidos pueden mostrar depresión respiratoria significativa y desaturación; esto puede ser evidente en los puntajes de Apgar más bajos si se administran opioides por vía parenteral a las mujeres dentro de las 2-4 horas después del parto debido al paso transplacentario de los opioides. Los pacientes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de depresión debido a la reducción de la elasticidad pulmonar, la rigidez de la pared torácica y la disminución de la capacidad vital.
- *Enfermedad*. Los opioides pueden causar una mayor acción depresiva en pacientes con enfermedades cardiopulmonares o renales crónicas porque pueden manifestar una desensibilización de su respuesta al aumento de CO_2.
- *COPD*. También se puede observar una mayor depresión en pacientes con COPD y apnea del sueño secundaria a una disminución del impulso hipóxico.
- *Alivio de dolor*. Debido a que el dolor estimula la respiración, la eliminación de la condición dolorosa (como con la analgesia que resulta del uso terapéutico del opioide) reducirá el impulso ventilatorio y conducirá a una aparente depresión respiratoria.

Efectos respiratorios comparativos de diferentes opioides

Numerosos estudios han comparado la morfina y los opioides similares a la morfina con respecto a sus proporciones analgésicas y su relación con las actividades depresoras respiratorias, y la mayoría ha encontrado que, cuando se usan dosis equianalgésicas, no hay una diferencia significativa. La depresión respiratoria máxima ocurre dentro de los 5-10 min de la administración intravenosa de morfina o dentro de los 30-90 min de la administración intramuscular o subcutánea. Los efectos depresores respiratorios máximos ocurren más rápidamente con más agentes solubles en lípidos. Después de las dosis terapéuticas puede reducirse el volumen respiratorio por minuto durante un tiempo de 4-5 h. Los agentes que tienen una cinética persistente, como la metadona, deben vigilarse con cuidado, particularmente después del incremento de la dosis. La depresión respiratoria producida por cualquier agonista opioide es fácil de revertir mediante la administración de un antagonista opioide. La reversión del antagonista opioide en el paciente somnoliento se considera indicativa de una depresión mediada por opioides. Es importante recordar que la mayoría de los antagonistas opioides tienen una duración de acción relativamente corta en comparación con un agonista como la morfina o la metadona, y puede producirse una "renarcotización" fatal si no se tiene cuidado.

Hiperalgesia inducida por opioides

Se ha observado un aumento paradójico en los estados de dolor en respuesta a exposición aguda (de horas a días) y crónica a opioides. Este aumento se puede reflejar por aumentos inexplicables en los informes de dolor, niveles de dolor aumentados al incrementar las dosis de opioides o una sensibilidad difusa no asociada con el dolor original (Lee *et al.*, 2011). No se comprenden los mecanismos de este aumento del perfil del dolor, aunque se considera relevante una mayor excitabilidad de los sistemas centrales con exposición crónica a los opioides. Otras vías han señalado los efectos estimulantes de los opioides sobre la señalización inmune innata a través de la activación del receptor tipo Toll 4, lo que lleva a la sensibilización central (Grace *et al.*, 2014).

Sedación

Los opioides pueden producir somnolencia y deterioro cognitivo. Tal depresión puede aumentar la insuficiencia respiratoria. Estos efectos generalmente se observan después del inicio de la terapia con opioides o después del incremento de la dosis. Es importante destacar que estos efectos sobre la excitación se resuelven en unos pocos días. Al igual que con la depresión respiratoria, el grado de efecto del fármaco puede intensificarse mediante una variedad de factores predisponentes del paciente, que incluyen demencia, encefalopatías, tumores cerebrales y otros medicamentos depresores, como somníferos, antihistamínicos, antidepresivos y ansiolíticos (Cherny, 1996).

Efectos neuroendocrinos

La regulación de la liberación de hormonas y factores de la hipófisis está bajo regulación compleja por receptores de opioides en el eje HPA. En general, los opioides similares a la morfina reducen la liberación de un gran número de hormonas HPA (Armario, 2010).

Hormonas sexuales

En los hombres, la terapia aguda con opioides reduce el cortisol, la testosterona y las gonadotropinas en plasma. La inhibición de la función suprarrenal se refleja por la reducción de la producción de cortisol y la reducción de los andrógenos suprarrenales (DHEA). En las mujeres, la morfina también dará como resultado una liberación menor de LH y FSH. Tanto en hombres como en mujeres, la terapia permanente puede dar lugar a endocrinopatías, incluido el hipogonadismo hipogonadotrófico. En los hombres, esto puede provocar una disminución de la libido y, con una exposición prolongada, características sexuales secundarias reducidas. En las mujeres, estas exposiciones están asociadas con las irregularidades del ciclo menstrual. Estos cambios se revierten con la interrupción del opioide.

Prolactina. La liberación de prolactina desde la parte anterior de la hipófisis está bajo control inhibitorio por DA liberada por las neuronas del núcleo arcuato. Los agonistas MOR actúan presinápticamente en estas terminales liberadoras de DA para inhibir la liberación de DA y de ese modo aumentar la prolactina plasmática.

Hormona antidiurética y oxitocina. Los efectos de los opioides en la liberación de ADH y oxitocina son complejos. Estas hormonas se sintetizan en el pericarion de las neuronas magnocelulares en los núcleos paraventricular y supraóptico del hipotálamo y se liberan desde la hipófisis posterior (véase capítulo 42). Los agonistas de KOR inhiben la liberación de oxitocina y ADH y causan diuresis prominente. Téngase en cuenta, sin embargo, que agentes como la morfina pueden producir una hipotensión secundaria a la liberación de histamina; esto, por sí mismo, promovería la liberación de ADH.

Miosis

Los agonistas de MOR inducen constricción pupilar (miosis) en estado de vigilia y bloquean la dilatación pupilar refleja durante la anestesia. El flujo parasimpático desde el *núcleo de Edinger Westphal* activa el flujo parasimpático a través del ganglio ciliar hasta la pupila, produciendo constricción. Este flujo de salida está regulado localmente por interneuronas GABAérgicas. Los opioides bloquean esta inhibición mediada por interneuronas GABAérgicas, lo que conduce a un aumento del flujo parasimpático (Larson, 2008). A altas dosis de agonistas, la miosis es notable, y las pupilas puntiformes son patognomónicas; sin embargo, la midriasis marcada ocurrirá con el inicio de la asfixia. Mientras se desarrolla cierta

tolerancia al efecto miótico, los adictos con altas concentraciones circulantes de opioides continúan teniendo las pupilas contraídas. Las dosis terapéuticas de morfina aumentan el poder acomodativo y la tensión intraocular más baja en ojos normales y glaucomatosos (Larson, 2008).

Ataques y convulsiones

En niños mayores y adultos, dosis moderadamente más altas de opioides producen disminución del EEG. En el recién nacido, la morfina puede producir actividad epileptiforme y ocasionalmente actividad convulsiva (Young y da Silva, 2000). Es probable que intervengan varios mecanismos en estas acciones excitadoras:

- *Inhibición de interneuronas inhibidoras*. Los fármacos de tipo morfina excitan indirectamente ciertos grupos de neuronas, como las células piramidales del hipocampo, al inhibir la inhibición ejercida de otro modo por las interneuronas GABAérgicas (McGinty, 1988).
- *Efectos estimuladores directos*. Los opioides pueden interactuar con receptores acoplados a través de proteínas G inhibidoras y estimuladoras con tolerancia al acoplamiento inhibidor, pero no al acoplamiento excitador después de exposiciones continuas (King *et al.*, 2005).
- *Acciones mediadas por receptores no opioides*. Los metabolitos de varios opioides (morfina-3-glucurónido, normeperidina) se han visto implicados en la actividad convulsiva (Seifert y Kennedy, 2004; Smith, 2000).

Un caso especial es el síndrome de abstinencia de un estado dependiente de opioides en el adulto y en el niño nacido de una madre dependiente de opioides. El retiro del opioide en estas circunstancias, ya sea por antagonistas o por abstinencia, puede conducir a una activación prominente del EEG, temblor y rigidez. Los enfoques para el tratamiento de dicha activación son controvertidos. Los agentes anticonvulsivos pueden no ser siempre efectivos en la supresión de las convulsiones inducidas por opioides (véase capítulo 17).

Tos

La tos es un reflejo de protección provocado por la estimulación de las vías respiratorias. Implica una expresión rápida del aire contra una glotis cerrada transitoriamente. El reflejo es complejo y afecta al sistema nervioso central y periférico, así como al músculo liso del árbol bronquial. La morfina y los opioides relacionados deprimen el reflejo de la tos, al menos en parte, por un efecto directo en un centro de tos en la médula; esta supresión de la tos se puede lograr sin alterar la función glotal protectora (Chung y Pavord, 2008). No existe una relación obligatoria entre la depresión de la respiración y la depresión de la tos; se dispone de agentes antitusígenos eficaces que no deprimen la respiración (los antitusivos se analizan más adelante en este capítulo).

Náuseas y efectos eméticos

Las náuseas y los vómitos producidos por fármacos similares a la morfina son efectos secundarios causados por la estimulación directa de la zona de activación del quimiorreceptor para la emesis en el *área postrema* de la médula (véase figura 50-5). Todos los agonistas clínicamente útiles producen cierto grado de náuseas y vómitos. Las náuseas y los vómitos son relativamente poco comunes en pacientes en decúbito que reciben dosis terapéuticas de morfina, pero, se presentan náuseas en aproximadamente 40%, y vómitos en 15%, de los pacientes ambulatorios que reciben dosis de analgésicos. La morfina y los analgésicos sintéticos relacionados producen un aumento en la sensibilidad vestibular. Un componente de la náusea quizá lo sea la estasis gástrica que ocurre en el posoperatorio y que se ve exacerbada por las dosis analgésicas de morfina (Greenwood-Van Meerveld, 2007).

Sistema cardiovascular

En el paciente en posición supina, las dosis terapéuticas de opioides similares a la morfina no tienen un efecto importante sobre la presión sanguínea o la frecuencia cardiaca y el ritmo. Tales dosis pueden, sin embargo, producir vasodilatación periférica, resistencia periférica reducida y una inhibición de los reflejos barorreceptores. Por tanto, cuando los pacientes en decúbito supino ocupan la posición con la cabeza hacia arriba, pueden producirse hipotensión ortostática y desmayos. La dilatación arteriolar y venosa periférica producida por la morfina implica varios mecanismos:

- La morfina induce la *liberación de histamina* de los mastocitos, lo que conduce a la vasodilatación; este efecto se revierte con la naloxona, pero sólo parcialmente bloqueado por los antagonistas H_1.
- La morfina *debilita la vasoconstricción refleja* causada por un aumento de Pco_2.

Las dosis elevadas de agonistas de MOR, como fentanilo y sufentanilo, que se utilizan como agentes de inducción anestésica, tienen sólo efectos modestos sobre la estabilidad hemodinámica, en parte porque no provocan la liberación de histamina (Monk *et al.*, 1988). La morfina puede ejercer su efecto terapéutico en el tratamiento de la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio al disminuir la precarga, la inotropía y la cronotropía, lo que altera favorablemente los determinantes del consumo de O_2 del miocardio. La morfina también produce efectos cardioprotectores. La morfina puede simular el fenómeno de precondicionamiento isquémico, por lo que un breve episodio isquémico paradójicamente protege al corazón contra una isquemia mayor. Este efecto parece estar mediado a través de señalización de receptores por medio de un canal de K^+ sensible a ATP mitocondrial en miocitos cardiacos; el efecto también es producido por otros GPCR que señalizan a través de G_i. Los opioides similares a la morfina deben usarse con precaución en pacientes que tienen un volumen sanguíneo reducido porque estos agentes pueden agravar el choque hipovolémico. La morfina debe usarse con gran cuidado en pacientes con cor pulmonar; se han reportado muertes después de dosis terapéuticas ordinarias. El uso concomitante de ciertos depresores del CNS (fenotiazinas, etanol, benzodiacepinas) puede aumentar el riesgo de hipotensión inducida por morfina. La circulación cerebral no se ve afectada directamente por dosis terapéuticas de opioides. Sin embargo, la depresión respiratoria inducida por opioides y la retención de CO_2 pueden provocar una vasodilatación cerebral y un aumento en la presión del CSF. Este aumento de presión no ocurre cuando la Pco_2 se mantiene en niveles normales mediante ventilación artificial.

Tono muscular esquelético

Los opioides, en dosis terapéuticas requeridas para la analgesia, tienen poco efecto sobre el tono o la función motora. Sin embargo, altas dosis de opioides, como se usan para la inducción anestésica, producen rigidez muscular. El mioclono, que va desde temblores leves hasta espasmo generalizado, es un efecto secundario ocasional que se ha notificado con todos los agonistas opioides utilizados clínicamente y es en particular prevalente en pacientes que reciben dosis elevadas. El aumento del tono muscular está mediado por un efecto central, aunque los mecanismos de sus efectos no son claros. Las dosis altas de opioides espinales pueden aumentar el tono motor, posiblemente a través de una inhibición de interneuronas inhibidoras en el asta ventral de la médula espinal. Alternativamente, la administración intracraneal puede iniciar la rigidez en modelos animales, lo que posiblemente refleje una mayor actividad extrapiramidal. El antagonismo de los opioides revierte el tono y la rigidez motora incrementada.

Tracto GI

Los opioides tienen efectos importantes en todos los aspectos de la función GI. Entre 40 y 95% de los pacientes tratados con opioides desarrollan estreñimiento y cambios en la función intestinal (Benyamin *et al.*, 2008). Los receptores opioides están densamente distribuidos en las neuronas entéricas entre los plexos mientérico y submucoso y en una variedad de células secretoras. La importancia de estos sistemas periféricos en la alteración de la motilidad GI se enfatiza por la eficacia terapéutica de agonistas opioides limitados periféricamente tales como la loperamida como antidiarreico, y la utilidad de antagonistas opioides limitados periféricamente tales como metilnaltrexona para revertir las acciones estreñidas de agonistas opioides sistémicos.

Esófago. El esfínter esofágico está bajo control por los reflejos del tronco encefálico que activan las neuronas motoras colinérgicas que se originan en el plexo mientérico esofágico. Este sistema regula el paso de material desde el esófago al estómago y previene la regurgitación; por el contrario, permite la relajación en el acto de la emesis. La morfina inhibe la relajación del esfínter esofágico inferior inducida por la deglución y por la distensión esofágica; se cree que el efecto está centralmente mediado porque los opioides restringidos en forma periférica como la loperamida no alteran el tono del esfínter esofágico (Sidhu y Triadafilopoulos, 2008).

Estómago. La morfina aumenta la contractura tónica de la musculatura antral y el duodeno superior y reduce el tono de reposo en la musculatura del reservorio gástrico, lo que prolonga el tiempo de vaciamiento gástrico y aumenta la probabilidad de reflujo esofágico. El paso del contenido gástrico a través del duodeno puede retrasarse hasta 12 horas y se retrasa la absorción de fármacos administrados por vía oral. La morfina y otros agonistas opioides generalmente disminuyen la secreción de ácido clorhídrico. La activación de los receptores opioides en las células parietales aumenta la secreción, pero los efectos indirectos, que incluyen una mayor secreción de somatostatina del páncreas y una liberación reducida de ACh, parecen ser dominantes en la mayoría de las circunstancias (Kromer, 1988).

Intestino. La morfina reduce la actividad propulsora en el intestino delgado y grueso y disminuye las secreciones intestinales. Los agonistas opioides suprimen la inhibición rítmica del tono muscular, lo que lleva a

aumentos concurrentes en el tono basal en el músculo circular del intestino delgado y grueso. Esto da como resultado la intensificación de las contracciones fásicas de gran amplitud, que *no son propulsivas* (Wood y Galligan, 2004). La parte superior del intestino delgado, particularmente el duodeno, se ve afectada más que el íleon. Un periodo de atonía relativa puede seguir al periodo de tono basal elevado. La tasa reducida de paso de los contenidos intestinales, junto con la secreción intestinal reducida, conduce a una mayor absorción de agua, aumento de la viscosidad del contenido intestinal y el estreñimiento. El tono del esfínter anal aumenta mucho y la relajación refleja en respuesta a la distensión rectal se reduce. Los pacientes que toman opioides de forma permanente presentan estreñimiento. La secreción intestinal surge de la activación de los enterocitos por neuronas secretomotoras del plexo submucoso colinérgico local. Los opioides actúan a través de los receptores μ/δ en estas neuronas secretomotoras para inhibir su salida excitadora a los enterocitos y de ese modo reducen la secreción intestinal (Kromer, 1988).

Tracto biliar. La morfina contrae el esfínter de Oddi y la presión en el conducto biliar común puede aumentar más de 10 veces en 15 minutos. También puede incrementarse la presión del líquido en la vesícula biliar y producir síntomas que pueden variar desde molestia epigástrica hasta cólico biliar típico. Todos los opioides pueden causar espasmos biliares. Algunos pacientes con cólico biliar experimentan exacerbación del dolor en lugar de alivio cuando se le administra un opioide. Los espasmos del esfínter de Oddi probablemente sean responsables del incremento de la amilasa y la lipasa plasmáticas que en ocasiones se observa después de la administración de morfina. La atropina sólo previene parcialmente el espasmo biliar inducido por morfina, pero los antagonistas opioides lo previenen o lo alivian.

Uréter y vejiga urinaria

La morfina inhibe el reflejo de micción urinario y aumenta el tono del esfínter externo con un incremento resultante en el volumen de la vejiga. Se desarrolla tolerancia a estos efectos de los opioides en la vejiga. Desde el punto de vista clínico, la inhibición de la micción mediada por opioides puede ser de tal gravedad que a veces se requiere cateterismo después de dosis terapéuticas de morfina, particularmente con administración raquídea del medicamento. Es importante destacar que la inhibición de los efectos opioides sistémicos sobre la micción se revierte por antagonistas restringidos periféricamente (Rosow *et al.*, 2007).

Útero

La morfina en el útero puede prolongar el parto. Si el útero se ha vuelto hiperactivo por administración de oxitócicos, la morfina tiende a restablecer las contracciones a la normalidad.

Piel

Las dosis terapéuticas de morfina provocan la dilatación de los vasos sanguíneos cutáneos. Con frecuencia aparece enrojecimiento de la piel de la cara, el cuello y la parte superior del tórax. El prurito generalmente sigue a la administración sistémica de morfina. El prurito se observa fácilmente con morfina y meperidina, pero en mucha menor medida con fentanilo o sufentanilo. La acción sistémica es sensible a los antihistamínicos (difenhidramina) y se correlaciona con las propiedades de desgranulación de los mastocitos del opioide. Ni el prurito ni la desgranulación son revertidos por los antagonistas opioides (Barke y Hough, 1993). El prurito puede ser causado también por la administración intrarraquídea de dosis terapéuticas de opioides, pero parece ser más intenso después de la administración epidural o intratecal (Kumar y Singh, 2013).

Sistema inmune

Los opioides modulan la función inmune por efectos directos sobre las células del sistema inmune e indirectamente a través de mecanismos neuronales mediados centralmente (Vallejo *et al.*, 2004). Los efectos inmunomoduladores centrales agudos de los opioides pueden estar mediados por la activación del sistema nervioso simpático; los efectos crónicos de los opioides pueden implicar la modulación del eje HPA. Los efectos directos sobre las células inmunes pueden implicar variantes únicas de los receptores opioides neuronales clásicos, siendo las variantes MOR las más prominentes. Un mecanismo propuesto para los efectos inmunosupresores de la morfina en los neutrófilos es a través de la inhibición dependiente de NO de la activación de NF-κB, o mediante la activación de cinasas MAP. Datos convincentes sugieren que varios opioides, incluida la morfina, pueden interactuar con el receptor semejante a Toll 4 para activar una variedad de inmunocitos independientes de un receptor de opioides (Hutchinson *et al.*, 2007). En general, sin embargo, los opioides son moderadamente inmunosupresores y se ha observado una mayor susceptibilidad a la infección y la diseminación tumoral. En algunas situaciones, los efectos inmunes parecen ser más prominentes con la administración aguda que con la administración permamente, lo que podría tener implicaciones importantes para el cuidado de los enfermos graves. Además de los efectos de los opioides en la función inmune, muchos agonistas opioides provocan la desgranulación de los mastocitos y la liberación de histamina. Esta acción puede causar broncoconstricción y vasodilatación. Como consecuencia, la morfina tiene el potencial de precipitar o exacerbar los ataques asmáticos y debe evitarse en pacientes con antecedentes de asma. Los antagonistas de los opioides no previenen el efecto sobre los mastocitos y parecen ser independientes de los MOR. Después de opioides potentes como el fentanilo, la incidencia de la degranulación de los mastocitos se reduce en comparación con el efecto de la morfina. A través de tales mecanismos, los analgésicos opioides pueden provocar fenómenos alérgicos que generalmente se manifiestan como urticaria, otros tipos de erupciones cutáneas y prurito. El prurito a menudo se trata con antihistamínicos.

Regulación de la temperatura

Los opioides alteran el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos reguladores del calor, de manera tal que la temperatura corporal por lo general disminuye levemente. Los agonistas en el MOR (p. ej., alfentanilo y meperidina), que actúan en el CNS, producen umbrales ligeramente aumentados para la sudoración y reducen en forma significativa las temperaturas umbral para evocar vasoconstricción y escalofríos.

Medicamentos opioides empleados clínicamente

La mayoría de los agonistas opioides de uso clínico que se presentan en la tabla 20-4 son relativamente selectivos para los MOR. Producen analgesia, afectan el estado de ánimo y el comportamiento gratificante, y alteran las funciones respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal y neuroendocrina. Los agonistas KOR, con algunas excepciones (p. ej., butorfanol), no suelen emplearse para el tratamiento a largo plazo porque pueden producir efectos disfóricos y psicotomiméticos. Los agonistas DOR, aunque son analgésicamente activos, no han encontrado utilidad clínica, y los agonistas NOR carecen de efectos analgésicos. Los opioides que son relativamente selectivos para los receptores a dosis más bajas pueden interactuar con tipos de receptores adicionales cuando se administran en dosis altas, especialmente a medida que se aumentan las dosis para superar la tolerancia.

Los agentes mixtos agonistas-antagonistas frecuentemente interactúan con más de un tipo de receptor a dosis clínicas habituales. A menudo se observa un "efecto de techo" que limita la cantidad de analgesia alcanzable con estos fármacos, como es el caso de la buprenorfina, que está aprobada para el tratamiento de la dependencia de los opioides. Algunos fármacos agonistas-antagonistas mixtos, como la pentazocina y la nalorfina (no disponible en Estados Unidos), pueden precipitar la abstinencia en pacientes tolerantes a opioides. Por estas razones, a excepción del uso sancionado de la buprenorfina para tratar la adicción a los opioides, el uso clínico de fármacos agonistas-antagonistas mixtos es generalmente limitado.

Las pautas de dosificación y la duración de la acción de los numerosos medicamentos que forman parte de la terapia con opioides se resumen en la tabla 20-4.

Morfina y agonistas relacionados estructuralmente

Fuentes del opio

Dos grupos han informado recientemente de la biosíntesis escalable de opioides en el laboratorio que usa levadura (Galanie *et al.*, 2015) o *Escherichia coli* (Nakagawa *et al.*, 2016); por tanto, los sistemas no agrícolas de producción de opioides pueden estar disponibles. Normalmente, sin embargo, la morfina se obtiene del opio o se extrae de la hoja de adormidera. El opio se obtiene de las cápsulas de semillas verdes de la planta de amapola, *Papaver somniferum*. El jugo lechoso se seca y se pulveriza para hacer opio en polvo. El opio en polvo contiene una cantidad de alcaloides, de los cuales sólo unos pocos (morfina, codeína y papaverina) tienen utilidad clínica. Estos alcaloides del opio se dividen en dos clases químicas distintas, fenantrenos y bencilisoquinolinas. Los principales fenantrenos son morfina (10% de opio), codeína (0.5%) y tebaína (0.2%). Las principales bencilisoquinolinas son la papaverina (1%) (un relajante muscular liso) y la noscapina (6%).

Morfina y sus congéneres

La morfina sigue siendo el estándar contra el cual se miden los nuevos analgésicos.

Química. Las estructuras de la morfina y algunos de sus sustitutos y antagonistas se muestran en la figura 20-9. Muchos derivados semisintéticos se producen mediante modificaciones relativamente simples de la morfina o la tebaína. La codeína es metilmorfina, y la sustitución del me-

TABLA 20-4 Datos de dosificación para analgésicos de opioides empleados clínicamente

FÁRMACO	DOSIS ORAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS PARENTERAL EQUIANALGÉSICA APROXIMADA	DOSIS DE INICIO RECOMENDADAS (Adultos > 50 kg)		DOSIS DE INICIO RECOMENDADA (Niños y adultos < 50 kg)	
			ORAL	PARENTERAL	ORAL	PARENTERAL
Agonistas opioides						
Morfina	30 mg/3-4 h	10 mg/3-4 h	15 mg/3-4 h	5 mg/3-4 h	0.3 mg/kg/3-4 h	0.1 mg/kg/3-4 h
Codeína	130 mg/3-4 h	75 mg/3-4 h	30 mg/3-4 h	30 mg/2 h (IM/SC)	0.5 mg/kg/3-4 h	No recomendada
Hidromorfoma	6 mg/3-4 h	1.5 mg/3-4 h	2 mg/3-4 h	0.5 mg/3-4 h	0.03 mg/kg/3-4 h	0.005 mg/kg/3-4 h
Hidrocodona (típicamente con acetaminofén)	30 mg/3-4 h	No dispononible	5 mg/3-4 h	No dispononible	0.1 mg/kg/3-4 h	No dispononible
Levorfanol	4 mg/6-8 h	2 mg/6-8 h	4 mg/6-8 h	2 mg/6-8 h	0.04 mg/kg/6-8 h	0.02 mg/kg/6-8 h
Meperidina	300 mg/2-3 h	100 mg/3 h	No recomendada	50 mg/3 h	No recomendada	0.75 mg/kg/2-3 h
Metadona	10 mg/6-8 h	10 mg/6-8 h	5 mg/12 h	No recomendada	0.1 mg/kg/12 h	No recomendada
Oxicodona	20 mg/3-4 h	No dispononible	5 mg/3-4 h	No dispononible	0.1 mg/kg/3-4 h	No dispononible
Oximorfona	10 mg/3-4 h	1 mg/3-4 h	5 mg/3-4 h	1 mg/3-4 h	0.1 mg/kg/3-4 h	No recomendada
Tramadol	100 mg	100 mg	50-100 mg/6 h	50-100 mg/6 h	No recomendada	No recomendada
Fentanilo	Parche transdérmico 72-h (25 μg/h) = morfina 50 mg/24 h					
Antagonistas-agonistas opioides o agonistas parciales						
Buprenorfina	No dispononible	0.3-0.4 mg/6-8 h	No dispononible	0.4 mg/6-8 h	No dispononible	0.004 mg/kg/6-8 h
Butorfanol	No dispononible	2 mg/3-4 h	No dispononible	2 mg/3-4 h	No dispononible	No recomendada
Nalbufina	No dispononible	10 mg/3-4 h	No dispononible	10 mg/3-4 h	No dispononible	0.1 mg/kg/3-4 h

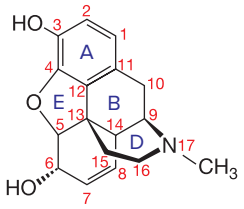
Estos datos son meramente lineamientos. La respuesta clínica debe ser la guía para cada paciente, teniendo en cuenta la función hepática y renal, la enfermedad, la edad, los medicamentos concurrentes (sus efectos y las limitaciones de dosis [paracetamol, 3 g/d para adultos]) y otros factores que pueden modificar la farmacocinética y la respuesta a los fármacos. Las dosis de inicio recomendadas son aproximadamente equianalgésicas, pero no exactamente, y se basan en las dosis disponibles de los fabricantes. El fentanilo transdérmico está contraindicado para el dolor agudo y en pacientes que reciben < 60 mg de equivalente de morfina oral por día. Utilícese la tabla 20-8 para convertir la morfina en dosis de metadona.
Para la morfina, la hidromorfona y la oximorfona, la administración rectal es una ruta alternativa para los pacientes que no pueden tomar medicamentos orales, pero las dosis equianalgésicas pueden diferir de las dosis orales y parenterales debido a las diferencias farmacocinéticas.
Las dosis enumeradas para pacientes con un peso corporal inferior a 50 kg no se pueden utilizar como dosis iniciales para bebés menores de 6 meses de edad; consúltese *Clinical Practice Guideline #1, Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma* (citado a continuación), sección sobre neonatos, para obtener recomendaciones.
Fuente: Modificado y actualizado de Agency for Healthcare Policy and Research, 1992. Acute Pain Management Guideline Panel. AHCPR Clinical Practice Guidelines, No. 1: Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma [Rockville (MD): Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR); 1992].

tilo está en el grupo hidroxilo fenólico. La tebaína difiere de la morfina sólo en que ambos grupos hidroxilo están metilados y que el anillo tiene dos enlaces dobles (6, 7; 8, 14). La tebaína tiene poca acción analgésica, pero es un precursor de varios compuestos 14-OH importantes, como la oxicodona y la naloxona. Ciertos derivados de la tebaína son 1 000 veces más potentes que la morfina (p. ej., etorfina). La diacetilmorfina, o heroína, está hecha de morfina por acetilación en las posiciones 3 y 6. La apomorfina, que también se puede preparar a partir de la morfina, es un agonista emético y dopaminérgico potente en los receptores tipo D2 y D1, no interactúa con los receptores opioides y no muestra acciones analgésicas (véanse capítulos 13, 18 y 50). La hidromorfona, la oximorfona, la hidrocodona y la oxicodona también se fabrican a partir de la modificación de la molécula de morfina.

Relación estructura-actividad de los opioides similares a la morfina Además de la morfina, la codeína y los derivados semisintéticos de los alcaloides naturales del opio, varias otras clases químicas de fármacos estructuralmente distintos tienen acciones farmacológicas similares a las de la morfina. Los compuestos clínicamente útiles incluyen los morfinanos, benzomorfanos, metadonas, fenilpiperidinas y propionanilidas. Aunque las representaciones bidimensionales de estos compuestos químicamente diversos parecen ser bastante diferentes, los modelos moleculares muestran características comunes. Entre las propiedades importantes de los opioides que pueden alterarse por modificación estructural están sus afinidades por varios tipos de receptores opioides, sus actividades como agonistas frente a antagonistas, su solubilidad lipídica y su resistencia a la degradación metabólica. Por ejemplo, el bloqueo del hidroxilo fenólico en la posición 3, como en la codeína y la heroína, reduce drásticamente la unión a los receptores; estos compuestos se convierten *in vivo* en los potentes analgésicos morfina y 6-acetil morfina, respectivamente.

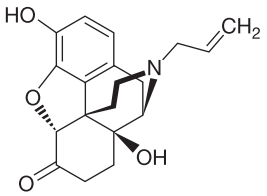
ADME. ***Absorción.*** En general, los opioides son moderadamente bien absorbidos del tracto gastrointestinal; la absorción a través de la mucosa rectal es adecuada, y algunos agentes (p. ej., morfina, hidromorfona) están disponibles en supositorios. Los opioides más lipófilos se absorben fácilmente a través de la mucosa nasal o bucal. Aquellos con la mayor liposolubilidad también pueden ser absorbidos por vía transdérmica. Los opioides, en particular la morfina, se han usado ampliamente por administración intrarraquídea para producir analgesia a través de una acción espinal. Estos agentes muestran un movimiento transdural útil adecuado para permitir su uso epidural.

Con la mayoría de los opioides, incluida la morfina, el efecto de una dosis dada es menor después de la administración oral que después de la administración parenteral debido a un metabolismo de primer paso variable pero significativo en el hígado. Por ejemplo, la biodisponibilidad de las preparaciones orales de morfina es sólo de aproximadamente 25%. La forma de la curva de tiempo-efecto también varía con la vía de administración, por lo que la duración de la acción a menudo es algo más larga con la vía oral. Si se realiza un ajuste para la variabilidad del metabolismo

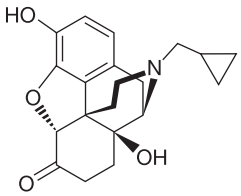


Morfina

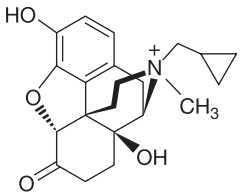
Nombre genérico	Radicales químicos y posición[a]			Otros cambios †
	3	6	17	
Morfina	—OH	—OH	—CH_3	—
Heroína	—$OCOCH_3$	—$OCOCH_3$	—CH_3	—
Hidromorfona	—OH	=O	—CH_3	(1)
Oximorfona	—OH	=O	—CH_3	(1), (2)
Levorfanol	—OH	—H	—CH_3	(1), (3)
Levalorfano	—OH	—H	—$CH_2CH{=}CH_2$	(1), (3)
Codeína	—OCH_3	—OH	—CH_3	—
Hidrocodona	—OCH_3	=O	—CH_3	(1)
Oxicodona	—OCH_3	=O	—CH_3	(1), (2)
Nalmefeno	—OH	$=CH_2$	—CH_2—ciclopropilo	(1), (2)
Nalorfina	—OH	—OH	—$CH_2CH{=}CH_2$	—
Naloxona	—OH	=O	—$CH_2CH{=}CH_2$	(1), (2)
Naltrexona	—OH	=O	—CH_2—ciclopropilo	(1), (2)
Buprenorfina	—OH	—OCH_3	—CH_2—ciclopropilo	(1), (4)
Butorfanol	—OH	—H	—CH_2—ciclobutilo	(1), (2), (3)
Nalfufina	—OH	—OH	—CH_2—ciclobutilo	(1), (2)
Metilnaltrelxona	—OH	=O	—(N)—CH_2—ciclopropilo, CH_3	(1), (2)



Naloxona



Naltrexona



Metilnaltrexona

[a] Los números 3, 6 y 17 confirman la posición en la molécula de morfina, como se muestra arriba. †Otros cambios en la molécula de morfina son 1) enlace simple en lugar de doble entre C7 y C8; 2) OH agregado a C 14; 3) no hay oxígeno entre los C4 y C5; 4) puente de endoeteno entre C6 y C 14; sustitución de 1-hidroxi-1,2,2-trimetrilpropil en C7.

Figura 20-9 *Transportadores de membranas en vías farmacocinéticas.*

de primer paso y el aclaramiento, se puede lograr un alivio adecuado del dolor con la administración oral de morfina. La analgesia satisfactoria en pacientes con cáncer se asocia con una amplia gama de concentraciones estables de morfina en plasma (16-364 ng/mL) (Neumann *et al.*, 1982).

Cuando la morfina y la mayoría de los opioides se administran por vía intravenosa, actúan con rapidez. Sin embargo, los compuestos más liposolubles (p. ej., fentanilo) actúan más rápidamente que la morfina después de la administración subcutánea debido a las diferencias en las velocidades de absorción y entrada en el CNS. En comparación con otros opioides liposolubles como la codeína, la heroína y la metadona, la morfina atraviesa la barrera hematoencefálica a un ritmo considerablemente menor.

Distribución y metabolismo. Aproximadamente un tercio de la morfina en el plasma se une a proteínas después de una dosis terapéutica. La morfina en sí misma no persiste en los tejidos, y 24 h después de la última dosis las concentraciones hísticas son bajas.

La principal vía para el metabolismo de la morfina es la conjugación con ácido glucurónico. Los dos principales metabolitos formados son morfina-6-glucurónido y morfina-3-glucurónido. También se pueden formar pequeñas cantidades de morfina-3,6-diglucurónido. Aunque los glucurónidos 3 y 6 son polares, ambos aún pueden cruzar la barrera hematoencefálica para ejercer significativos efectos clínicos (Christrup, 1997).

La morfina-6-glucurónido tiene acciones farmacológicas indistinguibles de las de la morfina. La morfina-6-glucurónido administrada en forma sistemática es aproximadamente dos veces más potente que la morfina en modelos animales y en humanos (Osborne *et al.*, 1992). Con la administración permamente, el 6-glucurónido representa una parte

importante de las acciones analgésicas de la morfina. De hecho, con la dosificación oral permanente, los niveles sanguíneos de morfina-6-glucurónido típicamente exceden a los de la morfina. Dada su mayor potencia sobre MOR y su mayor concentración, la morfina-6-glucurónido puede ser responsable de la mayor parte de la actividad analgésica de la morfina en pacientes que la reciben vía oral de forma permanente. La morfina-6-glucuronido se excreta por el riñón. En la insuficiencia renal pueden acumularse los niveles de morfina-6-glucurónido, lo que tal vez explique la potencia de la morfina y la duración prolongada en pacientes con función renal comprometida. En adultos, la $t_{1/2}$ de la morfina es de aproximadamente 2 h; la $t_{1/2}$ de morfina-6-glucurónido es algo más largo. Los niños alcanzan los valores de la función renal adulta a los 6 meses de edad. En pacientes de edad avanzada, se recomiendan dosis más bajas de morfina en función de un volumen de distribución más pequeño y la disminución general de la función renal en los ancianos (Owens, *et al.*, 1983).

La morfina-3-glucurónido, otro metabolito importante, tiene poca afinidad por los receptores opioides, pero puede contribuir a los efectos excitadores de la morfina (Smith, 2000). La *N*-desmetilación de la morfina a normorfina es una vía metabólica menor en seres humanos. La *N*-desalquilación también es importante en el metabolismo de algunos congéneres de la morfina.

Excreción. La morfina se elimina por filtración glomerular, principalmente como morfina-3-glucurónido; 90% de la excreción total tiene lugar durante el primer día. Muy poca morfina se excreta sin cambios. Ocurre circulación enterohepática de la morfina y sus glucurónidos, lo que explica la presencia de pequeñas cantidades de morfina en las heces y la orina durante varios días después de la última dosis.

Congéneres de la morfina. ***Codeína.*** La codeína es un producto natural importante que se encuentra en la resina de amapola. Muestra una afinidad modesta por el receptor μ, pero muchos consideran que sus acciones analgésicas surgen, al menos en parte, por su metabolismo hepático a morfina (véase análisis más adelante). Por tanto, a diferencia de la morfina, la codeína, como analgésico y como depresor respiratorio, es aproximadamente 60% tan eficaz por vía oral como por vía parenteral. La codeína se usa por lo regular para el tratamiento de la tos, frecuentemente en formas de dosis combinadas con acetaminofén o aspirina. El fármaco tiene una afinidad excepcionalmente baja por los receptores opioides, y aunque el efecto analgésico de la codeína tal vez se deba a su conversión a morfina, las acciones antitusivas de la codeína pueden implicar receptores distintos que se unen a la codeína.

Una vez absorbida, el hígado metaboliza la codeína. Los análogos de codeína como levorfanol, oxicodona y metadona tienen una alta proporción de potencia oral a parenteral. La mayor eficacia oral de estos fármacos refleja un menor metabolismo de primer paso en el hígado. Los metabolitos de la codeína se excretan principalmente como formas inactivas en la orina. Una pequeña fracción (~10%) de codeína administrada se *O*-desmetila a morfina, y la morfina libre y conjugada se puede encontrar en la orina después de dosis terapéuticas de codeína. La $t_{1/2}$ de codeína en plasma es 2-4 h. El CYP2D6 cataliza la conversión de codeína a morfina. Los polimorfismos genéticos en CYP2D6 conducen a la incapacidad de convertir la codeína en morfina, lo que hace que la codeína sea ineficaz como analgésico para aproximadamente 10% de la población caucásica (Eichelbaum y Evert, 1996). Otros polimorfismos (p. ej., el genotipo CYP2D6* 2x2) pueden conducir a un metabolismo ultrarrápido y, por tanto, a una mayor sensibilidad a los efectos de la codeína debido a niveles séricos de morfina superiores a los esperados. Son evidentes otras variaciones en la eficiencia metabólica entre los grupos étnicos. Por ejemplo, los chinos producen menos morfina a partir de la codeína que los caucásicos y también son menos sensibles a los efectos de la morfina. La sensibilidad reducida a la morfina puede deberse a la disminución de la producción de morfina-6-glucurónido (Caraco *et al.*, 1999). Por tanto, es importante considerar la posibilidad de polimorfismo enzimático metabólico en cualquier paciente que experimente toxicidad o que no reciba analgesia adecuada de codeína u otros profármacos opioides (p. ej., hidrocodona y oxicodona) (Johansson e Ingelman-Sundberg, 2011).

Heroína. La heroína (diacetilmorfina) se hidroliza rápidamente a 6-MAM, que a su vez se hidroliza a morfina. La heroína y la 6-MAM son más liposolubles que la morfina y entran al cerebro con mayor facilidad. La evidencia sugiere que la morfina y la 6-MAM son responsables de las acciones farmacológicas de la heroína. Esta última se excreta principalmente en la orina, sobre todo como morfina libre y conjugada (Rook *et al.*, 2006).

Hidromorfona. La hidromorfona es un derivado de la cetona hidrogenado semisintético de morfina. Muestra todas las acciones opioides de la morfina. Se usa comúnmente como medicamento intravenoso. El fármaco está formulado en preparaciones parenterales, rectales, subcutáneas y orales y como una formulación nebulizada y se administra fuera de lo aprobado por vía epidural o intratecal. La hidromorfona tiene una solubilidad en lípidos más alta que la morfina, lo que da como resultado en un inicio más rápido que la morfina, y se considera que es varias veces más potente que la morfina. La hidromorfona se metaboliza en el hígado a hidromorfona-3-glucurónido.

Oxicodona. La oxicodona es un opioide semisintético sintetizado a partir de la tebaína alcaloide. La molécula somete a metabolismo hepático a la más potente oximorfona opioide μ. La oxicodona está disponible como medicamento de un solo ingrediente en preparaciones de liberación inmediata y de liberación controlada. Las preparaciones parenterales de 10 y 50 mg/mL están disponibles en Reino Unido para administración intravenosa o intramuscular. También están disponibles productos combinados como preparaciones de liberación inmediata con ingredientes no narcóticos como los NSAID. En la actualidad, la oxicodona es uno de las sustancias farmacológicas más consumidas en Estados Unidos.

Hidrocodona. La hidrocodona se sintetiza a partir de la codeína. Se usa por vía oral para aliviar el dolor moderado a intenso y se emplea en una formulación líquida como antitusivo. Es aproximadamente equivalente a la oxicodona, con un inicio de acción de 10-30 min y una duración de 4-6 h. Los CYP hepáticos 2D6 y 3A4 convierten la hidrocodona en hidromorfona y norhidrocodona, respectivamente. La hidrocodona muestra una vida media en suero cercana a las 4 h.

Oximorfona. La oximorfona, un alcaloide semisintético, se produce a partir de la tebaína. La oximorfona es un potente agonista de MOR con inicio de analgesia después de la administración parenteral en aproximadamente 5-10 min y una duración de acción de 3-4 h. La oximorfona se metaboliza ampliamente en el hígado y se excreta en forma de 3 y 6 glucurónidos.

Efectos adversos y precauciones

La morfina y los opioides relacionados, además de sus efectos como analgésicos, producen un amplio espectro de efectos que reflejan la distribución de los receptores de opioides a través de los sistemas orgánicos. Estos efectos incluyen depresión respiratoria, náuseas, vómitos, mareos, confusión mental, disforia, prurito, estreñimiento, aumento de la presión en el tracto biliar, retención urinaria, hipotensión y, rara vez, delirio. El aumento de la sensibilidad al dolor puede ocurrir después de que la analgesia haya desaparecido, y la eliminación de la ocupación del receptor de opioides (abstinencia, antagonismo) puede llevar a un estado de abstinencia altamente aversivo.

Factores que afectan la respuesta del paciente a la morfina y los congéneres

Más allá de los mencionados, varios factores pueden alterar la respuesta del paciente a los analgésicos opioides.

- *Barrera hematoencefálica*. La morfina es hidrofílica, por lo que en recién nacidos o en casos con barrera hematoencefálica comprometida, los opioides lipófilos pueden dar resultados clínicos más predecibles que la morfina.
- *Edad*. En adultos, la duración de la analgesia producida por la morfina aumenta progresivamente con la edad; sin embargo, el grado de analgesia que se obtiene con una dosis dada cambia poco.
- *Estado de dolor*. El paciente con dolor intenso puede tolerar dosis más grandes de morfina. Sin embargo, a medida que disminuye el dolor, el paciente puede presentar sedación e incluso depresión respiratoria a medida que disminuyen los efectos estimulantes del dolor.
- *Metabolismo del opioide*. Todos los analgésicos opioides son metabolizados por el hígado y deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad hepática. La enfermedad renal también altera significativamente la farmacocinética de la morfina, la codeína, la dihidrocodeína y la meperidina. Aunque las dosis únicas de morfina son bien toleradas, el metabolito activo, la morfina-6-glucurónido, puede acumularse con la administración continua, y pueden aparecer síntomas de sobredosis de opioides. Este metabolito también puede acumularse durante la administración repetida de codeína a pacientes con insuficiencia renal. Cuando se administran dosis repetidas de meperidina a dichos pacientes, la acumulación de normeperidina puede causar temblores y convulsiones. De manera similar, la administración repetida de propoxifeno puede conducir a una toxicidad cardiaca insensible a la naloxona causada por la acumulación del metabolito norpropoxifeno.
- *Sexo*. Existe un conjunto creciente de datos que examina las diferencias de género en las respuestas al dolor y los analgésicos (Mogil, 2012). Las mujeres tienen la mayoría de los síndromes de dolor crónico, y las encuestas que examinan las diferencias de sexo en los modelos de dolor agudo no informan diferencia de sexo o mayor sensibilidad en las mujeres. Los datos sobre las diferencias de sexo en

analgesia de opioides hasta ahora han sido inconsistentes (Loyd y Murphy, 2014).

- *Función respiratoria.* La morfina y los opioides relacionados deben usarse con precaución en pacientes con una función respiratoria comprometida (p. ej., enfisema, cifoescoliosis, obesidad grave o cor pulmonar). Aunque muchos pacientes con estas afecciones parecen estar funcionando dentro de los límites normales, ya están usando mecanismos compensatorios, como el aumento de la frecuencia respiratoria. Muchos tienen niveles crónicamente elevados de CO_2 en plasma y pueden ser menos sensibles a las acciones estimulantes del CO_2. La mayor imposición de los efectos depresores de los opioides puede ser desastrosa.
- *Lesión craneal.* Los efectos depresores respiratorios de los opioides y la capacidad relacionada para elevar la presión intracraneal se deben considerar en presencia de una lesión en la cabeza o una presión intracraneal ya elevada. Si bien la lesión en la cabeza *per se* no constituye una contraindicación absoluta para el uso de opioides, se debe considerar la posibilidad de una depresión exagerada de la respiración y la probable necesidad de controlar la ventilación del paciente. Finalmente, dado que los opioides pueden producir confusión mental y efectos secundarios como miosis y vómitos, que son signos importantes para seguir el curso clínico de los pacientes con lesiones en la cabeza, se debe sopesar cuidadosamente la conveniencia de su uso contra estos riesgos.
- *Hipovolemia; hipotensión*. La reducción del volumen de sangre hace que los pacientes sean considerablemente más susceptibles a los efectos vasodilatadores de la morfina y los fármacos relacionados; estos agentes deben usarse con precaución en pacientes con hipotensión por cualquier causa.
- *Asma; respuestas alérgicas; liberación de histamina*. La morfina causa la liberación de histaminas, que puede causar broncoconstricción y vasodilatación. La morfina puede precipitar o exacerbar los ataques de asma; debe evitarse en pacientes con antecedentes de asma. Otros agonistas de receptores asociados con una menor incidencia de liberación de histamina, como los derivados de fentanilo, pueden ser mejores opciones para tales pacientes.

Además de su capacidad para liberar histamina, los analgésicos opioides pueden provocar fenómenos alérgicos, pero es poco común una verdadera respuesta alérgica. Los efectos generalmente se manifiestan como urticaria y erupciones fijas; también se produce dermatitis por contacto en enfermeras y trabajadores farmacéuticos. Las ronchas en el sitio de la inyección de morfina, codeína y fármacos relacionados son probablemente secundarias a la liberación de histamina. Se han reportado reacciones anafilactoides después de la administración intravenosa de codeína y morfina, pero tales reacciones son poco comunes. En los adictos que usan heroína intravenosa, estas reacciones pueden conducir a la muerte súbita, episodios de edema pulmonar y otras complicaciones.

Otros morfinanos

Levorfanol

El levorfanol es un agonista opioide de la serie morfinan (véase figura 20-9). Tiene afinidad en los MOR, KOR y DOR y está disponible para administración intravenosa, intramuscular y oral. Los efectos farmacológicos del levorfanol son muy similares a los de la morfina. Comparado con la morfina, este agente es aproximadamente siete veces más potente y puede producir menos náuseas y vómitos. El levorfanol se metaboliza menos rápidamente que la morfina y tiene una $t_{1/2}$ de 12-16 h; la administración repetida a intervalos cortos puede conducir a la acumulación del fármaco en el plasma (Prommer, 2014). El isómero D (dextrorfano) carece de acción analgésica pero tiene efectos inhibidores en los receptores NMDA.

Analgésicos de piperidina y fenilpiperidina

Meperidina, difenoxilato, loperamida

Los agentes meperidina, difenoxilato y loperamida son agonistas MOR con los principales efectos farmacológicos sobre el CNS y los elementos neurales en el intestino.

Meperidina. La meperidina es predominantemente un agonista MOR que produce un patrón de efectos similar pero no idéntico a los ya descritos para la morfina (Latta *et al.*, 2002).

Acciones en CNS. La meperidina es un potente agonista en MOR en el CNS, que produce fuertes acciones analgésicas. La meperidina causa constricción pupilar, aumenta la sensibilidad del aparato laberíntico y tiene efectos sobre la secreción de hormonas hipofisarias similares a los que ejerce la morfina. La meperidina a veces causa excitación del CNS, que se caracteriza por temblores, espasmos musculares y convulsiones. Estos efectos se deben en gran medida a la acumulación de un metabolito, la normeperidina. La meperidina tiene propiedades anestésicas locales bien conocidas, especialmente después de la administración epidural. Al igual que con la morfina, la depresión respiratoria es responsable de la acumulación de CO_2, que a su vez conduce a dilatación cerebrovascular, aumento del flujo sanguíneo cerebral y elevación de la presión del CSF.

Efectos cardiovasculares. Los efectos de la meperidina en el sistema cardiovascular generalmente se parecen a los de la morfina, incluida la liberación de histamina después de la administración parenteral. La administración intramuscular de dosis terapéuticas de meperidina no afecta significativamente la frecuencia cardiaca, pero la administración intravenosa frecuentemente produce un marcado aumento de esta.

Acciones sobre músculo liso, tracto gastrointestinal y útero. La meperidina no causa tanto estreñimiento como la morfina, incluso cuando se administra durante periodos prolongados; esto puede estar relacionado con su mayor capacidad para ingresar al CNS, por lo que produce analgesia a concentraciones sistémicas más bajas. Al igual que con otros opioides, las dosis clínicas de meperidina disminuyen el vaciado gástrico lo suficiente como para retrasar significativamente la absorción de otros fármacos. El útero de una mujer no embarazada por lo general es levemente estimulado por la meperidina. Administrada antes de un oxitócico, no ejerce ningún efecto antagónico. Las dosis terapéuticas administradas durante el trabajo de parto activo no retrasan el proceso de nacimiento; de hecho, la frecuencia, la duración y la amplitud de la contracción uterina pueden aumentar.

ADME. La meperidina se absorbe por todas las vías de administración. La concentración plasmática máxima generalmente se presenta en cerca de 45 minutos, pero el rango es amplio. Después de la administración oral, sólo alrededor de 50% del fármaco escapa al metabolismo de primer paso para entrar en la circulación, y las concentraciones máximas en plasma ocurren en 1-2 h. La meperidina se metaboliza principalmente en el hígado, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 3 h. Los metabolitos son el producto de *N*-demetilo, la normeperidina y el producto de hidrólisis, el meperidinato, que pueden conjugarse. En pacientes con cirrosis, la biodisponibilidad de la meperidina se incrementa hasta en 80%, y se prolonga la $t_{1/2}$ de la meperidina y del metabolito normeperidina ($t_{1/2}$ ~15-20 h). Sólo una pequeña cantidad de meperidina se excreta sin cambios.

Uso terapéutico. El uso principal de la meperidina es para la analgesia. Los efectos analgésicos de la meperidina son detectables aproximadamente 15 min después de la administración oral, alcanzan un pico en 1-2 h y desaparecen gradualmente. El inicio del efecto analgésico es más rápido (dentro de los 10 min) después de la administración subcutánea o intramuscular, y el efecto alcanza un pico en más o menos 1 h, que se corresponde estrechamente con las concentraciones máximas en plasma. En uso clínico, la duración de la analgesia efectiva es de aproximadamente 1.5-3 h. La depresión respiratoria máxima se observa dentro de 1 h de la administración intramuscular, y hay un retorno hacia la normalidad que comienza aproximadamente a las 2 h. En general, 75-100 mg de hidrocloruro de meperidina por vía parenteral es aproximadamente equivalente a 10 mg de morfina. En términos de efecto analgésico total, cuando la meperidina se administra por vía oral tiene aproximadamente un tercio de la eficacia que presenta cuando se administra por vía parenteral.

Dosis únicas de meperidina pueden ser efectivas en el tratamiento de temblores posanestésicos. La meperidina, 25-50 mg, se usa frecuentemente con antihistamínicos, corticosteroides, acetaminofén o NSAID para prevenir o disminuir los rigores relacionados con la infusión y los espasmos que acompañan a la administración intravenosa de agentes como anfotericina B, aldesleucina (interleucina 2), trastuzumab y alemtuzumab. La meperidina atraviesa la barrera placentaria e, incluso en dosis analgésicas razonables, causa un aumento significativo en el porcentaje de bebés que muestran retraso en la respiración, disminución del volumen minuto respiratorio o disminución de la saturación de O_2 o que requieren reanimación. La depresión respiratoria fetal y materna inducida por meperidina se puede tratar con naloxona. La meperidina produce menos depresión respiratoria en el recién nacido que una dosis equianalgésica de morfina o metadona (Fishburne, 1982).

Efectos, precauciones y contraindicaciones desagradables. La incidencia global de efectos adversos es similar a la observada después de dosis equianalgésicas de morfina, excepto que el estreñimiento y la retención urinaria y las náuseas pueden ser menos comunes. Los pacientes que experimentan náuseas y vómitos con morfina pueden no hacerlo con meperidina; también puede suceder lo contrario. En pacientes o adictos que son tolerantes a los efectos depresores de la meperidina, las dosis grandes repetidas a intervalos cortos pueden producir un síndrome excitato-

rio que incluye alucinaciones, temblores, espasmos musculares, pupilas dilatadas, reflejos hiperactivos y convulsiones. Estos síntomas excitatorios se deben a la acumulación del metabolito de larga duración normeperidina, que tiene una $t_{1/2}$ de 15-20 h, en comparación con 3 h para la meperidina. La disminución de la función renal o hepática aumenta la probabilidad de toxicidad. Como resultado de estas propiedades, la meperidina no se recomienda para el tratamiento del dolor crónico debido a la preocupación por la toxicidad del metabolito. No debe usarse durante más de 48 horas o en dosis superiores a 600 mg/d.

Interacciones con otros fármacos. Pueden presentarse reacciones graves después de la administración de meperidina a pacientes tratados con inhibidores de la MAO. Hay dos tipos básicos de interacción. La más prominente es una reacción excitadora ("síndrome de serotonina") con delirio, hipertermia, dolor de cabeza, hiper o hipotensión, rigidez, convulsiones, coma y muerte. Esta reacción puede deberse a la capacidad de la meperidina para bloquear la recaptación neuronal de 5HT, lo que trae como consecuencia una hiperactividad serotoninérgica. El dextrometorfano (un análogo del levorfanol utilizado como supresor de tos no narcótico) también inhibe la captación neuronal de 5HT y debe evitarse en estos pacientes. En el segundo tipo de interacción, varios inhibidores de la MAO son sustratos o inhibidores de los CYP hepáticos y reducen el metabolismo de la meperidina, lo que crea una afección parecida a una sobredosis aguda de narcóticos. Por tanto, la meperidina y sus congéneres están contraindicados en pacientes que toman inhibidores de MAO o dentro de los 14 días posteriores a la interrupción de un inhibidor de la MAO.

La clorpromazina aumenta los efectos depresores respiratorios de la meperidina, al igual que los antidepresivos tricíclicos (no ocurre con el diazepam). La administración concomitante de medicamentos como la prometazina o la clorpromazina también puede mejorar en gran medida la sedación inducida por meperidina sin ralentizar el aclaramiento del fármaco. El tratamiento con fenobarbital o fenitoína aumenta el aclaramiento sistémico y disminuye la biodisponibilidad oral de la meperidina. Al igual que con la morfina, se ha informado que la administración concomitante de anfetamina aumenta los efectos analgésicos de la meperidina y sus congéneres a la vez que contrarresta la sedación.

Difenoxilato. El difenoxilato es un congénere de meperidina que tiene un efecto de estreñimiento definitivo en seres humanos. Su único uso aprobado es en el tratamiento de la diarrea. El difenoxilato es inusual ya que incluso sus sales son prácticamente insolubles en solución acuosa, lo que reduce la probabilidad de abuso por vía parenteral. El clorhidrato de difenoxilato está disponible sólo en combinación con sulfato de atropina. La dosis diaria recomendada de difenoxilato para el tratamiento de la diarrea en adultos es de 20 mg en dosis divididas. La difenoxina es un metabolito del difenoxilato y se comercializa en una dosis fija con atropina para el tratamiento de la diarrea.

Loperamida. La loperamida, como el difenoxilato, es un derivado de piperidina. Disminuye la motilidad GI por los efectos en los músculos circulares y longitudinales del intestino (Kromer, 1988). Parte de su efecto antidiarreico puede deberse a una reducción de los procesos de secreción gastrointestinal (véase capítulo 50). La loperamida es tan efectiva como el difenoxilato en el control de la diarrea crónica, y se desarrolla poca tolerancia a su efecto estreñidor. Las concentraciones del fármaco en plasma alcanzan un máximo alrededor de 4 h después de la ingestión. La $t_{1/2}$ aparente de eliminación es 7-14 h. La loperamida se absorbe poco después de la administración oral y, además, aparentemente no penetra bien en el cerebro debido a la actividad exportadora de la glucoproteína P, que se expresa ampliamente en el endotelio cerebral. La dosis habitual es de 4-8 mg/d; la dosis diaria no debe superar los 16 mg (Regnard *et al.*, 2011). El efecto secundario más común son los calambres abdominales. Es poco probable que la loperamida se abuse por vía parenteral debido a su baja solubilidad; grandes dosis de loperamida administradas a voluntarios humanos no provocan los efectos agradables típicos de los opioides.

Fentanilo y congéneres

Fentanilo

El fentanilo es un opioide sintético relacionado con las fenilpiperidinas. Las acciones de fentanilo y sus congéneres sufentanilo, remifentanilo y alfentanilo son similares a las de otros agonistas MOR. El fentanilo y el sufentanilo son fármacos importantes en la práctica anestésica debido a su tiempo analgésico relativamente corto para un efecto analgésico máximo, terminación rápida del efecto después de dosis en bolo pequeño, seguridad cardiovascular y capacidad para reducir significativamente el requerimiento de dosificación de los agentes volátiles (véase capítulo 21). Además de un papel en la anestesia, el fentanilo se usa en el tratamiento de estados de dolor graves administrados por varias vías de administración (Willens y Myslinski, 1993).

ADME. Estos agentes son altamente solubles en lípidos y atraviesan rápidamente la barrera del cerebro. Esto se refleja en la $t_{1/2}$ para el equilibrio entre el plasma y el CSF de aproximadamente 5 minutos para fentanilo y sufentanilo. Los niveles en plasma y CFS disminuyen de inmediato debido a la redistribución de fentanilo desde grupos de tejidos altamente perfundidos a otros tejidos, como músculo y la grasa. A medida que ocurre la saturación de tejido menos perfundido, la duración del efecto de fentanilo y sufentanilo se aproxima a la duración de su $t_{1/2}$ de eliminación, 3-4 h. El fentanilo y el sufentanilo experimentan metabolismo hepático y excreción renal. Con el uso de dosis más altas o infusiones prolongadas, los medicamentos se acumulan, estos mecanismos de eliminación se saturan progresivamente y el fentanilo y el sufentanilo se vuelven más activos.

Efectos farmacológicos. ***CNS***. El fentanilo y sus congéneres son analgésicos extremadamente potentes y, por lo general, exhiben una acción de muy corta duración cuando se administran por vía parenteral. Al igual que con otros opioides, se pueden observar náuseas, vómitos y picazón. La rigidez muscular, aunque es posible después de todos los narcóticos, parece ser más común después de las altas dosis utilizadas en la inducción anestésica. La rigidez se puede tratar con agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes o no despolarizantes, al tiempo que se controla la ventilación del paciente, pero se debe tener cuidado para asegurarse de que el paciente no esté simplemente inmovilizado y consciente. La depresión respiratoria es similar a la observada con otros agonistas MOR, pero el inicio es más rápido. Al igual que con la analgesia, la depresión respiratoria después de dosis pequeñas es de duración más corta que con la morfina, pero de duración similar después de dosis grandes o infusiones largas. También puede observarse depresión respiratoria tardía después del uso de fentanilo o sufentanilo, posiblemente debido a la circulación enterohepática.

Sistema cardiovascular. El fentanilo y sus derivados disminuyen la frecuencia cardiaca a través de la activación vagal y pueden disminuir moderadamente la presión arterial. Sin embargo, estos medicamentos no liberan histamina, y los efectos depresores directos sobre el miocardio son mínimos. Por esta razón, las dosis altas de fentanilo o sufentanilo se usan comúnmente como anestésico primario en pacientes sometidos a cirugía cardiovascular o para pacientes con función cardiaca deficiente.

Usos terapéuticos. El citrato de fentanilo y el citrato de sufentanilo tienen una amplia popularidad como adyuvantes anestésicos (véase capítulo 21), administrados por vía intravenosa y epidural. Después de la administración sistémica, el fentanilo es aproximadamente 100 veces más potente que la morfina, en tanto que el sufentanilo es cerca de 1 000 veces más potente que la morfina. El tiempo para alcanzar el máximo efecto analgésico después de la administración intravenosa de fentanilo y sufentanilo (~5 min) es notablemente menor que el de la morfina y la meperidina (~15 min). La recuperación de los efectos analgésicos también ocurre más rápidamente. Sin embargo, con dosis más grandes o infusiones prolongadas, los efectos de estos medicamentos se vuelven más duraderos, con periodos de acción similares a los de los opioides de acción prolongada.

El uso de fentanilo en el tratamiento del dolor crónico se ha generalizado. Existen parches transdérmicos que proporcionan una liberación sostenida de fentanilo durante 48-72 h. Sin embargo, los factores que promueven una mayor absorción (p. ej., fiebre) pueden conducir a una sobredosis relativa y a un aumento de los efectos secundarios. La absorción transbucal mediante el uso de tabletas bucales y pastillas con forma de piruletas permite una rápida absorción y ha encontrado uso en el tratamiento del dolor agudo incidente y para el alivio del dolor irruptivo por cáncer. Como el fentanilo se absorbe poco en el tracto gastrointestinal, la absorción óptima es a través de la administración bucal. El fentanilo sólo debe usarse en pacientes tolerantes a opioides, quienes se definen como consumidores de más de 60 mg de equivalente de morfina oral. El uso epidural de fentanilo y sufentanilo para la analgesia posoperatoria o laboral es popular. Una combinación de opioides epidurales con anestésicos locales permite la reducción en la dosificación de ambos componentes. El uso ilícito (autoadministrado por masticación) de parches de fentanilo puede ser mortal, y los profesionales deben conocer este potencial y mantener un control cuidadoso de las reservas de fentanilo.

Remifentanilo

Las propiedades farmacológicas de remifentanilo son similares a las del fentanilo y sufentanilo. Produce incidencias similares de náuseas, vómitos y rigidez muscular en dependencia de la dosis.

ADME. El remifentanilo tiene un inicio más rápido de la acción analgésica que el fentanilo o el sufentanilo. Los efectos analgésicos ocurren

dentro de 1-1.5 minutos después de la administración intravenosa. La depresión respiratoria máxima después de dosis en bolo de remifentanilo ocurre después de 5 min. El remifentanilo se metaboliza mediante esterasas plasmáticas, con una $t_{1/2}$ de 8-20 min; por tanto, la eliminación es independiente del metabolismo hepático o la excreción renal. La edad y el peso pueden afectar el aclaramiento de remifentanilo. Después de 3 a 5 h de infusiones de remifentanilo, se puede observar la recuperación de la función respiratoria en 3-5 minutos; la recuperación completa de todos los efectos de remifentanilo ocurre dentro de los 15 min. El metabolito principal, el ácido remifentanilo, tiene 0.05-0. 025% de la potencia del compuesto original y se excreta por vía renal.

Usos terapéuticos. El clorhidrato de remifentanilo es útil para procedimientos cortos y dolorosos que requieren una intensa analgesia y un embotamiento de las respuestas al estrés; el medicamento se administra de forma rutinaria mediante infusión intravenosa continua debido a su corta duración de acción. Cuando se requiere analgesia posprocedimiento, el remifentanilo solo es una mala opción. En esta situación, se debe combinar un opioide de acción prolongada u otra modalidad analgésica con remifentanilo para la analgesia prolongada, o se debe usar otro opioide. El remifentanilo no se usa por vía intrarraquídea (administración epidural o intratecal) debido a su formulación con glicina, un neurotransmisor inhibitorio en el asta dorsal de la médula espinal (Stroumpos *et al.*, 2010).

Metadona

La metadona es un agonista MOR de acción prolongada con propiedades farmacológicas cualitativamente similares a las de la morfina. La actividad analgésica de la metadona, un racemato, es casi en su totalidad el resultado de su contenido de L-metadona, que es 8-50 veces más potente que el isómero D. La D-metadona también carece de acción depresora respiratoria significativa y de la responsabilidad de la adicción, pero posee actividad antitusígena (Fredheim *et al.*, 2008).

El propoxifeno es un análogo de la metadona que se usó para tratar el dolor de leve a moderado. La FDA eliminó el medicamento (nombre comercial: DARVON) del mercado de Estados Unidos en 2010 debido a informes de toxicidad cardiaca.

Efectos farmacológicos

Las propiedades sobresalientes de la metadona son su actividad analgésica, su eficacia por vía oral, su duración prolongada de acción para suprimir los síntomas de abstinencia en individuos físicamente dependientes y su tendencia a mostrar efectos persistentes con la administración repetida. Los efectos mióticos y depresivos respiratorios pueden detectarse durante más de 24 h después de una sola dosis; en la administración repetida, se observa sedación marcada en algunos pacientes. Los efectos sobre la tos, la motilidad intestinal, el tono biliar y la secreción de hormonas hipofisarias son cualitativamente similares a los de la morfina.

ADME

La metadona se absorbe bien desde el tracto gastrointestinal y puede detectarse en el plasma en un lapso de 30 min después de la ingestión oral; alcanza concentraciones máximas en aproximadamente 4 h. Las concentraciones máximas ocurren en el cerebro 1-2 h después de la administración subcutánea o intramuscular, y esto se correlaciona bien con la intensidad y la duración de la analgesia. La metadona también se puede absorber a través de la mucosa bucal. La metadona se somete a una extensa biotransformación en el hígado. Los principales metabolitos, pirrolidina y pirrolina, son el resultado de la *N*-desmetilación y la ciclación, y se excretan en la orina y la bilis junto con pequeñas cantidades de fármaco inalterado. La cantidad de metadona excretada en la orina aumenta cuando la orina se acidifica. La $t_{1/2}$ de metadona es larga, 15-40 h. La metadona parece estar firmemente unida a la proteína en varios tejidos, incluido el cerebro. Después de la administración repetida, hay una acumulación gradual en los tejidos. Cuando se interrumpe la administración, se mantienen bajas concentraciones en plasma por liberación lenta desde sitios de unión extravascular; este proceso probablemente explica el síndrome de abstinencia relativamente leve pero prolongado.

Usos terapéuticos

El uso principal de hidrocloruro de metadona es la desintoxicación y el tratamiento de mantenimiento de la adicción a los opioides dentro de los programas de tratamiento certificados. Fuera de los programas de tratamiento, la metadona se usa para el tratamiento del dolor crónico. El inicio de la analgesia ocurre 10-20 minutos después de la administración parenteral y 30-60 minutos después de la medicación oral. La dosis oral típica es de 2.5-10 mg repetidos cada 8-12 h según sea necesario, en dependencia de la gravedad del dolor y la respuesta del paciente. Se debe tener cuidado al aumentar la dosis debido a la prolongada $t_{1/2}$ del fármaco y su tendencia a acumularse durante un periodo de varios días con una dosificación repetida. Los efectos depresores respiratorios máximos de la metadona suelen aparecer más tarde y persistir durante más tiempo que la analgesia máxima, por lo que es necesario vigilar atentamente a los pacientes contra la automedicación con depresores del sistema nervioso central, especialmente durante el inicio del tratamiento y la valoración de la dosis. La metadona no debe usarse en trabajo de parto. A pesar de su $t_{1/2}$ plasmática más prolongada, la duración de la acción analgésica de las dosis únicas es esencialmente la misma que la de la morfina. Con el uso repetido, se observan efectos acumulativos, por lo que son posibles dosis más bajas o intervalos más largos entre las dosis.

Debido a su biodisponibilidad oral y su larga $t_{1/2}$, la metadona se ha implementado ampliamente como una modalidad de reemplazo para tratar la adicción a la heroína. La figura 24-3 compara los cursos temporales de respuesta a la heroína y la metadona, con énfasis en la farmacocinética favorable de la metadona oral en el tratamiento de la adicción. La metadona, al igual que otros opioides, producirá tolerancia y dependencia. Por tanto, los adictos que reciben terapia subcutánea u oral diaria desarrollan tolerancia parcial a los efectos nauseabundos, anorexígenos, mióticos, sedantes, depresores respiratorios y cardiovasculares de la metadona. Muchos usuarios anteriores de heroína tratados con metadona oral prácticamente no muestran efectos conductuales manifiestos. El desarrollo de la dependencia física durante la administración a largo plazo de metadona puede demostrarse después de una abstinencia abrupta del fármaco o mediante la administración de un antagonista opioide. Del mismo modo, la administración subcutánea de metadona a los antiguos adictos a opioides produce euforia de duración igual a la causada por la morfina, y su potencial de abuso general es comparable con el de la morfina.

Efectos adversos

Los efectos secundarios son similares a los descritos para la morfina. La rifampicina y la fenitoína aceleran el metabolismo de la metadona y pueden precipitar los síntomas de abstinencia. A diferencia de otros opioides, la metadona está asociada con el síndrome de QT prolongado y es aditiva con agentes conocidos por prolongar el intervalo QT.

Otros agonistas opioides

Tramadol

El tramadol es un análogo sintético de codeína que es un agonista MOR débil. Parte de su efecto analgésico se produce por la inhibición de la captación de NE y 5HT. En el tratamiento del dolor leve a moderado, el tramadol es tan eficaz como la morfina o la meperidina. Sin embargo, para el tratamiento del dolor intenso o crónico, es menos efectivo. El tramadol es tan eficaz como la meperidina en el tratamiento de los dolores de parto y puede causar menos depresión respiratoria neonatal (Grond y Sablotzki, 2004). El tramadol también está disponible como una combinación de dosis fija con paracetamol.

ADME. El tramadol tiene 68% de biodisponibilidad después de una dosis oral única. Su afinidad por el MOR es sólo 1/6 000 de la de la morfina. El principal metabolito *O*-desmetilado de tramadol es de dos a cuatro veces más potente que el fármaco original y puede explicar parte del efecto analgésico. El tramadol se suministra como un racemato que es más efectivo que cualquier enantiómero solo. El enantiómero (+) se une al receptor e inhibe la captación de 5HT. El (–) - enantiómero inhibe la absorción de NE y estimula los receptores adrenérgicos α_2. El tramadol sufre un metabolismo hepático extenso por varias vías, que incluyen los CYP 2D6 y 3A4, y por conjugación con la excreción renal posterior. La $t_{1/2}$ de eliminación es 6 h para tramadol y 7.5 h para su metabolito activo. La analgesia comienza una hora después de la administración oral y alcanza su punto máximo dentro de 2-3 h. La duración de la analgesia es de aproximadamente 6 h. La dosis diaria máxima recomendada es de 400 mg (300 mg en pacientes mayores de 75 años y para preparaciones de liberación prolongada, 200 mg en pacientes con baja eliminación de creatinina).

Efectos adversos. Los efectos secundarios del tramadol incluyen náuseas, vómitos, mareos, boca seca, sedación y dolor de cabeza. La depresión respiratoria parece ser menor que con las dosis equianalgésicas de morfina, y el grado de estreñimiento es menor que el observado después de dosis equivalentes de codeína. El tramadol puede causar convulsiones y posiblemente exacerbar las convulsiones en pacientes con factores predisponentes. La naloxona revierte la depresión respiratoria inducida por tramadol. La precipitación del retiro requiere que el tramadol se reduzca gradualmente antes de la interrupción. El tramadol no debe usarse en pacientes que toman inhibidores de la MAO, SSRI u otros medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo.

Tapentadol

El tapentadol es estructural y mecánicamente similar al tramadol. Es un inhibidor débil de la recaptación de monoaminas, pero tiene una actividad significativamente más potente en los MOR, similar a la oxicodona. El síndrome serotoninérgico es un riesgo, de manera especial cuando se usa tapentadol concomitantemente con SSRI, SNRI, antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la MAO que alteran el metabolismo de 5HT. El tapentadol se metaboliza en gran medida por glucuronidación. El medicamento está en la categoría C en el embarazo.

Agonistas opioides parciales

Los fármacos descritos en esta sección difieren de los agonistas de MOR clínicamente utilizados. Los fármacos como la *nalbufina* y el *butorfanol* son competitivos antagonistas de MOR pero ejercen sus acciones analgésicas actuando como agonistas en los receptores de KOR. La *pentazocina* se parece de forma cualitativa a estos fármacos, pero puede ser un antagonista del receptor MOR más débil o un agonista parcial, al tiempo que conserva su actividad agonista de KOR. La *buprenorfina* es un agonista de MOR parcial. El estímulo para el desarrollo de fármacos agonistas-antagonistas mixtos fue la necesidad de analgésicos con menos depresión respiratoria y potencial adictivo. Sin embargo, el uso clínico de estos compuestos a menudo está limitado por efectos secundarios indeseables y efectos analgésicos limitados.

Pentazocina

La pentazocina se sintetizó como parte de un esfuerzo deliberado para desarrollar un analgésico efectivo con poco o ningún potencial de abuso. Tiene acciones agonísticas y actividad opiácea antagonista débil (Goldstein, 1985).

Acciones farmacológicas y efectos secundarios. El patrón de efectos en el CNS producido por la pentazocina generalmente es similar al de los opioides similares a la morfina, que incluye analgesia, sedación y depresión respiratoria. Los efectos analgésicos de la pentazocina se deben a acciones agonísticas en KOR. Las dosis más altas de pentazocina (60-90 mg) provocan efectos disfóricos y psicotomiméticos; estos efectos pueden ser reversibles con naloxona. Las respuestas cardiovasculares a la pentazocina difieren de las observadas con los agonistas de receptores típicos en que las dosis altas causan un aumento en la presión sanguínea y la frecuencia cardiaca. La pentazocina actúa como un antagonista débil o un agonista parcial en los MOR. La pentazocina no antagoniza la depresión respiratoria producida por la morfina. Sin embargo, cuando se administra a pacientes que dependen de la morfina u otros agonistas de MOR, puede precipitar la abstinencia. Los efectos de techo para la analgesia y la depresión respiratoria se observan en dosis superiores a 50-100 mg de pentazocina.

La inyección de lactato de pentazocina está indicada para el alivio del dolor leve a moderado y también se usa como medicamento preoperatorio y como complemento de la anestesia. Las tabletas de pentazocina para uso oral sólo están disponibles en combinaciones de dosis fija con acetaminofén o naloxona. La combinación de pentazocina con naloxona reduce el posible uso indebido de tabletas como fuente de pentazocina inyectable al producir efectos indeseables en sujetos dependientes de opioides. Una dosis oral de aproximadamente 50 mg de pentazocina da como resultado una analgesia equivalente a la producida por una dosis oral de 60 mg de codeína.

Nalbufina

La nalbufina es un opioide agonista KOR-antagonista MOR, con efectos que cualitativamente se parecen a los de la pentazocina; sin embargo, la nalbufina produce menos efectos secundarios disfóricos que la pentazocina (Schmidt *et al.*, 1985).

Acciones farmacológicas y efectos secundarios. Una dosis intramuscular de 10 mg de nalbufina es equianalgésica a 10 mg de morfina, con un inicio similar y duración de los efectos analgésicos y subjetivos. La nalbufina reduce la respiración tanto como las dosis equianalgésicas de morfina; sin embargo, la nalbufina exhibe un efecto techo tal que los aumentos en la dosis más allá de 30 mg no producen más depresión respiratoria o analgesia. A diferencia de la pentazocina y el butorfanol, 10 mg de nalbufina administrada a pacientes con enfermedad arterial coronaria estable no produce un aumento en el índice cardiaco, la presión arterial pulmonar o el trabajo cardiaco, y la presión arterial sistémica no se altera en forma significativa; estos índices también son relativamente estables cuando se administra nalbufina a pacientes con infarto agudo de miocardio. La nalbufina produce pocos efectos secundarios a dosis de 10 mg o menos; la sedación, la sudoración y el dolor de cabeza son los más comunes. A dosis mucho más altas (70 mg), pueden ocurrir efectos secundarios psicotomiméticos (p. ej., disforia, pensamientos acelerados y distorsiones de la imagen corporal). La nalbufina se metaboliza en el hígado y tiene un plasma $t_{1/2}$ de 2-3 h. La nalbufina es 20-25% tan potente cuando se administra por vía oral como cuando se administra por vía intramuscular. La administración prolongada de nalbufina puede producir dependencia física. El síndrome de abstinencia es similar en intensidad al observado con pentazocina.

Uso terapéutico. La nalbufina se usa para producir analgesia. Debido a que es un agonista-antagonista, la administración a pacientes que han estado recibiendo opioides similares a la morfina puede crear dificultades a menos que se interponga un breve intervalo libre de fármacos. La dosis usual para adultos es de 10 mg por vía parenteral cada 3-6 h; esto se puede aumentar a 20 mg en individuos no tolerantes. Una advertencia: los agentes que actúan a través de KOR son más efectivos en mujeres que en hombres (Fillingim y Gear, 2004).

Butorfanol

El butorfanol es un congénere de morfinano con un perfil de acciones similar a las de pentazocina y nalbufina: agonista de KOR y antagonista de MOR.

Acciones farmacológicas y efectos secundarios. En pacientes posoperatorios, una dosis parenteral de 2-3 mg de butorfanol produce analgesia y depresión respiratoria aproximadamente igual a la producida por 10 mg de morfina u 80-100 mg de meperidina. El plasma $t_{1/2}$ de butorfanol es de aproximadamente 3 h. Al igual que la pentazocina, las dosis analgésicas de butorfanol producen un aumento en la presión arterial pulmonar y en el trabajo del corazón; la presión arterial sistémica disminuye levemente. Los principales efectos secundarios del butorfanol son somnolencia, debilidad, sudoración, sensación de flotación y náuseas. Si bien la incidencia de los efectos secundarios psicotomiméticos es menor que la de las dosis equianalgésicas de pentazocina, son cualitativamente similares. La administración nasal está asociada con somnolencia y mareos. Puede presentarse dependencia física.

Uso terapéutico. El butorfanol se usa para el alivio del dolor agudo (p. ej., posoperatorio) y, por su potencial para antagonizar los agonistas de MOR, no debe usarse en combinaciones. Puesto que produce efectos secundarios en el corazón, es menos útil que la morfina o la meperidina en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o infarto de miocardio. La dosis habitual es 1-4 mg del tartrato administrado por vía intramuscular, o 0.5-2 mg administrados por vía intravenosa, cada 3-4 h. Está disponible una formulación nasal que ha demostrado ser efectiva para el alivio del dolor, incluido el de la migraña (Gillis *et al.*, 1995).

Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista parcial de MOR altamente lipofílico que se deriva de la tebaína y es 25-50 veces más potente que la morfina. Como agonista de MOR parcial, la buprenorfina tiene una actividad intrínseca limitada y, en consecuencia, puede mostrar antagonismo cuando se usa junto con un agonista completo como la morfina. Estas propiedades hacen que tenga utilidad en el manejo del abuso y abstinencia de opioides (Elkader y Sproule, 2005).

ADME. La buprenorfina es bien absorbida por la mayoría de las rutas y produce analgesia y otros efectos del CNS que son cualitativamente similares a los de la morfina. La $t_{1/2}$ para la disociación del receptor es de 166 minutos para la buprenorfina, en comparación con 7 minutos para el fentanilo. Por tanto, los niveles plasmáticos de buprenorfina pueden no coincidir con los efectos clínicos. Los efectos cardiovasculares y otros efectos secundarios (p. ej., sedación, náuseas, vómitos, mareos, sudoración y dolor de cabeza) parecen ser similares a los de los opioides similares a la morfina. Administrada por vía sublingual, la buprenorfina (0.4-0.8 mg) produce analgesia satisfactoria en pacientes posoperatorios. El pico de concentración en sangre se produce en un lapso de 5 min a partir de la inyección intramuscular y en 1-2 h después de administración oral o sublingual. Mientras que el $t_{1/2}$ del plasma en plasma es de aproximadamente 3 h, este valor tiene poca relación con la tasa de desaparición de los efectos. La buprenorfina se metaboliza a norbuprenorfina por CYP3A4 y no debe tomarse con inhibidores conocidos de CYP3A4 (p. ej., antifúngicos azoles, antibióticos macrólidos e inhibidores de la proteasa del HIV) o fármacos que inducen la actividad de CYP3A4 (p. ej., ciertos anticonvulsivos y rifampina). Tanto los metabolitos *N*-desalquilados como los conjugados se detectan en la orina, pero la mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en las heces. Cuando se suspende la buprenorfina, se desarrolla un síndrome de abstinencia que se retrasa en el inicio durante 2-14 días y persiste durante 1-2 semanas.

Uso terapéutico. La inyección de buprenorfina y la película transdérmica están indicadas para su uso como analgésico. Las preparaciones sublinguales/bucales de buprenorfina sola y en combinaciones de dosis fijas con naloxona se usan para el tratamiento de la dependencia de opioides; las propiedades agonistas parciales de la buprenorfina limitan su utilidad

en el tratamiento de adictos que requieren altas dosis de mantenimiento de opioides; en Estados Unidos este uso está limitado por la ley de tratamiento de adicción a los fármacos. La dosis intramuscular o intravenosa habitual para la analgesia es de 0.3 mg cada 6 h.

Alrededor de 0.3 mg de buprenorfina IM es equianalgésico con 10 mg de morfina IM. Algunos de los efectos subjetivos y depresivos respiratorios son inequívocamente más lentos en el inicio y duran más que los de la morfina. La buprenorfina es un agonista parcial de MOR; por tanto, puede causar síntomas de abstinencia en pacientes que han estado recibiendo agonistas de MOR durante varias semanas. Combate la depresión respiratoria producida por dosis anestésicas de fentanilo y naloxona sin revertir por completo el alivio opioide del dolor. La depresión respiratoria y otros efectos de la buprenorfina se pueden prevenir con la administración previa de naloxona, pero no se revierten fácilmente con altas dosis de naloxona una vez que se han producido los efectos, probablemente debido a la disociación lenta de la buprenorfina de los receptores opioides.

Antagonistas opioides

Una variedad de agentes se unen competitivamente a uno o más de los receptores opioides, muestran poca o ninguna actividad intrínseca y antagonizan de forma sólida los efectos de los agonistas de receptores. Cambios relativamente menores en la estructura de un opioide pueden convertir un fármaco que es principalmente un agonista en uno con acciones antagónicas en uno o más tipos de receptores opioides. Las sustituciones simples transforman la morfina en *nalorfina,* el levorfanol en *levalorfano* y la *oximorfona* en *naloxona* o naltrexona. En algunos casos, se producen congéneres que son antagonistas competitivos en MOR pero que también tienen acciones agonísticas en KOR; la *nalorfina* y el *levalorfano* tienen tales propiedades. Otros congéneres, especialmente la *naloxona* y la *naltrexona*, parecen carecer de acciones agonísticas e interactuar con todos los tipos de receptores opioides, aunque con afinidades algo diferentes. El *nalmefeno* (no comercializado en Estados Unidos) es un antagonista MOR relativamente puro más potente que la naloxona. La mayoría de estos agentes son más o menos liposolubles y tienen una penetración excelente en el CNS después de la administración sistémica (Barnett *et al.*, 2014). Un reconocimiento de antagonismo limitado a sitios periféricos, como por ejemplo para controlar el estreñimiento inducido por opioides, condujo al desarrollo de agentes que tienen una biodisponibilidad del CNS pobre, como la *metilnaltrexona* (Becker *et al.*, 2007).

Propiedades farmacológicas

Los antagonistas opioides tienen una utilidad terapéutica obvia en el tratamiento de la sobredosis de opioides. En circunstancias normales, estos antagonistas producen pocos efectos en ausencia de un agonista exógeno. Sin embargo, bajo ciertas condiciones (p. ej., choque), cuando se activan los sistemas opioides endógenos, la administración de un antagonista opioide solo puede tener efectos positivos sobre los cambios hemodinámicos.

Efectos en la ausencia de agonista opioide. Las dosis subcutáneas de naloxona de hasta 12 mg no producen efectos discernibles en humanos, y de 24 mg sólo causan una leve somnolencia. La naltrexona también es un antagonista relativamente puro pero con una mayor eficacia oral y una mayor duración de acción. Los efectos de los antagonistas de los receptores opioides suelen ser sutiles y limitados, lo que probablemente refleja los bajos niveles de actividad tónica y la complejidad organizativa de los sistemas opioides en diversos sistemas fisiológicos. El antagonismo de los opioides en los seres humanos se asocia con efectos variables, que van desde ningún efecto hasta la hiperalgesia leve. Varios estudios han sugerido que agentes como la naloxona pueden atenuar los efectos analgésicos de los medicamentos con placebo y la acupuntura.

Los péptidos opioides endógenos participan en la regulación de la secreción hipofisaria aparentemente al ejercer efectos inhibidores tónicos sobre la liberación de ciertas hormonas hipotalámicas (véase cap. 42). Por tanto, la administración de naloxona o naltrexona aumenta la secreción de GnRH y CRH y eleva las concentraciones plasmáticas de LH, FSH y ACTH, así como las hormonas esteroideas producidas por los órganos correspondientes. La naloxona estimula la liberación de prolactina en mujeres. Los péptidos opioides endógenos probablemente tienen algún papel en la regulación de la alimentación o el metabolismo energético; sin embargo, la naltrexona no acelera la pérdida de peso en sujetos muy obesos, aunque la administración a corto plazo de antagonistas opioides reduce la ingesta de alimentos en individuos delgados y obesos. La administración a largo plazo de antagonistas aumenta la densidad de los receptores opioides en el cerebro y causa una exageración temporal de las respuestas a la administración posterior de agonistas opioides.

Efectos en la presencia de agonistas opioides. ***Efectos antagonistas.*** Pequeñas dosis (0.4-0.8 mg) de naloxona administradas por vía intramuscular o intravenosa previenen o revierten *con rapidez* los efectos de los agonistas del receptor. En pacientes con depresión respiratoria, se observa un aumento en la frecuencia respiratoria en 1-2 min. Se revierten los efectos de sedación y la presión arterial, si se deprime, vuelve a la normalidad. Se requieren dosis elevadas de naloxona para antagonizar los efectos depresores respiratorios de la buprenorfina; 1 mg de naloxona por vía intravenosa bloquea por completo los efectos de 25 mg de heroína. La naloxona revierte los efectos psicotomiméticos y disfóricos de los agentes agonistas-antagonistas como la pentazocina, pero se requieren dosis mucho más altas (10-15 mg). La duración de los efectos antagónicos depende de la dosis, pero generalmente es de 1-4 h. El antagonismo de los efectos opioides por la naloxona a menudo se acompaña de un fenómeno de "sobreimpulso". Por ejemplo, la frecuencia respiratoria deprimida por opioides se vuelve, de manera transitoria, en una frecuencia respiratoria más alta que antes del periodo de depresión. La reacción de rebote por liberación de catecolaminas puede causar hipertensión, taquicardia y arritmias ventriculares. También se ha reportado edema pulmonar después de la administración de naloxona.

Efectos en pacientes dependientes de opioides. En sujetos que dependen de opioides similares a la morfina, pequeñas dosis subcutáneas de naloxona (0.5 mg) precipitan un síndrome de abstinencia de moderado a grave que es similar al que se observa después del retiro abrupto de los opioides, excepto que el síndrome aparece minutos después de la administración y cede en aproximadamente 2 h. La gravedad y la duración del síndrome están relacionadas con la dosis del antagonista y con el grado y tipo de dependencia. Las dosis más elevadas de naloxona precipitarán un síndrome de abstinencia en pacientes que dependen de pentazocina, butorfanol o nalbufina. En pacientes dependientes, los efectos secundarios periféricos de los opioides, especialmente la motilidad gastrointestinal reducida y el estreñimiento, pueden revertirse con metilnaltrexona, con dosis subcutáneas (0.15 mg/kg) que producen evacuaciones intestinales confiables y sin evidencia de signos de abstinencia mediados centralmente (Thomas *et al.*, 2008). La naloxona produce un *fenómeno de sobreimpulso* que sugiere una dependencia física aguda temprana 6-24 h después de incluso una sola dosis de un agonista MOR.

ADME

Aunque se absorbe fácilmente del tracto gastrointestinal, la naloxona se metaboliza casi por completo en el hígado (sobre todo por conjugación con ácido glucurónico) antes de llegar a la circulación sistémica y, por tanto, se debe administrar por vía parenteral. La $t_{1/2}$ de naloxona es de aproximadamente 1 h, pero su duración de acción clínicamente efectiva puede ser incluso menor. En comparación con la naloxona, la naltrexona tiene más eficacia por vía oral y su duración de acción se acerca a las 24 h posteriores a dosis orales moderadas. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en un lapso de 1-2 h y luego disminuyen con una $t_{1/2}$ aparente de aproximadamente 3 h. La naltrexona se metaboliza a 6-naltrexol, que es un antagonista más débil con $t_{1/2}$ más larga, aproximadamente 13 h. La naltrexona es mucho más potente que la naloxona, y las dosis orales de 100 mg administradas a pacientes adictos a los opioides producen concentraciones en los tejidos suficientes para bloquear los efectos eufori zantes de las dosis de 25 mg IV de heroína durante 48 h. La metilnaltrexona es similar a la naltrexona; se convierte en isómeros de metil-6-naltrexol y se elimina principalmente a través de la secreción renal activa. La $t_{1/2}$ de la metilnaltrexona es de aproximadamente 8 h.

Usos terapéuticos

Tratamiento de sobredosis de opioides. Los antagonistas opioides, en particular la naloxona, tienen un uso establecido en el tratamiento de intoxicación inducida por opioides, especialmente de la depresión respiratoria. Su especificidad es tal que la reversión por naloxona es virtualmente diagnóstica para la contribución de un opioide a la depresión. La naloxona actúa con rapidez para antagonizar la depresión respiratoria relacionada con dosis elevadas de opioides. Debe valorarse con cautela, ya que precipitará la abstinencia en sujetos dependientes y causará efectos secundarios cardiovasculares indeseables (hipertensión/taquicardia). La duración de la acción de la naloxona es relativamente corta, y a menudo debe administrarse en dosis repetidas o mediante infusión continua para prevenir la renarcotización. En el hogar, se pueden administrar 0.4 mg de naloxona a través de un autoinyector cada 2-3 minutos mientras se espera la asistencia médica de emergencia. Los antagonistas opioides también se han empleado eficazmente para disminuir la depresión respiratoria neonatal secundaria a la administración intravenosa o intramuscular de opioides a la madre. En el neonato la dosis inicial es de 10 μg/kg por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea.

Tratamiento del estreñimiento. Los antagonistas con efectos periféricos limitados, metilnaltrexona y naloxegol, tienen un papel importante en el tratamiento del estreñimiento y la motilidad GI reducida presente en el paciente sometido a terapia opioide permamente (como para el dolor crónico o el mantenimiento con metadona). El uso del activador del canal de cloruro tipo 2 lubiprostona y otras estrategias para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides se describen en el capítulo 50. Una aplicación importante de los antagonistas del receptor opioide periféricamente restringidos es su uso en el manejo del íleo (interrupción de la actividad propulsiva normal en el tracto GI) secundario a cirugía abdominal. El tratamiento con tales agentes facilita la recuperación de la función intestinal normal y deja intacta la actividad analgésica (CNS) del opioide posoperatorio (Vaughan-Shaw *et al.*, 2012).

Alvimopan. El alvimopan es un antagonista de MOR con un grupo amino cuaternario que restringe la distribución del fármaco a la periferia. El fármaco tiene una alta afinidad por MOR de 0.4 nM. Tras la administración oral, un metabolito desamidado de alvimopan aparece de forma lenta y variable en el torrente sanguíneo y se atribuye a la actividad del microbioma intestinal. Este metabolito también es un antagonista de MOR (K_i = 0.8 nM). El fármaco original parece entrar en un ciclo enterohepático acoplado a la desamidación en el tracto GI; tanto el fármaco original como el metabolito tienen vidas medias terminales de 10-18 h. El medicamento, como metabolito desamidado, se excreta en las heces y la orina. El alvimopan está aprobado por la FDA para el tratamiento del íleo posoperatorio en pacientes con menos de siete días de exposición a opioides inmediatamente antes de comenzar alvimopan (generalmente 12 mg administrados justo antes de la cirugía y 12 mg dos veces al día durante 7 días). Este agente lleva una advertencia de recuadro negro sobre el aumento de la incidencia de infarto de miocardio con el uso prolongado y, por tanto, está disponible sólo para uso a corto plazo (15 dosis) a través de un programa restringido.

Tratamiento de síndromes de abuso. Ha habido interés en el uso de antagonistas opioides como naltrexona y nalmefeno (no disponible en Estados Unidos) como adyuvantes en el tratamiento de una variedad de síndromes de dependencia no opioides, como el alcoholismo (capítulos 23 y 24), donde un antagonista opioide puede disminuir la tasa de recaída (Anton, 2008). Curiosamente, los pacientes con polimorfismo de un solo nucleótido en un gen MOR tienen tasas de recaída significativamente muy bajas al alcoholismo cuando se tratan con naltrexona (Haile *et al.*, 2008). La naltrexona está aprobada por la FDA para el tratamiento de la dependencia del alcohol, para bloquear los efectos de los opioides administrados exógenamente, y para la prevención de la recaída de la dependencia de los opioides después de la desintoxicación. La naltrexona en combinación con bupropión también está aprobada por la FDA como un complemento para el control del peso en pacientes con obesidad.

Antitusivos de actividad central

La tos es un mecanismo fisiológico útil que sirve para despejar las vías respiratorias de cuerpos extraños y secreciones excesivas; no debe suprimirse de forma indiscriminada. Sin embargo, existen situaciones en las que la tos no tiene ningún propósito útil y puede, en cambio, molestar al paciente, evitar el descanso y el sueño, o dificultar el cumplimiento de regímenes de medicamentos beneficiosos (p. ej., tos inducida por inhibidores de la ACE). En tales situaciones, el médico debe tratar de sustituir un fármaco con un perfil de efectos secundarios diferente (p. ej., un antagonista de AT_1 en lugar de un inhibidor de ACE) o añadir un agente antitusivo que reduzca la frecuencia o intensidad de la tos. Varios medicamentos reducen la tos como resultado de sus acciones centrales, incluidos los analgésicos opioides, entre los cuales son la codeína y la hidrocodona los más comúnmente utilizados. La supresión de la tos a menudo ocurre con dosis de opioides inferiores a las necesarias para la analgesia. Una dosis oral de 10 o 20 mg de codeína, aunque ineficaz para la analgesia, produce un efecto antitusígeno demostrable, y dosis mayores producen incluso más supresión de la tos crónica. A continuación se observan algunos otros agentes antitusivos.

Dextrometorfano

El dextrometorfano (D-3-metoxi-*N*-metilmorfna) es el D-isómero de la codeína, análogo del metorfano; sin embargo, a diferencia del L-isómero, no tiene propiedades analgésicas o adictivas y no actúa a través de los receptores opioides. Más bien, el fármaco actúa centralmente al elevar el umbral para la tos. Su efectividad en pacientes con tos patológica ha sido demostrada en estudios controlados; su potencia es casi igual a la de la codeína, pero el dextrometorfano produce menos efectos secundarios subjetivos y GI. En dosis terapéuticas, el fármaco no inhibe la actividad ciliar, y sus efectos antitusígenos persisten durante 5-6 h. Su toxicidad es baja, pero las dosis extremadamente altas pueden producir depresión del CNS. La dosis promedio de hidrobromuro de dextrometorfano en adultos es de 10-20 mg cada 4 horas o 30 mg cada 6-8 horas, sin exceder los 120 mg diarios. El medicamento se comercializa para venta sin receta en presentación líquida, en jarabes, cápsulas, tiras solubles, tabletas masticables o paletas frías o bien, en combinaciones con antihistamínicos, broncodilatadores, expectorantes y descongestivos. Se ha aprobado una suspensión de dextrometorfano de liberación prolongada para administración dos veces al día.

Aunque se sabe que el dextrometorfano funciona como un antagonista del receptor NMDA, los sitios de unión a dextrometorfano no están limitados a la distribución conocida de los receptores NMDA. La naloxona antagoniza los efectos antitusivos de la codeína, pero no los del dextrometorfano. Por tanto, aún no están claros los mecanismos por los cuales el dextrometorfano ejerce sus efectos antitusivos. La supresión farmacológica de la tos aparentemente puede lograrse mediante varios mecanismos.

Otros antitusivos

La *folcodina* [3-*O*-(2-morfolinoetilo) morfina] se usa clínicamente en muchos países fuera de Estados Unidos. Aunque por su estructura se relaciona con los opioides, no tiene acciones similares a las de éstos. La folcodina es al menos tan eficaz como la codeína como antitusivo; tiene una $t_{1/2}$ larga y puede administrarse una o dos veces al día.

El *benzonatato* es un derivado de poliglicol de cadena larga químicamente relacionado con la procaína y que al parecer ejerce su acción antitusígena al distender los receptores de la tos en el pulmón, así como también mediante un mecanismo central. Está disponible en cápsulas orales. La dosificación es de 100 mg tres veces al día; pueden usarse con seguridad dosis de hasta 600 mg diarios.

Vías de administración analgésica de fármacos

Además de las preparaciones orales y parenterales tradicionales para opioides, se han desarrollado muchos otros métodos de administración en un esfuerzo por mejorar la eficacia terapéutica a la vez que se minimizan los efectos secundarios.

Analgesia controlada por el paciente

Con PCA, el paciente tiene un control limitado de la dosificación de opioide de una bomba de infusión programada dentro de parámetros estrictamente obligatorios. La PCA puede usarse para la administración intravenosa, subcutánea, epidural o intratecal de opioides. Esta técnica evita retrasos inherentes a la administración por parte de un cuidador y generalmente permite una mejor alineación entre el control del dolor y las diferencias individuales en la percepción del dolor y la capacidad de respuesta a los opioides. La técnica de PCA también le da al paciente una mayor sensación de control sobre el dolor. Con los opioides de acción más corta, rara vez se produce toxicidad grave o uso excesivo; sin embargo, se debe tener precaución debido a la posibilidad de errores graves de medicación asociados con este método de administración. La PCA es adecuada para adultos y niños capaces de comprender los principios involucrados. En general, se admite que la PCA es preferible a las inyecciones intramusculares para el control del dolor posoperatorio.

Administración raquídea

La administración de opioides en los espacios epidurales o intratecales proporciona un acceso más directo a la primera sinapsis de procesamiento del dolor en el asta dorsal de la médula espinal. Esto permite el uso de dosis sustancialmente más bajas que las requeridas para administración oral o parenteral (véase tabla 20-5). En el manejo del dolor posoperatorio, las inyecciones epidurales de liberación sostenida se logran mediante la incorporación de morfina en una formulación liposomal, que proporciona hasta 48 h de alivio del dolor (Hartrick y Hartrick, 2008). El tratamiento del dolor crónico con opioides raquídeos se ha abordado mediante implantes de catéteres intratecales permanentemente conectados a bombas recargables colocadas por vía subcutánea (Yaksh *et al.*, 2017).

Los opioides epidurales e intratecales tienen sus propios efectos secundarios dependientes de la dosis, como prurito, náuseas, vómitos, depresión respiratoria y retención urinaria. Los *opioides hidrófilos* como la morfina tienen tiempos de residencia más largos en el CSF. Como consecuencia, después de la morfina intratecal o epidural, la depresión respiratoria se puede retrasar hasta 24 horas después de una dosis en bolo. Dado su aclaramiento más rápido, se reduce el riesgo de depresión respiratoria *tardía*, pero *no se elimina*, con los *opioides que son más lipofílicos.*

Se requiere una vigilancia extrema y un seguimiento apropiado para todos los pacientes que no reciben tratamiento con opioides que reciben narcóticos intrarraquídeos. El uso de opioides intrarraquídeos en el paciente que no los ha recibido se reserva para el control del dolor posoperatorio en un entorno de pacientes internos. La administración epidural de opioides se ha vuelto popular en el tratamiento del dolor posoperatorio y para proporcionar analgesia durante el trabajo de parto y el parto. Se logran niveles más bajos de opioides sistémicos con los opioides epidurales, lo que lleva a una menor transferencia placentaria y un menor potencial de depresión respiratoria del recién nacido. Muchos opioides y otros adyuvantes se usan comúnmente para la administración en el neuroeje en adultos y niños; sin embargo, la mayoría de los agentes empleados no se han sometido a una evaluación de seguridad preclínica apropiada y aprobación para estas indicaciones clínicas; por tanto, tales usos están "fuera de etiqueta". Por tanto, en este momento, los agentes aprobados para la administración raquídea son ciertas preparaciones libres de conservantes de sulfato de morfina y sufentanilo. Es importante recordar que la vía raquídea de administración representa un entorno novedoso en el cual el neuroeje puede estar expuesto a concentraciones excesivamente altas de un agente durante un periodo prolongado; la seguridad reportada por otra vía (p. ej., oral, intravenosa) puede no ser tal después de la administración raquídea (Yaksh y Allen, 2004).

Los pacientes con tratamiento crónico con opioides raquídeos tienen menos probabilidades de experimentar depresión respiratoria. Los pacientes seleccionados que fracasan en las terapias conservadoras para el dolor crónico pueden recibir opioides intrarraquídeos crónicamente a través de una bomba programable implantada. De igual forma que con la relación entre opioides sistémicos y NSAID, los narcóticos intrarraquídeos a menudo se combinan con otros agentes que incluyen anestésicos locales, bloqueadores de los canales de Ca^{2+} de tipo N (p. ej., ziconotida), agonistas adrenérgicos α_2 y agonistas de $GABA_B$. Esto permite la sinergia entre fármacos con diferentes mecanismos, y el uso de concentraciones más bajas de ambos agentes, lo que minimiza los efectos secundarios y las complicaciones inducidas por los opioides (Yaksh *et al.*, 2017).

El uso de opioides intraespinales en pacientes que no han recibido opiáceos se reserva para el control de dolores posoperatorios en pacientes internados. La administración epidural de opioides se ha vuelto popular para el tratamiento del dolor posoperatorio, así como para lograr la analgesia durante el trabajo de preparto y durante el parto. Con el uso de opioides por vía epidural se alcanzan niveles más bajos de los mismos en la circulación sistémica, lo que permite una menor transferencia placentaria y un menor potencial de depresión respiratoria en el recién nacido. Los agentes aprobados para la administración intraespinal son formulaciones específicas de sulfato de morfina sin conservantes. En la actualidad hay una formulación de hidromorfona en ensayos clínicos. La vía de administración espinal representa un entorno novedoso en el que el eje neural puede estar expuesto a concentraciones excesivamente altas de un fármaco, durante un tiempo prolongado. La seguridad, tal como se define para otras vías de administración (p. ej., oral, intravenosa), puede no traducirse en seguridad, al menos por el momento, cuando se administra por vía espinal.

Un importante efecto secundario asociado con la infusión continua de altas concentraciones de varios opioides es la formación de una masa que ocupa el espacio (un granuloma) en la punta del catéter en el espacio intratecal. Estos granulomas surgen de la degranulación de mastocitos meníngeos y son el resultado de la proliferación de fibroblastos derivados de meningeas a través de un efecto independiente de un receptor opioide (Eddinger *et al.*, 2016). La consecuencia de la compresión de la médula espinal y las secuelas neurológicas puede requerir la interrupción de la administración raquídea y, en caso extremo, la extirpación quirúrgica de la masa (Deer, 2017).

Administración rectal

La vía rectal es una alternativa para pacientes con dificultad para deglutir u otra patología oral y que prefieren una vía menos invasiva que la administración parenteral. Esta vía no es bien tolerada por la mayoría de los niños. El inicio de la acción está dentro de los 10 min. En Estados Unidos sólo la morfina, la hidromorfona y el opio (en combinación con belladona) están disponibles en preparaciones de supositorios rectales.

Administración oral transmucosa

Los opioides pueden absorberse a través de la mucosa oral más rápidamente que a través del estómago. La biodisponibilidad es mayor debido a que se evita el metabolismo de primer paso y los opioides lipófilos se absorben mejor por esta vía que los compuestos hidrófilos como la morfina. Se encuentran disponibles diversas preparaciones de fentanilo para el uso oral transmucosa: las suspensiones de fentanilo en un caramelo soluble a base de azúcar o tabletas bucales que se disuelven rápidamente, una "película" de fentanilo bucal y una tableta de fentanilo sublingual están aprobadas para el tratamiento del dolor por cáncer. En este contexto, el fentanilo transmucoso alivia el dolor en 15 minutos y los pacientes pueden valorar fácilmente la dosis adecuada.

Administración transnasal

El butorfanol, un agonista de KOR/antagonista de MOR, se ha empleado por vía intranasal. La FDA ha aprobado un aerosol de fentanilo dosificado, transnasal y basado en pectina, para el tratamiento del dolor irruptivo por cáncer. La administración es bien tolerada y el alivio del dolor ocurre en los 10 min siguientes a la administración.

TABLA 20-5 Opioides epidurales o intratecales para el tratamiento del dolor agudo (bolo) o crónico (infusión)

FÁRMACO	DOSIS ÚNICA(mg)[a]	VELOCIDAD DE INFUSIÓN (mg/h)[b]	INICIO (min)	DURACIÓN DEL EFECTO DE LA DOSIS ÚNICA (h)[c]
Epidural				
Morfina	1-6	0.1-1.0	30	6-24
Meperidina	20-150	5-20	5	4-8
Metadona	1-10	0.3-0.5	10	6-10
Hidromorfona	1-2	0.1-0.2	15	10-16
Fentanilo	0.025-0.1	0.025-0.10	5	2-4
Sufentanilo	0.01-0.06	0.01-0.05	5	2-4
Alfentanilo	0.5-1	0.2	15	1-3
Subaracnoideo (intratecal)				
Morfina	0.1-0.3		15	8-24+
Fentanilo	0.005-0.025		5	3-6

[a] Dosis bajas pueden ser efectivas cuando se administran a ancianos o cuando se inyectan en la región torácica.
[b] Si se combina con un anestésico local, considere usar 0.0625% de bupivacaína.
[c] La duración de la analgesia varía en gran medida; dosis más altas producen una mayor duración. Con la excepción de morfina epidural/intratecal o sufentanil epidural, el resto del uso de opioides raquídeos se considera fuera de prescripción médica.
Fuente: Adaptado y actualizado de Ready LB, Edwards WT (eds.). *Management of Acute Pain: A Practical Guide*. Seattle: International Association for Study of Pain; **1992**.

Administración transdérmica

Los parches transdérmicos de fentanilo están aprobados para su uso en casos de dolor sostenido. El opioide impregna la piel y se establece un "depósito" en la capa del *estrato córneo* (véase figura 70-1). Sin embargo, la fiebre y las fuentes de calor externas (almohadillas térmicas, baños calientes) pueden aumentar la absorción de fentanilo y potencialmente conducir a una sobredosis.

Esta modalidad es muy adecuada para el tratamiento del dolor por cáncer debido a su facilidad de uso, duración prolongada de la acción y niveles sanguíneos estables. Puede tomar hasta 12 horas para desarrollar analgesia y hasta 16 horas para observar el efecto clínico completo. Los niveles de plasma se estabilizan después de dos aplicaciones de parche secuenciales, y la cinética no parece cambiar con aplicaciones repetidas (Portenoy *et al.*, 1993). Sin embargo, puede haber una variabilidad sustancial en los niveles plasmáticos después de una dosis dada. La $t_{1/2}$ plasmática después de la eliminación del parche es de aproximadamente 17 h. Es posible que se deban mantener las infusiones de antagonistas durante un periodo prolongado en caso de que se produzca una sedación excesiva o depresión respiratoria. Los efectos secundarios dermatológicos de los parches, como erupción y picazón, generalmente son leves. Se sabe que los pacientes adictos a opioides mastican los parches y reciben una sobredosis, a veces con resultados fatales, luego de una absorción bucal y sublingual rápida y eficiente.

Consideraciones terapéuticas en el control del dolor

Dado su profundo impacto en la fisiología y calidad de vida del paciente, el tratamiento del dolor debe ser un elemento importante en cualquier intervención terapéutica. La incapacidad para manejar adecuadamente el dolor puede tener importantes consecuencias negativas en la función fisiológica, como la hiperreactividad autonómica (aumento de la presión arterial, frecuencia cardiaca, supresión de la motilidad gastrointestinal, secreciones reducidas); y movilidad reducida, lo que lleva a un desacondicionamiento, desgaste muscular, endurecimiento de las articulaciones y descalcificación; y puede contribuir a cambios perjudiciales en el estado psicológico (depresión, síndromes de impotencia, ansiedad). Para muchas organizaciones acreditadoras de hospitales, y por ley en muchos estados, la valoración apropiada del dolor y su tratamiento adecuado se consideran estándares de atención, en los que se entiende el dolor como el "quinto signo vital".

Estados de dolor agudo

En estados de dolor agudo, los opioides reducirán su intensidad. Sin embargo, generalmente permanecerán los signos físicos (como la rigidez abdominal con un abdomen agudo). El alivio del dolor puede facilitar la referencia de la historia y el examen en la sala de urgencias, así como la capacidad del paciente para tolerar los procedimientos de diagnóstico. En la mayoría de los casos, los analgésicos no deben retenerse por temor a oscurecer la progresión de la enfermedad subyacente.

Estados de dolor crónico

Los problemas que surgen en el alivio del dolor asociado con afecciones crónicas son más complejos. La administración diaria repetida de analgésicos opioides eventualmente producirá tolerancia y cierto grado de dependencia física. El grado dependerá del fármaco en particular, la frecuencia de administración, la cantidad administrada, la predisposición genética y el estado psicosocial del paciente. La decisión de controlar cualquier síntoma crónico, especialmente el dolor, mediante la administración repetida de un opioide debe tomarse con cuidado. Cuando el dolor se debe a una enfermedad crónica no maligna, se deben intentar medidas conservadoras con medicamentos no opioides antes de recurrir a los opioides. Tales medidas incluyen el uso de NSAID, bloqueos nerviosos locales, fármacos antidepresivos, estimulación eléctrica, acupuntura, hipnosis y modificación del comportamiento. En la atención al final de la vida, la analgesia, la tranquilidad e incluso la euforia que brinda el uso de opioides pueden hacer que los últimos días de vida sean mucho menos angustiosos para el paciente y la familia. Aunque puede desarrollarse dependencia física y tolerancia, esta posibilidad no debe impedir que los médicos cumplan con su obligación principal de aliviar la incomodidad del paciente. El médico no debe esperar hasta que el dolor se vuelva agonizante; ningún paciente debería desear la muerte debido a la renuencia de un médico a usar cantidades adecuadas de opioides efectivos. Esto a veces puede implicar el uso regular de analgésicos opioides en dosis sustanciales. Dichos pacientes, si bien pueden ser físicamente dependientes, no son "adictos" a pesar de que pueden necesitar grandes dosis de forma regular. Como se señaló, la dependencia física no es equivalente a la adicción.

Pautas para la dosificación de opioides

La Organización Mundial de la Salud proporciona una escala de tres pasos como guía para tratar el dolor del cáncer y el dolor crónico no canceroso (véase tabla 20-6). Dicha escala alienta el uso de terapias más conservadoras antes de iniciar la terapia con opioides. Los opioides más débiles pueden ser sustituidos por otros más fuertes en casos de dolor moderado y grave. Los antidepresivos como duloxetina y amitriptilina que se utilizan en el tratamiento del dolor neuropático crónico tienen acciones analgésicas intrínsecas limitadas en el dolor agudo; sin embargo, los antidepresivos pueden mejorar la analgesia inducida por morfina. En presencia de dolor intenso, los opioides deben considerarse más temprano que tarde.

Ha existido una preocupación creciente sobre el uso apropiado de opioides en el manejo del dolor. Desde la última edición de este libro de texto, se constata un progresivo escrutinio del uso de opioides para tratar el dolor crónico debido a la alta correlación entre los opioides recetados y el abuso de estos. La sobredosis de fármacos se ha convertido en la principal causa de muerte accidental en Estados Unidos; impulsada por la adicción a los opioides (NIDA, 2017; Rudd *et al.*, 2016). Estas circunstancias han llevado a varios cambios en el uso de opioides en Estados Unidos:

- La reprogramación de hidrocodona según el cronograma II.
- Un mandato de la FDA de que todos los opioides ER/LA caigan dentro de la Estrategia de Evaluación y Mitigación de Riesgos, una clasificación reservada para "productos farmacéuticos de alto riesgo".
- La FDA reetiqueta todos los opioides ER/LA con caja de advertencia que destaca los riesgos de adicción, abuso, mal uso, sobredosis y muerte; el riesgo de depresión respiratoria mortal al inicio o aumento de dosis; la necesidad de tragar, no masticar, una formulación oral de opioides; el peligro de consumo accidental, especialmente por los niños; para mujeres embarazadas que requieren opioides, posible requerimiento para el tratamiento del síndrome de abstinencia de opioides neonatales y el peligro de síndrome de abstinencia fetal de opioides potencialmente mortal con el uso prolongado de la madre; y cualquier interacción adversa con el etanol.
- Una actualización por la FDA de los requisitos de vigilancia posteriores a la comercialización para analgésicos opioides, especialmente para analgésicos opioides ER/LA.
- La publicación por el CDC de nuevas pautas para el tratamiento crónico con opioides (Dowell *et al.*, 2016), tal como se resume por la tabla 20-7.

Las pautas de los CDC respondieron a un número creciente de muertes relacionadas con sobredosis de opioides (tanto de recetados como ilícitos), que superaron los 33 000 en 2015. Las nuevas pautas están destinadas a médicos de atención primaria que recetan opioides para tratar el dolor crónico. Las directrices hacen hincapié en el uso primario de la

TABLA 20-6 Escala de analgésicos de la Organización Mundial de la Salud

Paso 1: Dolor leve a moderado Agente adyuvante ± no opioide • Se debe usar acetaminofén o un NSAID, a menos que esté contraindicado. Los agentes adyuvantes son aquellos que mejoran la eficacia analgésica, tratan los síntomas simultáneos que exacerban el dolor o proporcionan actividad analgésica independiente para tipos específicos de dolor.
Paso 2: Dolor leve a moderado o dolor sin control después del paso 1 Opioide de acción corta según se requiera ± no opioide ATC ± agente adyuvante • Se debe agregar morfina, oxicodona o hidromorfona al acetaminofén o a un NSAID para obtener la máxima flexibilidad de la dosis de opioide.
Paso 3: Dolor de moderado a intenso o dolor sin control después del paso 2 Liberación prolongada/opioide de acción sostenida ATC/o la infusión continua + opioide de acción corta según sea necesario ± no opioide ± agente adyuvante. • Se recomienda oxicodona, morfina, oximorfona o fentanilo transdérmico de liberación prolongada.

Fuente: Adaptado de http://www.who.int/cance/palliative/painladder/en/.

farmacoterapia no opiácea, en la evitación de los opioides ER/LA a favor de los agentes de liberación inmediata y el seguimiento frecuente y persistente por parte del médico que prescribe. La dosificación de metadona se considera por separado en la tabla 20-8. Las sugerencias para la dosificación oral y parenteral de los opioides comúnmente utilizados (véase tabla 20-2) deben ser apreciadas como guías. Tales pautas se basan típicamente en el uso de estos agentes en el tratamiento del dolor agudo (p. ej., posoperatorio) en pacientes que no han recibido opioides. Varios factores contribuyen al requisito de dosificación (véase la discusión que sigue).

Variables que modifican el uso terapéutico de opioides

Variabilidad del paciente

Existe una considerable variabilidad individual en la respuesta a los opioides. Por tanto, una dosis intramuscular estándar de 10 mg de sulfato de morfina aliviará el dolor intenso de forma adecuada en dos de tres pacientes, pero no será suficiente en uno de tres pacientes. De manera similar, la concentración analgésica efectiva mínima para los opioides, como morfina, meperidina (petidina), alfentanilo y sufentanilo, varía entre los pacientes en factores de 5-10. Los ajustes deben hacerse en función de la respuesta clínica. El tratamiento apropiado por lo general implica elaborar una estrategia terapéutica que aborde el estado del dolor de la manera más eficiente, minimice el potencial de efectos no deseados del medicamento y tome en cuenta las variables que se describen a continuación que pueden influir en la respuesta individual del paciente a la analgesia opioide.

Dolor

Intensidad del dolor

El aumento de la intensidad del dolor puede requerir dosis ajustadas para producir una analgesia aceptable con efectos secundarios tolerables.

Tipo de estado del dolor

Los sistemas subyacentes a un estado de dolor pueden clasificarse en términos generales como mediados por eventos secundarios a lesiones e inflamación y por lesión del sistema nervioso o de los sistemas sensoriales aferentes. Las condiciones neuropáticas pueden tratarse con menos eficacia con opioides que el dolor secundario a lesión e inflamación de tejido. Dichos estados de dolor se manejan de manera más eficiente mediante la combinación de modalidades de terapéuticas.

Agudeza y cronicidad del dolor

En estados de dolor crónico, el curso diario del dolor puede fluctuar, por ejemplo, ser más intenso en las horas de la mañana o al despertar. Los estados artríticos muestran picos asociados con una condición de dolor exacerbada. Los cambios en la magnitud del dolor ocurren durante la rutina diaria, lo que da como resultado un "dolor inesperado" durante eventos episódicos tales como cambios en el vendaje (dolor incidental). Estos ejemplos enfatizan la necesidad de un manejo individualizado de los niveles de dolor aumentados o disminuidos con la dosificación anal-

TABLA 20-7 Resumen de las recomendaciones de los CDC para la prescripción de opioides para el dolor crónico

Cómo determinar cuándo iniciar o continuar los opioides para el dolor crónico

- Se prefiere la terapia no farmacológica y la terapia farmacológica no opioide para el dolor crónico. Considérese la terapia opioide sólo si se anticipa que los beneficios esperados para el dolor y la función superan los riesgos para el paciente. Si se usan opioides, deben combinarse con terapia no farmacológica y farmacoterapia no opioide, según corresponda.
- Antes de comenzar la terapia opioide para el dolor crónico, deben establecerse metas de tratamiento con el paciente, que incluyan metas realistas para el dolor y la función. Considerar el modo en que se suspenderá la terapia si los beneficios no superan los riesgos. Continuar con la terapia con opioides sólo si existe una mejoría clínicamente significativa en el dolor y la función que supere los riesgos para la seguridad del paciente.
- Antes de comenzar y periódicamente durante la terapia con opioides, deben discutirse con el paciente los riesgos conocidos y los beneficios realistas de la terapia con opioides y las responsabilidades del paciente y el médico para administrar la terapia.

Selección de opioides, dosis, duración, seguimiento y suspensión

- Al comenzar el tratamiento con opioides para el dolor crónico, prescríbanse opioides de liberación inmediata en lugar de opioides ER/LA.
- Cuando comiencen los opioides, prescribir la dosis efectiva más baja. Téngase cuidado al recetar opioides en cualquier dosis. Reevalúese la evidencia de beneficios y riesgos individuales al aumentar la dosis a ≥50 MME/d. Evitar el aumento de la dosis a ≥90 MME/d o justificar cuidadosamente la decisión de exceder este límite.
- El uso de opioides a largo plazo a menudo comienza con el tratamiento del dolor agudo. Cuando los opioides se usan para el dolor agudo, prescríbase la dosis efectiva más baja de opioides de liberación inmediata y en una cantidad no mayor a la necesaria para la duración esperada del dolor lo suficientemente intenso como para requerir opioides. Con frecuencia son suficientes tres días o menos; rara vez se necesitan más de siete días.
- Reevaluar con el paciente beneficios y daños de los opioides en el lapso de 1 a 4 semanas después de iniciar el tratamiento para el dolor crónico o la escalada de la dosis y luego cada 3 meses o más frecuentemente. Si los beneficios no superan los daños de la continuación de la terapia con opioides, deben optimizarse otras terapias, trabajar con el paciente para reducir los opioides a dosis más bajas o para discontinuarlos.

Evaluación del riesgo y enfrentamiento de los daños del uso de opioides

- Incorporar en el plan de manejo estrategias para mitigar el riesgo, incluyendo la consideración de ofrecer naloxona cuando están presentes los factores que aumentan el riesgo de sobredosis de opioides, como antecedentes de desobredosis, historial de trastorno por uso de sustancias, mayores dosis de opioides (≥50 MME/d), o el uso concurrente de benzodiacepinas.
- Revisar el historial del paciente de prescripciones de sustancias controladas usando datos estatales de PDMP para determinar si el paciente está recibiendo dosis de opioides o combinaciones peligrosas que conllevan un alto riesgo de sobredosis. Revisar los datos de PDMP al comenzar el tratamiento con opioides para el dolor crónico, y periódicamente durante el tratamiento, a través de todas las prescripciones hasta cada tres meses.
- Cuando se prescriba opioides para el dolor crónico, debe usarse la prueba de fármacos en la orina antes de comenzar la terapia con opioides y considerar dichas pruebas al menos una vez al año para evaluar los medicamentos recetados y otros medicamentos recetados controlados y las sustancias ilícitas.
- Evitar siempre que sea posible la prescripción simultánea de analgésicos opioides y benzodiazepinas.
- Brindar y organizar un tratamiento basado en evidencia (generalmente tratamiento asistido por medicamentos con buprenorfina o metadona en combinación con terapias conductuales) para un paciente con trastorno de uso de opioides.

Nota: Excluye la atención activa contra el cáncer, paliativa y al final de la vida.
Fuente: Adaptado de Dowell D, *et al.* CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *MMWR Recomm Rep [Internet].* **2016** *[4 mayo 2017];65(RR-1):1-49. Disponible en: http: //dx.doi. org/10.15585/mmwr.rr6501e1.*

TABLA 20-8 Miligramos de morfina equivalentes (MME) para dosis de opioides comúnmente prescriptas

OPIOIDE	FACTOR DE CONVERSIÓN[a]
Codeína	**0.15**
Fentanilo transdérmico (en µg/h)	**2.4**
Hidrocodona	**1**
Hidromorfona	**4**
Metadona	
1-20 mg/d	**4**
21-40 mg/d	**8**
41-60 mg/d	**10**
≥61-80 mg/d	**12**
Morfina	**1**
Oxicodona	**1.5**
Oximorfona	**3**

[a] Multiplique la dosis para cada opioide por el factor de conversión para determinar la dosis en MME. Por ejemplo, las tabletas que contienen hidrocodona 5 mg y acetaminofén 300 mg tomadas cuatro veces al día contendrán un total de 20 mg de hidrocodona por día, equivalente a 20 MME por día; las tabletas de liberación prolongada que contienen 10 mg de oxicodona tomadas dos veces al día contendrán un total de 20 mg de oxicodona por día, lo que equivale a 30 MME diarias. Ténganse en cuenta las siguientes precauciones: 1) Todas las dosis se expresan en miligramos por día, a excepción del fentanilo, que es en microgramos/hora. 2) Las conversiones de dosis equianalgésicas son sólo estimaciones y no pueden explicar la variabilidad individual en genética y farmacocinética. 3) No use la dosis calculada en MME para determinar las dosis a usar al convertir un opioide a otro; al convertir opioides, el nuevo opioide se dosifica típicamente a una dosis sustancialmente menor que la dosis MME calculada para evitar una sobredosis accidental debido a la tolerancia cruzada incompleta y la variabilidad individual en la farmacocinética de los opioides. 4) Tenga especial cuidado con las conversiones de la dosis de metadona porque el factor de conversión aumenta a dosis más altas. 5) Tenga especial precaución con el fentanilo, ya que se dosifica en microgramos/hora en lugar de miligramos/día, y su absorción se ve afectada por el calor y otros factores.

Fuente: Dowell D, *et al.* CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, **2016**. *MMWR Recomm Rep [Internet]. 2016 [4 mayo 2017];65(RR-1):1-49. Disponible en: http: //dx.doi. org/10.15585/mmwr.rr6501e1*. Adaptado por el CDC de Von Korff M, *et al. Clin J Pain* **2008**;24:521-527 y Washington State Interagency Guideline on Prescribing Opioids for Pain. Disponible en: http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/2015AMDGOpioidGuideline.pdf

gésica inicial complementada con el uso de medicamentos de "rescate" de acción corta, según sea necesario. En caso de dolor intenso continuo, los analgésicos deben dosificarse de manera continua a "las 24 horas" en lugar de hacerlo según sea necesario. Esto proporciona niveles analgésicos más consistentes y evita el sufrimiento innecesario.

Tolerancia a los opioides

La exposición crónica a un agonista opioide generalmente conduce a una reducción en la eficacia de otros agonistas opioides. El grado de tolerancia puede ser notable. Por ejemplo, 10 mg de un opioide oral (como la morfina) se considera una dosis alta para un individuo que no ha recibido tratamiento previo, mientras que 100 mg IV pueden producir sólo una sedación menor en un individuo gravemente tolerante.

Estado físico del paciente y variables genéticas

La codeína, la hidrocodona y la oxicodona son profármacos analgésicos débiles que se metabolizan a fármacos analgésicos mucho más efectivos que la morfina, hidromorfona y oximorfona, respectivamente, mediante CYP2D6 (Supernaw, 2001). La actividad de CYP2D6 está disminuida de manera genética en 7% en individuos caucásicos, 3% en individuos de raza negra y 1% en asiáticos (Eichelbaum y Evert, 1996), lo que hace que la oxicodona, hidrocodona y codeína sean analgésicos más o menos ineficaces en estos "metabolizadores lentos" y en potencia tóxicos para "metabolizadores ultrarrápidos".

La actividad de CYP2D6 es inhibida por los SSRI, que pueden hacer que los opioides sean menos efectivos como analgésicos en algunos pacientes. Mientras que la actividad disminuida de la isoenzima CYP2D6 conducirá a una menor eficacia de los opioides profármaco, ocurre lo contrario con la metadona. Aunque la metadona se metaboliza principalmente por CYP3A4, otros CYP participan, y los polimorfismos genéticos que implican deficiencias en los CYP 2B6 y 2D6 pueden conducir a valores elevados de C_P de metadona (Zhou *et al.*, 2009).

Los opioides se unen con gran afinidad a las proteínas, y factores como el pH plasmático pueden cambiar drásticamente la unión. Además, la AAG es una proteína reactiva de fase aguda que se eleva en pacientes con cáncer y tiene una gran afinidad por los medicamentos básicos como la metadona y la meperidina. La morfina y la meperidina deben evitarse en pacientes con insuficiencia renal porque la morfina-6-glucurónido (un metabolito de la morfina) y la normeperidina (un metabolito de la meperidina) se excretan por el riñón y se acumularán y llevarán a toxicidad. Otros estados que pueden aumentar el riesgo de efectos adversos de los opioides incluyen COPD, apnea del sueño, demencia, hipertrofia prostática benigna, marcha inestable y estreñimiento previo al tratamiento.

Vías de administración

Normalmente se eligen las vías menos invasivas, como la administración oral, bucal o transdérmica, para facilitar el cumplimiento por parte del paciente. Las vías intravenosas son más útiles en el manejo del dolor prehospitalario y posoperatorio y durante la atención al final de la vida. Los pacientes con estados de dolor crónico donde los efectos secundarios de la exposición sistémica a fármacos son intolerables pueden ser candidatos para el suministro permamente de fármacos raquídeos, lo que requiere cirugía para el cateterismo permanente y la colocación de la bomba.

Selección y ajuste de la dosis

El enfoque conservador para iniciar el tratamiento crónico con opioides sugiere comenzar con dosis bajas que pueden incrementarse en función de la farmacocinética del medicamento. En estados de dolor crónico, el objetivo sería usar fármacos de acción prolongada para permitir la dosificación una o dos veces al día (p. ej., preparaciones de liberación controlada o metadona). Tales agentes alcanzan el estado de equilibrio lentamente. Se debe evitar el incremento rápido, y los medicamentos de rescate deben estar disponibles para el dolor irruptivo durante el ajuste inicial de la dosificación.

Rotación de opioides

Es una práctica muy empleada el cambio a un opioide diferente, cuando el paciente no logra obtener beneficios o los efectos secundarios se vuelven limitantes antes de que la analgesia sea suficiente. La insuficiencia o la intolerancia de un opioide no necesariamente predice la respuesta o la aceptación del paciente a otro opioide (Quang-Cantagrel *et al.*, 2000). Prácticamente, la rotación implica incrementar la dosis de un opioide dado (p. ej., morfina) a un nivel limitado por efectos secundarios y analgesia insuficiente y luego sustituir un medicamento opioide alternativo a una dosis equiefectiva. Los agentes típicamente implicados en tales secuencias de rotación son diversos opioides orales (p. ej., morfina, metadona, dilaudida, oxicodona) y los sistemas de parches de fentanilo. Se debe tener cuidado para valorar las dosis y controlar de cerca al paciente durante dichas transiciones de medicamentos.

Tratamiento combinado

En términos generales, no se justifica el uso de combinaciones de fármacos con el mismo perfil cinético farmacológico (p. ej., morfina más metadona). Lo mismo ocurre si los fármacos tienen objetivos superpuestos y efectos opuestos (p. ej., combinación de un agonista MOR con un agente que tiene propiedades agonistas/antagonistas mezcladas). Por otro lado, ciertas combinaciones de opioides son útiles. Por ejemplo, en un estado de dolor crónico con incidencia periódica o dolor recurrente, el paciente puede recibir una preparación de liberación lenta de morfina para el alivio inicial del dolor, y el dolor agudo (avanzado) puede controlarse con preparaciones de corta duración e inicio rápido, por ejemplo el fentanilo bucal. Para el dolor inflamatorio o nociceptivo, los opioides pueden combinarse de forma útil con otros agentes analgésicos, como el paracetamol u otros NSAID (véase tabla 20-9). En algunas situaciones, los NSAID pueden proporcionar analgesia igual a la producida por 60 mg de codeína. En el caso de dolor neuropático, otras clases de fármacos pueden ser útiles solos o en combinación con un opioide. Por ejemplo, los antidepresivos que bloquean la recaptación de amina, como la amitriptilina o la duloxetina, y los anticonvulsivos como la gabapentina pueden potenciar el efecto analgésico y ser sinérgicos en algunos estados de dolor.

TABLA 20-9 Resumen de objetivos farmacológicos y sitio de acción de fármacos comunes y eficacia relativa en estados de dolor

CLASE DE FÁRMACOS (EJEMPLO)	ACCIÓN DE FÁRMACOS	SITIO DE ACCIÓN[a]	EFICACIA RELATIVA EN ESTADOS DE DOLOR[a]
NSAID (ibuprofeno, aspirina, acetaminofén)	Inhibidores de COX no específicos	Periférico y raquídeo	Lesión tisular >> estímulos agudos = lesión nerviosa = 0 (véase capítulo 38)
Inhibidor de COX-2 (celecoxib)	Inhibidor selectivo de COX-2	Periférico y raquídeo	Lesión tisular >> estímulos agudos = lesión nerviosa = 0 (véase capítulo 38)
Opioides (morfina)	Agonista de receptor μ	Suprarraquídeo y raquídeo	Lesión tisular = estímulo agudo ≥ lesión del nervio> 0 (véase capítulo actual)
Anticonvulsivos (gabapentina)	Bloque de canales de Na^+, subunidad $\alpha_2\delta$ del canal de Ca^{2+}	Suprarraquídeo y raquídeo[a]	Lesión del nervio > lesión de tejido = estímulos agudos = 0 (véase capítulo 17)
Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)	Inhibe la captación de 5HT/NE	Suprarraquídeo y raquídeo	Lesión nerviosa ≥ lesión tisular >> estímulos agudos = 0 (véanse capítulos 15 y 19)

[a] Según lo definido por los estudios en modelos preclínicos.

Usos terapéuticos no analgésicos de los opioides

Disnea

La morfina se usa para aliviar la disnea de la insuficiencia ventricular izquierda aguda y el edema pulmonar; la respuesta del paciente a la morfina intravenosa puede ser dramática. El mecanismo que subyace a este alivio pronunciado no está claro. Puede implicar una alteración de la reacción del paciente a la función respiratoria deteriorada y una reducción indirecta del trabajo del corazón debido a la reducción del miedo y la aprensión. Sin embargo, es más probable que el mayor beneficio se deba a los efectos cardiovasculares, como la disminución de la resistencia periférica secundaria a la liberación de histamina y una mayor capacidad de los compartimentos vasculares periféricos y esplácnicos. La nitroglicerina, que también causa vasodilatación, puede ser superior a la morfina en esta afección. En pacientes con gases sanguíneos normales pero con disnea grave debido a la obstrucción crónica del flujo de aire ("sopladores rosados"), la dihidrocodeína, 16 mg por vía oral antes del ejercicio, reduce la sensación de dificultad respiratoria y aumenta la tolerancia al ejercicio. No obstante, los opioides generalmente están contraindicados en el edema pulmonar a menos que también haya dolor intenso.

Adyuvantes anestésicos

Las dosis elevadas de opioides, especialmente de fentanilo y sufentanilo, se usan en gran medida como agentes anestésicos primarios en muchos procedimientos quirúrgicos. Tienen poderosos efectos "ahorradores de MAC"; por ejemplo, reducen las concentraciones de anestésicos inhalados que, de lo contrario, se necesitarían para producir una profundidad anestésica adecuada (véase capítulo 21). Aunque la respiración esté tan deprimida que se requiera asistencia física, los pacientes pueden conservar la conciencia. Por tanto, cuando se usa un opioide como agente anestésico primario, se usa junto con un agente que da como resultado la pérdida del conocimiento y produce amnesia, como las benzodiacepinas o concentraciones más bajas de anestésicos inhalados. Las altas dosis de opioide empleadas en el quirófano también producen rigidez prominente en la pared torácica y los maseteros, lo que requiere un tratamiento simultáneo con relajantes musculares para permitir la intubación y la ventilación.

Toxicidad opioide aguda

La toxicidad aguda de los opioides puede ser el resultado de una sobredosis clínica, una sobredosis accidental o intento de suicidio. Ocasionalmente, un tipo de toxicidad retardada puede ocurrir por la inyección de un opioide en áreas frías de la piel o en pacientes con presión arterial baja y choque. El medicamento no se absorbe por completo, por tanto puede administrarse una dosis posterior. Cuando se restablece la circulación normal puede absorberse una cantidad excesiva de forma repentina. En personas no tolerantes, la ingestión oral de 40-60 mg puede provocar una toxicidad grave con metadona. En el caso de la morfina, no es probable que un adulto sano, sin dolor, fallezca después de una dosis oral inferior a 120 mg o que tenga una toxicidad grave con menos de 30 mg por vía parenteral.

Síntomas y diagnóstico

La tríada de coma, las pupilas puntiformes y la respiración deprimida sugieren fuertemente el envenenamiento por opioides. El paciente que ha tomado una sobredosis de un opioide generalmente presenta estupor o, si ha tomado una sobredosis grande, puede estar en coma profundo. La frecuencia respiratoria será muy baja, o puede presentarse apnea y posiblemente cianosis. Si se restablece temprano la oxigenación adecuada, la presión sanguínea mejorará; si la hipoxia persiste sin tratamiento, puede haber daño capilar, y pueden requerirse medidas para combatir el choque. Las pupilas estarán simétricas y puntiformes, aunque si la hipoxia es grave, pueden estar dilatadas. La formación de orina estará deprimida. La temperatura corporal disminuye y la piel se vuelve fría y húmeda. Los músculos esqueléticos estarán flácidos, la mandíbula relajada y la lengua puede retroceder y bloquear las vías respiratorias. En ocasiones, se pueden observar convulsiones de Frank en bebés y niños. Cuando ocurre la muerte, casi siempre es por insuficiencia respiratoria. Incluso si se restaura la respiración, la muerte aún puede ocurrir como resultado de complicaciones que se desarrollan durante el periodo de coma, tales como neumonía o choque. El edema pulmonar no cardiogénico se observa comúnmente con el envenenamiento por opioides.

Tratamiento

El primer paso es establecer una vía aérea permeable y ventilar al paciente. Los antagonistas opioides pueden producir una reversión dramática de la depresión respiratoria, y el antagonista naloxona es el tratamiento de elección. Sin embargo, se debe tener cuidado para evitar precipitar la abstinencia en pacientes dependientes, que pueden ser extremadamente sensibles a los antagonistas. El enfoque más seguro es diluir la dosis estándar de naloxona (0.4 mg) y administrarla lentamente por vía intravenosa, para controlar la excitación y la función respiratoria. Con cuidado, generalmente es posible revertir la depresión respiratoria sin precipitar un síndrome de abstinencia importante. Si no se observa respuesta con la primera dosis, se pueden administrar dosis adicionales. Debe vigilarse a los pacientes en busca de incrementos de rebote en la actividad del sistema nervioso simpático, lo que puede provocar arritmias cardiacas y edema pulmonar. Para revertir el envenenamiento por opioides en niños, la dosis inicial de naloxona es de 0.01 mg/kg. Si no se observa ningún efecto después de una dosis total de 10 mg, es razonable cuestionar el papel de un opioide en el diagnóstico. El edema pulmonar que en ocasiones se asocia con sobredosis de opioides puede contrarrestarse con respiración a presión positiva. Las convulsiones tónico-clónicas, a veces vistas como parte del síndrome tóxico con meperidina y tramadol, se mejoran mediante el tratamiento con naloxona.

La presencia de depresores generales del CNS no evita el efecto saludable de la naloxona, y en casos de intoxicaciones mixtas, la situación mejorará en gran parte debido al antagonismo de los efectos depresores respiratorios del opioide (sin embargo, algunas pruebas indican que la naloxona y la naltrexona también pueden antagonizar algunas de las

acciones depresivas de sedantes-hipnóticos). No es necesario intentar restaurar al paciente a la plena conciencia. La duración de la acción de los antagonistas disponibles es más corta que la de muchos opioides; por tanto, los pacientes pueden regresar al estado de coma (p. ej., renarcotización). Esto es particularmente importante cuando la sobredosis se debe a la metadona. Los efectos depresores de estos medicamentos pueden persistir durante 24-72 h, y se han producido defunciones como resultado de la interrupción prematura de la naloxona. En casos de sobredosis de estos medicamentos, se debe considerar una infusión continua de naloxona. La toxicidad de una sobredosis de pentazocina y otros opioides con acciones mixtas puede requerir una mayor dosis de naloxona.

Nuevos tratamientos no opioides para el dolor

Múltiples toxinas marinas se dirigen a los GPCR, transportadores de neurotransmisores y canales iónicos; varias de ellas (es decir, tetrodotoxina, saxitoxina, ácido kaínico y varios venenos de caracoles cónicos) han sido útiles para los investigadores (Sakai y Swanson, 2014). Una que se ha convertido en un tratamiento aprobado por la FDA para el dolor crónico es la ziconotida.

Ziconotida

La ziconotida es una copia sintética de una toxina neuroactiva del caracol cónico, un polipéptido básico de 25 aminoácidos con tres puentes disulfuro. La molécula es hidrofílica y fácilmente soluble en agua y solución salina isotónica.

Mecanismo de acción

La ziconotida se une y bloquea los canales de Ca^{2+} de tipo N en las aferentes nociceptivas en el asta dorsal de la médula espinal. Esto conduce al bloqueo de la liberación de neurotransmisores excitadores implicados en la nocicepción (Patel *et al.*, 2017).

ADME

La ziconotida se administra intratecalmente como una infusión continua mediante una bomba de microinfusión controlada. La $t_{1/2}$ en suero de la toxina es 1.3 h; la $t_{1/2}$ en el CSF es 4.6 h. La distribución de volumen en CSF se aproxima al volumen total de CSF, 140 mL. La ziconotida es estable en el CSF pero, tras el paso del CSF a la circulación sistémica, se metaboliza por endo y exopeptidasas que se expresan ampliamente en la mayoría de los tejidos.

Uso terapéutico

La ziconotida se usa para tratar el dolor crónico intenso en adultos para los que se justifica la terapia intratecal y para quienes otros tratamientos han fallado o no son adecuados (alergia, etc.). La dosificación debe seguir el programa aprobado por la FDA, con un ajuste desde 2.4 μg/d, en aumento, con incrementos de 2.4 μg, no más de dos o tres veces por semana, hasta la dosis intratecal máxima recomendada de 19.2 μg/d.

Efectos adversos y precauciones

Los efectos secundarios incluyen mareos, náuseas, confusión, nistagmo, ansiedad, confusión y visión borrosa. Pueden ocurrir alucinaciones y paranoia; por tanto, la ziconotida está contraindicada en pacientes con antecedentes de psicosis. La administración intravenosa o epidural inadvertida de ziconotida causará hipotensión. Los efectos analgésicos de la ziconotida parecen agregarse a los de la morfina; en experimentos de laboratorio, la ziconotida intratecal potenció los efectos GI de la morfina, pero no los efectos depresores respiratorios. La ziconotida no es un opioide, y sus efectos no pueden revertirse con la naloxona. El tratamiento de la sobredosis es la retirada del agente y la atención de apoyo en un hospital. El agente se clasifica en la categoría C en caso de embarazo. Las dificultades de la administración intratecal a largo plazo, la producción de bloqueo independiente del estado y el perfil de efectos secundarios han sido barreras para el uso de ziconotida (Patel *et al.*, 2017).

Bibliografía

Akil H, *et al.* Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci* **1984**;*7*:223–255.

Anton RF. Naltrexone for the management of alcohol dependence. *N Engl J Med* **2008**;*359*:715–721.

Armario A. Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by addictive drugs: different pathways, common outcome. *Trends Pharmacol Sci* **2010**;*31*:318–325.

Barke KE, Hough LB. Opiates, mast cells and histamine release. *Life Sci* **1993**;*53*:1391–1399.

Barnett V, *et al.* Opioid antagonists. *J Pain Symptom Manage* **2014**;*47*:341–352.

Becker G, *et al.* Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* **2007**;*34*:547–565.

Benyamin R, *et al.* Opioid complications and side effects. *Pain Physician* **2008**;*11*:S105–S120.

Booth M. *Opium: A History*. New York: Macmillan; **1999**.

Caraco Y, *et al.* Impact of ethnic origin and quinidine coadministration on codeine's disposition and pharmacodynamic effects. *J Pharmacol Exp Ther* **1999**;*290*:413–422.

Cherny NI. Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs* **1996**:*51*:713–737.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agonistas y antagonistas opioides*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Agonistas: véase tabla 20-7 para las pautas de los CDC para la prescripción de opioides para el dolor crónico		
Morfina Hidromorfona Oxicodona Hidrocodona	• Agonistas μ potentes • Analgésico fuerte en estados de dolor de moderado a intenso • La morfina es un complemento útil en el edema pulmonar y anestesia general	• ↓ motilidad GI ⇒ estreñimiento • Hidrocodona, oxicodona formulada con NSAID • La hidrocodona, la oxicodona y el fentanilo son más potentes que la morfina • Entre los agentes lícitos, los agentes LA/ER suelen ser preferidos por los adictos
Fentanilo	• Agonista μ potente • Administrado por vía oral (tableta bucal, tableta sublingual/aerosol, pastilla oral), intravenoso (push/infusión), intramuscular, tópico, iontoforético tópico, en neuroeje	• Inicio rápido, acción de corta duración • $t_{1/2}$ efectiva un poco más larga que sufentanilo, alfentanilo,y remifentanilo
Sufentanilo Alfentanilo Remifentanilo	• Similar al fentanilo • Inicio rápido, acción de corta duración • Administrado por vía intravenosa	• Sufentanilo y alfentanilo también administrados epiduralmente • Remifentanilo: actuación ultracorta
Meperidina	• Agonista μ potente • Inicio rápido, duración intermedia de la acción	• No es para uso prolongado debido a la acumulación de metabolito que provoca convulsiones
Metadona	• Potente agonista de MOR • Inicio rápido, acción de larga duración • Se usa en programas de mantenimiento/rehabilitación	• Larga $t_{1/2}$, ~27 h ⇒ potencial de acumulación con entrega repetida muy frecuente • Efectos anticolinérgicos

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agonistas y antagonistas opioides (continuación)*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Codeína	• Profármaco débil para la morfina • Útil para el dolor leve a moderado • Menos eficaz que la morfina, pero antagonizará agonistas μ fuertes • Administrado por vía oral	• Efectos antitusivos útiles • Preparaciones con NSAID
Levorfanol	• Afinidad en MOR, KOR y DOR • Inhibidor de la recaptación de 5HT/NE; antagonista del receptor NMDA • Inicio rápido, duración moderada de la analgesia • Administrado por vía oral	• Larga $t_{1/2}$ de eliminación, ~14h ⇒ potencial de acumulación con una entrega repetida muy frecuente • Efectos adversos: delirio, alucinaciones
Agonista con restricción periférica		
Loperamida	• Agonista opioide mu • Antidiarreico efectivo • Administrado por vía oral	• Loperamida cruza pobremente la BBB, puede formularse con simeticona
Agonista restringido por coformulación		
Difenoxilato	• Agonista opioide mu • Antidiarreico efectivo • Administrado por vía oral	• Difenoxilato cruzará el BBB, por lo que está formulado con atropina, cuyos efectos anticolinérgicos (debilidad, náuseas) desalientan el abuso
Agonistas parciales; combinaciones de agonistas/antagonistas		
Buprenorfina	• Agonista parcial en MOR; antagonista de KOR • Dolor de leve a moderado (efecto de techo) • Administrado por vía intramuscular, intravenosa, sublingual, transdérmica, película bucal • Coformulado con naloxona para su uso en el tratamiento del abuso	• La administración a un paciente de un agonista opioide completo puede iniciar la abstinencia (puede hacerse terapéuticamente en el tratamiento de la adicción a la heroína)
Butorfanol Nalbufina Pentazocina	• Antagonista de KOR/agonista de MOR • Analgesia para dolor leve a moderado	• La administración al paciente de un agonista opioide completo puede iniciar la abstinencia • Efecto techo • Pentazocina también está formulada con naloxona
Otros agonistas		
Tramadol	• Agonista μ débil y un inhibidor de la absorción 5HT/NE • Analgesia para el dolor moderado • Disponible como una combinación de dosis fija con paracetamol	• Potencial de convulsiones • Riesgo de síndrome serotoninérgico • Como complemento de otros opioides para el dolor crónico
Tapentadol	• Agonista μ débil y un inhibidor de la absorción 5HT/NE • Analgesia para el dolor moderado	• Riesgo de síndrome serotoninérgico
Antitusivos centrales		
Dextrometorfano	• ↓ reflejo de tos; mecanismos receptores poco claros • Administrado oralmente • Disponible como una formulación de liberación prolongada	• Riesgo de síndrome serotoninérgico • No tiene propiedades analgésicas o adictivas
Codeína	• Véase el listado de codeína, arriba	• Véase el listado de codeína, arriba
Antagonistas		
Naloxona	• Antagonista de MOR/DOR/KOR • Inicio rápido, actuación moderadamente breve • Revierte rápidamente los efectos opioides centrales y periféricos • Se usa en el tratamiento de la sobredosis de opioides • Autoinyector disponible para la administración de urgencia	• $t_{1/2}$ ~64 min • La revascularización puede ocurrir con agonistas de larga duración a medida que se metaboliza la naloxona • Puede inducir hiperalgesia moderada • Conocido como NARCAN; utilizado por técnicos médicos de urgencia para revivir a los consumidores de opioides en coma
Naltrexona Nalmefeno	• Antagonista de MOR/DOR/KOR • Inicio rápido, acción más prolongada que la naloxona • Invierte los efectos opioides centrales y periféricos • Utilizado en el tratamiento del alcohol y la dependencia de opioides	• Naltrexona: formulada con bupropión para controlar la obesidad y con morfina para el dolor intenso; contraindicada en hepatitis e insuficiencia hepática (*Advertencia de Recuadro negro*: dosis excesivas causan lesión hepatocelular) • Comenzar con naltrexona sólo después de 7-10 días de abstinencia de opioides • Uso a largo plazo de naltrexona ⇒ hipersensibilidad a los opioides

Antagonistas restringidos periféricamente		
Metilnaltrexona	• Antagonista de MOR/DOR/KOR • Invierte los efectos de los opioides periféricos (p. ej., estreñimiento inducido por opioides) pero no analgésica	• No cruza BBB, por tanto, no es útil en el tratamiento de la adicción o la reversión de los efectos del CNS de los opioides
Alvimopan	• Antagonista de MOR/DOR/KOR • Penetra pobremente en el CNS • Aprobado por la FDA para el íleo	• Revierte los efectos opioides periféricos

Christie MJ. Cellular neuroadaptations to chronic opioids: tolerance, withdrawal and addiction. *Br J Pharmacol* **2008**;*154*:384–396.

Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* **2008**;*371*:1364–1374.

Clemens KE, Klaschik E. Symptomatic therapy of dyspnea with strong opioids and its effect on ventilation in palliative care patients. *J Pain Symptom Manage* **2007**;*33*:473–481.

Corbett AD, *et al.* 75 years of opioid research: the exciting but vain quest for the Holy Grail. *Brit J Pharmacol* **2006**;*147*,S153–S162.

Dannals RF. Positron emission tomography radioligands for the opioid system. *J Labelled Comp Radiopharm* **2013**;*6*:187–195.

Deer TR, *et al.* The polyanalgesic consensus conference (PACC): recommendations for intrathecal drug delivery: guidance for improving safety and mitigating risks. *Neuromodulation* **2017**;*20*:155–176.

Dowell D, *et al.* CDC Guideline for prescribing opioids for chronic pain—United States, 2016. *MMWR Recomm Rep* [Internet]. **2016** [Citado 30 abril 2017];*65*:1–49. Disponible en: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1.

Dreborg S, *et al.* Evolution of vertebrate opioid receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2008**;*105*:15487–15492.

Eddinger KA, *et al.* Intrathecal catheterization and drug delivery in Guinea pigs: a small-animal model for morphine-evoked granuloma formation. *Anesthesiology* **2016**;*12*:378–394.

Eichelbaum M, Evert B. Influence of pharmacogenetics on drug disposition and response. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **1996**;*23*:983–985.

Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* **2005**;*44*: 661–680.

Fenalti G, *et al.* Molecular control of δ-opioid receptor signaling. *Nature* **2014**;*506*:191–196.

Fillingim RB, Gear RW. Sex differences in opioid analgesia: clinical and experimental findings. *Eur J Pain* **2004**;*8*:413–425.

Fishburne JI. Systemic analgesia during labor. *Clin Perinatol* **1982**;*9*: 29–53.

Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: a systematic review and a meta-analysis. *Br J Anaesth* **2014;** *112*:991–1004.

Fredheim OM, *et al.* Clinical pharmacology of methadone for pain. *Acta Anaesthesiol Scand* **2008**;*52*:879–889.

Galanie S, *et al.* Complete biosynthesis of opioids in yeast. *Science* **2015**;*349*:1095–1100.

Galligan JJ, Akbarali HI. Molecular physiology of enteric opioid receptors. *Am J Gastroenterol Suppl* **2014**;*2*:17–21.

Gendron L, *et al.* Molecular pharmacology of δ-opioid receptors. *Pharmacol Rev* **2016**;*68*:631–700.

Gillis JC, *et al.* Transnasal butorphanol. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in acute pain management. *Drugs* **1995;***50*:157–175.

Gintzler AR, Chakrabarti S. Post-opioid receptor adaptations to chronic morphine; altered functionality and associations of signaling molecules. *Life Sci* **2006**;*79*:717–722.

Goldstein A, *et al.* Stereospecific and nonspecific interactions of the morphine congener levorphanol in subcellular fractions of mouse brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* **1971**;*68*:1742–1747.

Goldstein G. Pentazocine. *Drug Alcohol Depend* **1985**;*14*:313–323.

Grace PM, *et al.* Pathological pain and the neuroimmune interface. *Nat Rev Immunol* **2014**;*14*:217–231.

Greenwood-Van Meerveld B. Emerging drugs for postoperative ileus. *Expert Opin Emerg Drugs* **2007**;*12*:619–626.

Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* **2004**;*43*:879–923.

Haile CN, *et al.* Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse* **2008**;*34*:355–381.

Höllt V. Opioid peptide processing and receptor selectivity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **1986**;*26*:59–77.

Hughes J, *et al.* Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature* **1975**;*258*:577–580.

Hutchinson MR, *et al.* Opioid-induced glial activation: mechanisms of activation and implications for opioid analgesia, dependence, and reward. *Scientific World J* **2007**;*7*:98–111.

Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism and toxicology—with emphasis on cytochrome P450. *Toxicol Sci* **2011;***120*: 1–13.

Kane BE, *et al.* Molecular recognition of opioid receptor ligands. *AAPS J* **2006**;*8*:E126–E137.

Khan SM, *et al.* The expanding roles of Gβγ subunits in G Protein– coupled receptor signaling and drug action. *Pharmacol Rev* **2013**;*65*: 545–577.

Koob GF, Le Moal M. Neurobiological mechanisms for opponent motivational processes in addiction. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **2008**; *363*:3113–3123.

Kreek MJ, Koob GF. Drug dependence: stress and dysregulation of brain reward pathways. *Drug Alcohol Depend* **1998**;*51*:23–47.

Kromer W. Endogenous and exogenous opioids in the control of gastrointestinal motility and secretion. *Pharmacol Rev* **1988**;*40*:121–162.

Kumar K, Singh SI. Neuraxial opioid-induced pruritus: an update. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* **2013**;*29*:303–307.

Lalley PM. Opioidergic and dopaminergic modulation of respiration. *Respir Physiol Neurobiol* **2008**;*164*:160–167.

Larson MD. Mechanism of opioid-induced pupillary effects. *Clin Neurophysiol* **2008**;*119*:1358–1364.

Latta KS, *et al.* Meperidine: a critical review. *Am J Ther* **2002**;*9*:53–68.

Lee M, *et al.* A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician* **2011**;*14*:145–161.

Loyd DR, Murphy AZ. The neuroanatomy of sexual dimorphism in opioid analgesia. *Exp Neurol* **2014**;*259*:57–63.

Martin WR, *et al.* The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the non-dependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther* **1976**;*197*:517–532.

Massotte D. In vivo opioid receptor heteromerization: where do we stand? *Br J Pharmacol* **2015**;*172*:420–434.

McGinty JF. What we know and still need to learn about opioids in the hippocampus. *NIDA Res Monogr* **1988**;*82*:1–11.

Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational, and central control determinants of chronic pain: A new conceptual model. En: D.L.Kenshalo ed. *The Skin Senses*. Springfield, Illinois Thomas; **1968**: 423–443.

Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon *Nat Rev Neurosci* **2012**;13: 859–866.

Monk JP, *et al.* Sufentanil. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* **1988**;*36*:286–313.

Nakagawa A, *et al.* Total biosynthesis of opiates by stepwise fermentation using engineered Escherichia coli. *Nat Commun* **2016**;*7*:10390. doi:10.1038/ncomms10390.

Neumann PB, *et al.* Plasma morphine concentrations during chronic oral administration in patients with cancer pain. *Pain* **1982;***13*:247–252.

NIDA. Overdose death rates [Internet]. **2017** [Citado 30 abril 2017]. Disponible en: https://www. drugabuse.gov/related-topics/trends-statistics/overdose-death-rates.

Osborne, R, *et al.* The analgesic activity of morphine-6-glucuronide. *Brit J Clin Pharmacol* **1992**;*34*:130–138.

Owen JA, *et al.* Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* **1983**; *34*:364–368.

Pan YX. Diversity and complexity of the mu opioid receptor gene: alternative pre-mRNA splicing and promoters. *DNA Cell Biol* **2005;***24*: 736–750.

Patel R, *et al.* Calcium channel modulation as a target in chronic pain control. *Br J Pharmacol* **2017**. doi:10.1111/bph.13789.

Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth* **2008**; *100*:747–758.

Pert CB, *et al.* Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science* **1973**;*182*:1359–1361.

Portenoy RK, *et al.* Transdermal fentanyl for cancer pain. Repeated dose pharmacokinetics. *Anesthesiology* **1993**;*78*:36–43.
Price DD, *et al.* A psychophysical analysis of morphine analgesia. *Pain* **1985**;*22*:261–269.
Prommer E. Levorphanol: revisiting an underutilized analgesic. *Palliat Care* **2014**;*8*:7–10.
Quang-Cantagrel ND, *et al.* Opioid substitution to improve the effectiveness of chronic non-cancer pain control: a chart review. *Anesth Analg* **2000**;*90*:933–937.
Regnard C, *et al.* Loperamide. *J Pain Symptom Manage* **2011;***42*:319–323.
Rook EJ, *et al.* Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Curr Clin Pharmacol* **2006**;*1*:109–118.
Rosow CE, *et al.* Reversal of opioid-induced bladder dysfunction by intravenous naloxone and methylnaltrexone. *Clin Pharmacol Ther* **2007**;*82*:48–53.
Rudd RA, *et al.* Increases in drug and opioid-involved overdose deaths—United States, 2010–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [Internet].**2016** [Citado 30 abril 2017];*65*:1445–1452. Disponible en: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm655051e1.
Sakai R, Swanson GT. Recent progress in neuroactive marine natural products. *Nat Prod Rep* **2014**;*31*:273–309.
Schmidt WK, *et al.* Nalbuphine. *Drug Alcohol Depend* **1985**;*14*:339–362.
Seifert CF, Kennedy S. Meperidine is alive and well in the new millennium: evaluation of meperidine usage patterns and frequency of adverse drug reactions. *Pharmacotherapy* **2004**;*24*:776–783.
Shang Y, Filizola M. Opioid receptors: structural and mechanistic insights into pharmacology and signaling. *Eur J Pharmacol* **2015**;*763*:206–213.
Sidhu AS, Triadafilopoulos G. Neuro-regulation of lower esophageal sphincter function as treatment for gastroesophageal reflux disease. *World J Gastroenterol* **2008**;*14*:985–990.
Smith HS, Peppin JF. Toward a systematic approach to opioid rotation. *J Pain Res* **2014**;*7*:589–608.
Smith MT. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2000**;*27*:524–528.
Sorkin LS, Wallace MS. Acute pain mechanisms. *Surg Clin North Am* **1999**;*79*:213–229.
Stein C, Machelska H. Modulation of peripheral sensory neurons by the immune system: implications for pain therapy. *Pharmacol Rev* **2011**;*63*:860–881.
Stevens CW. The evolution of vertebrate opioid receptors. *Front Biosci* **2009**;*14*:1247–1269.
Stroumpos C, *et al.* Remifentanil, a different opioid: potential clinical applications and safety aspects. *Expert Opin Drug Saf* **2010**;*9*:355–364.
Supernaw RB. CYP2D6 and the efficacy of codeine and codeine-like drugs. *Am J Pain Manage* **2001**;*11*:30–31.
Thomas J, *et al.* Methylnaltrexone for opioid-induced constipation in advanced illness. *N Engl J Med* **2008**;*358*:2332–2343.
Vallejo R, *et al.* Opioid therapy and immunosuppression: a review. *Am J Ther* **2004**;*11*:354–365.
Van Rijn RM, *et al.* Novel pharmaco-types and trafficking-types induced by opioid receptor heteromerization. *Curr Opin Pharmacol* **2010**;*10*:73–79.
Vaughan-Shaw PG, *et al.* A meta-analysis of the effectiveness of the opioid receptor antagonist alvimopan in reducing hospital length of stay and time to GI recovery in patients enrolled in a standardized accelerated recovery program after abdominal surgery. *Dis Colon Rectum* **2012**;*55*:611–620.
Violin JD, *et al.* Biased ligands at G-protein-coupled receptors: promise and progress. *Trends Pharmacol Sci* **2014**;*35*:308–316.
von Zastrow M, *et al.* Regulated endocytosis of opioid receptors: cellular mechanisms and proposed roles in physiological adaptation to opiate drugs. *Curr Opin Neurobiol* **2003**;*13*:348–353.
Waldhoer M, *et al.* Opioid receptors. *Annu Rev Biochem* **2004**;*73*: 953–990.
West SJ, *et al.* Circuitry and plasticity of the dorsal horn - Toward a better understanding of neuropathic pain. *Neuroscience* **2015**;*300*:254–275.
Williams JT, *et al.* Regulation of μ-opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev* **2013**;*65*:223–254.
Willens JS, Myslinski NR. Pharmacodynamics, pharmacokinetics, and clinical uses of fentanyl, sufentanil, and alfentanil. *Heart Lung* **1993**;*22*:239–251.
Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* **2004**;*16*(supp l2):17–28.
Xu J, *et al.* Alternatively spliced mu opioid receptor C termini impact the diverse actions of morphine. *J Clin Invest* **2017**;*127*:1561–1573.
Yaksh TL, *et al.* The search for novel analgesics: targets and mechanisms. *F1000Prime Rep* [Internet]. **2015** [Citado 5 abril 2017];*7*:56. Disponible en: doi:10.12703/P7-56.
Yaksh TL. Opioid receptor systems and the endorphins: a review of their spinal organization. *J Neurosurg* **1987;***67*:157–176.
Yaksh TL. Pharmacology and mechanisms of opioid analgesic activity. *Acta Anaesthesiol Scand* **1997**;*41*:94–111.
Yaksh TL, *et al.* Current and future issues in the development of spinal agents for the management of pain. *Curr Neuropharmacol* **2017;***15*:232–259.
Yaksh TL, Allen JW. Preclinical insights into the implementation of intrathecal midazolam: a cautionary tale. *Anesth Analg* **2004**;*98*:1509–1511.
Young GB, da Silva OP. Effects of morphine on the electroencephalograms of neonates: A prospective, observational study. *Clin Neurophysiol* **2000**;*111*:1955–1960.
Zhang X, *et al.* Opioid receptor trafficking and interaction in nociceptors. *Brit J Pharmacol* **2015**;*172*:364–374.
Zhou S-F, *et al.* Polymorphism of human cytochrome P450 enzymes and its clinical impact. *Drug Metab Rev* **2009**;*41*:289–295.

Capítulo 21

Anestésicos generales y gases terapéuticos

Hemal H. Patel, Matthew L. Pearn, Piyush M. Patel y David M. Roth

PRINCIPIOS GENERALES DE LA ANESTESIA QUIRÚRGICA
- Efectos hemodinámicos de la anestesia general
- Efectos respiratorios de la anestesia general
- Hipotermia
- Náuseas y vómitos
- Otros fenómenos emergentes y posoperatorios

ACCIONES Y MECANISMOS DE LOS ANESTÉSICOS GENERALES
- El estado anestésico
- Mecanismos de la anestesia
- Sitios anatómicos de acción anestésica

ANESTÉSICOS PARENTERALES
- Principios farmacocinéticos
- Agentes parenterales específicos

ANESTÉSICOS INHALADOS
- Principios farmacocinéticos
- Agentes inhalados específicos

ANESTÉSICOS AUXILIARES
- Benzodiacepinas
- Agonistas adrenérgicos α_2
- Analgésicos
- Agentes bloqueadores neuromusculares

TOXICIDAD ANESTÉSICA Y CITOPROTECCIÓN

GASES TERAPÉUTICOS
- Oxígeno
- Dióxido de carbono
- Óxido nítrico
- Helio
- Sulfuro de hidrógeno

Los anestésicos generales deprimen el sistema nervioso central (CNS, *central nervous sistem*) lo suficiente como para permitir la realización de una cirugía y otros procedimientos desagradables. Esos anestésicos tienen bajos índices terapéuticos y por tanto se requiere ser muy cuidadoso en su administración. La selección de medicamentos específicos y rutas de administración de los anestésicos generales se basa en las propiedades farmacocinéticas y en los efectos secundarios de los diversos medicamentos. El practicante debe considerar el contexto del diagnóstico o procedimiento quirúrgico y las características individuales y las condiciones médicas asociadas de cada paciente al seleccionar los agentes anestésicos apropiados.

Principios generales de la anestesia quirúrgica

La administración de anestesia general persigue tres objetivos generales:

1. *Minimizar los posibles efectos nocivos directos e indirectos de los agentes y técnicas anestésicas.*
2. *Mantener la homeostasis fisiológica durante los procedimientos quirúrgicos* que pueden implicar pérdida importante de sangre, isquemia tisular, reperfusión del tejido isquémico, cambios de líquidos, exposición a un entorno frío y deficiencias de la coagulación.
3. *Mejorar los resultados posoperatorios* con la selección de técnicas que bloquean o tratan componentes de la respuesta del estrés quirúrgico que pueden conducir a secuelas a corto o largo plazo.

Efectos hemodinámicos de la anestesia general

El efecto fisiológico más prominente de la inducción de la anestesia es la disminución de la presión arterial sistémica. Las causas incluyen vasodilatación directa, depresión miocárdica o ambas; un embotamiento del control barorreceptor y una disminución generalizada en el tono simpático central. Los agentes varían en la magnitud de sus efectos específicos, pero en todos los casos la respuesta hipotensiva se ve reforzada por el agotamiento del volumen subyacente o la disfunción miocárdica preexistente.

Efectos respiratorios de la anestesia general

Casi todos los anestésicos generales reducen o eliminan el impulso ventilatorio y los reflejos que conservan la permeabilidad de las vías respiratorias. Por tanto, es necesario asistir o controlar la ventilación general durante la operación. El reflejo nauseoso se pierde y el estímulo para toser se atenúa. También se reduce el tono esfinteriano esofágico, por tanto, puede ocurrir la regurgitación pasiva o activa. La intubación endotraqueal ha favorecido la disminución del número de muertes por broncoaspiración durante la anestesia general. La relajación muscular es valiosa durante la inducción de la anestesia general porque facilita el manejo de la vía aérea, incluida la intubación endotraqueal. Los agentes bloqueadores neuromusculares son comúnmente utilizados para tales efectos de relajación (véase capítulo 11). Las alternativas a un tubo endotraqueal incluye una mascarilla facial y laríngea, y una máscara inflable orofaríngea que forma un sello alrededor de la glotis. Las técnicas de manejo de la vía aérea se basan en el procedimiento anestésico, la necesidad de tratamiento de relajación neuromuscular y las características físicas del paciente.

Hipotermia

Los pacientes frecuentemente desarrollan hipotermia (temperatura corporal <36 °C) durante la operación. Esto sucede por la baja temperatura del ambiente, porque el paciente tiene las cavidades corporales expuestas, los fluidos intravenosos fríos, el control termorregulador alterado y la tasa metabólica reducida. La tasa metabólica y consumo total de O_2 en el cuerpo disminuyen con la anestesia general hasta aproximadamente 30%, reduciendo la generación de calor. La hipotermia puede conducir a un aumento de la morbilidad perioperatoria. La prevención de la hipotermia es uno de los objetivos principales de la atención anestésica.

Náuseas y vómitos

Las náuseas y los vómitos siguen siendo problemas importantes después de la anestesia y son causados por una acción de los anestésicos en la zona de activación de los quimiorreceptores y el centro de vómitos del tallo cerebral, que están modulados por 5HT, histamina, ACh, DA y NK1. Los antagonistas del receptor $5HT_3$ ondansetrón, dolasetrón y pa-

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
AChE: (*acetylcholinesterase*) Acetilcolinesterasa
ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
TREK: (*mechanosensitive K^+ channel*) Canal K^+ mecanosensible
CBF: (*cerebral blood flow*) Flujo sanguíneo cerebral
CL: (*clearance*) Aclaramiento
CMR: (*cerebral metabolic rate*) Tasa metabólica cerebral
$CMRO_2$: (*cerebral metabolic rate of O_2 consumption*) Tasa metabólica cerebral de consumo de O_2
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CO: (*cardiac output*) Gasto cardiaco
DA: (*dopamine*) Dopamina
ED_{50}: (*median effective dose*) Dosis efectiva media
EEG: (*electroencephalogram*) Electroencefalograma
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
FIO_2: (*inspired O_2 fraction*) Fracción inspirada de O_2
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GFR: (*glomerular filtration rate*) Tasa de filtración glomerular
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
Hb: (*hemoglobin*) Hemoglobina
HR: (*heart rate*) Frecuencia cardiaca
5HT: (*5-hydroxytryptamine: serotonin*) 5-hidroxitriptamina: serotonina
ICP: (*intracranial pressure*) Presión intracraneal
IV: (*intravenous*) Intravenoso
LD_{50}: (*median lethal dose*) Dosis letal media
MAC: (*minimum alveolar concentration*) Concentración alveolar mínima
MAP: (*mean arterial pressure*) Presión arterial media
MI: (*myocardial infarction*) Infarto de miocardio
NE: (*norepinefrine*) Noradrenalina
NK1: (*neurokinin 1*) Neurocinina 1
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
$PaCO_2$: (*arterial CO_2 tension*) Presión arterial de CO_2
Po_2: (*partial pressure of O_2*) Presión parcial de O_2
PRIS: (*propofol infusion syndrome*) Síndrome de infusión de propofol
RBF: (*renal blood flow*) Flujo sanguíneo renal
RR: (*respiratory rate*) Frecuencia respiratoria
RT: (*room temperature*) Temperatura ambiente
$t_{½}\beta$: (*β-phase (tissue elimination) half-life*) Vida media de la fase β (eliminación de tejido)
V_E: (*minute ventilation*) Ventilación-minuto
VLPO: (*ventrolateral preoptic*) Preóptico ventrolateral
V_{ss}: (*volume of distribution at steady state*) Volumen de distribución en equilibrio

lonosetrón (véanse capítulos 13 y 50) son eficaces en la supresión de náuseas y vómitos. Las estrategias preventivas comunes incluyen la inducción anestésica con propofol; el uso combinado de droperidol, metoclopramida y dexametasona, y evitar el óxido nitroso (N_2O). Una nueva subclase de fármacos antieméticos incluye antagonistas de NK1 (p. ej., aprepitant, rolapitant).

Otros fenómenos emergentes y posoperatorios

La hipertensión y la taquicardia son comunes a la salida de la anestesia, una vez que el sistema simpático recupera su tono y es estimulado por el dolor. La isquemia miocárdica puede aparecer o empeorarse a la salida de la anestesia en pacientes con enfermedad arterial coronaria. La excitación aguda en la fase de recuperación ocurre del 5-30% de los pacientes y se caracteriza por taquicardia, inquietud, llanto, gemidos y movimientos desordenados. Los signos neurológicos, incluidos el delirio, la espasticidad, la hiperreflexia y el signo de Babinski se manifiestan a menudo en el paciente que emerge de la anestesia. El escalofrío después de la anestesia ocurre con frecuencia debido a la hipotermia central. Una pequeña dosis de meperidina (12.5 mg) disminuye la temperatura del centro que desencadena los escalofríos y detiene eficazmente la actividad. La incidencia de todos estos fenómenos, con la recuperación de la conciencia, se reduce en gran medida con opiáceos y agonistas adrenérgicos α_2 (dexmedetomidina).

La obstrucción de la vía aérea puede ocurrir durante el periodo posoperatorio debido a efectos anestésicos residuales. La función pulmonar se reduce después de administrar cualquier tipo de anestesia durante la cirugía, incluso puede ocurrir hipoxemia. En el periodo posoperatorio inmediato, la reducción de la función pulmonar puede llevar a la depresión respiratoria asociada a opiáceos utilizados para el control del dolor. Las técnicas de anestesia regional son una parte importante de un abordaje perioperatorio que emplea infiltración de herida con anestésico local; bloqueos epidural, espinal y del plexo, y antiinflamatorio no esteroideo, opiáceos, agonistas del receptor adrenérgico α_2 y antagonistas del receptor NMDA.

Acciones y mecanismos de los anestésicos generales

El estado anestésico

Los componentes del estado anestésico incluyen

- *Amnesia*.
- *Analgesia*.
- *Inconsciencia*.
- *Inmovilidad* en respuesta a la estimulación nociva.
- *Atenuación de las respuestas autonómicas* a la estimulación nociva.

La potencia de los agentes anestésicos generales es medida para determinar la concentración del anestésico general que evita el movimiento en respuesta a la estimulación operatoria. Para los anestésicos inhalados, la potencia anestésica se mide en *unidades MAC*, con 1 MAC definido como la concentración alveolar mínima que evita el movimiento en reacción a la estimulación quirúrgica en 50% de los sujetos. Las fortalezas de la MAC como medida son los siguientes:

- Las concentraciones alveolares pueden monitorizarse continuamente midiendo la concentración del anestésico en la fase televentilatoria utilizando espectroscopia infrarroja o espectrometría de masa.
- MAC proporciona una correlación directa de la concentración libre de anestésicos en su(s) sitio(s) de acción en el CNS.
- MAC es criterio de valoración sencillo que mide un objetivo clínico importante.

Hay otros criterios de valoración, distintos a la inmovilización, que pueden ser usados para medir la potencia anestésica. Por ejemplo, la capacidad de responder a las preguntas verbales ($MAC_{despierto}$) y la capacidad de formar recuerdos han sido correlacionadas con la concentración anestésica alveolar. La respuesta verbal y la formación de memoria se suprimen en una fracción de MAC. La relación de concentraciones anestésicas requeridas para producir amnesia e inmovilidad varían significativamente entre diferentes agentes anestésicos inhalados.

En general, la potencia de los agentes intravenosos se define como la libre concentración plasmática (en equilibrio) que produce una pérdida de respuesta a la incisión quirúrgica (u otros criterios de valoración) en 50% de los sujetos.

Mecanismos de la anestesia

Los mecanismos moleculares y celulares por los cuales los anestésicos generales producen sus efectos han seguido siendo uno de los grandes misterios de la farmacología. La teoría unitaria prevaleciente es que la anestesia es producida por alteración de las propiedades físicas de las membranas celulares. Este pensamiento se basaba en gran medida en la observación de que la potencia anestésica de un gas guardaba relación con su solubilidad en aceite de oliva. Esta correlación se refiere a la regla de Meyer-Overton. Excepciones claras a la regla de Meyer-Overton (Franks, 2006) sugiere un objetivo proteico que puede tenerse en cuenta para el efecto anestésico. La evidencia creciente apoya la hipótesis que diferentes agentes anestésicos producen componentes específicos de la anestesia mediante acciones a diferentes objetivos moleculares. Dadas estas ideas, la teoría unitaria de la anestesia ha sido descartada en gran parte.

Mecanismos moleculares de anestesia general

La mayoría de los anestésicos generales intravenosos actúa predominantemente a través de receptores $GABA_A$ y quizás a través de algunas interacciones con otros canales iónicos unidos a ligandos tales como receptores

NMDA y canales de K^+ de dos poros. Los canales de cloruro bloqueados por el receptor inhibidor de $GABA_A$ (véanse figuras 14-5 y 14-11) son sensibles a una amplia variedad de anestésicos, incluidos los agentes inhalantes halogenados, muchos agentes intravenosos (propofol, barbitúricos y etomidato) y neuroesteroides. En concentraciones clínicas los anestésicos generales aumentan la sensibilidad del receptor $GABA_A$ a GABA, mejorando así la neurotransmisión inhibitoria y deprimiendo la actividad del sistema nervioso. La acción de los anestésicos en el receptor $GABA_A$ probablemente esté mediado por la unión de los anestésicos en sitios específicos de la proteína del receptor GABA (pero no compiten con GABA por su sitio de unión). La capacidad de propofol y del etomidato para inhibir la respuesta a estímulos nocivos está mediada por un sitio específico en la subunidad β_3 del receptor $GABA_A$, los efectos sedantes de estos anestésicos están mediados por la subunidad β_2.

Relacionados estructuralmente con los receptores de $GABA_A$ hay otros canales de iones unidos a ligandos, incluidos los *receptores de glicina* y *receptores nicotínicos ACh* neuronales (véase figura 14-5). Los canales de Cl^- unidos a glicina (receptores de glicina) pueden jugar un papel en la inhibición mediadora por anestésicos de las respuestas a los estímulos nocivos. Los anestésicos inhalados mejoran la capacidad de la glicina para activar los receptores de glicina, que desempeña un papel importante en la neurotransmisión inhibitoria en la médula espinal y el tronco encefálico. El propofol, los neuroesteroides y los barbitúricos también potencian las corrientes activadas por glicina, mientras que el etomidato y la ketamina no lo hacen. Las concentraciones subanestésicas de los anestésicos inhalados inhiben algunas clases de receptores nicotínicos neuronales ACh, que parecen mediar en otros componentes de la anestesia como la analgesia o la amnesia.

La ketamina, el óxido nitroso, el ciclopropano y el xenón son los únicos anestésicos que no tienen efectos significativos sobre los receptores $GABA_A$ o de glicina. Estos agentes inhiben un tipo diferente de canal iónico activado por ligando, el receptor de NMDA (véanse figura 14-12 y tabla 14-2). Los receptores NMDA son canales de cationes activados por glutamato que son algo selectivos por el Ca^{2+} y están involucrados en la modulación a largo plazo de las respuestas sinápticas (potenciación a largo plazo) y la neurotoxicidad mediada por glutamato.

Los anestésicos inhalados halogenados activan algunos miembros de una clase de canales de K^+ conocidos como canales de dominio de dos poros; otros miembros de la familia del canal de dominio de dos poros se activan mediante xenón, N_2O y ciclopropano. Estos canales se encuentran en los sitios presinápticos y postsinápticos. Los canales postsinápticos pueden ser el sitio molecular a través del cual estos agentes hiperpolarizan las neuronas.

Mecanismos celulares de la anestesia

Los anestésicos generales producen dos efectos fisiológicos importantes a nivel celular:

1. Los anestésicos por inhalación pueden hiperpolarizar las neuronas. La hiperpolarización de las neuronas puede afectar la actividad del marcapasos y circuitos generadores de patrones.
2. Tanto los anestésicos inhalados como los intravenosos tienen efectos sustanciales en la transmisión sináptica y efectos mucho más pequeños sobre la generación o propagación del potencial de acción.

Los anestésicos inhalados inhiben las sinapsis excitatorias y activan la sinapsis inhibitoria en diversas preparaciones. Los anestésicos inhalados inhiben la liberación de neurotransmisores. Los anestésicos por inhalación también pueden actuar postsinápticamente, alterando la respuesta a la liberación del neurotransmisor. Estas acciones se cree que se deben a interacciones específicas de los agentes anestésicos con receptores neurotransmisores.

Los anestésicos intravenosos producen un rango más estrecho de efectos fisiológicos. Sus acciones predominantes están en la sinapsis, donde tienen efectos profundos y relativamente específicos en la respuesta postsináptica al neurotransmisor liberado. La mayoría de los agentes intravenosos actúan predominantemente mediante la mejoría de la neurotransmisión inhibitoria, mientras que la ketamina inhibe predominantemente la neurotransmisión excitatoria a nivel de la sinapsis glutamatérgica.

Sitios anatómicos de acción anestésica

En principio, los anestésicos generales podrían interrumpir la función del sistema nervioso en innumerables niveles, incluidas las neuronas sensitivas periféricas, la médula espinal, el tallo cerebral y la corteza cerebral. La mayoría de los anestésicos causan, con algunas excepciones, una reducción global en CMR y en CBF. Una característica constante de la anestesia general es una supresión del metabolismo en el tálamo (Alkire *et al.*, 2008), que sirve como un transmisor importante por el cual la información sensorial de la periferia asciende a la corteza. La supresión de la actividad talámica puede servir como un interruptor entre los estados despierto y anestesiado (Franks, 2008). La anestesia general también suprime la actividad en regiones específicas de la corteza, incluida la corteza mesial parietal, la corteza cingulada posterior, precúneo y la corteza parietal inferior.

Las similitudes entre el sueño natural y el estado anestesiado sugieren que los anestésicos también pueden modular la ruta endógena de regulación del sueño, que incluyen VLPO y núcleos tuberomamilares. El VLPO proyecta fibras GABAérgicas inhibidoras hacia los núcleos ascendentes del despertar, que a su vez se proyectan hacia la corteza, el cerebro anterior y las áreas subcorticales; liberan histamina, 5HT, orexina, NE y ACh; y median en la vigilia. Los agentes intravenosos e inhalados con receptores GABA pueden aumentar los efectos inhibidores de VLPO, suprimiendo así la conciencia.

La dexmedetomidina, un agonista adrenérgico α_2, también aumenta la inhibición mediada por VLPO al inhibir el efecto de las neuronas del *locus coeruleus* en VLPO. Por último, tanto los anestésicos intravenosos e inhalados deprimen la neurotransmisión del hipocampo, un sitio probable para sus efectos amnésicos.

Anestésicos parenterales

Los anestésicos parenterales son los fármacos más utilizados para la inducción de la anestesia de los adultos. Su lipofilia, junto con la perfusión relativamente alta del cerebro y la médula espinal, da como resultado un inicio rápido y una corta duración después de una única dosis en bolo. Estos fármacos finalmente se acumulan en el tejido graso. Cada uno de estos anestésicos tiene sus propias propiedades únicas y efectos secundarios (tablas 21-1 y 21-2). El propofol es ventajoso para procedimientos en los que es deseable un retorno rápido a un estado mental preoperatorio. El etomidato generalmente se reserva para pacientes con riesgo de hipotensión o isquemia miocárdica. La ketamina es más adecuada para pacientes con asma o niños siguiendo procedimientos cortos y dolorosos. El tiopental tiene un largo historial de seguridad; sin embargo, su uso clínico es actualmente limitado por su disponibilidad.

Principios farmacocinéticos

Los anestésicos por vía parenteral son compuestos pequeños, hidrófobos, aromáticos o heterocíclicos sustituidos (figura 21-1). La hidrofobicidad es el factor clave que rige su farmacocinética. Después de una sola inyección intravenosa directa, estos fármacos se dividen preferentemente en los tejidos altamente irrigados y lipofílicos del cerebro y la médula espinal, donde producen anestesia dentro de un único tiempo de circulación. Posteriormente, los niveles en sangre disminuyen rápidamente, lo que ocasiona la redistribución del fármaco del CNS hacia la sangre. Luego, el anestésico se difunde en los tejidos menos irrigados, como los músculos y las vísceras, y a un ritmo más lento en el tejido adiposo que es menos irrigado pero muy hidrófobo. La terminación de la anestesia después de suministrar un bolo de anestésicos parenterales se debe más bien a la redistribución fuera del CNS que a su metabolismo (véase figura 2-4).

Después de la redistribución los niveles sanguíneos anestésicos disminuyen de acuerdo a una interacción compleja entre la tasa metabólica y la cantidad y la lipofilia del medicamento almacenado en los compartimentos periféricos. Por tanto, las vidas medias de los anestésicos parenterales son "sensibles al contexto", y el grado en que la $t_{½}$ depende del contexto varía mucho de un fármaco a otro, como podría anticiparse por las diferencias en sus hidrofobicidades y aclaramientos metabólicos (véanse figuras 21-2 y tabla 21-1). Por ejemplo, después de una sola carga rápida de tiopental, los pacientes generalmente salen de la anestesia en 10 minutos; sin embargo, un paciente puede necesitar más de un día para despertar de una infusión prolongada de tiopental. La mayoría de la variabilidad individual en la sensibilidad a los anestésicos parenterales puede explicarse por factores farmacocinéticos. Por ejemplo, en pacientes con gasto cardiaco más bajo, la perfusión relativa del cerebro y la fracción de dosis anestésica administrada al cerebro son más altos; por tanto, los pacientes con choque séptico o con cardiomiopatía generalmente requieren dosis más bajas de anestésicos parenterales. Los ancianos también requieran dosis más pequeñas de anestésicos parenterales principalmente debido al volumen de distribución inicial menor.

Agentes parenterales específicos

Propofol, fospropofol

El propofol es el anestésico parenteral más comúnmente utilizado en Estados Unidos. El fospropofol es un profármaco que se convierte en pro-

TABLA 21-1 Propiedades farmacológicas de los anestésicos parenterales

MEDICAMENTOS	DOSIS DE INDUCCIÓN IV (mg/kg)	NIVEL HIPNÓTICO MÍNIMO (μg/mL)	DURACIÓN DOSIS DE INDUCCIÓN (min)	$t_{1/2}\beta$ (h)	*CL* (mL/min/kg)	UNIÓN A PROTEÍNA (%)	V_{SS} (L/kg)
Propofol	1.5-2.5	1.1	4-8	1.8	30	98	2.3
Etomidato	0.2-0.4	0.3	4-8	2.9	17.9	76	2.5
Ketamina	1.0-4.5	1	5-10	2.5	19.1	27	3.1
Tiopental	3-5	15.6	5-8	12.1	3.4	85	2.3
Metohexital	1.0-1.5	10	4-7	3.9	10.9	85	2.2

pofol *in vivo*. Las propiedades farmacológicas clínicas del propofol se resumen en la tabla 21-1.

El ingrediente activo en propofol, 2,6-diisopropifenol, es un aceite en temperatura ambiente e insoluble en soluciones acuosas. El propofol es formulado para administración intravenosa como una emulsión al 1% (10 mg/mL) en 10% de aceite de soya, 2.25% de glicerol y 1.2% de fosfátido purificado de huevo. En Estados Unidos, se agrega EDTA disódico (0.05 mg/mL) o metabisulfito sódico (0.25 mg/mL) para inhibir el crecimiento bacteriano. El propofol debe administrarse en las primeras 4 horas de su retiro del envase estéril; el medicamento no utilizado debe ser desechado. La formulación en forma de emulsión de lípidos de propofol está asociada con dolor significativo al inyectarse e hiperlipidemia.

Una nueva formulación acuosa de propofol, fospropofol, que no está asociado con estos efectos adversos, está disponible para su uso en sedación en pacientes sometidos a procedimientos de diagnóstico (Fechner *et al.*, 2008). El fospropofol, que a su vez es inactivo, es un profármaco de éster de fosfato de propofol que es hidrolizado por las fosfatasas alcalinas endoteliales para producir propofol, fosfato y formaldehído. El formaldehído se convierte rápidamente en ácido fórmico, que luego es metabolizado por tetrahidrofolato deshidrogenasa hasta formar CO_2 y agua.

Uso clínico y ADME. La dosis de inducción de propofol en un adulto sano es de 2-2.5 mg/kg. Las dosis deben reducirse en los ancianos y en la presencia de otros sedantes y aumentarse en los niños pequeños. Debido a que su eliminación razonablemente corta de su $t_{1/2}$, el propofol a menudo se usa para mantenimiento de la anestesia y la inducción. Para procedimientos cortos, son eficaces dosis pequeñas (10-50% de la dosis de inducción) cada 5 minutos o según sea necesario. Una infusión de propofol produce un nivel de fármaco más estable (100-300 μg/kg/min) y es más adecuado para el mantenimiento a largo plazo de la anestesia. Las dosis sedantes de propofol son 20-50% de las requeridas para la anestesia general.

El propofol tiene una $t_{1/2}$ sensible al contexto de aproximadamente 10 minutos con una solución que dura 3 horas y aproximadamente 30 minutos para infusiones que duran hasta 8 horas (véase figura 21-2).La duración de acción más breve del propofol después del goteo puede explicarse por su eliminación muy alta, junto con la lenta difusión de la droga periférica al compartimento central. El propofol se metaboliza en el hígado por conjugación a sulfato y glucurónido a metabolitos menos activos que son excretados renalmente. El propofol tiene un alto contenido de proteínas y su farmacocinética, como la de los barbitúricos, puede verse afectada por las condiciones que alteran los niveles de proteína sérica. La eliminación de propofol se reduce en los ancianos. En recién nacidos, la eliminación de propofol también es reducida. Por el contrario, en niños pequeños, una eliminación más rápida en combinación con un volumen central mayor puede necesitar dosis mayores de propofol para la inducción y mantenimiento de la anestesia.

El fospropofol produce sedación dependiente de la dosis y se puede administrar en individuos sanos de 2-8 mg/kg por vía intravenosa (administrado como un bolo o por una infusión corta durante 5-10 min). La dosis óptima para la sedación es de aproximadamente 6.5 mg/kg. Esto resulta en una pérdida de la conciencia en unos 10 min. La duración del efecto sedante es aproximadamente 45 minutos.

Efectos secundarios

Sistema nervioso. La sedación y las acciones hipnóticas del propofol son mediadas por su acción sobre los receptores $GABA_A$; el agonismo en estos receptores da como resultado un aumento de conducción de cloruro e hiperpolarización de las neuronas. El propofol aplana el EEG y, en dosis suficientes, puede producir patrones de paroxismo —supresión en el trazo del EEG. El propofol disminuye el $CMRo_2$, CBF, y las presiones intracraneales e intraoculares en la misma medida que el tiopental. El propofol puede usarse en pacientes con riesgo de isquemia cerebral; sin embargo, no se han realizado estudios en seres humanos para determinar su eficacia como un neuroprotector.

Sistema cardiovascular. El propofol, según la dosis que se administre, produce una disminución de la presión arterial significativamente mayor a lo que se logra al administrar el tiopental. La caída en la presión sanguínea se puede explicar tanto por la vasodilatación como por la leve depresión de la contractilidad miocárdica. El propofol aparece para atenuar el reflejo del barorreceptor y reducir la actividad del nervio simpático. El propofol se debe usar con precaución en pacientes con riesgo o con intolerancia a la disminución de la presión sanguínea.

Sistema respiratorio. El propofol produce un grado levemente mayor de depresión respiratoria que el tiopental. Los pacientes que reciben propofol deben ser monitorizados para asegurar una oxigenación y ventilación adecuadas. El propofol parece ser menos propenso que los barbitúricos a provocar broncoespasmo y puede ser el agente de inducción de elección en pacientes con asma. Las propiedades broncodilatadoras del propofol pueden atenuarse mediante el conservante metabisulfito en algunas formulaciones de propofol.

Otros efectos secundarios. El propofol tiene una acción antiemética significativa. El propofol provoca dolor en la inyección que se puede reducir con lidocaína y el uso de las venas más grandes del brazo y las antecubitales. Una complicación rara, pero potencialmente fatal, PRIS, se ha informado principalmente en dosis más altas y prolongadas de infusiones de propofol en pacientes jóvenes o con lesiones craneales (Kam y

TABLA 21-2 Algunos efectos farmacológicos de los anestésicos parenterales[a]

MEDICAMENTOS	CBF	$CMRo_2$	ICP	MAP	HR	CO	RR	$\dot{V}_E$
Propofol	−−−	−−−	−−−	−−	+	−	−−	−−−
Etomidato	−−−	−−−	−−−	0	0	0	−	−
Ketamina	++	0	++	+	++	+	0	0
Tiopental	−−−	−−−	−−−	−	+	−	−	−−

[a] Efectos típicos de una sola dosis de inducción en humanos; véase texto para referencias. La escala cualitativa de - - - a +++ significa disminución o aumento leve, moderado o intenso, respectivamente; 0 indica que no hay cambios significativos.

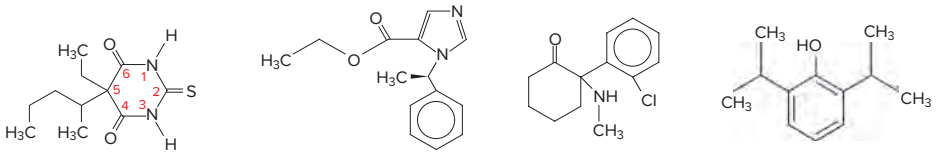


Figura 21-1 *Estructuras de algunos anestésicos parenterales.*

Cardone, 2007). El PRIS se caracteriza por acidosis metabólica, hiperlipidemia, rabdomiólisis y agrandamiento del hígado.

Etomidato

El etomidato es un imidazol sustituido que se suministra como el isómero d activo. El etomidato es poco soluble en agua y está formulado en solución de 2 mg/mL en 35% de propilenglicol. A diferencia del tiopental, el etomidato no induce la precipitación de bloqueadores neuromusculares u otros medicamentos administrados con frecuencia durante la inducción anestésica.

Uso clínico y ADME. El etomidato se usa principalmente para inducción anestésica de pacientes en riesgo de hipotensión. La dosis de inducción de etomidato (véase tabla 21-1) se acompaña de una alta incidencia de dolor al inyectarse y de movimientos mioclónicos. La lidocaína reduce efectivamente el dolor de la inyección, mientras que los movimientos mioclónicos se pueden reducir mediante la premedicación con benzodiacepinas u opiáceos. El etomidato es farmacocinéticamente adecuado por infusión no aprobada para mantenimiento anestésico (10 µg/kg/min) o sedación (5 µg/kg/min); sin embargo, no se recomiendan las infusiones a largo plazo debido a los efectos secundarios.

Una dosis de inducción de etomidato tiene un inicio rápido; la redistribución limita la duración de la acción. El metabolismo ocurre en el hígado, principalmente a compuestos inactivos. La eliminación es renal (78%) y biliar (22%). Comparado con el tiopental, la duración de la acción de etomidato aumenta menos con dosis repetidas (véase figura 21-2).

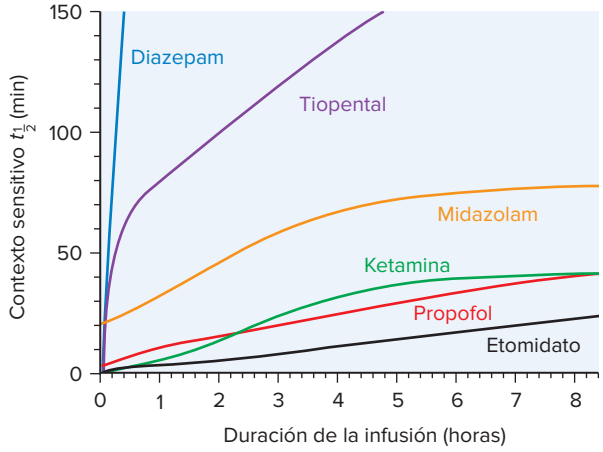


Figura 21-2 ***Vida media sensible al contexto de los anestésicos generales.*** La duración de acción de dosis intravenosas únicas de medicamentos anestésicos/hipnóticos es similarmente corta para todos y está determinada por la redistribución de los medicamentos fuera de sus sitios activos (véase figura 2-4). Sin embargo, después de infusiones prolongadas, la vida media del medicamento y duraciones de acción dependen de una interacción compleja entre su tasa de redistribución, la cantidad de medicamento acumulado en la grasa, y su tasa metabólica. Este fenómeno ha sido denominado *vida media sensible al contexto*; es decir, la vida media de un medicamento se puede estimar sólo si uno sabe el contexto de la dosis total y sobre qué periodo de tiempo se ha dado. Note que etomidato, propofol y ketamina aumentan sólo modestamente con infusiones prolongadas; otros (p. ej., diazepam y tiopental) aumentan drásticamente. (Reproducido con permiso de Reves JG, Glass PSA, Lubarsky DA, y col. Anestésicos intravenosos. En: Miller RD, ***et al***. (eds.). *Anestesia de Miller*. 7a. ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2010. p. 718. Copyright ©Elsevier.

Efectos secundarios

Sistema nervioso. El etomidato produce hipnosis y no tiene efectos analgésicos. Los efectos del etomidato en CBF, el metabolismo y las presiones intracraneal e intraoculares son similares a las del tiopental (sin reducir la presión arterial media). El etomidato acelera la actividad EEG en los focos epileptógenos y se ha asociado con convulsiones.

Sistema cardiovascular. La estabilidad cardiovascular después de la inducción es una gran ventaja del etomidato sobre el propofol o los barbitúricos. Las dosis de inducción del etomidato generalmente producen un pequeño aumento en la frecuencia cardiaca y poco o ninguna reducción en la presión arterial o el gasto cardiaco. El etomidato tiene poco efecto sobre la perfusión coronaria mientras reduce el consumo miocárdico de O_2.

Efectos respiratorios y otros efectos secundarios. El grado de depresión respiratoria debido al etomidato parece ser menor que el debido al tiopental. Al igual que el metohexital, el etomidato puede inducir a veces hipo; pero no estimula significativamente la liberación de histamina. El etomidato ha sido asociado con náuseas y vómitos. El fármaco también inhibe la acción de las enzimas biosintéticas de las suprarrenales requeridas para la producción de cortisol y algunos otros esteroides. Aunque el perfil hemodinámico del etomidato puede ser ventajoso, los efectos negativos potenciales sobre la síntesis de esteroides elevan la preocupación acerca de su uso en trauma y pacientes críticamente enfermos (Van den Heuvel *et al.*, 2013) y obviamente el uso del etomidato para infusión a largo plazo. Un análogo de muy corta acción y rápidamente metabolizado, es el metoxicarbonil-etomidato, que conserva las propiedades farmacológicas favorables del etomidato pero no produce supresión adrenocortical después de la administración intravenosa en bolo (Cotton y Claing, 2009).

Ketamina

La ketamina es una arilciclohexilamina, congénere de la fenciclidina. La ketamina se suministra como una mezcla de isómeros R+ y S– aunque los isómeros S son más potentes y tienen menos efectos secundarios. Aunque más lipófilico que el tiopental, la ketamina es soluble en agua.

Uso clínico y ADME. La ketamina es útil para anestesiar a los pacientes en riesgo de hipotensión y broncoespasmo y para ciertos procedimientos pediátricos. Sin embargo, los efectos secundarios significativos limitan su uso rutinario. La ketamina rápidamente produce un estado hipnótico bastante distinto al de otros anestésicos. Los pacientes tienen una analgesia intensa, falta de respuesta a órdenes y tienen amnesia, pero pueden tener los ojos abiertos, mover las extremidades involuntariamente y respirar espontáneamente. Este estado cataléptico se ha denominado anestesia disociativa. Se ha demostrado que la administración de ketamina reduce el desarrollo de tolerancia al uso de opiáceos por tiempo prolongado. La ketamina generalmente se administra por vía intravenosa pero también es eficaz por vía intramuscular, oral y rectal. La ketamina no provoca dolor al momento de la inyección o un comportamiento excitador verdadero como se describe para el metohexital, pero los movimientos involuntarios producidos por la ketamina pueden confundirse con la excitación anestésica. Bajas dosis de ketamina tienen un uso potencial en la depresión (Rasmussen *et al.*, 2013).

El comienzo y la duración de una dosis de inducción de ketamina están determinados por los mismos mecanismos de distribución y redistribución operantes para todos los otros anestésicos parenterales. La ketamina se metaboliza a norketamina por los CYP hepáticos (principalmente por 3A4, menos por 2B6 y 2D9). La norketamina, con ~20% de la actividad de la ketamina, se hidroxila y se excreta en la orina y la bilis. El gran volumen de distribución de ketamina y su rápida eliminación lo hacen adecuado para la infusión continua (véanse tabla 21-1 y figura 21-2).

Efectos secundarios

Sistema nervioso. La ketamina tiene actividad simpaticomimética indirecta y produce distintos efectos conductuales. El estado cataléptico inducido por la ketamina se acompaña de nistagmo con dilatación pupilar,

salivación, lagrimeo y movimientos espontáneos de las extremidades con un incremento del tono muscular. Los pacientes son amnésicos e insensibles a los estímulos dolorosos. La ketamina produce una analgesia profunda, una clara ventaja sobre otros anestésicos parenterales. A diferencia de otros anestésicos parenterales, la ketamina aumenta el flujo sanguíneo cerebral (CBF) y la presión intracraneal (ICP) con una alteración mínima del metabolismo cerebral. Los efectos de la ketamina en CBF pueden ser atenuados fácilmente por la administración simultánea de agentes hipnóticos sedantes.

El delirio al despertar, caracterizado por alucinaciones, sueños vívidos y delirios, es una complicación frecuente de la ketamina que puede ocasionar un gran malestar en los pacientes y puede complicar el tratamiento posoperatorio. Las benzodiacepinas reducen la incidencia del delirio al despertar de la anestesia.

Sistema cardiovascular. A diferencia de otros anestésicos, la dosis de inducción de ketamina aumenta la presión sanguínea, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. Los efectos cardiovasculares son indirectos y probablemente estén mediados por inhibición de la recaptación de catecolaminas tanto central como periférica. La ketamina tiene actividad inotrópica y vasodilatadora negativa directa, pero estos efectos son generalmente contrarrestados por la acción simpaticomimética indirecta. Por tanto, la ketamina es un fármaco útil, junto con el etomidato, para pacientes en riesgo de hipotensión durante la anestesia. Aunque no es arritmogénica, la ketamina aumenta el consumo de O_2 del miocardio y no es un fármaco ideal para los pacientes con riesgo de isquemia miocárdica.

Sistema respiratorio. Los efectos de la ketamina en el aparato respiratorio son quizás la mejor indicación para su uso. Las dosis de inducción de ketamina produce una disminución leve y transitoria en la ventilación por minuto, pero la depresión respiratoria es menos intensa que con otros anestésicos parenterales. La ketamina es un potente broncodilatador y es particularmente adecuado para anestesiar a pacientes con alto riesgo de broncoespasmo.

Barbitúricos

Los barbitúricos son derivados del ácido barbitúrico con un oxígeno o un azufre en la posición 2 (véanse figura 21-1 y capítulos 17 y 19). Los tres barbitúricos más comúnmente utilizados en anestesia clínica son el *tiopental* sódico (no comercializado actualmente en Estados Unidos), *tiamilal* (actualmente con licencia en Estados Unidos sólo para uso veterinario) y *metohexital*. El tiopental sódico fue usado con más frecuencia para inducir anestesia.

Los barbitúricos se comercializan como mezclas racémicas a pesar de la enantioselectividad en su potencia anestésica. Los barbitúricos están formulados como sales sódicas con 6% de carbonato de sodio y reconstituidos en agua o solución salina isotónica para producir soluciones alcalinas, 10 < pH <11. *La mezcla de barbitúricos con medicamentos en soluciones ácidas durante la inducción anestésica puede ocasionar la precipitación de los barbitúricos como ácido libre; por tanto, en la práctica estándar es recomendable retrasar la administración de otros medicamentos hasta que el barbitúrico se haya eliminado en el catéter intravenoso*.

Las propiedades farmacológicas y otros usos terapéuticos de los barbitúricos se presentan en el capítulo 19. En la tabla 19-3 se enumeran los barbitúricos comunes con sus propiedades farmacológicas clínicas.

Uso clínico y ADME. La dosis intravenosa recomendada para barbitúricos parenterales en los adultos jóvenes saludables está disponible en la tabla 21-1. La disponibilidad del tiopental es actualmente limitada por la falta de una licencia de la FDA del producto y la prohibición de su importación debido a su controversia sobre su administración en la pena de muerte por inyección letal.

El mecanismo principal que limita la duración de la anestesia después de dosis únicas es la redistribución de estos fármacos hidrofóbicos desde el cerebro a otros tejidos. Sin embargo, después de múltiples dosis o infusiones, la duración de la acción de los barbitúricos varía considerablemente de acuerdo con su depuración. Véase tabla 21-1 para parámetros farmacocinéticos.

El metohexital difiere de los otros dos barbitúricos intravenosos en su eliminación mucho más rápida; por tanto, se acumula menos durante infusiones prolongadas. Debido a su lenta eliminación y grandes volúmenes de distribución, las infusiones prolongadas o dosis muy grandes de tiopental y tiamilal pueden producir inconsciencia que dura varios días. Los tres barbitúricos son principalmente eliminados por el metabolismo hepático y la subsiguiente excreción renal de metabolitos inactivos; una pequeña fracción de tiopental sufre desulfuración para generar el pentobarbital, un hipnótico de acción más prolongada. La enfermedad hepática u otras afecciones que reducen la concentración sérica de proteína aumentan la concentración libre inicial y el efecto hipnótico de una dosis de inducción.

Efectos secundarios

Sistema nervioso. Los barbitúricos aplanan el EEG y pueden producir patrones EEG de paroxismo supresión. Reducen el CMR, medido por $CMRo_2$, en una manera dependiente de la dosis. Como resultado de la disminución en el $CMRo_2$, el CBF y la ICP se reducen de manera similar. Presumiblemente, su actividad depresora del CNS contribuye a sus efectos anticonvulsivos (véase capítulo 17). El metohexital puede aumentar la actividad ictal y se han descrito en pacientes que han recibido dosis suficientes para producir supresión de paroxismo en el EEG, propiedades que hacen que el metohexital sea una buena opción para la anestesia en pacientes sometidos a terapia electroconvulsiva.

Sistema cardiovascular. Los barbitúricos anestésicos producen disminuciones de la presión arterial dependientes de la dosis. El efecto se debe principalmente a la vasodilatación, particularmente la venodilatación, y en la disminución del grado de contractilidad cardiaca. Típicamente, la frecuencia cardiaca aumenta como respuesta compensatoria a una presión arterial más baja, mientras que los barbitúricos también rompen el reflejo barorreceptor. El tiopental mantiene la proporción de suministro de O_2 del miocardio a demanda en pacientes con enfermedad arterial coronaria dentro de un rango de presión arterial normal. La hipotensión puede ser grave en pacientes con deterioro de la capacidad para compensar la venodilatación, tales como aquellos con hipovolemia, miocardiopatía, enfermedad valvular cardiaca, enfermedad de la arteria coronaria, taponamiento cardiaco, o betabloqueadores adrenérgicos. No se ha demostrado que ninguno de los barbitúricos sea arritmogénico.

Sistema respiratorio. Los barbitúricos son depresores respiratorios. Las dosis de inducción del tiopental disminuyen la ventilación por minuto y el volumen de ventilación pulmonar, con una disminución más pequeña e inconsistente en la frecuencia respiratoria. Las respuestas reflejas a la hipercapnia y a la hipoxia se ven disminuidas por los barbitúricos anestésicos; a dosis más altas o en presencia de otros depresores respiratorios como los opiáceos, puede producirse apnea. En comparación con el propofol, los barbitúricos producen una mayor incidencia de sibilancias en los asmáticos, que se atribuyen a la liberación de histamina de los mastocitos durante la inducción de la anestesia.

Otros efectos secundarios. La administración a corto plazo de barbitúricos no tiene un efecto clínicamente significativo en los sistemas hepático, renal o endocrino. Las verdaderas alergias a los barbitúricos son raras; sin embargo, ocasionalmente se observa liberación directa de histamina inducida por fármacos. Como los barbitúricos pueden inducir ataques fatales de porfiria, están contraindicados en pacientes con porfiria aguda intermitente. El metohexital puede producir dolor durante la inyección en mayor grado que el tiopental. La inyección intraarterial inadvertida de tiobarbituratos puede inducir una reacción inflamatoria y potencialmente necrótica grave que puede amenazar la supervivencia de las extremidades. El metohexital, y en menor grado otros barbitúricos, pueden producir síntomas excitadores en la inducción, tales como tos, hipo, temblores musculares, espasmos, e hipertonías.

Anestésicos inhalados

Una amplia variedad de gases y líquidos volátiles puede producir anestesia. Las estructuras de los anestésicos inhalados usados actualmente se muestran en la figura 21-3. Los anestésicos inhalados tienen índices terapéuticos (LD_{50}/DE_{50}) que varían de 2 a 4, lo que los convierte en uno de los medicamentos más peligrosos en el uso clínico. La toxicidad de estos medicamentos está en gran parte en función de sus efectos secundarios, y cada uno de los anestésicos inhalados tiene un perfil único de efectos secundarios. Por tanto, la selección de un anestésico inhalado a menudo se basa en el equilibrio de la fisiopatología del paciente con el perfil de efecto secundario del fármaco.

En la tabla 21-3 se enumeran ampliamente las propiedades físicas y muy variables de los agentes inhalados de uso clínico. Idealmente, un agente inhalatorio produciría una rápida inducción de la anestesia y una rápida recuperación posterior a su interrupción.

Principios farmacocinéticos

Los agentes para inhalar se comportan como gases más que como líquidos y por tanto requieren diferentes conceptos farmacocinéticos para ser utilizados en el análisis de su absorción y distribución. Los anestésicos por inhalación se distribuyen entre los tejidos (o entre la sangre y gas) de modo que se alcanza el equilibrio cuando el gas anestésico es igual en los dos tejidos. Cuando una persona ha inspirado un anestésico por inhalación durante mucho tiempo, todos los tejidos se equilibran con el anestésico, la presión parcial del anestésico en todos los tejidos se igualará a la presión del gas inspirado. Si bien la presión parcial del anestésico puede ser igual en todos los tejidos, la concentración de anestésico en cada teji-

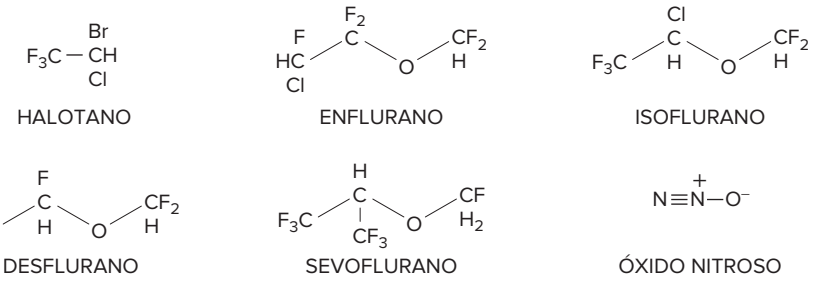


Figura 21-3 *Estructuras de los anestésicos generales inhalados.* Tenga en cuenta que todos los agentes anestésicos generales inhalados, excepto el óxido nitroso y el halotano, son éteres, y ese flúor reemplaza al cloro en el desarrollo de los agentes halogenados. Todas las diferencias estructurales están asociadas con diferencias importantes en las propiedades farmacológicas.

do será diferente. De hecho, los coeficientes de partición anestésica se definen como la relación de la concentración anestésica en dos tejidos cuando las presiones parciales de los anestésicos son iguales en los dos tejidos. Sangre/gas, cerebro/sangre y grasa/sangre, los coeficientes de partición para los diversos agentes inhalados se enumeran en la tabla 21-3. Estos coeficientes de partición demuestran que los anestésicos inhalados son más solubles en algunos tejidos (p. ej., grasa) que en otros (p. ej., sangre). En la práctica clínica, el equilibrio se logra cuando la presión parcial en el gas inspirado es igual a la presión parcial del volumen de ventilación pulmonar del gas (alveolar). Para los agentes inhalados que no son muy solubles en sangre o cualquier otro tejido, el equilibrio se logra rápidamente, como se ilustra para el óxido nitroso en la figura 21-4. Si un agente es más soluble en un tejido como la grasa, el equilibrio puede tomar muchas horas para alcanzarse. Esto ocurre porque la grasa representa un gran depósito anestésico que se llenará lentamente debido al modesto flujo de sangre a la grasa. La anestesia se produce cuando la presión parcial anestésica en el cerebro es igual o mayor que MAC. Debido a que el cerebro está bien perfundido, la presión parcial anestésica en el cerebro se vuelve igual a la presión parcial en el gas alveolar (y en sangre) en el transcurso de varios minutos. Por tanto, la anestesia se logra después que se alcanza la presión parcial alveolar MAC.

La eliminación de los anestésicos inhalados es en gran medida un proceso inverso a la absorción. Para los agentes inhalados con alta solubilidad en sangre y tejido, la recuperación estará en función de la duración de la administración anestésica. Esto ocurre debido a las cantidades acumuladas del anestésico en el reservorio como la grasa que impedirán que la presión parcial en la sangre (y por tanto alveolar) se reduzca rápidamente. Los pacientes estarán excitados cuando se alcance la presión parcial alveolar $MAC_{despierto}$, a una presión parcial algo menor que MAC (véase tabla 21-3).

Agentes inhalados específicos

Isoflurano

El isoflurano es un líquido volátil a temperatura ambiente y no es inflamable ni explosivo en mezcla de aire o de O_2. El isoflurano es un producto comúnmente utilizado como anestésico inhalado en todo el mundo.

Uso clínico y ADME. El isoflurano se usa generalmente para el mantenimiento de la anestesia después de la inducción con otros agentes debido a su fuerte olor. La inducción de la anestesia se puede lograr en menos de 10 minutos con una concentración de isoflurano del 1.5-3%; en O_2 inhalado esta concentración se reduce de 1-2% (~1-2 MAC) para el mantenimiento de la anestesia. El uso de agentes adjuntos como opiáceos u óxido nitroso reducen la concentración de isoflurano requerida para anestesia quirúrgica.

El isoflurano tiene un coeficiente de partición sangre/gas sustancialmente más bajo que el del enflurano. Por tanto, la inducción con isoflurano y la recuperación de isoflurano son relativamente más rápidas. Más del 99% del isoflurano inhalado es eliminado sin cambios por los pulmones. El isoflurano no parece ser mutágeno, teratógeno o carcinógeno.

Efectos secundarios

Sistema cardiovascular. El isoflurano produce una disminución de la presión arterial dependiente de la concentración; el gasto cardiaco se conserva bien, y la hipotensión es el resultado de la disminución de la resistencia vascular sistémica. El isoflurano produce vasodilatación en la mayoría de los lechos vasculares, con efectos pronunciados en la piel y músculo, y es un potente vasodilatador coronario, que origina de manera simultánea un aumento del flujo sanguíneo coronario y una disminución del consumo de O_2 del miocardio. El isoflurano atenúa significativamente la función barorreceptora. Los pacientes anestesiados con isoflurano generalmente tienen frecuencia cardiaca ligeramente elevada como una respuesta compensatoria a la presión arterial reducida; sin embargo, los cambios rápidos en la concentración del isoflurano pueden producir tanto taquicardia transitoria como hipertensión debido a la estimulación simpática inducida por isoflurano.

Sistema respiratorio. El isoflurano produce una depresión de la ventilación dependiente de la concentración. Este medicamento es particularmente efectivo para deprimir la respuesta ventilatoria a la hipercapnia y a la hipoxia. Aunque el isoflurano es un broncodilatador, también es un irritante de la vía aérea y puede estimular reflejos durante la inducción de la anestesia, produciendo tos y laringoespasmo.

TABLA 21-3 Propiedades de los agentes anestésicos inhalados

AGENTE	MAC[a] (vol%)	$MAC_{DESPIERTO}$[b] (vol%)	PRESIÓN VAPOR mm Hg, 20 °C	COEFICIENTE DE PARTICIÓN A 37 °C			% RECUPERADO COMO METABOLITOS
				SANGRE/GAS	CEREBRO/ SANGRE (Cerebro/gas)	GRASA /SANGRE (Grasa/gas)	
Isoflurano[c]	1.05-1.28	0.4	238	1.43	2.6	45 (91)	0.17
Enflurano	1.68	0.4	175	1.91	1.4	36 (98)	2.4
Sevoflurano	1.4-3.3	0.6	157	0.63-0.69	1.7 (1.2)	48 (50)	3.5
Desflurano	5.2-9.2	2.4	669	0.424	1.3 (0.54)	27 (19)	<0.02
N_2O[c]	105	60.0	Gas	0.47	1.1	2.3	0.004
Xe	55-71	32.6	Gas	0.115	—	(1.9)	0

[a] Los valores de MAC se expresan como porcentaje en volumen, el porcentaje de la atmósfera que es anestésica. Un valor MAC mayor que 100% significa que serían requeridas las condiciones hiperbáricas.
[b] $MAC_{despierto}$ es la concentración a la cual las respuestas apropiadas a las órdenes están perdidas.
[c] EC_{50} para supresión de memoria (vol%): isoflurano, 0.24; N_2O, 52.5; valores no disponibles para otros agentes.

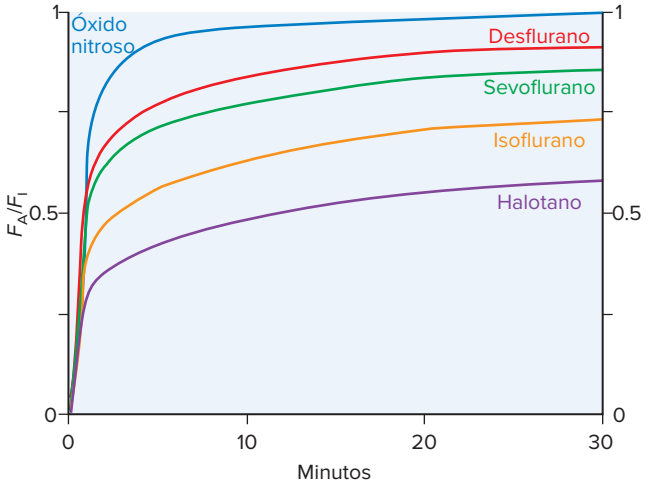


Figura 21-4 *Captación de anestésicos generales inhalados.* El aumento en la concentración anestésica alveolar F_A en relación a la concentración de F_I inspirado es más rápido con los anestésicos menos solubles (óxido nitroso y desflurano) y más lento con los anestésicos más solubles, el halotano. Todos los datos son de estudios en humanos (Reproducido con permiso de Eger II, anestésicos inhalados: absorción y distribución. En: Miller RD *et al.* (eds.). *Anestesia de Miller*. 7a. ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; **2010**. p. 540. Copyright ©Elsevier).

Sistema nervioso. El isoflurano dilata la vasculatura cerebral, produciendo un aumento del CBF (Drummond *et al.*, 1983). Existe un riesgo modesto de aumento de la ICP en pacientes con hipertensión intracraneal preexistente. El isoflurano reduce la $CMRo_2$ de una manera dependiente de la dosis.

Músculos. El isoflurano produce cierta relajación del músculo estriado por sus efectos centrales. También mejora los efectos de relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes. Al igual que otros anestésicos inhalados halogenados, el isoflurano relaja el músculo liso uterino y no se recomienda para analgesia o anestesia para el trabajo de parto y parto vaginal.

Riñón. El isoflurano reduce el flujo sanguíneo renal y la GFR, lo que resulta en un pequeño volumen de orina concentrada.

Hígado y tracto gastrointestinal. Los flujos sanguíneos esplácnicos y hepáticos se reducen con dosis crecientes de isoflurano a medida que disminuye la presión arterial sistémica. No hay informes de incidencias de toxicidad hepática.

Sevoflurano

El sevoflurano es un líquido transparente, incoloro y volátil a temperatura ambiente y debe almacenarse en botella cerrada. No es inflamable ni explosivo en mezclas de aire u O_2. Sin embargo, el sevoflurano puede sufrir una reacción exotérmica con un absorbente seco de CO_2 y producir quemaduras de las vías respiratorias o encendido espontáneo, explosión e incendio. *El sevoflurano no debe ser usado con una máquina de anestesia en la cual el absorbente de CO_2 ha sido secado por el flujo prolongado de gases a través del absorbente. La reacción del sevoflurano con absorbente de CO_2 desecado también puede producir CO, lo que puede dar como resultado graves lesiones en el paciente.*

Uso clínico y ADME. El sevoflurano es ampliamente utilizado para anestesia en pacientes ambulatorios debido a su rápida recuperación y porque no es irritante a la vía aérea. La inducción de la anestesia se logra rápidamente usando sevoflurano inhalado en concentraciones del 2-4%. El sevoflurano tiene propiedades que lo convierten en un agente de inducción ideal: olor agradable, inicio rápido y falta de irritación a la vía aérea. Por tanto, ha reemplazado al halotano (no disponible en Estados Unidos) como el agente preferido para la inducción anestésica en pacientes adultos y pediátricos.

La baja solubilidad del sevoflurano en sangre y otros tejidos proporciona una rápida inducción de anestesia y cambios rápidos en la profundidad de la misma que siguen a los cambios en la concentración entregada. Aproximadamente 5% del sevoflurano absorbido es metabolizado por el CYP2E1 hepático, siendo el producto predominante el hexafluoroisopropanol. El metabolismo hepático del sevoflurano también produce fluoruro inorgánico. La interacción de sevoflurano con sosa cáustica produce productos de descomposición que pueden ser tóxicos, tales como compuesto A, un éter de fluorometilo dependentafluoroisopropenilo (véase la discusión sobre el riñón debajo de efectos secundarios).

Efectos secundarios

Sistema cardiovascular. El sevoflurano produce disminución de la presión arterial dependiente de la concentración (debido a vasodilatación sistémica) y del gasto cardiaco. El sevoflurano no produce taquicardia y, por tanto, puede ser un mejor agente en pacientes propensos a la isquemia miocárdica.

Sistema respiratorio. El sevoflurano produce una reducción en el volumen de ventilación pulmonar dependiente de la concentración e incrementa la frecuencia respiratoria en pacientes con respiración espontánea. La frecuencia respiratoria aumentada no es suficiente para compensar la reducción del volumen de ventilación pulmonar, con el efecto neto de una reducción en la ventilación por minuto y un incremento en la $PaCo_2$. El sevoflurano no es irritante de las vías respiratorias y es un potente broncodilatador. Como resultado, el sevoflurano es el broncodilatador clínico más eficaz de los anestésicos inhalados.

Sistema nervioso. El sevoflurano produce efectos en la resistencia vascular cerebral, el $CMRo_2$ y el CBF son similares a los producidos por el isoflurano y el desflurano. El sevoflurano puede aumentar la ICP en pacientes con baja distensibilidad intracraneal, se conserva la respuesta a la hipocapnia durante la anestesia con sevoflurano, y los aumentos en la ICP se pueden prevenir por medio de la hiperventilación. En niños, el sevoflurano está asociado con el delirio al despertar de la anestesia. Este delirio es de corta duración y sin ningún reporte de secuelas adversas a largo plazo.

Músculos. El sevoflurano produce relajación del músculo estriado y mejora los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes y no despolarizantes.

Riñón. Ha surgido controversia acerca de la posible nefrotoxicidad del compuesto A, que se produce por interacción de sevoflurano con sosa cáustica absorbente del CO_2. Se ha informado evidencia bioquímica de lesión renal transitoria en voluntarios humanos (Eger *et al.*, 1997). Amplios estudios clínicos no han mostrado ninguna evidencia de aumento de la creatinina sérica, nitrógeno ureico en sangre, o cualquier otra evidencia de insuficiencia renal después de la administración de sevoflurano. *La FDA recomienda que el sevoflurano se administre con flujo de gas fresco de 1-2 L/min, con exposiciones de sevoflurano que no excedan 2 MAC/hora para minimizar la exposición al compuesto A.*

Hígado y tracto gastrointestinal. No se conoce que el sevoflurano cause hepatotoxicidad o alteraciones de la función hepática.

Desflurano

El desflurano es un líquido altamente volátil a temperatura ambiente (presión de vapor = 669 mm Hg) y se debe almacenar en botellas herméticamente cerradas. La administración de una concentración precisa de desflurano requiere el uso de un vaporizador especial calentado que brinda algo de vapor puro y luego que se diluye apropiadamente con otros gases (O_2, aire, o N_2O). El desflurano no es inflamable ni explosivo en mezclas de aire u O_2.

Uso clínico y ADME. El desflurano es para la cirugía ambulatoria debido a su rápido inicio de la acción y rápido tiempo de recuperación. El medicamento irrita el árbol traqueobronquial y puede provocar tos, salivación, y espasmo bronquial. La anestesia por tanto normalmente se induce con un agente intravenoso, y el desflurano se administra posteriormente para el mantenimiento de la anestesia. El mantenimiento de la anestesia generalmente requiere concentraciones inhalada de 6-8% (~1 MAC). Se requieren concentraciones más bajas de desflurano si se administra junto con el óxido nitroso u opiáceos.

El desflurano tiene un bajo coeficiente de partición sangre/gas (0.42) y también no es muy soluble en la grasa o en otros tejidos periféricos. Así, las concentraciones alveolares y sanguíneas elevan el nivel de concentración inspirada, proporcionando una rápida inducción de la anestesia y rápido cambio en la profundidad de la anestesia siguiendo a los cambios en la concentración inspirada. La recuperación de la anestesia con desflurano también es rápida. El desflurano se metaboliza mínimamente; más del 99% del desflurano absorbido es eliminado sin cambios a través de los pulmones.

Efectos secundarios

Sistema cardiovascular. El desflurano produce hipotensión principalmente por disminución de la resistencia vascular sistémica. El gasto cardiaco está bien conservado, así como el flujo de sangre a los lechos orgánicos mayores (esplácnico, renal, cerebral y coronario) (Eger, 1994). La taquicardia transitoria a menudo se observa con aumentos abruptos en la concentración administrada de desflurano, como resultado de la

estimulación inducida por el desflurano en el sistema nervioso simpático. Los efectos hipotensores del desflurano no desaparecen con el incremento de la duración de su administración.

Sistema respiratorio. El desflurano causa un aumento de la frecuencia respiratoria dependiente de la concentración y una disminución del volumen de ventilación pulmonar. A bajas concentraciones (<1 MAC), el efecto neto es preservar la ventilación por minuto. En concentraciones de desflurano mayores a 1 MAC la ventilación por minuto se encuentra muy deprimida, dando como resultado un aumento de la presión arterial de CO_2 ($Paco_2$). El desflurano es un broncodilatador. Sin embargo, es un fuerte irritante de la vía aérea y puede causar tos, retención de aliento, laringoespasmo y secreciones respiratorias excesivas. *Debido a sus propiedades irritantes, el desflurano no se usa como el principal anestésico para inducción de anestesia*.

Sistema nervioso. El desflurano disminuye la resistencia vascular cerebral y el $CMRo_2$. La supresión de paroxismos en el trazo del EEG se logra con ~2 MAC; en este nivel el $CMRo_2$ se reduce en ~50%. Bajo condiciones de normocapnia y normotensión, el desflurano produce un aumento en el flujo sanguíneo cerebral y puede aumentar la presión intracraneal en pacientes con baja distensibilidad intracraneal. La reacción vasoconstrictora a la hipocapnia se conserva durante la anestesia con desflurano, y por tanto, los aumentos en la presión intracraneal se pueden prevenir mediante la hiperventilación.

Músculo, riñón, hígado y tracto gastrointestinal. El desflurano produce relajación muscular estriada, así como mejora los efectos de los agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes y no despolarizantes. De acuerdo con su degradación metabólica mínima, el desflurano no reporta nefrotoxicidad o hepatotoxicidad.

Desflurano y monóxido de carbono. Los anestésicos inhalados son administrados a través de un circuito que permite el flujo de gas unidireccional y la reinhalación de gases exhalados. Para evitar la reinhalación de CO_2 (que puede conducir a hipercapnia), los absorbentes de CO_2 se incorporan en el circuito de suministro de la anestesia. Con una desecación casi completa de los absorbentes de CO_2, se producen cantidades considerables de monóxido de carbono. Este efecto es mayor con desflurano y se puede prevenir mediante el uso de absorbentes de CO_2 fresco y bien hidratados.

Halotano

El halotano es un líquido volátil a temperatura ambiente y debe almacenarse en contenedor sellado. Debido a que el halotano es un compuesto sensible a la luz, es comercializado en botellas de color ámbar con timol agregado como conservante. Las mezclas de halotano con O_2 o aire no son inflamables ni explosivas.

Uso clínico y ADME. El halotano se ha utilizado para el mantenimiento de la anestesia. Las preocupaciones sobre la toxicidad hepática han limitado su uso en países desarrollados. El halotano puede producir una necrosis hepática fulminante (*hepatitis* de halotano) en ~1 de cada 10 000 pacientes que reciben halotano y "se conoce como *hepatitis* del halotano" ("Resumen", 1966). Este síndrome (con un 50% de tasa de mortalidad) se caracteriza por fiebre, anorexia, náuseas y vómitos, desarrollándose varios días después de la anestesia, y puede ir acompañado de una erupción y eosinofilia periférica. La hepatitis del halotano puede ser el resultado de una respuesta inmune a las proteínas hepáticas que se vuelven trifluoroacetiladas como secuencia del metabolismo del halotano. El halotano tiene un costo bajo y todavía es ampliamente utilizado en países en desarrollo. Debido a su perfil de efectos secundarios y la disponibilidad de agentes más seguros con perfiles farmacocinéticos más favorables, el halotano no es largamente comercializado en Estados Unidos. Aquellos interesados en información adicional sobre el halotano deberían consultar ediciones recientes anteriores de este libro.

Enflurano

El enflurano es un líquido transparente e incoloro a temperatura ambiente y tiene un olor dulce. Al igual que otros anestésicos inhalados, es volátil y debe ser almacenado en una botella sellada. No es inflamable ni explosivo en mezclas de aire u oxígeno.

Uso clínico y ADME. El enflurano se usa para mantenimiento en lugar de la inducción de anestesia. La anestesia quirúrgica puede ser inducida con enflurano en menos de 10 minutos con una concentración inhalada de 2-4.5% en oxígeno y mantenido con concentraciones de 0.5-3%. Las concentraciones de enflurano requeridas para producir anestesia se reducen cuando se coadministra con óxido nitroso u opiáceos. Las preocupaciones sobre la capacidad del enflurano para disminuir el umbral de convulsiones y producir nefrotoxicidad han limitado su utilidad clínica en los países desarrollados (Mazze *et al.*, 1977).

Debido a su coeficiente de partición de sangre/gas relativamente alto, la inducción de la anestesia y la recuperación del enflurano son relativamente lentas. El enflurano se metaboliza en pequeña medida, con un 2-8% de enflurano absorbido sometido a metabolismo oxidativo por CYP2E1 hepático. Los iones de fluoruro son un subproducto del metabolismo de enflurano, pero los niveles de fluoruro en plasma son bajos y no tóxicos. Los pacientes que toman isoniazida exhiben un metabolismo mejorado de enflurano con la consiguiente elevación del fluoruro sérico.

Efectos secundarios. El enflurano causa una disminución en la presión arterial, el resultado de la vasodilatación y la depresión de la contractilidad miocárdica, con efecto mínimo en la frecuencia cardiaca. El medicamento es un broncodilatador eficaz y produce un patrón de respiración rápida y superficial. Debido a sus acciones como un vasodilatador cerebral, el enflurano puede aumentar la ICP. Puede producir actividad convulsiva y no debe usarse en pacientes con trastornos convulsivos. El enflurano relaja el músculo estriado y uterino. Al igual que con otros gases anestésicos, el enflurano reduce el flujo sanguíneo renal, la GFR y la producción de orina.

Óxido nitroso

El óxido nitroso es un gas incoloro e inodoro a temperatura ambiente. El N_2O se vende en cilindros de acero y debe administrarse a través de medidores del caudal calibrados provistos en todas las máquinas de anestesia. El N_2O no es inflamable ni explosivo, pero soporta la combustión tan activamente como el oxígeno, cuando está presente en concentraciones adecuadas con anestésico o material inflamable.

Uso clínico y ADME. El N_2O es un agente anestésico débil que tiene efectos analgésicos significantes. La profundidad de la anestesia quirúrgica sólo se logra en condiciones hiperbáricas. Por el contrario, produce analgesia a concentraciones tan bajas como 20%. La propiedad anestésica del N_2O es una función de la activación de las neuronas opiodérgicas en la materia gris periacueductal y las neuronas adrenérgicas del *locus coeruleus*. El N_2O se usa con frecuencia en concentraciones de ~50% para proporcionar analgesia y sedación leve en cirugía odontológica ambulatoria. El N_2O no puede usarse en concentraciones superiores al 80% debido a que esto limita la entrega adecuada de oxígeno. Debido a esta limitación, el N_2O se usa principalmente como complemento de otros anestésicos inhalados o intravenosos.

El óxido nitroso es muy insoluble en la sangre y otros tejidos. Esto resulta en un rápido equilibrio entre las concentraciones anestésicas entregadas y las alveolares, lo que proporciona una rápida inducción de la anestesia y una recuperación rápida después de la interrupción del suministro. La absorción rápida de N_2O del gas alveolar permite concentrar los anestésicos halogenados coadministrados; este efecto (el "segundo efecto de gas") acelera la inducción de la anestesia. Al suspender la administración de N_2O, el gas N_2O puede difundirse de la sangre a los alvéolos, diluyendo el O_2 en el pulmón. Esto puede producir un efecto llamado hipoxia difusional. *Para evitar la hipoxia, se debe administrar O_2 al 100% en lugar de aire cuando se interrumpe el uso de N_2O.* Casi todo (99.9%) el N_2O absorbido se elimina por los pulmones sin cambios.

Efectos secundarios

Sistema cardiovascular. Aunque el N_2O tiene un efecto inotrópico negativo sobre el músculo cardiaco *in vitro*, los efectos depresores sobre la función cardiaca generalmente no se observan en los pacientes debido a los efectos estimulantes del N_2O sobre el sistema nervioso simpático. Los efectos cardiovasculares del N_2O están influenciados por la administración concomitante de otros agentes anestésicos. Cuando el N_2O se coadministra con anestésicos inhalados halogenados aumenta la frecuencia cardiaca, la presión arterial sanguínea y el gasto cardiaco. Por el contrario, cuando el N_2O se coadministra con un opiáceo, generalmente disminuye la presión arterial y el gasto cardiaco. El N_2O también aumenta el tono venoso en las vasculaturas pulmonares y periféricas. Los efectos del N_2O en la resistencia vascular pulmonar pueden incrementarse en individuos con hipertensión pulmonar preexistente; por tanto, el medicamento no se usa en estos pacientes.

Sistema respiratorio. El N_2O causa aumentos modestos en la frecuencia respiratoria y disminuciones en el volumen de ventilación pulmonar en pacientes que respiran de manera espontánea. Incluso, concentraciones moderadas de N_2O deprimen notablemente la respuesta ventilatoria a la hipoxia. Por tanto, es prudente controlar la saturación arterial de O_2 directamente en pacientes que reciben o se recuperan del N_2O.

Sistema nervioso. El N_2O puede aumentar significativamente el CBF y la ICP. Esta capacidad vasodilatadora cerebral del N_2O se atenúa significativamente por la administración simultánea de agentes intravenosos como los opiáceos y el propofol. Por el contrario, la combinación de N_2O y agentes inhalados genera una mayor vasodilatación que la que produce la administración del agente inhalado a una profundidad anestésica equivalente.

Músculos. El N_2O no relaja el músculo estriado y no intensifica los efectos de los bloqueadores neuromusculares.

Riñón, hígado y tracto gastrointestinal. Se desconoce si el N_2O tiene efectos nefrotóxico o hepatotóxicos.

Otros efectos adversos. Un problema importante con el N_2O es que se intercambiará con N_2 en cualquier cavidad que contenga aire en el cuerpo. Por otra parte, debido a sus coeficientes de partición sangre/gas diferencial, el N_2O ingresará en la cavidad más rápido que el escape de N_2, aumentando así el volumen de opresión en esta cavidad. Ejemplos de colecciones de aire que pueden ser expandidas por N_2O incluye un neumotórax, un oído medio obstruido, un émbolo de aire, un asa del intestino ocluida, una burbuja de aire intraocular, una ampolla pulmonar, y aire intracraneal. El N_2O debe evitarse en estos entornos clínicos.

El óxido nitroso interactúa con el cobalto de la vitamina B_{12}, por tanto evita que la B_{12} actúe como cofactor de la síntesis de metionina (Sandersy Maze, 2007). La disminución de la síntesis de metionina puede producir signos de deficiencia de B_{12}, incluida la anemia megaloblástica y la neuropatía, por tanto se recomienda estar atentos a pacientes que tengan deficiencia de B_{12} o padezcan desnutrición o alcoholismo. El uso clínico de N_2O es controvertido debido a sus efectos metabólicos potenciales relacionados con el aumento de la homocisteína y los cambios en la síntesis de DNA y proteínas (Ko *et al.*, 2014). Por esta razón, el N_2O no es utilizado como un analgésico crónico o un sedante en entornos de cuidados intensivos.

Xenón

El uso del xenón, elemento inerte gaseoso, no está aprobado en Estados Unidos y es poco probable que se haya propagado su uso, dado que es un gas raro que no puede ser fabricado sino que debe ser extraído del aire; por tanto, el xenón es caro y se dispone de cantidades limitadas. El xenón, a diferencia de otros agentes anestésicos, tiene efectos cardiorrespiratorios mínimos y otros efectos secundarios.

El xenón tiene efectos analgésicos y anestésicos en varios sistemas de receptores en el CNS. De estos, el antagonismo no competitivo del receptor NMDA y agonismo en el canal TREK (un miembro de la familia de los canales de K^+ de dos poros) se cree que son los mecanismos centrales de la acción del xenón (Franks y Honore, 2004).

El xenón es extremadamente insoluble en la sangre y en otros tejidos, proporcionando una inducción rápida y recuperación luego de la anestesia. Es lo suficientemente potente para producir anestesia quirúrgica cuando se administra con 30% de oxígeno. Sin embargo, la suplementación con un agente intravenoso como el propofol parece ser requerido para la anestesia clínica. El xenón es bien tolerado en pacientes de edad avanzada. No se han informado efectos secundarios a largo plazo tras emplear al xenón como anestésico.

Anestésicos auxiliares

Un anestésico general se administra usualmente con anestésicos auxiliares para mejorar los componentes específicos de la anestesia, permitiendo dosis más bajas de anestésicos generales con menos efectos secundarios.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas (véanse capítulos 15 y 19) pueden producir un estado anestésico similar al que se logra con el empleo de los barbitúricos; son más comúnmente utilizadas para la sedación que para la anestesia general debido a la amnesia y la sedación prolongada que puede generarse con una dosis anestésica. Como auxiliares, las benzodiacepinas se usan para provocar ansiólisis, amnesia y sedación antes de la inducción de la anestesia o para la sedación durante los procedimientos que no requieran anestesia general. La benzodiacepina más frecuentemente utilizada en el periodo perioperatorio es el midazolam, seguida de lejos por el diazepam y el lorazepam.

El midazolam es soluble en agua y, por lo general, se administra por vía intravenosa, aunque también puede administrarse por vía oral, intramuscular o rectal; el midazolam por vía oral es particularmente útil para sedar a niños pequeños. El midazolam produce una irritación venosa mínima (a diferencia del diazepam y lorazepam, que están formulados en propilenglicol y son dolorosos al inyectarlos, incluso pueden producir tromboflebitis algunas veces). El midazolam tiene una ventaja farmacocinética con respecto al lorazepam: es más rápido en el inicio y su efecto se logra en menos tiempo. Las dosis sedantes de midazolam (0.01-0.05 mg/kg IV) alcanzan el efecto máximo en aproximadamente 2 min y proporcionan sedación durante alrededor de 30 min. Los pacientes de edad avanzada tienden a ser más sensibles y tienen una recuperación más lenta a las benzodiacepinas. El midazolam se metaboliza principalmente por el CYP3A4 hepático, y las interacciones medicamentosas con inductores, inhibidores, y los sustratos de ese CYP son predecibles. Ya sea por sedación prolongada para el mantenimiento de la anestesia general, el midazolam es más adecuado que otras benzodiacepinas para infusión, aunque la duración de acción del midazolam ($t_{1/2}$) tiene un aumento significativo con infusiones prolongadas (véase figura 21-2). Las benzodiacepinas reducen el flujo sanguíneo cerebral y el metabolismo, pero en dosis equianestésicas son menos potentes que los barbitúricos. Las benzodiacepinas disminuyen moderadamente la presión sanguínea y el impulso respiratorio, ocasionalmente producen apnea.

Agonistas adrenérgicos α_2

La dexmedetomidina es un agonista selectivo del receptor adrenérgico α_2 (Kami-bayashi y Maze, 2000) utilizado para sedación a corto plazo (<24 h) de adultos críticamente enfermos y para la sedación antes y durante procedimientos médicos quirúrgicos o de otro tipo de procedimiento médico en pacientes no intubados. La activación del receptor adrenérgico α_{2A} por la dexmedetomidina produce tanto sedación como analgesia.

La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg para administrar durante 10 minutos, seguido de una infusión a una velocidad de 0.2-0.7 µg/kg/h. Se deben considerar dosis reducidas en pacientes con factores de riesgo de hipotensión extrema. La dexmedetomidina está unida ávidamente a proteínas y se metaboliza principalmente en el hígado; los conjugados de glucurónido y metilo se excretan en la orina. Los efectos secundarios comunes de la dexmedetomidina incluyen hipotensión y bradicardia, que se atribuye a una disminución de la liberación de catecolaminas por activación del receptor α_{2A} en tejidos periféricos y en el CNS. Las náuseas y la sequedad de boca son también reacciones comunes. A concentraciones de fármaco más altas, se activa el subtipo α_{2B}, lo que da como resultado hipertensión y una disminución adicional de la frecuencia y el gasto cardiaco. La dexmedetomidina proporciona sedación y analgesia con depresión respiratoria mínima. Sin embargo, la dexmedetomidina no parece proporcionar amnesia fiable, por tanto, se pueden necesitar agentes adicionales.

Analgésicos

Normalmente se administran con anestésicos generales para reducir los requerimientos anestésicos y minimizar los cambios hemodinámicos producidos por estímulos dolorosos. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, los inhibidores de ciclooxigenasa 2 o paracetamol (véase capítulo 38) en algunas ocasiones proporcionan una analgesia adecuada para procedimientos quirúrgicos menores. Sin embargo, los opiáceos son los analgésicos más utilizados durante el periodo perioperatorio debido a la analgesia rápida y profunda que producen. El fentanilo, el sufentanilo, el alfentanilo, el remifentanilo, la meperidina y la morfina son los principales opiáceos parenterales utilizados en el periodo perioperatorio. La actividad analgésica primaria de estos fármacos se produce por la actividad agonista en los receptores opiáceos µ (véase capítulo 20).

La selección de un opiáceo perioperatorio se basa principalmente en la duración de su acción, dosis apropiada, todos originan analgesia similar y efectos secundarios similares. El remifentanilo tiene una duración de acción ultracorta (<10 min), y se acumula mínimamente con dosis repetidas y es particularmente bien tolerado para procedimientos que causan dolor por breve tiempo. Las dosis únicas de fentanilo, sufentanilo y alfentanilo tienen duraciones de acción intermedias similares (30, 20 y 15 minutos, respectivamente), pero la recuperación después de una administración prolongada varía considerablemente. La duración del efecto del fentanilo se alarga en gran medida con el suministro por vía endovenosa lenta, mientras que la duración del efecto del sufentanilo es menor y la del alfentanilo, mucho menor.

La frecuencia y la gravedad de las náuseas, vómitos y prurito después de la salida de la anestesia se incrementan cuando se emplean los opiáceos en un grado similar. Un efecto secundario útil de la meperidina es su capacidad para reducir el escalofrío, un problema común durante la recuperación de la anestesia; otros opiáceos no son efectivos contra los escalofríos, tal vez debido al menor agonismo de receptores κ. Finalmente, los opiáceos a menudo se administran por vía intratecal o epidural para el tratamiento del dolor agudo y crónico (véase capítulo 20). Los opiáceos neuroaxiales con o sin anestesia local pueden proporcionar analgesia profunda para muchos procedimientos quirúrgicos; sin embargo, la depresión respiratoria y el prurito generalmente limitan su uso en operaciones importantes.

Agentes bloqueadores neuromusculares

Los aspectos prácticos del uso de bloqueadores neuromusculares como auxiliares anestésicos se describen brevemente aquí. Los detalles

de la farmacología de esta clase de medicamento se presentan en el capítulo 11.

Los relajantes musculares despolarizantes (p. ej., succinilcolina) y no despolarizantes (p. ej., *vecuronium*) se utilizan a menudo durante la inducción de anestesia para relajar los músculos de la mandíbula, el cuello y las vías respiratorias para facilitar la laringoscopia y la intubación endotraqueal. Los relajantes musculares despolarizante generalmente se toleran mejor. Los barbitúricos se precipitarán cuando se mezclen con relajantes musculares y se debe permitir que se limpie el catéter intravenoso antes de la inyección de un relajante muscular. La acción de los relajantes musculares no despolarizantes por lo general es antagonizada, una vez que la parálisis muscular ya no se necesita, con un inhibidor de la acetilcolinesterasa como la neostigmina o el edrofonio (véase capítulo 10), en combinación con un antagonista del receptor muscarínico (p. ej., glicopirrolato o atropina; véase capítulo 9) que impiden la activación muscarínica resultante de la inhibición de la esterasa. El sugammadex, un relajante selectivo de primera clase unido a un agente específico para la reversión del efecto relajante del músculo del rocuronio, está aprobado en Europa y espera por la aprobación de la FDA en Estados Unidos (Ledowski, 2015).

Toxicidad anestésica y citoprotección

La idea convencional de la anestesia es que los anestésicos producen una pérdida reversible del conocimiento y que la función del CNS se restablece al suspender la anestesia y vuelve a los niveles basales. Sin embargo, datos recientes arrojan dudas sobre esta noción. La exposición de roedores a agentes anestésicos durante el periodo de sinaptogénesis genera una neurodegeneración diseminada en el cerebro en desarrollo (Jevtovic-Todorovic *et al.*, 2003). Esta lesión neuronal genera alteraciones en la función electrofisiológica y disfunción cognitiva en los roedores adolescentes y adultos expuestos a anestésicos durante el periodo neonatal. Los déficits cognitivos esperados con la exposición anestésica neonatal se han atribuido a la apoptosis neuronal; sin embargo, las estadísticas publicadas recientemente han arrojado dudas sobre esta premisa. Hay cifras convincentes que la exposición a la anestesia en el periodo neonatal conduce a desregulación del citoesqueleto, a la actina y a la pérdida sináptica profunda; esto puede contribuir a una disfunción cognitiva y conductual posterior. Una variedad de agentes, incluidos isoflurano, propofol, midazolam, óxido nitroso y tiopental, manifiestan esta toxicidad (Patel y Sun, 2009). El (los) mecanismo(s) subyacente(s) en el modelo animal no está(n) claro(s), y la amenaza para los humanos aún es incierta.

Por el contrario, los anestésicos reducen la lesión isquémica a una variedad de tejidos, incluyendo el corazón y el cerebro. Este efecto protector es fuerte y tiene como resultado un mejor desenlace funcional en comparación con la lesión isquémica que ocurre en los sujetos despiertos no anestesiados. En el cerebro, han sido propuestos varios mecanismos para la protección mediada por anestesia, incluida la supresión de la excitotoxicidad del exceso de glutamato y aumento de la señalización a favor de la supervivencia (Head y Patel, 2007). En el corazón, los mecanismos moleculares por lo que los anestésicos conducen a la protección cardiaca incluye la activación de las vías de preacondicionamiento "clásicas", incluidos los GPCR, la sintasa de NO endotelial, las proteínas cinasas de supervivencia, PKC, especies de oxígeno reactivo, conductos dependientes de K^+ de ATP, y el poro de transición permeable mitocondrial (Kunst y Klein, 2015).

Gases terapéuticos

Oxígeno

El oxígeno es esencial para la vida. La hipoxia es una afección que pone en peligro la vida en la que el aporte de O_2 es insuficiente para cumplir con las demandas metabólicas de los tejidos. La hipoxia puede ser el resultado de alteraciones en la perfusión tisular, disminución de la tensión de O_2 en la sangre o la disminución de la capacidad de transporte de O_2. Además, la hipoxia puede resultar de una restricción del transporte de O_2 de la microvasculatura hacia las células o la inadecuada utilización dentro de la célula. Un aporte insuficiente de O_2 finalmente da como resultado el cese del metabolismo aeróbico y la fosforilación oxidativa, lo que provoca agotamiento de los compuestos de alta energía, la disfunción celular y la muerte.

Oxigenación normal

El oxígeno constituye 21% del aire, que a nivel del mar representa una presión de 21 kPa (158 mm Hg). Mientras que la fracción (porcentaje) de O_2 permanece constante independientemente de la presión atmosférica, la Po_2 disminuye con una presión atmosférica más baja. El ascenso a una altitud elevada reduce la captación y entrega de O_2 a los tejidos debido al incremento de la presión atmosférica (p. ej., terapia hiperbárica o respiración en profundidad), elevan la PO_2 en aire inspirado y aumentan la absorción de gas. A medida que el aire se entrega a la parte distal de las vías respiratorias y los alvéolos, la Po_2 disminuye por la disolución con CO_2 y vapor de agua, y por la absorción hacia la sangre.

En condiciones ideales, cuando la ventilación y la perfusión están bien emparejados, la Po_2 alveolar tendrá aproximadamente 14.6 kPa (110 mm Hg). Las presiones parciales alveolares correspondientes de agua y CO_2 son de 6.2 kPa (47 mm Hg) y 5.3 kPa (40 mm Hg), respectivamente. En condiciones normales hay equilibrio completo del gas alveolar y la sangre capilar pulmonar, y la Po_2 en la sangre en los capilares terminales está dentro de una fracción de kilopascal de la de los alvéolos. La Po_2 en la sangre arterial, sin embargo, es aún más reducida por la mezcla venosa (cortocircuito), que es la adición de la sangre venosa mezclada a partir de la arteria pulmonar, la cual tiene un Po_2 de aproximadamente 5.3 kPa (40 mm Hg). Juntas, la barrera de difusión, las desigualdades entre ventilación y perfusión, y la fracción de corto circuito son las principales causas del gradiente arterial-alveolar de oxígeno, que es normalmente de 1.3-1.6 kPa (10-12 mm Hg) cuando se respira aire y 4.0-6.6 kPa (30-50 mm Hg) cuando se respira 100% O_2. El O_2 es transportado a los lechos capilares de los tejidos por medio de la circulación y de nuevo sigue un gradiente para abandonar la sangre y entrar al interior de las células. La extracción tisular de O_2 típicamente reduce la Po_2 de la sangre venosa 7.3 kPa más (55 mm Hg). Aunque la PO_2 en el sitio de la utilización celular de oxígeno (la mitocondria) no se conoce, la fosforilación oxidativa puede preservar una PO_2 de sólo unos pocos milímetros de mercurio.

En la sangre, el oxígeno es transportado de manera primordial en combinación con hemoglobina y, en menor medida, se disuelve en solución. La cantidad de O_2 combinado con hemoglobina depende de la Po_2, como se ilustra por la curva de disociación de oxihemoglobina con forma sigmoidea (figura 21-5). La hemoglobina está saturada en un 98% con O_2 cuando se respira aire en circunstancias normales, y se absorbe 1.3 mL de O_2 por gramo cuando está completamente saturada. La pendiente pronunciada de esta curva con la caída de la PO_2 facilita la descarga de oxígeno de la hemoglobina en el nivel de los tejidos, así como su recarga cuando la mezcla desaturada de sangre venosa llega a los pulmones. El cambio de la curva hacia la derecha con el aumento de temperatura, aumenta la PCO_2 y disminuye el pH, como se encuentra en los tejidos metabólicamente activos, disminuye la saturación de O_2 para la misma Po_2 y por tanto entrega O_2 adicional donde y cuando más se necesita. Sin embargo, el aplanamiento de la curva con una mayor Po_2 indica que el aumento de la PO_2 al inspirar mezclas enriquecidas con O_2 reduce muy poco la cantidad de O_2 transportada por la hemoglobina. Debido a la baja solubilidad de O_2 (0.226 mL/L por kPa o 0.03 mL/L por mm Hg a 37 °C), la respiración al 100% de O_2 puede aumentar la cantidad de O_2 disuelto en la sangre por sólo 15 mL/L menos de un tercio de las demandas metabólicas normales. Sin embargo, si la Po_2 inspirada se incrementa a 3 atm (304 kPa) en una cámara hiperbárica, la cantidad de O_2 disuelto es suficiente para satisfacer las demandas metabólicas normales, incluso en ausencia de hemoglobina (tabla 21-4).

Privación de oxígeno. La *hipoxemia* generalmente implica una falla del sistema respiratorio para oxigenar la sangre arterial. Clásicamente, hay cinco causas de hipoxemia:

- Reducción de la fracción de oxígeno inspirado (Fio_2).
- Hipoventilación.
- Desajuste de la relación ventilación-perfusión.
- Cortocircuito o mezcla venosa.
- Aumento de la barrera de difusión.

El término *hipoxia* denota oxigenación insuficiente de los tejidos. Además de una falla del sistema respiratorio para oxigenar la sangre adecuadamente, otros factores pueden contribuir a la hipoxia a nivel tisular. Éstos pueden dividirse en categorías de suministro y aprovechamiento de O_2. El suministro de O_2 desciende globalmente cuando el gasto cardiaco disminuye o localmente cuando desciende el flujo sanguíneo regional, tal como por una obstrucción vascular (p. ej., estenosis, trombosis u oclusión microvascular) o se incrementa la presión anterógrada (p. ej., el síndrome compartimental, la estasis venosa o la hipertensión venosa). La transportación de O_2 disminuida, como ocurre con la anemia, la intoxicación con monóxido de carbono o la hemoglobinopatía. Finalmente, puede ocurrir la hipoxia cuando disminuye el transporte de O_2 de los capilares a los tejidos (edema) o cuando se altera el aprovechamiento de O_2 en las células (toxicidad CN^-).

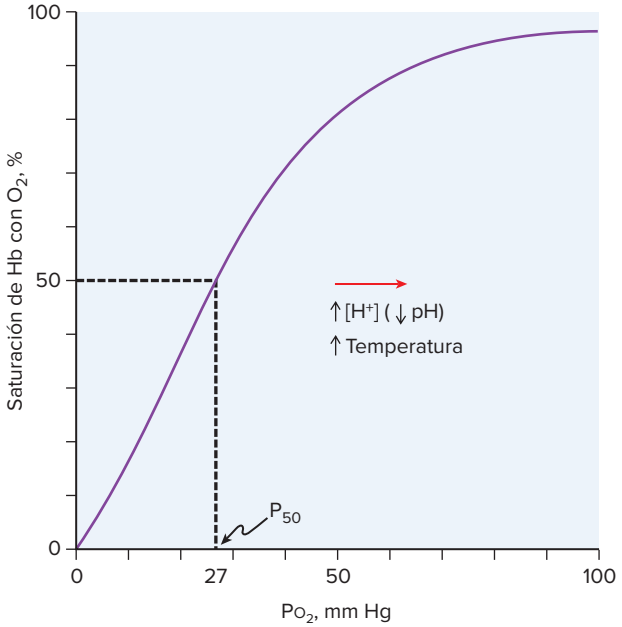


Figura 21-5 *Curva de disociación de la oxihemoglobina para sangre completa.* La relación muestra el envío entre P_{O_2} y la saturación de Hb. Se indica la P_{50}, o la P_{O_2} en 50% de saturación. Un aumento en la temperatura o una disminución del pH (como en el músculo de trabajo) cambia esta relación a la derecha, reduciendo la saturación de hemoglobina en la misma P_{O_2} y, por tanto, ayuda en el suministro de O_2 a los tejidos.

Efectos de la hipoxia

Efectos celulares y metabólicos. A nivel molecular, la hipoxia no letal produce una marcada alteración en la expresión genética, mediada en parte por factor 1_α inducido por la hipoxia (Guimarães-Camboa *et al.*, 2015).

Cuando la P_{O_2} mitocondrial cae por debajo de aproximadamente 0.13 kPa (1 mm Hg), el metabolismo aeróbico se detiene, y las vías anaeróbicas menos eficientes de la glucólisis se vuelve responsable de la producción de energía celular. Los productos finales del metabolismo anaeróbico, como el ácido láctico, se liberan en la circulación en cantidades mensurables. La bomba de iones dependientes de la energía, reduce la velocidad y los gradientes de iones transmembrana se disipan. Las concentraciones intracelulares de Na^+, Ca^{2+} y H^+ aumentan, lo que finalmente conduce a la muerte celular. La cronología de la muerte celular depende de las demandas metabólicas relativas, la capacidad de almacenamiento del oxígeno y la capacidad anaeróbica de cada órgano. El restablecimiento de la perfusión y la oxigenación antes de la muerte celular paradójicamente puede provocar una forma acelerada de lesión celular (síndrome de isquemia y reperfusión), que se cree que es el resultado de la generación de radicales libres de oxígeno altamente reactivo.

Supervivencia de células y órganos. En última instancia, la hipoxia resulta en el cese de metabolismo aeróbico, agotamiento de las reservas intracelulares de alta energía, disfunción celular y muerte. El periodo de muerte celular depende de los requerimientos metabólicos relativos en los tejidos, O_2, las reservas de energía y la capacidad anaeróbica. El intervalo de supervivencia (el tiempo que transcurre desde el inicio del paro circulatorio hasta que se produce una disfunción orgánica considerable) varía en rango de 1-2 minutos en la corteza cerebral a alrededor de 5 minutos en el corazón y 10 minutos en los riñones y el hígado, con el potencial de cierto grado de recuperación si se reperfunde. El tiempo de resucitación (la duración de la hipoxia más allá de la cual la recuperación ya no es posible) es aproximadamente de cuatro a cinco veces mayor.

Efectos sobre el sistemas de órganos. Los grados menos severos de hipoxia tienen efectos fisiológicos progresivos en diferentes sistemas de órganos (Nunn, 2005).

Sistema respiratorio. La hipoxia estimula los barorreceptores carotídeos y aórticos para que aumenten tanto la frecuencia como la profundidad de la respiración. El volumen-minuto casi se duplica cuando las personas sanas inspiran gases con P_{O_2} de 6.6 kPa (50 mm Hg). La disnea no siempre se experimenta con hipoxia simple, pero ocurre cuando el volumen respiratorio se acerca a la mitad de la capacidad respiratoria máxima; esto puede ocurrir con un ejercicio mínimo en pacientes cuya capacidad respiratoria máxima se haya reducido por padecer alguna enfermedad pulmonar. En general, la pérdida del conocimiento que provoca la hipoxia carece de aviso.

Sistema cardiovascular. La hipoxia provoca activación refleja del sistema nervioso simpático por mecanismos tanto autónomos como humorales, los cuales generan taquicardia y un aumento del gasto cardiaco. Sin embargo, la resistencia vascular periférica disminuye principalmente a través de mecanismos locales de autorregulación, con el resultado de que la presión arterial se mantiene a menos que la hipoxia sea prolongada o intensa. En contraste con lo que sucede en la circulación general, la hipoxia provoca vasoconstricción pulmonar e hipertensión pulmonar, lo cual constituye una extensión de la respuesta vascular regional normal que combina la perfusión con la ventilación pulmonar para optimizar el intercambio de gases en el pulmón (vasoconstricción pulmonar hipóxica).

Sistema nervioso central. El CNS es el menos capacitado de tolerar la hipoxia. La hipoxia se manifiesta inicialmente por la disminución de la capacidad intelectual con deterioro de la lucidez y la capacidad psicomoto-

TABLA 21-4 El transporte de oxígeno en la sangre[a]

P_{O_2} kPa (mm Hg) arterial	CONTENIDO DE O_2 ARTERIAL (mL O_2/L)				CONTENIDO DE O_2 VENOSO MIXTO (mL O_2/L)			
	DISUELTO	UNIDO A Hb	TOTAL	VENOSO MEZCLADO P_{O_2} kPa (mm Hg)	DISUELTOS	UNIDO A Hb	TOTAL	EJEMPLOS
4.0 (30)	0.9	109	109.9	2.7 (20)	0.6	59	59.6	Gran altura; insuficiencia respiratoria al respirar aire
12.0 (90)	2.7	192	194.7	5.5 (41)	1.2	144	145.2	Personas sanas que respiran aire
39.9 (300)	9.0	195	204	5.9 (44)	1.3	153	154.3	Personas sanas respirando 50% O_2
79.7 (600)	18	196	214	6.5 (49)	1.5	163	164.5	Personas sanas que respiran 100% O_2
239 (1 800)	54	196	250	20.0 (150)	4.5	196	200.5	Personas sanas que respiran O_2 hiperbárico

[a] En esta tabla se ilustra el transporte de oxígeno en la sangre en diversas circunstancias. A medida que aumenta la presión arterial de O_2, la cantidad de O_2 disuelto se incrementa en proporción directa con la P_{O_2} pero la cantidad de oxígeno unido a la hemoglobina alcanza un máximo de 196 mL de O_2/L (saturación del 100% de Hb a 15 g/dL). Para incrementos adicionales en el contenido de O_2 se requieren incrementos en oxígeno disuelto. Si se inspira O_2 a 100% aun así el O_2 disuelto proporciona una pequeña fracción de la demanda total. Se necesita tratamiento con oxígeno hiperbárico para aumentar la cantidad de oxígeno disuelto de modo que satisfaga todas las necesidades metabólicas o una gran parte. Tenga en cuenta que, durante la oxigenoterapia hiperbárica, la hemoglobina en la sangre está completamente saturada con O_2. Las cifras en esta tabla son aproximadas y se basan en la hipótesis de que la hemoglobina es de 15 g/dL, 50 mL de O_2/L de extracción de oxígeno corporal total y gasto cardiaco constante. Cuando la anemia intensa está presente, la P_{O_2} arterial permanece igual, pero el contenido arterial es más bajo; la extracción de oxígeno continua, lo que disminuye aún más el contenido de O_2 y la presión en la sangre venosa mezclada. De manera similar, el gasto cardiaco disminuye significativamente, la misma extracción de oxígeno ocurre con un volumen más pequeño de sangre y genera un menor contenido y presión de oxígeno venoso mezclado.

ra. Este estado pasa de ser de confusión e inquietud hasta que deriva en estupor, coma y muerte a medida que la Po_2 arterial disminuye por debajo de 4-5.3 kPa (30-40 mm Hg). Las víctimas a menudo desconocen esta progresión.

Adaptación a la hipoxia

La hipoxia a largo plazo produce cambios fisiológicos adaptativos; éstas se han estudiado más a fondo en personas expuestas a gran altitud. Las adaptaciones incluyen un mayor número de alvéolos pulmonares, un aumento de la hemoglobina en sangre y mioglobina en el músculo y una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia. La exposición a corto plazo a grandes alturas produce cambios adaptativos similares. En individuos susceptibles, sin embargo, la exposición aguda a gran altitud puede producir el mal agudo de montaña, un síndrome caracterizado por dolor de cabeza, náuseas, disnea, trastornos del sueño y juicio deteriorado, lo cual progresa a edema pulmonar y cerebral. El mal de montaña se trata con reposo y analgésicos cuando es leve o con O_2 suplementario, descenso a una altitud menor o aumento en la presión ambiental cuando es más grave. La acetazolamida (un inhibidor de la anhidrasa carbónica) y la dexametasona también pueden ser útiles. Este síndrome generalmente se puede evitar si se desciende despacio, se mantiene una hidratación adecuada y se administran de forma profiláctica acetazolamida o dexametasona.

Los ejemplos de hipoxia "normal" son generalizados, y la fisiología comparativa de la tolerancia hipóxica ofrece claves para los mecanismos implicados. Los aspectos de la fisiología fetal y del recién nacido recuerdan los mecanismos de adaptación observados en animales tolerantes a la hipoxia (Guimarães-Camboa *et al.*, 2015; Mortola, 1999), incluidos en los cambios de la curva de disociación de la oxihemoglobina (hemoglobina fetal), reducciones en la tasa metabólica y la temperatura corporal (como un modo de hibernación), reducciones en la frecuencia cardiaca y redistribución de la circulación (como sucede con los mamíferos que bucean), y una reorientación del aprovechamiento energético, de un metabolismo de crecimiento a un metabolismo de conservación. Estas adaptaciones probablemente explican la tolerancia relativa del feto y el neonato a la hipoxia tanto crónica (insuficiencia uterina) como de corta duración.

Inhalación de oxígeno

Efectos fisiológicos. La inhalación de O_2 se usa principalmente para revertir o prevenir el desarrollo de la hipoxia. Sin embargo, cuando se respira O_2 en excesivas cantidades o por periodos prolongados, pueden ocurrir efectos tóxicos y cambios fisiológicos secundarios.

Sistema respiratorio. La inhalación de O_2 a 1 atm o más provoca un pequeño grado de depresión respiratoria en sujetos sanos, presumiblemente como resultado de la pérdida de actividad quimiorreceptora tónica. Sin embargo, la ventilación aumenta en pocos minutos tras la inhalación de O_2 debido a un aumento paradójico de la tensión de CO_2 en los tejidos. Este aumento resulta de la mayor concentración de oxihemoglobina en la sangre venosa, que causa una eliminación menos eficiente del dióxido de carbono de los tejidos. La expansión de los alvéolos mal ventilados se mantiene en parte por el contenido de nitrógeno del gas alveolar; el nitrógeno es poco soluble y por tanto permanece en los espacios aéreos mientras se absorbe el O_2. Las grandes concentraciones de O_2 que llegan a las regiones pulmonares pobremente ventiladas diluyen el contenido de nitrógeno, lo que facilita la formación de atelectasia (colapso parcial o completo del pulmón), con un incremento de los cortocircuitos con agravamiento paradójico de la hipoxemia después de un periodo de administración de O_2.

Sistema cardiovascular. La frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco se reducen ligeramente cuando se respira el O_2 al 100%; la presión arterial cambia poco. La presión arterial pulmonar en pacientes que viven a gran altitud y tienen hipertensión pulmonar hipóxica crónica puede revertirse con la oxigenoterapia o con regreso al nivel del mar. En recién nacidos con cardiopatía congénita y desviación de izquierda a derecha del gasto cardiaco, la administración de O_2 se debe regular cuidadosamente debido al riesgo de reducir aún más la resistencia vascular pulmonar y aumentar la irrigación.

Metabolismo. La inhalación de O_2 al 100% no produce cambios detectables en el consumo de O_2, la producción de CO_2, el cociente respiratorio ni el aprovechamiento de la glucosa.

Administración de oxígeno

El oxígeno se suministra como un gas comprimido en cilindros de acero; y cuando la pureza es del 99% se dice que es grado médico. Por seguridad, los cilindros de O_2 y las tuberías están codificados por un código de color (verde en Estados Unidos) y se utiliza alguna forma de indicador mecánico para las conexiones de las válvulas, y así evitar la conexión de otros gases a los sistemas que transportan O_2.

El oxígeno se administra por inhalación, excepto durante la circulación extracorpórea donde se disuelve directamente en la sangre circulante. Un sistema cerrado de suministro con un tubo endotraqueal produce un sello hermético en la vía aérea del paciente, y una separación completa entre los gases espirados y los inspirados pueden regular con precisión la Fio_2. En todos los demás sistemas, como las cánulas nasales y máscaras faciales, la actual entrega de Fio_2 dependerá del patrón ventilatorio(es decir, velocidad, volumen de ventilación pulmonar, relación entre los intervalos inspiratorio-espiratorio y flujo inspiratorio) y características del sistema de entrega.

Monitoreo de la oxigenación. El monitoreo y el ajuste del tratamiento son necesarios para alcanzar los objetivos terapéuticos de la terapia con O_2 y para evitar las complicaciones y efectos secundarios. Aunque la cianosis es un hallazgo físico de importancia clínica sustancial, no es un indicador precoz, sensible o confiable de la oxigenación. La monitorización no invasiva de la saturación de O_2 arterial se puede lograr utilizando la oximetría de pulso transcutánea, en el cual la saturación de O_2 se mide por la absorción diferencial de luz de la oxihemoglobina y la deoxihemoglobina, con lo que se establece la saturación arterial determinada a partir del componente pulsátil de esta señal. La oximetría de pulso mide la saturación de hemoglobina y no la Po_2. No es sensible a los incrementos de la Po_2 que exceden los niveles requeridos para la saturación completa de la sangre. La oximetría de pulso es de gran utilidad para vigilar la oxigenación durante los procedimientos en los que requieren sedación o anestesia, la valoración rápida y la vigilancia de pacientes potencialmente comprometidos, y para ajustar la oxigenoterapia en situaciones en las que la toxicidad del O_2 o efectos secundarios de exceso de O_2 son preocupantes. Una herramienta específica para medir la oxigenación cerebral es la espectroscopia del infrarrojo cercano (Guarracino, 2008).

Complicaciones de la oxigenoterapia. Además de la formación de atelectasia por absorción y deprimir la respiración, los altos flujos de O_2 seco pueden secar e irritar las superficies mucosas de las vías respiratorias y los ojos, así como reduce el transporte mucociliar y la eliminación de las secreciones. El O_2 humidificado debe usarse cuando se requiere una terapia prolongada (>1 h). Finalmente, cualquier atmósfera enriquecida con O_2 constituye un peligro de incendio, por lo que se deben tomar las precauciones correspondientes. La hipoxemia puede ocurrir a pesar de la administración de O_2 suplementario. Por tanto, es esencial que tanto la saturación de O_2 como la ventilación adecuada se evalúen con frecuencia.

Usos terapéuticos del oxígeno

Corrección de la hipoxia. El uso terapéutico principal del O_2 es corregir la hipoxia. La hipoxia es más comúnmente una manifestación de una enfermedad subyacente, por lo que la administración de O_2 debe considerarse como una terapia temporal. Los esfuerzos deben dirigirse a corregir la causa de la hipoxia. La hipoxia resultante de la mayoría de las enfermedades pulmonares puede ser aliviada al menos de forma parcial mediante la administración de O_2, tiempo que permite la terapia definitiva para solucionar el proceso principal.

Reducción de la presión parcial de un gas inerte. Debido a que el nitrógeno constituye cerca del 79% del gas ambiental, es además el gas que predomina en los espacios llenos de gas en el cuerpo. En tales situaciones como la distensión intestinal por la obstrucción o íleo, la embolia aérea intravascular o el neumotórax, es necesario reducir el volumen de los espacios llenos de aire. Debido a que el nitrógeno es relativamente insoluble, la inhalación de altas concentraciones de O_2 (y por tanto bajas concentraciones de nitrógeno) disminuye en forma rápida la presión parcial total del nitrógeno y proporciona un gradiente considerable para eliminar el nitrógeno de los espacios que contengan gas. La administración de O_2 para las embolias gaseosas también es beneficiosa porque ayuda a aliviar la hipoxia localizada distal a la obstrucción vascular. En el caso de la enfermedad de descompresión, la reducción de la tensión del gas inerte en sangre y los tejidos mediante la inhalación de O_2 antes o durante la descompresión barométrica reduce la sobresaturación que se produce después de la descompresión, para que no se formen burbujas.

Terapia con oxígeno hiperbárico. El O_2 se puede suministrar a una presión mayor que la atmosférica en cámaras hiperbáricas (Thom, 2009). Las aplicaciones clínicas de la oxigenoterapia hiperbárica comprenden el tratamiento de traumatismos, quemaduras, lesiones por radiaciones, infecciones, úlceras que no cicatrizan, injertos de piel, espasticidad, y otras enfermedades neurológicas. El oxígeno hiperbárico puede ser útil en la hipoxia generalizada. En la intoxicación por monóxido de carbono, no hay suficiente hemoglobina y mioglobina para el enlace de O_2 debido a la alta afinidad de estas proteínas por el monóxido de carbono. Una alta cantidad de Po_2 facilita la competencia del O_2 por los sitios de unión de la hemoglobina, ya que el monóxido de carbono se intercambia en los alvéolos. Además, el O_2 hiperbárico aumenta la disponibilidad de O_2 disuelto

en la sangre (véase tabla 21-4). Los efectos adversos de la terapia hiperbárica con oxígeno incluyen el barotrauma del oído medio, toxicidad del CNS, convulsiones, toxicidad pulmonar y neumonía por aspiración.

La oxigenoterapia hiperbárica tiene dos componentes: aumento de la presión hidrostática y mayor presión de O_2. Ambos factores son necesarios para el tratamiento del síndrome de descompresión y las embolias gaseosas. La presión hidrostática reduce el volumen de las burbujas y la ausencia de nitrógeno inspirado aumenta el gradiente para la eliminación de nitrógeno y reduce la hipoxia en los tejidos lejanos. El aumento de la presión de O_2 en el tejido es el principal objetivo terapéutico para otras indicaciones de O_2 hiperbárico. Un pequeño aumento en Po_2 en áreas isquémicas aumenta la actividad bactericida de los leucocitos y aumenta la angiogénesis. Exposiciones repetitivas y breves al O_2 hiperbárico puede mejorar el tratamiento para la osteomielitis refractaria crónica, osteorradionecrosis, lesión por aplastamiento o la recuperación de injertos cutáneos y tisulares dañados. El aumento de la tensión de O_2 puede ser bacteriostático y útil en el tratamiento de la propagación de la infección con *Clostridium perfringens* y mionecrosis por clostridio (gangrena gaseosa).

Toxicidad del oxígeno

El oxígeno puede tener acciones perjudiciales a nivel celular. La toxicidad por O_2 puede ser consecuencia del incremento en la producción de peróxido de hidrógeno y sustancias reactivas como el anión superóxido, radicales de oxígeno e hidroxilo que atacan y dañan los lípidos, las proteínas y otras macromoléculas, en especial las que se encuentran en las membranas biológicas. Una serie de factores limitan los efectos secundarios de los reactivos derivados de oxígeno, incluidas ciertas enzimas como superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y catalasa, que eliminan subproductos tóxicos del oxígeno y agentes reductores, como hierro, glutatión y ascorbato. Sin embargo, estos factores son insuficientes para limitar las acciones de daño del oxígeno cuando los pacientes están expuestos a altas concentraciones durante un periodo prolongado. Los tejidos muestran sensibilidad diferencial a la toxicidad del oxígeno, que es probablemente el resultado de diferencias en su producción de compuestos reactivos y sus mecanismos de protección.

Tracto respiratorio. El sistema pulmonar suele ser el primero en exhibir la toxicidad, una función de su exposición continua a las tensiones de oxígeno más alta en el cuerpo. Pueden ocurrir cambios sutiles de la función pulmonar en las primeras 8 a 12 horas de exposición a O_2 al 100%. Después de 18 h de exposición se observa incremento de la permeabilidad capilar, que aumentará el gradiente alvéolo/arterial de O_2 y finalmente conducirá a la hipoxemia y a deterioro de la función pulmonar. Las lesiones graves y la muerte, sin embargo, requieren mucho más tiempo. El daño pulmonar está directamente relacionado con la tensión de O_2 inspirado y una concentración de menos de 0.5 atm parece ser segura durante mucho tiempo. El endotelio capilar es el tejido más sensible del pulmón. La lesión endotelial provoca pérdida de la superficie por edema intersticial y escape hacia los alvéolos.

Sistema nervioso. La retinopatía de los prematuros es una enfermedad ocular en lactantes prematuros que comprende una vascularización anormal de la retina embrionaria como resultado de la toxicidad del O_2 o la hipoxia relativa. Los trastornos del CNS son raros, y sólo ocurren bajo condiciones hiperbáricas donde la exposición exceda 200 kPa (2 atm). Los síntomas incluyen convulsiones y cambios visuales, que se resuelven cuando la tensión de O_2 vuelve a la normalidad. En recién nacidos prematuros y aquellos que han sufrido asfixia en el útero, hiperoxia e hipocapnia se asocian con los peores resultados neurológicos.

Dióxido de carbono

El dióxido de carbono es producido por el metabolismo aproximadamente a una misma velocidad con la que se consume el oxígeno. En reposo, este valor es de aproximadamente 3 mL/kg/min, pero puede aumentar de manera considerable con el ejercicio. El CO_2 se difunde fácilmente desde las células hacia la sangre, donde se transporta como ion bicarbonato (HCO_3^-), en parte en combinación química con hemoglobina y con proteínas plasmáticas, y en parte en solución a 6 kPa (46 mm Hg) en sangre venosa mixta. El CO_2 se transporta al pulmón, donde en condiciones normales es exhalado a la misma velocidad con la que se produce, dejando una presión parcial de aproximadamente 5.2 kPa (40 mm Hg) en los alvéolos y en la sangre arterial. Un aumento en la Pco_2 produce acidosis respiratoria y puede deberse a una disminución de la ventilación o la inhalación de CO_2, el incremento de la ventilación ocasiona la disminución de la Pco_2 y aparece alcalosis respiratoria. Debido a que el CO_2 difunde libremente, cambios sanguíneos de la Pco_2 y el pH se reflejan rápidamente en cambios de Pco_2 y el pH intracelulares, lo que produce efectos en el organismo, principalmente en la respiración, la circulación y el CNS, especialmente respiración, circulación y el sistema nervioso central.

Respiración

El dióxido de carbono es un estímulo rápido y potente para la ventilación en proporción directa al CO_2 inspirado. El CO_2 estimula la respiración por acidificación central de los quimiorreceptores y los cuerpos carotídeos periféricos. La Pco_2 alta causa broncodilatación, mientras que la hipocapnia provoca contracción del músculo liso de las vías respiratorias; estas respuestas pueden jugar un papel importante para equilibrar la ventilación y la perfusión.

Circulación

Los efectos del CO_2 en la circulación son directos o a través del sistema nervioso autónomo mediados por el sistema nervioso central. El efecto directo del CO_2 sobre el corazón, la disminución de la contractilidad, es el resultado de los cambios de pH y la disminución de la respuesta del Ca^{2+} de los miofilamentos. Su efecto directo sobre los vasos sanguíneos provoca vasodilatación. El CO_2 causa una activación generalizada del sistema nervioso simpático. Los resultados de la activación del sistema nervioso simpático generalmente son opuestos a los efectos locales del dióxido de carbono. Los efectos simpáticos consisten en un incremento de la contractilidad cardiaca, la frecuencia cardiaca y la vasoconstricción (véase capítulo 12). El equilibrio de los efectos locales y simpáticos opuestos, por tanto, determina la respuesta circulatoria total al CO_2. El efecto neto de la inhalación de CO_2 es un aumento en el gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca y la presión arterial. Sin embargo en los vasos sanguíneos, las acciones vasodilatadoras directas de CO_2 parecen ser más importantes, y la resistencia periférica total disminuye cuando se incrementa la Pco_2. El CO_2 también es un potente vasodilatador coronario. Las arritmias cardiacas asociadas con el aumento de Pco_2 son debidas a la liberación de las catecolaminas.

La *hipocapnia* produce los efectos opuestos: la presión arterial disminuye y aparece vasoconstricción en la piel, intestino, encéfalo, riñón y corazón. Estas acciones se aprovechan en la clínica cuando se usa la hiperventilación para reducir la hipertensión intracraneal.

CNS

La hipercapnia deprime la excitabilidad de la corteza cerebral y aumenta el umbral cutáneo al dolor a través de una acción central. Esta depresión central tiene importancia terapéutica. Por ejemplo, en pacientes con hipoventilación por narcóticos o anestésicos, el aumento de Pco_2 puede provocar una mayor depresión del sistema nervioso central, lo que a su vez puede empeorar la depresión respiratoria. Este ciclo de retroalimentación positiva puede tener consecuencias letales.

Métodos de administración

El dióxido de carbono se comercializa en cilindros de metal de color gris como gas puro o como CO_2 mezclado con O_2. Por lo general, se administra en una concentración del 5-10% en combinación con O_2 mediante una máscara facial. Otro método para la administración temporal de CO_2 es por la respiración a través de un circuito de anestesia de respiración o de algo tan sencillo como en una bolsa de papel.

Usos terapéuticos

El dióxido de carbono se utiliza para la insuflación durante los procedimientos endoscópicos (p. ej., cirugía laparoscópica) debido a que es altamente soluble y no admite la combustión. El CO_2 puede usarse en el campo quirúrgico durante la cirugía cardiaca. Debido a su densidad, el CO_2 desplaza al aire que rodea el corazón abierto, de modo que cualquier burbuja de gas que quede atrapada dentro del corazón es de CO_2 y no de N_2 insoluble. Se usa para ajustar el pH durante los procedimientos de derivación cardiopulmonar cuando el paciente se enfría.

La hipocapnia todavía tiene algunos usos en anestesia; constriñe los vasos cerebrales, reduce ligeramente el tamaño del cerebro y facilita la realización de operaciones neuroquirúrgicas. Si bien la hipocapnia de corto plazo es efectiva para este propósito, la hipocapnia prolongada se ha asociado con un empeoramiento en pacientes con traumatismo craneoencefálico. La hipocapnia debe ser instituida con una indicación claramente definida y una vez resuelta la causa que genera dicha indicación se regresa a la normocapnia.

Óxido nítrico

El óxido nítrico es un gas con radicales ahora conocido como una molécula de señalización celular endógeno con un número creciente de aplicaciones terapéuticas potenciales.

El óxido nítrico endógeno se produce a partir de la L-arginina por NO sintasas (neuronal, inducible y endotelial) (véase capítulo 3). En los vasos, la liberación basal de óxido nítrico producido por las células endoteliales constituye uno de los principales factores que determinan el tono vascular de reposo. El NO causa vasodilatación de las células del músculo liso e

inhibe la agregación plaquetaria. La producción de NO deficiente se ha asociado a la aterosclerosis, hipertensión, vasoespasmo cerebral y coronario, lesión por isquemia-reperfusión e inflamación y en la mediación de las vías nociceptivas centrales. El NO se inactiva rápidamente en la circulación por la oxihemoglobina y la reacción de NO con el hierro hemo conduciendo a la formación de nitrosil-hemoglobina. También se producen pequeñas cantidades de metahemoglobina, y éstas se convierten en su forma ferrosa del hierro hemo por la citocromo b5 reductasa. La mayoría del óxido nítrico inhalado se excreta en la orina en forma de nitrato.

Usos terapéuticos

El NO inhalado selectivamente dilata los vasos pulmonares (Cooper, 1999) y tiene potencial como terapia para varias enfermedades asociadas con el aumento de la resistencia vascular pulmonar. El NO inhalado está aprobado por la FDA para una sola indicación, la hipertensión pulmonar persistente de recién nacido.

Usos diagnósticos

El NO inhalado puede usarse durante el cateterismo cardiaco para evaluar la capacidad vasodilatadora pulmonar de pacientes con insuficiencia cardiaca y lactantes con una enfermedad cardiaca congénita. Inhalado también se usa para determinar capacidad de difusión (DL) a través de la unidad alveolar capilar. El NO es más eficaz que el CO_2 en este aspecto debido a su mayor afinidad por la hemoglobina y su mayor solubilidad en agua a temperatura corporal. El NO se produce a partir de las fosas nasales y los pulmones de los individuos sanos, por lo que se puede detectar en el gas exhalado. La determinación del NO exhalado fraccionado es un indicador, no invasivo, de la inflamación de las vías respiratorias que permite valorar enfermedades del tracto respiratorio, como asma, infección del tracto respiratorio, y enfermedad pulmonar crónica.

Toxicidad

Administrado en bajas concentraciones (0.1-50 ppm), el NO inhalado parece ser seguro y sin efectos secundarios importantes. La toxicidad pulmonar puede ocurrir con niveles superiores a 50-100 ppm. El NO es un contaminante atmosférico y la Administración de Seguridad y Salud Ocupacional ha establecido un límite de exposición de 7 horas a 50 ppm. Parte de la toxicidad del NO puede ser relacionado con su posterior oxidación a NO_2 en presencia de alta concentración de O_2. El desarrollo de la metahemoglobinemia es una complicación importante del NO en concentraciones más altas, y se han notificado casos excepcionales de muertes por sobredosis de NO. Las concentraciones de metahemoglobina deberían ser monitorizadas intermitentemente durante la inhalación de NO. El NO inhalado inhibe la función plaquetaria y se ha demostrado que prolonga el tiempo de sangrado en algunos estudios clínicos, aunque no se han publicado complicaciones hemorrágicas. En pacientes con una función deficiente del ventrículo izquierdo, el NO tiene un potencial para daños adicionales del ventrículo izquierdo al dilatar la circulación pulmonar y aumentar el flujo sanguíneo por el ventrículo izquierdo, por tanto, incrementa la presión auricular izquierda y promueve la formación de edema pulmonar.

Los requisitos más importantes para la terapia segura de NO inhalado incluye lo siguiente:

- Medición continua de las concentraciones de NO y NO_2 usando cualquiera de los analizadores de quimioluminiscencia o electroquímicos.
- Calibración frecuente de equipos de monitorización.
- Análisis intermitente de los niveles de metahemoglobina en sangre.
- El uso de tanques certificados de NO.
- Administración de la concentración de NO mínima requerida para el efecto terapéutico.

Métodos de administración

Los regímenes de tratamiento de pacientes con NO inhalado son muy variados, que se extiende de 0.1-40 ppm durante unas cuantas horas hasta varias semanas. La determinación de la relación dosis-respuesta debe establecerse con frecuencia básica para ayudar al ajuste de la dosis óptima de NO. Los sistemas comerciales están disponibles para suministrar una concentración de entre 0.1 y 80 ppm y simultáneamente miden las concentraciones de NO y NO_2.

Helio

El helio es un gas inerte cuya densidad reducida, baja solubilidad y gran conductividad térmica proporciona la base para sus usos médicos y de diagnóstico.

El helio se puede mezclar con O_2 y administrarse con máscara o tubo endotraqueal. Bajo condiciones hiperbáricas, puede ser sustituido por la mayor parte de otros gases, dando como resultado una mezcla de densidad mucho más baja que es más fácil de respirar.

Los usos principales del helio se encuentran en las pruebas de función pulmonar, tratamiento de la obstrucción respiratoria, cirugía con láser de las vías respiratorias, marcador en estudios imagenológicos, y para bucear en grandes profundidades. El helio también es adecuado para medir el volumen pulmonar residual, la capacidad residual funcional y otros volúmenes pulmonares afines. Estas mediciones requieren una alta difusión del gas no tóxico que es insoluble y no sale del pulmón por la corriente sanguínea, por tanto el volumen puede ser medido por dilución. El helio se puede agregar al O_2 para reducir la turbulencia debido a la obstrucción de las vías respiratorias porque la densidad del helio es menor que la del aire, y la viscosidad del helio es mayor que la del aire. Las mezclas de helio y O_2 reducen el trabajo respiratorio. El helio tiene una alta conductividad térmica, por lo que es útil durante la cirugía con láser en las vías respiratorias. El helio polarizado por láser se utiliza como agente de contraste inhalatorio para imágenes de resonancia magnética pulmonar. El helio tiene potencial como agente citoprotector (Smit *et al*, 2015).

Sulfuro de hidrógeno

El sulfuro de hidrógeno tiene un olor característico a huevos podridos, y es un gas incoloro, inflamable y soluble en agua que es principalmente considerado como una toxina debido a su capacidad para inhibir la respiración mitocondrial a través del bloqueo de la citocromo c oxidasa. La inhibición de la respiración puede ser nociva; sin embargo, si la inhibición de la respiración se realiza de una manera controlada, permite que las especies que no hibernan e inhalan sulfuro de hidrógeno entren en un estado similar a la animación suspendida (es decir, la actividad celular se torna más lenta que los procesos metabólicos, se inhiben pero no son terminales) y por tanto aumenta la tolerancia al estrés. El H_2S activa a los canales de K^+ dependientes de ATP, tiene propiedades vasodilatadoras y sirve como un antioxidante de radicales libres. El H_2S puede proteger contra la hipoxia de todo el cuerpo, la hemorragia letal y la lesión por isquemia-reperfusión en diversos órganos, incluidos el riñón, el pulmón, el hígado y el corazón. Actualmente, no hay necesidad de una acción adicional sobre el tema del H_2S y otros gases terapéuticos para el tejido enfermo. El H_2S en cantidades bajas puede tener el potencial para limitar la muerte celular (Lefer, 2007).

Agradecimientos: *Alex S. Evers, C. Michael Crowder, Jeffrey R. Balser, Brett A. Simon, Eric J. Moody y Roger A Johns contribuyeron a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Tenemos algunos de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *anestésicos generales y gases terapéuticos*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Anestésicos parenterales		
Propofol Etomidato Ketamina Tiopental	• Inducción anestésica • Anestésicos de inicio rápido y de corta duración utilizados en procedimientos para un rápido retorno al estado mental preoperatorio	• Altamente lipófilo ⇒ entrada al cerebro y la médula espinal, acumulación en los tejidos grasos • Dosificación de propofol: ↓ en personas de edad avanzada debido a la eliminación reducida, ↑ en niños pequeños debido a la rápida eliminación • PRIS: complicación rara asociada con la infusión prolongada y alta de propofol en los pacientes jóvenes o con traumatismo craneoencefálico • Etomidato: preferido para pacientes en riesgo de hipotensión o infarto de miocardio; produce hipnosis, no efectos analgésicos; ↑ actividad de EEG, asociada con las convulsiones • Ketamina: para pacientes con riesgo de hipotensión y asma y para procedimientos pediátricos; aumenta HR, BP, CO, CBF y la ICP; delirio de recuperación, alucinaciones, los sueños vívidos limitan el uso
Barbitúricos Metohexital Tiopental	• Inducción anestésica	• Depresores respiratorios y EEG • Metohexital: eliminación más rápida que otros barbitúricos • Tiopental: acción terminada por redistribución; buen historial de seguridad; no está disponible en Estados Unidos • La inyección intraarterial de tiobarbituratos ⇒ reacción extrema inflamatoria y potencialmente necrótica
Anestésicos inhalados		
Isoflurano	• Mantenimiento de la anestesia • Anestésico inhalado de uso común	• Altamente volátil a RT; no inflamable en el aire u O_2 • ↓ Ventilación y RBF; ↑ CBF • Induce hipotensión y ↑ flujo sanguíneo coronario, por tanto ↓ el consumo miocardio O_2 • ↓ Función de barorreceptor • Excretado sin cambios por los pulmones
Enflurano	• Mantenimiento de la anestesia	• Volátil a temperatura ambiente; guardar en frascos herméticamente cerrados • Agente de inducción ideal (olor agradable, inicio rápido) • ↓ BP arterial debido a vasodilatación y ↓ de la contractilidad miocárdica • Posibles efectos: ↑ ICP, actividad convulsiva
Sevoflurano	• Agente preferido para la inducción anestésica • Se usa para anestesia ambulatoria (no irritante de las vías respiratorias; la inducción y la recuperación es rápida)	• Reacciona exotérmicamente con CO_2 desecado absorbente • Agente de inducción ideal (olor agradable, inicio rápido) • ↓ Presión AP y CO; potente broncodilatador • Preferido para pacientes con isquemia de miocardio • Compuesto A, producto de la interacción de sevoflurano con CO_2 sosa cáustica absorbente, es nefrotóxico
Desflurano	• Se usa para cirugía ambulatoria (inicio rápido, recuperación rápida)	• Altamente volátil a RT; guardar en frascos herméticamente cerrados • Inflamable en mezclas de aire u O_2 • Irritante de la vía respiratoria
Halotano	• Mantenimiento de anestesia	• Altamente volátil a temperatura ambiente, sensible a la luz; almacenar en botellas ámbar herméticamente selladas con timol (conservante) • Posible toxicidad hepática ha limitado su uso y no está disponible en Estados Unidos
Óxido nitroso (N_2O)	• Agente anestésico débil usado para sus efectos analgésicos significativos	• Gas incoloro e inodoro a temperatura ambiente; utilizado como complemento de otros anestésicos • Expandirá el volumen de las cavidades que contienen aire; por tanto, evitar el uso en obstrucciones del oído e intestinales, intraoculares y en burbujas de aire intracraneales, etcétera • Para evitar la hipoxia difusional, administre 100% O_2 en lugar de aire al descontinuar N_2O • Puede aumentar el CBF y la ICP • Uso clínico de N_2O es controvertido debido a los posibles efectos metabólicos relacionados con el aumento de la homocisteína y cambios en la síntesis de DNA y proteínas
Xenón	• Efectos analgésicos y anestésicos	• Inducción y recuperación rápida de la anestesia • En el CNS: antagonista del receptor NMDA, agonista del canal TREK • Bien tolerado en pacientes mayores
Anestésicos auxiliares • Aumento de los efectos anestésicos de la anestesia general		
Benzodiacepinas Midazolam, diazepam, lorazepam	Se utiliza para la ansiólisis, amnesia, sedación preanestésica, y sedación durante procedimientos que no requieren anestesia general	• El midazolam más comúnmente usado, seguido de forma lejana por diazepam y lorazepam (véanse capítulos 15 y 19)
Agonistas α_2 adrenérgicos Dexmedetomidina	• Sedación a corto plazo (<24 h) en adultos críticamente enfermos • Sedación antes y durante procedimientos quirúrgicos o médicos en pacientes no entubados	• Activación de los receptores adrenérgicos α_{2A} por la dexmedetomidina ⇒ sedación y analgesia • Efectos secundarios: hipotensión y bradicardia debido a la disminución de la liberación de catecolaminas en el CNS; náuseas y sequedad de boca

Anestésicos auxiliares • Aumento de los efectos anestésicos de la anestesia general (*continuación*)		
Analgésicos *Opiáceos* Fentanilo, sufentanilo, alfentanil, remifentanil, meperidina, morfina	• Para reducir los requerimientos anestésicos y minimizar los cambios hemodinámicos debido a estímulos dolorosos	• Los opiáceos son los principales analgésicos durante el periodo perioperatorio; la elección del opiáceo se basa en la duración de la acción (véase capítulo 20) • Los opiáceos a menudo son por vía intratecal y epidural para el dolor agudo y crónico
Los *NSAID* El acetaminofén		• Los NSAID y acetaminofén se usan para procedimientos quirúrgicos menores para controlar el dolor posoperatorio
Agentes bloqueadores neuromusculares Succinilcolina (despolarizante) Atracurio, vecuronio, y otros (competitivo, no despolarizante)	• Relajante del músculo esquelético	• La acción de los relajantes musculares no despolarizantes generalmente se antagoniza, una vez que la parálisis muscular ya no es deseada, con un inhibidor de AChE (p. ej., neostigmina o edrofonio; véase capítulo 10), en combinación con un antagonista del receptor muscarínico
GASES TERAPÉUTICOS		
Oxígeno	• Se usa principalmente para invertir o prevenir el desarrollo de hipoxia	• O_2 excesivo ↓ ventilación • Se requiere monitoización y titulación para evitar complicaciones y efectos secundarios • El HR y CO son ligeramente ↓ cuando se respira O_2 100% • Altos flujos de O_2 seco puede secar e irritar las superficies mucosas de las vías respiratorias y los ojos; O_2 humidificado. Debe utilizarse con una terapia prolongada (>1 h) • Atmósfera enriquecida con O_2 constituye riesgo de incendio; tomar precauciones
Dióxido de carbono	• Insuflación durante los procedimientos de la endoscopia • Inundando el campo quirúrgico durante la cirugía cardiaca • Ajuste de pH durante derivación cardiopulmonar	• El CO_2 es altamente soluble, no combustible, más denso que el aire • ↑ Pco_2 ⇒ acidosis respiratoria • Efectos en el sistema CV: una combinación de efectos simpáticos reflejos o directos del sistema nervioso central combinados y reflejos neto: ↑ en CO, HR y BP
Óxido nítrico	• El NO inhalado se usa para dilatar la vasculatura pulmonar en hipertensión pulmonar persistente del recién nacido	• Molécula de señalización celular; induce la vasodilatación • La toxicidad pulmonar puede ocurrir con niveles >50-100 ppm • Use la concentración más baja requerida para el efecto terapéutico • Monitorizar los niveles de metahemoglobina en sangre intermitentemente durante la terapia de inhalación
Helio	• Prueba de función pulmonar, tratamiento en obstrucciones respiratorias, cirugía con láser de vía aérea • Como etiqueta en estudios de imágenes	• Mezclas de He y O_2 reducen el trabajo de respirar • Potencial como agente citoprotector • Para bucear a profundidad
Hidróxido de sulfuro	• Uso terapéutico potencial para protección contra los efectos de hipoxia	

Bibliografía

Alkire MT, *et al*. Consciousness and anesthesia. *Science* **2008**;*322*:876–880.

Cooper CE. Nitric oxide and iron proteins. *Biochim Biophys Acta* **1999**;*1411*: 290–309.

Cotton M, Claing A. G protein-coupled receptors stimulation and the control of cell migration. *Cell Signal* **2009**;*21*:1045–1053.

Drummond JC, *et al*. Brain surface protrusion during enflurane, halothane, and isoflurane anesthesia in cats. *Anesthesiology* **1983**;*59*:288–293.

Eger EI II. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* **1994**;*80*:906–922.

Eger EI II, *et al*. Nephrotoxicity of sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* **1997**;*84*:160–168.

Fechner J, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of GPI 15715 or fospropofol (Aquavan injection)—a water-soluble propofol prodrug. *Handb Exp Pharmacol* **2008**;253–266.

Franks NP. Molecular targets underlying general anaesthesia. *Br J Pharmacol* **2006**;*147*(suppl 1):S72–S81.

Franks NP. General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* **2008**;*9*:370–386.

Franks NP, Honore E. The TREK K2P channels and their role in general anaesthesia and neuroprotection. *Trends Pharmacol Sci* **2004**;*11*:601–608.

Guarracino F. Cerebral monitoring during cardiovascular surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* **2008**;*21*:50–54.

Guimarães-Camboa N, *et al*. HIF1α represses cell stress pathways to allow proliferation of hypoxic fetal cardiomyocytes. *Dev Cell* **2015**;*33*:507–521.

Head BP, Patel P. Anesthetics and brain protection. *Curr Opin Anesthesiol* **2007**;*20*:395–399.

Jevtovic-Todorovic V, *et al*. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience* **2003**;*122*: 609–616.

Kam PC, Cardone D. Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* **2007**;*62*: 690–701.

Kamibayashi T, Maze M. Clinical uses of alpha2-adrenergic agonists. *Anesthesiology* **2000**;*93*:1345–1349.

Ko H, *et al*. Nitrous oxide and perioperative outcomes. *J Anesthesia* **2014**;*28*:420–428.

Kunst G, Klein AA. Peri-operative anaesthetic myocardial preconditioning and protection—cellular mechanisms and clinical relevance in cardiac anaesthesia. *Anaesthesia* **2015**;*70*:467–482.

Ledowski T. Sugammadex: what do we know and what do we still need to know? A review of the recent (2013 to 2014) literature. *Anaesthes Intens Care* **2015**;*43*:14–22.

Lefer DJ. A new gaseous signaling molecule emerges: cardioprotective role of hydrogen sulfide. *Proc Natl Acad Sci USA* **2007**;*104*: 17907–17908.

Mazze RI, *et al*. Inorganic fluoride nephrotoxicity: prolonged enflurane and halothane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* **1977**;*46*:265–271.

Mortola JP. How newborn mammals cope with hypoxia. *Respir Physiol* **1999**;*116*:95–103.

Nunn JF. Hypoxia. In: *Nunn's Applied Respiratory Physiology*. Oxford: Butterworth-Heineman, UK; **2005**, p. 327–334.

Patel P, Sun L. Update on neonatal anesthetic neurotoxicity: insight into molecular mechanisms and relevance to humans. *Anesthesiology* **2009**;*110*:703–708.

Rasmussen KG, *et al*. Serial infusions of low-dose ketamine for major depression. *J Psychopharmacol* **2013**;*27*:444–450.

Sanders RD, Maze M. Alpha2-adrenoceptor agonists. *Curr Opin Invest Drugs* **2007**;*8*:25–33.

Smit KF, *et al*. Noble gases as cardioprotectants—translatability and mechanism. *Br J Pharmacol* **2015**;*172*:2062–2073.

Summary of the National Halothane Study. Possible association between halothane anesthesia and postoperative hepatic necrosis. *JAMA* **1966**;*197*:775–788.

Thom SR. Oxidative stress is fundamental to hyperbaric oxygen therapy. *J Appl Physiol* **2009**;*106*:988–995.

van den Heuvel I, *et al*. Pros and cons of etomidate—more discussion than evidence? *Curr Opin Anaesthesiol*; **2013**,*26*:404–408.

Capítulo 22

Anestésicos locales

William A. Catterall y Kenneth Mackie

HISTORIA

QUÍMICA Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD

MECANISMO DE ACCIÓN

- Sitio de acción celular
- El sitio del receptor de anestesia local en los canales de Na^+
- Dependencia de la frecuencia y voltaje
- Sensibilidad diferencial de las fibras nerviosas
- Efecto del pH
- Prolongación de la acción por parte de los vasoconstrictores

EFECTOS INDESEADOS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

- CNS
- Sistema cardiovascular
- Músculo liso
- Unión neuromuscular y ganglios
- Hipersensibilidad

METABOLISMO

TOXICIDAD

ANESTÉSICOS LOCALES Y AGENTES AFINES

- Cocaína
- Lidocaína
- Bupivacaína
- Anestésicos locales apropiados para inyección
- Agentes utilizados principalmente para anestesiar las mucosas y la piel
- Anestésicos con baja solubilidad acuosa
- Agentes para uso oftálmico
- Toxinas biológicas: tetrodotoxina y saxitoxina

USOS CLÍNICOS DE LOS ANESTÉSICOS LOCALES

- Anestesia tópica
- Anestesia de infiltración
- Anestesia con bloqueo de campo
- Anestesia con bloqueo de nervios
- Anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier)
- Anestesia raquídea
- Anestesia epidural

Los anestésicos locales se unen de forma reversible a un sitio receptor específico dentro del poro de los canales de Na^+ en los nervios y bloquean el movimiento de iones a través de este poro. Cuando se aplican localmente al tejido nervioso en concentraciones apropiadas, los anestésicos locales pueden actuar en cualquier parte del sistema nervioso y en cualquier tipo de fibra nerviosa, bloqueando de forma reversible los potenciales de acción responsables de la conducción nerviosa. Por tanto, un anestésico local en contacto con un tronco nervioso puede causar parálisis tanto sensorial como motora en el área inervada. Estos efectos de concentraciones clínicamente relevantes de los anestésicos locales son reversibles con recuperación de la función nerviosa y sin evidencia de daño a las fibras nerviosas o a las células en la mayoría de las aplicaciones clínicas.

Historia

A finales del siglo XIX se descubrió fortuitamente el primer anestésico local, la cocaína, que tenía propiedades anestésicas. La cocaína está presente, con gran abundancia, en las hojas del arbusto de coca (*Erythroxylon coca*). Durante siglos, los nativos andinos han masticado un extracto alcalino de estas hojas por su efecto estimulante y eufórico. Cuando en 1860, Albert Niemann aisló la cocaína, probó su compuesto recién aislado, notó que adormecía su lengua, y comenzó así una nueva era. Sigmund Freud estudió la fisiología de la acción de la cocaína, y Carl Koller la introdujo en la práctica clínica en 1884 como anestésico tópico para cirugía oftalmológica. Poco después, Halstead popularizó su uso en la anestesia de bloqueo de infiltración y conducción.

Química y relación estructura-actividad

La cocaína es un éster del ácido benzoico y del alcohol complejo 2-carbometoxi, 3-hidroxitropano (figura 22-1). Debido a su toxicidad y propiedades adictivas (capítulo 24), en 1892 se inició la búsqueda de sustitutos sintéticos para la cocaína con el trabajo de Einhorn y sus colegas, lo que dio como resultado la síntesis de procaína, que se convirtió en el prototipo de los anestésicos locales durante casi medio siglo. Hoy en día, los agentes más utilizados son lidocaína, bupivacaína y tetracaína.

Los anestésicos locales típicos contienen restos hidrófilos e hidrófobos que están separados por un enlace intermedio de éster o amida. Una amplia gama de compuestos que contienen estas características estructurales mínimas pueden reunir los requisitos de acción como anestésicos locales. El grupo hidrofílico generalmente es una amina terciaria pero también puede ser una amina secundaria; el resto hidrofóbico debe ser aromático. La naturaleza del grupo de enlace determina algunas de las propiedades farmacológicas de estos agentes. Por ejemplo, las esterasas plasmáticas hidrolizan fácilmente los anestésicos locales con un enlace éster.

La relación estructura-actividad y las propiedades físico-químicas de los anestésicos locales se han estudiado bien (Courtney y Strichartz, 1987). La hidrofobicidad aumenta tanto la potencia como la duración de acción de los anestésicos locales; la asociación de la droga en los sitios hidrofóbicos mejora la partición del fármaco en sus sitios de acción y disminuye la tasa de metabolismo mediante las esterasas plasmáticas y las enzimas hepáticas. Además, se cree que el sitio receptor de estas drogas en los canales de Na^+ es hidrofóbico (véase mecanismo de acción), por lo que la afinidad del receptor por los agentes anestésicos es mayor en las drogas más hidrofóbicas. La hidrofobicidad también aumenta la toxicidad, por lo que el índice terapéutico se reduce en las drogas más hidrofóbicas.

El tamaño molecular influye en la tasa de disociación de los anestésicos locales de sus sitios receptores. Las moléculas de fármacos más pequeñas pueden escapar del sitio receptor más rápidamente. Esta característica es importante en las células de disparo rápido, en las que los anestésicos locales se unen durante los potenciales de acción y se disocian durante la repolarización de la membrana. La rápida unión de los anestésicos locales durante los potenciales de acción provoca que su acción sea dependiente de la frecuencia y el voltaje.

Mecanismo de acción

Sitio de acción celular

Los anestésicos locales actúan en la membrana celular para evitar la generación y la conducción de impulsos nerviosos. El bloqueo de la conducción se puede demostrar en axones gigantes de calamares en los cuales se ha eliminado el axoplasma.

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
EDTA: (*ethylenediaminetetraacetic acid*) Ácido etilendiaminotetraacético
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
IFM: (*isoleucine-phenylalanine-methionine*) Isoleucina-fenilalanina-metionina
LA: (*local anesthetic*) Anestésico local
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NET: (*norepinephrine transporter*) Transportador de norepinefrina
PKA: (*protein kinase A, cyclic AMP-dependent protein kinase*) Proteína cinasa A, proteína cinasa dependiente de AMP cíclica
PKC: (*protein kinase C*) Proteína cinasa C
TRP: (*transient receptor potential*) Potencial de receptor transitorio
TRPV channel: (*TRP vanilloid subtype channel*) Conducto TRP subtipo vanilloide
TTX: (*tetrodotoxin*) Tetrodotoxina

Los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir o prevenir el gran aumento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na^+ que normalmente se produce por una ligera despolarización de la membrana (capítulos 8, 11 y 14; Strichartz y Ritchie, 1987). Esta acción de los anestésicos locales se debe a su interacción directa con los canales de Na^+ de voltaje. A medida que la acción anestésica se desarrolla progresivamente en un nervio, el umbral de excitabilidad eléctrica aumenta gradualmente, la tasa de aumento del potencial de acción disminuye, la conducción de impulso se desacelera y el factor de seguridad de la conducción disminuye. Estos factores reducen la probabilidad de propagación del potencial de acción, y la conducción nerviosa finalmente falla.

Los anestésicos locales pueden unirse a otras proteínas de membrana (Butterworth y Strichartz, 1990). En particular, pueden bloquear los canales K^+ (Strichartz y Ritchie, 1987). Sin embargo, debido a que la interacción de los anestésicos locales con los canales K^+ requiere concentraciones más altas de drogas, el bloqueo de la conducción no va acompañado de ningún cambio grande o constante en el potencial de la membrana en reposo.

Los análogos cuaternarios de los anestésicos locales bloquean la conducción cuando son aplicados internamente a axones gigantes de calamar perfundidos, pero son relativamente ineficaces cuando se aplican externamente. Estas observaciones sugieren que el sitio en el que actúan los anestésicos locales, al menos en su forma cargada, es accesible sólo desde la superficie interna de la membrana (Narahashi y Frazier, 1971; Strichartz y Ritchie, 1987). Por tanto, los anestésicos locales aplicados externamente tienen que cruzar primero la membrana antes de que puedan ejercer una acción bloqueadora.

El sitio del receptor de anestesia local en los canales de Na^+

El principal mecanismo de acción de estos medicamentos implica su interacción con uno o más sitios de unión específicos dentro del canal de Na^+ (Butterworth y Strichartz, 1990). Los canales de Na^+ del cerebro de los mamíferos constituyen complejos de proteínas glicosiladas con un tamaño molecular agregado en exceso de 300 000 Da; las subunidades individuales se designan α (260 000 Da) y β_1 a β_4 (33 000-38 000 Da). La gran subunidad α del canal de Na^+ contiene cuatro dominios homólogos (I-IV); se cree que cada dominio está compuesto por seis segmentos transmembrana en conformación helicoidal α (S1-S6; figura 22-2) y un bucle de poro (*P*) reentrante de membrana adicional. El poro transmembrana selectivo de Na^+ del canal se localiza en el centro de una estructura casi simétrica formada por los cuatro dominios homólogos. Existe la hipótesis de que la dependencia del voltaje de la apertura del canal refleja los cambios conformacionales resultantes del movimiento de "cargas de activación" dentro del módulo sensor de voltaje del canal de sodio en respuesta a cambios en el potencial transmembrana. Las cargas de activación están ubicadas en las hélices transmembrana S4, que son hidrofóbicas y están cargadas positivamente, y que contienen residuos de lisina o arginina en cada tercera posición. Se cree que estos residuos se mueven perpendicularmente al plano de la membrana bajo la influencia del potencial transmembrana, iniciando una serie de cambios conformacionales en los cuatro dominios, lo que conduce al estado abierto del canal (figura 22-2) (Catterall, 2000; Yu *et al.*, 2005).

El poro transmembrana del canal de Na^+ está rodeado por las hélices transmembrana S5 y S6 y los segmentos cortos asociados a la membrana ubicada entre ellos que forman el bucle *P*. Los residuos de aminoácidos en estos segmentos cortos son los determinantes más críticos de la conductancia de iones y la selectividad del canal.

Después de que se abre, el canal de Na^+ se desactiva en unos pocos milisegundos debido al cierre de una puerta de inactivación. Esta puerta funcional está formada por el pequeño bucle intracelular de proteína que conecta los dominios homólogos III y IV. Este lazo se pliega sobre la boca intracelular del poro transmembrana durante el proceso de inactivación y se une a un "receptor" de inactivación formado por la boca intracelular del poro.

En los segmentos S6 de los dominios I, III y IV (Ragsdale *et al.*, 1994; Yarov-Yarovoy *et al.*, 2002) se encuentran residuos de aminoácidos que son importantes para la unión del anestésico local. Los residuos de aminoácidos hidrofóbicos cerca del centro y el extremo intracelular del seg-

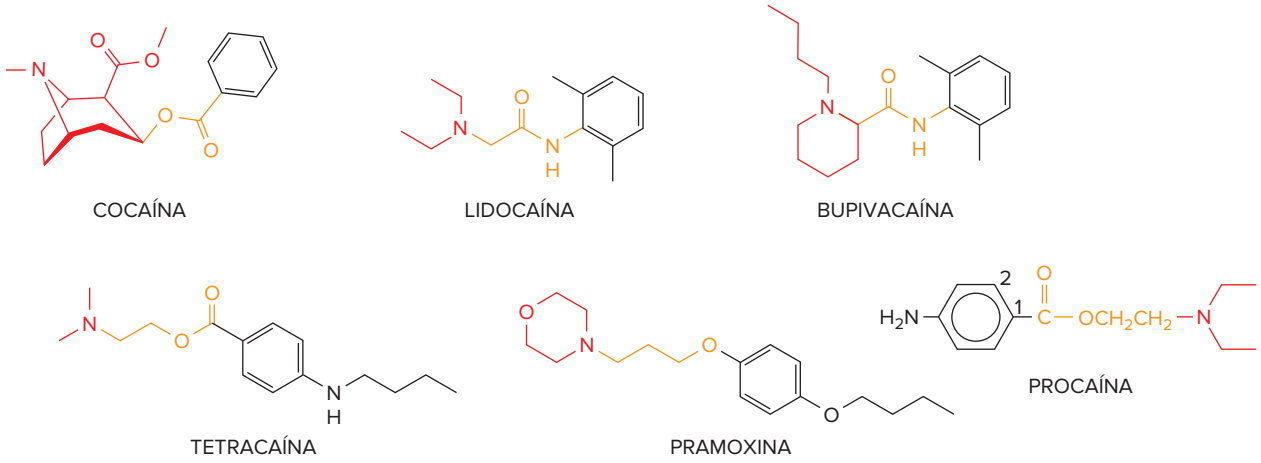


Figura 22-1 ***Fórmulas estructurales de anestésicos locales seleccionados.*** La mayoría de los anestésicos locales consisten en un resto hidrofóbico (aromático) (negro), una región de enlace (naranja), y una amina sustituida (región hidrófila, roja). Las estructuras en la parte superior se agrupan por la naturaleza de la región de enlace. La procaína es un anestésico local prototípico de tipo éster; los ésteres generalmente son hidrolizados de forma rápida por las esterasas plasmáticas, lo que contribuye a la relativamente corta duración de la acción de los fármacos en este grupo. La lidocaína es un anestésico local de tipo amida prototípico; estas estructuras generalmente son más resistentes al despeje y tienen una mayor duración de acción. Hay excepciones, incluyendo la benzocaína (poco soluble en agua, usada sólo tópicamente) y las estructuras con una cetona, una amidina y un enlace éter. La cloroprocaína tiene un átomo de cloro en C2 del anillo aromático de procaína.

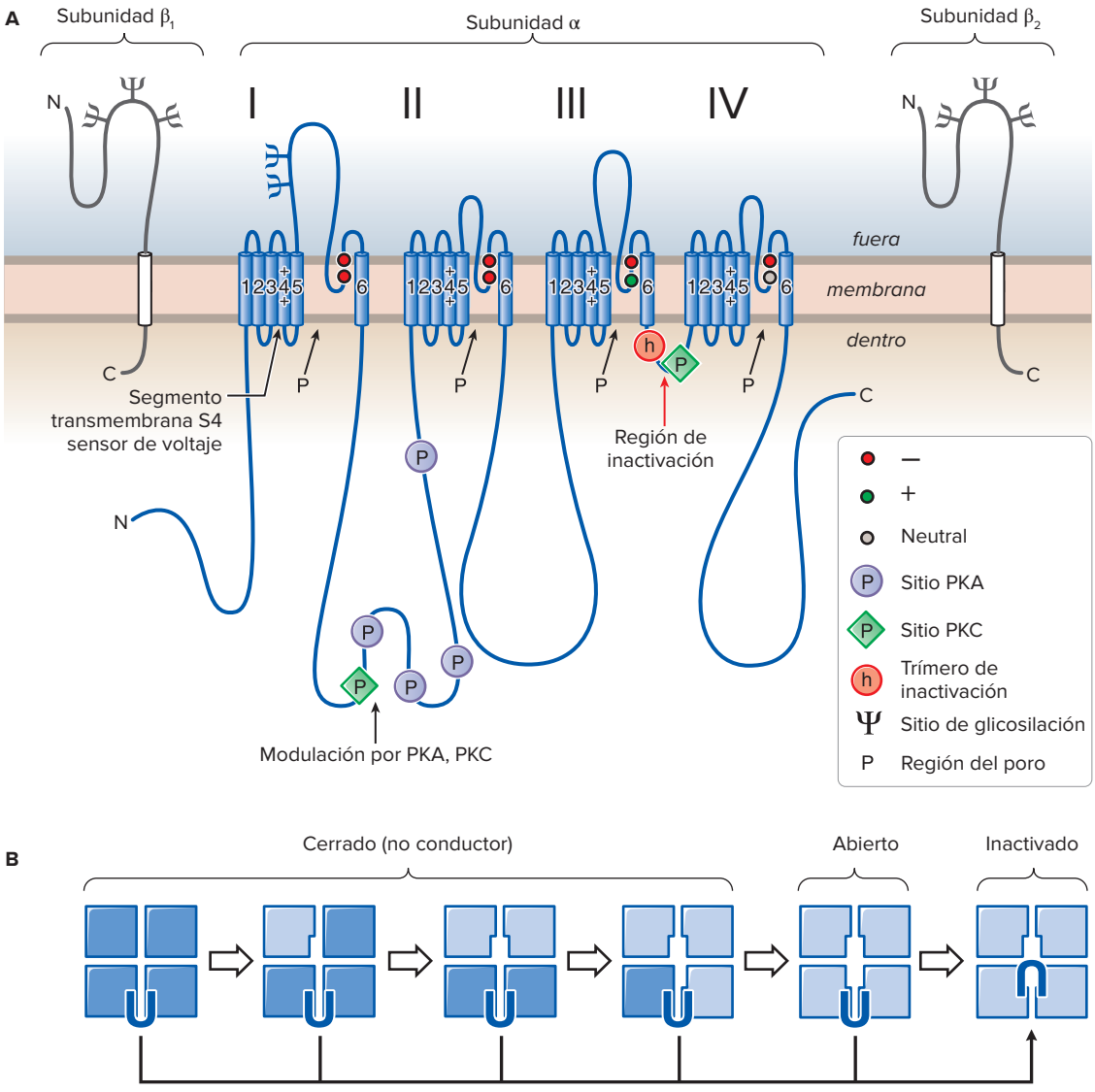


Figura 22-2 *Estructura y función de los canales de Na^+ regulados por voltaje.* **A.** Representación bidimensional de las subunidades α (centro), β1 (izquierda) y β2 (derecha) del canal de Na^+ regulado por voltaje del cerebro de mamíferos. Las cadenas polipeptídicas están representadas por líneas continuas con una longitud aproximadamente proporcional a la longitud real de cada segmento de la proteína del canal. Los cilindros representan regiones de hélices α transmembrana. ψ indica sitios de glicosilación demostrada unida a N. Nótese la estructura repetida de los cuatro dominios homólogos (I-IV) de la subunidad α. **Detección de voltaje.** Los segmentos transmembrana S4 en cada dominio homólogo de la subunidad α sirven como sensores de voltaje. (+) representa los residuos de aminoácidos cargados positivamente en cada tercera posición dentro de estos segmentos. El campo eléctrico (negativo en el interior) ejerce una fuerza sobre estos residuos de aminoácidos cargados, tirando de ellos hacia el lado intracelular de la membrana; la despolarización les permite moverse hacia afuera e iniciar un cambio conformacional que abre el poro. **Poro.** Los segmentos transmembrana S5 y S6 y el lazo corto (bucle ***P***) entre ellos asociado a la membrana forman las paredes del poro en el centro de una matriz cuadrada aproximadamente simétrica de los cuatro dominios homólogos (véase B). Los residuos de aminoácidos indicados por los círculos en el bucle ***P*** son vitales para determinar la conductancia y la selectividad iónica del canal de Na^+ y su capacidad para unir las toxinas bloqueadoras de poros extracelulares TTX y la saxitoxina. **Inactivación.** El bucle intracelular corto que conecta los dominios homólogos III y IV sirve como portal de inactivación del canal de Na^+. Se cree que se pliega en la boca intracelular del poro, ocluyéndolo en unos pocos milisegundos después de que el canal se abre. Tres residuos hidrofóbicos (IFM) en la posición marcada **h** parecen servir como partícula de inactivación, entrando en la boca intracelular del poro y uniéndose allí a un receptor de portal de inactivación. **Modulación.** La apertura del canal de Na^+ puede ser modulada por la fosforilación de proteínas. La fosforilación del portal de inactivación entre los dominios homólogos III y IV mediante la PKC desacelera la inactivación. La fosforilación de sitios en el lazo intracelular entre los dominios homólogos I y II mediante PKC o PKA reduce la activación del canal de Na^+. (Adaptado con permiso de Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* **2000**;*26*:13–25.Copyright ©Elsevier). **B.** Los cuatro dominios homólogos de la subunidad α del canal de Na^+ se ilustran como una matriz cuadrada, como se observa mirando hacia abajo sobre la membrana. Se ilustra la secuencia de cambios conformacionales sufridos por el canal de Na^+ durante la activación y la inactivación. En la despolarización, cada uno de los cuatro dominios homólogos es sometido secuencialmente a un cambio conformacional que los lleva a un estado activado. Después de que los cuatro dominios se han activado, el canal de Na^+ se puede abrir. En unos pocos milisegundos después de la apertura, el portal de inactivación entre los dominios III y IV se cierra sobre la boca intracelular del canal y la ocluye, lo que impide una mayor conductancia de iones (véase Catterall, 2000).

mento S6 pueden interactuar directamente con los anestésicos locales unidos, localizando el sitio del receptor del anestésico local en la mitad intracelular del poro transmembrana del canal de Na^+, con parte de su estructura aportada por aminoácidos en los segmentos S6 de los dominios I, III y IV (figura 22-3). Los canales ancestrales de Na^+ en las bacterias comprenden cuatro subunidades idénticas, cada una similar a uno de los cuatro dominios de la subunidad α del canal de Na^+ de los mamíferos y que contiene un sensor de voltaje similar y un segmento de revestimiento de poros. La estructura tridimensional de un canal de Na^+ ancestral (Payandeh *et al.*, 2011) reveló la disposición de sus segmentos transmembrana y los residuos de aminoácidos del anestésico local en el sitio de unión en el poro.

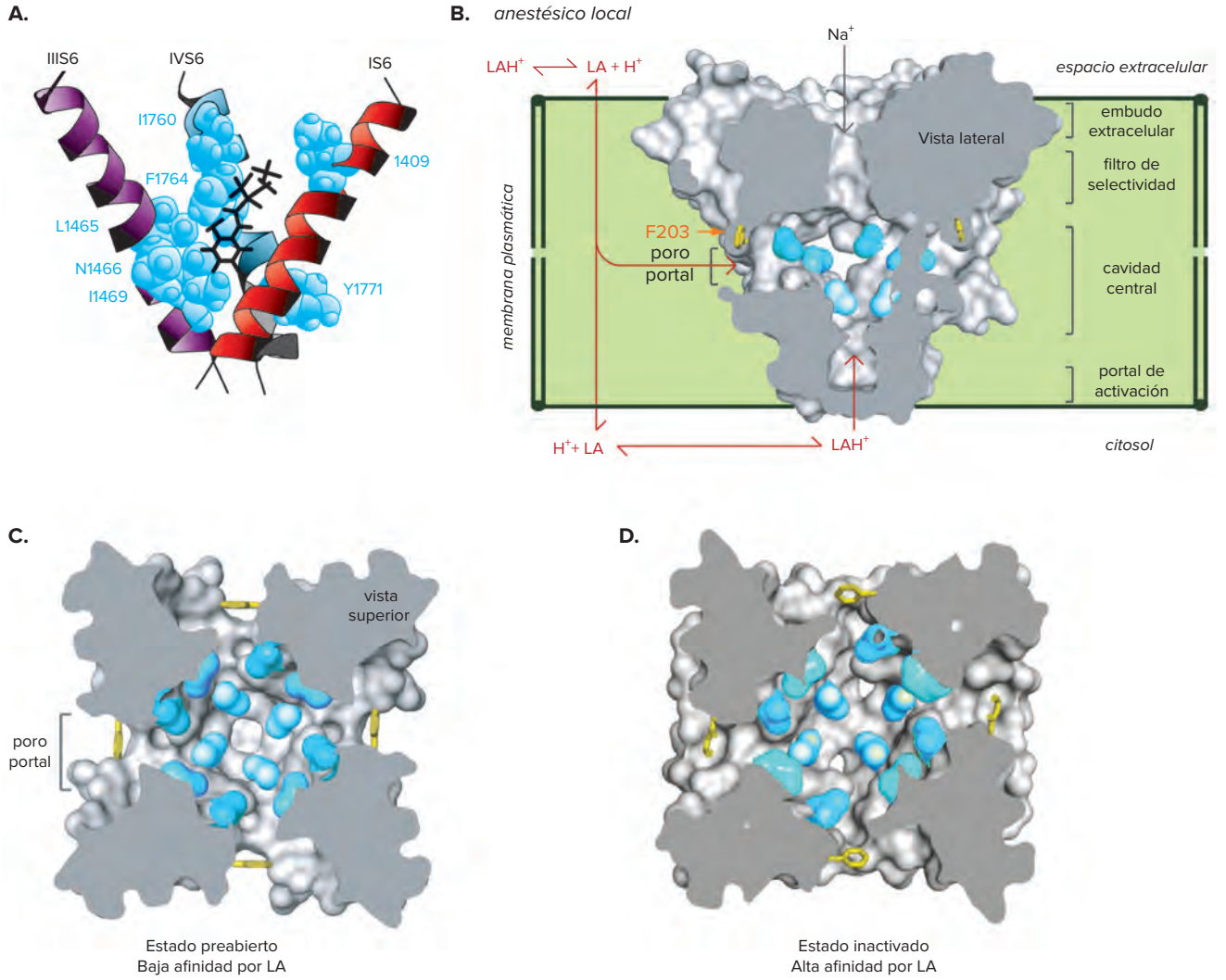


Figura 22-3 ***La visión de un farmacólogo sobre la interacción de un anestésico local con un canal de Na^+ controlado por voltaje.*** Un canal de Na^+ regulado por voltaje puede considerarse como una antecámara (*embudo extracelular*) que se alimenta en un área restringida (*filtro de selectividad*), que se abre a un volumen mayor (***cavidad central***) que tiene una puerta de salida (*portón*). Funcionalmente, el canal puede existir en un ciclo de múltiples estados, iniciado por los efectos locales de un potencial de acción en los segmentos transmembrana S4 de las subunidades α de los segmentos I-IV, que se muestran en la figura 22-2A. Estos estados están en *reposo/cerrado, intermedio/cerrado, abierto, inactivado*. Las LA se unen en el centro de la región representada por las bolas en color azul claro. Las LA existen en formas cargadas y sin carga a pH fisiológico, de acuerdo con la relación Henderson-Hasselbalch (figura 2-2). Las especies no cargadas, LA, se dispersan por la membrana, posiblemente interactuando con la proteína del canal en la ruta. Dentro de la célula, LA se equilibra con H^+; la forma cargada, LAH, se une en el canal con mayor afinidad que las especies no cargadas. La conformación en reposo/cerrado del canal, en la cual las cargas positivas de los segmentos S4 son empujadas hacia el interior de la célula por el potencial de la membrana en reposo, tiene una afinidad por LA relativamente más baja. El efecto de un potencial de acción consiste en iniciar un cambio conformacional en la región del embudo de selectividad del canal, moviendo las cargas positivas hacia afuera y lejos del interior del poro. Como resultado de esto, los estados intermedio/cerrado, abierto e inactivado tienen mucho mayor afinidad por LA. Las LA evitan la apertura del estado intermedio, pueden bloquear el canal en el estado abierto, y prolongar la duración del estado abierto. En última instancia, sin embargo, LA se disocia de su sitio de unión (y la tasa de disociación de LA afecta el alcance del bloqueo del canal), y el receptor regresa a su estado de reposo. Así pues, la estimulación nerviosa mediante el potencial de acción realza la unión de LA. Con una frecuencia de estimulación baja, LA tiene tiempo suficiente para disociarse y los canales retornan de forma confiable a su estado de reposo (baja afinidad por LA). Con una frecuencia de estimulación alta, como en los aferentes sensoriales nociceptivos después de una herida, la LA no tiene tiempo suficiente para disociarse completamente. Por tanto, la fracción de canales unidos por LA se incrementa con la presencia continua de LA, originando un bloqueo de conducción cada vez mayor, según lo explicado en el texto. La neurotoxina marina TTX se une en el embudo con gran afinidad ($K_d = 10^{-10}$nM), tal y como lo hace la saxitoxina; ambas toxinas bloquean la actividad del canal de Na^+.

Dependencia de la frecuencia y el voltaje

El grado de bloqueo producido por una concentración dada de anestésico local depende de cómo se ha estimulado el nervio y de su potencial de membrana en reposo. Por tanto, un nervio en reposo es mucho menos sensible a un anestésico local que uno que se estimula repetidamente; una mayor frecuencia de estimulación y un potencial de membrana más positivo causan un mayor grado de bloqueo anestésico. Estos efectos de los anestésicos locales que dependen de la frecuencia y del voltaje ocurren porque la forma cargada de la molécula anestésica local gana acceso a su sitio de unión dentro del poro, principalmente cuando el canal de Na^+ está abierto, y porque la anestesia local se une más firmemente al estado inactivado del canal de Na^+ y lo estabiliza (Butterworth y Strichartz, 1990; Courtney y Strichartz, 1987; Hille, 1977). Sorprendentemente, la conformación del sitio receptor de anestésico local cambia considerablemente en el estado inactivado (Payandeh *et al.*, 2012; figura 22-3D), lo que revela cómo puede ocurrir la unión preferencial a los canales de Na^+ inactivados.

Los anestésicos locales exhiben dependencia de la frecuencia y el voltaje en diferentes grados en función de su pK_a, solubilidad en lípidos, tamaño molecular y unión a diferentes estados de canal. En general, la dependencia de la frecuencia de la acción anestésica local depende de forma crítica de la tasa de disociación a partir del sitio del receptor en el poro del canal de Na^+. Se necesita una alta frecuencia de estimulación

para las drogas de disociación rápida de forma tal que la unión del fármaco durante el potencial de acción exceda la disociación del fármaco entre los potenciales de acción. La disociación de drogas más pequeñas y más hidrofóbicas es más rápida, por lo que se requiere una mayor frecuencia de estimulación para producir el bloqueo dependiente de la frecuencia. El bloqueo dependiente de la frecuencia de los canales iónicos también es importante para la acción de los fármacos antiarrítmicos (capítulo 30).

Sensibilidad diferencial de las fibras nerviosas

Para la mayoría de los pacientes, el tratamiento con anestésicos locales causa la sensación de que el dolor desaparece primero, seguido de la pérdida de las sensaciones de temperatura, palpación, presión profunda y finalmente la función motora (tabla 22-1). Los experimentos clásicos con nervios intactos mostraron que la onda δ en el potencial de acción del compuesto, que representa fibras mielinadas de conducción lenta y diámetro pequeño, se reducía más rápidamente y con concentraciones más bajas de cocaína que la onda α, que representa fibras de gran diámetro y conducción rápida (Gasser y Erlanger, 1929). En general, las fibras autónomas, las fibras C pequeñas no mielinadas (mediadoras de las sensaciones de dolor), y las fibras Aδ pequeñas mielinadas (mediadoras de las sensaciones de dolor y temperatura) se bloquean primero que las fibras Aγ, Aβ y Aα más grandes mielinadas (que median la información postural, táctil, de presión y motora) (Raymond y Gissen, 1987). *La tasa de bloqueo diferencial mostrada por las fibras que median diferentes sensaciones tiene una importancia práctica considerable en el uso de anestésicos locales.*

Se desconocen los mecanismos precisos responsables de esta aparente especificidad de la acción anestésica local en las fibras del dolor, pero puede haber contribución de varios factores. La hipótesis inicial era que la sensibilidad a la anestesia local aumenta con la disminución del tamaño de la fibra, consistente con una alta sensibilidad para la sensación de dolor mediada por fibras pequeñas y baja sensibilidad para la función motora mediada por fibras grandes (Gasser y Erlanger, 1929). Sin embargo, cuando las fibras nerviosas se desmembran de los nervios para permitir la medición directa de la generación de potencial de acción, no se observa correlación clara de la dependencia de concentración del bloqueo anestésico local con el diámetro de la fibra (Fink y Cairns, 1984; Franz y Perry, 1974; Huang *et al*., 1997). Por tanto, es poco probable que el tamaño de la fibra en sí determine la sensibilidad al bloqueo anestésico local en condiciones de estado estable. Sin embargo, el espaciamiento de los nodos de Ranvier aumenta con el tamaño de las fibras nerviosas. Como hay que bloquear un número fijo de nodos para evitar la conducción, las fibras pequeñas con nodos de Ranvier estrechamente espaciados se pueden bloquear más rápidamente durante el tratamiento de los nervios intactos porque el anestésico local alcanza una longitud crítica del nervio más rápidamente. Las diferencias en las barreras de tejidos y la ubicación de fibras C más pequeñas y fibras Aδ en los nervios también pueden influir en la tasa de acción anestésica local. En estas fibras nerviosas también se expresan diferentes combinaciones de subtipos de canales de Na^+, pero todos estos canales de Na^+ tienen afinidad similar por el bloqueo con anestésicos locales.

Efecto del pH

Los anestésicos locales tienden a ser sólo ligeramente solubles como aminas no protonadas. Por tanto, generalmente se comercializan como sales solubles en agua, comúnmente clorhidratos. Como los anestésicos locales son bases débiles (valores típicos de pK_a en un rango de 8 a 9), sus sales de hidrocloruro son ligeramente ácidas. Esta propiedad aumenta la estabilidad de los ésteres anestésicos locales y de las catecolaminas agregadas como vasoconstrictores. En las condiciones usuales de administración, el pH de la solución anestésica local se equilibra rápidamente con el de los fluidos extracelulares.

Aunque la especie no protonada del anestésico local es necesaria para la difusión a través de las membranas celulares, la especie catiónica es la que interactúa preferentemente con los canales de Na^+. Los resultados de los experimentos con fibras de mamíferos anestesiadas y no mielinadas apoyan esta conclusión (Ritchie y Greengard, 1966). En estos experimentos, la conducción podría ser bloqueada o desbloqueada simplemente ajustando el pH del medio utilizado en el baño a 7.2 o 9.6, respectivamente, sin alterar la cantidad de anestésico presente. El papel principal de la forma catiónica también fue demostrado por Narahashi y Frazier, quienes perfundieron la superficie extracelular y axoplasmática del axón del calamar gigante con anestesia local de amina terciaria y cuaternaria y observaron que las aminas cuaternarias eran activas sólo cuando se perfundían intracelularmente (Narahashi y Frazier, 1971). Sin embargo, las formas moleculares no protonadas también poseen alguna actividad anestésica (Butterworth y Strichartz, 1990). Los reportes recientes indican que los anestésicos locales cuaternarios como el QX-314 pueden obtener acceso a la superficie citoplasmática de la membrana celular nerviosa a través de los canales TRPV1 (revisado por Butterworth y Oxford, 2009). Los canales TRP, y posiblemente otros canales iónicos, parecen perder selectividad y permitir la penetración de moléculas como QX-314 en presencia de una activación prolongada o intensa.

Prolongación de la acción por los vasoconstrictores

La duración de la acción de un anestésico local es proporcional al tiempo de contacto con el nervio. En consecuencia, las maniobras que mantienen la droga en el nervio prolongan el periodo de anestesia. Por ejemplo, la cocaína inhibe los transportadores de catecolaminas de la membrana neuronal, potenciando así el efecto de NE en los receptores adrenérgicos α de la vasculatura, lo que resulta en la vasoconstricción y la reducción de la absorción de cocaína en los lechos vasculares donde predominan los

TABLA 22-1 Susceptibilidad de los tipos de nervios a los anestésicos locales

CLASIFICACIÓN	UBICACIÓN ANATÓMICA	MIELINA	DIÁMETRO (μm)	VELOCIDAD (m/s) DE CONDUCCIÓN	FUNCIÓN	SENSIBILIDAD CLÍNICA PARA BLOQUEAR
Fibras A						
A α	Aferente y eferente de músculos y articulaciones	Sí	6-22	10-85	Motor y propiocepción	+
A β						++
A γ	Eferente a los husos musculares	Sí	3-6	15-35	Tono muscular	++
A δ	Raíces sensoriales y nervios periféricos aferentes	Sí	1-4	5-25	Dolor, temperatura, tacto	+++
Fibras B	Simpático preganglionar	Sí	<3	3-15	Vasomotor, visceromotor, sudomotor, pilomotor	++++
Fibras C						
Simpático	Simpático posganglionar	No	0.3-1.3	0.7-1.3	Vasomotor, visceromotor, sudomotor, pilomotor	++++
Raíz dorsal	Raíces sensoriales y nervios periféricos aferentes	No	0.4-1.2	0.1-2	Dolor, temperatura, tacto	++++

Adaptado con permiso de Carpenter RL, Mackey DC; Local anesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds.). *Clinical Anesthesia.* 2ª ed. Philadelphia: Lippincott; **1992**. p. 509–541. http://lww.com.

efectos α adrenérgicos (capítulos 8 y 12). En la práctica clínica, a los anestésicos locales a menudo se les agrega un vasoconstrictor, generalmente, epinefrina.

El vasoconstrictor realiza un doble servicio. Al disminuir la tasa de absorción, localiza el anestésico en el sitio deseado y permite la eliminación de la droga para mantener el ritmo de su entrada en la circulación sistémica, reduciendo así la toxicidad sistémica del medicamento. Téngase en cuenta, sin embargo, que la epinefrina dilata los lechos vasculares del músculo esquelético mediante acciones en los receptores β_2 adrenérgicos y, por tanto, tiene el potencial de aumentar la toxicidad sistémica del anestésico depositado en el tejido muscular.

Algunos de los agentes vasoconstrictores pueden ser absorbidos sistémicamente, en ocasiones en un grado suficiente como para causar reacciones adversas (véase la siguiente sección). También puede haber retraso en la cicatrización de la herida, edema tisular o necrosis posterior a la anestesia local. Estos efectos parecen ocurrir en parte porque las aminas simpaticomiméticas aumentan el consumo de O_2 del tejido; esto, junto con la vasoconstricción, conduce a hipoxia y daño tisular local. Por tanto, se evita el uso de vasoconstrictores en preparaciones anestésicas locales para regiones anatómicas con circulación colateral limitada.

Efectos indeseados de los anestésicos locales

Además de bloquear la conducción en los axones nerviosos del sistema nervioso periférico, los anestésicos locales interfieren en la función de todos los órganos en los que ocurre conducción o transmisión de impulsos. Por tanto, estos agentes afectan el CNS, los ganglios autónomos, las uniones neuromusculares y todas las formas musculares (para una revisión, véanse Covino, 1987; Garfield y Gugino, 1987; Gintant y Hoffman, 1987). El peligro de tales reacciones adversas es proporcional a la concentración de anestésico local alcanzada en la circulación. En general, en los anestésicos locales con centros quirales, el enantiómero S es menos tóxico que el enantiómero R (McClure, 1996).

CNS

Tras la absorción, los anestésicos locales pueden causar estimulación del CNS, produciendo inquietud y temblor que pueden progresar a convulsiones clónicas. En general, cuanto más potente es el anestésico, más fácilmente pueden producirse las convulsiones. Las alteraciones de la actividad del CNS son, por tanto, predecibles en función del agente anestésico local en cuestión y la concentración en sangre lograda. La estimulación central va seguida de depresión; la muerte es causada generalmente por insuficiencia respiratoria.

La estimulación aparente y la depresión posterior producida por la aplicación de anestésicos locales al CNS presumiblemente se deben únicamente a la depresión de la actividad neuronal; la depresión selectiva de las neuronas inhibidoras probablemente represente la fase excitadora *in vivo*. La administración sistémica rápida de anestésicos locales puede producir la muerte sin o con solo signos transitorios de estimulación del CNS. En estas condiciones, es probable que la concentración de la droga se eleve tan rápidamente que todas las neuronas se deprimen simultáneamente. El control de la vía aérea, junto con el apoyo ventilatorio y circulatorio, son aspectos esenciales del tratamiento en la última etapa de la intoxicación. Las benzodiacepinas administradas por vía intravenosa son las drogas preferidas tanto para prevenir como para detener las convulsiones. No se prefiere ni propofol ni un barbitúrico de acción rápida; ambos son más propensos a producir depresión cardiovascular que la benzodiacepina (capítulo 19).

Aunque la somnolencia es la dolencia más frecuente resultante de la acción de los anestésicos locales en el CNS, la lidocaína puede producir disforia o euforia y espasmos musculares. Además, la lidocaína puede producir una pérdida de la conciencia que está precedida sólo por síntomas de sedación (Covino, 1987). Mientras que otros anestésicos locales también muestran el efecto, la cocaína tiene un efecto particularmente destacado en el estado de ánimo y el comportamiento. Estos efectos de la cocaína y su potencial para el abuso se analizan en el capítulo 24.

Sistema cardiovascular

Tras la absorción sistémica, los anestésicos locales actúan sobre el sistema cardiovascular. El sitio de acción principal es el miocardio, donde se produce disminución de la excitabilidad eléctrica, de la tasa de conducción y de la fuerza de contracción. Además, la mayoría de los anestésicos locales causan dilatación de las arteriolas. Los efectos cardiovasculares problemáticos generalmente se ven sólo después de alcanzarse altas concentraciones sistémicas y de hacerse evidentes los síntomas del CNS. Sin embargo, en ocasiones muy raras, las dosis más bajas de algunos anestésicos locales causan colapso cardiovascular y muerte, probablemente debido a una acción en el marcapasos o al inicio repentino de fibrilación ventricular. La taquicardia y la fibrilación ventricular son consecuencias relativamente poco frecuentes de los anestésicos locales a excepción de la bupivacaína. Los efectos antiarrítmicos de los anestésicos locales como la lidocaína y la procainamida se analizan en el capítulo 30. Por último, debería enfatizarse que los efectos cardiovasculares adversos de los agentes anestésicos locales pueden ser el resultado de su administración intravascular inadvertida, especialmente si la epinefrina también está presente.

Músculo liso

Los anestésicos locales deprimen las contracciones en el intestino intacto y en tiras de intestino aisladas (Zipf y Dittmann, 1971). También relajan el músculo liso vascular y bronquial, aunque las concentraciones bajas inicialmente pueden producir contracción (Covino, 1987). La anestesia raquídea y epidural, así como la instilación de anestésicos locales en la cavidad peritoneal, causan parálisis del sistema nervioso simpático, que puede provocar un aumento del tono de la musculatura GI (descrita en usos clínicos). Los anestésicos locales pueden aumentar el tono de reposo y disminuir las contracciones del músculo uterino humano aislado; sin embargo, las contracciones uterinas rara vez se deprimen directamente durante la anestesia regional intraparto.

Unión neuromuscular y ganglios

Los anestésicos locales también afectan la transmisión en la unión neuromuscular. En concentraciones en las que el músculo responde normalmente a la estimulación eléctrica directa, la procaína puede bloquear la respuesta del músculo esquelético a las descargas nervio-motoras máximas y a la ACh. Se producen efectos similares a nivel de los ganglios autónomos. Estos efectos se deben al bloqueo de los receptores ACh nicotínicos por las altas concentraciones del anestésico local (Charnet *et al.*, 1990; Neher y Steinbach, 1978).

Hipersensibilidad

Se dan casos muy raros de individuos hipersensibles a los anestésicos locales. La reacción puede manifestarse como una dermatitis alérgica o un ataque típico de asma (Covino, 1987). Es importante distinguir las reacciones alérgicas de los efectos secundarios tóxicos y de los efectos de los vasoconstrictores coadministrados. La hipersensibilidad parece ocurrir más frecuentemente con los anestésicos locales del tipo de éster y con frecuencia se extiende a compuestos relacionados químicamente. Por ejemplo, las personas sensibles a la procaína también pueden reaccionar a los compuestos estructuralmente similares (p. ej., tetracaína) a través de la reacción a un metabolito común. Aunque las respuestas alérgicas a los agentes del tipo amida son poco comunes, las soluciones de dichos agentes pueden contener conservantes tales como metilparabén que pueden provocar una reacción alérgica (Covino, 1987). Los preparados anestésicos locales que contienen un vasoconstrictor también pueden provocar respuestas alérgicas debido al sulfito agregado como un antioxidante para la catecolamina/vasoconstrictor.

Metabolismo

Los anestésicos locales del tipo éster (p. ej., tetracaína) son hidrolizados e inactivados principalmente por una esterasa plasmática, probablemente la colinesterasa plasmática. El hígado también participa en la hidrólisis de los anestésicos locales. Debido a que el fluido espinal contiene poca o ninguna esterasa, la anestesia producida por la inyección intratecal de un agente anestésico persistirá hasta que el agente anestésico local haya sido absorbido en la circulación. Los anestésicos locales con enlace amida son, en general, degradados por los CYP hepáticos, y las reacciones iniciales implican la N-dealquilación y la hidrólisis posterior (Arthur, 1987). Sin embargo, con la prilocaína, el paso inicial es hidrolítico, formando metabolitos de *o*-toluidina que pueden causar metahemoglobinemia. El uso extensivo de anestésicos locales con enlace amida en pacientes con enfermedad hepática severa requiere precaución.

Toxicidad

El destino metabólico de los anestésicos locales es de gran importancia práctica porque la toxicidad puede ser el resultado de un desequilibrio entre sus tasas de absorción y eliminación. La tasa de absorción de muchos anestésicos locales en la circulación sistémica puede reducirse considerablemente con la incorporación de un agente vasoconstrictor en la

solución anestésica. Sin embargo, la tasa de degradación de los anestésicos locales varía mucho, y éste es un factor importante para determinar la seguridad de un agente en particular. Como la toxicidad está relacionada con la concentración del fármaco libre, la unión del anestésico a las proteínas en el suero y en los tejidos reduce la toxicidad. Por ejemplo, en la anestesia regional intravenosa de una extremidad, aproximadamente la mitad de la dosis original de la anestesia todavía se mantiene unida al tejido 30 minutos después de la restauración del flujo sanguíneo normal (Arthur, 1987). Revertir los efectos de la toxicidad sistémica de la anestesia local es un desafío clínico. Hay un enfoque en desarrollo prometedor e inusual: la terapia intravenosa de emulsión de lípidos (Weinberg, 2012). Aún no está claro si los lípidos simplemente proporcionan un entorno favorable de micelas en el que las drogas lipofílicas pueden particionarse o si el efecto implica vías bioquímicas más complejas (Fettiplace *et al.*, 2016).

Los sitios de unión al plasma sirven para moderar los niveles de anestésico local en la sangre. Los anestésicos locales unidos a la amida se unen extensamente (55-95%) a las proteínas plasmáticas, particularmente la glucoproteína ácida α_1. Existen muchos factores que aumentan (p. ej., cáncer, cirugía, trauma, infarto del miocardio, tabaquismo y uremia) o disminuyen (p. ej., anticonceptivos orales) el nivel de esta glucoproteína, cambiando así la cantidad de anestésico suministrado al hígado para el metabolismo e influyendo, por tanto, en la toxicidad sistémica. También ocurren cambios relacionados con la edad en la unión de los anestésicos locales a la proteína. El neonato tiene deficiencia relativa de las proteínas plasmáticas de unión de los anestésicos locales y, por tanto, es más susceptible a la toxicidad. Las proteínas plasmáticas no son el único determinante de la disponibilidad de anestésicos locales. La absorción por el pulmón también puede jugar un papel importante en la distribución de los anestésicos locales unidos a amida. Por último, la reducción del rendimiento cardiaco desacelera la entrega de compuestos de amida al hígado, reduciendo su metabolismo y prolongando sus vidas medias plasmáticas.

Anestésicos locales y agentes afines

Cocaína

Química

La cocaína, un éster del ácido benzoico y la metilecgonina, abunda en las hojas del arbusto de coca. La ecgonina es una base de alcohol amino estrechamente relacionado con la tropina, el alcohol amino de la atropina. Tiene la misma estructura fundamental de los anestésicos locales sintéticos (figura 20-1).

Acción y preparados farmacológicos

Las acciones clínicamente deseadas de la cocaína son el bloqueo de los impulsos nerviosos resultante de sus propiedades anestésicas locales y la vasoconstricción local secundaria a la inhibición de NET (véase la tabla 8-5). La toxicidad y su potencial de abuso han reducido constantemente los usos clínicos de la cocaína. Su alta toxicidad se debe a la reducción de la captación de catecolaminas en los sistemas nerviosos periféricos y central y la consiguiente prolongación del tiempo de permanencia del transmisor en la hendidura sináptica. Las propiedades eufóricas de la cocaína se deben principalmente a la inhibición de la captación de catecolaminas, en particular la dopamina (DA, *dopamine*) en el CNS. Otros anestésicos locales no bloquean la captación de NE y no producen la sensibilización a las catecolaminas, la vasoconstricción o la midriasis características de la cocaína. En la actualidad, la cocaína se usa principalmente para la anestesia tópica del tracto respiratorio superior, donde su combinación de propiedades anestésicas locales y vasoconstrictoras proporciona anestesia y encogimiento de la mucosa. El clorhidrato de cocaína se proporciona como solución al 1, 4 o 10% para aplicación tópica. Para la mayoría de las aplicaciones, se prefiere el preparado al 1 o 4% para reducir la toxicidad. Debido a su potencial adictivo, la cocaína está catalogada como una sustancia controlada de la Lista II por la Agencia Antidrogas de Estados Unidos.

Lidocaína

La lidocaína, una aminoetilamida (figura 20-1), es el anestésico local de amida prototípico.

Acción y preparados farmacológicos

La lidocaína produce una anestesia más rápida, más intensa, más duradera y más extensa que una concentración igual de procaína. La lidocaína es una elección alternativa para las personas sensibles a los anestésicos locales de tipo éster. Los parches transdérmicos de lidocaína se usan para aliviar el dolor asociado con la neuralgia postherpética. La combinación de lidocaína (2.5%) y prilocaína (2.5%) debajo de un vendaje oclusivo [mezcla eutéctica de anestésicos locales (EMLA, *eutectic mixture of local anesthetics),* y otros] se usa como anestésico antes de la punción venosa, la realización de injerto de piel y la infiltración de anestésicos en los genitales. La lidocaína en combinación con la tetracaína en una formulación que genera una "cáscara" está aprobada para la analgesia tópica local previo a los procedimientos dermatológicos superficiales, como inyecciones de relleno y tratamientos basados en láser. La lidocaína en combinación con la tetracaína también es suministrada en una formulación que genera calor al ser expuesta al aire, y que se usa antes del acceso venoso y los procedimientos dermatológicos superficiales tales como la escisión, la electrodesecación y la biopsia por afeitado de las lesiones cutáneas. El calentamiento ligero está destinado a aumentar la temperatura de la piel hasta 5 ˚C con el propósito de realzar la administración de anestesia local a la piel.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

La lidocaína se absorbe rápidamente después de la administración parenteral y del tracto GI y respiratorio. Aunque es efectiva cuando se usa sin vasoconstrictores, la epinefrina reduce la tasa de absorción y, por tanto, disminuye la probabilidad de toxicidad y prolonga la duración de la acción. Además de los preparados para inyección, la lidocaína se formula para uso tópico, oftálmico, en mucosa y transdérmico.

La lidocaína es desalquilada en el hígado por los CYP y convertida en xilidida de monoetilglicina y xilidida de glicina, que pueden metabolizarse aún más en monoetilglicina y xilidida. Tanto la xilidida de monoetilglicina como la xilidida de glicina retienen la actividad anestésica local. En los humanos, alrededor del 75% de la xilidida se excreta en la orina como metabolito 4-hidroxi-2,6-dimetilanilina (Arthur, 1987).

Toxicidad

Los efectos secundarios de la lidocaína que se observan con el aumento de la dosis incluyen somnolencia, zumbidos de oídos, disgeusia, mareos y espasmos. A medida que la dosis aumenta, se producen convulsiones, coma y depresión y detención respiratoria. La depresión cardiovascular clínicamente significativa generalmente ocurre en los niveles de lidocaína sérica que producen efectos marcados en el CNS. Los metabolitos xilidida de monoetilglicina y xilidida de glicina pueden contribuir a algunos de estos efectos secundarios.

Usos clínicos

La lidocaína tiene una amplia gama de usos clínicos como anestesia local. Es útil en casi todas las aplicaciones donde se necesita un anestésico local de duración intermedia. La lidocaína también se usa como agente antiarrítmico (capítulo 30).

Bupivacaína

La bupivacaína tiene una amplia gama de usos clínicos como anestesia local. Es útil en casi todas las aplicaciones donde se necesita un anestésico local de larga duración.

Acción y preparados farmacológicos

La bupivacaína es un anestésico local de amida ampliamente utilizado; su estructura es similar a la de la lidocaína, excepto que el grupo que contiene amina es una piperidina de butilo (figura 20-1). La bupivacaína es un agente potente capaz de producir anestesia prolongada. Su acción de larga duración, más su tendencia a proporcionar un bloqueo más bien sensorial que motor, la ha convertido en un medicamento popular para proveer analgesia prolongada durante el trabajo de parto o el periodo posoperatorio. Aprovechando los catéteres permanentes y las infusiones continuas, la bupivacaína puede usarse para proporcionar analgesia efectiva durante varios días. Recientemente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) aprobó una preparación de bupivacaína liposomal. Si bien es segura y efectiva, aún no se ha determinado su superioridad sobre la bupivacaína convencional y sus aplicaciones clínicas ideales (Uskova y O'Connor, 2015).

ADME

La bupivacaína se absorbe más lentamente que la lidocaína, por lo que los niveles plasmáticos aumentan más lentamente después de un bloqueo del nervio con bupivacaína o epidural. Por el contrario, después del cese de una infusión continua de bupivacaína los niveles de bupivacaína caen más lentamente de lo que se predeciría a partir de la farmacocinética de una sola inyección. La bupivacaína es metabolizada principalmente en el hígado por los CYP3A4, convirtiéndose en pipecolilxilidina, la cual luego es glucuronidada y excretada.

Toxicidad

La bupivacaína es más cardiotóxica que las dosis equiefectivas de lidocaína. Clínicamente, esto se manifiesta en arritmias ventriculares severas y depresión del miocardio después de una administración intravascular inadvertida. A pesar de que la lidocaína y la bupivacaína bloquean rápidamente los canales cardiacos de Na^+ durante la sístole, la bupivacaína se disocia mucho más lentamente que la lidocaína durante la diástole, por lo que al final de la diástole una fracción significativa de los canales de Na^+ a tasas cardiacas fisiológicas permanece bloqueada con bupivacaína (Clarkson y Hondeghem, 1985). Por tanto, el bloqueo con bupivacaína es acumulativo y sustancialmente mayor de lo pronosticado por su potencia anestésica local. Al menos una parte de la toxicidad cardiaca de la bupivacaína puede ser mediada centralmente; la inyección directa de pequeñas cantidades de bupivacaína en la médula puede producir arritmias ventriculares malignas (Thomas *et al.*, 1986). La toxicidad cardiaca inducida por bupivacaína puede ser difícil de tratar, y su la gravedad se ve reforzada por la coexistencia de acidosis, hipercapnia e hipoxemia, enfatizando la importancia del control rápido de la vía aérea en la reanimación de una sobredosis de bupivacaína.

Anestésicos locales apropiados para inyección

La cantidad de anestésicos locales sintéticos es tan grande que no es práctico analizarlos todos aquí. Algunos agentes anestésicos locales son demasiado tóxicos para ser administrados mediante inyección. Su uso está restringido a la aplicación tópica en los ojos (capítulo 69), las mucosas o la piel (capítulo 70). Sin embargo, muchos de los anestésicos locales son apropiados para infiltración o inyección para producir bloqueo nervioso; algunos de ellos también son útiles para la aplicación tópica. El análisis que sigue a continuación presenta las principales categorías de anestésicos locales; los agentes se enumeran por orden alfabético.

Articaína

La articaína está aprobada en Estados Unidos para procedimientos dentales y periodontales. Aunque es un anestésico local de amida, también contiene un éster cuya hidrólisis termina su acción. Por tanto, la articaína exhibe un inicio rápido (1-6 minutos) y la duración de la acción es de aproximadamente 1 hora.

Cloroprocaína

La cloroprocaína es un derivado clorado de la procaína. Sus principales activos son su inicio rápido y corta duración de acción y su reducida toxicidad aguda debido al metabolismo rápido (plasma $t_{1/2}$ ~25 seg). El entusiasmo por su uso ha sido atemperado por los reportes de bloqueo sensorial y motor prolongado después de la administración epidural o subaracnoidea de grandes dosis. Esta toxicidad parece ser el resultado de un pH bajo y el uso de metabisulfito de sodio como conservante en formulaciones anteriores. No existen reportes de neurotoxicidad con las nuevas preparaciones de cloroprocaína que contienen EDTA de calcio como conservante, aunque estos preparados no se recomiendan para la administración intrarraquídea. También se ha reportado una incidencia más alta de lo esperado de dolor muscular en la espalda después de la anestesia epidural con 2-cloroprocaína (Stevens *et al.*, 1993). Se cree que este dolor de espalda se debe a la tetania en los músculos pararraquídeos, que puede ser una consecuencia de la unión de Ca^{2+} por el EDTA incluido como conservante; la incidencia del dolor de espalda parece estar relacionada con el volumen de droga inyectada y su uso para la infiltración de la piel.

Mepivacaína

La mepivacaína es una aminoamida de acción intermedia con propiedades farmacológicas similares a las de la lidocaína. Sin embargo, la mepivacaína es más tóxica para el neonato y, por tanto, no se usa en la anestesia obstétrica. El aumento de la toxicidad de la mepivacaína en el neonato está relacionado con la captura de iones de este agente debido al pH más bajo de la sangre neonatal y el pK_a de la mepivacaína, en lugar de su metabolismo más lento en el neonato. La mepivacaína parece tener un índice terapéutico ligeramente más alto en los adultos que la lidocaína. Su inicio de acción es similar y su duración ligeramente más larga (~20%) que la de la lidocaína en ausencia de coadministración de vasoconstrictores. La mepivacaína no es eficaz como anestésico tópico.

Prilocaína

La prilocaína es una aminoamida de acción intermedia. Tiene un perfil farmacológico similar al de la lidocaína. Las principales diferencias consisten en que causa poca vasodilatación y por tanto puede usarse sin un vasoconstrictor; su mayor volumen de distribución reduce su toxicidad en el CNS, haciéndola apropiada para el bloqueo regional intravenoso (descrito más adelante en el capítulo).

El uso de la prilocaína se limita en gran medida a la odontología porque la droga es única entre los anestésicos locales por su propensión a causar metahemoglobinemia. Este efecto es una consecuencia del metabolismo de los anillos aromáticos a *o*-toluidina. El desarrollo de la metahemoglobinemia depende de la dosis total administrada y generalmente, aparece después de la administración de una dosis de 8 mg/kg. En caso necesario, se puede tratar con la administración intravenosa de azul de metileno (1-2 mg/kg).

Procaína

La procaína ya no se comercializa en Estados Unidos como una sola entidad. Es un ingrediente de algunas formulaciones de penicilina intramuscular de acción prolongada.

Ropivacaína

La toxicidad cardiaca de la bupivacaína estimuló el interés en desarrollar un anestésico local menos tóxico y de larga duración. Un resultado de esa búsqueda fue el desarrollo de la amino etilamida ropivacaína; se eligió el enantiómero S porque es menos tóxico que el isómero R (McClure, 1996). La ropivacaína es ligeramente menos potente que la bupivacaína en la producción de anestesia. La ropivacaína parece ser adecuada tanto para la anestesia epidural como regional, con una duración de acción similar a la de la bupivacaína. Y lo que es más interesante, parece tener una acción motora incluso más moderada que la bupivacaína.

Tetracaína

La tetracaína es un amino-éster de acción prolongada. Es significativamente más potente y tiene una duración de acción más larga que la procaína. La tetracaína puede exhibir aumento de la toxicidad sistémica porque se metaboliza más lentamente que los otros anestésicos locales de éster de uso común. En la actualidad, se utiliza ampliamente en la anestesia raquídea cuando se necesita un fármaco de larga duración. La tetracaína también se incorpora en varias preparaciones anestésicas tópicas. Con la introducción de la bupivacaína, rara vez se usa la tetracaína en el bloqueo de los nervios periféricos debido a su inicio lento, su potencial de toxicidad y a que a menudo se necesitan grandes dosis.

Agentes utilizados principalmente para anestesiar las mucosas y la piel

Algunos agentes son útiles como agentes anestésicos tópicos en la piel o las mucosas, aunque son demasiado irritantes o ineficaces para ser aplicados en los ojos. Estas preparaciones son efectivas para el alivio sintomático del prurito anal y genital, las erupciones por hiedra venenosa y muchas otras dermatosis agudas y crónicas. A veces se combinan con un glucocorticoide o antihistamínico y están disponibles en varias formulaciones patentadas.

Dibucaína

La dibucaína es un derivado de la quinolina. Su toxicidad originó su eliminación del mercado en Estados Unidos como una preparación inyectable. Conserva gran popularidad fuera de Estados Unidos como anestesia raquídea. Actualmente está disponible como ungüento de venta libre para uso cutáneo.

Diclonina

El hidrocloruro de diclonina se absorbe fácilmente a través de la piel y las mucosas. Su inicio es rápido; su duración de acción es corta. La diclonina es un ingrediente activo en una serie de medicamentos de venta libre, incluidos pastillas para el dolor de garganta, un parche para la calentura y una solución al 0.75%.

Pramoxina

El hidrocloruro de pramoxina es un agente anestésico superficial que no es un éster de benzoato. Su estructura química distinta puede ayudar a minimizar el peligro de reacciones de sensibilidad cruzada en pacientes alérgicos a otros anestésicos locales. La pramoxina produce anestesia superficial satisfactoria y es razonablemente bien tolerada en la piel y las mucosas. Es muy irritante para ser usada en los ojos o en la nariz, pero se comercializa una solución ótica que contiene cloroxilenol. Muchos preparados (actualmente 284 en Estados Unidos) incluidos cremas, lociones, aerosoles, gel, toallitas y espumas, que generalmente contienen pramoxina al 1%, están disponibles para aplicación tópica.

Anestésicos con baja solubilidad acuosa

Algunos anestésicos locales tienen baja solubilidad acuosa y en consecuencia se absorben demasiado lentamente como para causar toxicidad clásica por anestésico local. Estos compuestos se pueden aplicar directamente a heridas y superficies ulceradas, donde permanecen localizados

por largos periodos, produciendo una acción anestésica sostenida. Químicamente, son ésteres del ácido paraaminobenzoico que carece del grupo amino terminal presente en los anestésicos locales descritos previamente. El miembro más importante de la serie es la benzocaína (etil aminobenzoato), que se agrega a una gran cantidad de preparaciones tópicas. La benzocaína puede causar metahemoglobinemia (véase el análisis de la metahemoglobinemia en la sección sobre prilocaína); por consiguiente, se deben seguir cuidadosamente las recomendaciones de dosificación.

Agentes para uso oftálmico

La anestesia de la córnea y la conjuntiva se puede lograr fácilmente con la aplicación tópica de anestésicos locales. Sin embargo, la mayoría de los anestésicos locales aquí descritos son demasiado irritantes para el uso oftalmológico. Los dos compuestos que se usan con mayor frecuencia hoy en día son la proparacaína y la tetracaína. Además de ser menos irritante durante la administración, la proparacaína tiene la ventaja de tener poca similitud antigénica con los demás anestésicos locales de benzoato. Por tanto, a veces se puede usar en individuos sensibles a los anestésicos locales de amino éster.

Para uso en oftalmología, estos anestésicos locales se instilan en una gota única a la vez. Si la anestesia es incompleta, se aplican gotas sucesivas hasta que se obtengan condiciones satisfactorias. La duración de la anestesia está determinada principalmente por la vascularidad del tejido; por tanto, es más larga en la córnea normal y más corta en la conjuntiva inflamada. En este último caso, las instilaciones repetidas pueden ser necesarias para mantener una anestesia adecuada. La administración a largo plazo de anestesia tópica en los ojos se ha asociado con curación retardada, depresión y desprendimiento del epitelio de la córnea, y con la predisposición del ojo a una lesión inadvertida. Por tanto, estos medicamentos no deben recetarse para la autoadministración. Para las cuestiones relacionadas con la entrega, farmacocinética y toxicidad exclusiva de los medicamentos para uso oftalmológico, véase el capítulo 69.

Toxinas biológicas: tetrodotoxina y saxitoxina

Las dos toxinas biológicas, la tetrodotoxina y la saxitoxina, bloquean el poro del canal de Na^+. La tetrodotoxina se encuentra en las gónadas y otros tejidos viscerales de algunos peces del orden Tetraodontiformes (al cual pertenece el *fugu* japonés, o pez globo); también ocurre en la piel de algunos tritones de la familia Salamandridae y de la rana costarricense *Atelopus*. La saxitoxina es elaborada por los dinoflagelados *Gonyaulax catenella* y *G. tamarensis* y retenida en los tejidos de las almejas y otros mariscos que comen estos organismos. Dadas las condiciones adecuadas de temperatura y luz, el *Gonyaulax* puede multiplicarse tan rápidamente como para descolorar el océano, causando la condición conocida como *marea roja*. Los mariscos que se alimentan de *Gonyaulax* en este momento se vuelven extremadamente tóxicos para los humanos y son responsables de los brotes periódicos de parálisis por intoxicación con mariscos (Sakai y Swanson, 2014; Stommel y Watters, 2004). Aunque estas toxinas son químicamente distintas, tienen mecanismos de acción similares. Ambas toxinas, en concentraciones nanomolares, bloquean específicamente la boca externa del poro de los canales de Na^+ en las membranas de las células excitables, y como resultado de esto, el potencial de acción queda bloqueado. El sitio receptor de estas toxinas está formado por residuos de aminoácidos en el bucle *P* de la subunidad α del canal de Na^+ (figura 22-2) en los cuatro dominios (Catterall, 2000; Terlau *et al*., 1991). No todos los canales de Na^+ tienen la misma sensibilidad a la tetrodotoxina; algunos canales de Na^+ en los miocitos cardiacos y las neuronas ganglionares de la raíz dorsal son resistentes, y el canal de Na^+ resistente a la tetrodotoxina se expresa cuando el músculo esquelético está denervado. La tetrodotoxina y la saxitoxina son extremadamente potentes; la dosis letal mínima de cada una de ellas en el ratón es de aproximadamente 8 µg/kg. Ambas toxinas han causado envenenamiento mortal en humanos debido a la parálisis de los músculos respiratorios; por tanto, el tratamiento de casos graves de envenenamiento requiere apoyo para la respiración. El bloqueo de los nervios vasomotores, conjuntamente con la relajación del músculo liso vascular, parecen ser los responsables de la hipotensión característica del envenenamiento por tetrodotoxina. También se indica el lavado gástrico precoz y el soporte de presión. Si el paciente sobrevive al envenenamiento paralítico por mariscos durante 24 horas, el pronóstico es bueno.

Usos clínicos de los anestésicos locales

La anestesia local consiste en la pérdida de sensibilidad en una parte del cuerpo sin pérdida de conciencia o deterioro del control central de las funciones vitales. Eso ofrece dos ventajas fundamentales sobre la anestesia general. En primer lugar, se evitan las perturbaciones fisiológicas asociadas con la anestesia general. En segundo lugar, las respuestas neurofisiológicas al dolor y al estrés se pueden modificar de forma beneficiosa. Sin embargo, los anestésicos locales tienen el potencial de producir efectos secundarios perjudiciales. La elección correcta de un anestésico local y el cuidado en su uso son los factores determinantes primarios para evitar estos problemas.

Hay una relación pobre entre la cantidad de anestésico local inyectado y los niveles plasmáticos máximos en los adultos. Además, los niveles plasmáticos máximos varían ampliamente en dependencia del área de inyección. Son más altos con el bloqueo interpleural o intercostal y más bajos con la infiltración subcutánea. Por tanto, las dosis máximas recomendadas sólo sirven como pautas generales. Este análisis resume las consecuencias farmacológicas y fisiológicas del uso de anestésicos locales categorizados por el método de administración. En libros de texto sobre anestesia regional se presenta una discusión más completa de su uso y administración (Cousins *et al*., 2008).

Anestesia tópica

La anestesia de las mucosas de la nariz, boca, garganta, árbol traqueobronquial, el esófago y el tracto genitourinario se puede realizar por aplicación directa de soluciones acuosas de sales de muchos anestésicos locales o por suspensión de los anestésicos locales poco solubles. Típicamente se usa tetracaína (2%), lidocaína (2-10%) y cocaína (1-4%). La cocaína se usa sólo en nariz, nasofaringe, boca, garganta y oídos, donde produce vasoconstricción única y también anestesia. La reducción de las mucosas disminuye el sangrado en la operación y mejora la visualización quirúrgica. La vasoconstricción comparable se puede lograr con otros anestésicos locales mediante la adición de una concentración baja de un vasoconstrictor como la fenilefrina (0.005%). La epinefrina, aplicada tópicamente, no tiene efecto local significativo y no prolonga la duración de la acción de los anestésicos aplicados a las mucosas debido a su poca penetración. *La dosis total máxima segura* para la anestesia tópica en un adulto saludable de 70 kg de peso es de 300 mg para la lidocaína, 150 mg para la cocaína y 50 mg para la tetracaína.

El efecto anestésico máximo después de la aplicación tópica de cocaína o lidocaína ocurre en un lapso de 2-5 minutos (3-8 minutos con tetracaína) y la anestesia tiene una duración de 30-45 minutos (30-60 minutos con tetracaína). La anestesia es totalmente superficial; no se extiende a las estructuras submucosas. Esta técnica no alivia el dolor en las articulaciones o la incomodidad de la inflamación o lesión subdérmica.

Los anestésicos locales se absorben rápidamente en la circulación después de la aplicación tópica a las mucosas o la piel desnuda. Por tanto, la anestesia tópica siempre conlleva el riesgo de reacciones tóxicas sistémicas. La toxicidad sistémica ha ocurrido incluso después del uso de anestésicos locales para controlar las molestias asociadas con el sarpullido severo producido por el uso de pañales en los bebés. La absorción es particularmente rápida cuando los anestésicos locales se aplican al árbol traqueobronquial. Las concentraciones en sangre después de la instilación de anestésicos locales en las vías respiratorias son casi las mismas que las observadas con posterioridad a la inyección intravenosa. Los anestésicos superficiales para la piel y la córnea se describieron anteriormente en el capítulo.

Las mezclas eutécticas de los anestésicos locales lidocaína (2.5%)/prilocaína (2.5%) (EMLA) y lidocaína (7%)/tetracaína (7%) (pliagis) reducen la brecha entre la anestesia tópica y la de infiltración. La eficacia de cada una de estas combinaciones reside en el hecho de que la mezcla tiene un punto de fusión menor que el de cualquier compuesto solo, que existe a temperatura ambiente como un aceite que puede penetrar la piel intacta. Estas cremas producen anestesia a una profundidad máxima de 5 mm y se aplican como crema sobre la piel intacta debajo de un vendaje oclusivo con anterioridad (~30-60 minutos) a cualquier procedimiento. Estas mezclas son efectivas para los procedimientos que involucran estructuras cutáneas y subcutáneas superficiales (p. ej., venopunción e injerto de piel). Cuidado: los anestésicos locales se absorben a la circulación sistémica, y potencialmente producen efectos tóxicos. Existen pautas disponibles para calcular la cantidad máxima de crema que se puede aplicar y área de piel cubierta. No se deben usar estas mezclas en las mucosas o la piel erosionada, ya que la absorción rápida a través de estas superficies puede provocar toxicidad sistémica.

Anestesia de infiltración

La anestesia de infiltración es la inyección de anestésico local directamente en el tejido sin tomar en consideración el curso de los nervios cutáneos. La anestesia por infiltración puede ser tan superficial como para incluir solamente la piel. También puede abarcar estructuras más profundas, incluidos los órganos intraabdominales cuando estos también son infiltrados.

La duración de la anestesia por infiltración puede duplicarse aproximadamente mediante la adición de epinefrina (5 µg/mL) a la solución de inyección; la epinefrina también disminuye las concentraciones máximas de anestésicos locales en la sangre. *Generalmente, las soluciones que contienen epinefrina no se inyectan en los tejidos suministrados por las arterias terminales –por ejemplo, dedos de las manos y pies, orejas, nariz y pene– debido a la preocupación de que la vasoconstricción resultante pueda causar gangrena*. Asimismo, debe evitarse la epinefrina en soluciones inyectadas por vía intracutánea. Como la epinefrina también se absorbe en la circulación, debe evitarse su uso en aquellos individuos para quienes la estimulación adrenérgica es indeseable.

Los anestésicos locales que con mayor frecuencia se utilizan en la anestesia por infiltración son la lidocaína (0.5-1%) y la bupivacaína (0.125-0.25%). Cuando se usa sin epinefrina, se pueden emplear hasta 4.5 mg/kg de lidocaína o 2 mg/kg de bupivacaína en los adultos. Cuando se agrega epinefrina, estas cantidades pueden aumentarse en un tercio. La anestesia tumescente es un caso especial de anestesia de infiltración para la cual se administran grandes dosis y volúmenes de lidocaína y epinefrina (Lozinski y Huq, 2013).

La anestesia de infiltración y otras técnicas de anestesia regional tienen la ventaja de proporcionar una anestesia satisfactoria sin alterar las funciones corporales normales. La principal desventaja de la anestesia por infiltración es que se deben usar cantidades de droga relativamente grandes para anestesiar áreas relativamente pequeñas. Esto no es un problema para la cirugía menor. Sin embargo, cuando se realiza cirugía mayor, la cantidad requerida de anestésico local hace que las reacciones tóxicas sistémicas sean probables. La cantidad de anestesia requerida para anestesiar un área puede reducirse significativamente y la duración de la anestesia aumentarse de forma notable bloqueando específicamente los nervios que inervan el área de interés. Esto puede hacerse en uno de los varios niveles: por vía subcutánea, en los nervios principales, o en el nivel de las raíces espinales.

Anestesia de bloqueo de campo

La anestesia de bloqueo de campo se produce por inyección subcutánea de una solución de anestésico local para anestesiar la región distal a la inyección. Por ejemplo, la infiltración subcutánea de la porción proximal de la superficie palmar del antebrazo produce un área extensa de anestesia cutánea que comienza 2-3 cm distal al sitio de inyección. El mismo principio puede ser aplicado con un beneficio particular para el cuero cabelludo, la pared abdominal anterior, y las extremidades inferiores.

Los medicamentos, las concentraciones y las dosis recomendadas son las mismas que para la anestesia de infiltración. La ventaja de la anestesia de bloqueo de campo es que con menos cantidad de medicamento se puede anestesiar un área mayor en comparación con la anestesia de infiltración. Obviamente, el conocimiento de la neuroanatomía relevante es esencial para el éxito de la anestesia de bloqueo de campo.

Anestesia con bloqueo de nervios

La inyección de una solución de anestésico local en o alrededor de los nervios periféricos individuales o de plexos nerviosos produce áreas de anestesia aún mayores a las aportadas por las técnicas ya descritas. El bloqueo de los nervios periféricos mixtos y los plexos nerviosos también suele anestesiar los nervios motores somáticos, produciendo la relajación del músculo esquelético, que es esencial para algunos procedimientos quirúrgicos. Las áreas de bloqueo sensorial y motor generalmente comienzan varios centímetros distales del sitio de la inyección. Los bloqueos del plexo braquial son particularmente útiles para los procedimientos en las extremidades superiores y el hombro. Los bloqueos nerviosos intercostales son efectivos para la anestesia y la relajación de la pared abdominal anterior. El bloqueo del plexo cervical es apropiado para la cirugía del cuello. Los bloqueos del nervio ciático y femoral son útiles para la cirugía distal a la rodilla. Otros bloqueos nerviosos útiles previo a los procedimientos quirúrgicos incluyen bloqueo de nervios individuales en la muñeca y en el tobillo, bloqueo de nervios individuales como el nervio medio o el cubital en el codo, y bloqueo de nervios craneales sensoriales.

Hay cuatro determinantes principales del inicio de la anestesia sensorial después de la inyección cerca de un nervio: 1) proximidad de la inyección al nervio; 2) concentración y volumen de droga; 3) grado de ionización de la droga, y 4) tiempo.

El anestésico local nunca se inyecta intencionalmente en el nervio; esto sería doloroso y podría causar daño a los nervios. En cambio, el agente anestésico se deposita tan cerca del nervio como sea posible. Por tanto, el anestésico local debe difundirse desde el lugar de la inyección al nervio sobre el que actúa. La tasa de difusión la determina principalmente la concentración del medicamento, su grado de ionización (el anestésico local ionizado se difunde más lentamente), su hidrofobicidad y las características físicas del tejido que rodea el nervio. Las concentraciones más altas de anestésico local proporcionan un inicio más rápido del bloqueo nervioso periférico. Sin embargo, la utilidad de concentraciones mayores está limitada por la toxicidad sistémica y por la toxicidad neural directa de las soluciones concentradas del anestésico local. Para una concentración dada, los anestésicos locales con valores de pK_a más bajos tienden a tener un inicio de acción más rápido porque hay más droga sin carga en el pH neutro. Por ejemplo, el inicio de la acción de la lidocaína ocurre en 3 minutos aproximadamente; el 35% de la lidocaína está en forma básica a pH 7.4. Por el contrario, el comienzo de la acción de la bupivacaína requiere alrededor de 15 minutos; sólo el 5-10% de la bupivacaína no tiene carga a este pH. Se pudiera esperar que el aumento de la hidrofobicidad acelere el inicio mediante una mayor penetración en el tejido nervioso. No obstante, también aumentará la unión en los lípidos del tejido. Además, los anestésicos locales más hidrofóbicos también son más potentes (y tóxicos) y, por tanto, deben usarse en concentraciones más bajas, disminuyendo el gradiente de concentración para la difusión. Los factores tisulares también juegan un papel en la determinación del índice de inicio de los efectos anestésicos. La cantidad de tejido conectivo que se debe penetrar puede ser significativo en un plexo nervioso en comparación con los nervios aislados y puede ralentizar o incluso prevenir la difusión adecuada del anestésico local a las fibras nerviosas.

La duración de la anestesia de bloqueo nervioso depende de las características físicas del anestésico local utilizado y la presencia o ausencia de vasoconstrictores. Las características físicas especialmente importantes son la solubilidad de los lípidos y unión a proteínas. Los anestésicos locales se pueden dividir ampliamente en tres categorías:

- aquellos con una duración de acción corta (20-45 minutos) en nervios periféricos mixtos, como la procaína;
- aquellos con una duración de acción intermedia (60 a 120 minutos), como lidocaína y mepivacaína, y
- aquellos con una duración de acción larga (400 a 450 minutos), como la bupivacaína, ropivacaína y tetracaína.

La duración del bloqueo de los anestésicos locales de acción intermedia, como la lidocaína puede prolongarse mediante la adición de epinefrina (5 µg/mL). El grado de prolongación del bloqueo en los nervios periféricos después de la adición de epinefrina parece estar relacionado con las propiedades vasodilatadoras intrínsecas del anestésico local y, por tanto, es más pronunciado con la lidocaína.

Los tipos de fibras nerviosas que se bloquean cuando se usa un anestésico local inyectado sobre un nervio periférico mixto depende de la concentración de la droga utilizada, tamaño de la fibra nerviosa, distancia internodal, y frecuencia y patrón de la transmisión del impulso nervioso (véase las secciones previas sobre frecuencia y dependencia del voltaje y sensibilidad diferencial de las fibras nerviosas). Los factores anatómicos son igualmente importantes. Un nervio periférico mixto o tronco nervioso se compone de nervios individuales rodeados de una investidura de epineurio. El suministro vascular por lo general tiene una ubicación central. Cuando un anestésico local se deposita sobre un nervio periférico, se difunde desde la superficie exterior hacia el núcleo a lo largo de un gradiente de concentración. Por consiguiente, los nervios que se encuentran en el manto externo del nervio mixto se bloquean primero. Estas fibras generalmente se distribuyen a estructuras anatómicas más proximales que las situadas cerca del núcleo del nervio mixto y a que a menudo son motoras. Si el volumen y la concentración de la solución anestésica local depositada sobre el nervio son adecuados, el anestésico local se difundirá eventualmente hacia adentro en cantidades adecuadas para bloquear incluso las fibras más céntricas. Una cantidad menor de droga bloquea sólo los nervios en el manto y las fibras centrales más pequeñas y sensibles. Además, como la eliminación de los anestésicos locales se produce principalmente en el núcleo de un nervio mixto o tronco nervioso, donde se encuentra el suministro vascular, la duración del bloqueo de los nervios localizados centralmente es más corta que la de las fibras más superficiales.

La elección del anestésico local y la cantidad y concentración administradas están determinadas por los nervios y los tipos de fibras a bloquear, la duración requerida de la anestesia, y el tamaño y la salud del paciente. Para bloqueos de 2-4 horas, puede usarse lidocaína (1-1.5%) en las cantidades recomendadas previamente (véase anestesia de infiltración). La mepivacaína (hasta 7 mg/kg de una solución al 1-2%) proporciona anestesia cuya duración es aproximadamente tan larga como la de la lidocaína. La bupivacaína (2-3 mg/kg de una solución a 0.25-0.375%) se puede usar cuando se necesita una acción de mayor duración. La adición de epinefrina –5 µg/mL– desacelera la absorción sistémica y, por tanto, pro-

longa la duración y disminuye la concentración plasmática de los anestésicos locales de acción intermedia.

Las concentraciones plasmáticas máximas de los anestésicos locales dependen de la cantidad inyectada, las características físicas del anestésico local, si se usa o no epinefrina, la tasa de flujo de sangre al sitio de la inyección y el área superficial expuesta al anestésico local. Esto es de particular importancia en la aplicación segura de la anestesia con bloqueo nervioso porque el potencial para las reacciones sistémicas se relaciona con las concentraciones séricas máximas. Por ejemplo, las concentraciones máximas de lidocaína en la sangre después de la inyección de 400 mg sin epinefrina para bloqueos nerviosos intercostales promedian 7 µg/mL; esta misma cantidad de lidocaína utilizada para el bloqueo del plexo braquial da como resultado concentraciones máximas en sangre de aproximadamente 3 µg/mL (Covino y Vassallo, 1976). Por tanto, la cantidad de anestésico local que se puede inyectar tiene que ser ajustada de acuerdo con el sitio anatómico de los nervios que se bloquearán para minimizar los efectos adversos. La adición de epinefrina puede disminuir las concentraciones plasmáticas máximas en un 20-30%. Los bloqueos nerviosos múltiples (p. ej., bloqueo intercostal) o bloqueos realizados en regiones vasculares requieren reducción de la cantidad de anestésico que se puede administrar de forma segura debido a que el área de la superficie para la absorción o la tasa de absorción aumentan.

Anestesia regional intravenosa (bloqueo de Bier)

La técnica de bloqueo de Bier se basa en el uso de la vasculatura para llevar la solución anestésica a los troncos y las terminaciones nerviosas. En esta técnica, una extremidad se desangra con un vendaje Esmarch (elástico) y un torniquete en posición proximal se infla a 100-150 mm Hg por encima de la presión sanguínea sistólica. El vendaje de Esmarch se retira y el anestésico local se inyecta en una vena previamente canulada. Por lo general, la anestesia total de la extremidad se produce en 5-10 minutos. El dolor producido por el torniquete y el potencial de lesión isquémica del nervio limitan la inflación del torniquete a 2 horas o menos. Sin embargo, el torniquete debe permanecer inflado por lo menos 15-30 minutos para evitar la entrada de cantidades tóxicas de anestésico local a la circulación después de ser desinflado. La droga de elección para esta técnica es la lidocaína, 40-50 mL (0.5 mL/kg en niños) de una solución al 0.5% sin epinefrina. Para la anestesia regional intravenosa en adultos empleando una solución al 0.5% sin epinefrina, la dosis administrada no debe exceder 4 mg/kg. Algunos clínicos prefieren la prilocaína (0.5%) a la lidocaína porque tiene un índice terapéutico más alto.

El atractivo del bloqueo de Bier radica en su simplicidad. Sus desventajas fundamentales radican en que sólo se puede usar para algunas regiones anatómicas, la sensación (dolor) regresa rápidamente después que el torniquete es desinflado, y la liberación prematura o falla del torniquete puede producir niveles tóxicos de anestésico (p. ej., 50 mL de lidocaína al 0.5% contienen 250 mg de lidocaína). Por esta última razón y porque su mayor duración de acción no ofrece ninguna ventaja, el agente más cardiotóxico, bupivacaína, no se recomienda para esta técnica. La anestesia regional intravenosa se usa con mayor frecuencia para la cirugía del antebrazo y la mano, pero se puede adaptar para el pie y la pierna distal.

Anestesia raquídea

La anestesia raquídea sigue a la inyección de anestésico local en el CSF del espacio lumbar. Por una serie de razones, incluida la capacidad de producir la anestesia de una fracción considerable del cuerpo con una dosis de anestesia local que produce niveles plasmáticos insignificantes, la anestesia raquídea sigue siendo una de las formas más populares de anestesia. En la mayoría de los adultos, la médula espinal termina por encima de la segunda vértebra lumbar; entre ese punto y la terminación del saco tecal en el sacro, el lumbar y las raíces sacras están bañadas en CSF. Por tanto, en esta región hay un volumen relativamente grande de CSF dentro del cual puede inyectarse la droga, minimizando así el potencial de trauma nervioso directo.

A continuación se hace un breve análisis de los efectos fisiológicos de la anestesia raquídea relacionados con la farmacología de los anestésicos locales. Para detalles adicionales, véase los textos más especializados (Cousins *et al.*, 2008).

Efectos fisiológicos de la anestesia raquídea

La mayoría de los efectos secundarios fisiológicos de la anestesia raquídea son consecuencia del bloqueo simpático producido por el bloqueo anestésico local de las fibras simpáticas en las raíces nerviosas dorsales. Para la aplicación segura y exitosa de la anestesia raquídea se hace necesario tener un conocimiento profundo de estos efectos fisiológicos. Aunque algunos efectos pueden ser perjudiciales y requieren tratamiento, otros pueden ser beneficiosos para el paciente o pueden mejorar las condiciones de operación.

La mayoría de las fibras simpáticas abandonan la médula espinal entre T1 y L2 (véase la figura 8-1). Aunque la anestesia local se inyecta por debajo de estos niveles en la porción lumbar del saco dural, la diseminación cefálica del anestésico local ocurre con todos los volúmenes inyectados, excepto con los más pequeños. Esta diseminación cefálica es de considerable importancia en la práctica de la anestesia vertebral y potencialmente está bajo el control de numerosas variables, de las cuales las más importantes son la posición y baricidad (densidad del fármaco en relación con la densidad del CSF) del paciente (Greene, 1983). El grado de bloqueo simpático está relacionado con el nivel de la anestesia sensorial; a menudo, el nivel del bloqueo simpático es más alto en varios segmentos dorsales porque las fibras simpáticas preganglionares son más sensibles a las concentraciones bajas de anestesia local. Los efectos del bloqueo simpático involucran tanto las acciones (ahora parcialmente sin oposición) del sistema nervioso parasimpático como la respuesta de la porción desbloqueada del sistema nervioso simpático. Por tanto, a medida que el nivel de bloqueo simpático asciende, las acciones del sistema nervioso parasimpático son cada vez más dominantes, y los mecanismos compensatorios del sistema nervioso simpático desbloqueado disminuyen. Como la mayoría de las fibras nerviosas simpáticas abandonan el cordón en T1 o por debajo de este, los niveles cervicales de anestesia raquídea muestran pocos efectos adicionales del bloqueo simpático. Las consecuencias del bloqueo simpático varían entre los pacientes en función de la edad, la condición física y el estado de la enfermedad. Curiosamente, el bloqueo simpático durante la anestesia raquídea parece ser mínimo en los niños sanos.

Clínicamente, los efectos más importantes del bloqueo simpático durante la anestesia raquídea se dan en el sistema cardiovascular. En todos los niveles del bloqueo dorsal, menos en el más bajo, se produce cierta vasodilatación. La vasodilatación es más marcada en la parte venosa de la circulación que en la arterial, lo que resulta en la acumulación de sangre en los vasos de capacitancia venosa. Esta reducción en el volumen de sangre circulante es bien tolerada a niveles bajos de anestesia vertebral en pacientes saludables. Con un nivel creciente de bloqueo, este efecto se hace más marcado, y el retorno venoso se vuelve dependiente de la gravedad. Si el retorno venoso disminuye demasiado, el gasto cardiaco y la perfusión de órganos caen precipitadamente. El retorno venoso puede aumentarse con una modesta inclinación (10-15°) de la cabeza hacia abajo o levantando las piernas.

A altos niveles de bloqueo dorsal, las fibras del acelerador cardiaco, que salen de la médula espinal en T1-T4, son bloqueadas. Esto resulta perjudicial para los pacientes que dependen del tono simpático elevado para mantener el gasto cardiaco (p. ej., durante la insuficiencia cardiaca congestiva o la hipovolemia), y también elimina uno de los mecanismos compensatorios disponibles para mantener la perfusión orgánica durante la vasodilatación. Por tanto, a medida que el nivel de bloqueo dorsal asciende, la tasa de compromiso cardiovascular puede acelerarse si no se observa y se trata cuidadosamente. También puede ocurrir asistolia súbita, presumiblemente debido a la pérdida de la inervación simpática en presencia de actividad parasimpática continua en el nódulo sinoauricular (Caplan *et al.*, 1988). En el entorno clínico habitual, la presión arterial sirve como marcador sustituto del gasto cardiaco y la perfusión de órganos. El tratamiento de la hipotensión generalmente está justificado cuando la presión sanguínea disminuye a aproximadamente el 30% de los valores en *reposo*.

La terapia está dirigida a mantener la perfusión y la oxigenación del cerebro y del corazón. La administración de oxígeno, la infusión de líquidos, la manipulación de la posición del paciente y la administración de drogas vasoactivas constituyen opciones para lograr estos objetivos. En la práctica, los pacientes generalmente reciben la administración de un bolo (500-1 000 mL) de líquido antes de la administración de anestesia raquídea en un intento por prevenir algunos de los efectos nocivos del bloqueo dorsal. Como la hipotensión es causada habitualmente por la disminución del retorno venoso, posiblemente complicada por la reducción de la frecuencia cardiaca, se prefiere el uso de medicamentos con propiedades venoconstrictoras y cronotrópicas preferenciales. Por esta razón, el fármaco de elección es la efedrina, administrada por vía intravenosa en dosis de 5-10 mg. Además del uso de la efedrina para tratar los efectos nocivos del bloqueo simpático, se puede administrar agonistas del receptor adrenérgico α_1 de acción directa tales como fenilefrina en bolo o en infusión continua (capítulo 12).

Un efecto beneficioso de la anestesia raquídea, parcialmente mediado por el sistema nervioso simpático, se observa en el intestino. Las fibras simpáticas que se originan en T5 a L1 inhiben la peristalsis; por tanto, su bloqueo produce un intestino pequeño y contraído. Esto, junto con la musculatura abdominal flácida, da lugar a excelentes condiciones quirúr-

gicas para algunos tipos de cirugía intestinal. Las consecuencias de la anestesia raquídea para el sistema respiratorio son mayormente mediadas por los efectos sobre la musculatura esquelética. La parálisis de los músculos intercostales reduce la capacidad del paciente para toser y eliminar las secreciones, lo que puede producir disnea en pacientes con bronquitis o enfisema. El paro respiratorio durante la anestesia raquídea rara vez es producido por parálisis de los nervios frénicos o por niveles tóxicos del anestésico local en el CSF del cuarto ventrículo; es mucho más probable que se deba a isquemia medular secundaria a la hipotensión.

Farmacología

Actualmente en Estados Unidos, los medicamentos que más comúnmente se utilizan en la anestesia raquídea son lidocaína, tetracaína y bupivacaína. La elección del anestésico local está determinada principalmente por la duración deseada de la anestesia. Las pautas generales son utilizar lidocaína para procedimientos cortos, bupivacaína para procedimientos intermedios a largos, y la tetracaína para procedimientos largos. Como se ha mencionado, los factores que contribuyen a la distribución de los anestésicos locales en el CSF han recibido mucha atención debido a su importancia para determinar la altura del bloqueo. Los factores farmacológicos más importantes incluyen la cantidad, y posiblemente el volumen, de droga inyectada y su baricidad. La velocidad de inyección de la solución de anestesia local también puede afectar la altura del bloqueo, tal y como la posición del paciente puede influir en la tasa de distribución del agente anestésico y la altura del bloqueo logrado (descrito en la siguiente sección). Para una preparación dada de anestesia local, la administración de cantidades crecientes conduce a un aumento predecible en el nivel de bloqueo alcanzado. Por ejemplo, 100 mg de lidocaína, 20 mg de bupivacaína o 12 mg de tetracaína generalmente resultan en un bloqueo sensorial de T4. Las tablas más completas de estas relaciones pueden encontrarse en los textos de anestesiología estándar.

A menudo se agrega epinefrina a los anestésicos raquídeos para aumentar la duración o la intensidad del bloqueo. El efecto de la epinefrina sobre la duración del bloqueo depende de la técnica utilizada para medir la duración. La duración del bloqueo se mide comúnmente por el tiempo que le lleva al bloqueo retroceder dos dermatomos desde su altura máxima, mientras que una segunda medida es la duración del bloqueo en un nivel específico, generalmente L1. En la mayoría de los estudios, la adición de 200 µg de epinefrina a soluciones de tetracaína prolonga la duración del bloqueo según ambas medidas. Sin embargo, la adición de epinefrina a la lidocaína o la bupivacaína no afecta la primera medida de duración, pero sí prolonga el bloqueo a niveles más bajos. En diferentes situaciones clínicas, una de las medidas de la duración de la anestesia puede ser más relevante que la otra, y esto debe tenerse en cuenta a la hora de tomar la decisión de agregar epinefrina a los anestésicos locales raquídeos.

El mecanismo de acción de los vasoconstrictores en la prolongación de la anestesia raquídea es incierto. Existen hipótesis que plantean que estos agentes disminuyen el flujo sanguíneo de la médula espinal, reduciendo la eliminación del anestésico local del CSF, pero esto no se ha demostrado de forma convincente. Se ha demostrado que la epinefrina y otros agonistas adrenérgicos α disminuyen la transmisión nociceptiva en la médula espinal, y los estudios en ratones genéticamente modificados sugieren que los receptores adrenérgicos α_{2A} juegan un papel fundamental en esta respuesta (Stone *et al*., 1997). Tales acciones pueden contribuir a los efectos beneficiosos de la epinefrina, la clonidina y la dexmedetomidina cuando estos agentes se agregan a los anestésicos locales raquídeos.

Baricidad farmacológica y postura del paciente

La baricidad del anestésico local inyectado determina la dirección de la migración dentro del saco dural. Las soluciones hiperbáricas tienden a asentarse en las porciones dependientes del saco, mientras que las soluciones hipobáricas tienden a migrar en dirección opuesta. Las soluciones isobáricas generalmente se mantienen en la zona donde fueron inyectadas, difuminándose lentamente en todas las direcciones.

La postura del paciente durante y después de la ejecución del bloqueo, y la elección de un anestésico local de baricidad adecuada son cruciales para poder alcanzar un bloqueo exitoso en algunos procederes quirúrgicos. La lidocaína y la bupivacaína se comercializan en preparados tanto isobáricos como hiperbáricos y, si se desea, se pueden diluir en agua estéril, sin conservantes, para hacerlos hipobáricos.

Complicaciones

Los déficits neurológicos persistentes con posterioridad a la anestesia raquídea son extremadamente raros. Se debe realizar una evaluación minuciosa de un posible déficit en colaboración con un neurólogo. Las secuelas neurológicas pueden presentarse tanto de forma inmediata como tardía. Las posibles causas incluyen la introducción de sustancias extrañas (como desinfectantes, gel de ultrasonido o talco) en el espacio subaracnoideo, infección, hematoma o trauma mecánico directo. Aparte del drenaje de un absceso o hematoma, el tratamiento generalmente es ineficaz; por consiguiente, la prevención y la atención cuidadosa a los detalles mientras se realiza la anestesia raquídea son necesarias.

Las altas concentraciones de anestésico local pueden causar bloqueo irreversible. Después de la administración, las soluciones anestésicas locales se diluyen con rapidez, alcanzando rápidamente concentraciones no tóxicas. Sin embargo, hay varios reportes de déficits neurológicos transitorios o de mayor duración después de la anestesia raquídea con lidocaína, particularmente lidocaína HCl al 5% (es decir, ~180 mM) en glucosa al 7.5% (Zaric y Pace, 2009).

La anestesia raquídea a veces se considera contraindicada en pacientes con enfermedad previa de la médula espinal. No existe evidencia experimental que apoye esta hipótesis. No obstante, es prudente evitar la anestesia raquídea en pacientes con enfermedades progresivas de la médula espinal. Sin embargo, la anestesia raquídea puede ser útil en pacientes con lesión fija, crónica, de la médula espinal.

Una secuela más común después de cualquier punción lumbar, incluida la anestesia raquídea, es la cefalea postural con características clásicas. La incidencia de la cefalea disminuye con el aumento de la edad del paciente y la reducción del diámetro de la aguja. La cefalea posterior a la punción lumbar debe ser evaluada completamente para excluir complicaciones serias como la meningitis. Generalmente, el tratamiento es conservador, con reposo en cama y analgésicos. Si este enfoque resulta fallido, se puede realizar un parche de sangre epidural con inyección de sangre autóloga; este procedimiento generalmente resulta exitoso para aliviar la cefalea producida por la punción posdural, aunque puede ser necesario un segundo parche de sangre. Si dos parches de sangre epidural son ineficaces para aliviar la cefalea, se debe reconsiderar el diagnóstico de cefalea posdural. La cafeína intravenosa (500 mg como sal de benzoato administrada durante más de 4 horas) también ha sido recomendada para el tratamiento de la cefalea por punción posdural; sin embargo, la eficacia de la cafeína es menor que la de un parche de sangre, y el alivio generalmente es transitorio.

Evaluación de la anestesia raquídea

La anestesia raquídea es una técnica segura y efectiva, especialmente en la cirugía que involucra la parte inferior del abdomen, las extremidades inferiores y el perineo. A menudo se combina con medicación intravenosa para proporcionar sedación y amnesia. Las perturbaciones fisiológicas asociadas con la anestesia raquídea baja a menudo tienen menos daño potencial que las asociadas con la anestesia general, pero esto mismo no es aplicable a la anestesia raquídea alta. El bloqueo simpático que acompaña a los niveles de anestesia raquídea adecuados para cirugía abdominal media o superior, junto con la dificultad para lograr la analgesia visceral, es tal que, combinando el anestésico raquídeo con un anestésico general "ligero" o con la administración de un anestésico y un agente bloqueador neuromuscular se pueden obtener condiciones de operación igualmente satisfactorias y más seguras.

Anestesia epidural

La anestesia epidural se administra inyectando anestésicos locales en el espacio epidural: el espacio delimitado por el ligamento amarillo en la parte posterior, el periostio dorsal lateral y la duramadre anterior. La anestesia epidural se puede realizar en el hiato sacro (anestesia caudal) o en las regiones lumbar, torácica o cervical de la columna vertebral. Su popularidad actual surge del desarrollo de catéteres que se pueden colocar en el espacio epidural, lo que permite la administración de infusiones continuas o bolo repetido de anestésicos locales. El sitio primario de acción de los anestésicos locales administrados por vía epidural se encuentra en las raíces nerviosas dorsales. Sin embargo, los anestésicos locales administrados por vía epidural también pueden actuar sobre la médula espinal y los nervios paravertebrales.

La selección de medicamentos disponibles para la anestesia epidural es similar a la de los principales bloqueos nerviosos. En cuanto a la anestesia raquídea, la elección de las drogas que se van a utilizar en la anestesia epidural está dictada principalmente por la duración de anestesia deseada. Sin embargo, cuando se coloca un catéter epidural, los medicamentos de acción corta se pueden administrar repetidamente, proporcionando mayor control sobre la duración del bloqueo. La bupivacaína, 0.5-0.75%, se usa cuando se desea un bloqueo quirúrgico de mayor duración. Debido a la cardiotoxicidad realzada en pacientes embarazadas, la solución al 0.75% no está aprobada para uso obstétrico. Las concentraciones más bajas: 0.25, 0.125 o 0.0625% de bupivacaína, a menudo con 2 µg/mL de fentanilo agregado, se usan frecuentemente para proporcionar analgesia durante el parto. También constituyen preparaciones útiles para proporcionar analgesia de posoperatorio en ciertas situaciones clínicas. La lidocaína al 2% es el anestésico local epidural de acción intermedia que más se utiliza. La cloroprocaína, al 2 o 3%, proporciona un inicio rá-

pido y una acción anestésica de muy corta duración. Sin embargo, su uso en la anestesia epidural ha sido opacado por la controversia con respecto a su capacidad potencial para causar complicaciones neurológicas si el medicamento se inyecta accidentalmente en el espacio subaracnoideo (analizado anteriormente). La adición de epinefrina frecuentemente prolonga la duración de acción y reduce la toxicidad de los anestésicos locales administrados por vía epidural. La adición de epinefrina también facilita la detección de la inyección intravascular inadvertida y modifica el efecto del bloqueo simpático durante la anestesia epidural.

Para cada agente anestésico, existe una relación entre el volumen de anestesia local inyectada por vía epidural y el nivel segmentario de anestesia logrado. Por ejemplo, en pacientes no embarazadas, saludables, de 20 a 40 años de edad, cada 1-1.5 mL de lidocaína al 2% da un segmento adicional de anestesia. La cantidad necesaria disminuye con el aumento de la edad y durante el embarazo y en niños. La concentración del anestésico local utilizado determina el tipo de fibras nerviosas bloqueadas. Las concentraciones más altas se usan cuando se requiere el bloqueo motor simpático, sensorial somático y somático. Las concentraciones intermedias permiten la anestesia sensorial somática sin relajación muscular. Las concentraciones bajas bloquean sólo las fibras simpáticas preganglionares. A modo de ejemplo, con la bupivacaína estos efectos se pueden lograr con concentraciones de 0.5, 0.25 y 0.0625%, respectivamente. Las cantidades totales de droga que se pueden inyectar de forma segura de una sola vez son aproximadamente las mencionadas en las secciones Anestesia con bloqueo de nervios y Anestesia de infiltración. La administración de anestesia epidural requiere un mayor grado de habilidad que la anestesia raquídea. La técnica de la anestesia epidural y los volúmenes, concentraciones y tipos de medicamentos utilizados se describen en detalle en los textos estándar sobre anestesia regional (Cousins *et al.*, 2008).

Una diferencia significativa entre la anestesia epidural y raquídea es que la dosis de anestésico local utilizado puede producir altas concentraciones en sangre después de la absorción desde el espacio epidural. Las concentraciones pico de lidocaína en sangre después de la inyección de 400 mg (sin epinefrina) en el espacio epidural lumbar promedia 3-4 μg/mL; las concentraciones máximas de bupivacaína en sangre promedian 1 μg/mL después de la inyección epidural lumbar de 150 mg. La adición de epinefrina (5 μg/mL) disminuye las concentraciones plasmáticas máximas en aproximadamente un 25%. Las concentraciones máximas en sangre son más bien una función de la dosis total del medicamento administrado en lugar de la concentración o el volumen de solución después de la inyección epidural (Covino y Vassallo, 1976). El riesgo de una inyección intravascular inadvertida aumenta en la anestesia epidural, ya que el espacio epidural contiene un plexo venoso rico.

Otra gran diferencia entre la anestesia epidural y la raquídea es que con la anestesia epidural no hay zona de bloqueo simpático diferencial; por tanto, el nivel de bloqueo simpático está cerca del nivel de bloqueo sensorial. Como la anestesia epidural no da lugar a las zonas de bloqueo simpático diferencial observadas durante la anestesia raquídea, las respuestas cardiovasculares a la anestesia epidural podrían ser menos prominentes. Éste no es el caso en la práctica; la ventaja potencial de la anestesia epidural se compensa con las respuestas cardiovasculares a la alta concentración de anestesia en sangre que ocurre durante la anestesia epidural. Esto es más evidente cuando se agrega epinefrina a la inyección epidural. La concentración resultante de epinefrina en sangre es suficiente para producir una vasodilatación significativa mediada por el receptor adrenérgico β_2. Como consecuencia, la presión arterial disminuye, a pesar de que el gasto cardiaco aumenta debido a los efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos de la epinefrina (capítulo 12). El resultado es hiperperfusión e hipotensión periféricas. También se observan diferencias en la respuesta cardiovascular a niveles iguales de anestesia raquídea y epidural cuando un anestésico local como la lidocaína es utilizado sin epinefrina. Esto puede ser una consecuencia directa de los efectos de altas concentraciones de lidocaína en el músculo liso vascular y el corazón. Sin embargo, la magnitud de las diferencias en la respuesta a niveles sensoriales iguales de la anestesia raquídea y epidural varía en función del anestésico local utilizado para la inyección epidural (suponiendo que no se usa epinefrina). Por ejemplo, los anestésicos locales como la bupivacaína, que son muy solubles en lípidos, se distribuyen menos en la circulación que los agentes menos solubles en lípidos como la lidocaína.

Las altas concentraciones de anestésicos locales en sangre durante la anestesia epidural son particularmente preocupantes cuando se usa esta técnica para controlar el dolor durante el trabajo de parto y el parto. Los anestésicos locales atraviesan la placenta, ingresan en la circulación fetal, y en altas concentraciones pueden causar la depresión del neonato. El grado en que lo hacen está determinado por la dosis, el estado ácido-base, el nivel de unión a proteínas en sangre materna y fetal, el flujo sanguíneo placentario y la solubilidad del agente en el tejido fetal. Estas preocupaciones han disminuido por la tendencia hacia el uso de soluciones más diluidas de bupivacaína para la analgesia del parto.

Analgesia epidural e intratecal con opiáceos

Pequeñas cantidades de opiáceos inyectadas por vía intratecal o epidural producen analgesia segmental (Yaksh y Rudy, 1976). Esta observación condujo al uso clínico de opiáceos dorsales y epidurales durante los procedimientos quirúrgicos y para aliviar el dolor posoperatorio y crónico (Cousins y Mather, 1984). Al igual que con la anestesia local, la analgesia se limita a los nervios sensoriales que ingresan al cuerno dorsal de la médula espinal en las proximidades de la inyección. Los receptores presinápticos de agentes opiáceos inhiben la liberación de la sustancia P y otros neurotransmisores procedentes de los aferentes primarios, mientras que los receptores postsinápticos de opiáceos disminuyen la actividad de ciertas neuronas de cuerno dorsal en los tractos espinotalámicos (Willcockson *et al.*, 1986; véase también los capítulos 8 y 20). Debido a que la conducción en los nervios autónomos, sensoriales y motores no se ve afectada por los opiáceos, generalmente la presión arterial, la función motora y la percepción sensorial no nociceptiva no están influenciadas por los opiáceos dorsales. Como se manifiesta por la retención urinaria, el reflejo de micción evocado por el volumen es inhibido. Otros efectos secundarios incluyen prurito, náuseas y vómitos en individuos susceptibles. El retraso en la depresión y la sedación respiratorias, presumiblemente causado por la propagación del opiáceo en sentido cefálico dentro del CSF, ocurre con poca frecuencia con las dosis de opiáceos que se usan actualmente.

Los opiáceos administrados por vía dorsal por sí solos no proporcionan niveles satisfactorios de anestesia para los procedimientos quirúrgicos. Por tanto, los opiáceos han encontrado el mejor uso en el tratamiento del dolor posoperatorio y crónico, proporcionando excelente analgesia con posterioridad a la cirugía torácica, abdominal, pélvica y de las extremidades inferiores, sin los efectos secundarios asociados con altas dosis de opiáceos administrados por vía sistémica. Para la analgesia posoperatoria, la morfina, 0.2-0.5 mg, administrada por vía dorsal generalmente proporciona 8-16 horas de analgesia. La colocación de un catéter epidural y la administración repetida de bolos o infusión de opiáceos permiten que la analgesia tenga mayor duración. La morfina, 2-6 mg cada 6 horas, se usa comúnmente para inyecciones en bolo, mientras que el fentanilo, 20-50 μg/h, a menudo combinado con bupivacaína a 5-20 mg/h, se usa para infusiones. Para el dolor provocado por cáncer, las dosis repetidas de opiáceos epidurales pueden proporcionar analgesia por varios meses. La dosis de morfina epidural es mucho menor que la dosis de morfina administrada sistémicamente que se requeriría para proporcionar un nivel similar de analgesia, reduciendo así las complicaciones que suelen acompañar a la administración de altas dosis de opiáceos sistémicos, particularmente para la sedación y el estreñimiento. Desafortunadamente, al igual que con los opiáceos sistémicos, se desarrolla tolerancia a los efectos analgésicos de los opiáceos epidurales, pero esto puede manejarse generalmente con un aumento de la dosis.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *anestésicos locales*

Medicamentos	Usos terapéuticos o duración	Farmacología clínica y consejos
Anestesia tópica		
Lidocaína	• Anestesia superficial de las mucosas	• Solución 2-10% • ~30 minutos de duración • Dosis máxima para adultos saludables, ~4 mg/kg
Cocaína	• Anestesia superficial de las mucosas de nariz, boca, oídos	• Solución 1-4% • ~30 minutos de duración • Dosis máxima para adultos saludables, ~1-3 mg/kg (400 mg como máximo); dosis pediátrica, <1 mg/kg • Vasoconstricción + anestesia
Mezclas eutécticas, aceite o crema: lidocaína (2.5%)/prilocaína (2.5%) (EMLA) o lidocaína (7%)/tetracaína (7%) (PLIAGIS)	• Anestesia superficial de estructuras cutáneas	• Eficaz a ~5 mm de profundidad • Requiere 30-60 minutos de contacto para establecer una anestesia efectiva • No debe usarse en mucosas ni en pieles desgastadas debido a la absorción rápida • Consúltese el prospecto para ver la dosis máxima
Anestesia de infiltración		
Lidocaína	• Anestesia superficial de estructuras cutáneas • Adición de bicarbonato de sodio diluido (10:1 –lidocaína: 8.4% de bicarbonato de sodio, ~0.75 mg/mL bicarbonato de sodio) puede disminuir el dolor en la inyección	• Solución 0.5-1.0% • Dosis máxima para adultos saludables, ~4 mg/kg • La adición de epinefrina (5 µg/mL) aumenta la duración de la acción y la dosis máxima segura de lidocaína
Bupivacaína	• Anestesia superficial de estructuras cutáneas	• Solución 0.125-0.25% • Dosis máxima para adultos saludables, ~2 mg/kg • La adición de epinefrina (5 µg/mL) aumenta la duración de la acción y la dosis máxima segura de bupivacaína
Anestesia con bloqueo de nervios • Uso con dosis de prueba que contienen epinefrina • Riesgo de inyección intravenosa		
Articaína	• 1 hora de duración	• Para procedimientos dentales y periodontales • Solución al 4%, generalmente con epinefrina • Contiene tanto una amida como un éster, por lo que se degrada tanto en plasma como en hígado
Lidocaína, mepivacaína	• 1-2 horas de duración • La adición de epinefrina prolonga la duración y aumenta el nivel máximo seguro de la droga • Identificación de nervios bloqueados (estimulación nerviosa o ultrasonido) puede aumentar la seguridad y el éxito del bloqueo	Las dosis seguras dependen de la vascularización del tejido, generalmente: • Lidocaína: 1-1.5%, dosis máxima para adultos saludables, ~4 mg/kg • Mepivacaína: 1-2%, dosis máxima para adultos saludables, ~7 mg/kg (máximo 400 mg)
Bupivacaína, ropivacaína	• 6-8 horas de duración • Mayor duración del bloqueo sensorial con bupivacaína que con ropivacaína • La adición de epinefrina prolonga la duración y aumenta el nivel máximo seguro de la droga	Las dosis seguras dependen de la vascularización del tejido, generalmente: • Bupivacaína: 0.25-0.375%, dosis máxima para adultos saludables, ~2-3 mg/kg (máximo 400 mg) • Ropivacaína: 0.5-0.75%, dosis máxima para adultos saludables, ~3-4 mg/kg (máximo 200 mg) • Las infusiones a través de un catéter colocado adyacente al nervio pueden proporcionar analgesia sostenida • La identificación de nervios bloqueados (estimulación nerviosa o ultrasonido) puede aumentar la seguridad y el éxito del bloqueo
Anestesia epidural • Uso con dosis de prueba que contienen epinefrina • Riesgo de inyección intravenosa • La propagación del bloqueo depende de la dosis y volumen inyectado • El catéter epidural permite una dosificación repetida • Considérese el estado de coagulación del paciente		
Cloroprocaína	• Corta duración • La epinefrina prolonga la acción	• Solución del 2-3% • Posible aumento de la incidencia de dolor de espalda posterior al procedimiento
Lidocaína	• Duración intermedia • La epinefrina prolonga la acción	• Solución al 2% • Dosis máxima para adultos saludables, ~4 mg/kg
Bupivacaína	• Larga duración	• Solución al 0.5% • Dosis máxima para adultos saludables, ~2-3 mg/kg
Ropivacaína	• Larga duración	• 0.5-1.0% de solución • Dosis máxima para adultos saludables, ~2-3 mg/kg • Puede tener menos toxicidad que la dosis equieficaz de bupivacaína
Anestesia raquídea • La dosis y la baricidad de la anestesia influyen fuertemente en la diseminación • La adición de opiáceos puede prolongar la analgesia • Considérese el estado de coagulación del paciente		
Lidocaína	• Corta duración (60-90 minutos)	• ~25-50 mg para cirugía perineal y de la extremidad inferior • Asociación de lidocaína dorsal con síntomas neurológicos transitorios
Tetracaína	• Larga duración (210-240 minutos)	• Duración aumentada por epinefrina • ~5 mg para cirugía perineal • ~10 mg para la cirugía de la extremidad inferior
Bupivacaína	• Larga duración (210-240 minutos)	• ~10 mg para la cirugía perineal y de la extremidad inferior • 15-20 mg para cirugía abdominal

Bibliografía

Arthur GR. Pharmacokinetics. In: Strichartz GR (ed.). *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 81. Berlin: Springer-Verlag; **1987**; p. 165–186.

Butterworth J, Oxford G. Local anesthetics: a new hydrophilic pathway for drug-receptor reaction. *Anesthesiology* **2009**; *111*:12–14.

Butterworth JF IV, Strichartz GR. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* **1990**;*72*:711–734.

Caplan RA, *et al*. Unexpected cardiac arrest during spinal anesthesia: a closed claims analysis of predisposing factors. *Anesthesiology* **1988**;*68*:5–11.

Carpenter RL, Mackey DC. Local anesthetics. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds.). *Clinical Anesthesia.* 2ª ed. Philadelphia: Lippincott; **1992**. p. 509–541.

Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* **2000**;*26*:13–25.

Charnet P, *et al*. An open-channel blocker interacts with adjacent turns of α-helices in the nicotinic acetylcholine receptor. *Neuron* **1990**;*4*:87–95.

Clarkson CW, Hondeghem LM. Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* **1985**;*62*:396–405.

Courtney KR, Strichartz GR. Structural elements which determine local anesthetic activity. In: Strichartz GR (ed.). *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 81. Berlin: Springer-Verlag; **1987**. p. 53–94.

Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Carr DB, Horlocker TT (eds.). *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; **2008**.

Cousins MJ, Mather LE. Intrathecal and epidural administration of opioids. *Anesthesiology* **1984**;*61*:276–310.

Covino BG. Toxicity and systemic effects of local anesthetic agents. In: Strichartz GR (ed.). *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 81. Berlin: Springer-Verlag; **1987,** p. 187–212.

Covino BG, Vassallo HG. *Local Anesthetics: Mechanisms of Action and Clinical Use*. New York: Grune & Stratton; **1976**.

Fettiplace MR, *et al.* Insulin signaling in bupivacaine-induced cardiac toxicity: sensitization during recovery and potentiation by lipid emulsion. *Anesthesiology* **2016**;*124*:428–442.

Fink BR, Cairns AM. Differential slowing and block of conduction by lidocaine in individual afferent myelinated and unmyelinated axons. *Anesthesiology* **1984**;*60*:111–120.

Franz DN, Perry RS. Mechanisms for differential block among single myelinated and nonmyelinated axons by procaine. *J Physiol* **1974**;*236*:193–210.

Garfield JM, Gugino L. Central effects of local anesthetics. In: Strichartz GR (ed.). *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 81. Berlin: Springer-Verlag; **1987,** p. 253–284.

Gasser HS, Erlanger J. The role of fiber size in the establishment of a nerve block by pressure or cocaine. *Am J Physiol* **1929**;*88*:581–591.

Gintant GA, Hoffman BF. The role of local anesthetic effects in the actions of antiarrhythmic drugs. In: Strichartz GR (ed.). *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 81. Berlin: Springer-Verlag; **1987,** p. 213–251.

Greene NM. Uptake and elimination of local anesthetics during spinal anesthesia. *Anesth Analg* **1983**;*62*:1013–1024.

Hille B. Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol* **1977**;*69*:497–515.

Huang JH, *et al.* Susceptibility to lidocaine of impulses in different somatosensory fibers of rat sciatic nerve. *J Pharmacol Exp Ther* **1997**;*292*:802–11.

Lozinski A, Huq NS. Tumescent liposuction. *Clin Plast Surg* **2013**;*40*:593–613.

McClure JH. Ropivacaine. *Br J Anaesth* **1996**;*76*:300–307.

Narahashi T, Frazier DT. Site of action and active form of local anesthetics. *Neurosci Res* (NY) **1971**;*4*:65–99.

Neher E, Steinbach JH. Local anesthetics transiently block currents through single acetylcholine-receptor channels. *J Physiol* **1978**;*277*:153–176.

Payandeh J, *et al.* The crystal structure of a voltage-gated sodium channel. *Nature* **2011**;*475*:353–358.

Payandeh J, *et al.* Crystal structure of a voltage-gated sodium channel in two potentially inactivated states. *Nature* **2012**;*486*:135–139.

Ragsdale DR, *et al.* Molecular determinants of state-dependent block of Na+ channels by local anesthetics. *Science* **1994**;*265*:1724–1728.

Raymond SA, Gissen AJ. Mechanism of differential nerve block. In: Strichartz GR (ed.). *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 81. Berlin: Springer-Verlag; **1987,** p. 95–164.

Ritchie JM, Greengard P. On the mode of action of local anesthetics. *Annu Rev Pharmacol* **1966**;*6*:405–430.

Sakai R, Swanson GT. Recent progress in neuroactive marine natural products. *Nat Prod Rep* **2014**;*31*:273–309.

Stevens RA, *et al.* Back pain after epidural anesthesia with chloroprocaine. *Anesthesiology* **1993**;*78*:492–497.

Stommel EW, Watters MR. Marine neurotoxins: ingestible toxins. *Curr Treat Options Neurol* **2004**;*6*:105–114.

Stone LS, *et al.* The α2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by α2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci* **1997**;*17*:7157–7165.

Strichartz GR, Ritchie JM. The action of local anesthetics on ion channels of excitable tissues. In: Strichartz GR (ed.). *Local Anesthetics. Handbook of Experimental Pharmacology.* Vol. 81. Berlin: Springer-Verlag; **1987,** p. 21–53.

Terlau H, *et al.* Mapping the site of block by tetrodotoxin and saxitoxin of sodium channel II. *FEBS Lett* **1991**;*293*:93–96.

Thomas RD, *et al.* Cardiovascular toxicity of local anesthetics: an alternative hypothesis. *Anesth Analg* **1986**;*65*:444–450.

Uskova A, O'Connor JE. Liposomal bupivacaine for regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* **2015**;*28*:593–597.

Weinberg GL. Lipid emulsion infusion: resuscitation for local anesthetic and other drug overdose. *Anesthesiology* **2012**;*117*:180–187.

Willcockson WS, *et al.* Actions of opioid on primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci* **1986**;*6*:2509–2520.

Yaksh TL, Rudy TA. Analgesia mediated by a direct spinal action of narcotics. *Science* **1976**;*192*:1357–1358.

Yarov-Yarovoy V, *et al.* Role of amino acid residues in transmembrane segments IS6 and IIS6 of the sodium channel α subunit in voltage-dependent gating and drug block. *J Biol Chem* **2002**;*277*: 35393–35401.

Yu F, *et al.* Overview of molecular relationships in the voltage-gated ion channel super-family. *Pharmacol Rev* **2005**;*57*:387–395.

Zaric D, Pace NL. Transient neurological symptoms (TNS) following spinal anesthesia with lidocaine versus other local anesthetics. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**;2:CD003006.

Zipf HF, Dittmann EC. General pharmacological effects of local anesthetics. In: Lechat P (ed.). *Local Anesthetics, International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics.* Sect. 8. Vol. 1. Oxford, UK: Pergamon Press; **1971,** p. 191–238.

Capítulo 23

Etanol

S. John Mihic, George F. Koob, Jody Mayfield y R. Adron Harris

EL CONSUMO HUMANO DE ETANOL: BREVE HISTORIA Y PERSPECTIVA

EL CONSUMO DE ETANOL

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DEL ETANOL Y EL METANOL
- Etanol
- Metanol

EFECTOS DEL ETANOL EN LOS SISTEMAS FISIOLÓGICOS
- La sabiduría de Shakespeare
- CNS
- Sistema neuroendocrino
- Función sexual
- Los huesos
- Temperatura corporal
- Diuresis
- Sistema cardiovascular

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR
- Pulmones
- Musculoesquelético
- Tracto gastrointestinal y sistema digestivo
- Cánceres
- Efectos hematológicos e inmunológicos
- Mecanismos neuroinmunes

EFECTOS TERATOGÉNICOS: TRASTORNOS ESPECTRALES DEL ALCOHOL FETAL

USOS CLÍNICOS DEL ETANOL

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

COMORBILIDAD DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL CON OTRAS ENFERMEDADES
- Enfermedades psiquiátricas
- Trastorno de estrés postraumático

TRASTORNO DEL USO DEL ALCOHOL, GENÉTICA Y FARMACOGENÉTICA

FARMACOTERAPIA DEL TRASTORNO POR CONSUMO DE ALCOHOL
- Disulfiram
- Naltrexona
- Acamprosato
- Otros agentes

El etanol (CH_3CH_2OH), o bebida alcohólica, es un alcohol de dos carbonos que afecta directamente muchos tipos diferentes de sistemas neuroquímicos e intermediarios de cascada, que tiene propiedades adictivas y gratificantes. Es la droga recreativa más antigua y probablemente contribuye a más morbilidad, mortalidad y costos de salud que todas las demás drogas ilícitas. El actual *Manual de Estadística y Diagnóstico de Trastornos Mentales (DSM-5)* integra el abuso del alcohol y la dependencia al alcohol en un solo diagnóstico denominado *trastorno del uso del alcohol* (AUD) con subclasificaciones de leves, moderadas y graves (Asociación Americana de Psiquiatría [American Psychiatric Association], 2013). Este capítulo presenta una panorámica de los efectos del etanol en varios sistemas fisiológicos, para después centrarse en los mecanismos de los efectos del etanol en el CNS como la base para comprender la recompensa, procesos de la enfermedad y tratamientos por las condiciones relacionadas con el etanol.

El consumo humano del etanol: breve historia y perspectiva

El consumo de bebidas alcohólicas ha sido documentado desde hace al menos 10000 años antes de Cristo (a.C.). Unos 3000 años a.C., los griegos, los romanos y los habitantes de Babilonia ya habían incorporado el etanol en festivales religiosos, lo consumían por placer y en la práctica medicinal. En los últimos 2000 años las bebidas alcohólicas han sido identificadas en la mayoría de las culturas, incluyendo la América precolombina, alrededor del año 200 n.e. y en el mundo islámico en el siglo VIII.

Los peligros del amplio consumo del alcohol han sido ampliamente reconocidos en casi todas las culturas, con más énfasis en la importancia de la moderación, aun así, los problemas con el etanol son tan antiguos como su propio uso. El incremento del consumo de etanol en el siglo XIX, conjuntamente con la industrialización y la necesidad de una fuerza de trabajo independiente, contribuyó al desarrollo de esfuerzos para desestimular la embriaguez, incluyendo una prohibición constitucional sobre la venta de bebidas alcohólicas en Estados Unidos de 1920 a 1933.

Hoy en día, el trastorno por consumo de alcohol (AUD, *alcohol use disorder*) es uno de los trastornos psiquiátricos más predominantes a nivel mundial. En Estados Unidos, entre los adultos mayores de 18 años, el AUD se asocia con el uso de otras sustancias y trastornos psiquiátricos; a pesar de su prevalencia y comorbilidad, el AUD frecuentemente permanece sin tratamiento (Grant *et al.*, 2015). Las cantidades más altas del consumo de etanol ocasional son usualmente observadas a finales de la adolescencia y a principios de los 20 años (CDC, 2012). Los adultos mayores beben con mayor frecuencia, pero consumen una menor cantidad total de bebidas cada mes (White *et al.*, 2015). En Estados Unidos el consumo de bebidas alcohólicas per cápita, entre personas de 14 años y más, es equivalente a 2.3 galones (8.7 L) de alcohol absoluto anual (NIAAA, 2015). Entre los bebedores, alrededor de la mitad ha presentado problemas vinculados al alcohol como pueden ser: ausentarse a la escuela o al trabajo, la pérdida transitoria de la conciencia (*blackouts*) o conducir un vehículo de motor después de consumir alcohol (Schuckit, 2009). Un tercio de los hombres (36%) y un cuarto de las mujeres (23%) cumplen criterios de AUD leve, moderado o grave (Grant *et al.*, 2015). Los CDC estimaron que anualmente en Estados Unidos el consumo excesivo del etanol contribuye al 10% de las muertes de los adultos en edad laboral entre 20 y 64 años y a un tercio de los accidentes de tránsito fatales y tuvo un costo de $249 mil millones en 2010 (CDC, 2014).

El consumo de etanol

En comparación con otras drogas, se requieren cantidades grandes de etanol para lograr efectos fisiológicos. El consumo de etanol se mide en gramos. En contraste, la mayoría de las otras drogas con afinidades de proteínas específicas la dosis de consumo se mide en miligramos o microgramos. El contenido del alcohol en las bebidas, típicamente oscila entre 4 y 6% (volumen/volumen) para la cerveza, 10 a 15% para el vino y el 40%

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ADH: (*alcohol dehydrogenase*) Alcohol deshidrogenasa
ALDH: (*aldehyde dehydrogenase*) Aldehído deshidrogenasa
ARBD: (*alcohol-related birth defect*) Defecto congénito relacionado con el alcohol
ARND: (*alcohol-related neurodevelopmental disorder*) Trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol
AUD: (*alcohol use disorder*) Trastorno por consumo de alcohol
BEC: (*blood ethanol concentration*) Concentración de etanol en sangre
CHD: (*coronary heart disease*) Enfermedad coronaria
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
FAS: (*fetal alcohol syndrome*) Síndrome alcohólico-fetal
FASD: (*fetal alcohol spectrum disorder*) Trastorno del espectro alcohólico fetal
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido gamma-aminobutírico
HDL: (*high-density lipoprotein*) Lipoproteína de alta densidad
5HT: (*serotonin*) Serotonina
IHD: (*ischemic heart disease*) Enfermedad cardiaca isquémica
ISRS: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
LPS: (*lipopolysaccharide*) Lipopolisacárido
NAChR: (*nicotinic acetylcholine receptor*) Receptor nicotínico de acetilcolina
NF-κB: (*nuclear factor kappa B*) Factor nuclear kappa B
NMDA: (N-*methyl-*D*-aspartat*) *N*-metil-D-aspartato
SNP: (*single nucleotide polymorphism*) Polimorfismo de un solo nucleótido
TEPT: (*post-traumatic stress disorder*) Trastorno de estrés postraumático
TLR: (*Toll-like receptor*) Receptor similar al Toll

y más para bebidas destiladas (la prueba de una bebida alcohólica es el doble de su porcentaje de alcohol; p. ej., 40% de alcohol es prueba 80).

Una botella de cerveza de 12 onzas (355 mL), un vaso de vino de 5 onzas (148 mL) y un "trago" de 1.5 onzas de licor al 40% (44 mL) contienen cada uno aproximadamente 14 g de etanol (la densidad del etanol es de 0.79 g/mL a 25 °C), y constituye lo que se define como una "bebida estándar" en Estados Unidos.

Debido a que la relación de etanol en el aire alveolar al final espiratorio y en la sangre es relativamente constante, las BEC en humanos se estiman fácilmente mediante la determinación de los niveles de etanol en el aire espirado; el coeficiente de partición para etanol entre sangre y aire alveolar es aproximadamente 2 100:1. La BEC permitida legalmente para conducir un vehículo de motor es de 80 mg% (80 mg de etanol por 100 mL de sangre, 0.08% p/v) en Estados Unidos, lo que equivale a una concentración de etanol de 17 mM en la sangre. El consumo de una bebida estándar (una botella de cerveza de 12 onzas, un vaso de vino de 5 onzas, o una dosis de 1.5 onzas de licor al 40 por ciento) por una persona de 70 kg produciría una BEC de aproximadamente 30 mg%. Sin embargo, es importante tener en cuenta que ésta es una estimación porque la BEC está determinada por varios factores, que incluyen la tasa de consumo, el sexo, el peso corporal y el porcentaje de agua, así como las tasas de metabolismo y vaciamiento estomacal (véase "Intoxicación aguda con etanol" más adelante en el capítulo).

Propiedades farmacológicas del etanol y el metanol

Etanol

Absorción y metabolismo gástrico

Después de la administración oral, el etanol se absorbe rápidamente a la corriente sanguínea desde el estómago y el intestino delgado y se distribuye en el agua corporal total (~0.65 L/kg de peso corporal). Debido a la gran área de superficie, la absorción se produce más rápidamente desde el intestino delgado que desde el estómago; la demora en el vaciado gástrico (p. ej., debido a la presencia de alimentos) hace la absorción del etanol más lenta. Los niveles máximos en sangre ocurren aproximadamente 30 minutos después de la ingestión de etanol cuando el estómago está vacío. Debido al metabolismo de primer paso por la ADH gástrica y hepática, la ingestión oral de etanol produce BEC más bajas que las que se obtendrían si se administrase la misma dosis por vía intravenosa. La tasa de metabolismo gástrico del etanol es menor en las mujeres que en los hombres (Schuckit, 2006). Otros factores también afectan la absorción y el metabolismo; por ejemplo, la aspirina (1 g) inhibe la ADH gástrica y aumenta la biodisponibilidad del etanol en los hombres.

Metabolismo hepático

Sólo pequeñas cantidades de etanol se excretan en la orina, el sudor y la respiración. Las principales enzimas involucradas en el metabolismo del etanol son ADH y ALDH, seguidas por catalasa y CYP2E1. Los CYP 1A2 y 3A4 también pueden participar. El etanol se metaboliza principalmente por oxidación hepática secuencial, primero a acetaldehído por ADH y luego a ácido acético por ALDH (figura 23-1). Cada paso metabólico requiere NAD^+; por tanto, la oxidación de 1 mol de etanol (46 g) a 1 mol de ácido acético requiere 2 mol de NAD^+ (aproximadamente 1.3 kg). Esto excede en gran medida el suministro de NAD^+ en el hígado; por tanto, la biodisponibilidad de NAD^+ limita el metabolismo del etanol a aproximadamente 8 g/h (10 mL/h, 170 mmol/h) en un adulto de 70 kg. El metabolismo del etanol procede a través de una cinética de orden cero en BEC mayores que 10 mg% y mediante cinéticas de primer orden en BEC menores que 10 mg%.

Además de limitar la tasa de metabolismo del etanol, el gran aumento en la proporción hepática de NADH:NAD^+ resultante de la oxidación del etanol tiene profundas consecuencias. La función de las enzimas que requieren NAD^+ se ve afectada, lo que resulta en acumulación de lactato, actividad reducida del ciclo del ácido tricarboxílico y acumulación de acetil-CoA (que se produce a partir del ácido acético derivado del etanol; figura 23-1). La combinación de NADH incrementado y acetil-CoA elevado aumenta la síntesis de ácidos grasos y el almacenamiento y la acumulación de triacilglicéridos; los cuerpos cetónicos se acumulan, exacerbando la acidosis láctica.

Aunque la ADH es responsable de la mayoría del metabolismo del etanol, el CYP2E1 representa alrededor del 10%. Este componente del sistema microsomal de oxidación de etanol puede verse alterado por el consumo de etanol agudo o crónico. La competencia entre etanol y otros fármacos (p. ej., fenitoína y warfarina) que son metabolizados por CYP2E1 se observa después del consumo agudo de etanol. CYP2E1 también es inducido por el consumo crónico de etanol, lo que resulta en un aumento de la depuración de sus sustratos y un aumento de la susceptibilidad a ciertas toxinas (p. ej., CCl_4, que metaboliza el CYP2E1 y por tanto se activa al radical triclorometilo altamente reactivo). El metabolismo del etanol por la vía CYP2E1 aumenta $NADP^+$ y limita la disponibilidad de NADPH para la regeneración de glutatión reducido, mejorando así el estrés oxidativo. Los mecanismos que subyacen a la enfermedad hepática como resultado del uso abundante de etanol probablemente reflejan una combinación compleja de estos factores metabólicos, la inducción de CYP2E1 (y la activación mejorada de toxinas y la producción de H_2O_2 y radicales de oxígeno) y la liberación mejorada de endotoxina como consecuencia del efecto del etanol en la flora gramnegativa en el tracto gastrointestinal. El estado nutricional a menudo pobre de los alcohólicos (malabsorción y falta de vitaminas A y D y tiamina), la supresión de la función inmune y una variedad de otros efectos generalizados es probable que compongan los efectos adversos más directos del consumo excesivo de etanol. Una visión general del metabolismo del etanol y cómo puede conducir a la lesión tisular se encuentra en el trabajo de Molina *et al.* (2014).

Variación genética en el metabolismo del etanol

Las variaciones genéticas en las enzimas metabólicas del etanol pueden alterar su metabolismo y la susceptibilidad a sus efectos, lo que influye en el riesgo de desarrollar AUD y otras patologías. Los análisis vinculados indicaron que los genes agrupados en la región ADH afectan el riesgo de dependencia del alcohol (Edenberg *et al.*, 2006). Los SNP_s en toda la región ADH muestran una fuerte evidencia de asociación en y alrededor del gen *ADH4*. Además, un SNP en el gen *ADH1B (ADH1B*2)* se encuentra en altas frecuencias en los asiáticos, que puede proteger contra el AUD. Esta variación genética produce un metabolismo más rápido del etanol y un nivel sanguíneo transitorio de acetaldehído, que se asocia con un menor riesgo de consumo excesivo de alcohol y otros problemas relacionados con el etanol, pero un mayor riesgo de cáncer de esófago. El polimorfismo *ALDH2*2* (véase análisis a continuación) también conduce a una mayor incidencia de cáncer de esófago en aquellos que consumen alcohol. Otro polimorfismo (*ADH1B*3*) es protector en los afroamericanos y se asocia con un menor riesgo de consumo excesivo de alcohol y problemas relacionados con el etanol.

Los polimorfismos en el gen *ALDH2* están implicados en el desarrollo del AUD (Chen *et al.*, 2014). La *ALDH2* es la isoenzima *ALDH* más eficiente en humanos para el metabolismo del acetaldehído derivado del etanol. Los niveles bajos de acetaldehído son gratificantes y estimulantes, mientras que niveles altos en sangre producen reacciones adversas, como

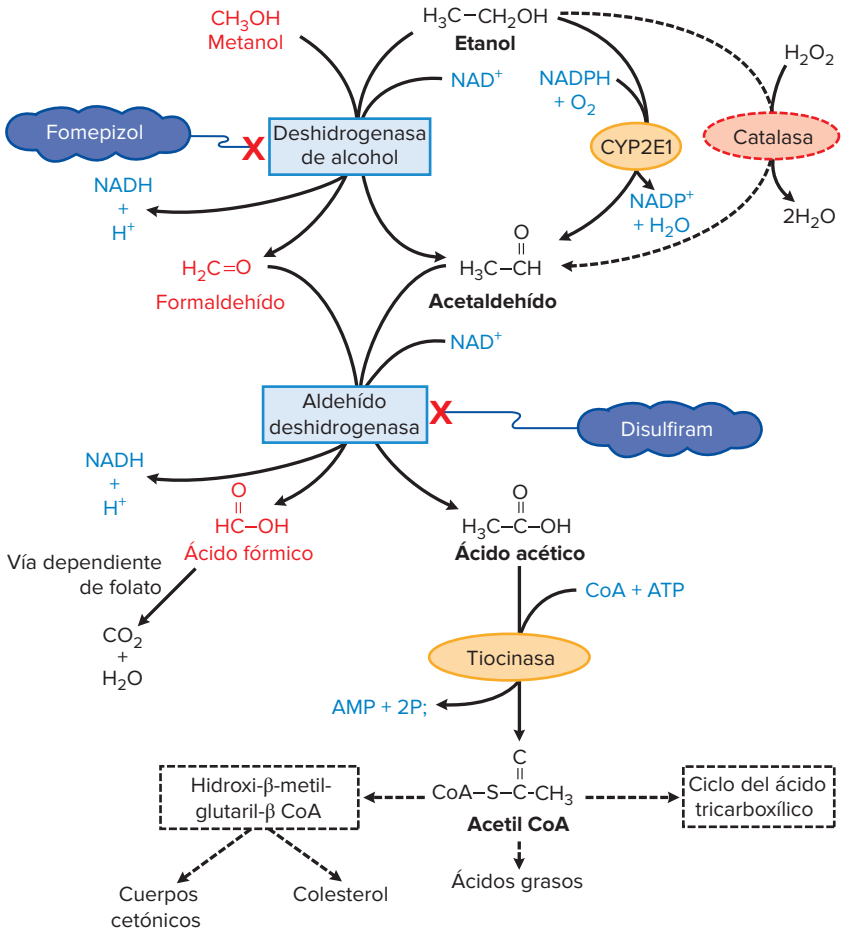


Figura 23-1 *Metabolismo del etanol y el metanol.*

vómitos, diarrea y presión arterial inestable; por tanto, la variación genética en la actividad de *ALDH* podría afectar las propiedades gratificantes o adversas del etanol.

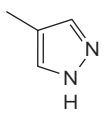
Una mutación en el gen *ALDH2 (ALDH2*2)* produce una enzima que es incapaz de metabolizar el etanol. Aproximadamente el 10% de los asiáticos son homocigotos para *ALDH2*2* y desarrollan reacciones adversas graves después del consumo de una bebida o menos. Se producen reacciones adversas similares si se consume etanol con el inhibidor de ALDH, el disulfiram. Aproximadamente 30-40% de los asiáticos son heterocigotos para *ALDH2*2*, y estos individuos experimentan una limpieza facial y una mayor sensibilidad al alcohol, pero no necesariamente reportan una respuesta adversa general a la droga. Por tanto, varios polimorfismos pueden disminuir el riesgo de un individuo de desarrollar el AUD y otras enfermedades que pueden estar relacionadas con los efectos tóxicos de los aldehídos. La sección Trastorno del uso del alcohol, genética y farmacogenética proporciona evidencia adicional de determinantes genéticos en el AUD.

Metanol

El metanol (CH_3OH), también conocido como alcohol metílico o de madera, es un reactivo industrial importante y disolvente que se encuentra en productos tales como removedores de pintura, goma laca y anticongelante. El metanol se agrega al uso industrial de etanol para hacerlo inseguro para el consumo humano. La ingestión de tan solo 10 mg de metanol produce toxicidad que va desde la ceguera hasta la muerte. Los efectos tóxicos del metanol necesitan alrededor de 12 horas o más para manifestarse y dependen del metabolismo del metanol para formar formaldehído y ácido fórmico (figura 23-1). El envenenamiento por metanol consiste en dolor de cabeza, malestar gastrointestinal y dolor (parcialmente relacionado con la necrosis pancreática), dificultad para respirar, inquietud y visión borrosa. Las alteraciones visuales ocurren por lesión de las células ganglionares de la retina y el nervio óptico por el ácido fórmico, que produce inflamación, atrofia y posible ceguera bilateral. La acidosis metabólica extrema puede desarrollarse debido a la acumulación de ácido fórmico, y la depresión respiratoria puede ser grave, lo que puede provocar un coma o la muerte.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y tratamiento del envenenamiento

El metanol se absorbe rápidamente a través de la administración oral, la inhalación y a través de la piel, siendo las dos últimas vías las más relevantes en entornos industriales. La absorción del metanol por vía oral generalmente ocurre a los 30-60 minutos. El metanol se metaboliza por ADH a formaldehído, que luego se metaboliza a ácido fórmico por ALDH. La competencia entre el metilfenol y el etanol para ADH es la base para usar etanol para tratar la intoxicación por metano porque el etanol reduce la velocidad de producción de ácido fórmico, disminuyendo la toxicidad asociada por el consumo accidental de metanol.



FOMEPIZOL

El fomepizol (metilpirazol-4), un inhibidor de la ADH (figura 23-1), también se usa para tratar el envenenamiento por metanol o etilenglicol, aplicado solo o en combinación con hemodiálisis. Los niveles plasmáticos de 0.8 mg/L son eficaces para inhibir la ADH. El fomepizol no debe usarse con etanol porque prolonga la vida media del etanol. El tratamiento del envenenamiento por metanol también consiste en tratar a los pacientes con bicarbonato de sodio para combatir la acidosis.

Efectos del etanol en los sistemas fisiológicos

La sabiduría de Shakespeare

William Shakespeare describió los efectos farmacológicos agudos de beber etanol en la escena de Porter (acto 2, escena 3) de *Macbeth*. Porter, despertado de un sueño inducido por el alcohol por Macduff, explica tres

efectos del alcohol y luego lucha con un cuarto efecto que combina los aspectos contradictorios del creciente exceso de confianza con el deterioro físico:

> **Porter**: ... y el beber, señor, es un gran provocador de tres cosas.
>
> **Macduff**: ¿Qué tres cosas provoca especialmente beber?
>
> **Porter**: Señor, coloración de la nariz (*vasodilatación cutánea*), sueño (*depresión del CNS*) y orina [*una consecuencia de la inhibición de la secreción de la hormona antidiurética (vasopresina), exacerbada por la carga de volumen*]. Lujuria, señor, la provoca y la desalienta; provoca el deseo pero impide la consumación. Por tanto, se puede decir que el mucho beber es un equívoco para la lujuria: la crea y la destruye; la enciende y la apaga; la persuade y la descorazona, la levanta y la abate (la imaginación desea lo que no puede ofrecer el cuerpo cavernoso); en conclusión, lo engaña en un sueño y, dándole la mentira, lo abandona.

Investigaciones más recientes han agregado detalles a la enumeración de Shakespeare —véanse las adiciones entre paréntesis a las palabras de Porter en el párrafo anterior y las siguientes secciones sobre sistemas— pero las consecuencias más notables del uso recreativo de etanol todavía están bien resumidas por el gregario y locuaz Porter, cuya conducta encantada y diabólica demuestra una influencia frecuentemente observada de las modestas concentraciones de etanol en el CNS. Las secciones que siguen detallan los efectos del etanol en los sistemas fisiológicos.

CNS

El etanol es principalmente un depresor del sistema nervioso central. La ingesta de cantidades moderadas de etanol, como la de otros sedantes/hipnóticos como barbitúricos y benzodiacepinas, puede tener acciones ansiolíticas y producir desinhibición del comportamiento. Los signos individuales de intoxicación varían desde efectos expansivos y vivaces hasta cambios de humor incontrolados y arrebatos emocionales que pueden tener componentes violentos. Con una intoxicación más grave, la función del CNS se deteriora progresivamente hasta llegar a la anestesia general. Debido a la depresión respiratoria, hay poco margen entre las concentraciones que producen los efectos anestésicos y letales del etanol.

Intoxicación aguda con etanol

Muchos factores influyen en la BEC, incluido el peso y la composición corporal, más la tasa de absorción del tracto gastrointestinal. En mujeres con un tamaño más pequeño y un menor porcentaje de agua corporal y, en consecuencia, un menor volumen de distribución de etanol, las BEC pueden ser aproximadamente 30-50% más altas que en los hombres por la misma cantidad consumida.

Los signos de intoxicación típicos de la depresión del CNS se observan en la mayoría de las personas después de dos o tres tragos, con los efectos más destacados observados en los momentos pico de BEC, aproximadamente 30-60 minutos después del consumo con el estómago vacío. Estos síntomas incluyen un efecto estimulador inicial (tal vez debido a la inhibición de los sistemas inhibidores del sistema nervioso central), vértigo, relajación muscular y deterioro del juicio. Los niveles sanguíneos más altos (~80 mg/dL o ~17 mM) se asocian con dificultad para hablar, falta de coordinación, marcha inestable y problemas de atención; los niveles entre 80 y 200 mg/dL se asocian con una labilidad del humor más intensa y mayores déficits cognitivos, potencialmente acompañados de agresividad y amnesia anterógrada (un "apagón alcohólico", es decir, pérdida de memoria de los eventos que se produjeron en estado de ebriedad). Las BEC mayores de 200 mg/dL pueden producir nistagmo y sedación, mientras que los niveles de 300 mg/dL y superiores producen depresión de los signos vitales, coma y hasta la muerte. Tal vez todos estos síntomas se exacerben y ocurran a una BEC menor si se toma etanol junto con otros depresores del CNS (p. ej., benzodiacepinas o barbitúricos) o con cualquier medicamento que promueva la sedación y la descoordinación (p. ej., antihistamínicos).

El tratamiento de la intoxicación etílica aguda se basa en la gravedad de la depresión respiratoria y del sistema nervioso central. Si la depresión respiratoria no es grave, la observación cuidadosa es el tratamiento principal. Los pacientes con evidencia de depresión respiratoria deben ser intubados para proteger las vías respiratorias y para proporcionar asistencia ventilatoria; también se puede considerar el lavado estomacal si la absorción aún no se ha completado. Debido a que es libremente miscible con agua, el etanol puede eliminarse de la sangre mediante hemodiálisis. El protocolo habitual consiste en observar al paciente en la sala de emergencias durante 4-6 h, mientras que el etanol ingerido se metaboliza. Los síntomas asociados con el coma diabético, la intoxicación por drogas, los accidentes cardiovasculares y las fracturas de cráneo son similares y pueden confundirse con una intoxicación alcohólica profunda. Probar el olor del aliento en un caso de sospecha de intoxicación puede ser engañoso porque puede haber otras causas de olor a aliento similares a las del alcohol (p. ej., cetoacidosis diabética u otra acidosis metabólica). Es necesario determinar los niveles de etanol en la sangre para confirmar la ausencia o presencia de intoxicación por alcohol, y la diabetes u otras afecciones subyacentes también se deben considerar en pacientes con BEC positivas.

Mecanismos de la acción del etanol en el CNS

El etanol produce neuroadaptaciones distintas que dependen de la exposición aguda *versus* crónica. El etanol perturba el equilibrio entre la transmisión excitatoria y la inhibidora en el cerebro al aumentar la neurotransmisión excitadora inhibidora o antagonizante (tabla 23-1). Los sitios moleculares exactos responsables de la acción del etanol *in vivo* aún no se han resuelto, aunque se han implicado muchos canales iónicos, incluidos los canales regulados por ligandos del receptor NMDA y $GABA_A$, así como el canal de K^+ de gran conductancia activado por Ca^+ y voltaje.

Los avances en las estructuras cristalinas de rayos X de los estados abiertos y cerrados de los canales iónicos combinados con modelado estructural y mutagénesis dirigida al sitio han elucidado los sitios de unión selectivos para el etanol en diferentes proteínas del canal (Howard *et al.*, 2014; Trudell *et al.*, 2014). El etanol también altera indirectamente la función del canal iónico a través de mecanismos de fosforilación y tráfico de receptores (Trudell *et al.*, 2014). Los modelos de ratón mutantes y los estudios de asociación genética en animales y humanos demuestran además el papel de los canales iónicos regulados por ligando en la dependencia del alcohol. Para definir los sitios clave de la acción del etanol, se requerirá una combinación de enfoques funcionales, estructurales, conductuales y genómicos.

Adicción, tolerancia y dependencia

El trastorno por consumo de alcohol es el uso crónico recurrente y compulsivo del alcohol, que comprende tres etapas interactivas que empeoran progresivamente con el tiempo: embriaguez, afecto negativo por abstinencia y preocupación anticipada ("ansia"). Se cree que el neurocircuito de los ganglios basales media las bases neurobiológicas de la etapa de intoxicación compulsiva, incluida la facilitación de la prominencia de los incentivos, una forma de relevancia motivacional asociada con la recompensa. Los ganglios basales se asocian con funciones clave, incluido el control motor voluntario y el aprendizaje de procedimientos relacionados con los comportamientos o hábitos de rutina. La liberación de dopamina y péptidos opioides en el cuerpo estriado ventral (núcleo accumbens) está asociada a las acciones de refuerzo del alcohol (Volkow *et al.*, 2007). La señalización endocanabinoide también puede contribuir a las propiedades

TABLA 23-1 Canales de iones blanco del etanol

CANALES IÓNICOS CONTROLADOS POR VOLTAJE Y LIGANDOS	EFECTOS AGUDOS DEL ETANOL
Canales operados por receptores $GABA_A$	Aumento
Canales operados por receptores de glicina	Aumento
Canales operados por el receptor NMDA	Inhibición
Canales operados por el receptor nicotínico ACh	Aumento
Canales operados por el receptor $5HT_3$	Aumento
Canales K^+ rectificadores hacia dentro agrupados a la proteína G	Aumento
Canales Ca^{2+} regulados por voltaje	Inhibición
Conductancia grande, canales K^+ activados por voltaje Ca^{2+} (BK, subunidades que contienen slo1)	Aumento

Estos canales iónicos activados por ligando y voltaje se pueden modular con etanol 50 mM o menos. La potenciación o inhibición de la función del canal, registrada aquí, representa un consenso general de los efectos agudos del etanol observados en múltiples estudios. Los resultados dependen de la concentración de etanol, el tiempo de exposición, la composición de la subunidad del canal, la región del cerebro, el tipo de célula, las modificaciones postraduccionales y otros factores.

motivacionales y de refuerzo del etanol, y el consumo de etanol puede alterar los niveles de endocanabinoides y la expresión del receptor CB1 de canabinoides en núcleos cerebrales asociados con vías de adicción (Pava y Woodward, 2012). El consumo de alcohol facilita la importancia de los incentivos al conferir propiedades motivacionales a estímulos previamente neutros. La activación del cuerpo estriado ventral conduce al reclutamiento de los ganglios basales-globo pálido-núcleo talámico-circuitos corticales que interconectan con el cuerpo estriado dorsal en la formación del hábito, hipótesis utilizada para el comienzo de la respuesta compulsiva a las drogas.

La *tolerancia* se desarrolla rápidamente a los efectos gratificantes del alcohol y se define como una respuesta conductual o fisiológica reducida a la misma dosis de fármaco, o el requisito de una dosis más alta para obtener el mismo efecto (véase capítulo 24). Las principales formas de tolerancia son agudas y crónicas. La tolerancia funcional aguda, también conocida como el efecto Mellanby, se produce a las pocas horas de la administración del alcohol y se debe a adaptaciones del CNS a sus efectos. Esto se demuestra al comparar el deterioro conductual en las mismas BEC en la extremidad ascendente de la fase de absorción de la curva de BEC-tiempo y en la extremidad descendente de la curva, ya que el metabolismo reduce la BEC. La alteración del comportamiento y los sentimientos subjetivos de intoxicación son mucho mayores en una BEC dada en la extremidad ascendente que en la descendente. La tolerancia crónica también se desarrolla en el bebedor compulsivo a largo plazo. En contraste con la tolerancia aguda, la tolerancia crónica tiene elementos farmacodinámicos y farmacocinéticos, el último debido a la inducción de enzimas metabolizadoras de alcohol. En general, la máxima tolerancia farmacocinética alcanzada sería una duplicación de la tasa metabólica normal.

La *dependencia* se define por un síndrome de abstinencia observado varias horas o días después de que finaliza el consumo de alcohol. Los síntomas y la gravedad están determinados por la cantidad y la duración de la bebida e incluyen cambios motivacionales importantes, interrupción del sueño, activación del sistema nervioso autónomo (simpático), temblores y, en casos graves, convulsiones. Además, dos o más días después de la abstinencia, algunas personas experimentan *delirium tremens*, que se caracteriza por alucinaciones, delirio, taquicardia y una fiebre potencialmente mortal. Las personas con AUD también muestran evidencia de estados emocionales negativos durante la abstinencia aguda que persisten en la abstinencia prolongada; tales estados incluyen síntomas relacionados con la ansiedad, disforia y depresión. Los síntomas persistentes de depresión/ansiedad pueden ser relevantes en las consideraciones de tratamiento para AUD.

Se cree que dos procesos forman la base neurobiológica para la etapa de afecto negativo a la abstinencia: una disminución en el funcionamiento de los sistemas de recompensa en el cuerpo estriado ventral y el reclutamiento de los sistemas de estrés en la amígdala extendida. A medida que se desarrolla la dependencia, se reclutan los sistemas de estrés cerebral, que incluyen el factor liberador de corticotropina, la noradrenalina y la dinorfina (Koob, 2014), que producen una poderosa motivación para regresar a la búsqueda de drogas.

La preocupación-anticipación ("anhelo") implica la desregulación de los circuitos de la corteza prefrontal, causando la pérdida del control ejecutivo. La finalización de tareas complejas en el cerebro de personas con AUD puede involucrar dos sistemas opuestos. Un sistema "go", que consiste en la corteza cingulada anterior y la corteza prefrontal dorsolateral, desarrolla hábitos a través de los ganglios basales, mientras que el sistema "stop", que consiste en la corteza prefrontal ventrolateral y la corteza orbitofrontal, inhibe el sistema de prominencia de incentivos de los ganglios basales y sistema extendido de estrés de la amígdala (Koob, 2015). Las personas con AUD presentan deficiencias en la toma de decisiones, información espacial e inhibición del comportamiento, todo lo cual genera antojo. El anhelo se puede dividir en ansias de "recompensa" (búsqueda de drogas inducida por drogas o estímulos vinculados a drogas) y ansias de "alivio" (búsqueda de drogas inducida por un estresor agudo o un estado de estrés) (Heinz *et al.*, 2003). Por tanto, los déficits en el control cortical prefrontal de los ganglios basales y la función de la amígdala extendida pueden representar un mecanismo clave para explicar las diferencias individuales en la predisposición y la perpetuación de la adicción. La desregulación residual de los neurocircuitos que median la prominencia de los incentivos y la respuesta al estrés ayudan a perpetuar la toma compulsiva de medicamentos y la recaída.

Consecuencias del consumo de etanol en la función del CNS

Los efectos transitorios del CNS por el consumo de etanol pesado que producen una "resaca" —el síndrome de dolor de cabeza, sed, náuseas y deterioro cognitivo a la mañana siguiente— pueden reflejar mecanismos asociados con la abstinencia de etanol, la deshidratación o la acidosis leve. El insomnio es un problema común y persistente en el AUD, incluso después de semanas de abstinencia (Brower, 2015). El insomnio debe tratarse porque puede ser un factor que contribuye a la recaída. El etanol afecta la respiración y la relajación muscular, y el consumo excesivo de alcohol puede producir apnea del sueño, especialmente en sujetos mayores dependientes del alcohol.

El trastorno por consumo de alcohol produce una contracción del cerebro debido a la pérdida de materia blanca y gris, y el consumo excesivo de alcohol crónico aumenta el riesgo de desarrollar *demencia alcohólica*. Los déficits cognitivos y la atrofia cerebral observados poco después de un periodo de consumo excesivo de alcohol se invierten parcialmente durante las semanas posteriores a los meses posteriores a la abstinencia. Además, el abuso de alcohol reduce el metabolismo cerebral general, que se revierte durante la desintoxicación. La magnitud del estado hipometabólico está determinada por la cantidad de años de uso y la edad del paciente. El síndrome de Wernicke-Korsakoff consiste en dos trastornos neuropsiquiátricos: la encefalopatía de Wernicke, que es en gran parte reversible, y la psicosis de Korsakoff, que generalmente no es reversible. Estos síndromes ahora se consideran un trastorno unitario llamado *síndrome de Wernicke-Korsakoff* que ocurre después de la ingesta inadecuada de tiamina, probablemente debido a los hábitos dietéticos pobres de los pacientes con AUD. La deficiencia de tiamina, sola, puede conducir al síndrome de Wernicke-Korsakoff (Scalzo *et al.*, 2015). La encefalopatía de Wernicke se caracteriza por un estado confusional, ataxia, movimientos oculares anormales, visión borrosa, visión doble, nistagmo y temblor. Se asocia con una historia prolongada de consumo excesivo de alcohol y un estado nutricional inadecuado. El síndrome neurológico (ataxia, oftalmoplejia y nistagmo) puede revertirse en sus primeras etapas con altas dosis de tiamina, pero las deficiencias de aprendizaje y de memoria responden de forma más lenta e incompleta. La encefalopatía de Wernicke no tratada provoca la muerte en hasta el 20% de los casos, y el 85% de los que sobreviven a la encefalopatía continúan desarrollando la psicosis de Korsakoff, caracterizada por amnesia anterógrada y retrógrada grave (Thomson *et al.*, 2012) que es en gran medida irreversible. El síndrome de Wernicke-Korsakoff es una emergencia médica, y el tratamiento temprano con tiamina intravenosa (seguido de tratamiento de mantenimiento oral) es esencial para revertir los síntomas de Wernicke y prevenir la progresión o reducir la gravedad del estado de Korsakoff.

Sistema neuroendocrino

Tanto la exposición al etanol aguda como la crónica alteran la regulación endocrina a través de los ejes hipotálamo-hipófisis-adrenal, hipotálamo-hipófisis-gonadal e hipotálamo-hipófisis-tiroides (Molina *et al.*, 2014).

Algunos de los trastornos endocrinos resultantes incluyen hipotiroidismo, retraso del crecimiento, diabetes, así como hipogonadismo y funciones sexuales anormales, que se analizan en la siguiente sección. En general, el abuso de alcohol contribuye a una capacidad limitada para responder a factores estresantes psicológicos y físicos y para mantener la homeostasis.

Función sexual

Muchas drogas de abuso, incluido el etanol, tienen efectos desinhibidores que pueden aumentar inicialmente la libido. A pesar de la noción de que el etanol mejora la función sexual, generalmente prevalece el efecto opuesto, como señaló el Porter de Shakespeare. Tanto el uso de etanol agudo como crónico puede conducir a la impotencia en los hombres. El aumento de BEC conduce a una disminución de la excitación sexual, una mayor latencia eyaculatoria y un menor placer orgásmico. La incidencia de disfunción sexual puede ser tan alta como 70% en aquellos con AUD. Además, puede producirse atrofia testicular y disminución de la fertilidad. Muchas mujeres con AUD se quejan de disminución de la libido, disminución de la lubricación vaginal y anormalidades del ciclo menstrual. Sus ovarios a menudo son pequeños y sin desarrollo folicular; algunos datos sugieren que las tasas de fertilidad son más bajas en mujeres con AUD. La ginecomastia está asociada con la enfermedad hepática alcohólica y está relacionada con un aumento en la relación estrógeno-testosterona. Los niveles alterados de hormonas reproductivas también afectan el metabolismo óseo.

Los huesos

El etanol interfiere con el Ca^{2+} y el metabolismo óseo mediante varios procesos. La exposición aguda al etanol disminuye transitoriamente la hormona paratiroidea, lo que resulta en una mayor pérdida de calcio. La

ingesta crónica de etanol puede alterar el metabolismo de la vitamina D y disminuir la absorción de Ca^{2+}. El etanol también es directamente tóxico para las células formadoras de hueso e inhibe su actividad. El AUD se asocia con una disminución de la densidad y masa mineral ósea y una mayor prevalencia de la osteoporosis, lo que aumenta el riesgo de fracturas. Las hormonas anabólicas, particularmente la testosterona, son importantes para regular la remodelación ósea y la masa ósea. El deterioro del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal y la disminución de los niveles de testosterona observados en el AUD contribuyen aún más a la salud ósea comprometida (Molina *et al.*, 2014).

Temperatura corporal

La ingesta de etanol causa una sensación de calor debido a una mejor vasodilatación cutánea. El calor se transfiere desde el núcleo del cuerpo a la periferia y la temperatura del núcleo disminuye debido a un efecto del etanol en el mecanismo central de regulación de la temperatura en el hipotálamo. La ingesta de altas dosis de etanol puede provocar una disminución pronunciada de la temperatura corporal, especialmente a temperaturas ambiente frías. El alcohol es un factor de riesgo importante que contribuye a las muertes por hipotermia.

Diuresis

El etanol inhibe la liberación de vasopresina (hormona antidiurética) de la glándula pituitaria posterior, lo que produce una diuresis mejorada. Las personas dependientes del alcohol en la abstinencia exhiben una mayor liberación de vasopresina y una retención constreñida de agua así como hiponatremia dilucional.

Sistema cardiovascular

Existe una compleja relación entre el consumo de etanol y la enfermedad cardiaca, una de las principales causas de muerte y discapacidad. En general, la ingesta de etanol ligero a moderado disminuye los riesgos de enfermedad arterial coronaria, insuficiencia cardiaca congestiva y accidente cerebrovascular, mientras que la ingesta elevada aumenta el riesgo cardiovascular (O'Keefe *et al.*, 2014). Los estudios epidemiológicos sugirieron que el sexo, el consumo de etanol y los patrones de bebida afectan el riesgo de asociación para la IHD. El AUD aumenta el riesgo de IHD, pero existe una asociación beneficiosa con el riesgo de IHD en personas que consumen menos de 30 g por día sin episodios de consumo excesivo de alcohol (Roerecke y Rehm, 2014). Sin embargo, las recomendaciones de consumo de etanol de los médicos deben ser cautelosas cuando se evalúa la relación riesgo-beneficio general dada la amplia gama de efectos y el potencial de otros problemas relacionados con etanol, la presencia de otros estados de enfermedad y la falta de ensayos controlados aleatorios que muestren los efectos a largo plazo del consumo de etanol. La relación riesgo-beneficio de beber también es más alta en individuos más jóvenes.

Lipoproteínas séricas y efectos cardiovasculares

Los estudios epidemiológicos sugieren que el consumo de vino (20-30 g de etanol por día) puede conferir un efecto cardioprotector, lo que reduce el riesgo de CHD en comparación con los abstemios. Por el contrario, el consumo diario de mayores cantidades de etanol conduce a una mayor incidencia de arritmias, miocardiopatía y apoplejia hemorrágica (Movva y Figueredo, 2013). Un posible mecanismo por el cual el etanol podría reducir el riesgo de CHD es a través de sus efectos sobre los lípidos en la sangre. Los cambios en los niveles de lipoproteínas en plasma, particularmente los aumentos en HDL (véase capítulo 33), están relacionados con los efectos protectores del etanol. El HDL une el colesterol y lo devuelve al hígado para su eliminación o reprocesamiento, disminuyendo la acumulación de colesterol en el tejido. El aumento inducido por el etanol en el colesterol HDL podría disminuir la acumulación de colesterol en las paredes arteriales, disminuyendo el riesgo de infarto. HDL se encuentra como dos subfracciones, HDL2 y HDL3. Los niveles elevados de HDL2 (y posiblemente HDL3) se asocian con un riesgo reducido de infarto de miocardio. Los niveles de ambas subfracciones aumentan después del consumo de etanol y disminuyen cuando cesa el consumo. Además de los efectos antiaterogénicos de bajas dosis de etanol, los flavonoides que se encuentran en el vino tinto (y el zumo de uva negra) pueden jugar un papel adicional al proteger al LDL del daño oxidativo.

Hipertensión

El consumo excesivo de alcohol puede elevar la presión arterial tanto diastólica como sistólica. El consumo de 30 g de etanol por día se asocia con elevaciones en la presión arterial diastólica-sistólica, 1.5-2.3 mm Hg en hombres y 2.1-3.2 mm Hg en mujeres.

Arritmias cardiacas y miocardiopatías

Las arritmias inducidas por etanol pueden estar relacionadas con anormalidades electrolíticas, prolongación del intervalo QT en estados hiperadrenérgicos. Las arritmias auriculares asociadas con el uso crónico de alcohol incluyen la taquicardia supraventricular, la fibrilación auricular y el aleteo auricular. La miocardiopatía alcohólica es una enfermedad específica que se clasifica entre las formas adquiridas de miocardiopatía dilatada que causa disfunción y dilatación del ventrículo izquierdo que pueden estar asociadas o no con la disfunción del ventrículo derecho. En general, los estudios sugieren que consumir más de 80 g de alcohol por día durante al menos 5 años, en ausencia de otras causas de cardiomiopatía, constituye un diagnóstico de miocardiopatía alcohólica (Guzzo-Merello *et al.*, 2014). Las mujeres son más sensibles al alcohol que los hombres y desarrollan miocardiopatía alcohólica a una dosis total más baja de etanol. La disminución de la presión arterial con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, en particular, puede ser beneficiosa en la miocardiopatía alcohólica (Guzzo-Merello *et al.*, 2014).

Accidente cerebrovascular

Un metaanálisis demostró que la ingesta baja de alcohol reduce el riesgo de accidente cerebrovascular total, accidente cerebrovascular isquémico y de mortalidad por accidente cerebrovascular, mientras que la ingesta elevada aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular total (Zhang *et al.*, 2014). Los estudios clínicos indicaron una mayor incidencia de accidente cerebrovascular hemorrágico e isquémico en personas que beben más de 40-60 g de alcohol por día. Los factores etiológicos propuestos incluyen los siguientes:

- Arritmias cardiacas inducidas por alcohol y formación de trombos asociados.
- Presión arterial alta por consumo crónico de alcohol y degeneración posterior de la arteria cerebral.
- Aumentos agudos de la presión arterial sistólica y alteraciones en el tono arterial cerebral.
- Traumatismo craneal.

Pulmones

Como en el corazón y otros órganos, el abuso crónico de alcohol causa daño oxidativo en los pulmones. El AUD aumenta el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria aguda y neumonía (Molina *et al.*, 2014). El alcohol afecta la respuesta pulmonar a una lesión, infección e inflamación, lo que produce un desequilibrio general en la respuesta inmune.

Musculoesquelético

El abuso crónico de etanol se asocia con una disminución de la masa muscular y la fuerza, incluso cuando se ajusta por otros factores, como la edad, el uso de nicotina y la enfermedad crónica. Las fuertes dosis de etanol pueden dañar irreversiblemente el músculo, que se traduce por un aumento marcado en la actividad de la creatina cinasa en el plasma. Las biopsias musculares de bebedores empedernidos también revelan una disminución de las reservas de glucógeno y una reducción de la actividad de la piruvato cinasa. Aproximadamente el 50% de los bebedores crónicos tienen miopatía del musculoesquelético, que es mucho mayor que la incidencia de cirrosis alcohólica (Molina *et al.*, 2014).

Tracto gastrointestinal y sistema digestivo

El sistema gastrointestinal media la absorción y el metabolismo del etanol y es un objetivo para la fisiopatología inducida por el alcohol, como motilidad esofágica y gástrica alterada, secreción ácida alterada, absorción de nutrientes deteriorada y función de barrera intestinal alterada.

Esófago

El alcohol es uno de los múltiples factores asociados con el reflujo esofágico, el esófago de Barrett, la ruptura traumática del esófago, las roturas de Mallory-Weiss y el cáncer de esófago. El consumo de tabaco o alcohol se asocia con un 20-30% de aumento en la probabilidad del desarrollo de carcinoma escamoso esofágico; sin embargo, el uso concomitante de ambas drogas aumenta el riesgo tres veces. Hay pocos cambios en la función esofágica con BEC bajas, pero a mayor peristalsis hay menor BEC y disminución de la presión del esfínter esofágico inferior. Los pacientes con esofagitis crónica por reflujo pueden responder a los inhibidores de la bomba de protones, así como a la abstinencia del alcohol.

Estómago

El consumo de etanol puede alterar la barrera de la mucosa gástrica y causar gastritis aguda y crónica. Las concentraciones de etanol de hasta 5% estimulan la secreción ácida gástrica, mientras que las concentraciones superiores al 5% no tienen efecto. Las concentraciones de alcohol superiores al 15% inhiben la motilidad gástrica y retardan el vaciado del contenido estomacal. Los síntomas clínicos de las altas concentraciones de la ingesta de etanol incluyen dolor epigástrico agudo que se alivia con antiácidos o antagonistas del receptor H_2 de histamina.

Intestinos

Muchos individuos con AUD padecen diarrea crónica causada por malabsorción en el intestino delgado. Las fisuras rectales y el prurito anal que están asociados con el consumo excesivo de alcohol, probablemente estén relacionados con la diarrea crónica. La diarrea es causada por cambios estructurales y funcionales en el intestino delgado; por ejemplo, la mucosa intestinal tiene vellosidades aplanadas y los niveles de enzimas digestivas a menudo disminuyen. Estos cambios generalmente son reversibles después de un periodo de abstinencia.

Páncreas

El consumo excesivo de alcohol es la causa más común de pancreatitis aguda y crónica en Estados Unidos. La pancreatitis alcohólica aguda, que involucra células acinares, se caracteriza por la aparición abrupta de dolor abdominal, náuseas, vómitos y niveles elevados de enzimas pancreáticas en suero o en orina. El tratamiento por lo general implica el reemplazo de líquidos por vía intravenosa (a menudo con succión nasogástrica) y opiáceos para el dolor. Similar a la cirrosis alcohólica, la pancreatitis crónica es el resultado de la destrucción celular progresiva y la fibrosis. La pancreatitis crónica se trata reemplazando las deficiencias endocrinas y exocrinas resultantes. La hiperglucemia puede desarrollarse como una secuela de pancreatitis y, a menudo, requiere insulina para controlar los niveles de azúcar en la sangre (véase capítulo 47). Las cápsulas de enzimas pancreáticas que contienen lipasa, amilasa y proteasas pueden ser necesarias para tratar la malabsorción (véase capítulo 50). El riesgo inducido por el alcohol para la pancreatitis crónica aumenta en los fumadores, lo que agrava aún más el riesgo de cáncer de páncreas (Molina *et al*., 2014).

Hígado

Como el principal órgano involucrado en el metabolismo del etanol, el hígado es el elemento primordial que sufre los efectos patológicos del etanol. El uso indebido de alcohol es responsable de aproximadamente el 50% de la enfermedad hepática en Estados Unidos. El etanol produce lesiones hepáticas dependientes de la dosis que progresan desde la acumulación de grasa (esteatosis) y la inflamación hasta la deposición de colágeno (fibrosis) y la pérdida de células hepáticas (cirrosis). Las etapas clínicas de la enfermedad hepática alcohólica son hepatoesteatosis, hepatitis alcohólica y cirrosis. La acumulación de grasa en el hígado es un evento temprano y puede ocurrir en individuos normales después de la ingestión de cantidades relativamente pequeñas de etanol. La generación de exceso de NADH, a través del metabolismo de etanol y acetaldehído por ADH y ALDH, inhibe el ciclo del ácido tricarboxílico y la oxidación de la grasa, lo que lleva a la esteatosis (véase figura 23-1). La esteatosis generalmente es reversible con la abstinencia. Las células estrelladas hepáticas juegan un papel importante en el desarrollo de la fibrosis hepática mediada por el alcohol. La fibrosis, que resulta de la necrosis tisular y la inflamación crónica, es la causa subyacente de la cirrosis alcohólica. El sello histológico de la cirrosis es la formación de cuerpos intracitoplásmicos llamados cuerpos de Mallory, que pueden estar relacionados con un citoesqueleto de filamento intermedio alterado. Los pacientes con AUD y hepatopatía alcohólica muestran cambios en la composición de sus microbiomas intestinales, aumento de la permeabilidad intestinal y mayores niveles de productos microbianos derivados del intestino (Hartmann *et al*., 2015). La exposición crónica al etanol en animales y humanos aumenta la concentración circulante de LPS, y la gravedad de la lesión hepática se correlaciona con los niveles séricos de LPS. El LPS activa el TLR e induce una cascada de señalización compleja, causando liberación de especies reactivas de oxígeno, quimiocinas y citocinas proinflamatorias. El tratamiento de la hepatitis alcohólica implica la abstinencia del alcohol y la administración de corticosteroides, pero los corticosteroides sólo reducen la mortalidad a corto plazo (Louvet y Mathurin, 2015). Las mejores opciones de tratamiento pueden provenir de compuestos que se dirigen al microbioma intestinal (véase análisis previo), inflamación/regeneración del hígado y estrés oxidativo. Los probióticos, antibióticos, agentes antiinflamatorios, inmunosupresores, factores de crecimiento y antioxidantes son ejemplos de algunos de los diferentes compuestos que se someten a ensayos clínicos.

Cánceres

El consumo de etanol está estrechamente relacionado con los cánceres de la cavidad oral, la faringe, la laringe, el esófago, el colon y recto (especialmente en los hombres) y el cáncer de mama (mujeres); también hay algunas pruebas de un mayor riesgo de cáncer de hígado (Roswall y Weiderpass, 2015). La dependencia del alcohol desempeña un papel en aproximadamente el 3.6% de todos los casos de cáncer y un porcentaje similar de muertes relacionadas con el cáncer (Boffetta *et al*., 2006). Se observan aumentos de dos a tres veces en la susceptibilidad al cáncer en individuos que consumen de forma crónica 50 g de alcohol por día, y el consumo concomitante de tabaco tiene un efecto sinérgico. Como se mencionó, los individuos deficientes en actividad de ALDH2 son particularmente vulnerables al cáncer de esófago. Una complicación notable en el tratamiento de pacientes con cáncer con AUD es que el etanol puede interferir en el metabolismo de algunos agentes quimioterapéuticos. Los efectos del acetaldehído, un carcinógeno demostrado en modelos animales y el estrés oxidativo son mecanismos ampliamente citados para la tasa aumentada de carcinogénesis entre individuos con AUD. La evidencia también apunta a un papel para los patrones aberrantes de metilación del DNA y otras modificaciones epigenéticas que controlan la actividad del genoma como mecanismos en el desarrollo y la progresión del cáncer inducido por el alcohol. La epigenética se refiere a los procesos que afectan la expresión génica sin cambios en la secuencia de DNA.

Efectos hematológicos e inmunológicos

El uso crónico excesivo del etanol crónico se asocia con diferentes anemias, incluyendo las anemias microcíticas, macrocíticas, normocrómicas y sideroblásticas, la última de las cuales pueden responder a la administración de suplementos de vitamina B_6. El uso de etanol también se asocia con trombocitopenia reversible. El etanol afecta a los granulocitos y linfocitos, causando leucopenia, alteración de subconjuntos de linfocitos, disminución de la mitogénesis de células T y cambios en la producción de inmunoglobulinas. En algunos pacientes con AUD, la migración deprimida de los leucocitos a las áreas inflamadas puede contribuir a la escasa resistencia a algunas infecciones (p. ej., neumonía por *Klebsiella*, listeriosis y tuberculosis). Algunos de los efectos del mecanismo inmune innato, inducido por el etanol y que se diseminan desde la periferia al cerebro se describen en la secuencia inflamatoria de los eventos representados en la siguiente sección.

Mecanismos neuroinmunes

La interacción entre el cerebro, el comportamiento y la inmunidad en la etiología y la progresión del abuso de drogas es un área de investigación en rápido desarrollo. El consumo crónico de etanol aumenta los niveles de moléculas de señalización inmune innata que llegan al cerebro, produciendo alteraciones en la fisiología y el comportamiento del cerebro (Mayfield *et al*., 2013). El consumo excesivo de alcohol aumenta los niveles de LPS, altera las uniones estrechas y contribuye a un intestino permeable que permite que la bacteria y las endotoxinas entren en la circulación y agraven la inflamación hepática (Crews y Vetreno, 2015). Esto, a su vez, libera citocinas proinflamatorias que se transportan a través de la barrera hematoencefálica y provocan respuestas neuroinmunes de larga duración. Dentro de la microglia cerebral, las acciones de las citocinas inmunes innatas, TLR activados, etc., se amplifican a través de circuitos de señalización complejos, uno de los cuales conduce a la activación del factor de transcripción NF-κB. NF-κB luego regula la transcripción de genes relacionados con la inmunidad proinflamatoria. La activación de la microglia inducida por etanol y la inducción de genes neuroinmunes se pueden iniciar sistémicamente, a través de moléculas transmitidas por la sangre, así como localmente en el cerebro a través de la señalización neuronal-glial. Los mecanismos neuroinmunes parecen estar involucrados en etapas posteriores de consumo excesivo de alcohol y pueden contribuir a la apoptosis neuronal. La activación neuroinmune inducida por etanol también se produce en el cerebro en desarrollo, que puede ser relevante en FASD (Drew y Kane, 2014).

Efectos teratogénicos: trastornos espectrales del alcohol fetal

El etanol es el teratógeno más común en los humanos. Los niños nacidos de madres que beben mucho presentan déficits mentales y un patrón común de distinta dismorfología conocida como FAS. El diagnóstico de FAS se basa típicamente en la observancia de una tríada de anormalidades asociadas con una historia de exposición prenatal al etanol (Dorrie *et al*., 2014):

- Un conjunto de anormalidades craneofaciales.
- Disfunción del CNS (estructural o funcional).
- Deficiencias pre o posnatales en el crecimiento (peso o altura).

El trastorno del espectro del alcoholismo fetal no es un término diagnóstico utilizado por los clínicos sino más bien un término general que abarca todas las discapacidades causadas por la exposición prenatal al alcohol. Por ejemplo, los niños que no cumplen todos los criterios para un diagnóstico de FAS pueden mostrar déficits físicos o mentales compatibles con fenotipos parciales, que incluyen *FAS parcial, ARND* y *ARBD* (Dorrie *et al*., 2014). La incidencia de FAS es de 0.5-2 por 1 000 nacidos vivos en la población general de Estados Unidos, mientras que la incidencia de FAS, ARND y ARBD combinados es de al menos 1%. Las tasas más altas de FAS ocurren en mujeres africanas y nativas americanas. Los hijos de madres que beben en exceso muestran deficiencias mentales y conductuales severas probablemente debido a los altos picos de BEC (Dorrie *et al.*, 2014).

Las anormalidades craneofaciales del FAS asociadas con el consumo materno en el primer trimestre consisten en microcefalia, fisuras palpebrales acortadas, labio superior delgado, *filtrum* liso y pliegues epicánticos. Los estudios de imágenes de resonancia magnética demuestran volúmenes reducidos en los ganglios basales, el cuerpo calloso, el cerebro y el cerebelo que se correlacionan con las anomalías faciales. La disfunción del CNS atribuida a la exposición al etanol en el útero consiste en hiperactividad; déficits mentales; discapacidades de aprendizaje; lenguaje, memoria y trastornos motores, y alteraciones psiquiátricas. FAS es la causa prevenible número uno de déficits cognitivos y de atención en el mundo occidental, con niños afectados consiguiendo una puntuación inferior a la de sus compañeros en una variedad de pruebas de coeficiente intelectual. Aunque la evidencia no es concluyente, se ha sugerido que incluso el consumo moderado de alcohol (28 g por día) en el segundo trimestre de embarazo se correlaciona con el bajo rendimiento académico de los niños a los 6 años. La edad materna también puede ser un factor: las mujeres embarazadas mayores de 30 años que beben alcohol crean mayores riesgos para sus hijos que las mujeres más jóvenes que consumen cantidades similares de alcohol. Además, la ingesta de grandes cantidades de alcohol, particularmente durante el primer trimestre, aumenta en gran medida las posibilidades de aborto espontáneo. Las recomendaciones actuales son no beber alcohol durante el embarazo.

Usos clínicos del etanol

Como se mencionó, el etanol administrado sistémicamente se limita al tratamiento de la intoxicación con metanol o etilenglicol. Además, el alcohol deshidratado se inyecta muy cerca de los nervios o los ganglios simpáticos para aliviar el dolor de larga duración relacionado con la neuralgia del trigémino, el carcinoma inoperable y otras afecciones. Las inyecciones paravertebrales epidural, subaracnoidea y lumbar de etanol también se administran para el dolor inoperable. Por ejemplo, las inyecciones de etanol paravertebral lumbar destruyen los ganglios simpáticos y por tanto causan vasodilatación y alivio del dolor y promueven la curación de las lesiones en pacientes con enfermedad vascular de las extremidades inferiores.

Interacciones con otros medicamentos

Debido a los efectos sinérgicos, se debe tener mucho cuidado cuando se usan sedantes para tratar a pacientes que han ingerido grandes dosis de etanol u otros depresores del CNS. La intoxicación aguda con etanol disminuye los requisitos anestésicos generales, y la cirugía electiva debe posponerse en pacientes intoxicados. En contraste, la exposición crónica al etanol aumenta los requerimientos anestésicos en gran parte debido a la tolerancia cruzada farmacodinámica. Una complicación adicional es el uso de bloqueantes neuromusculares y agentes sedantes/anestésicos en pacientes con AUD que presentan una función hepática comprometida. Esto es particularmente cierto para los pacientes a los que se les administra succinilcolina y benzodiacepinas. También se producen interacciones farmacocinéticas entre el etanol y otras drogas. La *administración aguda* de etanol inhibe la función de las enzimas responsables del metabolismo de una variedad de diferentes fármacos, incluidos codeína, morfina, fenitoína, algunas benzodiacepinas, tolbutamida y warfarina, entre otros. Debido a que el etanol inhibe el CYP2E1, cualquier fármaco también metabolizado por esta isoenzima se metabolizará a un ritmo más lento en presencia de etanol. Por el contrario, la *administración crónica* de etanol actúa como un inductor enzimático, particularmente de CYP2E1, aumentando el ritmo de metabolismo de fenitoína, warfarina, propranolol y benzodiacepinas.

Comorbilidad del trastorno por consumo de alcohol con otras enfermedades

Muchas enfermedades sistémicas están relacionadas con el abuso crónico del alcohol, como las enfermedades cardiovasculares y hepáticas, así como con varios tipos de cáncer. El AUD parece aumentar el riesgo de diabetes mellitus, hipertensión, accidente cerebrovascular, osteoporosis, pancreatitis y muchas otras enfermedades. En esta sección, nos enfocamos en las condiciones de salud mental comórbidas que a menudo están presentes en pacientes con AUD u otros trastornos por consumo de sustancias.

Enfermedades psiquiátricas

Los pacientes diagnosticados con un estado de ánimo o trastorno de ansiedad tienen el doble de probabilidades de sufrir un trastorno de abuso de drogas y viceversa. Además, el AUD u otros trastornos por abuso de drogas a menudo ocurren en personas con esquizofrenia, lo que lleva a un aumento de los problemas sociales y médicos y complica el curso y el tratamiento de la esquizofrenia. Los pacientes con AUD y trastornos psiquiátricos comórbidos requieren estrategias de tratamiento que aborden ambas afecciones. Aunque los SSRI no han sido probados ser efectivos para AUD en pacientes sin un trastorno mental comórbido, los SSRI y otros antidepresivos pueden disminuir la ingesta cuando el AUD y la depresión coexisten; si el consumo de alcohol ocurre como consecuencia de la depresión, el tratamiento del problema subyacente puede disminuir el consumo de alcohol.

Trastorno de estrés postraumático

El trastorno de estrés postraumático se caracteriza por hiperactividad extrema e hiperestesia que contribuyen en gran medida al conjunto de síntomas clásicos de reexperimentación, evitación y excitación. La prevalencia de AUD en individuos con PTSD puede ser tan alta como el 30% (Ouimette *et al*., 2005). El estudio de los neurocircuitos del PTSD ha evolucionado a partir del trabajo con animales en los circuitos de miedo y muestra una superposición significativa con los síntomas de hiperrespuesta al estrés observado durante la abstinencia de alcohol. Una atractiva hipótesis de los cambios funcionales del neurocircuito que ocurren en el PTSD es la del cambio del estado cerebral del estrés leve, en el que la corteza prefrontal inhibe la amígdala, hasta el estrés extremo, en el que domina la amígdala (Pitman *et al*., 2012). La dominancia cortical relativa transmite resiliencia, mientras que la dominancia relativa de la amígdala transmite vulnerabilidad; se pueden hacer argumentos similares sobre la resiliencia y la vulnerabilidad al alcoholismo, tal como lo elaboraron los estudios de neurobiología de la etapa de abstinencia negativa del ciclo de adicción al alcohol.

Trastorno del uso del alcohol, genética y farmacogenética

De forma similar a otros desórdenes de rasgos complejos, el desarrollo y la progresión del AUD está influenciado por la interacción de múltiples factores genéticos y ambientales. Los factores ambientales y culturales incluyen el estrés, los patrones de consumo dentro de la propia cultura y grupo de compañeros, la disponibilidad de alcohol y las actitudes hacia la embriaguez. Estas influencias contribuyen a la decisión inicial de beber y la transición del consumo de alcohol ocasional a problemas relacionados con el alcohol. Se estima que la heredabilidad del AUD es del 50-60%, según lo juzgado por estudios familiares y de gemelos. El abuso y la dependencia del alcohol a largo plazo están relacionados con cambios persistentes en la expresión génica (Mayfield *et al*., 2008).

Como se analizó anteriormente, los SNP de *ADH* y *ALDH* pueden explicar por qué algunas poblaciones tienen un menor riesgo de AUD. Las variantes genéticas de *ADH* que exhiben alta actividad y variantes de *ALDH* que exhiben baja actividad protegen contra el consumo excesivo de alcohol, probablemente porque el consumo de etanol por individuos que expresan estas variantes da como resultado la acumulación de acetaldehído, produciendo una variedad de efectos desagradables.

Muchos genes adicionales modulan las respuestas al etanol, incluyendo variantes de los siguientes: receptor μ-opioide (*OPRM1*), transportador de dopamina (*SLC6A3*), transportador de serotonina (*SLC6A4*), recep-

tor D2 de dopamina (*DRD2*), subunidad α_2 del receptor $GABA_A$ (*GABRA2*) y la subunidad α_3 del receptor de glicina (*GLRA3*) (Jones *et al.*, 2015). Otros genes candidatos incluyen el receptor de hormona liberadora de corticotropina 1 (*CRHR1*) y la proteína de unión a la hormona liberadora de corticotropina (*CRHBP*), que son importantes en las vías de estrés cerebral. El etanol también induce la expresión de genes relacionados con neuroinmunidad, produciendo niveles aumentados de marcadores inmunes detectables en cerebros *post mortem* de individuos con AUD (p. ej., Grupo 1 de alta movilidad, interleucina 1β y TLR), que pueden mediar cambios a largo plazo en función cerebral y neurodegeneración. Los polimorfismos de los genes que codifican la interleucina 1β y otras moléculas inmunitarias están asociados con la susceptibilidad a la dependencia del alcohol (Crews y Vetreno, 2015).

Algunas de las farmacoterapias para el AUD, discutidas en la siguiente sección, pueden ser más efectivas en individuos con variantes genéticas particulares. Los avances clínicos a través de los estudios farmacogenéticos de los AUD pueden hacer posible el objetivo de la medicina de precisión, pero esto requerirá análisis metodológicos y estadísticos rigurosos. Cada individuo tiene perfiles neurobiológicos, genéticos y ambientales únicos que afectan el resultado del tratamiento, lo que hace que las estrategias individualizadas no sólo sean viables, sino también necesarias para mover el tratamiento del AUD a la medicina convencional (Litten *et al.*, 2015). Debido a que AUD involucra procesos multifactoriales con determinantes genéticos y ambientales, así como neuroadaptaciones relacionadas con la progresión de la enfermedad, ir más allá del estudio de la importancia de los genes candidatos individuales debe incluir un enfoque sistémico para identificar las redes de genes y proteínas relevantes que operan en diferentes etapas de la enfermedad (Gorini *et al.*, 2014).

Farmacoterapia del trastorno por consumo de alcohol

Actualmente, tres fármacos están aprobados por la FDA para el tratamiento del AUD: disulfiram, naltrexona y acamprosato (tabla 23-2). Tienen una eficacia razonable, con tamaños de efecto similares a los de los fármacos antidepresivos para la depresión; desafortunadamente, no se recetan de forma rutinaria (Jonas *et al.*, 2014). Sus eficacias pueden estar influenciadas por la composición genética de un individuo, y es probable que el genotipado sea importante en futuras estrategias de tratamiento. Las benzodiacepinas son el tratamiento de elección para el tratamiento de la abstinencia alcohólica aguda y para evitar la progresión de los síntomas menores de retirada a los más importantes, como las convulsiones y el *delirium tremens* (véase capítulo 24).

Disulfiram

El disulfiram (tetraetiltiuram disulfida), el primer medicamento aprobado para tratar el abuso de alcohol, es relativamente no tóxico cuando se toma en ausencia de etanol. Inhibe la actividad de ALDH y aumenta la concentración de acetaldehído en sangre en 5-10 veces en comparación con el nivel medido cuando el etanol se administra solo. El disulfiram inactiva de forma irreversible las formas citosólicas y mitocondriales de ALDH en diversos grados. Es poco probable que el propio disulfiram sea responsable de la inactivación de ALDH *in vivo* porque varios metabolitos activos del fármaco, especialmente el dietiltiometilcarbamato, se comportan como inhibidores suicidas de ALDH *in vitro*. Estos metabolitos alcanzan concentraciones significativas en plasma después de la administración del disulfiram. El consumo de alcohol por individuos previamente tratados con disulfiram da lugar a signos y síntomas marcados de envenenamiento con acetaldehído. En las BEC de 5-10 mg%, se observan efectos leves, que aumentan notablemente en gravedad a medida que la BEC alcanza 50 mg%. Si el paciente alcanza una BEC de 125-150 mg%, puede producirse una pérdida de conciencia. En 5-10 minutos, la cara se siente caliente y poco después se enrojece y escarlata en apariencia. A medida que la vasodilatación se extiende por todo el cuerpo, se siente un intenso latido en la cabeza y el cuello, y se puede desarrollar un dolor de cabeza pulsátil. Se observan dificultades respiratorias, náuseas, vómitos copiosos, sudoración, sed, dolor en el pecho, hipotensión considerable, síncope ortostático, marcada inquietud, debilidad, vértigo, visión borrosa y confusión. El rubor facial se reemplaza por palidez y la presión arterial puede caer a los niveles observados en estado de choque. Por tanto, el uso de disulfiram requiere una cuidadosa supervisión médica y sólo debe intentarse en pacientes motivados que se comprometan a mantener la abstinencia. Los pacientes deben aprender a evitar las formas disfrazadas de alcohol que pueden estar presentes en las salsas, el vinagre fermentado, los jarabes para la tos e incluso las lociones para después del afeitado. El tratamiento con disulfiram produce un cumplimiento deficiente, posiblemente debido a los efectos adversos que se producen si se toma con etanol. El disulfiram no debe administrarse hasta que el paciente se haya abstenido del alcohol durante al menos 12 h. En la fase inicial del tratamiento, se administra una dosis diaria máxima de 500 mg durante 1-2 semanas. La dosis de mantenimiento oscila entre 125 y 500 mg al día, dependiendo de la tolerancia a los efectos secundarios. A menos que la sedación sea prominente, la dosis diaria debe tomarse por la mañana, el momento en que la resolución de no beber sea más fuerte. La sensibilización al alcohol puede durar hasta 14 días después de la última ingestión de disulfiram debido a la baja tasa de restauración de ALDH. El disulfiram o sus metabolitos pueden inhibir muchas enzimas con grupos sulfidrilo, produciendo un amplio espectro de efectos biológicos. Los CYP hepáticos están inhibidos, lo que interfiere con el metabolismo de la fenitoína, clordiazepóxido, barbitúricos, warfarina y otros fármacos.

TABLA 23-2 Medicamentos orales para tratar el abuso de alcohol

MEDICAMENTOS	DOSIS USUAL	MECANISMO/EFECTO
Disulfiram	250 mg/d (rango de 125-500 mg/d)	• Inhibe la ALDH con el resultado de ↑ acetaldehído después de beber. La abstinencia se refuerza para evitar la reacción adversa resultante
Naltrexona	50 mg/día	• Antagonista de los receptores μ-opioides; puede ↓ beber a través de ↓ sentimientos de recompensa con alcohol o ↓ anhelo
Acamprosato	666 mg tres veces al día	• Mecanismo desconocido, puede bloquear el estado hiperglutamatérgico y puede ↓ síndromes de abstinencia prolongada leve con ↓ sentimientos de "necesidad" de alcohol

Naltrexona

La naltrexona, un antagonista de los receptores opiáceos μ, se relaciona químicamente con la naloxona, pero tiene una mayor biodisponibilidad oral y una mayor duración de acción cuando se administra por vía oral. También está aprobada para el tratamiento de la sobredosis y dependencia de opiáceos (véanse los capítulos 18 y 24). Existe evidencia de que la naltrexona bloquea la activación de los receptores cerebrales por los péptidos opioides que se consideran críticos para los efectos gratificantes de las drogas de abuso.

La naltrexona reduce el deseo y disminuye la recaída al consumo excesivo de alcohol. Los metaanálisis demostraron que la naltrexona es mejor que el placebo, especialmente para reducir el riesgo de consumo excesivo de alcohol. Por lo general, se administra después de la desintoxicación a una dosis de 50 mg/d durante varios meses. La adherencia a este régimen es importante para garantizar el valor terapéutico de la naltrexona, pero es un problema para algunos pacientes. Una formulación de depósito de acción prolongada de naltrexona está disponible para inyección mensual. Los implantes de naltrexona que duran varios meses están disponibles fuera de Estados Unidos.

El efecto secundario más común de la naltrexona es la náusea, que desaparece si el paciente se abstiene del alcohol. Existe cierta evidencia de disforia asociada con la administración de naltrexona, y está contraindicada en pacientes con trastornos depresivos. Las dosis de naltrexona superiores a 300 mg pueden causar daño hepático; la droga está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática o hepatitis aguda y debe usarse sólo después de una cuidadosa consideración en pacientes con enfermedad hepática activa. La naltrexona no puede administrarse a pacientes que toman opioides, pero se usa después de la desintoxicación de opiáceos para la prevención de la recaída a la dependencia de estos fármacos.

Acamprosato

Acamprosato (acetilhomotaurina-*N*) puede funcionar bloqueando un estado hiperglutamatérgico en el cerebro alcohólico, pero la diana molecu-

lar exacta no se conoce del todo. Está aprobado por la FDA para el tratamiento del AUD y generalmente es bien tolerado por los pacientes, siendo la diarrea leve el principal efecto secundario. Los estudios doble ciego controlados por placebo demostraron que el acamprosato disminuye la frecuencia de consumo de alcohol y reduce el consumo de recaídas en personas en abstinencia, pero puede no ser efectivo en aquellos que actualmente beben o usan indebidamente otros medicamentos. Los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados demostraron que el acamprosato se asocia con una recaída reducida en el consumo de alcohol (Jonas *et al.*, 2014). Para la dosificación, véase tabla 23-2.

Otros agentes

El **baclofeno** (utilizado en Francia) ha mostrado resultados positivos para el tratamiento del AUD en algunos estudios, pero no está aprobado por la FDA para este uso. Otros tres medicamentos que se describen a continuación, aunque no están aprobados por la FDA para el AUD, están aprobados en Europa o pueden resultar útiles con base a la evidencia emergente.

El **nalmefeno**, un antagonista de los receptores opioides estructuralmente similar a la naltrexona, se usa para tratar la sobredosis de opioides y también se puede usar para controlar las conductas adictivas. Está aprobado en Europa para el uso según necesidad (18 mg) para reducir el consumo excesivo de alcohol. Tiene varias ventajas sobre la naltrexona, incluida una mayor duración de la acción, la falta de toxicidad hepática dependiente de la dosis y una mayor afinidad de unión a los receptores opioides μ y κ. **Nalmefeno** reduce la cantidad total de alcohol consumido y el número de días de consumo excesivo en pacientes dependientes del alcohol (Van den Brink *et al.*, 2014). El nalmefeno se usó para sobredosis de opioides en Estados Unidos, pero se ha suspendido.

La **gabapentina**, que interactúa con la subunidad α2δ de los canales neuronales de Ca^{2+} dependientes de voltaje, se usa principalmente para tratar las crisis epilépticas y el dolor neuropático. Un ensayo clínico demostró que la gabapentina (particularmente la dosis diaria de 1 800 mg) mejoró las tasas de abstinencia y no hubo días de consumo intenso en adultos dependientes del alcohol, disminuyó el número de días de consumo intenso y el número de bebidas consumidas por semana, y disminuyó la intensidad del deseo insaciable, insomnio y la disforia (Mason *et al.*, 2014). Se necesitan estudios adicionales para determinar si la gabapentina u otros agentes pueden reutilizarse para tratar el AUD. Para obtener información adicional sobre la gabapentina, consúltese el capítulo 17.

La **vareniclina**, que está aprobada para dejar de fumar, también reduce el consumo de alcohol en modelos preclínicos y clínicos (Rahman *et al.*, 2014). La vareniclina actúa como un agonista parcial en subtipos α3β4, α4β2 y α6β2 de nAChR y como un agonista de alta eficacia en α7 nAChR. Dado el papel de los nAChR en la mediación de las propiedades gratificantes del etanol y las drogas de abuso, su bloqueo puede ofrecer blancos farmacológicos para el tratamiento de pacientes con AUD que tienen un alto nivel de adicción. Para obtener más información sobre la vareniclina, consúltese el capítulo 11.

Reconocimientos: *Marc A. Schuckit contribuyó a este capítulo en una edición anterior de este libro y parte de su texto se ha conservado en la edición actual.*

Bibliografía

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5ª ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association Publishing; **2013**.

Boffetta P, *et al*. The burden of cancer attributable to alcohol drinking. *Int J Cancer* **2006**;*119*:884–887.

Brower KJ. Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders. *Alcohol* **2015**;*49*:417–427.

CDC. Alcohol and public health, **2017**. Available at: http://www.cdc.gov/ alcohol. Accessed May 13, 2017.

CDC. Vital Signs: Binge Drinking Prevalence, Frequency, and Intensity Among Adults—United States, 2010. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **2012**;*61*;14–19.

Chen CH, *et al*. Targeting aldehyde dehydrogenase 2: new therapeutic opportunities. *Physiol Rev* **2014**;*94*:1–34.

Crews FT, Vetreno RP. Mechanisms of neuroimmune gene induction in alcoholism. *Psychopharmacology* (Berl) **2016**;*233*:1543–1557.

Dorrie N, *et al*. Fetal alcohol spectrum disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry* **2014**;*23*:863–875.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *medicamentos utilizados para tratar el trastorno del uso del alcohol*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Disulfiram	• AUD	Inhibidor de ALDH Causa los efectos adversos del aumento de acetaldehído cuando se toma con alcohol Poca conformidad del paciente
Naltrexona	• AUD • Dependencia de opiáceos después de la desintoxicación opioide	Antagonista del receptor opioide μ Náuseas, daño hepático a altas dosis Disponible en formulaciones inyectables orales y de acción prolongada Contraindicado en pacientes con enfermedad hepática o que toman opiáceos al mismo tiempo
Acamprosato	• AUD	Mecanismo desconocido, puede bloquear el estado hiperglutamatérgico Puede funcionar mejor en alcohólicos en abstinencia
Benzodiacepinas	• Tratamiento de la abstinencia del alcohol • Trastornos de ansiedad/pánico/ataques • Insomnio • Premedicación anestésica	↑ Vinculación con GABA en los receptores $GABA_A$ Clordiazepóxido, lorazepam, diazepam, oxazepam, midazolam y clorazepato son usados en Estados Unidos para controlar los síntomas de abstinencia del alcohol
Fomepizol	• Envenenamiento con metanol	Inhibidor de ADH
Medicamentos no aprobados por la FDA para el tratamiento de AUD, pero aprobados en otros lugares o encontrados clínicamente útiles		
Gabapentina	• AUD • Ataques epilépticos y dolor neuropático	Bloquea los canales de Ca^{2+} controlados por voltaje neuronal Ansias de alcohol reducidas en un ensayo clínico
Vareniclina	• ↓ consumo de alcohol en ensayos clínicos • Dejar de fumar	Agonista parcial o completo en algunos subtipos centrales de nAChR
Nalmefeno	• Sobredosis/dependencia de opiáceos • AUD	Antagonista del receptor opioide μ y κ Aprobado en Europa para el uso según sea necesario para disminuir el consumo de alcohol. Ventajas sobre naltrexona: sin toxicidad hepática, mayor duración de acción, mayor afinidad Aprobado para la sobredosis de opiáceos, pero se suspendió en Estados Unidos
Baclofeno	• AUD • Espasticidad	Agonista del receptor $GABA_B$, relajante del musculoesquelético y agente antiespasmódico

Drew PD, Kane CJ. Fetal alcohol spectrum disorders and neuroimmune changes. *Int Rev Neurobiol* **2014**;*118*:41–80.
Edenberg HJ, *et al*. Association of alcohol dehydrogenase genes with alcohol dependence: a comprehensive analysis. *Hum Mol Genet* **2006**; *15*:1539–1549.
Gorini G, *et al*. Proteomic approaches and identification of novel therapeutic targets for alcoholism. *Neuropsychopharmacology* **2014**;*39*: 104–130.
Grant BF, *et al*. Epidemiology of DSM-5 Alcohol Use Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions III. *JAMA Psychiatry* **2015**;*72*:757–766.
Guzzo-Merello G, *et al*. Alcoholic cardiomyopathy. *World J Cardiol* **2014**; *6*:771–781.
Hartmann P, *et al*. Alcoholic liver disease: the gut microbiome and liver cross talk. *Alcohol Clin Exp Res* **2015**;*39*:763–775.
Heinz A, *et al*. Reward craving and withdrawal relief craving: assessment of different motivational pathways to alcohol intake. *Alcohol Alcohol* **2003**;*38*:35–39.
Howard RJ, *et al*. Seeking structural specificity: direct modulation of pentameric ligand-gated ion channels by alcohols and general anesthetics. *Pharmacol Rev* **2014**;*66*:396–412.
Jonas DE, *et al*. Pharmacotherapy for adults with alcohol use disorders in outpatient settings: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2014**;*311*:1889–1900.
Jones JD, *et al*. The pharmacogenetics of alcohol use disorder. *Alcohol Clin Exp Res* **2015**;*39*:391–402.
Koob GF. Neurocircuitry of alcohol addiction: synthesis from animal models. *Hand Clin Neurol* **2014**;*125*:33–54.
Koob GF. Alcohol use disorders: tracts, twins, and trajectories. *Am J Psychiatry* **2015**;*172*:499–501.
Litten RZ, *et al*. Heterogeneity of alcohol use disorder: understanding mechanisms to advance personalized treatment. *Alcohol Clin Exp Res* **2015**;*39*:579–584.
Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nature Rev Gastroenterol Hepatol* **2015**;*12*:231–242.
Mason BJ, *et al*. Gabapentin treatment for alcohol dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Int Med* **2014**;*174*:70–77.
Mayfield J, *et al*. Neuroimmune signaling: a key component of alcohol abuse. *Curr Opin Neurobiol* **2013**;*23*:513–520.
Mayfield RD, *et al*. Genetic factors influencing alcohol dependence. *Br J Pharmacol* **2008**;*154*:275–287.
Molina PE, *et al*. Alcohol abuse: critical pathophysiological processes and contribution to disease burden. *Physiology* **2014**;*29*:203–215.
Movva R, Figueredo VM. Alcohol and the heart: to abstain or not to abstain? *Int J Cardiol* **2013**;*164*:267–276.
NIAAA. Apparent Per Capita Alcohol Consumption: National, State, And Regional Trends, 1977–2013. *Surveillance Report* #102, **2015**. Available at: https://pubs.niaaa.nih.gov/publications/surveillance102/cons13.htm. Accessed May 13, 2017.
O'Keefe JH, *et al*. Alcohol and cardiovascular health: the dose makes the poison or the remedy. *Mayo Clin Proc* **2014**;*89*:382–393.
Ouimette P, *et al*. Consistency of retrospective reports of *DSM-IV* criterion A traumatic stressors among substance use disorder patients. *J Trauma Stress* **2005**;*18*:43–51.
Pava MJ, Woodward JJ. A review of the interactions between alcohol and the endocanabinoid system: implications for alcohol dependence and future directions for research. *Alcohol* **2012**;*46*:185–204.
Pitman RK, *et al*. Biological studies of post-traumatic stress disorder. *Nat Rev Neurosci* **2012**;*13*:769–787.
Rahman S, *et al*. Nicotinic receptor modulation to treat alcohol and drug dependence. *Front Neurosci* **2014**;*8*:426.
Roerecke M, Rehm J. Alcohol consumption, drinking patterns, and ischemic heart disease: a narrative review of meta-analyses and a systematic review and meta-analysis of the impact of heavy drinking occasions on risk for moderate drinkers. *BMC Med* **2014**;*12*:182.
Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective. *J Prev Med Public Health* **2015**;*48*:1–9.
Scalzo SJ, *et al*. Wernicke-Korsakoff syndrome not related to alcohol use: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Pyschiatry* **2015**;*86*:1362–1368.
Schuckit MA. Comorbidity between substance use disorders and psychiatric conditions. *Addiction*, **2006**;*101*-76-88.
Schuckit MA. Alcohol-use disorders. *Lancet* **2009**;*373*:492–501.
Thomson AD, *et al*. The evolution and treatment of Korsakoff's syndrome: out of sight, out of mind? *Neuropsychol Rev* **2012**;*22*:81–92.
Trudell JR, *et al*. Alcohol dependence: molecular and behavioral evidence. *Trends Pharmacol Sci* **2014**;*35*:317–323.
van den Brink W, *et al*. Long-term efficacy, tolerability and safety of nalmefene as-needed in patients with alcohol dependence: a 1-year, randomised controlled study. *J Psychopharmacol* **2014**;*28*:733–744.
Volkow ND, *et al*. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement. *J Neurosci* **2007**;*27*:12700–12706.
White AM, *et al*. Converging patterns of alcohol use and related outcomes among females and males in the United States, 2002 to 2012. *Alcohol Clin Exp Res* **2015**;*39*:1712–1726.
Zhang C, *et al*. Alcohol intake and risk of stroke: a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol* **2014**;*174*:669–677.

Capítulo 24

Trastornos del uso de drogas y adicción

Charles P. O´Brien

LA TERMINOLOGÍA CONFUSA DE TRASTORNOS DEL USO DE DROGAS

ORÍGENES DE LOS TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS
- Variables del agente (droga)
- Variables del huésped (usuario)
- Variables ambientales

FENÓMENOS FARMACOLÓGICOS
- Tolerancia
- Dependencia física
- Síndrome de abstinencia

CUESTIONES CLÍNICAS: DEPRESORES DEL CNS
- Etanol
- Benzodiacepinas
- Barbitúricos
- Nicotina
- Opiáceos

CUESTIONES CLÍNICAS: COCAÍNA Y OTROS PSICOESTIMULANTES
- Cocaína
- Anfetamina y agentes relacionados
- Cafeína
- Canabinoides (marihuana)
- Agentes psicodélicos

La terminología confusa de trastornos del uso de drogas

La terminología de la dependencia, el abuso y la adicción a las drogas ha producido, durante mucho tiempo, una confusión que se deriva del hecho de que el uso repetido de ciertas drogas, puede producir cambios neuroplásticos que resultan en dos estados, claramente, anormales. El primer estado es la *dependencia*, o dependencia "física", producida cuando hay una adaptación farmacológica progresiva a la droga lo que resulta en tolerancia. La tolerancia es una reacción normal que, a menudo, se confunde con un signo de "adicción". En el estado de tolerancia, la repetición de la misma dosis de una droga produce un efecto menor. Si el fármaco se interrumpe bruscamente, sobreviene un síndrome de abstinencia, en el que las respuestas de adaptación no tienen oposición por la droga. La aparición de síntomas de abstinencia es el signo cardinal de la dependencia "física". La *adicción*, el segundo estado anormal producido por el uso repetido de una droga, ocurre sólo en una minoría de aquellos que inician el consumo de drogas; la adicción conduce, de modo progresivo, al consumo compulsivo y fuera de control de las drogas.

La adicción se puede considerar como una forma de memoria inadaptada. La adicción comienza con la administración de sustancias (p. ej., la cocaína) o comportamientos (p. ej., la emoción del juego) que activan de forma directa e intensa los circuitos de recompensa cerebral. La activación de estos circuitos motiva el comportamiento normal, y la mayoría de los humanos simplemente disfruta de la experiencia, sin verse obligados a repetirla. Para algunos (~16% de los que prueban la cocaína), la experiencia produce fuertes asociaciones, condicionadas a las señales ambientales que señalan la disponibilidad de la droga o el comportamiento. El individuo se siente atraído por la repetición compulsiva de la experiencia, enfocándose en el placer inmediato, a pesar de las consecuencias negativas a largo plazo, y el abandono de importantes responsabilidades sociales. La distinción entre la dependencia y la adicción es importante porque los pacientes con dolor, a veces se ven privados de la adecuada medicación opiácea por sus médicos, sólo porque han mostrado evidencia de tolerancia, o presentan síntomas de abstinencia, si la medicación analgésica se detiene o se reduce abruptamente. En la revisión más reciente del sistema de clasificación (*Manual diagnóstico y estadístico de los desórdenes mentales*, 5a. edición [DSM-V, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*]; véase Asociación Americana de Psiquiatría [APA, American Psychiatric Association], 2013) se realiza una clara distinción entre la tolerancia normal y un trastorno, por consumo de drogas, que involucra la búsqueda compulsiva de drogas.

Orígenes de los trastornos por uso de sustancias

La mayoría de los que inician el uso de una droga, con potencial de adicción, no desarrolla un trastorno por consumo de drogas. Muchas variables operan simultáneamente para influir en la probabilidad de que un consumidor inicial de drogas pierda el control y desarrolle una adicción. Estas variables se pueden organizar en tres categorías: agente (droga), huésped (usuario) y ambiente (tabla 24-1).

Variables del agente (droga)

El *reforzamiento* se refiere a la capacidad de las drogas para producir efectos que hagan que el usuario desee volver a tomarlas. Cuanto más se refuerza una droga, mayor será la probabilidad de que se abuse de ella. Las propiedades de refuerzo de las drogas están asociadas con su capacidad para aumentar la actividad neuronal en las áreas de recompensa del cerebro (véanse capítulos 13 y 14). La cocaína, la anfetamina, el etanol, los opiáceos, los canabinoides y la nicotina aumentan, de manera confiable, los niveles de la dopamina (DA, *dopamine*) en el líquido extracelular del estriado ventral, específicamente en la región del núcleo *accumbens*. Por el contrario, las drogas que bloquean los receptores de la DA producen, por lo general, sentimientos de tristeza (es decir, *efectos disfóricos*). A pesar de los fuertes hallazgos correlativos, no se ha establecido una relación causal, precisa, entre la DA y la euforia/disforia; otros hallazgos enfatizan los roles adicionales de la 5HT, el glutamato, la noradrenalina, los opiáceos endógenos y el GABA en la mediación de los efectos reforzadores de las drogas.

El riesgo de abuso de una droga se incrementa con la rapidez del inicio. Cuando se mastican las hojas de coca, la cocaína se absorbe lentamente; esto produce niveles bajos de cocaína en la sangre y pocos problemas de comportamiento, si es que hay alguno. La cocaína crack, que se vende de forma ilegal y a bajo precio ($1 a $3 por dosis en el 2016), es la cocaína (base libre) que se puede vaporizar muy fácil, mediante el calentamiento. Sólo la inhalación de los vapores produce niveles sanguíneos comparables a los que resultan de la cocaína intravenosa, debido a la gran área de superficie para la absorción en la circulación pulmonar, después de la inhalación. Por tanto, la inhalación de cocaína crack es mucho más adictiva que masticar, beber o inhalar cocaína. El riesgo de desarrollar adicción entre quienes prueban la nicotina, es alrededor del doble que entre aquellos que prueban la cocaína (tabla 24-2). Esto no implica que el riesgo de adicción farmacológica de la nicotina sea el doble que el de la cocaína. Por el contrario, hay otras variables enumeradas en la tabla 24-1 en las categorías de Agente (p. ej., el modo de administración), el huésped y el ambiente, que influyen en el desarrollo de la adicción.

Abreviaturas

AIDS: (*acquired immunodeficiency syndrome*) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
CDC: (*U.S. Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de Estados Unidos
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
DA: (*dopamine*) Dopamina
DAT: (*dopamine transporter*) Transportador de dopamina
DEA: (*drug enforcement agency*) Agencia para el Control de Drogas
DMT: (*N,* N-*dimethyltryptamine*) *N,N*-dimetiltriptamina
DOM: (*dimethoxymethylamphetamine*) Dimetoximetilanfetamina
EEG: (*electroencephalogram*) Electroencefalograma
FDA: (*U.S. Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido gamma-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*G protein–coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
5HT: (*serotonin*) Serotonina
LSD: (*lysergic acid diethylamide*) Dietilamida del ácido lisérgico
MDA: (*methylenedioxyamphetamine*) Metilendioxianfetamina
MDMA: (*methylenedioxymethamphetamine*) Metilendioximetanfetamina
MOR: (*μ opioid receptor*) Receptor opiáceo μ
NE: (*norepinephrine*) Noradrenalina
NMDA: (*N-methyl-d-aspartate*) *N*-metil-D-aspartato
PCP: (*phenycyclidine*) Fenciclidina
Δ-9-THC: (*Δ-9-tetrahydrocannabinol*) Δ-9-tetrahidrocanabinol

TABLA 24-1 Variables múltiples, simultáneas, que afectan el inicio, la continuación del abuso y la adicción a las drogas

Agente (droga)

Disponibilidad
Costo
Pureza/potencia
Modo de administración
- Masticación (absorción a través de membranas mucosas, vía oral)
- Gastrointestinal
- Intranasal
- Subcutánea e intramuscular
- Intravenosa
- Inhalación

Velocidad de inicio y terminación de los efectos (farmacocinética: combinación de agente y huésped)

Huésped (usuario)

Herencia
- Tolerancia innata
- Velocidad de desarrollo de la tolerancia adquirida
- Probabilidad de experimentar la intoxicación como placer

Metabolismo de la droga (los datos de la nicotina y el alcohol ya están disponibles)
Síntomas psiquiátricos
Experiencias/Expectativas previas
Propensión al comportamiento arriesgado

Ambiente

Entorno social
Actitudes de la comunidad
- Influencia de sus semejantes, patrón de roles

Disponibilidad de otros reforzadores (fuentes de placer o recreación)
Oportunidades de empleo o educacionales
Estímulos condicionados: señales ambientales se asocian con las drogas, después de un uso repetido en el mismo ambiente

TABLA 24-2 Uso, adicción y riesgo entre usuarios de tabaco, etanol y drogas ilícitas en Estados Unidos, 1992-1994

AGENTE	ALGUNA VEZ USADO[a] (%)	ADICCIÓN (%)	RIESGO DE ADICCIÓN (%)
Tabaco	75.6	24.1	31.9
Alcohol	91.5	14.1	15.4
Drogas ilícitas	51.0	7.5	14.7
Cannabis	46.3	4.2	9.1
Cocaína	16.2	2.7	16.7
Estimulantes	15.3	1.7	11.2
Ansiolíticos	12.7	1.2	9.2
Analgésicos	9.7	0.7	7.5
Psicodélicos	10.6	0.5	4.9
Heroína	1.5	0.4	23.1
Inhalantes	6.8	0.3	3.7

[a] Los porcentajes de adicción y de uso constante son los de la población general. El riesgo de adicción es específico de la droga indicada y se refiere al porcentaje que cumplió los criterios de adicción, entre aquellos que informaron haber usado el agente, al menos una vez (es decir, cada valor en la columna que se encuentra más a la derecha, se obtuvo al expresar el número en la columna "Adicción", como un porcentaje del número en la columna "Alguna vez usado", sujeto a errores de redondeo).

Fuente de datos: Anthony JC, *et al.* Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and the inhalants: basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp Clin Psychopharmacol* **1994**;2:244–268. Este estudio se repitió en 2001-2003: Degenhardt L, *et al.* Epidemiological patterns of drug use in the United States: evidence from the National Comorbidity Survey Replication 2001-2003. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.03.007. Consultado 2016,10 July. The National Institute on Drug Abuse conducted a related study in 2014: disponible en: https://www.drugabuse.gov/national-survey-drug-use-health

Variables del huésped (usuario)

Los efectos de las drogas varían entre los individuos. El polimorfismo de genes que codifican a las enzimas implicadas en la absorción, el metabolismo y la excreción de una droga y sus respuestas, mediadas por receptores, pueden contribuir en los efectos de la droga, a través del ciclo de adicción (p. ej., la euforia, el reforzamiento, etc.) (véanse capítulos del 2 al 7). La tolerancia innata al alcohol puede representar un rasgo biológico que contribuye al desarrollo del alcoholismo. Mientras que la tolerancia innata aumenta la vulnerabilidad al alcoholismo, el metabolismo dañado puede *proteger* contra ello (véase capítulo 23). De manera similar, las personas que heredan un gen asociado con el metabolismo lento de la nicotina pueden experimentar efectos desagradables cuando comienzan a fumar y, según se informa, tienen una menor probabilidad de volverse dependientes a la nicotina.

Los trastornos psiquiátricos constituyen otra categoría de variables del huésped. Las personas con ansiedad, depresión, insomnio e incluso timidez pueden encontrar que ciertas drogas los alivian. Sin embargo, los aparentes efectos beneficiosos son transitorios, y el uso repetido de la droga puede conducir a la tolerancia y, finalmente, al consumo compulsivo e incontrolado. Mientras los síntomas psiquiátricos se observan con frecuencia en los abusadores de drogas que se presentan para recibir el tratamiento, la mayoría de estos síntomas comienzan *después* de que la persona comienza a abusar de las drogas. Por tanto, las drogas de abuso parecen producir más síntomas psiquiátricos que los que alivian.

Variables ambientales

El inicio y continuación del uso ilegal de droga se ve influido significativamente por las normas sociales y la presión social.

Fenómenos farmacológicos

Tolerancia

La tolerancia, la respuesta más común al uso repetitivo de la droga, se puede definir como la reducción en la respuesta a esta droga, después de

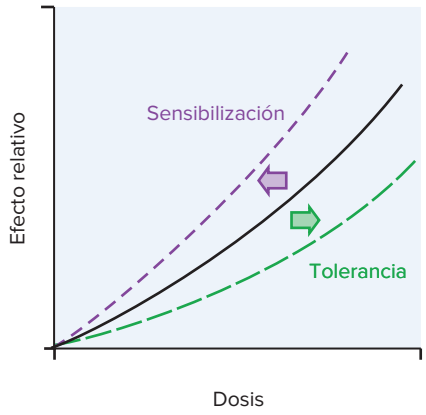


Figura 24-1 *Cambios en una curva dosis-respuesta con tolerancia y sensibilización.* La curva negra sólida describe la relación dosis-respuesta con las dosis iniciales (la curva de "control"). Con la tolerancia hay un desplazamiento de la curva hacia la derecha, de tal forma que se requieren dosis más altas para lograr efectos equivalentes. Con la sensibilización, la respuesta a la dosis se desplaza hacia la izquierda, y una dosis dada produce un efecto mayor que en el caso control.

administraciones repetidas. Considere una curva dosis-respuesta de una droga imaginaria (figura 24-1). A medida que aumenta la dosis de la droga, incrementa el efecto observado de la misma. Sin embargo, con el uso repetido de la droga, la curva se desplaza hacia la derecha (tolerancia). Existen muchas formas de tolerancia, que pueden originarse a través de los mecanismos múltiples.

La tolerancia a algunos efectos de las drogas, se desarrolla mucho más rápido que a otros efectos de la misma droga. Por ejemplo, la tolerancia se desarrolla rápidamente a la euforia producida por los opiáceos como la heroína, y los adictos tienden a aumentar sus dosis para volver a experimentar esa sensación fugaz, intensa. En contraste, la tolerancia a los efectos gastrointestinales de los opiáceos se desarrolla de forma más lenta. La discrepancia entre la tolerancia a los efectos euforizantes (rápida) y la tolerancia a los efectos sobre las funciones vitales, como la respiración y la presión arterial (lenta), puede conducir a sobredosis potencialmente fatales.

Podemos definir múltiples aspectos de la tolerancia y dar ejemplos de algunos mecanismos generales y programas de dosificación que contribuyen:

- La *tolerancia innata* se refiere a la falta de sensibilidad genética determinada a una droga, la primera vez que se experimenta.
- La *tolerancia adquirida* se puede dividir en tres tipos principales: la *farmacocinética*, la *farmacodinámica* y la *tolerancia aprendida*, e incluye la tolerancia aguda, la inversa y la cruzada.
  1. La *tolerancia farmacocinética* o *disposicional* se refiere a los cambios en la distribución o el metabolismo de una droga, después de administraciones repetidas, de manera que una dosis dada produce una concentración en sangre más baja que lo que la misma dosis hizo en la exposición inicial. El mecanismo más común es un aumento en la tasa de metabolismo de la droga. Por ejemplo, la administración crónica de barbitúricos induce a los CYP hepáticos 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4, lo que mejora el metabolismo de las drogas que son sustratos para estas enzimas.
  2. La *tolerancia farmacodinámica* se refiere a los cambios adaptativos que se han producido en los sistemas afectados por la droga, de modo que la respuesta a una determinada concentración de la droga se altera (por lo general se reduce). Los ejemplos incluyen cambios inducidos por la droga en la densidad del receptor o la eficacia del acoplamiento del receptor a las vías de transducción de señales (véase capítulo 3).
  3. La *tolerancia aprendida* se refiere a una reducción en los efectos de una droga, debido a mecanismos compensatorios que se adquieren mediante experiencias pasadas. Un tipo de tolerancia aprendida es la llamada *tolerancia conductual*. Un ejemplo es aprender a caminar en línea recta, a pesar de la discapacidad motora producida por la intoxicación por alcohol. Con niveles más altos de intoxicación se supera la *tolerancia conductual* y los déficits conductuales son obvios.
- La *tolerancia condicionada* (tolerancia específica de la situación) se desarrolla cuando las señales o situaciones ambientales se combinan, consistentemente, con la administración de una droga. Cuando una droga afecta el equilibrio homeostático, al producir sedación y cambios en la presión arterial, la frecuencia del pulso, la actividad intestinal, en lo sucesivo se produce, por lo general, un contraataque o adaptación reflexiva, en la dirección de mantener el *status quo*. Si una droga se consume siempre en presencia de señales ambientales específicas (p. ej., el olor durante la preparación de la droga y a la vista de la jeringuilla), estas señales comienzan a predecir los efectos de la droga y comienzan a ocurrir las adaptaciones, lo que evitará la manifestación completa de los efectos de la droga (es decir, causar tolerancia). Este mecanismo sigue los principios clásicos (pavlovianos) de aprendizaje y los resultados en la tolerancia a las drogas, en circunstancias en las que la droga es "esperada".
- La *tolerancia aguda* se refiere a la tolerancia rápida que se desarrolla con el uso repetido en una sola ocasión, como en una "juerga". Por ejemplo, las dosis repetidas de cocaína, durante varias horas, producen una disminución en la respuesta a dosis posteriores de cocaína, durante la juerga. Esto es lo opuesto a la *sensibilización* observada con un programa de dosificación intermitente.
- La *sensibilización* o *tolerancia inversa* se refiere a un aumento en la respuesta, con la repetición de la misma dosis de la droga. La sensibilización produce un desplazamiento hacia la izquierda de la curva dosis-respuesta (véase figura 24-1). La sensibilización, en contraste con la tolerancia aguda durante una juerga, requiere un intervalo más largo entre las dosis, generalmente, alrededor de un día. La sensibilización puede ocurrir con estimulantes como la cocaína o la anfetamina.
- La *tolerancia cruzada* ocurre cuando el uso repetido de una droga, en una categoría determinada, confiere tolerancia no sólo a esa droga, sino también a otras de la misma categoría farmacológica. La comprensión de la tolerancia cruzada es importante en el manejo médico de las personas que dependen de una droga.
- La *desintoxicación* es una forma de tratamiento de la dependencia a la droga que consiste en administrar, de forma gradual, dosis decrecientes de la droga para prevenir los síntomas de abstinencia, lo que libra al paciente de la dependencia de la droga. La desintoxicación se puede realizar con cualquier medicamento en la misma categoría que la droga inicial de dependencia. Por ejemplo, los usuarios de heroína muestran tolerancia cruzada a otros opiáceos. Por tanto, la desintoxicación de pacientes dependientes de la heroína se puede lograr con cualquier medicamento que active los MOR.

Estas cuestiones de tolerancia, si bien son directas, parecen producir un malentendido peligroso entre los usuarios de opiáceos automedicados. Los grados de tolerancia dependen del tipo de opiáceo, su vida media y la vía de administración. El usuario adicto, típico, anhela la sensación de estar "colocado" y parece dispuesto a arriesgarse a una sobredosis, al ir más allá del nivel seguro. Esto es peligroso, especialmente cuando han progresado a inyección intravenosa. La sobredosis accidental se ha vuelto tan común en Estados Unidos que la muerte de esta manera, en la actualidad excede la mortalidad por accidentes de tránsito en los jóvenes (Rudd *et al.*, 2016).

Dependencia física

La dependencia física es un estado que se desarrolla como resultado de la adaptación (tolerancia) producido por un restablecimiento de los mecanismos homeostáticos, en la respuesta al uso repetido de drogas. Una persona en este estado adaptado, o físicamente dependiente, requiere de la administración continua de la droga para mantener la función normal. Si la administración de la droga es suspendida abruptamente, se produce otro desequilibrio, y los sistemas afectados deben reajustarse a un nuevo equilibrio, sin la droga.

Síndrome de abstinencia

Los signos y síntomas de abstinencia se producen cuando la administración de la droga, en una persona físicamente dependiente, se termina de modo abrupto. La aparición de un síndrome de abstinencia, cuando se suspende la administración de la droga, es la única evidencia real de dependencia física. El tipo de síntomas de abstinencia depende de la categoría farmacológica de la droga que ocasiona la dependencia. Por tanto, la abstinencia a un estimulante causa sedación durante la privación de la droga. La abstinencia a un opiáceo produce ansiedad por los opiáceos y los síntomas físicos como náuseas, vómitos y diarrea, que son opuestos a los efectos de los opiáceos.

Las variables farmacocinéticas son de considerable importancia en la amplitud y la duración del síndrome de abstinencia. La tolerancia, la dependencia física y la abstinencia son todos fenómenos biológicos. Ellos son las consecuencias naturales del uso de drogas y pueden producirse en animales de experimentación, y en cualquier ser humano que tome ciertos medicamentos, de forma repetida. Estos síntomas en sí mismos

no implican que el individuo esté involucrado en el uso indebido o la adicción a las drogas. *Los pacientes que toman medicamentos, por indicaciones médicas apropiadas, y en las dosis correctas,* aún pueden mostrar tolerancia, dependencia física y síntomas de abstinencia si el medicamento es suspendido de forma repentina, en lugar de gradualmente. Un médico que prescribe un medicamento que tiende a producir tolerancia, debe entender la diferencia entre la dependencia y la adicción, y debe estar atento a los síntomas de abstinencia, si la dosis se reduce.

Cuestiones clínicas: depresores del CNS

El abuso de múltiples drogas, en combinación, es bastante común. El alcohol está tan disponible que por lo general se combina con todas las demás categorías de drogas. Se informa que algunas combinaciones son tomadas debido a sus efectos interactivos. Cuando el médico se enfrenta a un paciente que presenta signos de sobredosis o abstinencia, debe conocer de estas posibles combinaciones, debido a que cada droga puede requerir un tratamiento diferente y específico.

Etanol

Más de 90% de los adultos estadounidenses informa haber consumido etanol (comúnmente llamado "alcohol"). El etanol se clasifica como un depresor porque produce sedación y sueño. Sin embargo, los efectos iniciales del alcohol, particularmente en dosis más bajas, a menudo se perciben como estimulación debido a una supresión de los sistemas inhibitorios (véase capítulo 23). El uso intensivo del etanol causa el desarrollo de tolerancia y dependencia física, suficiente para producir un síndrome de abstinencia alcohólica cuando se interrumpe el consumo (tabla 24-3).

Tolerancia, dependencia física y abstinencia

Los síntomas de intoxicación leve por alcohol varían entre las personas. Algunas experimentan incoordinación motora y somnolencia. Otros, inicialmente, resultan estimulados. A medida que aumenta el nivel del etanol en sangre, aumentan los efectos sedantes, con el posible coma y la muerte a niveles altos. La tolerancia innata al alcohol varía mucho entre los individuos y está relacionada con los antecedentes familiares de alcoholismo (Wilhelmsen *et al.,* 2003). La experiencia con el alcohol puede producir una mayor tolerancia (tolerancia adquirida), de tal forma que niveles extremadamente altos en la sangre (300 a 400 mg/dL) se pueden encontrar en alcohólicos que no parecen estar sedados en exceso. En estos casos, la dosis letal no aumenta proporcionalmente a la dosis sedante; por tanto, el margen de seguridad se reduce.

Los grandes consumidores de alcohol adquieren tolerancia y también desarrollan un estado de dependencia física. Esto, a menudo, los lleva a beber por la mañana para restaurar los niveles de alcohol en la sangre disminuidos durante la noche. El síndrome de abstinencia alcohólica, por lo general, depende del tamaño de la dosis diaria promedio y, casi siempre, es "tratado" con la reanudación de la ingestión de alcohol. Los síntomas de abstinencia se experimentan con frecuencia, pero habitualmente no son graves, ni amenazan la vida hasta que ocurren junto con otros problemas como: la infección, el trauma, la malnutrición o el desequilibrio electrolítico. En el contexto de tales complicaciones, el síndrome de *delirium tremens* se vuelve probable.

TABLA 24-3 Síndrome de abstinencia alcohólica

Ansia de alcohol
Temblor, irritabilidad
Náuseas
Alteración del sueño
Taquicardia
Hipertensión
Transpiración
Distorsión perceptual
Convulsiones (6 a 48 h después del último trago)
Alucinaciones visuales (y ocasionalmente auditivas o táctiles) (12 a 48 h después del último trago)
Delirium tremens (48 a 96 h después del último trago; raro en la abstinencia no complicada)
Agitación intensa, confusión
Fiebre, sudoración profusa
Taquicardia, pupilas dilatadas
Náuseas, diarrea

La adicción al alcohol produce tolerancia cruzada a otros sedantes, como las benzodiacepinas. Esta tolerancia es operativa en alcohólicos en abstinencia, pero mientras el alcohólico está bebiendo, los efectos sedantes del alcohol se suman a los de otros sedantes. Esto es en particular cierto para las benzodiacepinas, que son relativamente seguras en caso de sobredosis cuando se administran solas, pero letales en potencia, combinadas con el alcohol. El uso crónico de alcohol y otros sedantes está asociado con el desarrollo de la depresión y el riesgo de suicidio. Se han informado déficits cognitivos en alcohólicos examinados mientras estaban sobrios. Estos déficits comúnmente mejoran con la abstinencia. El deterioro más grave de la memoria reciente está asociado con el daño cerebral específico causado por deficiencias nutricionales comunes en los alcohólicos (p. ej., la deficiencia de tiamina). Las complicaciones médicas del abuso y la dependencia del alcohol incluyen a la enfermedad hepática y cardiovascular, efectos endocrinos y gastrointestinales, y desnutrición, además de las disfunciones del CNS, descritas con anterioridad. El etanol cruza fácilmente la barrera placentaria por lo que produce el síndrome alcohólico fetal, una causa importante de retraso mental (véase capítulo 23).

Intervenciones farmacológicas

Desintoxicación. Aunque la mayoría de los casos leves de abstinencia alcohólica nunca llegan a la atención médica, los casos graves requieren una evaluación general; atención a la hidratación y electrolitos; vitaminas, especialmente altas dosis de tiamina, y un medicamento sedante que tenga tolerancia cruzada con el alcohol. Para bloquear o disminuir los síntomas descritos en la tabla 24-3, se puede usar una benzodiacepina de acción corta como el oxazepam, a una dosis de 15 a 30 mg cada 6 a 8 h, según la etapa y la gravedad de la abstinencia; algunas autoridades recomiendan una benzodiacepina de acción prolongada, a menos que se demuestre una insuficiencia hepática. Los anticonvulsivos como la carbamazepina han mostrado ser efectivos en la abstinencia alcohólica, pero no tanto como las benzodiacepinas.

Farmacoterapia. La desintoxicación es el primer paso del tratamiento. La abstinencia completa es el objetivo del tratamiento a largo plazo, y esto se logra mejor mediante una combinación de prevención de recaídas, medicamentos contra el deseo y la terapia cognitiva conductual. El disulfiram ha sido útil en algunos programas que se enfocan en los esfuerzos conductuales para promover la ingesta del medicamento. El disulfiram bloquea la aldehído deshidrogenasa, lo que resulta en la acumulación de acetaldehído (figura 23-1), que produce una desagradable reacción de enrojecimiento y náuseas cuando se ingiere alcohol. El conocimiento de que se producirá esta reacción desagradable puede ayudar al paciente a resistir el impulso de continuar bebiendo alcohol. Sin embargo, el disulfiram no ha demostrado ser efectivo en ensayos clínicos controlados, porque muchos pacientes eligen suspender el medicamento en lugar del alcohol.

La naltrexona es un antagonista de los receptores opiáceos que bloquea las propiedades del alcohol de activación de las endorfinas. La administración crónica de la naltrexona disminuyó la tasa de recaídas al consumo excesivo de alcohol en ensayos clínicos aleatorizados. El efecto varió de fuerte a débil, pero en general, la reducción en el consumo excesivo de alcohol fue un hallazgo consistente (Pettinati *et al.*, 2006).

La naltrexona trabaja mejor en combinación con programas de tratamiento conductual que animan la adherencia a la medicación y la abstinencia del alcohol. Una preparación de depósito con una duración de 30 días está ahora disponible, esto mejora de forma notable la adherencia a la medicación. El depósito de naltrexona también puede usarse en la prevención de recaídas en la adicción a opiáceos (Lee *et al.*, 2016).

Estudios recientes de la desintoxicación alcohólica, han reportado que la gabapentina puede ayudar en la transición al estado de abstinencia, posiblemente por una mejoría en el sueño. El acamprosato, un inhibidor competitivo del receptor glutamato tipo NMDA (véase tabla 23-2), parece normalizar la neurotransmisión desregulada, asociada con la ingesta crónica de etanol y, de ese modo, atenuar uno de los mecanismos que conducen a la recaída.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas se usan, en especial, para el tratamiento de los trastornos de ansiedad y el insomnio (véanse capítulos 15 y 17). Estos agentes son ampliamente utilizados y el abuso de la prescripción de benzodiacepinas, no es infrecuente. Las benzodiacepinas también se pueden combinar con el alcohol o la metadona, en el tratamiento de la adicción a los opiáceos. La proporción de pacientes que se vuelven tolerantes y físicamente dependientes de las benzodiacepinas, aumenta después de varios

TABLA 24-4 Síntomas de abstinencia a las benzodiacepinas

Después del uso de dosis moderadas
Ansiedad, agitación
Incremento de la sensibilidad a la luz y al sonido
Parestesias, sensaciones extrañas
Calambres musculares
Convulsiones mioclónicas
Alteración del sueño
Mareos
Después del uso de altas dosis
Convulsiones
Delirio

meses de uso, y la reducción abrupta de la dosis, o la detención de la medicación produce síntomas de abstinencia (tabla 24-4).

Puede ser difícil distinguir entre los síntomas de abstinencia a las benzodiacepinas, y la reaparición de los síntomas de ansiedad, por los cuales las benzodiacepinas fueron indicadas originalmente. Algunos pacientes pueden aumentar su dosis con el tiempo, a medida que se desarrolla la tolerancia a los efectos sedantes. Los beneficios contra la ansiedad, sin embargo, parecen continuar ocurriendo mucho después de la tolerancia a los efectos de la sedación. Además, algunos pacientes continúan tomando la medicación durante años en las dosis adecuadas, de acuerdo con las instrucciones médicas y pueden funcionar, de modo eficaz, siempre que tomen la medicación. Los pacientes con antecedentes de problemas con el alcohol u otros abusos de drogas, tienen un mayor riesgo de desarrollar abuso de las benzodiacepinas y rara vez, o nunca, deben ser tratados con benzodiacepinas de forma crónica.

Intervenciones farmacológicas

Si los pacientes que están recibiendo tratamiento con benzodiacepinas a largo plazo por prescripción desean detener su medicación, el proceso puede tomar meses de reducción gradual de la dosis. Los síntomas de abstinencia pueden ocurrir durante esta desintoxicación ambulatoria, pero en la mayoría de los casos, los síntomas son leves. Los pacientes que han recibido dosis bajas de benzodiacepinas durante años, comúnmente no sufren efectos adversos. Si los síntomas de ansiedad reaparecen, puede prescribirse una no benzodiacepina, como la buspirona. Algunas autoridades recomiendan cambiar a una benzodiacepina con una $t_{1/2}$ larga, durante la desintoxicación; otros recomiendan los anticonvulsivantes carbamazepina y fenobarbital. El flumazenil, antagonista específico del receptor de la benzodiacepina, es útil en el tratamiento de la sobredosis, así como para revertir los efectos de las benzodiacepinas de acción prolongada, usadas en anestesia.

Quienes consumen dosis altas de benzodiacepinas, con frecuencia requieren desintoxicación en el hospital. Por lo general, el abuso de benzodiacepinas es parte de una dependencia combinada que involucra el alcohol, los opiáceos y la cocaína. La desintoxicación puede ser un complejo desafío clínico-farmacológico, que requiere el conocimiento de la farmacocinética de cada droga. Un enfoque para la desintoxicación compleja es centrarse en el fármaco depresor del CNS y, temporalmente, mantener el componente opiáceo constante con una dosis baja de metadona o buprenorfina. Una benzodiacepina de acción prolongada, como el diazepam, o el clorazepato o un barbitúrico de acción prolongada como el fenobarbital, pueden usarse para bloquear los síntomas de abstinencia del sedante. Después de la desintoxicación, la prevención de la recaída requiere un programa de rehabilitación ambulatoria, a largo plazo, similar al tratamiento del alcoholismo. No se ha encontrado ningún medicamento específico que sea útil en la rehabilitación del consumo excesivo de sedantes, pero trastornos psiquiátricos específicos como la depresión o la esquizofrenia, si están presentes, requieren medicamentos apropiados.

Barbitúricos

Los problemas de abuso con barbitúricos se asemejan a los observados con las benzodiacepinas de muchas maneras y el tratamiento del abuso y la adicción a los barbitúricos, debe manejarse de manera similar a las intervenciones para el abuso del alcohol y las benzodiacepinas. Debido a que los medicamentos en esta categoría con frecuencia se recetan como hipnóticos para los pacientes que se quejan de insomnio, los médicos deben ser conscientes de los problemas que pueden desarrollarse cuando el agente hipnótico es retirado, y de las posibles causas de insomnio que son tratables por otros medios. El insomnio a menudo es el síntoma de un problema crónico subyacente, como la depresión o la disfunción respiratoria. La prescripción, a largo plazo, de medicamentos sedantes puede cambiar la fisiología del sueño y debe evitarse. Cuando la administración del sedante se detiene, existe un efecto de rebote con empeoramiento del insomnio. Sea a causa del hipnótico prescrito o del autoadministrado, el insomnio de rebote, inducido por medicamentos, requiere desintoxicación mediante la reducción gradual de la dosis. Los médicos no deben recomendar un trago de alcohol antes de acostarse para aliviar el insomnio pues el resultado es, por lo general, un sueño desordenado.

Nicotina

La nicotina y los agentes para dejar de fumar se discuten en el capítulo 11. Debido a que la nicotina proporciona el refuerzo por fumar cigarrillos —la causa más común de muerte y enfermedad prevenible en Estados Unidos—, es, posiblemente, la droga más peligrosa que produce dependencia. Aunque más de 80% de los fumadores expresa su deseo de dejar de fumar, sólo 35% lo intenta cada año y menos de 5% tiene éxito en sus intentos por dejar de fumar.

La adicción al tabaco (nicotina) está influida por múltiples variables. La nicotina misma produce refuerzo. Los usuarios comparan a la nicotina con estimulantes como la cocaína o la anfetamina, aunque sus efectos son de menor magnitud. Si bien hay muchos usuarios ocasionales del alcohol y la cocaína, pocas personas que consumen cigarrillos fuman una cantidad suficientemente pequeña (≤5 cigarrillos por día) para evitar la dependencia. La nicotina se absorbe muy fácil, a través de la piel, las membranas mucosas y los pulmones. La vía pulmonar produce efectos discernibles en el sistema nervioso central en tan sólo 7 segundos. Por tanto, cada bocanada produce un refuerzo discreto. Con 10 inhalaciones por cigarrillo, el fumador de un paquete por día refuerza el hábito unas 200 veces diariamente.

En los fumadores dependientes, el deseo de fumar se correlaciona con un nivel bajo de nicotina en la sangre, como si fumar fuera un medio para alcanzar un cierto nivel de nicotina y, así, evitar los síntomas de abstinencia a la nicotina (tabla 24-5). El estado de ánimo deprimido (el trastorno distímico, el trastorno afectivo) está asociado con la dependencia a la nicotina, pero no se sabe si la depresión puede predisponer a uno a comenzar a fumar, o si la depresión se desarrolla, secundariamente, durante el curso de la dependencia a la nicotina.

Intervenciones farmacológicas

El síndrome de abstinencia a la nicotina se puede aliviar con la terapia de reemplazo de nicotina (p. ej., el inhalador de nicotina y el *spray* nasal, el chicle o la pastilla de nicotina, o el parche transdérmico de nicotina). Los diferentes métodos de administración de nicotina proporcionan distintos niveles de ésta en la sangre, en cursos variables de tiempo (figura 24-2). Estos métodos suprimen los síntomas de la abstinencia a la nicotina. Aunque estos tratamientos logran resultados en más fumadores que consiguen la abstinencia, la mayoría vuelve a fumar en las semanas o meses siguientes. Una preparación de liberación sostenida del antidepresivo bupropión (véase capítulo 15) mejora las tasas de abstinencia entre los fumadores y sigue siendo una opción útil. El rimonabant, un agonista inverso del receptor canabinoide CB1, mejora las tasas de abstinencia y reduce el aumento de peso que, con frecuencia, se observa en los exfumadores; desafortunadamente, ensayos clínicos revelaron que el rimonabant está relacionado con síntomas depresivos y neurológicos y no está aprobado en Estados Unidos y ha sido retirado en Europa.

La vareniclina, un agonista parcial del subtipo α4β2 del receptor nicotínico acetilcolina, reduce el deseo al cigarrillo y mejora, a largo plazo, las tasas de abstinencia. Tiene una alta afinidad por el receptor que conduce al bloqueo del acceso a la nicotina, por lo cual, si el fumador tratado recae, hay poca recompensa y es más probable que se mantenga la abstinencia.

TABLA 24-5 Síntomas de abstinencia a la nicotina

Irritabilidad, impaciencia, hostilidad
Ansiedad
Estado de ánimo disfórico o deprimido
Dificultad para concentrarse
Inquietud
Disminución de la frecuencia cardiaca
Aumento del apetito o incremento de peso

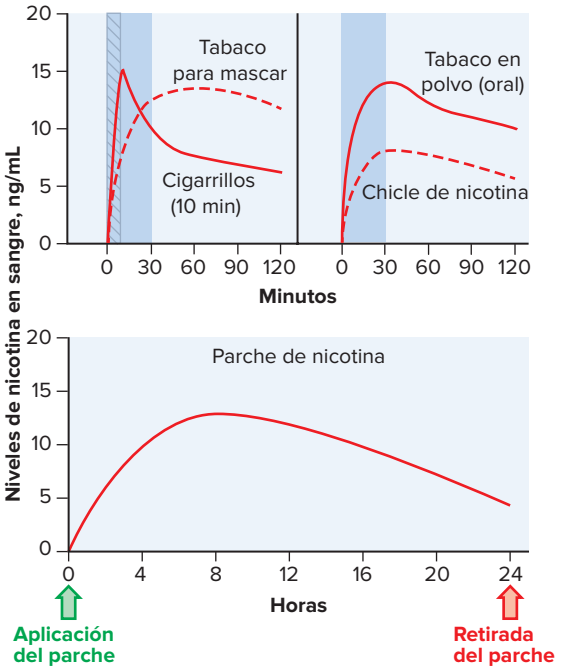


Figura 24-2 *Niveles en sangre de nicotina derivados de diferentes sistemas de administración.* En los paneles superiores, las áreas sombreadas indican los periodos de liberación de nicotina (30 minutos, excepto para los cigarrillos, 10 minutos). En el panel inferior, las flechas indican los tiempos de aplicación y remoción de un parche de nicotina. Estas curvas idealizadas se basan en los hallazgos de los experimentos de Benowitz *et al.*, 1988, y Srivastava *et al.*, 1991.

En un ensayo clínico, la tasa anual de abstinencia de la vareniclina fue de 36.7% frente a 7.9% del placebo (Williams *et al.*, 2007). Hubo informes iniciales de ideación suicida, en pacientes tratados con este medicamento, pero estudios más recientes en poblaciones mayores no han derivado tales informes. Véase capítulo 11 para la farmacología de la vareniclina.

Opiáceos

Los medicamentos opiáceos se usan principalmente para el tratamiento del dolor (véase capítulo 20). Algunos de los mecanismos del CNS que reducen la percepción del dolor, también producen un estado de bienestar o euforia. Por tanto, los fármacos opiáceos también se toman fuera del entorno médico a fin de obtener la elevación del estado de ánimo o la euforia. Tal uso conlleva un alto riesgo de sobredosis.

Muerte por sobredosis

La heroína es el opiáceo ilegal que se consume con más frecuencia. Aunque no existe un suministro legal de heroína en Estados Unidos, la droga está ampliamente disponible en el mercado ilícito. La pureza de la heroína callejera en Estados Unidos ha aumentado en la última década de, aproximadamente, 4 mg de heroína por bolsa de 100 mg (rango entre 0 a 8 mg/100 mg; el resto era relleno con no opiáceo, como la quinina) hasta una pureza de 45 a 75%, con algunas muestras que llegan al 90%. Este aumento en la pureza ha llevado a un aumento en los niveles de dependencia física entre los adictos a la heroína. Los usuarios que interrumpen la dosificación regular desarrollan ahora síntomas de abstinencia más intensos. Los suministros más potentes se pueden fumar o administrar por vía nasal (inhalar), lo que propicia que el uso de la heroína sea accesible para las personas que no insertarían una aguja en sus venas. El aumento de la potencia de la heroína, también ha contribuido a más muertes por sobredosis.

También se abusa de los opiáceos legalizados. A principios del siglo XXI, hubo un interés creciente entre los miembros de la profesión médica por preguntar a los pacientes sobre el dolor, darle una calificación numérica y tratarlo, agresivamente, con opiáceos recetados como agentes de elección. En algunos casos hubo una clara sobreprescripción, en especial de las formas de liberación prolongada de la oxicodona, que se ha relacionado con el abuso, la adicción y la sobredosis. La aprobación de la FDA de otra formulación de oxicodona de acción prolongada ha provocado controversia (Manchikanti *et al.*, 2014). La sobredosis por opiáceos se ha convertido en una causa frecuente de muerte en muchas comunidades y los últimos informes son preocupantes, lo que indica que la muerte por sobredosis de opiáceos es ahora de, aproximadamente, 25 000 por año (DEA, 2015; Rudd *et al.*, 2016). En respuesta, los CDC anunciaron pautas más estrictas para que los médicos limiten la prescripción de opiáceos para el dolor crónico (Dowell *et al.*, 2016; véase capítulo 20).

Tolerancia, dependencia y abstinencia

La inyección de una solución de heroína produce una variedad de sensaciones que se describen como calidez, gusto o placer elevado e intenso (*rush*), a menudo comparado con el orgasmo sexual. Hay algunas diferencias entre los opiáceos y sus efectos agudos; por ejemplo, la morfina produce un efecto prominente de liberación de histamina (causando prurito), y la meperidina es notable por producir excitación o confusión. Incluso, los adictos a los opiáceos con experiencia no pueden, sin embargo, distinguir entre la heroína y el opiáceo común hidromorfona, a menudo utilizado para el dolor en pacientes hospitalizados. Puede que la popularidad de la heroína se deba a su amplia disponibilidad en el mercado ilícito y al rápido inicio del efecto.

Después de la inyección intravenosa, los efectos comienzan en menos de un minuto. La heroína tiene una alta solubilidad en los lípidos, cruza muy rápido la barrera hematoencefálica y se desacetila en los metabolitos activos, el 6-monoacetilo morfina y la morfina. Después de la euforia intensa, que dura de 45 segundos a varios minutos, hay un periodo de sedación y tranquilidad ("de cabeceo") que dura hasta una hora. Los efectos de la heroína desaparecen a las 3 a 5 h, debido a que dependen de la dosis. Los usuarios experimentados pueden inyectarse de dos a cuatro veces al día. Por tanto, el adicto a la heroína oscila, constantemente, entre estar "drogado" y sentir la enfermedad de la abstinencia temprana (como se muestra en la figura 24-3). Esto produce muchos problemas en los sistemas homeostáticos regulados, al menos en parte, por opiáceos endógenos.

Según los informes de los pacientes, se desarrolla tolerancia temprana a los efectos de euforia, producidos por la heroína y otros opiáceos. También hay tolerancia a las propiedades depresivas respiratorias, analgésicas, sedantes y eméticas. Los usuarios de heroína tienden a aumentar su dosis diaria, dependiendo de sus recursos financieros y la disponibilidad del medicamento. Es probable que ocurra una sobredosis cuando la potencia de la muestra de la calle es inesperadamente alta, o cuando la heroína se mezcla con un opiáceo mucho más potente, como el fentanilo.

La adicción a la heroína u otros opiáceos de acción corta produce trastornos en el comportamiento y es común que se vuelva incompatible con una vida productiva. Además de los cambios del comportamiento y el riesgo de sobredosis, el uso crónico de los opiáceos es, en sí mismo, relativamente no tóxico. No obstante, la tasa de mortalidad de los usuarios de heroína en la calle es alta. Es bastante común que los usuarios de heroína adquieran infecciones por bacterias, las cuales producen abscesos cutáneos, endocarditis, infecciones pulmonares, especialmente tuberculosis e infecciones virales como hepatitis C y sida.

Otro factor es el uso de opiáceos, con frecuencia en combinación con otras drogas como la heroína y la cocaína ("bola rápida"). Los usuarios describen una euforia mejorada debido a la combinación, y hay evidencia

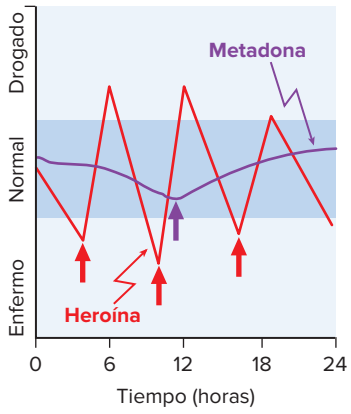


Figura 24-3 *Tiempos comparativos de respuesta a la heroína y la metadona.* Una persona que se inyecta heroína (↑) varias veces al día, oscila entre estar enfermo y estar drogado (línea roja). Por el contrario, un paciente con metadona (línea púrpura) permanece en el rango "normal" (banda azul), con poca fluctuación, después de la dosificación una vez al día. Los valores ordenados representan el estado mental y físico del sujeto, no los niveles plasmáticos de la droga.

TABLA 24-6 Características de la abstinencia por opiáceos

SÍNTOMAS	SIGNOS
Abstinencia regular	
Ansia de opiáceos	Dilatación pupilar
Inquietud, irritabilidad	Transpiración
Mayor sensibilidad al dolor	Piloerección ("carne de gallina")
Náuseas, calambres	Taquicardia
Dolores musculares	Vómitos, diarrea
Estado de ánimo disfórico	Aumento de la presión sanguínea
Insomnio, ansiedad	Bostezos
	Fiebre
Abstinencia prolongada	
Ansiedad	Cambios cíclicos en el peso, tamaño de la pupila, sensibilidad del centro respiratorio
Insomnio	
Ansia de drogas	

de una interacción: la cocaína reduce los signos de abstinencia a los opiáceos, y la heroína puede reducir la irritabilidad que se observa en los consumidores crónicos de cocaína.

Intervenciones farmacológicas

Abstinencia y desintoxicación. La primera etapa del tratamiento aborda la dependencia física y consiste en la desintoxicación. El síndrome de abstinencia de opiáceos (tabla 24-6) es desagradable, pero no pone en peligro la vida. Comienza dentro de las 6 a 12 h después de la última dosis de un opiáceo de acción corta y hasta 72 a 84 h después de un opiáceo de acción prolongada. La duración y la intensidad del síndrome están relacionadas con la eliminación de la droga individual. La abstinencia de heroína es breve (5 a 10 días) e intensa. La abstinencia de metadona es de inicio más lento y dura más tiempo. Los signos y síntomas de abstinencia de opiáceos pueden tratarse por tres diferentes enfoques.

El primer enfoque y el más utilizado consiste en la transferencia a un medicamento opiáceo prescrito y luego la reducción gradual de la dosis. Es conveniente cambiar al paciente de un opiáceo de acción corta, como la heroína, a uno de acción prolongada como la metadona. La dosis inicial de metadona es, por lo general, de 20 a 30 mg. La dosis total del primer día puede determinarse por la respuesta y luego reducirse en 20% por día, durante el curso de la desintoxicación.

Un segundo enfoque para la desintoxicación implica el uso de clonidina oral, un agonista adrenérgico α_2 que disminuye la neurotransmisión adrenérgica del *locus coeruleus*. Este medicamento está aprobado para el tratamiento de la hipertensión, pero se usa, de forma común, sin indicación, a fin de reducir los síntomas de abstinencia de opiáceos. Muchos de los síntomas autonómicos de abstinencia de opiáceos son resultado de la pérdida de la supresión opiácea del sistema *locus coeruleus* durante el síndrome de abstinencia. La clonidina puede aliviar muchos de estos síntomas, pero no los dolores generalizados y el deseo de opiáceos. La lofexidina, un medicamento similar, está aprobado por la FDA para su uso como un supresor de la abstinencia de opiáceos. Con la clonidina y la lofexidina, la dosis debe evaluarse según la etapa y la gravedad de la abstinencia; la hipotensión postural es, comúnmente, un efecto secundario.

Un tercer método para tratar la abstinencia de opiáceos implica la activación del sistema opiáceo endógeno, sin medicación. Las técnicas propuestas incluyen acupuntura y varios métodos de activación del CNS, utilizando estimulación eléctrica transcutánea. En teoría, este método es atractivo pero no se considera práctico.

Administración a largo plazo. Si los pacientes simplemente son dados de alta del hospital, después de la abstinencia a los opiáceos, existe una alta probabilidad de un retorno rápido al uso compulsivo. Numerosos factores influyen en la recaída. El síndrome de abstinencia no termina en 5 a 7 días; un síndrome de abstinencia prolongado (véase tabla 24-6) persiste hasta 6 meses. Las medidas fisiológicas tienden a oscilar como si se estableciera un nuevo punto de ajuste. Durante esta fase, el tratamiento ambulatorio, libre de drogas, tiene una baja probabilidad de éxito, incluso cuando el paciente ha recibido tratamiento previo, intensivo, mientras estaba protegido de una recaída en un programa residencial.

El tratamiento más exitoso de la adicción a la heroína consiste en la estabilización con la metadona, de acuerdo con las regulaciones estatales y federales. Los pacientes que recaen en repetidas ocasiones durante el tratamiento libre de drogas pueden ser directamente transferidos a la metadona sin requerir desintoxicación. La dosis de metadona debe ser suficiente para prevenir los síntomas de abstinencia durante, al menos, 24 horas.

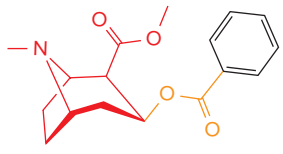
La introducción de buprenorfina, un agonista parcial del MOR, representa un cambio importante en el tratamiento de la adicción a los opiáceos. Este medicamento produce síntomas mínimos de abstinencia cuando se suspende, y tiene un bajo potencial de sobredosis, una acción de larga duración y la capacidad de bloquear los efectos de la heroína. El tratamiento puede llevarse a cabo en un consultorio privado de un médico calificado, en lugar de un centro especial, según se requiera para la metadona. Cuando se toma por vía sublingual, la buprenorfina se activa; desafortunadamente, también se puede disolver e inyectar (abusar). Como solución a este problema, existe disponibilidad de una combinación de buprenorfina-naloxona. Cuando se toma por vía sublingual, la mitad de la naloxona no es efectiva, pero si el paciente abusa del medicamento, inyectándose una solución del mismo, la naloxona bloqueará o disminuirá el alto subjetivo que podría producirse con la buprenorfina sola.

Tratamiento antagonista. La naltrexona es un antagonista con una alta afinidad por el MOR; bloqueará, de forma competitiva, los efectos de la heroína o de los agonistas MOR. La naltrexona no satisfará los antojos, ni aliviará los síntomas de abstinencia prolongados, pero puede usarse después de la desintoxicación en pacientes con una gran motivación por permanecer libres de opiáceos. Recientemente, se ha habilitado una versión de depósito de liberación prolongada de naltrexona (Lee *et al.*, 2016).

Cuestiones clínicas: cocaína y otros psicoestimulantes

Cocaína

En Estados Unidos, entre 2014 y 2015, el número de personas de 12 años o más que consumían cocaína (al menos una vez al mes) era cerca de 1.5 millones (FDA, 2016). Alrededor de 60% de éstos cumplieron los criterios de dependencia o abuso definidos por el DSM-V (APA, 2013). El abuso de cocaína en los hombres es, aproximadamente, el doble de frecuencia que en las mujeres. No todos los usuarios se vuelven adictos. Un factor clave en la adicción es la disponibilidad generalizada de cocaína, relativamente barata, en forma de base libre (*crack*), adecuada para fumar, y en forma de hidrocloruro, en polvo, adecuada para uso nasal o intravenoso. Los efectos reforzantes de la cocaína y sus análogos se correlacionan mejor con su efectividad para inhibir al DAT, el transportador que recupera a la DA de la sinapsis. Esto conduce a un aumento de las concentraciones de DA en sitios críticos del cerebro. Sin embargo, la cocaína también bloquea la recaptación de la NE y la 5HT, y su uso crónico también produce cambios en estos sistemas de neurotransmisores. La cocaína causa un incremento de la dependencia de la dosis, en la frecuencia cardiaca y la presión arterial, junto con un aumento de la excitación, un mejor rendimiento en las tareas de vigilancia y estado de alerta, y una sensación de autoconfianza y bienestar. Las dosis más altas producen euforia, que tiene una duración breve y a menudo va seguida de un deseo de más droga. Las dosis repetidas de cocaína pueden provocar actividad motora involuntaria, comportamiento estereotipado y paranoia. La irritabilidad y el mayor riesgo de violencia se encuentran entre los usuarios crónicos, intensos. La $t_{1/2}$ de la cocaína en plasma es de, aproximadamente, 50 minutos, pero los usuarios de inhalación (*crack*) es común que deseen más cocaína después de 10 a 30 minutos.



COCAÍNA

La ruta principal para el metabolismo de la cocaína implica la hidrólisis de sus dos grupos de ésteres. Las esterasas tisulares y la hidrólisis espontánea eliminan el éster metílico para producir metilbenzoilecgonina (30 a 40%); la eliminación de la mitad del benzoílo mediante butirilcoli-

nesterasa produce éster metílico de ecgonina (~50%). Como enfoque farmacocinético para tratar la toxicidad y el abuso de la cocaína, se han desarrollado anticuerpos catalíticos y mutaciones de la butirilcolinesterasa humana y una esterasa de cocaína bacteriana que aceleran el metabolismo de la cocaína en modelos animales (Schindler y Goldberg, 2012).

La benzoilecgonina, producida por la pérdida del grupo metilo, representa el principal metabolito urinario y se puede encontrar en la orina durante 2 a 5 días, después de un consumo excesivo. Como resultado, la prueba de benzoilecgonina es un método válido para detectar el consumo de cocaína; el metabolito permanece detectable en la orina de usuarios intensos hasta 10 días. Con frecuencia, el etanol se consume con cocaína, debido a que reduce la irritabilidad inducida por ésta. La doble adicción al alcohol y la cocaína es común. Cuando se toman cocaína y alcohol, al mismo tiempo, la cocaína puede transesterificarse a cocaetileno, que tiene la misma potencia que la cocaína para bloquear la recaptación de dopamina.

La adicción es la complicación más común del abuso de cocaína. En general, los estimulantes tienden a ser abusados mucho más, irregularmente, que los opiáceos, la nicotina y el alcohol. El consumo desmedido es común y un exceso puede durar de horas a días, terminando sólo cuando se agotan los suministros de la droga.

Toxicidad

Otros riesgos de la cocaína, más allá del potencial de adicción, incluyen arritmias cardiacas, isquemia de miocardio, miocarditis, disección aórtica, vasoconstricción cerebral y convulsiones. La muerte por trauma también está asociada con el uso de la cocaína. La cocaína puede inducir el parto prematuro y la placenta abrupta. Se ha informado que la cocaína produce un orgasmo prolongado e intenso si se toma antes del coito, y los usuarios, a menudo, se entregan a una actividad sexual compulsiva y promiscua. Sin embargo, el consumo crónico de cocaína reduce el impulso sexual. El uso crónico también se asocia con trastornos psiquiátricos, que incluyen ansiedad, depresión y psicosis.

Tolerancia, dependencia y abstinencia

En usuarios intermitentes de cocaína, el efecto eufórico usualmente no está sujeto a sensibilización. Por el contrario, la mayoría de los usuarios experimentados se vuelve insensible y, con el tiempo, requiere más cocaína para obtener euforia (es decir, se desarrolla la tolerancia). Debido a que la cocaína se usa, por lo general, de forma intermitente, incluso los usuarios más frecuentes pasan por periodos frecuentes de abstinencia o "*crash*". Los síntomas de abstinencia observados en usuarios admitidos en hospitales se enumeran en la tabla 24-7. Los estudios cuidadosos de consumidores de cocaína, durante la abstinencia, mostraron una disminución gradual de estos síntomas durante 1 a 3 semanas. La depresión residual, a menudo vista después de la abstinencia a la cocaína, debe tratarse con agentes antidepresivos si persiste (véase capítulo 15).

Intervenciones farmacológicas

Debido a que la abstinencia a la cocaína por lo común es leve, no siempre requiere el tratamiento de los síntomas de abstinencia. El principal problema en el tratamiento no es la desintoxicación, sino ayudar al paciente a resistir el impulso de reanudar el hábito compulsivo del uso de la cocaína. Los programas de rehabilitación que involucran psicoterapia individual y grupal, basados en los principios de Alcohólicos Anónimos y los tratamientos conductuales, basados en el refuerzo de las pruebas de orina libre de cocaína, dan como resultado una mejora significativa en la mayoría de los consumidores.

Los modelos animales sugieren que la mejora de la inhibición GABA érgica puede reducir el restablecimiento de la autoadministración de cocaína y un ensayo clínico controlado de topiramato mostró una reducción significativa en su consumo. El topiramato también redujo la tasa de recaídas en alcohólicos, lo que indujo estudios actuales en pacientes doblemente dependientes de la cocaína y el alcohol. El baclofeno, un agonista de $GABA_B$, se encontró en un ensayo de sitio único para reducir la recaída en adictos a la cocaína, pero no fue efectivo en un ensayo de varios sitios. En la actualidad, el modafinilo se está probando en ensayos clínicos de cocaína, metanfetamina, alcohol y otros trastornos, por abuso de sustancias. El modafinilo, un estimulante suave aprobado para el tratamiento de la narcolepsia, ha tenido varios ensayos clínicos positivos para su uso en la abstinencia a la cocaína (Morgan *et al.*, 2016). Este medicamento reduce la euforia producida por la cocaína y alivia los síntomas de abstinencia a la cocaína. Este medicamento sigue bajo investigación para este propósito.

Un enfoque novedoso para la adicción a la cocaína emplea una vacuna que produce anticuerpos que se unen a la cocaína. La cocaína, en sí misma, no es antigénica en humanos, sin embargo, un conjugado del metabolito de cocaína con la subunidad B de la toxina del cólera se ha constituido como una vacuna y causa una vigorosa respuesta inmune con la producción de anticuerpos (inmunoglobulina G) que neutraliza a la cocaína en el torrente sanguíneo. Los informes iniciales fueron prometedores, pero en un ensayo reciente la vacuna no demostró la eficacia esperada (Kosten *et al.*, 2014). Por ahora, la terapia conductual sigue siendo el tratamiento de elección, con medicamentos indicados para trastornos coexistentes específicos, como la depresión.

TABLA 24-7 Síntomas y signos de abstinencia a la cocaína

Disforia, depresión
Somnolencia, fatiga
Ansia de cocaína
Bradicardia

Anfetamina y agentes relacionados

Los efectos subjetivos similares a los de la cocaína son producidos por la *anfetamina*, la *dextroanfetamina*, la *metanfetamina*, la *fenmetrazina*, el *metilfenidato* y el *dietilpropión*. Las anfetaminas aumentan la sináptica de la DA, la NE y la 5HT, principalmente al estimular la liberación presináptica del neurotransmisor almacenado (véase capítulo 8). La metanfetamina intravenosa o fumada provoca un síndrome de abuso/dependencia similar al de la cocaína, aunque el deterioro clínico puede progresar mucho más rápido. La adicción a la metanfetamina se ha convertido en un importante problema de salud pública en Estados Unidos. Los tratamientos conductuales y médicos para la adicción a la metanfetamina son similares a los utilizados para la cocaína.

Cafeína

La cafeína, estimulante suave, es la droga psicoactiva más utilizada en el mundo. Está presente en los refrescos, el café, el té, el cacao, el chocolate y en numerosos medicamentos recetados y de venta libre.

La cafeína puede inhibir los nucleótidos cíclicos fosfodiesterasa; aumentar, levemente, la liberación de NE y DA y mejorar la actividad neuronal en numerosas áreas del cerebro. La cafeína se absorbe en el tracto digestivo, se distribuye con inmediatez por todos los tejidos y atraviesa, fácilmente, la barrera placentaria. La cafeína se metaboliza en gran parte por el CYP1A2, y alcanza una vida media biológica de ~5 h, un número que puede variar con amplitud. Por ejemplo, fumar tabaco lo reduce en ~40%; los anticonceptivos orales lo duplican; la fluvoxamina multiplica, por 10, la vida media de la cafeína. Se considera que muchos de los efectos de la cafeína se producen por medio del antagonismo competitivo en los receptores de adenosina. La adenosina es un neuromodulador (véase capítulo 14) que se asemeja en estructura a la cafeína. Los efectos sedantes leves que ocurren cuando la adenosina activa ciertos subtipos de receptores de adenosina, pueden ser antagonizados por la cafeína. Ante los efectos estimulantes de la cafeína, de inmediato se activa la tolerancia. Estudios controlados han evidenciado que se ha producido un síndrome de abstinencia leve, al interrumpir de modo brusco, la ingesta de café, a tan sólo una a dos tazas diarias. La abstinencia a la cafeína provoca sensación de fatiga y sedación. Con dosis más altas, se han reportado dolores de cabeza y náuseas durante la abstinencia; es poco común el vómito.

Canabinoides (marihuana)

La planta de cannabis se ha cultivado durante siglos por sus propiedades medicinales y psicoactivas. El humo de la combustión de la cannabis contiene muchos productos químicos, incluyendo 61 canabinoides diferentes que han sido identificados. Uno de éstos, el Δ9-THC, produce la mayoría de los efectos farmacológicos característicos de la marihuana fumada. En Estados Unidos, el uso de la marihuana sigue prohibido por ley federal, pero está aprobado en 13 estados como medicina y en ocho, para fines recreativos. Esto está conduciendo a un mayor uso de la marihuana y a un creciente número de accidentes automovilísticos relacionados con ésta. El control del uso de la marihuana y el modo de hacerlo, aún no ha sido resuelto. Además, la potencia de las diversas formas botánicas disponibles no se han estandarizado, y los peligros inherentes a la inhalación de un humo repleto de moléculas orgánicas, no se han definido para el humo de la marihuana.

Los sistemas canabinoides humanos de ligandos endógenos/receptores/señalización se describen en el capítulo 14 (véase figura 14-17). Este sistema es estimulado por el Δ9-THC exógeno. Los efectos farmacológicos del Δ9-THC varían según la dosis, la vía de administración, la expe-

riencia del usuario, la vulnerabilidad a los efectos psicoactivos y el escenario de uso. La intoxicación con marihuana produce cambios en el estado de ánimo, la percepción y la motivación, pero los efectos que se buscan, más frecuentemente, son la "euforia" y la "relajación". Los efectos varían con la dosis pero, por lo general, duran alrededor de 2 h. Mientras permanece el efecto, disminuyen las funciones cognitivas, la percepción, el tiempo de reacción, el aprendizaje y la memoria. La coordinación y el comportamiento de seguimiento pueden verse afectados por varias horas, más allá de la percepción de la euforia. La marihuana también produce cambios complejos en el comportamiento como mareo y hambre creciente. Pueden ocurrir reacciones desagradables como pánico o alucinaciones, e incluso psicosis aguda. Estas reacciones se observan, por lo común, con dosis más altas y con ingestión oral, en lugar de la marihuana fumada. Numerosos informes clínicos sugieren que el consumo de marihuana puede precipitar una recurrencia de la psicosis en personas con antecedentes de esquizofrenia. Uno de los efectos putativos más controvertidos de la marihuana es la producción de un "síndrome amotivacional". Este síndrome no es un diagnóstico oficial, pero se ha utilizado para describir a los jóvenes que abandonan las actividades sociales y muestran poco interés en la escuela, el trabajo u otra actividad dirigida a un objetivo. A nivel celular, no hay evidencia de que la marihuana dañe las células cerebrales, o produzca cambios funcionales permanentes. Existe evidencia de que el receptor canabinoide de tipo 1 (CB_1, *cannabinoid receptor type 1*), un GPCR muy abundante en el cerebro de los mamíferos, puede proporcionar señales neuroprotectoras en modelos animales, de daño estriatal (Blázquez *et al.*, 2015).

La marihuana tiene efectos medicinales, incluidas las propiedades antieméticas que alivian los efectos secundarios de la quimioterapia anticancerosa. También posee efectos relajantes musculares, propiedades anticonvulsivantes y la capacidad de reducir la presión intraocular elevada (glaucoma). Estos beneficios médicos se obtienen a costa de los efectos psicoactivos que a menudo afectan las actividades normales. El dronabinol es una formulación aprobada de Δ9-THC (véanse capítulos 14 y 50).

Tolerancia, dependencia y abstinencia

La tolerancia a la mayoría de los efectos de la marihuana puede desarrollarse muy rápido después de sólo unas pocas dosis, pero también desaparece rápidamente. Los humanos desarrollan un síndrome de abstinencia cuando reciben dosis orales regulares del agente (tabla 24-8). Sin embargo, este síndrome sólo se observa clínicamente en personas que usan marihuana a diario y luego lo detienen de forma repentina. El abuso y la adicción a la marihuana no tienen tratamientos específicos. Los usuarios intensos pueden sufrir de depresión acompañante y, por tanto, responder a medicamentos antidepresivos.

Agentes psicodélicos

Existen dos categorías principales de compuestos psicodélicos, las indolaminas y las fenetilaminas. Los alucinógenos indolamínicos incluyen el LSD, la DMT y la psilocibina. Las fenetilaminas incluyen a la mescalina, DOM, MDA y MDMA. Ambos grupos tienen una afinidad relativamente alta por los receptores $5HT_2$ (véase capítulo 13), pero difieren en su afinidad por otros subtipos de receptores 5HT. Existe una buena correlación entre la afinidad relativa de estos compuestos por los receptores $5HT_2$ y su potencia como alucinógenos. El LSD interactúa con la mayoría de los receptores cerebrales de 5HT como un agonista/agonista parcial y provoca distorsiones sensoriales (en especial, visuales) y alucinaciones a dosis tan bajas como 1 µg/kg. Las hipótesis actuales del mecanismo de acción del LSD y otros alucinógenos se centran en la disrupción mediada por el receptor $5HT_{2A}$ de la activación talámica con sobrecarga sensorial de la corteza (Nichols, 2016).

LSD

El LSD es la droga alucinógena más potente, más de 3 000 veces más fuerte que la mescalina. El LSD se vende en el mercado ilícito en variedad de formas. Un sistema contemporáneo popular implica papeles del tamaño de sellos de correos impregnados con dosis variables de LSD (50 a 300 µg o más).

Los efectos de las drogas alucinógenas son variables, incluso en el mismo individuo, en diferentes ocasiones. El LSD se absorbe rápidamente después de la administración oral, con efectos que comienzan a los 40 a 60 minutos; alcanza un máximo a las 2 a 4 horas y vuelve, de forma gradual, a la línea base durante más de 6 a 8 horas. A una dosis de 100 µg, el LSD produce distorsiones perceptivas y, algunas veces, alucinaciones, cambios de humor e incluso euforia, paranoia, o depresión, excitación intensa y, a veces, sensación de pánico. Los signos de ingestión de LSD incluyen dilatación pupilar, aumento de la presión sanguínea y el pulso, enrojecimiento, salivación, lagrimeo e hiperreflexia. Los efectos visuales son prominentes. Los colores parecen más intensos y las formas pueden aparecer alteradas. El sujeto puede centrar la atención en elementos inusuales, como el patrón de pelos en el dorso de la mano.

Un "mal viaje" puede provocar ansiedad intensa, aunque a veces puede estar marcado por depresión intensa y pensamientos suicidas. Las alteraciones visuales, por lo general, son prominentes. No se han documentado muertes tóxicas por el uso de LSD, pero se han producido accidentes mortales y suicidios durante o poco después de la intoxicación. Las reacciones psicóticas prolongadas que duran 2 días o más pueden ocurrir después de la ingestión de un alucinógeno. Los episodios esquizofrénicos pueden precipitarse en individuos susceptibles y existe evidencia de que el uso crónico de estas drogas está asociado con el desarrollo de trastornos psicóticos persistentes. Las afirmaciones sobre el potencial de las drogas psicodélicas para mejorar la psicoterapia y para tratar adicciones y otros trastornos mentales, no están respaldadas por estudios controlados, no hay una indicación totalmente aceptada para estas drogas como medicamentos.

Tolerancia, dependencia física y abstinencia. El uso frecuente y repetido de drogas psicodélicas es inusual, por tanto, la tolerancia no se observa de manera común. La tolerancia se desarrolla a los efectos conductuales del LSD después de tres o cuatro dosis diarias, pero no se ha observado síndrome de abstinencia.

Intervención farmacológica. Debido a la imprevisibilidad de los efectos de las drogas psicodélicas, cualquier uso conlleva riesgo. Los usuarios pueden requerir atención médica debido a serias consecuencias de la experiencia. La agitación extrema puede responder al diazepam (20 mg por vía oral). "Hablar" para tranquilizar también es efectivo y es la reacción de primera elección. Los medicamentos antipsicóticos (véase capítulo 16) pueden intensificar la experiencia y, por tanto, están contraindicados. Un efecto secundario en particular preocupante del LSD y de drogas similares, es la aparición ocasional de alteraciones visuales episódicas. Estas alteraciones fueron denominadas, originalmente, como "*flashbacks*" y se asemejaban a las experiencias de viajes previos, de LSD. Los *flashbacks* pertenecen a una categoría de diagnóstico oficial llamada *trastorno perceptivo persistente por alucinógenos*. Los síntomas incluyen falsas percepciones fugaces en los campos periféricos, destellos de color, pseudoalucinaciones geométricas y posimágenes positivas.

El trastorno visual parece estable en la mitad de los casos y representa una alteración del sistema visual en apariencia permanente. Los factores precipitantes incluyen estrés, fatiga, ambientes oscuros, marihuana, agentes antipsicóticos y estados de ansiedad.

MDMA ("éxtasis") y MDA

La MDMA y la MDA son feniletilaminas que tienen efectos estimulantes y psicodélicos.

Los efectos agudos dependen de la dosis e incluyen sensaciones de energía, sentido del tiempo alterado y experiencias sensoriales placenteras con una percepción mejorada. Los efectos negativos incluyen taquicardia, boca seca, apretamiento de la mandíbula y dolores musculares. En dosis más altas se han descrito alucinaciones visuales, agitación, hipertermia y ataques de pánico. Una dosis oral típica es de una o dos tabletas de 100 mg, que producen efectos que duran de 3 a 6 h, aunque la dosificación y la potencia de las muestras en la calle son variables (~100 mg de droga activa por tableta).

Fenciclidina

Inicialmente, la PCP se desarrolló como un anestésico, en la década de 1950 y más tarde se abandonó debido a una alta frecuencia de delirio posoperatorio, con alucinaciones. Se clasificó como un anestésico disociativo porque anestesiado, el paciente permanecía consciente con la mirada fija, las facies inexpresivas y los músculos rígidos. La fenciclidina se convirtió en una droga de abuso en la década de 1970, primero en forma oral y luego, en una versión ahumada que permite una mejor regulación de la dosis.

TABLA 24-8 Síndrome de abstinencia a la marihuana

Intranquilidad
Irritabilidad
Agitación leve
Insomnio
Alteración del sueño EEG
Náuseas, calambres

Principio del formulario. Tan sólo 50 µg/kg producen abstinencia emocional, pensamiento concreto y respuestas extrañas a las pruebas proyectivas. La postura catatónica también se produce y se asemeja a la de la esquizofrenia. Quienes toman dosis más altas pueden parecer reaccionar a las alucinaciones y mostrar hostilidad o comportamiento agresivo. Los efectos anestésicos aumentan con la dosis, puede haber estupor o coma con rigidez muscular, rabdomiólisis e hipertermia. Los pacientes intoxicados en la sala de urgencias pueden progresar de un comportamiento agresivo a un estado de coma, con presión arterial elevada y pupilas dilatadas y no reactivas. La PCP se une con gran afinidad a los sitios ubicados en la corteza y estructuras límbicas, que bloquean los receptores de glutamato de tipo NMDA (véanse tablas 14-2 y figuras 14-12 y 14-13). Existe evidencia de que los receptores NMDA están involucrados en la muerte neuronal isquémica, causada por altos niveles de aminoácidos excitadores; como resultado, hay interés en los análogos de la PCP que bloquean los receptores NMDA pero con menos efectos psicoactivos. Tanto la PCP como la ketamina ("especial K"), otra "droga de club", producen efectos similares, al alterar la distribución del neurotransmisor glutamato.

Intervención médica. La sobredosis debe ser tratada con soporte vital, no existe un antagonista de los efectos de la PCP y no hay una forma comprobada de potenciar la excreción, aunque se ha propuesto la acidificación de la orina. El coma por PCP puede durar de 7 a 10 días. El estado agitado o psicótico producido por la PCP puede tratarse con diazepam. El comportamiento psicótico prolongado requiere medicación antipsicótica. Debido a la actividad anticolinérgica de la PCP, se deben evitar los agentes antipsicóticos con efectos anticolinérgicos significativos, como la clorpromazina.

Bibliografía

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; **2013**.

Benowitz NL, *et al.* Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. *Clin Pharmacol Ther* **1988;***44*:23-28.

Blázquez C, *et al.* The CB_1 cannabinoid receptor signals striatal neuroprotection via a PI3K/Akt/mTORC1/BDNF pathway. *Cell Death Differ* **2015;***22*:1618–1629.

DEA. 2015 National Drug Threat Assessment Summary **2015**. Disponible en: https://www.dea.gov/docs/2015%20NDTA%20 Report.pdf. Cosultado 2016, julio 13.

Dowell D, *et al.* CDC guideline for prescribing opioids for chronic pain—United-States 2016. *MMWR Recomm Rep* **2016**;*65*(No. RR-1):1-49. doi: http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6501e1. Consultado 2016, julio 13.

FDA. What is the scope of cocaine use in the United States? **2016**. Disponible en: https://www.drugabuse.gov/publications/research-reports/cocaine/what-scope-cocaine-use-in-united-states. Consultado 2016, julio 12.

Kosten TR, *et al.* Vaccine for cocaine dependence: a randomized double-blind placebo-controlled efficacy trial. *Drug Alcohol Depend* **2014;** *140*:42-47.

Lee JD, *et al.* Extended-release naltrexone to prevent opioid relapse in criminal justice offenders. *N Engl J Med* **2016;***374*:1232-1242.

Manchikanti L, *et al.* Zohydro™ approval by Food and Drug Administration: controversial or frightening? A health policy review. *Pain Physician* **2014;***17*:E437-E450.

McLellan AT, *et al.* Drug dependence, a chronic medical illness: Implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA* **2000;***13*:1689-1695.

Morgan PT, *et al.* Modafinil and sleep architecture in an inpatient-outpatient treatment study of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* **2016;***160*:49-56.

Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* **2016;***68*:264-355.

Pettinati HM, *et al.* The status of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *J Clin Psychopharmacol* **2006;***26*:610-625.

Rudd RA, *et al.* Increases in drug and opioid overdose deaths—United States, 2000–2014. *Am J Transplant* **2016;***16*:1323-1327.

Schindler CW, Goldberg SR. Accelerating cocaine metabolism as an approach to the treatment of cocaine abuse and toxicity. *Future Med Chem* **2012**;*4*:163-175.

Srivastava ED, *et al.* Sensitivity and tolerance to nicotine in smokers and nonsmokers. *Psychopharmacology* **1991;***105*:63-68.

Wilhelmsen KC, *et al.* The search for genes related to a low-level response to alcohol determined by alcohol challenges. *Alcohol Clin Exp Res* **2003**;*27*:1041-1047.

Williams KE, *et al.* A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin* **2007**; *23*:793-801.

Sección III

Modulación de la función pulmonar, renal y cardiovascular

Capítulo 25. Fármacos que afectan la función excretora renal / 445
Capítulo 26. Renina y angiotensina / 471
Capítulo 27. Tratamiento de la cardiopatía isquémica / 489
Capítulo 28. Tratamiento de la hipertensión / 507
Capítulo 29. Terapia de insuficiencia cardiaca / 527
Capítulo 30. Fármacos antiarrítmicos / 547
Capítulo 31. Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar / 573
Capítulo 32. Coagulación sanguínea y anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios / 585
Capítulo 33. Terapia medicamentosa para las dislipidemias / 605

Capítulo 25

Fármacos que afectan la función excretora renal

Edwin K. Jackson

PARTE I: FISIOLOGÍA RENAL Y ACCIÓN DE FÁRMACOS DIURÉTICOS

- Anatomía y fisiología renal
- Principios de la acción diurética
- Inhibidores de la anhidrasa carbónica
- Diuréticos osmóticos
- Inhibidores del simporte de Na^+ -K^+ -$2Cl^-$: diuréticos de asa, diuréticos de límite alto
- Inhibidores del simporte de Na^+ -Cl^-: diuréticos tipo tiazida o semejantes a la tiazida
- Inhibidores de los canales epiteliales renales de Na^+: diuréticos ahorradores de K^+
- Antagonistas de los receptores mineralocorticoides: antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de K^+
- Inhibidores del canal de catión inespecífico: péptidos natriuréticos
- Antagonistas del receptor de adenosina
- Uso clínico de diuréticos

PARTE II: HOMEOSTASIS DEL AGUA Y EL SISTEMA DE VASOPRESINA

- Fisiología de la vasopresina
- Agonistas del receptor de vasopresina
- Enfermedades que afectan el sistema de vasopresina
- Uso clínico de los agonistas de la vasopresina
- Uso clínico de antagonistas de la vasopresina

El riñón filtra el volumen de líquido extracelular a través de los glomérulos renales un promedio de 12 veces al día, y las nefronas renales regulan con precisión el volumen de líquido del cuerpo y su contenido de electrolitos mediante procesos de secreción y reabsorción. Los estados de enfermedad como hipertensión, insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal, síndrome nefrótico y cirrosis pueden alterar este equilibrio. Los diuréticos aumentan la tasa de flujo de orina y la excreción de Na^+ y se usan para ajustar el volumen o la composición de los fluidos corporales en estos trastornos. La regulación precisa de la osmolalidad de los fluidos corporales también es esencial. Está controlada por un mecanismo homeostático afinado que funciona ajustando tanto la tasa de ingesta de agua como la tasa de excreción de agua libre de soluto por los riñones, es decir, el equilibrio hídrico. Las anomalías en este sistema homeostático pueden ser el resultado de enfermedades genéticas, enfermedades adquiridas o medicamentos, y pueden causar desviaciones graves y potencialmente mortales en la osmolalidad del plasma.

La *parte I* de este capítulo describe primero la fisiología renal, luego introduce a los diuréticos en cuanto al mecanismo y el sitio de acción, los efectos sobre la composición urinaria y los efectos sobre la hemodinámica renal, y luego integra la farmacología diurética con una discusión sobre los mecanismos de formación del edema y el papel de los diuréticos en la medicina clínica. Las aplicaciones terapéuticas específicas de los diuréticos se presentan en los capítulos 28 (hipertensión) y 29 (insuficiencia cardiaca). La *parte II* de este capítulo describe el sistema de vasopresina que regula la homeostasis del agua y la osmolalidad del plasma y los factores que perturban esos mecanismos, y examina los enfoques farmacológicos para tratar los trastornos del equilibrio hídrico.

Parte I: Fisiología renal y acción de fármacos diuréticos

Anatomía y fisiología renal

La unidad básica de formación de orina del riñón es la nefrona. La parte inicial de la nefrona, el corpúsculo renal (*de Malpighi*), consiste en una cápsula (cápsula de Bowman) y un penacho de capilares (el glomérulo) que residen dentro de la cápsula. El glomérulo recibe sangre de una arteriola aferente y la sangre sale del glomérulo a través de una arteriola eferente. El ultrafiltrado producido por el glomérulo se acumula en el espacio entre el glomérulo y la cápsula (espacio de Bowman) y entra en una porción tubular larga de la nefrona, donde el ultrafiltrado se reabsorbe y acondiciona. Cada riñón humano está compuesto de alrededor de 1 millón de nefronas. La figura 25-1 ilustra las subdivisiones de la nefrona.

Filtración glomerular

En los capilares glomerulares, una porción de agua plasmática es forzada a través de un filtro que tiene tres componentes básicos: las células endoteliales capilares fenestradas, una membrana basal que se encuentra justo debajo de las células endoteliales y los diafragmas cortados por filtración formados por células epiteliales que cubren la membrana basal en su lado del espacio urinario. Los solutos de pequeño tamaño fluyen con agua filtrada (arrastre del solvente) en el espacio de Bowman, mientras que los elementos formados y las macromoléculas son retenidos por la barrera de filtración.

Generalidades sobre la función de la nefrona

El riñón filtra grandes cantidades de plasma, reabsorbe sustancias que el cuerpo debe conservar y deja o secreta sustancias que deben ser eliminadas. La arquitectura cambiante y la diferenciación celular a lo largo de una nefrona son cruciales para estas funciones (véase figura 25-1). Los dos riñones juntos en los humanos producen aproximadamente 120 mL de ultrafiltrado/min, pero sólo 1 mL de orina/min; más del 99% del ultrafiltrado glomerular se reabsorbe a un costo de energía asombroso. Los riñones consumen 7% de la ingesta total de O_2 en el cuerpo, a pesar de que sólo comprenden 0.5% del peso corporal.

El túbulo proximal es contiguo a la cápsula de Bowman y toma un camino tortuoso hasta que finalmente forma una porción recta que se sumerge en la médula renal. Normalmente, alrededor del 65% del Na^+ filtrado se reabsorbe en el túbulo proximal, y debido a que esta parte del túbulo es altamente permeable en agua, la reabsorción es esencialmente isotónica. Entre las bandas externas e internas de la médula externa, el túbulo cambia abruptamente la morfología para convertirse en la DTL, que penetra la médula interna, hace una curva cerrada y luego forma la ATL. En la unión entre la médula interna y externa, el túbulo cambia una vez más la morfología y se convierte en la TAL. Juntos, los segmentos del túbulo recto proximal, DTL, ATL y TAL se conocen como el *asa de Henle*.

La DTL es altamente permeable en agua, sin embargo, sus permeabilidades al NaCl y la urea son bajas. Por el contrario, la ATL es permeable al NaCl y la urea, pero es impermeable al agua. La TAL reabsorbe activamente el NaCl, pero es impermeable al agua y a la urea. Aproximadamente, 25% del Na^+ filtrado se reabsorbe en el asa de Henle, principalmente en la TAL, que tiene una gran capacidad de reabsorción. La TAL pasa entre las arteriolas aferentes y eferentes y establece contacto con la arteriola aferente mediante un grupo de células epiteliales columnares especializadas conocidas como *mácula densa*. La mácula densa está ubicada estratégicamente para detectar las concentraciones de NaCl que salen del asa de Henle. Si la concentración de NaCl es demasiado alta, la mácula densa envía una señal química (tal vez adenosina o ATP) a la arteriola aferente de la misma nefrona, causando su constricción, lo que reduce la GFR. Este mecanismo homeostático, conocido como *TGF*, protege al organismo de la pérdida de sal y volumen. La mácula densa también regula la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares adyacentes en la pared de la arteriola aferente.

Abreviaturas

AA: (*arachidonic acid*) Ácido araquidónico
ACTH: [*corticotropin (previously adrenocorticotropic hormone)*] Corticotropina (anteriormente hormona adrenocorticotrópica)
ADH: (*antidiuretic hormone*) Hormona antidiurética
AIP: (*aldosterone-induced protein*) Proteína inducida por aldosterona
Aldo: (*aldosterone*) Aldosterona
Ang: (*angiotensin*) Angiotensina
ANP: (*atrial natriuretic peptide*) Péptido natriurético auricular
ATL: (*ascending thin limb*) Porción delgada ascendente
AVP: (*arginine vasopressin*) Arginina vasopresina
BL: (*basolateral membrane*) Membrana basolateral
BNP: (*brain natriuretic peptide*) Péptido natriurético cerebral
CA: (*carbonic anhydrase*) Anhidrasa carbónica
cGMP: (*cyclic guanosine monophosphate*) Monofosfato de guanosina cíclica
CHF: (*congestive heart failure*) Insuficiencia cardiaca congestiva
CNGC: (*cyclic nucleotide-gated cation channel*) Canal de cationes regulado por nucleótido cíclico
CNP: (*C-type natriuretic peptide*) Péptido natriurético de tipo C
CNT: (*connecting tubule*) Túbulo de conexión
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
DAG: (*diacylglycerol*) Diacilglicerol
DCT: (*distal convoluted tubule*) Túbulo contorneado distal
DDAVP: [*1-deamino-8-d-AVP (desmopressin)*]1-deamino-8-D-AVP (desmopresina)
DI: (*diabetes insipidus*) Diabetes insípida
DTL: (*descending thin limb*) Porción delgada descendente
ECFV: (*extracellular fluid volume*) Volumen de líquido extracelular
ENaC: (*epithelial Na+ channel*) Canal epitelial de Na^+
ENCC1 o TSC: (*the absorptive Na^+-Cl− symporter*) Simportador absorbente Na^+-Cl^-
ENCC2, NKCC2 o BSC1: (*the absorptive Na^+-K^+-2Cl^-*) Na^+-K^+-2Cl^- absorbente
ENCC3, NKCC1 o BSC2: (*the secretory symporter*) Simportador secretor
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
FF: (*filtration fraction*) Fracción de filtración
GFR: (*glomerular filtration rate*) Tasa de filtración glomerular
GPCR: (*G protein–coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
GTP: (*guanosine triphosphate*) Trifosfato de guanosina
HCTZ: (*hydrochlorothiazide*) Hidroclorotiazida
HDL: (*high-density lipoprotein*) Lipoproteína de alta densidad
HSD: (*11-β-hydroxysteroid dehydrogenase*) 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
IMCD: (*inner medullary collecting duct*) Conducto colector medular interno
IP_3: (*inositol trisphosphate*) Trifosfato de inositol
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
LM: (*luminal membrane*) Membrana luminal
LOX: (*lipoxygenase*) Lipooxigenasa
LT: (*leukotriene*) Leucotrieno
MR: (*mineralocorticoid receptor*) Receptor mineralocorticoide
MRA: (*mineralocorticoid receptor antagonist*) Antagonista del receptor mineralocorticoide
mRNA: (*messenger RNA*) RNA mensajero
NP: (*natriuretic peptide*) Péptido natriurético
NPA: (*asparagine-proline-alanine*) Asparagina-prolina-alanina
NPR_: [*natriuretic peptide receptor _ (e.g., NPRA, B, or C)*] Receptor de péptido natriurético _ (p. ej., NPRA, B o C)
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
OAT: (*organic anion transporter*) Transportador de anión orgánico
PA: (*phosphatidic acid*) Ácido fosfatídico
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PK_: [*protein kinase _ (e.g. PKA, PKB, PKG)*] Proteína cinasa (p. ej., PKA, PKB, PKG)
PL_: [*phospholipase _ (e.g., PLC, PLD)*] Fosfolipasa (p. ej., PLC, PLD)
PTH: (*parathyroid hormone*) Hormona paratiroidea
PVN: (*paraventricular nucleus*) Núcleo paraventricular
RAAS: (*renin-angiotensin-aldosterone system*) Sistema renina-angiotensina-aldosterona
RAS: (*renin-angiotensin system*) Sistema renina-angiotensina
RBF: (*renal blood flow*) Flujo sanguíneo renal
SGK-1: (*serum and glucocorticoid-stimulated kinase 1*) Cinasa estimulada por suero y glucocorticoides 1
SIADH: (*syndrome of inappropriate secretion of ADH*) Síndrome de secreción inapropiada de ADH
SNS: (*sympathetic nervous system*) Sistema nervioso simpático
SON: (*supraoptic nucleus*) Núcleo supraóptico
TAL: (*thick ascending limb*) Porción ascendente gruesa
TGF: (*tubuloglomerular feedback*) Retroalimentación tubuloglomerular
TX: (*thromboxane*) Tromboxano
VP: (*vasopressin*) Vasopresina
VRUT: (*vasopressin-regulated urea transporter*) Transportador de urea regulado por vasopresina
vWD: (*von Willebrand disease*) Enfermedad de Von Willebrand
WCV: (*water channel-containing vesicle*) Vesícula que contiene canales de agua

Aproximadamente 0.2 mm más allá de la mácula densa, el túbulo cambia la morfología una vez más para convertirse en el DCT. Al igual que la TAL, la DCT transporta activamente NaCl y es impermeable al agua. Debido a que estas características confieren la capacidad de producir orina diluida, la TAL y la DCT se denominan colectivamente *segmento de dilución de la nefrona*, y el líquido tubular en el DCT es hipotónico independientemente del estado de hidratación. Sin embargo, a diferencia de la TAL, el DCT no contribuye a la hipertonicidad inducida por contracorriente del intersticio medular (descrito en el material que sigue).

El sistema del conducto colector (segmentos 10 a 14 en la figura 25-1) es un área de control fino de la composición y el volumen del ultrafiltrado. Es aquí donde se realizan los ajustes finales en la composición electrolítica, un proceso modulado por el esteroide suprarrenal *aldosterona*. La vasopresina (también llamada ADH) también modula la permeabilidad al agua de esta parte de la nefrona. Las porciones más distales del conducto colector pasan a través de la médula renal, donde el líquido intersticial es marcadamente hipertónico. En ausencia de ADH, el sistema de conductos colectores es impermeable al agua y la orina diluida se excreta. En presencia de ADH, el sistema de conductos colectores es permeable al agua y el agua se reabsorbe. El movimiento de agua fuera del túbulo es impulsado por el fuerte gradiente de concentración que existe entre el líquido tubular y el intersticio medular.

La hipertonicidad del intersticio medular desempeña un papel vital en la capacidad de los mamíferos y las aves para concentrar la orina, lo que se logra mediante una combinación de la topografía única del asa de Henle y las permeabilidades especializadas de los subsegmentos del asa. La "hipótesis del multiplicador pasivo en contracorriente" propone que el transporte activo en la TAL concentra el NaCl en el intersticio de la médula externa. Debido a que este segmento de la nefrona es impermeable al agua, el transporte activo en la porción ascendente diluye el fluido tubular. A medida que el fluido diluido pasa al sistema del conducto colector, se extrae el agua si, y sólo si, está presente la ADH. Debido a que los conductos colectores medulares corticales y externos tienen baja permeabilidad a la urea, la urea se concentra en el líquido tubular. El IMCD, sin embargo, es permeable a la urea, por lo que la urea se difunde hacia el interior de la médula, donde queda atrapada por intercambio de contracorriente en los vasos rectos (capilares medulares que corren paralelos al asa de Henle). Debido a que la DTL es impermeable a la sal y la urea, la alta concentración de urea en la médula interna extrae agua de la DTL y concentra el NaCl en el líquido tubular de la DTL. A medida que el fluido tubular entra en la ATL, el NaCl se difunde fuera de la ATL permeable a la sal, contribuyendo así a la hipertonicidad del intersticio medular.

Mecanismo general del transporte epitelial renal

Existen múltiples mecanismos por los cuales los solutos pueden cruzar las membranas celulares (véase figura 5-4). Los tipos de transporte logrados en un segmento de nefrona dependen principalmente de qué transportadores están presentes y si están insertados en la membrana luminal o basolateral. La figura 25-2 presenta un modelo general de transporte tubular renal que se resume de la siguiente manera:

1. Na^+, K^+-ATPasa (bomba de sodio) en la membrana basolateral transporta Na^+ a los espacios intercelulares e intersticiales y K^+ a la célula, estableciendo un gradiente electroquímico para Na^+ a través de la membrana celular dirigida hacia adentro.
2. El Na^+ puede difundir este gradiente de Na^+ a través de la membrana luminal por los canales del Na^+ y mediante simportadores de membrana que utilizan la energía almacenada en el gradiente de Na^+ para transportar solutos desde el lumen tubular a la célula (p. ej., Na^+-glucosa, Na^+-$H_2PO^-_4$, y Na^+-aminoácido) y antiportadores (p. ej., Na^+-H^+)

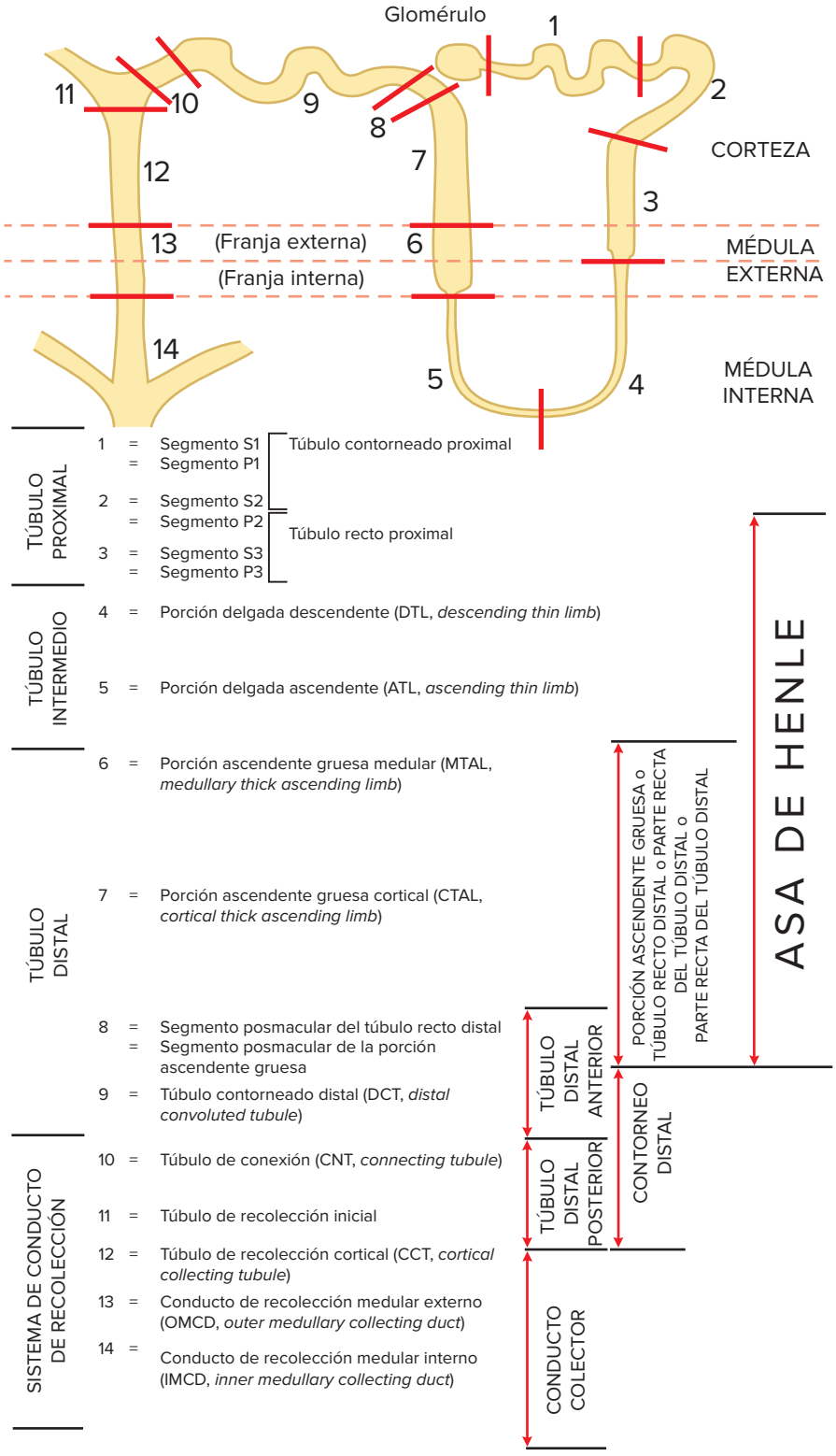


Figura 25-1 *Anatomía y nomenclatura de la nefrona.*

que mueven los solutos al lumen a medida que el Na^+ se desplaza hacia abajo por su gradiente y hacia la célula.

3. El Na^+ sale de la membrana basolateral en espacios intercelulares e intersticiales a través de la bomba de Na^+.
4. La acción de los simbolizadores ligados a Na^+ en la membrana luminal hace que la concentración de sustratos para estos simportadores aumente en la célula epitelial. Estos gradientes sustrato/soluto permiten entonces una difusión simple o un transporte mediado (p. ej., simportadores, antiportadores, uniportadores y canales) de solutos en los espacios intercelulares e intersticiales.
5. La acumulación de Na^+ y otros solutos en el espacio intercelular crea una pequeña diferencia de presión osmótica a través de la célula epitelial. En el epitelio permeable al agua, el agua se mueve hacia los espacios intercelulares impulsados por el diferencial de presión osmótica. El agua se mueve a través de los poros acuosos en las membranas celulares luminal y basolateral, así como a través de uniones estrechas (vía

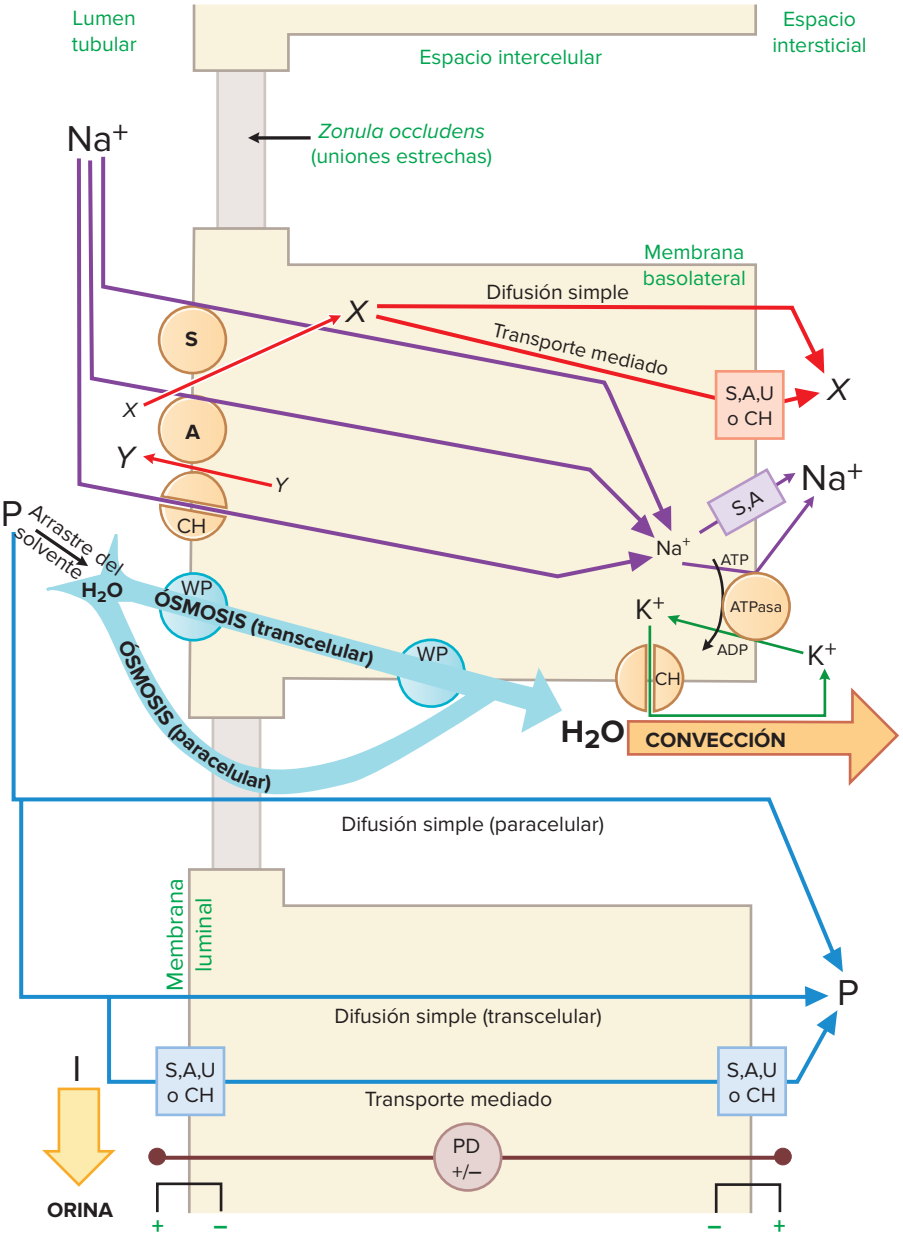


Figura 25-2 ***Mecanismo genérico del transporte de células epiteliales renales (ver texto para más detalles).*** A: antiportador; ATPasa, Na^+, K^+: ATPasa (bomba de sodio); CH: canal iónico; I: solutos impermeables a la membrana; P: solutos permeables a la membrana; PD: diferencia de potencial a través de la membrana o célula indicada; S: simportador; U: uniportador; WP: poro de agua; *X* e *Y*: solutos transportados.

paracelular). El flujo abundante de agua transporta algunos solutos al espacio intercelular mediante la resistencia del solvente.

6. El movimiento de agua en el espacio intercelular concentra otros solutos en el fluido tubular, lo que da como resultado un gradiente electroquímico para estas sustancias a través del epitelio. Los solutos permeables a la membrana luego se mueven hacia abajo por sus gradientes electroquímicos hacia el espacio intercelular tanto por las vías transcelulares (p. ej., difusión simple, simportadores, antiportadores, uniportadores y canales) como paracelulares. Los solutos impermeables a la membrana permanecen en el lumen tubular y se excretan en la orina con una cantidad obligatoria de agua.
7. A medida que el agua y los solutos se acumulan en el espacio intercelular, la presión hidrostática aumenta, proporcionando así una fuerza motriz para el flujo abundante de agua. El flujo de agua a granel transporta el soluto del espacio intercelular al espacio intersticial y, finalmente, a los capilares peritubulares.

Ácido orgánico y secreción de base orgánica

El riñón es un órgano importante involucrado en la eliminación de sustancias químicas orgánicas del cuerpo. Las moléculas orgánicas pueden ingresar a los túbulos renales mediante filtración glomerular o tal vez secretarse activamente y de manera directa en los túbulos. El túbulo proximal tiene un sistema de transporte altamente eficiente para ácidos orgánicos y un sistema de transporte igualmente eficiente pero separado para bases orgánicas. Los modelos actuales para estos sistemas de secreción se ilustran en la figura 25-3. Ambos sistemas funcionan con la bomba de sodio en la membrana basolateral, implican un transporte activo secundario y terciario y utilizan un paso de difusión facilitado. Hay muchos transportadores de ácidos orgánicos y bases orgánicas (véase capítulo 5). Una familia de OAT vincula el transporte de aniones orgánicos con dicarboxilatos (figura 25-3A).

Manejo renal de aniones y cationes específicos

La reabsorción de Cl^- generalmente sigue a la reabsorción de Na^+. En segmentos del túbulo con uniones estrechas de baja resistencia (es decir, epitelio "con fugas"), como el túbulo proximal y la TAL, el movimiento de Cl^- puede ocurrir de forma paracelular. El Cl^- cruza la membrana luminal por antiporte con formatos y oxalatos (túbulo proximal), simporte con Na^+/K^+ (TAL), simporte con Na^+ (DCT) y antiporte con HCO_3^- (sistema de conductos colectores). El Cl^- cruza la membrana basolateral a través del simporte con K^+ (túbulo proximal y TAL), antiporte con Na^+/HCO_3^- (tú-

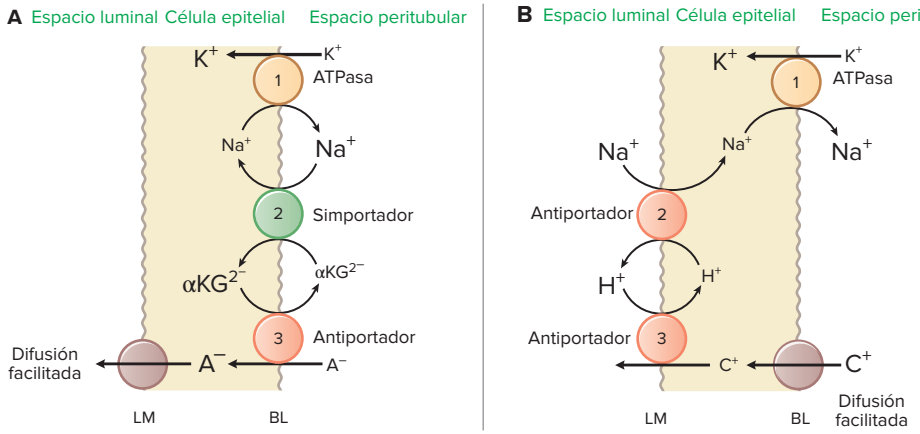


Figura 25-3 *Mecanismos de la secreción de ácido orgánico* **(A)** *y de la base orgánica* **(B)** *en el túbulo proximal.* Los números 1, 2 y 3 se refieren al transporte activo primario, secundario y terciario, respectivamente. A^-: ácido orgánico (anión); C^+: base orgánica (catión); αKG^{2-}: α-cetoglutarato pero también otros dicarboxilatos. BL y LM indican membranas basolateral y luminal, respectivamente.

bulo proximal) y canales del Cl^- (TAL, DCT, sistema de conductos colectores).

Del K^+ filtrado, 80 a 90% se reabsorbe en el túbulo proximal (difusión y arrastre del solvente) y TAL (difusión), en gran parte a través de la vía paracelular. El DCT y el sistema de conductos colectores secretan cantidades variables de K^+ mediante una ruta mediada por un canal. La modulación de la tasa de secreción de K^+ en el sistema del conducto colector, particularmente por aldosterona, permite que la excreción urinaria de K^+ se combine con la ingesta dietética. La diferencia de potencial transepitelial V_T, el lumen positivo en la TAL y el lumen negativo en el sistema del conducto colector, impulsa la reabsorción y la secreción de K^+, respectivamente.

La mayor parte del Ca^{2+} filtrado (~70%) es reabsorbido por el túbulo proximal por difusión pasiva a través de una ruta paracelular. Otro 25% de Ca^{2+} filtrado es reabsorbido por la TAL en parte por una ruta paracelular impulsada por la V_T lumen-positiva y en parte por la reabsorción transcelular activa de Ca^{2+} modulada por la PTH (véase capítulo 43). La mayor parte del Ca^{2+} restante se reabsorbe en el DCT mediante una ruta transcelular. La vía transcelular en la TAL y el DCT implica influjo pasivo de Ca^{2+} a través de la membrana luminal por los canales del Ca^{2+} (TRPV5, **canal de catión con potencial receptor transitorio V5**), seguido de extrusión de Ca^{2+} a través de la membrana basolateral por Ca^{2+}-ATPasa. Además, en DCT y CNT, el Ca^{2+} cruza la membrana basolateral mediante un intercambiador Na^+-Ca^{2+} (antiporter). El P_i es reabsorbido en gran medida (80% de la carga filtrada) por el túbulo proximal. El simporter Na^+-P_i usa la energía libre del gradiente electroquímico Na^+ para transportar P_i a la célula. El simporter Na^+-P_i está inhibido por PTH.

Los túbulos renales reabsorben HCO_3^- y secretan protones (acidificación tubular), participando así en el equilibrio ácido-base. Estos procesos se describen en la sección sobre inhibidores de la anhidrasa carbónica.

Principios de la acción diurética

Los diuréticos son fármacos que aumentan la tasa de flujo de orina; los diuréticos clínicamente útiles también aumentan la tasa de excreción de Na^+ (natriuresis) y de un anión acompañante, generalmente Cl^-. La mayoría de las aplicaciones clínicas de los diuréticos están dirigidas a reducir el volumen de líquido extracelular al disminuir el contenido de NaCl en todo el cuerpo.

Aunque la administración continua de diuréticos causa un déficit neto sostenido en el Na^+ corporal total, el curso temporal de la natriuresis es finito porque los mecanismos compensatorios renales hacen que la excreción de Na^+ esté en línea con la ingesta de Na^+, un fenómeno conocido como *frenado diurético*. Estos mecanismos compensatorios incluyen la activación del sistema nervioso simpático, la activación del eje renina-angiotensina-aldosterona, la disminución de la presión arterial (que reduce la presión de la natriuresis), la hiperplasia renal de las células epiteliales, el aumento de la expresión del transportador epitelial renal y quizás alteraciones en hormonas natriuréticas como ANP. Los efectos netos sobre el volumen extracelular y el peso corporal se muestran en la figura 25-4.

Los diuréticos pueden modificar la conducción renal de otros cationes (p. ej., K^+, H^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}), aniones (p. ej., Cl^-, HCO_3^- y $H_2PO_4^-$) y ácido úrico. Además, los diuréticos pueden alterar la hemodinámica renal indirectamente. La tabla 25-1 compara los efectos generales de las principales clases de diuréticos.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Hay tres inhibidores de la anhidrasa carbónica administrados por vía oral: *acetazolamida, diclorfenamida y metazolamida* (tabla 25-2).

Mecanismo y sitio de acción

Las células epiteliales tubulares proximales están abundantemente dotadas con la metaloenzima de zinc anhidrasa carbónica, que se encuentra en las membranas luminal y basolateral (anhidrasa carbónica tipo IV), así como en el citoplasma (anhidrasa carbónica tipo II) (figura 25- 5). La anhidrasa carbónica desempeña un papel en la reabsorción de $NaHCO_3$ y la secreción de ácido.

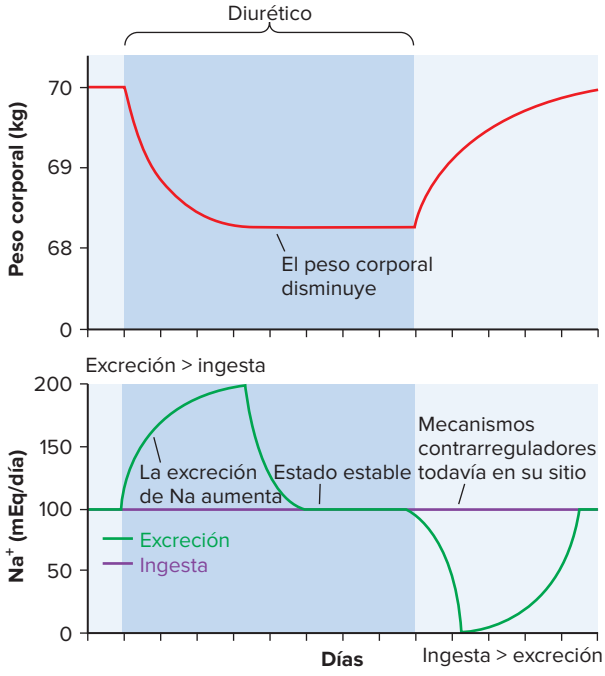


Figura 25-4 *Cambios en el volumen y el peso del líquido extracelular con terapia diurética.* El periodo de administración de diuréticos se muestra en el área sombreada junto con sus efectos sobre el peso corporal en la parte superior de la figura y la excreción de Na^{2+} en la mitad inferior de la figura. Inicialmente, cuando la excreción de Na^{2+} excede la ingesta, el peso corporal y el ECFV disminuyen. Posteriormente, se logra un nuevo estado estable en el que la ingesta y la excreción de Na^+ son iguales, pero con un ECFV y un peso corporal más bajos. Esto es el resultado de la activación de RAAS y SNS, "el fenómeno de frenado". Cuando se interrumpe el diurético, el peso corporal y el ECFV aumentan durante un periodo en el que la ingesta de Na^{2+} excede la excreción. Luego se alcanza un nuevo estado estable a medida que disminuye la estimulación de RAAS y SNS.

TABLA 25-1 Efectos hemodinámicos excretores y renales de los diuréticos[a]

MECANISMO DIURÉTICO (PRINCIPAL SITIO DE ACCIÓN)	CATIONES					ANIONES			ÁCIDO ÚRICO		HEMODINÁMICA RENAL			
	Na^+	K^+	H^+[b]	Ca^{2+}	Mg^{2+}	Cl^-	HCO_3^-	$H_2PO_4^-$	*AGUDO*	*CRÓNICO*	RBF	GFR	FF	TGF
Inhibidores de CA (túbulo proximal)	+	++	–	NC	V	(+)	++	++	I	–	–	–	NC	+
Diuréticos osmóticos (ciclo de Henle)	++	+	I	+	++	+	+	+	+	I	+	NC	–	I
Inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (porción ascendente gruesa)	++	++	+	++	++	++	+[c]	+[c]	+	–	V(+)	NC	V(–)	–
Inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- (túbulo contorneado distal)	+	++	+	V(–)	V(+)	+	+[c]	+[c]	+	–	NC	V(–)	V(–)	NC
Inhibidores de canales del Na^+ epiteliales renales (túbulo distal posterior, conducto colector)	+	–	–	–	–	+	(+)	NC	I	–	NC	NC	NC	NC
Antagonistas de receptores mineralocorticoides (túbulo distal posterior, conducto colector)	+	–	–	I	–	+	(+)	I	I	–	NC	NC	NC	NC

[a] Excepto por el ácido úrico, los cambios son por los efectos agudos de los diuréticos en ausencia de un agotamiento de volumen significativo, lo que desencadenaría ajustes fisiológicos complejos.
[b] H^+ incluye ácido concentrado y NH_4^+.
[c] En general, estos efectos están restringidos a aquellos agentes individuales que inhiben la anhidrasa carbónica. Sin embargo, hay excepciones notables en las que los inhibidores de simporte aumentan el bicarbonato y el fosfato (p. ej., metolazona, bumetanida). ++, +, (+), –, NC, V, V(+), V(–) e I indican un marcado aumento, aumento leve a moderado, aumento ligero, disminución, sin cambios, efecto variable, aumento variable, disminución variable e información insuficiente, respectivamente. Para cationes y aniones, los efectos indicados se refieren a cambios absolutos en la excreción fraccional.

TABLA 25-2 Inhibidores de la anhidrasa carbónica

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{1/2}$ (horas)	RUTA DE ELIMINACIÓN
Acetazolamida	1	~100%	6-9	R
Diclorfenamida	30	ID	ID	ID
Metazolamida	>1; <10	~100%	~14	~25% R, ~75% M

ID: datos insuficientes; M: metabolismo; R: excreción renal del fármaco intacto.

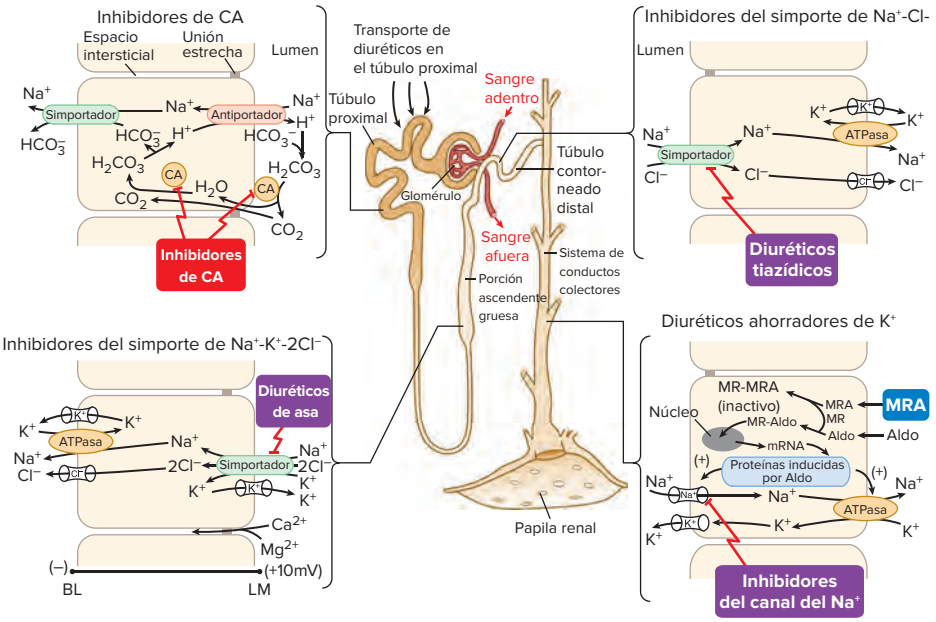


Figura 25-5 *Sitios y mecanismos de acción de diuréticos.* Tres características importantes son dignas de mención: 1. El transporte de soluto a través de las células epiteliales en todos los segmentos de la nefrona implica proteínas altamente especializadas que, en su mayor parte, son proteínas integrales de las membranas basal y apical. 2. Los diuréticos dirigen y bloquean la acción de las proteínas epiteliales involucradas en el transporte de solutos. 3. El sitio y el mecanismo de acción de una clase dada de diuréticos están determinados por la proteína específica inhibida por el diurético.

En el túbulo proximal, la energía libre en el gradiente de Na^+ establecido por la bomba basolateral de Na^+ es utilizada por un antiportador Na^+-H^+ (intercambiador Na^+-H^+ de tipo 3) en la membrana luminal para transportar H^+ al lumen tubular a cambio de Na^+. En el lumen, el H^+ reacciona con $H_2CO_3^-$ filtrado para formar H_2CO_3, que se descompone rápidamente en CO_2 y agua en presencia de anhidrasa carbónica en el borde en cepillo. La anhidrasa carbónica acelera reversiblemente esta reacción varias miles de veces. El CO_2 es lipofílico y se difunde rápidamente a través de la membrana luminal hacia la célula epitelial, donde reacciona con el agua para formar H_2CO_3, una reacción catalizada por anhidrasa carbónica citoplásmica. La operación continua del antiportador Na^+-H^+ mantiene una baja concentración de protones en la célula, por lo que H_2CO_3 se ioniza espontáneamente para formar H^+ y HCO_3^-, creando un gradiente electroquímico para HCO_3^- a través de la membrana basolateral. El gradiente electroquímico para HCO_3^- es utilizado por un simportador Na+-HCO_3^- (también conocido como cotransportador Na^+-HCO_3^-) en la membrana basolateral para transportar $NaHCO_3$ al espacio intersticial. El efecto neto de este proceso es el transporte de $NaHCO_3$ desde el lumen tubular al espacio intersticial, seguido del movimiento del agua (reabsorción isotónica). La eliminación de agua concentra Cl^- en el lumen tubular y, en consecuencia, el Cl^- difunde su gradiente de concentración en el intersticio por la vía paracelular.

Los inhibidores de la anhidrasa carbónica inhiben eficazmente las formas citoplásmicas y unidas a la membrana de la anhidrasa carbónica, y pueden causar la abolición casi completa de la reabsorción de $NaHCO_3$ en el túbulo proximal. Sin embargo, debido al gran exceso de actividad de la anhidrasa carbónica en los túbulos proximales, una gran fracción de la actividad de la enzima debe inhibirse antes de que se observe un efecto sobre la excreción de electrolitos. Aunque el túbulo proximal es el principal sitio de acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, ésta se encuentra involucrada también en la secreción de ácido concentrado en el sistema del conducto colector, que es un sitio secundario de acción para esta clase de fármacos.

Efectos sobre la excreción urinaria

La inhibición de la anhidrasa carbónica se asocia con un rápido aumento en la excreción urinaria de HCO_3^- hasta aproximadamente 35% de la carga filtrada. Esto, junto con la inhibición del ácido concentrado y la secreción de NH_4^+ en el sistema del conducto colector, da como resultado un aumento en el pH urinario a aproximadamente 8 y un desarrollo de la acidosis metabólica. Sin embargo, incluso con un alto grado de inhibición de anhidrasa carbónica, 65% de HCO_3^- se rescata de la excreción. El asa de Henle tiene una gran capacidad de reabsorción y captura la mayor parte del Cl^- y una parte del Na^+. Por tanto, sólo se produce un pequeño aumento en la excreción de Cl^-, el HCO_3^- es el anión principal excretado junto con los cationes Na^+ y K^+. La excreción fraccional de Na^+ puede ser de hasta 5%, y la excreción fraccional de K^+ puede ser de hasta 70%. El aumento de la excreción de K^+ se deriva en parte de un mayor suministro de Na^+ a la nefrona distal, como se describe en la sección sobre inhibidores de los canales del Na^+. Los efectos de los inhibidores de anhidrasa carbónica sobre la excreción renal son autolimitados, probablemente porque la acidosis metabólica resultante disminuye la carga filtrada de HCO_3^- hasta el punto de que la reacción no catalizada entre CO_2 y agua es suficiente para lograr la reabsorción de HCO_3^-.

Efectos en la hemodinámica renal

Al inhibir la reabsorción proximal, los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan la administración de solutos a la mácula densa. Esto desencadena la TGF, que aumenta la resistencia arteriolar aferente y reduce RBF y GFR.

Otras acciones

Estos agentes tienen sitios de acción extrarrenales. La anhidrasa carbónica en el proceso ciliar del ojo media la formación de HCO_3^- en el humor acuoso. La inhibición de la anhidrasa carbónica disminuye la velocidad de formación del humor acuoso y consecuentemente reduce la presión intraocular. La acetazolamida causa frecuentemente parestesias y somnolencia, lo que sugiere una acción de los inhibidores de la anhidrasa carbónica en el CNS. La eficacia de la acetazolamida en la epilepsia se debe en parte a la producción de acidosis metabólica; sin embargo, las acciones directas de la acetazolamida en el CNS también contribuyen a su acción anticonvulsiva. Debido a la interferencia con la actividad de la anhidrasa carbónica en los eritrocitos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica aumentan los niveles de CO_2 en los tejidos periféricos y disminuyen los niveles de CO_2 en el gas espirado. La acetazolamida causa vasodilatación al abrir los canales del K^+ activados por Ca^{2+} vascular; sin embargo, la importancia clínica de este efecto no está clara.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Consulte la tabla 25-2 para obtener información farmacocinética.

Usos terapéuticos

La eficacia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica como agentes únicos es baja. La combinación de acetazolamida con diuréticos que bloquean la reabsorción de Na^+ en sitios más distales de la nefrona produce una marcada respuesta natriurética en pacientes con baja excreción fraccional basal de Na^+ (<0.2%) que son resistentes a la monoterapia con diuréticos. Aun así, la utilidad a largo plazo de los inhibidores de anhidrasa carbónica se ve comprometida a menudo por el desarrollo de la acidosis metabólica. La indicación principal para los inhibidores de la anhidrasa carbónica es el glaucoma de ángulo abierto (Scozzafava y Supuran, 2014). Dos productos desarrollados específicamente para este uso son la dorzolamida y brinzolamida, que están disponibles sólo como gotas oftálmicas. Los inhibidores de la anhidrasa carbónica también se pueden emplear para el glaucoma secundario y preoperatoriamente en el glaucoma de ángulo cerrado para reducir la presión intraocular antes de la cirugía (véase capítulo 69). La acetazolamida administrada por vía oral también se usa para el tratamiento del glaucoma (véase capítulo 69) y las crisis de ausencia (véase capítulo 21). La acetazolamida puede proporcionar alivio sintomático en pacientes con *enfermedades por gran altitud o mal de montaña* (Ritchie *et al.*, 2012). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica también son útiles en aquellos pacientes con parálisis periódica familiar. La diclorfenamida está aprobada actualmente para tratar este síndrome. El mecanismo de los efectos beneficiosos de los inhibidores de la anhidrasa carbónica en el mal de altura y la parálisis familiar periódica puede estar relacionado con la inducción de una acidosis metabólica. Finalmente, los inhibidores de anhidrasa carbónica pueden ser útiles para corregir la alcalosis metabólica, especialmente uno causado por aumentos inducidos por diuréticos en la excreción de H^+.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones medicamentosas

Las reacciones tóxicas graves a los inhibidores de la anhidrasa carbónica no son frecuentes; sin embargo, estos medicamentos son derivados de la sulfonamida y, como otras sulfonamidas, pueden causar depresión de la médula ósea, toxicidad cutánea, lesiones renales similares a la sulfonamida y reacciones alérgicas. Con dosis grandes, muchos pacientes presentan somnolencia y parestesias. La mayoría de los efectos adversos, contraindicaciones e interacciones medicamentosas son secundarios a la alcalinización urinaria o a la acidosis metabólica, que incluyen 1) desviación de amoniaco de origen renal de la orina a la circulación sistémica, un proceso que puede inducir o empeorar la encefalopatía hepática (los fármacos están contraindicados en pacientes con cirrosis hepática); 2) formación de cálculo y cólico ureteral debido a la precipitación de sales de fosfato de calcio en la orina alcalina; 3) empeoramiento de la acidosis metabólica o respiratoria (los medicamentos están contraindicados en pacientes con acidosis hiperclorémica o enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave), y 4) reducción de la tasa de excreción urinaria de bases orgánicas débiles.

Diuréticos osmóticos

Los diuréticos osmóticos (tabla 25-3) se filtran de manera libre en el glomérulo, se resorben de forma limitada por el túbulo renal y son relativamente inertes desde el punto de vista farmacológico. Los diuréticos osmóticos se administran en dosis lo bastante grandes como para aumentar significativamente la osmolalidad del plasma y el líquido tubular. De los diuréticos osmóticos enumerados, sólo la glicerina y el manitol están disponibles en la actualidad en Estados Unidos.

TABLA 25-3 Diuréticos osmóticos

FÁRMACOS	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{1/2}$ (horas)	RUTA DE ELIMINACIÓN
Glicerina	Activo oralmente	0.5 a 0.75	~80% M, ~20% U
Isosorbida[a]	Activo oralmente	5 a 9.5	R
Manitol	Insignificante	0.25 a 1.7[b]	~80% R, ~20% M + B
Urea[a]	Insignificante	1.2	R

B: excreción del fármaco intacto en la bilis; M: metabolismo; R: excreción renal de fármaco intacto; U: vía desconocida de eliminación.
[a] No está disponible en Estados Unidos.
[b] En la insuficiencia renal, 6 a 36 h.

Mecanismo y sitio de acción

Los diuréticos osmóticos actúan tanto en el túbulo proximal como en el asa de Henle, siendo este último el sitio primario de acción. En el túbulo proximal, los diuréticos osmóticos actúan como solutos no reabsorbibles que limitan la ósmosis del agua hacia el espacio intersticial y, por tanto, reducen la concentración luminal de Na^+ hasta el punto en que cesa la reabsorción neta de Na^+. Al extraer agua de los compartimentos intracelulares, los diuréticos osmóticos expanden el volumen de líquido extracelular, disminuyen la viscosidad de la sangre e inhiben la liberación de renina. Estos efectos aumentan el RBF, y el aumento en el flujo sanguíneo medular renal elimina el NaCl y la urea de la médula renal, reduciendo así la tonicidad medular. Una reducción en la tonicidad medular causa una disminución en la extracción de agua de la DTL, que a su vez limita la concentración de NaCl en el líquido tubular que ingresa a la ATL. Este último efecto disminuye la reabsorción pasiva de NaCl en la ATL. Además, los diuréticos osmóticos inhiben la reabsorción de Mg^{2+} en la TAL.

Efectos sobre la excreción urinaria

Los diuréticos osmóticos aumentan la excreción urinaria de casi todos los electrolitos, incluidos Na^+, K^+, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Cl^-, HCO_3^- y fosfato.

Efectos en la hemodinámica renal

Los diuréticos osmóticos aumentan el RBF por una variedad de mecanismos, pero la GFR total cambia poco.

ADME

Los datos farmacocinéticos sobre los diuréticos osmóticos se recogen en la tabla 25-3. Donde esté disponible, la glicerina y la isosorbida pueden administrarse por vía oral, mientras que el manitol y la urea deben administrarse por vía intravenosa (con la excepción de que el polvo de manitol se usa por inhalación para el diagnóstico de hiperreactividad bronquial).

Usos terapéuticos

Un uso del manitol es para el tratamiento del síndrome de desequilibrio de diálisis. La eliminación excesiva de solutos del fluido extracelular por hemodiálisis da como resultado una reducción en la osmolalidad del fluido extracelular. En consecuencia, el agua se mueve desde el compartimento extracelular al compartimento intracelular, causando hipotensión y síntomas del CNS (dolor de cabeza, náuseas, calambres musculares, inquietud, depresión del CNS y convulsiones). Los diuréticos osmóticos aumentan la osmolalidad del compartimento de fluido extracelular y, por tanto, desplazan el agua hacia el compartimento extracelular. Al aumentar la presión osmótica del plasma, los diuréticos osmóticos extraen agua del ojo y el cerebro. Los diuréticos osmóticos se utilizan para controlar la presión intraocular durante los ataques agudos de glaucoma y para las reducciones a corto plazo de la presión intraocular tanto preoperatoria como posoperatoriamente en pacientes que requieren cirugía ocular. Además, el manitol se usa para reducir el edema cerebral y la masa cerebral antes y después de la neurocirugía y para controlar la presión intracraneal en pacientes con lesión cerebral traumática (Wakai *et al.*, 2013). El manitol a menudo se usa para tratar o prevenir la lesión renal aguda; sin embargo, es cuestionable si el manitol mejora los resultados renales (Nigwekar y Waikar, 2011). Otros usos del manitol aprobados por la FDA incluyen el aumento de la excreción urinaria de salicilatos, barbitúricos, bromuros y litio después de una sobredosis; el diagnóstico de hiperreactividad bronquial (por inhalación oral); y la irrigación urológica antihemolítica durante procedimientos transuretrales.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones e interacciones medicamentosas

Los diuréticos osmóticos se distribuyen en el líquido extracelular y contribuyen a la osmolalidad extracelular. Por tanto, el agua se extrae de los compartimentos intracelulares, y el volumen de fluido extracelular se expande. En pacientes con insuficiencia cardiaca o congestión pulmonar, esto puede causar un edema pulmonar franco. La extracción de agua también causa hiponatremia, lo que puede explicar los efectos adversos comunes, como dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Por el contrario, la pérdida de agua en exceso de electrolitos puede causar hipernatremia y deshidratación. Los diuréticos osmóticos están contraindicados en pacientes anúricos debido a una enfermedad renal grave. La urea puede causar trombosis o dolor si se produce extravasación, y no debe administrarse a pacientes con función hepática alterada debido al riesgo de elevación de los niveles de amoniaco en la sangre. Tanto el manitol como la urea están contraindicados en pacientes con sangrado craneal activo. La glicerina se metaboliza y puede causar hiperglucemia.

Inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$: diuréticos de asa, diuréticos de límite alto

Los diuréticos de asa y de límite alto inhiben la actividad del simportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la TAL del asa de Henle, de ahí el nombre de *diuréticos de asa*. Aunque el túbulo proximal reabsorbe aproximadamente 65% del Na^+ filtrado, los diuréticos que actúan sólo en el túbulo proximal tienen una eficacia limitada porque la TAL tiene la capacidad de reabsorber la mayor parte del descartado del túbulo proximal. Por el contrario, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la TAL, a veces denominados *diuréticos de límite alto*, son altamente eficaces porque 1) un aproximado de 25% de la carga de Na^+ filtrada normalmente es reabsorbida por la TAL y 2) los segmentos de nefrona más allá de la TAL no poseen la capacidad de reabsorción para rescatar el flujo descartado que sale de la TAL.

De los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (tabla 25-4), sólo la furosemida, la bumetanida, el ácido etacrínico y la torsemida están disponibles en Estados Unidos. La furosemida y la bumetanida contienen un resto de sulfonamida. El ácido etacrínico es un derivado del ácido fenoxiacético; la torsemida es una sulfonilurea. La furosemida y la bumetanida están disponibles como formulaciones orales e inyectables. La torsemida lo está como una formulación oral; el etacrinato de sodio está disponible como una solución inyectable y el ácido etacrínico como una tableta oral.

Mecanismo y sitio de acción

Estos agentes actúan principalmente en la TAL, donde el flujo de Na^+, K^+ y Cl^- del lumen hacia las células epiteliales está mediado por un simportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ (figura 25-5). Los inhibidores de este simportador bloquean su función (Bernstein y Ellison, 2011; Wile, 2012), llevando el transporte de sal en este segmento de la nefrona a una virtual parálización. Existe evidencia de que estos fármacos se unen al sitio de unión al Cl^- localizado en el dominio transmembrana del simportador; sin embargo, estudios más recientes desafían esta visión. Los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ también inhiben la reabsorción de Ca^{2+} y Mg^{2+} en la TAL al abolir la diferencia de potencial transepitelial que es la fuerza impulsora dominante para la reabsorción de estos cationes.

Los simportadores Na^+-K^+-$2Cl^-$ se encuentran en muchos epitelios absorbentes y secretores. Hay dos variedades de simportadores Na^+-K^+-

TABLA 25-4 Inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (diuréticos de asa, diuréticos de límite alto)

FÁRMACOS	POTENCIA RELATIVA	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{1/2}$ (horas)	RUTA DE ELIMINACIÓN
Furosemida	1	~60%	~1.5	~65% R, ~35% M[a]
Bumetanida	40	~80%	~0.8	~62% R, ~38% M
Ácido etacrínico	0.7	~100%	~1	~67% R, ~33% M
Torsemida	3	~80%	~3.5	~20% R, ~80% M
Azosemida[b]	1	~12%	~2.5	~27% R, ~63% M
Piretanida[b]	3	~80%	0.6 a 1.5	~50% R, ~50% M

M: metabolismo; R: excreción renal del fármaco intacto.
[a] El metabolismo de la furosemida ocurre predominantemente en los riñones.
[b] No está disponible en Estados Unidos.

$2Cl^-$. El simportador "absortivo" (llamado *ENCC2*, *NKCC2* o *BSC1*) se expresa sólo en el riñón, se localiza en la membrana apical y en las vesículas intracelulares subapicales de la TAL y está regulado por la ruta cíclica AMP/PKA. El simportador "secretor" (llamado *ENCC3*, *NKCC1* o *BSC2*) es una proteína de "organización doméstica" que se expresa ampliamente y, en las células epiteliales, se localiza en la membrana basolateral. La afinidad de los diuréticos de asa para el simportador secretor es algo menor que para el simportador absorbente (p. ej., una diferencia de cuatro veces para la bumetanida). Las mutaciones en el simportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ causan una forma de alcalosis hipopotasémica hereditaria llamada síndrome de Bartter.

Efectos sobre la excreción urinaria

Los diuréticos de asa aumentan profundamente la excreción urinaria de Na^+ y Cl^- (es decir, hasta 25% de la carga de Na^+ filtrada) y aumentan notablemente la excreción de Ca^{2+} y Mg^{2+}. La furosemida tiene una actividad inhibidora débil de la anhidrasa carbónica y, por tanto, aumenta la excreción urinaria de HCO_3^- y fosfato. Todos los inhibidores del simporte Na^+-K^+-$2Cl^-$ aumentan la excreción urinaria de K^+ y de ácido concentrado. Este efecto se debe en parte al aumento de la administración de Na^+ al túbulo distal (el mecanismo mediante el cual la administración distal aumentada de Na^+ mejora la excreción de K^+ e H^+ se discute en la sección sobre inhibidores del canal de Na^+). Otros mecanismos que contribuyen a la excreción mejorada del K^+ e H^+ incluyen la mejora dependiente del flujo de la secreción de iones por el conducto colector, la liberación de vasopresina no osmótica y la activación del eje RAS.

De forma aguda, los diuréticos de asa aumentan la excreción de ácido úrico; su administración crónica produce una reducción de la excreción de ácido úrico. Los efectos crónicos de los diuréticos de asa en la excreción de ácido úrico pueden deberse al aumento del transporte del túbulo proximal o como resultado de la depleción de volumen o a la competencia entre el diurético y el ácido úrico por el mecanismo secretor de ácido orgánico en el túbulo proximal. La hiperuricemia asintomática es una consecuencia común de los diuréticos de asa, pero rara vez se informan episodios dolorosos de gota (Bruderer *et al.*, 2014). Al bloquear la reabsorción activa de NaCl en la TAL, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ interfieren con un paso crítico en el mecanismo que produce un intersticio medular hipertónico. Por tanto, los diuréticos de asa bloquean la capacidad del riñón para concentrar la orina. Además, debido a que la TAL es parte del segmento de dilución, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$debilitan notablemente la capacidad del riñón para excretar una orina diluida durante la diuresis del agua.

Efectos en la hemodinámica renal

Si se evita el agotamiento del volumen mediante la sustitución de las pérdidas de fluido, los inhibidores del simporte Na^+-K^+-$2Cl^-$ aumentan generalmente el RBF total y redistribuyen el RBF a la corteza media. El mecanismo del aumento de RBF no se conoce, pero puede involucrar PG: los NSAID atenúan la respuesta diurética a los diuréticos de asa al prevenir en parte los aumentos de RBF mediados por PG. Los diuréticos de asa bloquean la TGF al inhibir el transporte de sal a la mácula densa, de modo que la mácula densa ya no detecta las concentraciones de NaCl en el líquido tubular. Por tanto, a diferencia de los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos de asa no disminuyen la GFR activando la TGF. Los diuréticos de asa son potentes estimuladores de la liberación de renina. Este efecto se debe a la interferencia con el transporte de NaCl por la mácula densa y, si se produce un agotamiento del volumen, a la activación refleja del sistema nervioso simpático y a la estimulación del mecanismo del barorreceptor intrarrenal.

Otras acciones

Los diuréticos de asa, en particular la furosemida, aumentan de forma aguda la capacidad venosa sistémica y, por tanto, disminuyen la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Este efecto, que puede estar mediado por PG y requiere riñones intactos, beneficia a los pacientes con edema pulmonar incluso antes de que se produzca la diuresis. Las altas dosis de inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ pueden inhibir el transporte de electrolitos en muchos tejidos. Este efecto es clínicamente importante en el oído interno y puede producir ototoxicidad, especialmente en pacientes con deterioro auditivo preexistente.

ADME

La tabla 25-4 presenta algunas propiedades farmacocinéticas de los agentes. Debido a que estos fármacos se unen ampliamente a las proteínas del plasma, la administración de estos fármacos a los túbulos por filtración es limitada. Sin embargo, son secretados de manera eficiente por el sistema de transporte de ácido orgánico en el túbulo proximal y de ese modo obtienen acceso al simportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la membrana luminal de la TAL. Aproximadamente 65% de la furosemida se excreta inalterada en la orina, y el resto se conjuga con ácido glucurónico en el riñón. Por tanto, en pacientes con enfermedad renal, la eliminación de la $t_{1/2}$ de furosemida es prolongada. La bumetanida y la torsemida tienen un metabolismo hepático significativo, por lo que la enfermedad hepática puede prolongar la eliminación de la $t_{1/2}$ de estos diuréticos de asa. La biodisponibilidad oral de la furosemida varía (10-100%). En contraste, las disponibilidades orales de bumetanida y torsemida son confiables.

Como clase, los diuréticos de asa tienen semividas de eliminación cortas; las preparaciones de liberación prolongada no están disponibles. En consecuencia, el intervalo de dosificación es a menudo demasiado corto para mantener niveles adecuados de diuréticos de asa en el lumen tubular. Tenga en cuenta que la torsemida tiene una $t_{1/2}$ más larga que otros agentes disponibles en Estados Unidos. A medida que disminuye la concentración de diuréticos de asa en el lumen tubular, las nefronas comienzan a reabsorber Na^+ ávidamente, lo que a menudo anula el efecto general del diurético de asa sobre el cuerpo total del Na^+. Este fenómeno de "retención de Na^+ posdiurético" se puede superar restringiendo la ingesta dietética de Na^+ o mediante una administración más frecuente del diurético de asa.

Usos terapéuticos

Un uso principal de los diuréticos de asa está en el tratamiento del edema pulmonar agudo. Un rápido aumento de la capacidad venosa junto con una natriuresis rápida reduce las presiones de llenado del ventrículo izquierdo y por tanto alivia rápidamente el edema pulmonar. Los diuréticos de asa también se usan de manera amplia para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica cuando la disminución del volumen de líquido extracelular es conveniente para minimizar la congestión venosa y pulmonar (véase capítulo 29). Los diuréticos causan una reducción significativa en la mortalidad y en el riesgo de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, así como una mejora en la capacidad de ejercicio. Aunque la furosemida es el diurético de asa más utilizado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen menos hospitalizaciones y una mejor calidad de vida con torsemida que con furosemida, tal vez debido a su absorción más confiable y otros efectos farmacológicos secundarios (Buggey *et al.*, 2015).

Aunque los diuréticos se usan ampliamente para el tratamiento de la hipertensión (véase capítulo 28), en los pacientes con función renal normal, los inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ no se consideran diuréticos de primera línea para el tratamiento de la hipertensión. Esto se debe a la menor eficacia antihipertensiva de los diuréticos de asa en dichos pacientes y a la falta de datos que demuestren una reducción en los eventos cardiovasculares. Sin embargo, en pacientes con una GFR baja (<30 mL/min) o con hipertensión resistente, los diuréticos de asa son los diuréticos de elección.

El edema del síndrome nefrótico a menudo es refractario a los diuréticos menos potentes, y los diuréticos de asa son a menudo los únicos fármacos capaces de reducir el edema masivo asociado con esta enfermedad renal. Los diuréticos de asa también se emplean en el tratamiento del edema y la ascitis de la cirrosis hepática; sin embargo, se debe tener cuidado de no inducir la contracción del volumen. En pacientes con una sobredosis de fármacos, los diuréticos de asa pueden usarse para inducir diuresis forzada y facilitar una eliminación renal más rápida del fármaco agresivo. Los diuréticos de asa, combinados con la administración salina isotónica para prevenir la depleción de volumen, se usan para tratar la hipercalcemia. Los diuréticos de asa interfieren con la capacidad del riñón para producir orina concentrada. Consecuentemente, los diuréticos de asa combinados con solución salina hipertónica son útiles para el tratamiento de la hiponatremia potencialmente mortal. También se usan para tratar el edema asociado con la enfermedad renal crónica, en la cual la curva dosis-respuesta puede desplazarse hacia la derecha, lo que requiere dosis más altas del diurético de asa.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones medicamentosas

La mayoría de los efectos adversos se deben a anomalías en el equilibrio de líquidos y electrolitos. El uso excesivo de diuréticos de asa puede causar un agotamiento grave del Na^+ del cuerpo total. Esto puede manifestarse como hiponatremia o depleción de volumen de líquido extracelular asociada con hipotensión, reducción de la GFR, colapso circulatorio, episodios tromboembólicos y, en pacientes con enfermedad hepática, encefalopatía hepática. El aumento del suministro de Na^+ al túbulo distal, particularmente cuando se combina con la activación del sistema renina-angiotensina, conduce a un aumento de la excreción urinaria de K^+ e H^+, causando una alcalosis hipoclorémica. Si la ingesta de K^+ en la dieta no es suficiente, puede desarrollar hipocaliemia, y esto puede inducir arritmias cardiacas, particularmente en pacientes que toman glucósidos

cardiacos. El aumento de la excreción de Mg^{2+} y Ca^{2+} puede ocasionar hipomagnesemia (un factor de riesgo de arritmias cardiacas) e hipocalcemia (que raramente conduce a la tetania). Deben evitarse los diuréticos de asa en mujeres osteopénicas posmenopáusicas, en quienes el aumento de la excreción de Ca^{2+} puede tener efectos nocivos sobre el metabolismo óseo.

Los diuréticos de asa pueden causar ototoxicidad que se manifiesta como *tinnitus*, discapacidad auditiva, sordera, vértigo y una sensación de llenura en los oídos. La discapacidad auditiva y la sordera generalmente son reversibles, pero no siempre. La ototoxicidad ocurre con mayor frecuencia con la administración intravenosa rápida y menos frecuentemente con la administración oral. Para evitar la ototoxicidad, la tasa de infusiones de furosemida no debe superar los 4 mg/min. El ácido etacrínico parece inducir ototoxicidad con más frecuencia que otros diuréticos de asa y debe reservarse para su uso sólo en pacientes que no pueden tolerar otros diuréticos de asa. Los diuréticos de asa también pueden causar hiperuricemia (que ocasiona ocasionalmente gota) e hiperglucemia (que infrecuentemente desencadena la diabetes mellitus) y pueden aumentar los niveles plasmáticos de colesterol LDL y triglicéridos, al tiempo que disminuyen los niveles plasmáticos de colesterol HDL. Otros efectos adversos incluyen erupciones cutáneas, fotosensibilidad, parestesias, depresión de la médula ósea y trastornos gastrointestinales. Las contraindicaciones para el uso de diuréticos de asa incluyen Na^+ grave y depleción de volumen, hipersensibilidad a las sulfonamidas (para diuréticos de asa basados en sulfonamida) y anuria, que no responde a una dosis de prueba de diurético de asa.

Las interacciones medicamentosas pueden ocurrir cuando los diuréticos de asa se administran conjuntamente con lo siguiente:

- Aminoglucósidos, carboplatino, paclitaxel y otros (sinergia de ototoxicidad).
- Anticoagulantes (aumento de la actividad anticoagulante).
- Glucósidos digitálicos (aumento de las arritmias inducidas por digitálicos).
- Litio (aumento de los niveles plasmáticos de Li^+).
- Propranolol (aumento de los niveles plasmáticos de propranolol).
- Sulfonilureas (hiperglucemia).
- Cisplatino (mayor riesgo de ototoxicidad inducida por diuréticos).
- NSAID (respuesta diurética atenuada y toxicidad de salicilato con altas dosis de salicilatos).
- Probenecid (respuesta diurética atenuada).
- Diuréticos tiazídicos (sinergia de la actividad diurética de ambos fármacos, que conduce a una diuresis profunda).
- Anfotericina B (mayor potencial de nefrotoxicidad e intensificación del desequilibrio electrolítico).

Inhibidores del simporte de Na^+-Cl^-: diuréticos tipo tiazida o semejantes a la tiazida

El término diuréticos tiazídicos se refiere generalmente a todos los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^-, llamado así porque los inhibidores originales del simporte de Na^+-Cl^- fueron derivados de la benzotiadiazina. La clase incluye actualmente a los diuréticos que son derivados de la benzotiadiazina (*diuréticos tiazídicos* o *tipo tiazida*) y medicamentos que son farmacológicamente similares a los diuréticos tiazídicos pero que difieren estructuralmente (*diuréticos semejantes a la tiazida*). La tabla 25-5 enumera los diuréticos en esta clase de medicamentos que se encuentran actualmente disponibles en Estados Unidos.

Mecanismo y sitio de acción

Los diuréticos tiazídicos inhiben el transporte de NaCl en el DCT; el túbulo proximal puede representar un sitio secundario de acción. La figura 25-5 ilustra el modelo actual de transporte de electrolitos en el DCT. El transporte es impulsado por una bomba de Na^+ en la membrana basolateral. La energía libre en el gradiente electroquímico para Na^+ se aprovecha con un simportador Na^+-Cl^- en la membrana luminal que mueve Cl^- a la célula epitelial contra su gradiente electroquímico. El Cl^- sale luego, de manera pasiva, de la membrana basolateral por un canal Cl^-. Los diuréticos tiazídicos inhiben el simportador Na^+-Cl^- (llamado *ENCC1* o *TSC*) que se expresa predominantemente en el riñón y se localiza en la membrana apical de las células epiteliales del DCT. La expresión del simportador está regulada por la aldosterona. Las mutaciones en el simportador Na^+-Cl^- causan una forma de alcalosis hipocaliémica hereditaria llamada síndrome de Gitelman.

Efectos sobre la excreción urinaria

Los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- aumentan la excreción de Na^+ y Cl^-. Sin embargo, las tiazidas son sólo moderadamente eficaces (es decir, la máxima excreción de la carga de Na^+ filtrada es sólo del 5%) porque aproximadamente 90% de la carga de Na^+ filtrada se reabsorbe antes de alcanzar el DCT. Algunos diuréticos tiazídicos también son inhibidores débiles de la anhidrasa carbónica, un efecto que aumenta la excreción de HCO_3^- y fosfato y que probablemente explica sus efectos tubulares proximales débiles. Los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- incrementan el K^+ y la excreción de ácido concentrado por los mismos mecanismos discutidos para la diuresis de asa. La administración aguda de tiazida aumenta la excreción de ácido úrico. Sin embargo, la excreción de ácido úrico se reduce después de la administración crónica por mecanismos similares discutidos para los diuréticos de asa. Además, las tiazidas pueden transportarse desde el compartimento basolateral al compartimento luminal a través del antiportador OAT4 en la membrana apical (Palmer, 2011; véase capítulo 5). Los efectos agudos de los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- sobre la excreción de Ca^{2+} son variables; cuando se administran crónica-

TABLA 25-5 Inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- (diuréticos tiazídicos)

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{1/2}$ (horas)	RUTA DE ELIMINACIÓN
Diuréticos tiazídicos				
Bendroflumetiazida	10	~100%	3 a 3.9	~30% R, ~70% M
Clorotiazida	0.1	9 a 56% (dependiente de la dosis)	~1.5	R
Hidroclorotiazida	1	~70%	~2.5	R
Meticlotiazida	10	ID	ID	M
Diuréticos semejantes a la tiazida				
Clortalidona	1	~65%	~47	~65% R, ~10% B, ~25% U
Indapamida	20	~93%	~14	M
Metolazona	10	~65%	8 a 14	~80% R, ~10% B, ~10% M

B: excreción del fármaco sin cambio hacia la bilis; ID: datos insuficientes; M: metabolismo; R: excreción renal del fármaco sin cambios; U: vía de eliminación desconocida.

mente, los diuréticos tiazídicos disminuyen la excreción de Ca^{2+}. El mecanismo implica una mayor reabsorción proximal debido al agotamiento del volumen, así como los efectos directos de las tiazidas para aumentar la reabsorción de Ca^{2+} en el DCT. Los diuréticos tiazídicos pueden causar magnesuria leve; el uso a largo plazo de diuréticos tiazídicos puede causar deficiencia de magnesio, particularmente en los ancianos. Debido a que los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- inhiben el transporte en el segmento de dilución cortical, los diuréticos tiazídicos atenúan la capacidad del riñón de excretar orina diluida durante la diuresis con agua. Sin embargo, debido a que el DCT no está involucrado en el mecanismo que genera un intersticio medular hipertónico, los diuréticos tiazídicos no alteran la capacidad del riñón para concentrar la orina durante la hidropenia. En general, los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- no afectan el RBF y sólo reducen de manera variable la GFR debido a los aumentos en la presión intratubular. Las tiazidas tienen poca o ninguna influencia sobre la TGF.

ADME

La tabla 25-5 enumera los parámetros farmacocinéticos de los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^-. Tenga en cuenta la amplia gama de vidas medias para estas drogas. Las sulfonamidas, como ácidos orgánicos, se secretan en el túbulo proximal por la vía secretora del ácido orgánico. Debido a que las tiazidas deben tener acceso al lumen tubular para inhibir el simportador Na^+-Cl^-, los medicamentos como el probenecid pueden atenuar la respuesta diurética a las tiazidas compitiendo por el transporte al túbulo proximal. Sin embargo, la unión a proteínas plasmáticas varía de forma considerable entre los diuréticos tiazídicos, y este parámetro determina la contribución que la filtración hace a la administración tubular de una tiazida específica.

Usos terapéuticos

Los diuréticos tiazídicos se usan para el tratamiento del edema asociado con trastornos del corazón (CHF), el hígado (cirrosis hepática) y los riñones (síndrome nefrótico, insuficiencia renal crónica y glomerulonefritis aguda). Con las posibles excepciones de la metolazona y la indapamida, la mayoría de los diuréticos tiazídicos son ineficaces cuando la tasa de filtración glomerular es inferior a 30 a 40 mL/min. Los diuréticos tiazídicos disminuyen la presión arterial en pacientes hipertensos y se usan ampliamente para el tratamiento de la hipertensión en combinación con otros medicamentos antihipertensivos (Tamargo *et al.*, 2014) (véase capítulo 28). Los diuréticos tiazídicos son baratos, tan eficaces como otras clases de agentes antihipertensivos y bien tolerados. Las tiazidas se pueden administrar una vez al día, no requieren concentración de dosis y tienen pocas contraindicaciones. Además, las tiazidas tienen efectos aditivos o sinérgicos cuando se combinan con otras clases de agentes antihipertensivos. Aunque la hidroclorotiazida es la décima droga más prescrita en Estados Unidos y se receta 20 veces más a menudo que la clortalidona (Roush *et al.*, 2014), existe una fuerte evidencia de que la clortalidona y otros diuréticos similares a la tiazida, como la indapamida, reducen la presión arterial y los eventos cardiovasculares en pacientes hipertensos más que la hidroclorotiazida (Olde Engberink *et al.*, 2015; Roush *et al.*, 2014, 2015). Esto probablemente se deba a la mayor vida media de los diuréticos similares a la tiazida en comparación con la hidroclorotiazida, lo que da como resultado un mejor control de la presión arterial en 24 h por la clortalidona.

Los diuréticos de la tiazida que reducen la excreción urinaria de Ca^{2+}, a veces se emplean para tratar la nefrolitiasis de Ca^{2+} y pueden ser útiles para el tratamiento de la osteoporosis (véase capítulo 44). Los diuréticos tiazídicos también son el soporte principal para el tratamiento de la DI nefrogénica, reduciendo el volumen de orina hasta en un 50%. Aunque el tratamiento de un trastorno del aumento del volumen de orina con un diurético puede parecer contradictorio, las tiazidas reducen la capacidad del riñón para excretar agua libre: aumentan la reabsorción de agua tubular proximal (como resultado de la contracción del volumen) y bloquean la capacidad del DCT para formar orina diluida. Este último efecto produce un aumento en la osmolalidad de la orina. Debido a que otros haluros se excretan por procesos renales similares a los de Cl^-, los diuréticos tiazídicos pueden ser útiles para el tratamiento de la intoxicación por Br^-.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones medicamentosas

Los diuréticos de la tiazida raramente causan trastornos del CNS (p. ej., vértigo, dolor de cabeza), GI, hematológicos y dermatológicos (p. ej., fotosensibilidad y erupciones en la piel). La incidencia de la disfunción eréctil es mayor con los inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- que con otros agentes antihipertensivos (Grimm *et al.*, 1997), pero generalmente es tolerable. Al igual que con los diuréticos de asa, la mayoría de los efectos adversos graves de las tiazidas están relacionados con anomalías en el equilibrio de líquidos y electrolitos. Estos efectos adversos incluyen depleción de volumen extracelular, hipotensión, hipocaliemia, hiponatremia, hipocloremia, alcalosis metabólica, hipomagnesemia, hipercalcemia e hiperuricemia (Palmer, 2011). Los diuréticos tiazídicos causaron hiponatremia fatal o casi mortal (Rodenburg *et al.*, 2013), y algunos pacientes tienen riesgo recurrente de hiponatremia cuando se vuelven a tratar con tiazidas.

Los diuréticos tiazídicos también disminuyen la tolerancia a la glucosa y revelan la diabetes mellitus latente (Palmer, 2011). El mecanismo de tolerancia alterada a la glucosa parece implicar secreción reducida de insulina y alteraciones en el metabolismo de la glucosa. La hiperglucemia se reduce cuando se administra K^+ junto con el diurético. Es importante destacar que la diabetes mellitus inducida por tiazida no se asocia con el mismo riesgo de enfermedad cardiovascular que la diabetes incidente (Barzilay *et al.*, 2012). La hipocaliemia inducida por tiazida también debilita el efecto antihipertensivo y la protección cardiovascular que brindan las tiazidas en los pacientes con hipertensión. Los diuréticos tiazídicos también pueden aumentar los niveles plasmáticos de colesterol LDL, colesterol total y triglicéridos totales. Los diuréticos tiazídicos están contraindicados en individuos que son hipersensibles a las sulfonamidas. Los diuréticos tiazídicos pueden disminuir los efectos de los anticoagulantes, los agentes uricosúricos utilizados para tratar la gota, las sulfonilureas y la insulina, y pueden aumentar los efectos de los anestésicos, diazóxido, glucósidos digitálicos, litio, diuréticos de asa y vitamina D. La efectividad de los diuréticos tiazídicos puede reducirse por NSAID, inhibidores no selectivos o selectivos de COX-2 y secuestradores de ácidos biliares (absorción reducida de tiazidas). La anfotericina B y los corticosteroides aumentan el riesgo de hipocaliemia inducida por los diuréticos tiazídicos.

En una interacción potencialmente letal, la depleción de K^+ inducida por un diurético tiazídico puede contribuir a arritmias ventriculares fatales asociadas con fármacos que prolongan el intervalo QT (es decir, quinidina, dofetilida, trióxido de arsénico, véase también el capítulo 30).

Inhibidores de los canales epiteliales renales de Na^+: diuréticos ahorradores de K^+

El triamtereno y la amilorida son los dos únicos fármacos de esta clase en uso clínico. Ambos causan pequeños incrementos en la excreción de NaCl y, por lo general, se emplean por sus acciones anticaliuréticas para compensar los efectos de otros diuréticos que aumentan la excreción de K^+. En consecuencia, el triamtereno y la amilorida, junto con la espironolactona y la eplerenona (descritos en la siguiente sección), se clasifican a menudo como *diuréticos ahorradores de potasio* (K^+).

Ambos fármacos son bases orgánicas, son transportadas por el mecanismo orgánico de secreción de bases en el túbulo proximal y tienen mecanismos de acción similares (figura 25-5). Las células principales en los túbulos distales posteriores y los conductos colectores (en particular túbulos colectores corticales) tienen ENaC en sus membranas luminales que proporcionan una vía conductora para la entrada de Na^+ en la célula por el gradiente electroquímico creado por la bomba basolateral de Na^+. La mayor permeabilidad de la membrana luminal para Na^+ despolariza la membrana luminal, pero no la membrana basolateral, creando una diferencia de potencial transepitelial negativa en el lumen. Este voltaje transepitelial proporciona una fuerza motriz importante para la secreción de K^+ en el lumen a través de los canales del K^+ (canales ROMK [Kir1.1] y BK) (García y Kaczorowski, 2014) en la membrana luminal; sin embargo, la regulación general de la secreción del K^+ en el túbulo distal posterior y el conducto colector implica múltiples mecanismos de señalización (Welling, 2013). Los inhibidores de la anhidrasa carbónica, los diuréticos de asa y los diuréticos tiazídicos aumentan el suministro de Na^+ al túbulo distal posterior y al conducto colector, una situación que a menudo se asocia con una mayor excreción de K^+ e H^+.

La amilorida y el triamtereno bloquean los ENaC en la membrana luminal de las células principales en los túbulos distales posteriores y los conductos colectores uniéndose a un sitio en el poro del canal. Los ENaC constan de tres subunidades (α, β y γ) (Kellenberger y Schild, 2015). Aunque la subunidad α es suficiente para la actividad del canal, se induce la permeabilidad máxima de Na^+ cuando las tres subunidades se coexpresan en la misma célula, formando probablemente una estructura tetramérica que consta de dos subunidades α, una subunidad β y una subunidad γ. Completamente entendido, los mecanismos complejos, incluida la escisión proteolítica, regulan la activación de ENaC (Kellenberger y Schild, 2015).

Efectos sobre la excreción urinaria

El túbulo distal posterior y el conducto colector tienen una capacidad limitada para reabsorber solutos; por tanto, el bloqueo del canal del Na^+ en esta parte de la nefrona aumenta las tasas de excreción de Na^+ y Cl^- sólo

TABLA 25-6 Inhibidores de los canales renales epiteliales del Na^+ (diuréticos ahorradores de K^+)

FÁRMACO	POTENCIA RELATIVA	BIODISPONIBILIDAD ORAL	$t_{1/2}$ (horas)	RUTA DE ELIMINACIÓN
Amilorida	1	15% a 25%	~21	R
Triamtereno	0.1	~50%	~4	M

M: metabolismo; R: excreción renal del fármaco intacto; sin embargo, el triamtereno se transforma en un metabolito activo que es excretado en la orina.

moderadamente (–2% de la carga filtrada). El bloqueo de los canales de Na^+ hiperpolariza la membrana luminal, reduciendo el voltaje transepitelial lumen-negativo. Debido a que la diferencia de potencial lumen-negativo normalmente se opone a la reabsorción de cationes y facilita la secreción de cationes, la atenuación del voltaje lumen-negativo en el flujo disminuye las tasas de excreción de K^+, H^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. La contracción del volumen puede aumentar la reabsorción de ácido úrico en el túbulo proximal; por tanto, la administración crónica de amilorida y triamtereno puede disminuir la excreción de ácido úrico. La amilorida y el triamtereno tienen poco o ningún efecto sobre la hemodinámica renal y no alteran la TGF.

ADME

La tabla 25-6 enumera los datos farmacocinéticos de amilorida y triamtereno. La amilorida se elimina predominantemente por excreción urinaria del fármaco intacto. El triamtereno se metaboliza en el hígado a un metabolito activo, el sulfato de 4-hidroxitriamtereno, y este metabolito se excreta en la orina. Por tanto, la toxicidad por triamtereno puede aumentar tanto en la enfermedad hepática como en la insuficiencia renal.

Usos terapéuticos

Debido a la natriuresis leve inducida por los inhibidores del canal del Na^+, estos fármacos rara vez se usan como únicos agentes en el tratamiento del edema o la hipertensión; su principal utilidad es en combinación con otros diuréticos. La administración concomitante de un inhibidor del canal del Na^+ aumenta la respuesta diurética y antihipertensiva a los diuréticos tiazídicos y de asa. Más importante aún, la capacidad de los inhibidores del canal del Na^+ para reducir la excreción de K^+ tiende a compensar los efectos caliuréticos de la tiazida y los diuréticos de asa y a dar como resultado valores normales de K^+ en el plasma.

El síndrome de Liddle (descrito más adelante en este capítulo) puede tratarse de manera efectiva con inhibidores del canal del Na^+. La amilorida aerosolizada ha demostrado mejorar el aclaramiento mucociliar en pacientes con fibrosis quística. Al inhibir la absorción de Na^+ de las superficies de las células epiteliales de las vías respiratorias, la amilorida aumenta la hidratación de las secreciones respiratorias y de ese modo mejora el aclaramiento mucociliar. La amilorida también es útil para la DI nefrógena inducida por litio porque bloquea el transporte de Li^+ en las células del túbulo colector (Kortenoeven *et al.*, 2009).

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones medicamentosas

El efecto adverso más peligroso de los inhibidores renales del canal del Na^+ es la hipercaliemia, que puede ser potencialmente mortal. En consecuencia, la amilorida y el triamtereno están contraindicados en pacientes con hipercaliemia, así como en pacientes con mayor riesgo de contraerla (p. ej., pacientes con insuficiencia renal, que reciben otros diuréticos ahorradores de K^+, que toman inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o que toman suplementos de K^+). Incluso los NSAID pueden aumentar la probabilidad de hipercaliemia en pacientes que reciben inhibidores del canal del Na^+. El control de rutina del nivel sérico de K^+ es esencial en pacientes que reciben diuréticos ahorradores de K^+. Los pacientes cirróticos son propensos a la megaloblastosis debido a la deficiencia de ácido fólico, y el triamtereno, un antagonista débil del ácido fólico, puede aumentar la probabilidad de este evento adverso. El triamtereno también puede reducir la tolerancia a la glucosa e inducir la fotosensibilización y se ha asociado con la nefritis intersticial y los cálculos renales. Ambos fármacos pueden causar efectos adversos del CNS, GI, musculoesqueléticos, dermatológicos y hematológicos. Los efectos adversos más comunes de la amilorida son náuseas, vómitos, diarrea y dolor de cabeza; los del triamtereno son náuseas, vómitos, calambres en las piernas y mareos.

Antagonistas de los receptores mineralocorticoides: antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de K^+

Los mineralocorticoides causan retención de sal y agua e incrementan la excreción de K^+ e H^+ al unirse a MR específicos. Dos antagonistas de MR están disponibles en Estados Unidos, espironolactona y eplerenona (tabla 25-7).

Mecanismo y sitio de acción

Las células epiteliales en el túbulo distal posterior y el conducto colector (en particular el túbulo colector cortical) contienen MR citosólicos con alta afinidad por la aldosterona. Cuando la aldosterona se une a los MR, el complejo MR-aldosterona se transloca al núcleo, donde regula la expresión de múltiples productos génicos denominados proteínas inducidas por aldosterona (AIP) (figura 25-6). Los AIP afectan la producción, destrucción, localización y activación de múltiples componentes del sistema que media la reabsorción de Na^+ en los túbulos distales y los conductos colectores (figura 25-6A). En consecuencia, se mejora el transporte de NaCl transepitelial y aumenta el voltaje transepitelial negativo en el lumen. El último efecto aumenta la fuerza motriz para la secreción de K^+ e H^+ en el lumen tubular.

Los fármacos como espironolactona y eplerenona inhiben competitivamente la unión de la aldosterona al MR. A diferencia del complejo MR-aldosterona, el complejo MR-espironolactona o MR-eplerenona no es capaz de inducir la síntesis de AIP. Debido a que la espironolactona y la eplerenona bloquean los efectos biológicos de la aldosterona, estos agentes también se conocen como *antagonistas de la aldosterona*. Los antagonistas de MR son los únicos diuréticos que no requieren acceso al lumen tubular para inducir diuresis.

Ambas subunidades β y β del ENaC tienen una región específica en su terminal C llamado sitio PY. El sitio PY interactúa con la ubiquitina ligasa Nedd4-2 (figura 25-6B), una proteína que ubiquitinasa al ENaC y lo dirige a la destrucción del proteosoma. La aldosterona aumenta la expresión de SGK-1; el SGK-1 fosforila e inactiva Nedd4-2. Por tanto, la aldosterona produce una internalización atenuada y una degradación mediada por proteosoma del ENaC, que conduce a una expresión aumentada del ENaC en la membrana luminal. El síndrome de Liddle, una enfermedad autosómica dominante monogénica caracterizada por retención de sodio e hipertensión intensa, es causado por mutaciones en el sitio PY de la subunidad β o γ del ENaC, lo que lleva a la sobreexpresión del ENaC independiente de MR. Por tanto, el síndrome de Liddle es sensible a los inhibidores del ENaC, pero no a los antagonistas de MR.

TABLA 25-7 Antagonistas del receptor mineralocorticoide (antagonistas de la aldosterona, diuréticos ahorradores de K^+)

FÁRMACO	DISPONIBILIDAD ORAL	$t_{1/2}$ (horas)	RUTA DE ELIMINACIÓN
Espironolactona	~65%	~1.6	M
Canrenona[a]	80%	3.7 a 22	M
Canrenoato de potasio[a]	100%	3.7 a 22	M
Eplerenona	69%	~5	M

M: metabolismo.
[a] No está disponible en Estados Unidos.

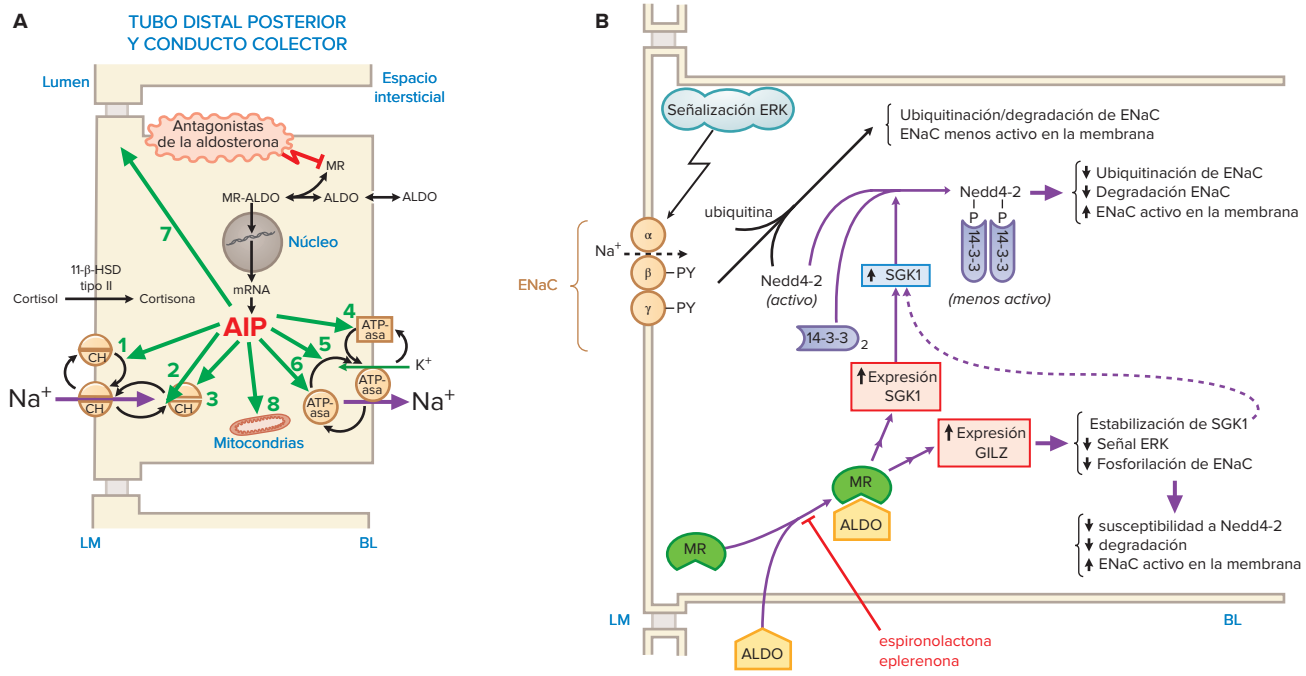


Figura 25-6 *Efectos de la aldosterona en el túbulo distal posterior, el conducto colector y el mecanismo diurético de los antagonistas de la aldosterona.*

A. ***Descripción general de las influencias de la aldosterona en la retención de Na+.*** A través de la interacción con el receptor mineralocorticoide (MR), la aldosterona afecta a una miríada de vías renales que conducen al Na^+. Clave para elementos numerados influenciados por ALDO:

1. Activación de canales del Na^+ unidos a la membrana
2. Eliminación del canal del Na^+ (ENaC) de la membrana
3. Síntesis *de novo* de los canales del Na^+
4. Activación de Na^+, K^+-ATPasa unida a la membrana
5. Redistribución de Na^+, K^+-ATPasa del citosol a la membrana
6. Síntesis *de novo* de Na^+, K^+-ATPasa
7. Cambios en la permeabilidad de uniones estrechas
8. Aumento de la producción mitocondrial de ATP

El cortisol también tiene afinidad por el receptor mineralocorticoide, pero se inactiva en la célula por la 11-β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (HSD, *hydroxysteroid dehydrogenase*) tipo II.

B. ***Detalles de las influencias de la aldosterona en la membrana ENaC.*** La señalización de ERK fosforila los componentes de ENaC, haciéndolos susceptibles a la interacción con Nedd4-2, una ubiquitina-proteína ligasa que ubiquitina a ENaC, conduciendo a su degradación. La interacción Nedd4-2 con ENaC se produce a través de varios sitios prolina-tirosina-prolina (PY) de ENaC. ALDO potencia la expresión del suero y la cinasa 1 regulada por glucocorticoides (SGK1) y la proteína de sellado de leucina inducida por glucocorticoides (GILZ; TSC22D3). La SGK-1 fosforila e inactiva Nedd4-2; Los dímeros 14-3-3 se unen a los sitios fosforilados en Nedd4-2 y los estabilizan. El Nedd4-2 fosforilado ya no interactúa bien con los sitios PY del ENaC. Como resultado, el ENaC no está ubiquitinado y permanece en la membrana, lo que lleva a una mayor entrada de Na^+ en la célula. GILZ estabiliza la SGK1, mejorando sus efectos, y disminuye la señalización de ERK y la fosforilación del ENaC, eventos que preparan al ENaC para la degradación; todos estos efectos conducen a una menor ubiquitinación y a un ENaC más activo en las membranas celulares del túbulo distal y el conducto colector. Para detalles, véase Ronzaud y Staub (2014) y Ronchetti *et al.* (2015).

Abreviaturas: AIP: proteínas inducidas por aldosterona; ALDO: aldosterona; CH: canal iónico; BL: membrana basolateral; LM: membrana luminal; MR: receptor mineralocorticoide.

Efectos sobre la excreción urinaria

Los efectos de los antagonistas de MR en la excreción urinaria son similares a los inducidos por los inhibidores renales de ENaC. Sin embargo, a diferencia de los inhibidores de los canales del Na^+, la eficacia clínica de los antagonistas de MR es una función de los niveles endógenos de aldosterona. Cuanto más alto es el nivel de aldosterona endógena, mayores son los efectos de los antagonistas de MR sobre la excreción urinaria. Los antagonistas de MR tienen poco o ningún efecto sobre la hemodinámica renal y no alteran la TGF.

Otras acciones

La espironolactona tiene cierta afinidad por la progesterona y los receptores de andrógenos y, por tanto, induce efectos secundarios tales como ginecomastia, impotencia e irregularidades menstruales. Debido a su grupo de 9,11-epóxido, la eplerenona tiene muy baja afinidad por los receptores de progesterona y andrógeno (<1% y <0.1%, respectivamente) en comparación con la espironolactona. Las concentraciones elevadas de espironolactona pueden interferir con la biosíntesis de esteroides al inhibir las hidroxilasas esteroideas, pero estos efectos tienen una relevancia clínica limitada.

ADME

La espironolactona se absorbe parcialmente (~65%), se metaboliza ampliamente (incluso durante su primer paso a través del hígado), se somete a una recirculación enterohepática y está muy ligada a las proteínas. Aunque la espironolactona *per se* tiene una corta $t_{1/2}$ (~1.6 h), se metaboliza a una serie de compuestos activos (incluida la canrenona, véase la discusión que sigue) que tienen vidas medias largas. La $t_{1/2}$ de espironolactona se prolonga a 9 h en pacientes con cirrosis. La eplerenona tiene buena disponibilidad oral y se elimina principalmente por metabolismo mediante CYP3A4 a metabolitos inactivos, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 5 h. La canrenona y el K^+-canrenoato también están en uso clínico (no disponible en Estado Unidos). El canrenoato no está activo, pero se convierte en canrenona.

Usos terapéuticos

Los antagonistas de MR a menudo se coadministran con tiazida o diuréticos de asa en el tratamiento del edema y la hipertensión. Tales combinaciones dan como resultado un aumento de la movilización del fluido del edema al tiempo que causan menos perturbaciones de la homeostasis de K^+. Los antagonistas de MR son particularmente útiles en el tratamiento de la hipertensión resistente debido al hiperaldosteronismo primario (adenomas suprarrenales o hiperplasia suprarrenal bilateral) y de edema refractario asociado con aldosteronismo secundario (insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática, síndrome nefrótico y ascitis grave). Los antagonistas de MR se consideran diuréticos de elección en pacientes con cirrosis hepática. Los antagonistas de MR, sumados a la terapia estándar,

reducen sustancialmente la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (véase capítulo 29) (D'Elia y Krum, 2014).

Los antagonistas de MR pueden reducir la mortalidad en pacientes con disfunción sistólica después de un infarto de miocardio si se tratan dentro de 3 a 6 días (Roush *et al*., 2014). En pacientes con disfunción diastólica con fracción de eyección preservada, el uso de antagonistas de MR es controvertido. En tales pacientes, los antagonistas de MR mejoran el llenado telediastólico del ventrículo izquierdo, la remodelación del ventrículo izquierdo y la activación neurohumoral, pero no mejoran la capacidad máxima de ejercicio, la calidad de vida, la mortalidad o la hospitalización por insuficiencia cardiaca (Edelmann *et al*., 2013; Pitt *et al*., 2014). Los antagonistas de MR también pueden reducir las arritmias ventriculares y la muerte cardiaca súbita.

Los antagonistas de MR reducen la proteinuria en pacientes con enfermedad renal crónica, y el uso de estos fármacos en enfermedades renales se encuentra bajo intensa investigación (Bauersachs *et al*., 2015). La espironolactona, pero no la eplerenona, se considera ampliamente un compuesto antiandrogénico y se ha utilizado para tratar el hirsutismo y el acné; sin embargo, la evidencia de su eficacia es débil (Brown *et al*., 2009), y estos usos no están aprobados por la FDA. Los estudios bioquímicos sugirieron que la espironolactona es un agonista parcial de los receptores de andrógenos (Nirdé *et al*., 2001) y que puede ejercer efectos antiandrogénicos o androgénicos dependiendo del contexto (p. ej., los niveles prevalecientes de esteroides androgénicos endógenos). De hecho, un informe de caso reciente describió el empeoramiento del cáncer de próstata inducido por espironolactona, atribuido a la estimulación de los receptores de andrógenos (Sundar y Dickinson, 2012).

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones medicamentosas

La hipercaliemia es el principal riesgo de los antagonistas de MR. Por tanto, estos medicamentos están contraindicados en pacientes con hipercaliemia y en aquellos con mayor riesgo de desarrollarla. Los antagonistas de MR también pueden inducir acidosis metabólica en pacientes cirróticos. Los salicilatos pueden reducir la secreción tubular de canrenona y disminuir la eficacia diurética de la espironolactona. La espironolactona puede alterar la eliminación de glucósidos cardiacos. Debido a su afinidad por otros receptores de esteroides, la espironolactona puede causar ginecomastia, impotencia, disminución de la libido e irregularidades menstruales. La espironolactona también puede provocar diarrea, gastritis, hemorragia gástrica y úlceras pépticas (el medicamento está contraindicado en pacientes con úlceras pépticas). Los efectos adversos del CNS incluyen somnolencia, letargo, ataxia, confusión y dolor de cabeza. La espironolactona puede causar erupciones cutáneas y, en raras ocasiones, discrasias sanguíneas. Los inhibidores fuertes de CYP3A4 pueden aumentar los niveles plasmáticos de eplerenona, y dichos medicamentos no se deben administrar a pacientes que toman eplerenona y viceversa. Además de la hipercaliemia y de los trastornos GI, la tasa de eventos adversos para la eplerenona es similar a la del placebo.

Inhibidores del canal de catión inespecífico: péptidos natriuréticos

Cuatro NP son relevantes con respecto a la fisiología humana: ANP, BNP, CNP y urodilatina. El IMCD es un sitio importante de acción de los NP.

Tres NP-ANP, BNP y CNP-comparten un anillo homólogo común de aminoácidos de 17 miembros formado por un puente disulfuro entre residuos de cisteína, aunque son productos de genes diferentes. La urodilatina, también estructuralmente similar, surge del procesamiento alterado de la misma molécula precursora que ANP y tiene cuatro aminoácidos adicionales en el extremo N. El corazón produce ANP y BNP en respuesta al estiramiento de la pared, el CNP es de origen endotelial y de células renales. La urodilatina se encuentra en el riñón y la orina. Los NPR, clasificados como tipo A, B y C, son monospanos de membrana. El NPRA (se une a ANP y BNP) y el NPRB (se une a CNP) tienen dominios intracelulares con actividad de guanilato ciclasa y un elemento proteína cinasa. El NPRC (se une a todos los NP) tiene un dominio intracelular truncado y puede ayudar con la eliminación de NP. Los diversos NP tienen efectos algo superpuestos, causando natriuresis, inhibición de la producción de renina y aldosterona y vasodilatación (el resultado de la elevación cGMP en el músculo liso vascular). Un BNP humano recombinante, nesiritida, con la misma estructura de 32 aminoácidos que el péptido endógeno producido por el miocardio ventricular, está disponible para uso clínico.

Mecanismo y sitio de acción

El IMCD es el sitio final a lo largo de la nefrona donde se reabsorbe Na^+. Hasta un 5% de la carga de Na^+ filtrada se puede reabsorber aquí. Los efectos de la nesiritida y otros NPs están mediados por los efectos de cGMP en transportadores de Na^+ (figura 25-7). Dos tipos de canales de Na^+ se expresan en IMCD. *El primero* es un CNGC de alta conductancia, 28 pS, no selectivo. Este canal es inhibido por el cGMP intracelular y por NPs a través de su capacidad para estimular la actividad guanilil ciclasa unida a la membrana y elevar el cGMP celular. *El segundo* tipo de canal de Na^+ expresado en el IMCD es el canal de Na^+ altamente selectivo de baja conductancia, 4-pS. La mayor parte de la reabsorción de Na^+ en el IMCD está mediada por CNGC.

Efectos en la excreción urinaria y la hemodinámica renal

La nesiritida inhibe el transporte de Na^+ tanto en la nefrona proximal como en la distal, pero su efecto primario está en el IMCD. La excreción urinaria de Na^+ aumenta con nesiritida, pero el efecto puede atenuarse por la regulación positiva de la reabsorción de Na^+ en los segmentos cadena arriba de la nefrona. La GFR aumenta en respuesta a la nesiritida en sujetos normales, pero en pacientes tratados con CHF, la GFR puede aumentar, disminuir o permanecer sin cambios.

Otras acciones

La administración de nesiritida disminuye las resistencias sistémicas y pulmonares y la presión de llenado del ventrículo izquierdo e induce un aumento secundario en el gasto cardiaco.

ADME

Los péptidos natriuréticos se administran por vía intravenosa. La nesiritida tiene una distribución $t_{1/2}$ de 2 min y una terminal media $t_{1/2}$ de 18 min. La eliminación se produce mediante al menos dos mecanismos: la internalización y la degradación posterior mediada por NPCR, y el metabolismo por proteasas extracelulares (Potter, 2011). No hay necesidad de ajustar la dosis para la insuficiencia renal.

Usos terapéuticos

El ANP humano recombinante (carperitida, disponible sólo en Japón) y el BNP (nesiritida) son los agentes terapéuticos disponibles de esta clase. La urodilatina (ularitida) está en desarrollo. La nesiritida está indicada para el tratamiento de la CHF agudamente descompensada. En pacientes con disnea con actividad mínima o en reposo, la nesiritida reduce la presión capilar pulmonar y mejora los síntomas a corto plazo de la disnea. Sin embargo, el ensayo ASCEND-HF encontró que la nesiritida no cam-

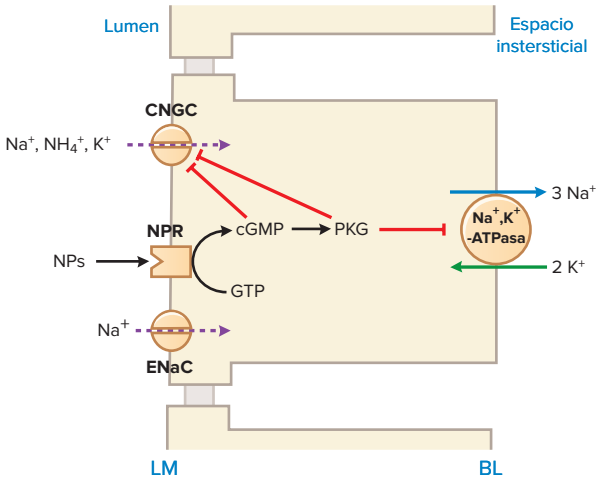


Figura 25-7 *El transporte de Na^+ del IMCD y su regulación.* El Na^+ ingresa a la celda del IMCD de una de estas dos maneras: a través del ENaC y a través de un CNGC que transporta Na^+, K^+ y NH_4^+ y está controlado por el cGMP. Luego, el Na^+ sale de la celda a través de Na^+, K^+-ATPasa. El CNGC es la vía primaria para la entrada de Na^+ y está inhibida por los NPs. Los NP se unen a los NPR de la superficie de las celdas A, B y C. Los receptores A y B son isoformas de la guanilil ciclasa en partículas que sintetizan cGMP. El cGMP inhibe el CNGC directa e indirectamente a través de la PKG. La activación de PKG también inhibe la salida de Na^+ a través de Na^+, K^+-ATPasa. El ENaC es un canal del Na^+ altamente selectivo, de baja conductividad, 4 pS, que desempeña un papel menor en el transporte de Na^+ del IMCD (véase figura 25-6).

bia la mortalidad y la rehospitalización y tiene sólo un pequeño efecto sobre la disnea (O'Connor *et al.*, 2011). Por tanto, la nesiritida no se recomienda para el uso de rutina en la amplia población de pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (O'Connor *et al.*, 2011).

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones medicamentosas

La nesiritida puede causar hipotensión y existen preocupaciones sobre los efectos renales adversos. Sin embargo, el ensayo ASCEND-HF no demostró empeoramiento de la función renal en pacientes tratados con nesiritida con insuficiencia cardiaca (O'Connor *et al.*, 2011).

Antagonistas del receptor de adenosina

Hay cuatro subtipos de receptores de adenosina (A_1, A_{2A}, A_{2B} y A_3). Los receptores A_1, A_{2A} y A_{2B} regulan aspectos de la fisiología renal. El receptor A_1 se expresa en el túbulo proximal y estimula la reabsorción de Na^+. En consecuencia, los antagonistas de los receptores A_1 causan diuresis/natriuresis, pero son conservadores de K^+. Varias metilxantinas de origen natural (p. ej., cafeína, teofilina y teobromina) son antagonistas del receptor A_1 (aunque no selectivos) y en consecuencia causan diuresis. El pamabrom es un diurético leve que consiste en una mezcla uno-a-uno de 8-bromoteofilina y 2-amino-2-metil–1-propanol; la 8-bromoteofilina, una metilxantina, es el componente activo del pamabrom. El pamabrom es el ingrediente diurético en varios productos de venta libre comercializados para el alivio del síndrome premenstrual. Poco se sabe sobre la farmacología, el mecanismo de acción diurético y la eficacia del pamabrom. Sin embargo, debido a que la 8-bromoteofilina es una metilxantina, es posible que la diuresis leve inducida por pamabrom esté relacionada con el bloqueo de los receptores renales A_1.

Uso clínico de diuréticos

Sitio y mecanismo de acción diurética

La comprensión de los sitios y mecanismos de acción de los diuréticos mejora la comprensión de los aspectos clínicos de la farmacología diurética. La figura 25-5 proporciona una vista resumida de los sitios y mecanismos de acción de los diuréticos.

El papel de los diuréticos en la medicina clínica

La figura 25-8 ilustra las interrelaciones entre la función renal, la ingesta de Na^+, la homeostasis del agua, la distribución del volumen de líquido

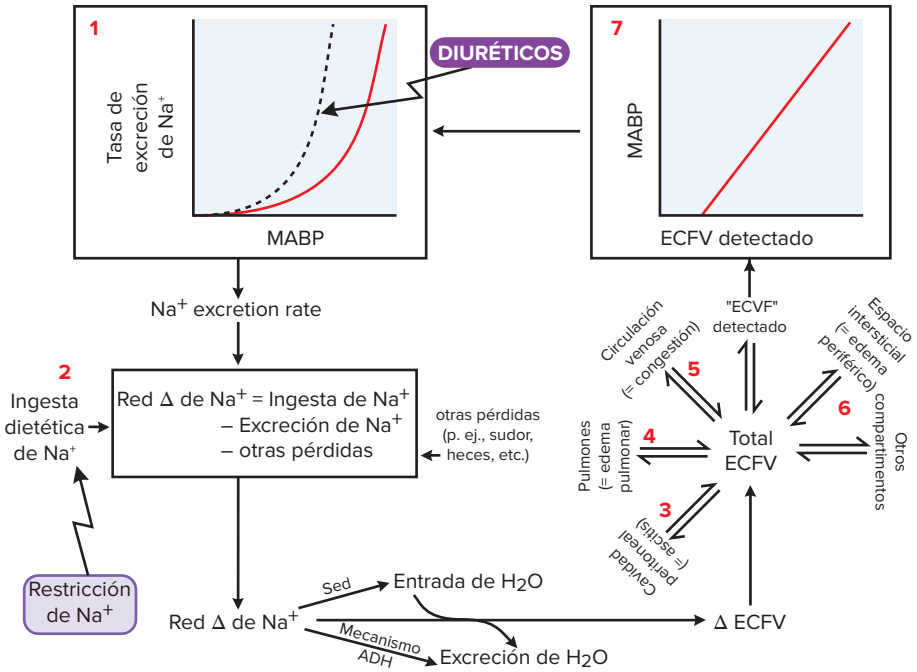


Figura 25-8 ***Interrelaciones entre la función renal, la ingesta de Na+, la homeostasis hídrica, la distribución del volumen de líquido extracelular y la presión arterial media.*** Comenzando en el panel superior izquierdo (#1), lea esta figura en sentido opuesto a las manecillas del reloj. Existen complejas interrelaciones entre el sistema cardiovascular, los riñones, el CNS y las capas de capilares, de modo que las perturbaciones en uno de estos sitios pueden afectar a todos los demás sitios. Una ley primaria del riñón es que la excreción de Na^+ es una función notable de la presión arterial media (MABP), de forma tal que pequeños aumentos en MABP causan aumentos perceptibles en la excreción de Na^+; esto se conoce como relación "presión-natriuresis" (arriba a la izquierda). En cualquier intervalo de tiempo dado, el cambio neto en el Na^+ del cuerpo total es la ingesta dietética de Na^+ menos la tasa de excreción urinaria y otras pérdidas (abajo a la izquierda). Si la curva de presión-natriuresis se desplaza hacia la derecha, se produce un equilibrio neto positivo de Na^+ y aumenta la concentración extracelular de Na^+, estimulando así la ingesta de agua (sed) y reduciendo la producción de agua urinaria (a través de la liberación de ADH). Estos cambios expanden el volumen de líquido extracelular (ECFV) y el ECFV aumentado se distribuye entre muchos compartimentos corporales (abajo a la derecha). El ECFV en el lado arterial de la circulación presuriza el árbol arterial (ECFV "detectado") y aumenta MABP (arriba a la derecha), aumentando así la excreción de Na^+ (y completando el ciclo). Este ciclo continúa hasta que la acumulación neta de Na^+ es cero; es decir, a la larga, la ingesta de Na^+ debe ser igual a la pérdida de Na^+.

Estas consideraciones explican los mecanismos fundamentales de la formación del edema:

1. Desplazamiento hacia la derecha de la curva de natriuresis de presión renal.
2. Ingesta excesiva de Na^+ en la dieta.
3. Mayor distribución de ECFV a la cavidad peritoneal (p. ej., cirrosis hepática con presión hidrostática sinusoidal hepática aumentada) que conduce a la formación de ascitis.
4. Mayor distribución de ECFV a los pulmones (p. ej., insuficiencia cardiaca del lado izquierdo con aumento de la presión hidrostática capilar pulmonar) que conduce a edema pulmonar.
5. Mayor distribución de ECFV a la circulación venosa (p. ej., insuficiencia cardiaca del lado derecho) que conduce a la congestión venosa.
6. Edema periférico causado por fuerzas alteradas de Starling que causan una mayor distribución de ECFV al espacio intersticial (p. ej., disminución de las proteínas plasmáticas en el síndrome nefrótico, quemaduras graves y enfermedad hepática).
7. Aumento de MABP como resultado de ECFV "detectado" en el lado arterial del corazón.

Estas perturbaciones que conducen al edema se pueden tratar de la siguiente manera: **A.** Corrija la enfermedad subyacente; **B.** Administre diuréticos para desplazar hacia la izquierda la relación presión-natriuresis renal; **C.** Restrinja la ingesta de Na^+ en la dieta.

ECFV: volumen de fluido extracelular; MABP: presión arterial media.

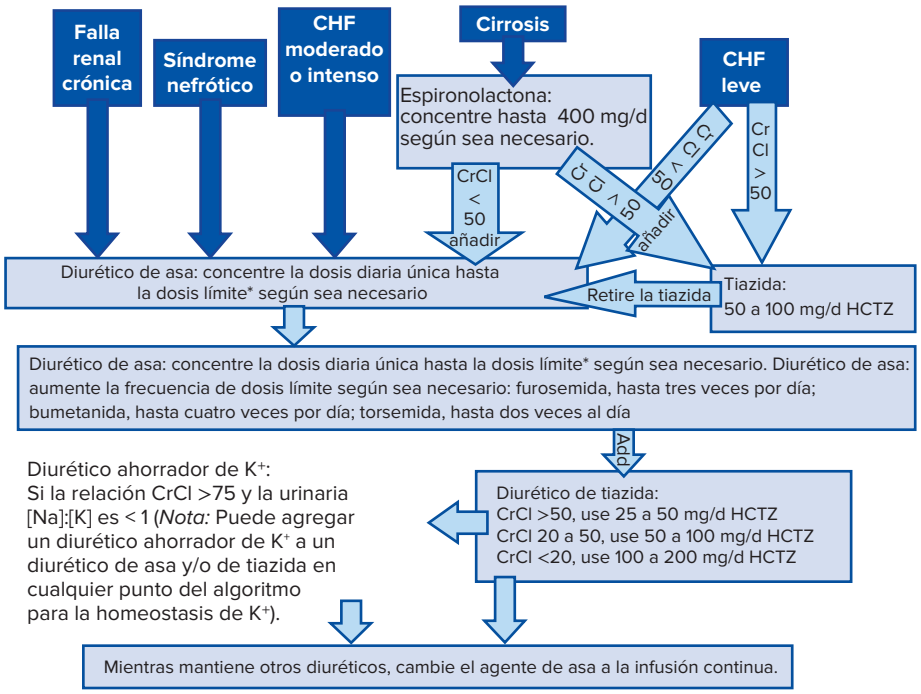


Figura 25-9 *"Algoritmo de Brater" para la terapia diurética de la insuficiencia renal crónica, el síndrome nefrótico, la CHF y la cirrosis.* Siga el algoritmo hasta que se logre la respuesta adecuada. Si no se obtiene una respuesta adecuada, avance al siguiente paso. Para fines ilustrativos, el diurético de tiazida utilizado es HCTZ. Se puede sustituir un diurético de tipo tiazida alternativo con una dosis ajustada para que sea farmacológicamente equivalente a la dosis recomendada de HCTZ. *No combine dos diuréticos ahorradores de K^+ debido al riesgo de hipercaliemia.* CrCl indica aclaramiento de creatinina en mililitros por minuto, y la dosis límite se refiere a la dosis más pequeña del diurético que produce un efecto casi máximo. *Las dosis límite de los diuréticos de asa y los regímenes de dosificación para infusiones intravenosas continuas de diuréticos de asa son específicos del estado de la enfermedad. Las dosis son sólo para adultos.

extracelular y la presión arterial media y sugiere tres estrategias fundamentales para movilizar el líquido del edema:

- Corrección de la enfermedad subyacente.
- Restricción de la ingesta de Na^+.
- Administración de diuréticos.

La figura 25-9 presenta una síntesis útil, el algoritmo de Brater, un algoritmo lógicamente convincente para la terapia diurética (recomendaciones específicas para combinaciones de medicamentos, dosis, rutas y fármacos) en pacientes con edema causado por trastornos renales, hepáticos o cardiacos (Brater, 1998).

La situación clínica determina si un paciente debe recibir diuréticos y qué régimen terapéutico debe usarse (tipo de diurético, dosis, vía de administración y velocidad de movilización del líquido de edema). El edema pulmonar masivo en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda izquierda es una emergencia médica que requiere una terapia rápida y agresiva, que incluye la administración intravenosa de un diurético de asa. En este contexto, el uso de diuréticos orales es inapropiado. Por el contrario, la mejoría de la congestión leve pulmonar y venosa asociada con la insuficiencia cardiaca crónica se realiza con un diurético de asa o tiazídico, cuya dosificación debe valorarse de manera cuidadosa para maximizar la relación beneficio/riesgo. Los diuréticos tiazídicos y de asa disminuyen la morbilidad y la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (Faris *et al.*, 2002): los antagonistas de MR también muestran una morbilidad y mortalidad reducidas en pacientes con insuficiencia cardiaca que reciben una terapia óptima con otros fármacos (Roush *et al.*, 2014).

La administración periódica de diuréticos a pacientes cirróticos con ascitis puede eliminar la necesidad o reducir el intervalo entre paracentesis, lo que aumenta la comodidad del paciente y evita las reservas de proteínas que se pierden durante las paracentesis. Aunque los diuréticos pueden reducir el edema asociado con la insuficiencia renal crónica, generalmente se requieren dosis aumentadas de diuréticos de asa más potentes. En el síndrome nefrótico, la respuesta diurética a menudo es decepcionante. En la insuficiencia renal crónica y la cirrosis, el edema no representará un riesgo inmediato para la salud, pero puede reducir en gran medida la calidad de vida. En tales casos, sólo debe intentarse la eliminación parcial del líquido de edema, y el líquido debe movilizarse lentamente usando un régimen diurético que cumpla la tarea con la mínima perturbación de la fisiología normal.

La *resistencia diurética* se refiere al edema que es o ha llegado a ser refractario a un diurético dado. Si la resistencia diurética se desarrolla contra un diurético menos eficaz, éste debe ser sustituido por un diurético más efectivo, como un diurético de asa a una tiazida. Sin embargo, la resistencia a los diuréticos de asa puede deberse a varias causas. La coadministración de NSAID es una causa común evitable de resistencia a los diuréticos. La producción de PG, especialmente la PGE_2, es un importante mecanismo de contrarregulación en estados de perfusión renal reducida, como la contracción del volumen, la CHF y la cirrosis, caracterizadas por la activación del RAAS y el sistema nervioso simpático. La administración de NSAID puede bloquear los efectos mediados por PG que contrarrestan el RAAS y el sistema nervioso simpático, lo que resulta en la retención de sal y agua. La resistencia a los diuréticos también ocurre con los inhibidores selectivos de COX-2.

En la insuficiencia renal crónica, una reducción en el RBF disminuye el suministro de diuréticos al riñón, y la acumulación de ácidos orgánicos endógenos compite con los diuréticos de asa para el transporte en el túbulo proximal. Consecuentemente, disminuye la concentración diurética en el sitio activo del lumen tubular. En el síndrome nefrótico, se asumió que la unión de los diuréticos a la albúmina luminal limitaba la respuesta; sin embargo, la validez de esta idea ha sido cuestionada. En la cirrosis hepática, el síndrome nefrótico y en la insuficiencia cardiaca las nefronas pueden haber disminuido la respuesta diurética debido al incremento de la reabsorción de Na^+ del túbulo proximal, conduciendo a una disminución de la entrega de Na^+ a las nefronas distales.

Ante la resistencia a los diuréticos de asa, el clínico tiene varias opciones:

- El reposo en cama puede restablecer la capacidad de respuesta del fármaco al mejorar la circulación renal.
- Un aumento en la dosis del diurético de asa puede restaurar la capacidad de respuesta; sin embargo, no se gana nada aumentando la dosis por encima de la que causa un efecto casi máximo (la dosis límite) del diurético.
- La administración de dosis más pequeñas con mayor frecuencia o una infusión intravenosa continua de un diurético de asa aumentará el tiempo en que una concentración diurética efectiva se encuentra en el sitio activo.
- El uso de la terapia de combinación para bloquear secuencialmente más de un sitio en la nefrona puede dar como resultado una interacción sinérgica entre dos diuréticos. Por ejemplo, una combinación de

un diurético de asa con un diurético ahorrador de K^+ o un diurético de tiazida puede mejorar la respuesta terapéutica; sin embargo, nada se gana con la administración de dos fármacos del mismo tipo. Los diuréticos tiazídicos con efectos tubulares proximales significativos (p. ej., metolazona) son particularmente adecuados para el bloqueo secuencial cuando se coadministran con un diurético de asa.

- La reducción de la ingesta de sal disminuirá la retención posdiurética de Na^+, lo que puede anular los aumentos previos en la excreción de Na^+.
- La programación de la administración de diuréticos poco antes de la ingesta de alimentos proporcionará una concentración diurética efectiva en el lumen tubular cuando la carga de sal es más alta.

Parte II: homeostasis del agua y el sistema de vasopresina

Fisiología de la vasopresina

La arginina vasopresina (ADH en humanos) es la principal hormona que regula la osmolalidad de los fluidos corporales. La hormona es liberada por la hipófisis posterior siempre que la privación de agua provoque un aumento de la osmolalidad plasmática o siempre que el sistema cardiovascular sea desafiado por la hipovolemia o la hipotensión. La vasopresina actúa principalmente en el conducto colector renal para aumentar la permeabilidad de la membrana celular al agua, lo que permite que el agua se mueva pasivamente por un gradiente osmótico a través del conducto colector hacia el compartimento extracelular.

La vasopresina es un vasopresor/vasoconstrictor potente. También es un neurotransmisor; entre sus acciones en el CNS se encuentran las funciones aparentes en la secreción de ACTH y en la regulación del sistema cardiovascular, la temperatura y otras funciones viscerales. La vasopresina también promueve la liberación de factores de coagulación por el endotelio vascular y aumenta la agregación plaquetaria.

Anatomía del sistema de vasopresina

El mecanismo antidiurético en mamíferos implica dos componentes anatómicos: un componente del CNS para la síntesis, transporte, almacenamiento y liberación de vasopresina y un sistema de conductos colectores renales compuesto de células epiteliales que responden a la vasopresina al aumentar su permeabilidad al agua. El componente del CNS del mecanismo antidiurético se llama *sistema hipotálamo-neurohipofisario* y consiste en neuronas neurosecretoras con pericarion localizadas predominantemente en dos núcleos hipotalámicos específicos, el SON y el PVN. Los axones largos de las neuronas magnocelulares en el SON y el PVN terminan en el lóbulo neural de la hipófisis posterior (neurohipófisis), donde liberan vasopresina y oxitocina (véase figura 42-1).

Síntesis de vasopresina

La vasopresina y la oxitocina se sintetizan principalmente en el pericarion de las neuronas magnocelulares en el SON y el PVN. Sin embargo, las neuronas parvicelulares en el PVN también sintetizan vasopresina, al igual que algunas células que no son del CNS (véase la discusión a continuación). La síntesis de vasopresina parece estar regulada únicamente a nivel transcripcional. En humanos, una preprohormona 168-aminoácido (figura 25-10) se sintetiza y luego se envasa en gránulos asociados a la membrana. La prohormona contiene tres dominios: vasopresina (residuos 1 a 9), vasopresina-neurofisina (residuos 13 a 105) y vasopresina-glicopéptido (residuos 107 a 145). El dominio de vasopresina está relacionado con el dominio de vasopresina-neurofisina a través de una señal de procesamiento GLY-LYS-ARG, y la vasopresina-neurofisina está unida al dominio de glicopéptido vasopresina mediante una señal de procesamiento de ARG. En los gránulos secretores, una endopeptidasa, exopeptidasa, monooxigenasa y liasa actúan secuencialmente en la prohormona para producir vasopresina, vasopresina-neurofisina (a veces denominada neurofisina II) y vasopresina-glicopéptido. La síntesis y el transporte de vasopresina dependen de la conformación de la preprohormona. En particular, la vasopresina-neurofisina se une a la vasopresina y es crucial para el correcto procesamiento, transporte y almacenamiento de la vasopresina. Las mutaciones genéticas en el péptido señal o la vasopresina-neurofisina dan lugar a la DI central.

La vasopresina también es sintetizada por el corazón y la glándula suprarrenal. En el corazón, el estrés de la pared elevada aumenta la síntesis de vasopresina varias veces y puede contribuir a una relajación ventricular alterada y a la vasoconstricción coronaria. La síntesis de vasopresina en la médula suprarrenal estimula la secreción de catecolaminas a partir de las células cromafines y puede promover el crecimiento cortical adrenal y estimular la síntesis de aldosterona.

Regulación de la secreción de vasopresina

Hiperosmolalidad. Un aumento en la osmolalidad plasmática es el principal estímulo fisiológico para la secreción de vasopresina por la hipófisis posterior. El umbral de osmolalidad para la secreción es de aproximada-

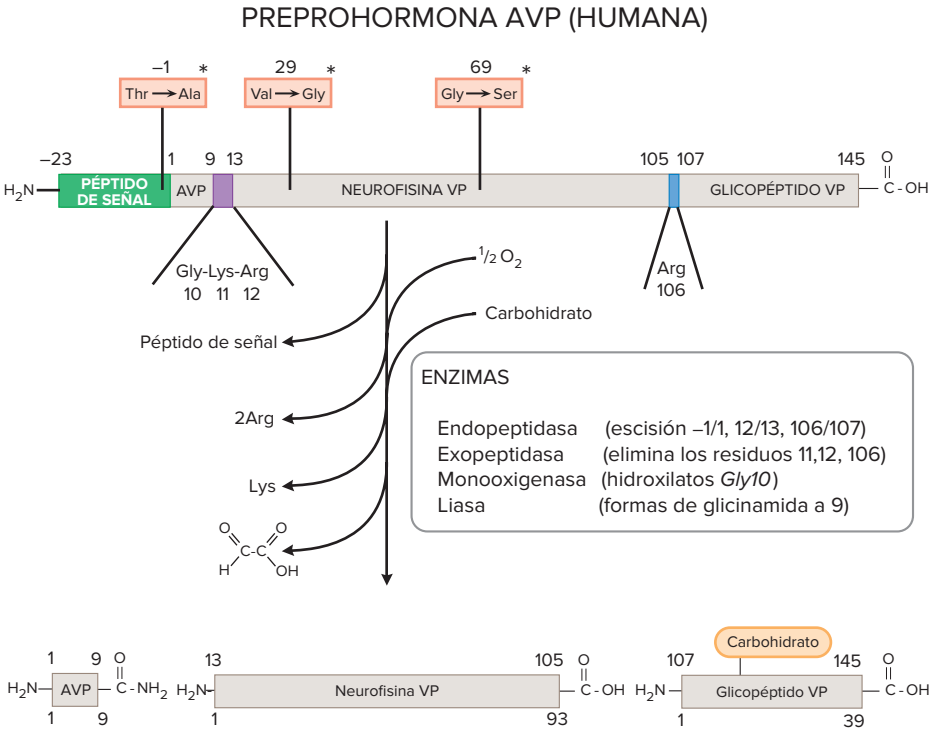


Figura 25-10 ***Procesamiento de preprohormona AVP humana.*** Más de 40 mutaciones en el gen único en el cromosoma 20 que codifica AVP preprohormona dan lugar a DI central. *Las casillas indican mutaciones que conducen a DI central.

mente 280 mOsm/kg. Por debajo del umbral, la vasopresina es apenas detectable en el plasma, y por encima del umbral, los niveles de vasopresina son una función empinada y relativamente lineal de la osmolalidad del plasma. De hecho, una elevación del 2% en la osmolalidad del plasma causa un aumento de de dos a tres veces en los niveles plasmáticos de vasopresina, lo que a su vez causa una mayor reabsorción de agua libre de solvente, con un aumento en la osmolalidad urinaria. Los incrementos en la osmolalidad del plasma por encima de 290 mOsm/kg conducen a un deseo intenso de tomar agua (sed). Por tanto, el sistema de vasopresina proporciona al organismo periodos más largos sin sed y, en el caso de que el agua no esté disponible, permite que el organismo sobreviva periodos más largos de privación de agua. Por encima de una osmolalidad plasmática de aproximadamente 290 mOsm/kg, los niveles plasmáticos de vasopresina superan los 5 pM. Dado que la concentración urinaria es máxima (~1 200 mOsm/kg) cuando los niveles de vasopresina superan los 5 pM, la defensa adicional contra la hipertonía depende por completo de la ingesta de agua y no de la disminución de la pérdida de agua.

Portal de osmorreceptores hepáticos. Una carga de sal oral activa los osmorreceptores hepáticos porosos, lo que conduce a una mayor liberación de vasopresina. Este mecanismo aumenta los niveles plasmáticos de vasopresina incluso antes de que la carga de sal oral aumente la osmolalidad plasmática.

Hipovolemia e hipotensión. La secreción de vasopresina está regulada hemodinámicamente por cambios en el volumen sanguíneo efectivo o la presión arterial. Independientemente de la causa (p. ej., hemorragia, depleción de Na^+, diuréticos, insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática con ascitis, insuficiencia suprarrenal o fármacos hipotensivos), las reducciones en el volumen sanguíneo efectivo o en la presión arterial se asocian con altas concentraciones circulantes de vasopresina. Sin embargo, a diferencia de la osmorregulación, la regulación hemodinámica de la secreción de vasopresina es exponencial; es decir, pequeñas disminuciones (5%) en el volumen sanguíneo o en la presión tienen poco efecto sobre la secreción de vasopresina, mientras que disminuciones mayores (20 a 30%) pueden aumentar los niveles de vasopresina a 20 a 30 veces lo normal (excediendo la concentración de vasopresina requerida para inducir una antidiuresis máxima). La vasopresina es uno de los vasoconstrictores conocidos más potentes, y la respuesta de la vasopresina a la hipovolemia o hipotensión sirve como un mecanismo para evitar el colapso cardiovascular durante periodos de pérdida de sangre o hipotensión graves. La regulación hemodinámica de la secreción de vasopresina no altera la regulación osmótica; más bien, la hipovolemia/hipotensión altera el punto de ajuste y la pendiente de la relación osmolalidad plasmática-vasopresina plasmática.

Las vías neuronales que median la regulación hemodinámica de la liberación de vasopresina son diferentes de las que participan en la osmorregulación. Los barorreceptores en la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y las venas pulmonares detectan el volumen de sangre (presiones de llenado) y los barorreceptores en el seno carotídeo y la aorta controlan la presión arterial. Los impulsos nerviosos alcanzan los núcleos del tronco encefálico predominantemente a través del tronco vagal y el nervio glosofaríngeo; estas señales se transmiten finalmente al SON y al PVN.

Hormonas y neurotransmisores. Las neuronas magnocelulares que sintetizan vasopresina tienen una gran variedad de receptores tanto en el pericarion como en terminales nerviosas; por tanto, la liberación de vasopresina puede ser acentuada o atenuada por agentes químicos que actúan en ambos extremos de la neurona magnocelular (Iovino *et al.*, 2014). Además, las hormonas y los neurotransmisores pueden modular la secreción de vasopresina estimulando o inhibiendo las neuronas en los núcleos que proyectan, directa o indirectamente, al SON y al PVN (Iovino *et al.*, 2014). Debido a estas complejidades, la modulación de la secreción de vasopresina en la mayoría de las hormonas o neurotransmisores no está clara. Varios agentes estimulan la secreción de vasopresina, incluyendo la acetilcolina (por receptores nicotínicos), la histamina (por receptores H_1), la dopamina (por receptores D_1 y D_2), la glutamina, el aspartato, la colecistoquinina, el neuropéptido Y, la sustancia P, el polipéptido intestinal vasoactivo, PG y AngII. Los inhibidores de la secreción de vasopresina incluyen ANP, ácido γ-aminobutírico y opiáceos (particularmente dinorfina a través de receptores κ). Los efectos de AngII han recibido la mayor atención. La AngII sintetizada en el cerebro y la AngII circulante pueden estimular la liberación de vasopresina. La inhibición de la conversión de AngII a AngIII bloquea la liberación de vasopresina inducida por AngII, lo que sugiere que AngIII es el péptido efector principal del sistema renina-angiotensina cerebral que controla la liberación de vasopresina.

Agentes farmacológicos. Varios fármacos alteran la osmolalidad urinaria al estimular o inhibir la secreción de vasopresina. En la mayoría de los casos, el mecanismo no se conoce. Los estimuladores de la secreción de vasopresina incluyen vincristina, ciclofosfamida, antidepresivos tricíclicos, nicotina, adrenalina y altas dosis de morfina. El litio, que inhibe los efectos renales de la vasopresina, también mejora la secreción de vasopresina. Los inhibidores de la secreción de vasopresina incluyen etanol, fenitoína, dosis bajas de morfina, glucocorticoides, flufenazina, haloperidol, prometazina, oxilorfano y butorfanol. La carbamazepina tiene una acción renal para producir antidiuréticos en pacientes con DI central, pero en realidad inhibe la secreción de vasopresina mediante una acción central. El etanol inhibe la secreción de vasopresina (véase capítulo 23).

Receptores de vasopresina

Los efectos de la vasopresina celular están mediados principalmente por las interacciones de la hormona con los tres tipos de receptores: V_{1a}, V_{1b} y V_2. Todos son GPCR. El receptor V_{1a} es el subtipo más extendido de receptor de vasopresina; se encuentra en el músculo liso vascular, la glándula suprarrenal, el miometrio, la vejiga, los adipocitos, los hepatocitos, las plaquetas, las células intersticiales medulares renales, los vasos rectos en la microcirculación renal, las células epiteliales en el conducto colector renal cortical, el bazo, los testículos y muchas estructuras del CNS. Los receptores $V1_b$ tienen una distribución más limitada y se encuentran en la hipófisis anterior, varias regiones del cerebro, el páncreas y la médula suprarrenal. Los receptores V_2 se localizan predominantemente en las células principales del sistema del conducto colector renal, pero también están presentes en las células epiteliales en TAL y en las células endoteliales vasculares.

La figura 25-11 resume el modelo actual de acoplamiento efector-receptor V_1. La unión de vasopresina a los receptores V_1 activa la vía G_q-PLC-IP_3, movilizando Ca^{2+} intracelular y activando PKC, produciendo efectos biológicos que incluyen respuestas inmediatas (p. ej., vasoconstricción, glucogenólisis, agregación plaquetaria y liberación de ACTH) y respuestas de crecimiento en células del músculo liso.

Las células principales en el conducto colector renal tienen receptores V_2 en sus membranas basolaterales que se unen a G_S para estimular la actividad adenilil ciclasa (figura 25-12). La activación resultante de la vía cíclica de AMP/PKA desencadena una mayor tasa de inserción de vesículas que contienen canales de agua (WCV) en la membrana apical y una tasa reducida de endocitosis de WCV de la membrana apical. Debido a que los WCV contienen canales de agua funcionales preformados (acuaporina 2), su desplazamiento neto hacia las fibras apicales en respuesta a la estimulación del receptor V_2 aumenta en gran medida la permeabilidad del agua de la membrana apical (Nejsum, 2005) (véanse figuras 25-12 y 25-13).

La activación del receptor V_2 también aumenta la permeabilidad de la urea en un 400% en las porciones terminales del IMCD. Los receptores V_2 aumentan la permeabilidad de la urea mediante la activación de un transportador de urea regulado por vasopresina (denominado *VRUT*, *UT1* o *UTA1*), muy probablemente por fosforilación inducida por PKA. La cinética del agua inducida por la vasopresina y la permeabilidad a la urea son diferentes, y la regulación de VRUT inducida por vasopresina no implica el tráfico vesicular a la membrana plasmática.

La activación del receptor V_2 también aumenta el transporte de Na^+ en TAL y el conducto colector. El aumento del transporte de Na^+ en TAL está mediado por tres mecanismos que afectan al simportador Na^+-K^+-$2Cl^-$: la fosforilación rápida del simportador, la translocación del simportador a la membrana luminal y el aumento de la expresión de la proteína simportadora. Los mecanismos múltiples por los que la vasopresina aumenta la reabsorción de agua se resumen en la figura 25-14.

Acciones renales de la vasopresina

Varios sitios de acción de la vasopresina en el riñón involucran a los receptores V_1 y V_2. Los receptores V_1 median la contracción de las células mesangiales en el glomérulo y la contracción de las células del músculo liso vascular en los vasos rectos y en las arteriolas eferentes. La reducción mediada por el receptor V_1 del flujo sanguíneo medular interno contribuye a la máxima capacidad de concentración del riñón. Los receptores V_1 también estimulan la síntesis de PG por las células intersticiales medulares. Debido a que la PGE_2 inhibe la adenilil ciclasa en los conductos colectores, la estimulación de la síntesis de PG por los receptores V_1 puede contrarrestar la antidiuresis mediada por el receptor V_2. Los receptores V_1 en las células principales de los conductos colectores corticales pueden inhibir el flujo de agua mediado por el receptor V_2 mediante la activación de PKC. Los receptores V_2 median la respuesta más prominente a la vasopresina, que es la permeabilidad incrementada del agua del conducto colector a concentraciones tan bajas como 50 fM. Por tanto, los efectos de la vasopresina mediados por el receptor V_2 ocurren a concentraciones mucho menores que las requeridas para comprometer las acciones mediadas por el receptor V_1. Otras acciones renales mediadas por los receptores V_2 incluyen un mayor transporte de urea en el IMCD y un

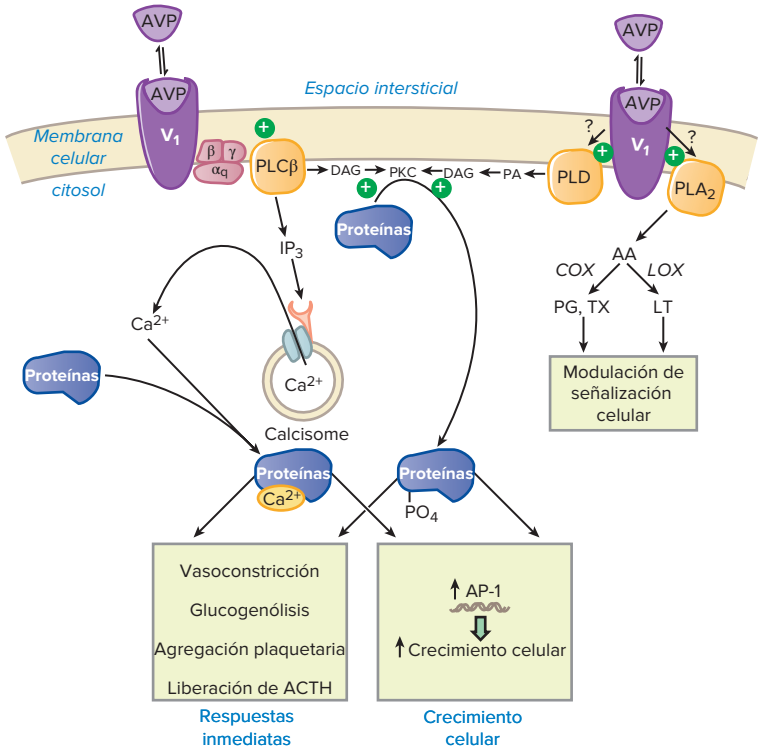


Figura 25-11 ***Mecanismo del acoplamiento receptor-efector VI.*** La unión de AVP a receptores de la vasopresina V_1 (V_1) estimula las fosfolipasas unidas a la membrana. La estimulación de G_q activa la ruta PLCβ-IP_3/DAG-Ca^{2+}-PKC. La activación de los receptores V_1 también causa la afluencia de Ca^{2+} extracelular por un mecanismo desconocido. Las proteínas cinasas activadas por PKC y Ca^{2+}/calmodulina fosforilan las proteínas específicas del tipo celular, lo que conduce a respuestas celulares. Un componente adicional de la respuesta de AVP se deriva de la producción de eicosanoides como resultado de la activación de PLA_2; la movilización resultante de AA proporciona un sustrato para la síntesis de eicosanoides mediante las vías COX y LOX, lo que lleva a la producción local de PG, TX y LT, que pueden activar innumerables vías de señalización, incluidas las relacionadas con G_S y G_q.

mayor transporte de Na^+ en la TAL; ambos efectos contribuyen a la capacidad de los riñones de concentrar la orina. Los receptores V_2 también aumentan el transporte de Na^+ en los conductos colectores corticales, y esto puede conducir a la sinergia con la aldosterona para mejorar la reabsorción de Na^+ durante la hipovolemia.

Modificación farmacológica de la respuesta antidiurética a la vasopresina

Los NSAID, particularmente la indometacina, mejoran la respuesta antidiurética a la vasopresina. Debido a que las PG atenúan las respuestas antidiuréticas a la vasopresina y los NSAID inhiben la síntesis de PG, la reducción de la producción de PG probablemente explique la potenciación de la respuesta antidiurética de la vasopresina. La carbamazepina y la clorpropamida también mejoran los efectos antidiuréticos de la vasopresina por mecanismos desconocidos. En raras ocasiones, la clorpropamida puede provocar intoxicación por agua. Varios medicamentos inhiben las acciones antidiuréticas de la vasopresina. El litio es de particular importancia debido a su uso en el tratamiento de los trastornos maniaco-depresivos (Kishore y Ecelbarger, 2013). De manera aguda, el Li^+ parece reducir la estimulación de la adenilil ciclasa mediada por el receptor V_2. Además, el Li^+ aumenta los niveles plasmáticos de PTH, un antagonista parcial de la vasopresina. En la mayoría de los pacientes, el antibiótico demeclociclina atenúa los efectos antidiuréticos de la vasopresina, probablemente debido a una menor acumulación y acción del AMP cíclico (Kortenoeven *et al.*, 2013).

Acciones no renales de la vasopresina

Sistema cardiovascular. Los efectos cardiovasculares de la vasopresina son complejos. La vasopresina es un vasoconstrictor potente (mediada por el receptor V_1) y los vasos de resistencia en todas partes de la circulación pueden verse afectados. El músculo liso vascular en la piel, el músculo esquelético, la grasa, el páncreas y la glándula tiroides parecen ser más sensibles, y también se produce vasoconstricción significativa en el tracto GI, los vasos coronarios y el cerebro. A pesar de la potencia de la vasopresina como un vasoconstrictor directo, las respuestas presoras inducidas por la vasopresina *in vivo* son mínimas y ocurren sólo con concentraciones de vasopresina significativamente más altas que las requeridas para una antidiuresis máxima. En gran medida, esto se debe a las acciones de la vasopresina circulante sobre los receptores V_1 para inhibir los eferentes simpáticos y potenciar los barorreflejos. Además, los receptores V_2 causan vasodilatación en algunos vasos sanguíneos.

La vasopresina ayuda a mantener la presión arterial durante episodios de hipovolemia/hipotensión intensos. Los efectos de la vasopresina en el corazón (gasto cardiaco reducido y frecuencia cardiaca) son en gran medida indirectos y se deben a la vasoconstricción coronaria, disminución del flujo sanguíneo coronario y alteraciones del tono simpático y vagal. Algunos pacientes con insuficiencia coronaria experimentan angina, incluso en respuesta a las cantidades relativamente pequeñas de vasopresina necesarias para controlar la DI, y la isquemia miocárdica inducida por vasopresina ha provocado reacciones graves e incluso la muerte.

CNS. La vasopresina probablemente desempeña un papel como neurotransmisor o neuromodulador. Aunque la vasopresina puede modular los sistemas autónomos del CNS que controlan la frecuencia cardiaca, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y los patrones de sueño, la importancia fisiológica de estas acciones no está clara. Si bien la vasopresina no es el principal factor liberador de corticotropina, la vasopresina puede proporcionar una activación sostenida del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal durante el estrés crónico. Los estudios tanto en animales de laboratorio como en humanos indicaron que la vasopresina y la oxitocina son reguladores clave de las conductas sociales y emocionales (Benarroch, 2013). Los efectos del CNS de la vasopresina parecen estar mediados predominantemente por los receptores V_1.

Coagulación de la sangre. La activación de los receptores V_2 por la desmopresina o la vasopresina aumenta los niveles circulantes del factor VIII procoagulante y del factor de Von Willebrand. Estos efectos están mediados por receptores V_2 extrarrenales. Presumiblemente, la vasopresina estimula la secreción del factor de Von Willebrand y del factor VIII desde sitios de almacenamiento en el endotelio vascular. Sin embargo, dado que la liberación del factor de Von Willebrand no ocurre cuando la desmopresina se aplica directamente a células endoteliales cultivadas o a vasos sanguíneos aislados, es probable que intervengan factores intermedios.

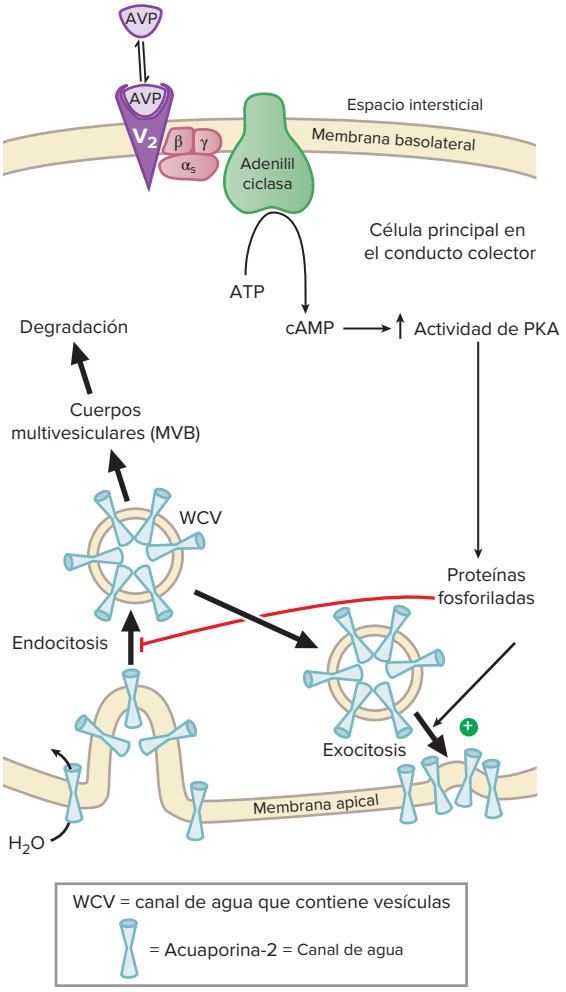


Figura 25-12 *Mecanismo de acoplamiento del receptor-efector V_2.* La unión de AVP al receptor V_2 activa la ruta G_S-adenilil ciclasa-cAMP-PKA y cambia el equilibrio del tráfico de acuaporina 2 hacia la membrana apical de la célula principal del conducto colector, mejorando así la permeabilidad al agua. Aunque la fosforilación de *Ser256* de la acuaporina 2 está implicada en la señalización del receptor V_2, también pueden estar implicadas otras proteínas localizadas tanto en las vesículas que contienen el canal de agua como en la membrana apical del citoplasma.

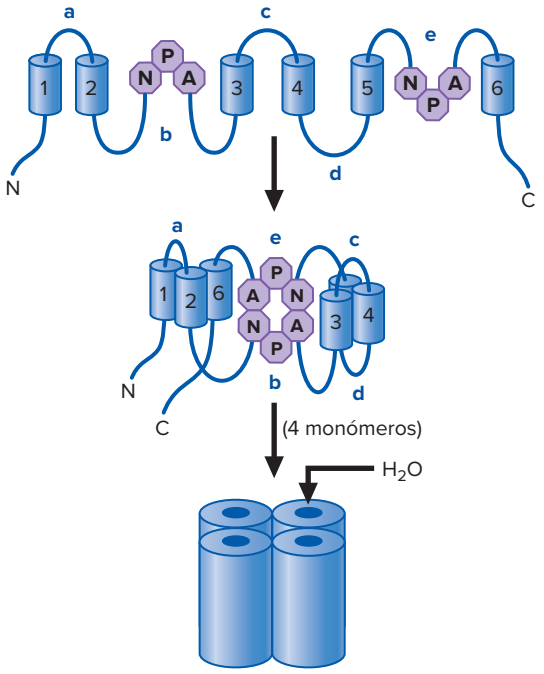


Figura 25-13 *Estructura de las acuaporinas.* Las acuaporinas tienen seis dominios transmembrana, y los extremos NH_2 y COOH son intracelulares. Los bucles bye contienen una secuencia NPA. Las acuaporinas se pliegan con los dominios transmembrana 1, 2 y 6 en las proximidades y con los dominios transmembrana 3, 4 y 5 en yuxtaposición. Los bucles largos b y e penetran en la membrana, y las secuencias NPA se alinean para crear un poro a través del cual el agua se puede difundir. Lo más probable es que las acuaporinas formen un oligómero tetrámero. Al menos siete acuaporinas se expresan en sitios distintos en el riñón. La acuaporina 1, abundante en el túbulo proximal y en la DTL, es esencial para la concentración de orina. La acuaporina 2, expresada exclusivamente en las células principales del túbulo de conexión y el conducto colector, es el principal canal de agua regulado por la vasopresina. La acuaporina 3 y la acuaporina 4 se expresan en las membranas basolaterales de las células principales del conducto colector y proporcionan vías de salida para el agua reabsorbida apicalmente por la acuaporina 2. La acuaporina 7 está en el borde en el cepillo apical del túbulo proximal recto. Las acuaporinas 6-8 también se expresan en los riñones; sus funciones siguen sin aclararse. La vasopresina regula la permeabilidad al agua del conducto colector al influir en el tráfico de acuaporina 2 desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática apical (figura 25-12). La activación inducida por AVP de la ruta de cAMP-PKA también potencia la expresión de la acuaporina 2 mRNA y la proteína; la deshidratación crónica causa una regulación positiva de la acuaporina 2 y el transporte de agua en el conducto colector.

Otros efectos no renales. A altas concentraciones, la vasopresina estimula la contracción del músculo liso en el útero (por los receptores de oxitocina) y el tracto GI (por los receptores V_1). La vasopresina se almacena en las plaquetas y la activación de los receptores V_1 estimula la agregación plaquetaria. Además, la activación de los receptores V_1 en los hepatocitos estimula la glucogenólisis.

Agonistas del receptor de vasopresina

Varios péptidos de tipo vasopresina se encuentran naturalmente en todo el reino animal (tabla 25-8); todos son nonapéptidos. En todos los mamíferos, excepto en el cerdo, el péptido neurohipofisario es 8-arginina vasopresina, y los términos vasopresina, AVP y ADH se usan indistintamente. También hay una serie de péptidos sintéticos con especificidad de subtipo de receptor y un agonista no peptídico.

Se sintetizaron muchos análogos de vasopresina con el objetivo de aumentar la duración de la acción y la selectividad para los subtipos de receptor de vasopresina (receptores V_1 frente a V_2, que median respuestas presoras y respuestas antidiuréticas, respectivamente). Por tanto, la relación antidiurético a vasopresor para el agonista selectivo de V_2, DDAVP, también llamada desmopresina, es aproximadamente 3 000 veces mayor que para la vasopresina; por tanto, la desmopresina es el fármaco preferido para el tratamiento de DI central. La sustitución de valina por glutamina en la posición 4 aumenta aún más la selectividad antidiurética, y la relación antidiurético a vasopresor para la AVP deamino [Val^4, $D\text{-}Arg^8$] es aproximadamente 11 000 veces mayor que la de la vasopresina.

El aumento de la selectividad de V_1 ha resultado ser más difícil que el aumento de la selectividad de V_2. Los receptores de la vasopresina en la adenohipófisis que median la liberación de ACTH inducida por vasopresina no son receptores clásicos V_1 ni V_2. Debido a que los receptores de vasopresina en la adenohipófisis parecen compartir un mecanismo común de transducción de señales con los receptores V_1 clásicos, y debido a que muchos análogos de la vasopresina con actividad vasoconstrictora liberan ACTH, los receptores V_1 se han subclasificado en receptores V_{1a} (vasculares/hepáticos) y V_{1b} (hipofisiaros) (también llamados receptores V_3). Existen agonistas selectivos para los receptores V_{1a} y V_{1b}.

La estructura química de la oxitocina está estrechamente relacionada con la de la vasopresina: la oxitocina es [Ile^3, Leu^8] AVP. Con tales similitudes estructurales, no es sorprendente que los agonistas y antagonistas de vasopresina y oxitocina puedan unirse a los receptores de los otros. Por tanto, la mayoría de los agonistas y antagonistas de vasopresina de péptido disponibles tienen cierta afinidad por los receptores de oxitocina; en dosis altas, pueden bloquear o imitar los efectos de la oxitocina.

Enfermedades que afectan el sistema de vasopresina

Diabetes insípida

La diabetes insípida es una enfermedad de la conservación deteriorada del agua renal debido a una secreción de vasopresina inadecuada a partir de la neurohipófisis (DI central) o a una respuesta de vasopresina renal

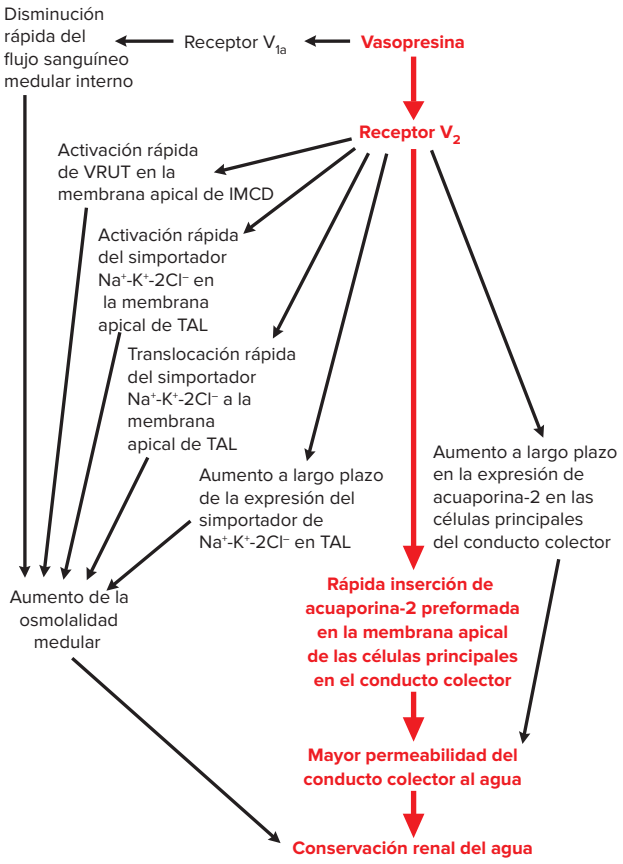


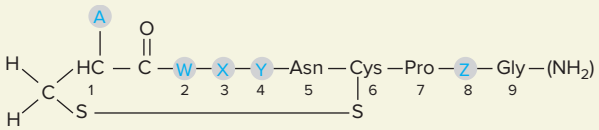
Figura 25-14 *Mecanismos por los que la vasopresina aumenta la conservación renal del agua.* Las flechas rojas y negras denotan los caminos principales y secundarios, respectivamente.

insuficiente (DI nefrogénica). Muy raramente, la DI puede ser causada por una tasa de degradación anormalmente alta de vasopresina por vasopresinasas circulantes. El embarazo puede acentuar o revelar una DI central o nefrogénica al aumentar los niveles plasmáticos de vasopresinasa y al reducir la sensibilidad renal a la vasopresina. Los pacientes con DI excretan grandes volúmenes (>30 mL/kg por día) de orina diluida (<200 mOsm/kg) y, si su mecanismo de sed funciona normalmente, son polidípsicos. La DI central se puede distinguir de la DI nefrogénica mediante la administración de desmopresina, que aumentará la osmolalidad urinaria en pacientes con DI central pero tiene poco o ningún efecto en pacientes con DI nefrógena. La DI se puede diferenciar de la polidipsia primaria midiendo la osmolalidad plasmática, que será de baja a baja normal en pacientes con polidipsia primaria y alta a alta normal en pacientes con DI.

DI central. La lesión en la cabeza, ya sea quirúrgica o traumática, en la región de la hipófisis o el hipotálamo puede causar DI central. La DI central posoperatoria puede ser transitoria, permanente o trifásica (recuperación seguida de una recaída permanente). Otras causas incluyen tumores hipotalámicos o hipofisarios, aneurismas cerebrales, isquemia del CNS e infiltraciones e infecciones cerebrales. La DI central también puede ser idiopática o familiar. La DI familiar central es autosómica dominante (cromosoma 20) y la deficiencia de vasopresina ocurre varios meses o años después del nacimiento y empeora gradualmente. La DI central autosómica dominante está ligada a mutaciones en el gen de preprohormona de vasopresina que hace que la prohormona se pliegue equivocadamente y oligomerice de manera incorrecta. La acumulación del precursor de vasopresina mutante causa muerte neuronal, de ahí el modo dominante de la herencia. En raras ocasiones, la DI central familiar es autosómica recesiva debido a una mutación en el péptido vasopresina en sí que da lugar a un mutante de vasopresina inactivo.

Los péptidos antidiuréticos son el tratamiento primario de la DI central, con la desmopresina como el péptido de elección. Para pacientes con DI central que no pueden tolerar los péptidos antidiuréticos debido a los efectos secundarios o reacciones alérgicas, existen otras opciones de tratamiento disponibles. La clorpropamida, una sulfonilurea oral, potencia la acción de cantidades pequeñas o residuales de vasopresina circulante y reducirá el volumen de orina en más de la mitad de todos los pacientes con DI central. Las dosis de 125 a 500 mg diarios parecen ser efectivas en pacientes con DI central parcial. Si la poliuria no se controla satisfactoria-

TABLA 25-8 Agonistas del receptor de vasopresina



	A	W	X	Y	Z
Péptidos semejantes a la vasopresina de origen natural					
A. *Vertebrados*					
1. Mamíferos					
AVP[a] (humanos y otros mamíferos)	NH_2	Tyr	Phe	Gln	Arg
Lipresina[a] (cerdos, marsupiales)	NH_2	Tyr	Phe	Gln	Lys
Fenipresina (macropódidos)	NH_2	Phe	Phe	Gln	Arg
2. Vertebrados no mamíferos					
Vasotocina	NH_2	Tyr	Ile	Gln	Arg
B. *Invertebrados*					
1. Arginina conopresina (*Conus striatus*)	NH_2	Ile	Ile	Arg	Arg
2. Lisina conopresina (*Conus geographicus*)	NH_2	Phe	Ile	Arg	Lys
3. Péptido de los ganglios subesofágicos de la langosta	NH_2	Leu	Ile	Thr	Arg
Péptidos sintéticos de la vasopresina					
A. *V_1-antagonistas selectivos*					
1. V_{1a}-selectivo: [Phe^2, Ile^3, Orn^8] AVP	NH_2	Phe	Ile	Gln	Orn
2. V_{1b}-selectivo: Deamino [D-3-(3′-piridil)-Ala^2] AVP	H	D-3-(3′-piridil)-Ala^2	Phe	Gln	Arg
B. *V_2-agonistas selectivos*					
1. Desmopresina (DDAVP)	H	Tyr	Phe	Gln	D-Arg
2. Deamino [Val^4, D-Arg^8] AVP	H	Tyr	Phe	Val	D-Arg
Agonista no péptido					
A. *OPC-51803*					

[a] Disponibles para uso clínico

mente con clorpropamida sola, la adición de un diurético de tiazida al régimen produce generalmente una reducción adecuada del volumen de la orina. La carbamazepina (800 a 1 000 mg diarios en dosis divididas) también reduce el volumen de orina en pacientes con DI central. El uso a largo plazo puede provocar efectos adversos graves; por tanto, la carbamazepina se usa raramente para tratar la DI central. Estos agentes no son efectivos en la DI nefrogénica, lo que indica que se requieren receptores V_2 funcionales para el efecto antidiurético. Debido a que la carbamazepina inhibe y la clorpropamida tiene poco efecto sobre la secreción de vasopresina, es probable que la carbamazepina y la clorpropamida actúen directamente sobre el riñón para mejorar la antidiuresis mediada por el receptor V_2.

DI nefrogénica. La DI nefrogénica puede ser congénita o adquirida. La hipercalcemia, la hipocaliemia, la insuficiencia renal posobstructiva, el Li^+, el foscarnet, la clozapina, la demeclociclina y otros fármacos pueden provocar DI nefrogénica. Hasta uno de cada tres pacientes tratados con Li^+ puede desarrollar DI nefrogénica. La DI nefrógenica ligada a X es causada por mutaciones en el gen que codifica al receptor V_2 que se asigna a Xq28. Las mutaciones en el gen del receptor V_2 pueden causar una alteración del enrutamiento del mismo a la superficie celular, un acoplamiento defectuoso del receptor a las proteínas G o una disminución de la afinidad del receptor por la vasopresina. La DI nefrogénica autosómica recesiva y dominante es consecuencia de la inactivación de mutaciones en la acuaporina 2. Estos hallazgos indican que la acuaporina 2 es esencial para el efecto antidiurético de la vasopresina en humanos.

Aunque la base del tratamiento de la DI nefrogénica es la garantía de una ingesta adecuada de agua, también se pueden usar medicamentos para reducir la poliuria. La amilorida bloquea la captación de Li^+ por el canal del Na^+ en el sistema del conducto colector y puede ser efectiva en pacientes con defectos de concentración leves a moderados. Los *diuréticos* tiazídicos reducen la poliuria de los pacientes con DI y con frecuencia se usan para tratar la DI nefrogénica. En los bebés con DI nefrogénica, el uso de tiazidas puede ser crucial porque la poliuria descontrolada puede exceder la capacidad del niño para beber y absorber líquidos. Es posible que la acción natriurética de las tiazidas y el agotamiento del volumen extracelular resultante desempeñen un papel importante en la antidiuresis inducida por tiazidas. Los efectos antidiuréticos parecen ser paralelos a la capacidad de la tiazida para causar natriuresis, y los medicamentos se administran en dosis similares a las que se usan para movilizar el líquido del edema. En pacientes con DI, una reducción del 50% del volumen de orina es una buena respuesta a las tiazidas. La restricción moderada de la ingesta de Na^+ puede mejorar la eficacia antidiurética de las tiazidas.

Varios informes de casos describieron la efectividad de la indometacina en el tratamiento de la DI nefrogénica; sin embargo, otros inhibidores de la PG sintasa (p. ej., ibuprofeno) parecen ser menos eficaces. El mecanismo del efecto puede implicar una disminución de la GFR, un aumento en la concentración de soluto medular o una reabsorción de fluido proximal mejorada. Además, debido a que las PG atenúan la antidiuresis inducida por vasopresina en pacientes con al menos un sistema de receptor V_2 parcialmente intacto, parte de la respuesta antidiurética a la indometacina puede deberse a la disminución del efecto de la PG y al aumento de los efectos de la vasopresina en las células principales del conducto colector.

Síndrome de secreción inapropiada de la hormona antidiurética

El SIADH, una enfermedad de disminución de la excreción de agua acompañada de hiponatremia e hipoosmolalidad, es causada por la secreción *inapropiada* de vasopresina. Las manifestaciones clínicas de la hipotonicidad plasmática resultante del SIADH pueden incluir letargo, anorexia, náuseas y vómitos, calambres musculares, coma, convulsiones y muerte. Una multitud de trastornos puede inducir SIADH, incluyendo tumores malignos, enfermedades pulmonares, lesiones/enfermedades del CNS (p. ej., traumatismo craneoencefálico, infecciones y tumores) y cirugía general.

Tres clases de fármacos están comúnmente implicadas en el SIADH provocado por medicamentos: medicamentos psicotrópicos (p. ej., inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, haloperidol y antidepresivos tricíclicos), sulfonilureas (p. ej., clorpropamida) y alcaloides de vinca (p. ej., vincristina y vinblastina). Otros fármacos asociados en gran medida con el SIADH incluyen clonidina, ciclofosfamida, enalapril, felbamato, ifosfamida, metildopa, pentamidina y vinorelbina. Muchos otros fármacos han sido involucrados. En un individuo normal, una elevación de la vasopresina plasmática *per se* no provoca hipotonicidad en el plasma porque la persona simplemente deja de beber debido a una aversión a los líquidos osmóticamente inducida. Por tanto, la hipotonicidad del plasma sólo ocurre cuando la ingesta excesiva de líquidos (por vía oral o intravenosa) acompaña a la secreción inapropiada de vasopresina.

El tratamiento de la hipotonicidad en el SIADH incluye restricción de agua, administración intravenosa de solución salina hipertónica, diuréticos de asa (que interfieren con la capacidad de concentración del riñón) y medicamentos que inhiben el efecto de la vasopresina para aumentar la permeabilidad del agua en los conductos colectores. Para inhibir la acción de la vasopresina en los conductos colectores, la demeclociclina, una tetraciclina, ha sido el fármaco preferido, pero el tolvaptán y el conivaptán, antagonistas de los receptores V_2, están disponibles actualmente (véanse la siguiente sección y la tabla 25-9).

Aunque el Li^+ puede inhibir las acciones renales de la vasopresina, es eficaz sólo en una minoría de pacientes, puede provocar un daño renal irreversible cuando se usa crónicamente y tiene un índice terapéutico bajo. Por tanto, el Li^+ debe considerarse para su uso sólo en pacientes con SIADH sintomático que no puede controlarse por otros medios o en los que las tetraciclinas están contraindicadas (p. ej., pacientes con enfermedad hepática). Es importante destacar que la mayoría de los pacientes con SIADH no requieren terapia porque el Na^+ plasmático se estabiliza en el rango de 125 a 132 mM; tales pacientes son generalmente asintomáticos. Sólo cuando se produce una hipotonía sintomática, generalmente cuando los niveles plasmáticos de Na^+ descienden por debajo de 120 mM, debe iniciarse la terapia con demeclociclina. Debido a que la causa de los síntomas es la hipotonicidad, que ocasiona un influjo de agua en las células con la consiguiente inflamación cerebral, el objetivo de la terapia es simplemente aumentar la osmolalidad plasmática hacia la normalidad.

Otros estados conservadores de agua

En pacientes con CHF, cirrosis o síndrome nefrótico, el volumen de sangre *efectivo* se reduce a menudo, y la hipovolemia con frecuencia se ve agravada por el uso no controlado de diuréticos. Debido a que la hipovolemia estimula la liberación de vasopresina, los pacientes pueden volverse hiponatrémicos debido a la retención de agua mediada por la vasopresina. El desarrollo de potentes antagonistas de los receptores V_2 activos por vía oral e inhibidores específicos de los canales de agua en el conducto colector ha proporcionado una nueva estrategia terapéutica no sólo en pacientes con SIADH sino también en el contexto más común de hiponatremia en pacientes con insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática y síndrome nefrótico.

Uso clínico de los agonistas de la vasopresina

Dos péptidos antidiuréticos están disponibles para uso clínico en Estados Unidos:

- La *vasopresina* (8-L–arginina vasopresina sintética) está disponible como una solución acuosa estéril; se puede administrar por vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intranasal, intraósea (sin etiqueta), intraarterial o endotraqueal (sin etiqueta, no fiable).
- El *acetato de desmopresina* (DDAVP sintético) está disponible como una solución acuosa estéril envasada para inyección intravenosa o subcutánea, en una solución para administración intranasal con una bomba de pulverización nasal o un sistema de suministro con tubo nasal, y en tabletas para administración oral.

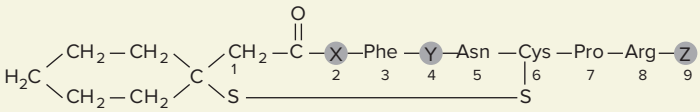
Usos terapéuticos

Los usos terapéuticos de la vasopresina y sus congéneres se pueden dividir en dos categorías principales según el receptor de vasopresina involucrado: receptor V_1 mediado y receptor V_2 mediado.

Las aplicaciones terapéuticas ***mediadas por el receptor V*$_1$** se basan en la razón de que los receptores V_1 causan la contracción del músculo liso GI y vascular. *La vasopresina es el principal agente utilizado*. La contracción del músculo liso GI mediada por el receptor V_1 se ha utilizado para tratar el íleo posoperatorio y la distensión abdominal, y para disipar el gas intestinal antes de la radiografía abdominal con el objetivo de evitar la interferencia de las sombras de gas. La vasoconstricción mediada por el receptor V_1 de los vasos arteriales esplácnicos reduce el flujo sanguíneo al sistema portal y de ese modo atenúa la presión y el sangrado en las várices esofágicas. Aunque la ligadura endoscópica de bandas de várices es el tratamiento de elección para las várices esofágicas sangrantes, los agonistas del receptor V_1 se han utilizado en un entorno de emergencia hasta que se pueda realizar una endoscopia. La administración simultánea de nitroglicerina con los agonistas del receptor V_1 puede atenuar los efectos cardiotóxicos de los agonistas V_1 a la vez que mejora sus efectos esplácnicos beneficiosos. Además, los agonistas del receptor V_1 se han utilizado durante la cirugía abdominal en pacientes con hipertensión portal para disminuir el riesgo de hemorragia durante el procedimiento. La vasoconstricción mediada por el receptor V_1 se ha utilizado para reducir el sangrado durante la gastritis hemorrágica aguda, la escisión de quemaduras, la cistitis hemorrágica inducida por la ciclofosfamida, el trasplante de hígado, la cesárea y la resección del mioma uterino. Los niveles de va-

TABLA 25-9 Antagonistas del receptor de vasopresina

Antagonistas peptídicos



	X	Y	Z
A. *V_1-antangonistas selectivos*			
V_{1a}-antagonista selectivo d$(CH_2)_5$[Tyr(Me)^2] AVP	Tyr—OMe	Gln	Gly (NH_2)
V_{1b}-antagonista selectivo dP [Tyr(Me)^2] AVP[a,b]	Tyr—OMe	Gln	Gly (NH_2)
B. *V_2-antagonistas selectivos*[a]			
1. des Gly-NH_2^9-d$(CH_2)_5$[D-Ile^2, Ile^4] AVP	D-Ile	Ile	—
2. d$(CH_2)_5$[D-Ile^2, Ile^4, Ala-NH_2^9] AVP	D-Ile	Ile	Ala(NH_2)

Antagonistas no peptídicos

A. *V_{1a}-antagonistas selectivos*
OPC-21268
SR 49059 (relcovaptán)

B. *V_{1b}-antagonistas* selectivos
SSR 149415 (nelivaptan)

C. *V_2-antagonistas selectivos*
SR 121463 (satavaptán)
VPA-985 (lixivaptán)
OPC-31260 (mozavaptán)
OPC-41061 (tolvaptán)[c]

D. *V_{1a}-/V_2-antagonistas selectivos*
YM-471
YM-087 ((conivaptán)[c]
JTV-605
CL-385004

[a] También bloquea el receptor V_{1a}.
[b] Actividad antagonista de V_2 en ratas; sin embargo, la actividad antagonista puede ser menor o inexistente en otras especies. Además, con la infusión prolongada puede exhibir una actividad agonista significativa.
[c] Disponible para uso clínico en Estados Unidos.

sopresina en pacientes con choque vasodilatador son inapropiadamente bajos, y tales pacientes son extraordinariamente sensibles a las acciones presoras de los agonistas del receptor V_1. Por tanto, los agonistas del receptor V_1 están indicados para el tratamiento de la hipotensión en pacientes con choque vasodilatador que responden de manera insuficiente a la terapia con líquidos y catecolaminas (Serpa Neto *et al.*, 2012). La vasopresina combinada con adrenalina y esteroides mostró mejores resultados después del paro cardiaco intrahospitalario (Layek *et al.*, 2014).

Las aplicaciones terapéuticas ***mediadas por el receptor V_2*** se basan en la razón de que los receptores V_2 causan la conservación del agua y la liberación de factores de coagulación sanguínea. *La desmopresina es el fármaco clásico de elección*. La DI central, pero no nefrogénica, puede tratarse con agonistas del receptor V_2, y la poliuria y la polidipsia están generalmente bien controladas por estos agentes. Algunos pacientes experimentan DI transitoria (p. ej., en una lesión en la cabeza o en una cirugía en el área de la hipófisis); sin embargo, la terapia para la mayoría de los pacientes con DI es de por vida. La desmopresina es el fármaco de elección para la gran mayoría de los pacientes. La duración del efecto de una sola dosis intranasal es de 6 a 20 h; la administración dos veces al día es efectiva en la mayoría de los pacientes. La dosis intranasal habitual en adultos es de 10 a 40 μg al día, ya sea como una dosis única o dividida en dos o tres dosis. En vista del alto costo del medicamento y la importancia de evitar la intoxicación por agua, el programa de administración debe ajustarse a la cantidad mínima requerida. En algunos pacientes, la rinitis alérgica crónica u otra patología nasal puede impedir la absorción confiable de péptidos posterior a la administración nasal. La administración oral de desmopresina en dosis de 0.1 a 1.2 mg/d proporciona niveles adecuados de desmopresina en sangre para controlar la poliuria. La administración subcutánea o intravenosa de 2 a 4 μg diarios de desmopresina también es efectiva en la DI central.

La vasopresina tiene poco o ningún lugar en la terapia a largo plazo de la DI debido a su corta duración de acción y los efectos secundarios mediados por el receptor V_1. La vasopresina se puede utilizar como una alternativa a la desmopresina en la evaluación diagnóstica inicial de los pacientes con sospecha de DI y para controlar la poliuria en pacientes con DI que recientemente se han sometido a una cirugía o experimentaron un traumatismo craneoencefálico. En estas circunstancias, la poliuria puede ser transitoria y los agentes de acción prolongada pueden producir intoxicación por agua.

La desmopresina se usa en trastornos hemorrágicos. En la mayoría de los pacientes con vWD de tipo I y en algunos con vWD de tipo IIn, la desmopresina elevará el factor de Von Willebrand y acortará el tiempo de hemorragia. Sin embargo, la desmopresina es generalmente ineficaz en pacientes con vWD de tipo IIa, IIb y III. La desmopresina puede causar una trombocitopenia transitoria notable en individuos con vWD de tipo IIb y está contraindicada en tales pacientes. La desmopresina también aumenta los niveles del factor VIII en pacientes con hemofilia A de leve a moderada. La desmopresina no está indicada en pacientes con hemofilia A grave, aquellos con hemofilia B o aquellos con anticuerpos del factor VIII. En pacientes con insuficiencia renal, la desmopresina acorta el tiempo de sangrado y aumenta los niveles circulantes de actividad coagulante del factor VIII, el antígeno relacionado con el factor VIII y el cofactor de ristocetina. También induce la aparición de multímeros de factor Von Willebrand más grandes. La desmopresina es efectiva en algunos pacientes con trastornos de la coagulación hepática o provocados por fármacos (p. ej., heparina, hirudina y agentes antiplaquetarios). La desmopresina, administrada por vía intravenosa a una dosis de 0.3 μg/kg, aumenta el factor VIII y el factor Von Willebrand por más de 6 h. La desmopresina puede administrarse a intervalos de 12 a 24 h, dependiendo de la respuesta clínica y de la gravedad del sangrado. La taquifilaxia de la desmopresina ocurre generalmente después de varios días (debido al agotamiento de los sitios de almacenamiento del factor VIII y el factor de Von Willebrand) y limita su utilidad a la preparación preoperatoria, al sangrado posoperatorio, al sangrado menstrual excesivo y a las situaciones de emergencia.

Otra aplicación terapéutica mediada por el receptor V_2 es el uso de la desmopresina para la enuresis nocturna primaria. La administración de tabletas de desmopresina a la hora de dormir proporciona una tasa de respuesta alta que se mantiene con el uso a largo plazo y que acelera la tasa de curación. La desmopresina intranasal ya no se recomienda para el tratamiento de la enuresis nocturna primaria debido al aumento del riesgo de hiponatremia. La desmopresina también alivia la cefalea posterior a la punción lumbar, probablemente al causar la retención de agua y por tanto facilitar el rápido equilibrio de fluidos en el CNS.

ADME

Cuando la vasopresina y la desmopresina se administran por vía oral, la tripsina las inactiva rápidamente. La inactivación por peptidasas en varios tejidos (particularmente hígado y riñón) da como resultado un plas-

ma con $t_{1/2}$ de vasopresina de 17 a 35 min. Después de la inyección intramuscular o subcutánea, los efectos antidiuréticos de la vasopresina duran de 2 a 8 h. La $t_{1/2}$ de desmopresina es de 75 min a 3.5 h.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones medicamentosas

La mayoría de los efectos adversos están mediados por la activación del receptor V_1 en el músculo liso vascular y GI; tales efectos adversos son mucho menos comunes y menos graves con la desmopresina que con la vasopresina. Después de la inyección de grandes dosis de vasopresina, se observa comúnmente una marcada palidez facial debido a la vasoconstricción cutánea. Es probable que el aumento de la actividad intestinal cause náuseas, eructos, calambres y ganas de defecar. La vasopresina debe administrarse con extrema precaución en individuos que padecen enfermedades vasculares, especialmente la enfermedad de la arteria coronaria. Otras complicaciones cardiacas incluyen arritmia y disminución del gasto cardiaco. La vasoconstricción periférica y la gangrena se encontraron en pacientes que recibieron grandes dosis de vasopresina.

El principal efecto adverso mediado por el receptor V_2 es la intoxicación por agua. Muchos medicamentos, incluyendo carbamazepina, clorpropamida, morfina, antidepresivos tricíclicos y los NSAID, pueden potenciar los efectos antidiuréticos de estos péptidos. Varios medicamentos, como Li^+, demeclociclina y etanol, pueden atenuar la respuesta antidiurética a la desmopresina. La desmopresina y la vasopresina deben usarse con precaución en estados de enfermedad en los que un rápido aumento en el agua extracelular puede causar riesgos (p. ej., angina, hipertensión e insuficiencia cardiaca) y no se deben usar en pacientes con insuficiencia renal aguda. Se debe recomendar a los pacientes que reciben desmopresina para mantener la hemostasia que reduzcan la ingesta de líquidos. Además, es imperativo que estos péptidos no se administren a pacientes con polidipsia primaria o psicogénica porque se produciría una hiponatremia hipotónica grave. El rubor facial y el dolor de cabeza leves son los efectos adversos más comunes. Las reacciones alérgicas que van desde la urticaria a la anafilaxis pueden ocurrir con desmopresina o vasopresina. La administración intranasal puede causar efectos adversos locales en los conductos nasales, como edema, rinorrea, congestión, irritación, prurito y ulceración.

Uso clínico de antagonistas de la vasopresina

La tabla 25-9 resume la selectividad de los antagonistas del receptor de vasopresina. Sólo el tolvaptán y el conivaptán están actualmente disponibles en Estados Unidos.

Usos terapéuticos

Cuando el riñón percibe que el volumen de sangre arterial es bajo (como en los estados de CHF, cirrosis y nefrosis), la AVP prolonga un estado de sal corporal total y exceso de agua. Los antagonistas del receptor V_2 o "acuaréticos" pueden tener un papel terapéutico en estas afecciones, especialmente en pacientes con hiponatremia concomitante. También son efectivos en la hiponatremia asociada con SIADH. Los acuaréticos aumentan la excreción renal de agua libre con poco o ningún cambio en la excreción de electrolitos. Debido a que no afectan la reabsorción de Na^+, no estimulan el mecanismo TGF con su consecuencia asociada de reducir la GFR.

El tolvaptán es un antagonista oral selectivo del receptor V_2 aprobado por la FDA para la hiponatremia hipervolémica y euvolémica clínicamente significativa. El conivaptán es un receptor V_{1a} no selectivo/antagonista del receptor V_2 que está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes hospitalizados con hiponatremia euvolémica e hipervolémica. El conivaptán ***sólo*** está disponible para infusión intravenosa. Los paneles de expertos aún deben llegar a un consenso con respecto al uso apropiado de los antagonistas del receptor V_2 (Berl, 2015).

ADME

El tolvaptán tiene una $t_{1/2}$ de 2.8 a 12 h y menos del 1% se excreta en la orina. El tolvaptán es un sustrato y un inhibidor de la P-glucoproteína y se elimina por completo por el metabolismo de CYP3A4. El conivaptán se une muy bien a las proteínas, tiene una eliminación terminal $t_{1/2}$ de 5 a 12 h, se metaboliza a través de CYP3A y se excreta parcialmente por el riñón.

Toxicidad, efectos adversos, contraindicaciones, interacciones medicamentosas

El efecto adverso más peligroso de los antagonistas de los receptores V_2 se debe a su acción farmacológica para aumentar la excreción de agua libre. Esto puede corregir la hiponatremia con demasiada rapidez, lo que provoca consecuencias graves e incluso fatales (síndrome de desmielinización osmótica). De hecho, el tolvaptán está marcado con una advertencia de recuadro negro contra la corrección demasiado rápida de la hiponatremia y con la recomendación de iniciar la terapia en un ambiente hospitalario capaz de controlar de cerca el Na^+ sérico. Los antagonistas del receptor V_2 no deben usarse con solución salina hipertónica. El antagonismo de los receptores V_2 también puede causar poliuria, lo que probablemente explica la mayor incidencia de deshidratación, hipotensión, mareos, pirexia, aumento de la sed y xerostomía con esta clase de medicamentos. Tanto el tolvaptán como el conivaptán pueden causar efectos GI adversos. El tolvaptán puede causar daño hepático; por tanto, su administración debe limitarse generalmente a 30 días, y no debe usarse en pacientes con enfermedad hepática. Tanto el tolvaptán como el conivaptán pueden provocar dolores de cabeza, hipocaliemia e hiperglucemia, y ambos están contraindicados en la anuria (sin beneficio) y en pacientes que reciben fármacos que inhiben CYP3A4 (p. ej., claritromicina, ketoconazol).

Agradecimientos: *Robert F. Reilly contribuyó a este capítulo en la edición anterior de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Bibliografía

Barzilay JI, *et al.* Long-term effects of incident diabetes mellitus on cardiovascular outcomes in people treated for hypertension: the ALLHAT Diabetes Extension Study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* **2012**;*5*: 153-162.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *diuréticos y agentes que regulan la excreción renal*

Fármaco	Principales usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Inhibidores de la anhidrasa carbónica		
Acetazolamida Diclorfenamida	• Glaucoma • Epilepsia • Vértigo • Resistencia diurética • Alcalosis metabólica • Parálisis periódica familiar	• Ineficaz como monoterapia con diuréticos porque los efectos sobre la excreción renal son autolimitados • La diclorfenamida es el fármaco de elección para la parálisis periódica familiar
Diuréticos osmóticos		
Manitol	• Presión intraocular elevada • Presión intracraneal elevada • Síndrome de desequilibrio de diálisis • Diagnóstico de hiperreactividad bronquial • Irrigación urológica • Manejo de algunas sobredosis	• Utilizado con frecuencia para tratar o prevenir lesiones renales agudas, eficacia poco clara • La expansión del volumen de líquido extracelular puede causar edema pulmonar

Inhibidores del simporte de Na^+-K^+-$2Cl^-$ (diuréticos de asa; diuréticos de límite alto)		
Bumetanida Ácido etacrínico Furosemida Torsemida	• Edema pulmonar agudo • Edema asociado con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico • Hiponatremia • Hipercalcemia • Hipertensión	• Se necesitan dosis más altas cuando la función renal está deteriorada • La torsemida puede ser superior a la furosemida en la insuficiencia cardiaca • Aumento del riesgo de ototoxicidad con ácido etacrínico en comparación con otros diuréticos de asa • Riesgo de hipocaliemia y arritmia cuando se combina con medicamentos que prolongan QT
Inhibidores del simporte de Na^+-Cl^- (diuréticos de tiazida)		
Tipo tiazida Clorotiazida Hidroclorotiazida Meticlotiazida ***Semejante a la tiazida*** Clortalidona Indapamida Metolazona	• Hipertensión • Edema asociado con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico • Diabetes insípida nefrogénica • Cálculos renales causados por cristales de Ca^{2+}	• Entre las primeras opciones para tratar la hipertensión • Los semejantes a la tiazida tienen vidas medias más largas que los tipo stiazida y, por tanto, pueden ser superiores para tratar la hipertensión • Se necesitan dosis más elevadas para tratar el edema en pacientes con insuficiencia renal • Frecuentemente combinado con un diurético de asa para efectuar un "bloqueo secuencial" del transporte tubular • Riesgo de hipocaliemia y arritmia cuando se combina con medicamentos que prolongan QT • Causa alteraciones metabólicas (p. ej., aumento de la glucosa y la LDL en el plasma) • Puede causar hiponatremia grave en algunos pacientes
Inhibidores de los canales epiteliales renales del Na^+ (diuréticos ahorradores de K^+)		
Amilorida Triamtereno	• Hipertensión • Edema asociado con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática y enfermedad renal crónica • Síndrome de Liddle • Diabetes insípida nefrogénica inducida por el litio	• Baja eficacia como monoterapia para el edema • Comúnmente se combina con diuréticos de asa o de tiazida para prevenir la hipocaliemia y aumentar la diuresis • Riesgo de hipercaliemia en la insuficiencia renal o cuando se combina con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas del receptor de angiotensina
Antagonistas del receptor mineralocorticoide (antagonistas de la aldosterona; diuréticos ahorradores de K^+)		
Eplerenona Espironolactona	• Hipertensión • Edema asociado con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica • Hiperaldosteronismo primario • Infarto agudo del miocardio (eplerenona) • Insuficiencia cardiaca (en combinación con la terapia estándar) • Enfermedad del ovario poliquístico	• Los niveles endógenos de aldosterona determinan la eficacia terapéutica • A veces se combina con diuréticos de asa o de tiazida para prevenir la hipocaliemia y aumentar la diuresis • Diuréticos de elección para tratar la hipertensión resistente debido a hiperaldosteronismo primario y para el edema refractario debido al aldosteronismo secundario (p. ej., insuficiencia cardiaca, cirrosis hepática) • Alto riesgo de hipercaliemia en la insuficiencia renal crónica • La eplerenona está contraindicada con potentes inhibidores de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol) • El metabolito activo de la espironolactona tiene una vida media prolongada que requiere ajustes lentos de la dosis (durante días)
Inhibidores del canal de catión no específico (análogos del péptido natriurético)		
Nesiritida	• Pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca congestiva agudamente descompensada (clase IV de la Asociación Cardiaca de Nueva York)	• Sólo intravenoso • El beneficio clínico sigue siendo cuestionable • Alto riesgo de hipotensión grave
Agonistas del receptor de vasopresina		
Agonista del receptor V_1 Vasopresina	• Distensión abdominal posoperatoria • Radiografía abdominal • Sangramiento • Paro cardiaco • Choque hipovolémico	• Contraindicado en la diabetes insípida nefrogénica • No está indicado para la terapia a largo plazo de la diabetes insípida central • Use con extrema precaución en pacientes con enfermedad vascular
Agonista del receptor V_2 Desmopresina (DDAVP)	• Diabetes insípida central • Enuresis nocturna primaria • Prevención de la pérdida de sangre en pacientes con trastornos hemorrágicos específicos	• Contraindicado en la diabetes insípida nefrogénica • Fármaco de elección para la diabetes insípida central • Se puede administrar por vía oral a altas dosis • El efecto adverso mayor es la intoxicación por agua
Antagonistas del receptor de vasopresina		
Conivaptán Tolvaptán	• Tratamiento de la hiponatremia hipervolémica y euvolémica	• Riesgo de corrección demasiado rápida con consecuencias graves (síndrome de desmielinización osmótica) • Se requiere una monitorización estrecha del Na^+ sérico

ACEI: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; ARB: antagonista del receptor de angiotensina; DDAVP: desmopresina; LDL: lipoproteína de baja densidad.

Bauersachs J, *et al*. Mineralocorticoid receptor activation and mineralocorticoid receptor antagonist treatment in cardiac and renal diseases. *Hypertension* **2015**;*65*:257–263.
Benarroch EE. Oxytocin and vasopressin: social neuropeptides with complex neuromodulatory functions. *Neurology* **2013**;*80*:1521–1528.
Berl T. Vasopressin antagonists. *N Engl J Med* **2015**;*372*:2207–2216.
Bernstein PL, Ellison DH. Diuretics and salt transport along the nephron. *Semin Nephrol* **2011**;*31*:475–482.
Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* **1998**;*339*:387–395.
Brown J, *et al*. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**;(2):CD000194.
Bruderer S, *et al*. Use of diuretics and risk of incident gout: a population-based case-control study. *Arthritis Rheumatol* **2014**;*66*:185–196.
Buggey J, *et al*. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J* **2015**;*169*:323–333.
D'Elia E, Krum H. Mineralocorticoid antagonists in heart failure. *Heart Fail Clin* **2014**;*10*:559–564.
Edelmann F, *et al*. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* **2013**;*309*:781–791.
Faris R, *et al*. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* **2002**;*82*:149–158.
Garcia ML, Kaczorowski GJ. Targeting the inward-rectifier potassium channel ROMK in cardiovascular disease. *Curr Opin Pharmacol* **2014**;*15*:1–6.
Grimm RH Jr, *et al*. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* **1997**;*29*:8–14.
Iovino M, *et al*. Molecular mechanisms involved in the control of neurohypophyseal hormones secretion. *Curr Pharm Des* **2014**;*20*:6702–6713.
Kellenberger S, Schild L. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. XCI. Structure, function, and pharmacology of acid-sensing ion channels and the epithelial Na^+ channel. *Pharmacol Rev* **2015**;*67*:1–35.
Kishore BK, Ecelbarger CM. Lithium: a versatile tool for understanding renal physiology. *Am J Physiol Renal Physiol* **2013**;*304*:F1139–F1149.
Kortenoeven MLA, *et al*. Amiloride blocks lithium entry through the sodium channel there by attenuating the resultant nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int* **2009**;*76*:44–53.
Kortenoeven MLA, *et al*. Demeclocycline attenuates hyponatremia by reducing aquaporin-2 expression in the renal inner medulla. *Am J Physiol Renal Physiol* **2013**;*305*:F1705–F1718.
Layek A, *et al*. Efficacy of vasopressin during cardio-pulmonary resuscitation in adult patients: a meta-analysis. *Resuscitation* **2014**;*85*:855–863.
Nejsum LN. The renal plumbing system: aquaporin water channels. *Cell Mol Life Sci* **2005**;*62*:1692–1706.
Nigwekar SU, Waikar SS. Diuretics in acute kidney injury. *Semin Nephrol* **2011**;*31*:523–534.
Nirdé P, *et al*. Antimineralocorticoid 11 β-substituted spirolactones exhibit androgen receptor agonistic activity: a structure function study. *Mol Pharmacol* **2001**;*59*:1307–1313.
O'Connor CM, *et al*. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* **2011**;*365*:32–43.
Olde Engberink RHG, *et al*. Effects of thiazide-type and thiazide-like diuretics on cardiovascular events and mortality: systematic review and meta-analysis. *Hypertension* **2015**;*65*:1033–1040.
Palmer BF. Metabolic complications associated with use of diuretics. *Semin Nephrol* **2011**;*31*:542–552.
Pitt B, *et al*. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* **2014**;*370*:1383–1392.
Potter LR. Natriuretic peptide metabolism, clearance and degradation. *FEBS J* **2011**;*278*:1808–1817.
Ritchie ND, *et al*. Acetazolamide for the prevention of acute mountain sickness—a systematic review and meta-analysis. *J Travel Med* **2012**;*19*:298–307.
Rodenburg EM, *et al*. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. *Am J Kidney Dis* **2013**;*62*:67–72.
Ronchetti S, *et al*. GILZ as a mediator of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids. Front Endocrinol (Lausanne) 2015;6:article 170. doi: 10.3389/fendo.2015.00170, consultado en abril 10, 2017.
Ronzaud C, Staub O. Ubiquitylation and control of renal Na+ balance and blood pressure. *Physiology* **2014**;*29*:16–26.
Roush GC, *et al*. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* **2014**;*19*:5–13.
Roush GC, *et al*. Head-to-head comparisons of hydrochlorothiazide with indapamide and chlorthalidone: antihypertensive and metabolic effects. *Hypertension* **2015**;*65*:1041–1046.
Scozzafava A, Supuran CT. Glaucoma and the applications of carbonic anhydrase inhibitors. *Subcell Biochem* **2014**;*75*:349–359.
Serpa Neto A, *et al*. Vasopressin and terlipressin in adult vasodilatory shock: a systematic review and meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Crit Care* **2012**;*16*:R154.
Sundar S, Dickinson PD. Spironolactone, a possible selective androgen receptor modulator, should be used with caution in patients with metastatic carcinoma of the prostate. *BMJ Case Rep* **2012**;*25*:2012.
Tamargo J, *et al*. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 1: thiazide and thiazide-like diuretics. *Expert Opin Pharmacother* **2014**;*15*:527–547.
Wakai A, *et al*. Mannitol for acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**;(8):CD001049.
Welling PA. Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol* **2013**;*33*:215–228.
Wile D. Diuretics: a review. *Ann Clin Biochem* **2012**;*49*:419–431.

Capítulo 26

Renina y angiotensina

Randa Hilal-Dandan

EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

- Historia
- RAS clásico
- Nuevos paradigmas en el RAS

COMPONENTES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

- Renina
- Control de la secreción de renina
- Angiotensinógeno
- Enzima convertidora de angiotensina
- Enzima convertidora de angiotensina 2
- Caminos alternativos para la biosíntesis de angiotensina II
- Péptidos de angiotensina y sus receptores
- Sistema renina-angiotensina local (tejidos)
- El receptor (pro)renina

FUNCIONES Y EFECTOS DE LA ANGIOTENSINA II

- Mecanismos por los que la angiotensina II aumenta la resistencia periférica total
- Mecanismos por los que la angiotensina II regula la función renal
- Mecanismos por los que la angiotensina II altera la estructura cardiovascular
- Papel del RAS en el mantenimiento a largo plazo de la presión arterial, a pesar de los extremos en la ingesta de Na^+ en la dieta

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Bloqueadores del receptor de angiotensina II
- Inhibidores directos de la renina
- Efecto de la reducción farmacológica de la presión arterial en la función del RAS

El sistema renina-angiotensina

El sistema renina-angiotensina (RAS, *renin-angiotensin system*) participa en la fisiopatología de la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva, el infarto de miocardio y la nefropatía diabética. Este hecho ha llevado a una exploración exhaustiva del RAS y al desarrollo de nuevos enfoques para inhibir sus acciones. Este capítulo trata sobre la fisiología, la bioquímica y la biología celular y molecular del RAS clásico y los nuevos componentes y vías del RAS. El capítulo también analiza la farmacología básica de los fármacos que interrumpen el RAS y la utilidad clínica de los inhibidores del RAS. Las aplicaciones terapéuticas de los medicamentos cubiertos en este capítulo también se tratan en los capítulos 27-29.

Historia

En 1898, Tiegerstedt y Bergman descubrieron que los extractos salinos del riñón contenían una sustancia hipertensora que llamaron renina. En 1934, Goldblatt y colaboradores demostraron que la constricción de las arterias renales producía hipertensión persistente en los perros. En 1940, Braun-Menéndez y colaboradores en Argentina, y Page y Helmer en Estados Unidos, informaron que la renina era una enzima que actuaba sobre un sustrato de proteína plasmática para catalizar la formación del verdadero material hipertensor, un péptido que se denominó hipertensina por el antiguo grupo y *angiotonina* por el segundo. En última instancia, la sustancia hipertensora se renombró *angiotensina*, y al sustrato de plasma se le llamó *angiotensinógeno*.

A mediados de la década de 1950, se reconocieron dos formas de angiotensina, un decapéptido angiotensina I (AngI, *angiotensin I*) y un octapéptido angiotensina II (AngII, *angiotensin II*), formado por la escisión proteolítica de AngI mediante una enzima denominada enzima convertidora de angiotensina (ACE, *angiotensin-converting enzyme*). El octapéptido era la forma más activa, y su síntesis en 1957 por Schwyzer y por Bumpus hizo que el material estuviera disponible para un estudio intensivo. La investigación posterior mostró que los riñones son un sitio importante de la acción de la aldosterona, y que la angiotensina estimula de manera potente la producción de aldosterona en humanos. Por otra parte, la secreción de renina aumentó con el agotamiento del Na^+. Por tanto, el RAS se reconoció como un mecanismo para estimular la síntesis y secreción de aldosterona, y un importante mecanismo homeostático en la regulación de la presión sanguínea y la composición de electrolitos.

A principios de la década de 1970 se descubrieron polipéptidos que inhibían la formación de AngII o bloqueaban los receptores de la AngII. Estos inhibidores revelaron importantes funciones fisiológicas y fisiopatológicas para el RAS e inspiraron el desarrollo de una clase nueva y ampliamente eficiente de fármacos antihipertensivos: los inhibidores de la ACE por vía oral. Los estudios con inhibidores de la ACE descubrieron las funciones del RAS en la fisiopatología de la hipertensión, la insuficiencia cardiaca, la enfermedad vascular y la insuficiencia renal. Posteriormente se desarrollaron antagonistas selectivos y competitivos de los receptores de AngII que produjeron el losartán, el primer antagonista del receptor de AngII no peptídico activo, altamente selectivo y potente por vía oral (Dell'Italia, 2011). Posteriormente, se han desarrollado muchos otros antagonistas del receptor de la AngII; más recientemente se aprobó el aliskireno para la terapia antihipertensiva, un inhibidor directo de la renina.

RAS clásico

A pesar de las acciones de la AngII, el RAS participa en la regulación de la presión arterial, la liberación de aldosterona, la absorción de Na^+ de los túbulos renales, la homeostasis de electrolitos y fluidos, y la remodelación cardiovascular. La AngII se deriva del angiotensinógeno en dos etapas proteolíticas. Primero, la enzima renina, liberada en la circulación desde las células yuxtaglomerulares (JG, *juxtaglomerular*) en los riñones, separa el decapéptido AngI del extremo amino del angiotensinógeno (sustrato renina). Entonces una ACE, localizada en el revestimiento de la célula endotelial de la vasculatura, elimina el dipéptido carboxi-terminal de la AngI para producir el octapéptido AngII. Esos pasos enzimáticos se resumen en la figura 26-1. La AngII actúa uniéndose a dos receptores acoplados a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*) heptageneradores distintos, AT_1 y AT_2.

Nuevos paradigmas en el RAS

El RAS se ha expandido de ser sólo un sistema endocrino para incluir un sistema hormonal paracrino, autocrino/intracrino con varios componentes nuevos y vías activas. La comprensión actual del RAS implica RAS local (de tejido); rutas alternativas para la síntesis de AngII (independiente de ACE e independiente de renina); un eje del receptor ACE2/Ang(1-7)/Mas que se opone a los efectos vasoconstrictores del eje del receptor ACE/AngII/AT_1; un eje de receptor AngIV/AT_4 que es importante en las funciones cerebrales y la cognición; múltiples péptidos de angiotensina biológicamente activos tales como Ang(1-9), AngIII, Ang(3-7), angiotensina A y alamandina; múltiples receptores para la angiotensina (AT_1, AT_2,

Abreviaturas

ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina
ACEI: (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
Ac-SDKP: (*N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline*) *N*-acetil-seril-aspartil-lisil-prolina
ACTH: [*corticotropin* (*formerly adrenocorticotropic hormone*] Corticotropina (anteriormente hormona adrenocorticotrópica)
Ang: (*angiotensin*) Angiotensina
ARB: (*angiotensin receptor blocker*) Bloqueador del receptor de angiotensina
ATR: (*angiotensin receptor*) Receptor de angiotensina
BP: (*blood pressure*) Presión sanguínea
cAMP: (*cyclic AMP*) AMP cíclico
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
DRI: (*direct renin inhibitor*) Inhibidor directo de la renina
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GFR: (*glomerular filtration rate*) Tasa de filtración glomerular
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*G protein–coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
HCTZ: (*hydrochlorothiazide*) Hidroclorotiazida
JG: (*juxtaglomerular*) Yuxtaglomerular
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
MrgD: (*Mas-related G protein–coupled receptor D*) Receptor D acoplado a proteína G relacionado con Mas
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NOS: (*nitric oxide synthase*) Óxido nítrico sintasa
NSAID: (*Nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
PAI-1: (*plasminogen activator inhibitor type 1*) Inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1
PCP: (*prolylcarboxylpeptidase*) Prolilcarboxilpeptidasa
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PI_3K: (*phosphoinositide 3-kinase*) Fosfoinositida 3-cinasa
PL: (*phospholipase*) Fosfolipasa
PRA: (*plasma renin activity*) Actividad de la renina plasmática
PRC: (*plasma renin concentration*) Concentración de renina en plasma
(pro)renin: (*renin and prorenin*) Renina y prorrenina
PRR: (*(pro)renin receptor*) Receptor (pro)renina
RAS: (*renin-angiotensin system*) Sistema renina-angiotensina
RBF: (*renal blood flow*) Flujo sanguíneo renal
ROS: (*reactive O_2 species*) Especies de O_2 reactivo
TGF: (*transforming growth factor*) Factor de crecimiento transformante
TPR: (*total peripheral resistance*) Resistencia periférica total

AT_4; Mas; y MrgD); y el PRR. La activación diferencial de estos brazos múltiples del RAS puede ser la base del resultado fisiopatológico en las enfermedades cardiovascular y renal (Campbell, 2014; Santos, 2014).

Componentes del sistema renina-angiotensina

Renina

La renina es el principal determinante de la tasa de producción de AngII; su secreción está regulada por varios mecanismos (figuras 26-1 a 26-3). La renina se sintetiza, almacena y secreta mediante exocitosis en la circulación arterial renal, por las células JG granulares situadas en las paredes de las arteriolas aferentes que entran en los glomérulos. La renina es una aspartil proteasa que separa el enlace entre los residuos 10 y 11 en el extremo amino del angiotensinógeno para generar AngI. La forma activa de la renina es una glucoproteína que contiene 340 aminoácidos. Se sintetiza como una preproenzima que se procesa a prorrenina.

La prorrenina se puede activar de dos maneras (figura 26-2): *proteolíticamente*, mediante las enzimas proconvertasa 1 o catepsina B, que eliminan 43 aminoácidos (propéptido) de su extremo amino para descubrir el sitio activo de la renina; *y no proteolíticamente*, cuando la prorrenina se une al PRR, dando como resultado cambios conformacionales que despliegan el propéptido y exponen el sitio catalítico activo de la enzima (Nguyen y Danser, 2008). Tanto la renina como la prorrenina se almacenan en las células JG y, cuando se liberan, circulan en la sangre. La concentración de prorrenina en la circulación es aproximadamente 10 veces mayor que la de la enzima activa. La $t_{1/2}$ de la renina circulante es de aproximadamente 15 minutos.

Control de la secreción de renina

La renina es secretada por las células granulares dentro del aparato JG y está regulada por las siguientes vías (figura 26-3):

1. La vía de la mácula densa.
2. La vía barorreceptora intrarrenal.
3. La vía del receptor adrenérgico β_1.

La vía de la mácula densa

El camino de la mácula densa proporciona una función importante para la regulación de la sal y el agua por parte del RAS. La mácula densa se encuentra adyacente a las células JG y está compuesta de células epiteliales columnares especializadas, en la pared de la porción de la rama ascendente gruesa que pasa entre las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo. Un cambio en la reabsorción de NaCl por la mácula densa da como resultado la transmisión de señales químicas a las células JG cercanas, que modifican la liberación de renina. Los aumentos en el flujo de NaCl a través de la mácula densa inhiben la liberación de renina, mientras que las disminuciones en el flujo de NaCl estimulan la liberación de renina.

La adenosina, el adenosín trifosfato (ATP, *adenosine triphosphate*) y las PG modulan la vía de la mácula densa (figura 26-4). El ATP y la adenosina *inhiben la liberación de renina* cuando *aumenta* el transporte de NaCl. El ATP actúa a través de los receptores P2Y para mejorar la liberación del Ca^{2+}, y la adenosina actúa a través del receptor de adenosina A_1 para inhibir la actividad de la adenilil ciclasa y la producción de adenosín monofosfato (AMP) cíclico. Las prostaglandinas PGE_2 (dinoprostona) y PGI_2 (prostaciclina) *estimulan la liberación de renina* cuando el transporte de NaCl disminuye a través del incremento de la formación de AMP cíclico. La producción de PG se ve potenciada por la ciclooxigenasa inducible 2 (COX-2) y nNOS (NOS neuronal). La expresión de COX-2 y nNOS está regulada positivamente por la restricción crónica dietética de Na^+; la inhibición selectiva de COX-2 o nNOS inhibe la liberación de renina (Peti-Peterdi *et al.*, 2010).

La regulación de la vía de la mácula densa depende más de la concentración luminal del Cl^- que del Na^+. El transporte de NaCl a la mácula densa está mediado por el simportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ (figura 26-4), y las concentraciones medias máximas de Na^+ y Cl^- requeridas para el transporte a través de este simportador son 2-3 y 40 mEq/L, respectivamente. Debido a que la concentración luminal de Na^+ en la mácula densa suele ser mucho mayor que el nivel requerido para el transporte semimáximo, las variaciones fisiológicas en las concentraciones luminales de Na^+ en la mácula densa tienen poco efecto sobre la liberación de renina (es decir, los restos del simportador saturados con relación a Na^+). Por el contrario, los cambios fisiológicos en las concentraciones de Cl^- (20-60 mEq/L) en la mácula densa afectan profundamente la liberación de renina mediada por la mácula densa.

La vía barorreceptora intrarrenal

Los aumentos y las disminuciones en la presión arterial, o la presión de perfusión renal en los vasos preglomerulares, inhiben o estimulan la liberación de renina, respectivamente. Se cree que el estímulo inmediato a la secreción es una tensión reducida dentro de la pared de la arteriola aferente. La liberación de PG renales, y el acoplamiento biomecánico a través de canales iónicos, activados por estiramiento, pueden mediar en parte la vía del barorreceptor intrarrenal.

La vía del receptor adrenérgico β_1

La vía del receptor adrenérgico β_1 está regulada por la liberación de NE a partir de los nervios simpáticos posganglionares; la activación de los receptores β_1 en las células JG aumenta el AMP cíclico y mejora la secreción de renina. El tratamiento con bloqueadores β reduce la secreción de renina y la PRA.

Regulación por retroalimentación

La liberación de renina está sujeta a la regulación de retroalimentación (figura 26-3). El aumento de la secreción de renina mejora la formación de AngII, que estimula los receptores AT_1 en las células JG para inhibir la liberación de renina, un efecto denominado *retroalimentación negativa de ciclo corto*. La inhibición de la liberación de renina, a causa del aumento de la presión sanguínea dependiente de AngII, se denomina *retroalimentación negativa de ciclo largo*. La AngII aumenta la presión arterial a través de los receptores AT_1; este efecto inhibe la liberación de renina de la siguiente manera:

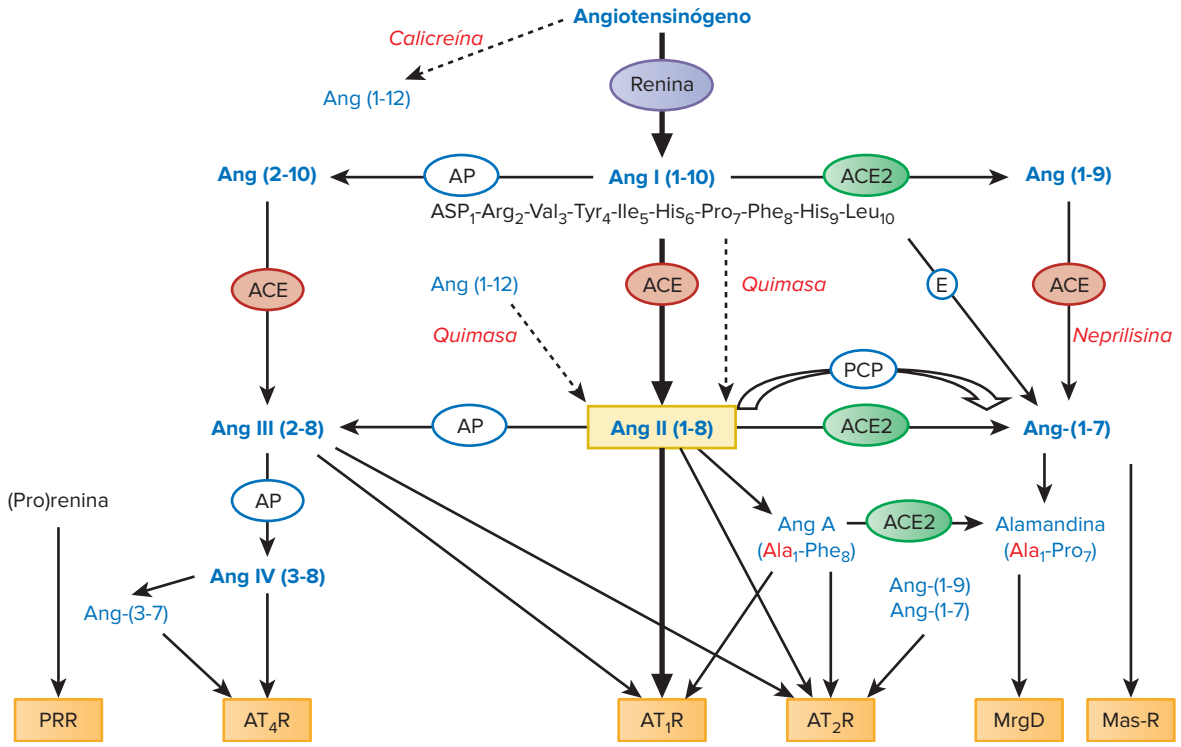


Figura 26-1 *Componentes del RAS.* Las flechas gruesas muestran la ruta clásica, y las flechas claras indican caminos alternativos. Receptores involucrados: AT_1, AT_2, AT_4, Mas, MrgD y PRR. AP: aminopeptidasa; E: endopeptidasas; PCP: prolilcarboxilpeptidasa.

1. Activación de barorreceptores de alta presión, reduciendo así el tono simpático renal.
2. Aumento de la presión en los vasos preglomerulares.
3. Reducción de la reabsorción de NaCl en el túbulo proximal (natriuresis por presión), lo que aumenta el suministro tubular de NaCl a la mácula densa.

Fármacos que afectan la secreción de renina

La liberación de renina está influida por la presión arterial, el consumo de sal en la dieta y los agentes farmacológicos (figuras 26-3 y 26-4). Los diuréticos de asa estimulan la liberación de renina y aumentan la PRC, disminuyendo la presión arterial y bloqueando la reabsorción de NaCl en la mácula densa. Los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID, *nonsteroidal antiinflammatory drugs*) inhiben la síntesis de PG, y por tanto disminuyen la liberación de renina. Los inhibidores de la ACE, los ARB y los inhibidores de la renina interrumpen los mecanismos de retroalimentación negativa, tanto de ciclo corto como de ciclo largo y, por tanto, aumentan la liberación de renina y la PRC. Los fármacos simpaticolíticos de acción central, así como los antagonistas del receptor adrenérgico β_1, disminuyen la secreción de renina al reducir la activación de los receptores adrenérgicos β_1 en las células JG.

Angiotensinógeno

El sustrato para la renina es el angiotensinógeno, una glucoproteína globular abundante. La AngI se escinde por renina desde el extremo amino del angiotensinógeno. El angiotensinógeno humano contiene 452 aminoácidos y se sintetiza como preangiotensinógeno, que tiene un péptido señal de 24- o 33-aminoácido. El angiotensinógeno es sintetizado y secretado principalmente por el hígado, aunque las transcripciones de angiotensinógeno ocurren en muchos tejidos, incluyendo el corazón, los riñones, el páncreas, los adipocitos y ciertas regiones del CNS. La biosíntesis de angiotensinógeno es estimulada por inflamación, insulina, estrógenos, glucocorticoides, hormona tiroidea y AngII. Durante el embarazo, los niveles plasmáticos de angiotensinógeno aumentan varias veces debido al incremento de estrógeno.

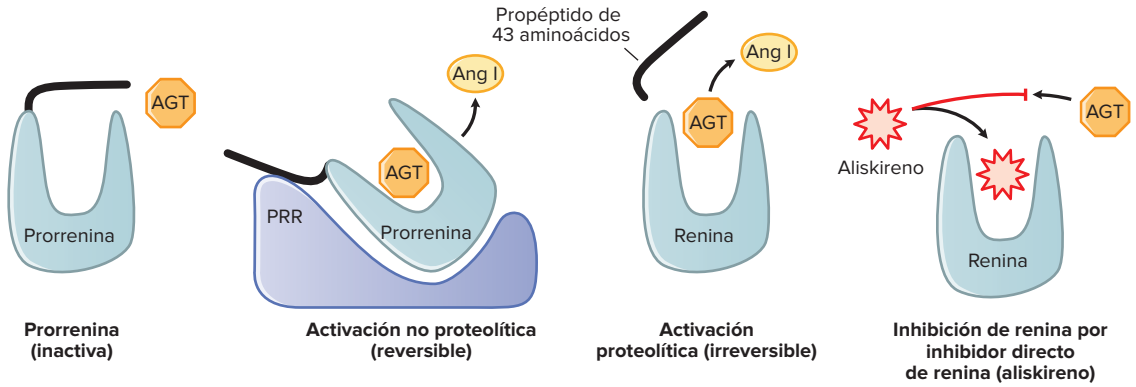


Figura 26-2 *Activación biológica de la prorrenina e inhibición farmacológica de la renina.* La prorrenina está inactiva; la accesibilidad del AGT (angiotensinógeno) al sitio catalítico está bloqueada por el propéptido (segmento negro). El sitio catalítico bloqueado se puede activar no proteolíticamente mediante la unión de prorrenina al PRR o mediante la eliminación proteolítica del propéptido. El inhibidor competitivo de la renina aliskireno tiene una afinidad más alta (~0.1 μm) para el sitio activo de la renina que el AGT (~1 μm).

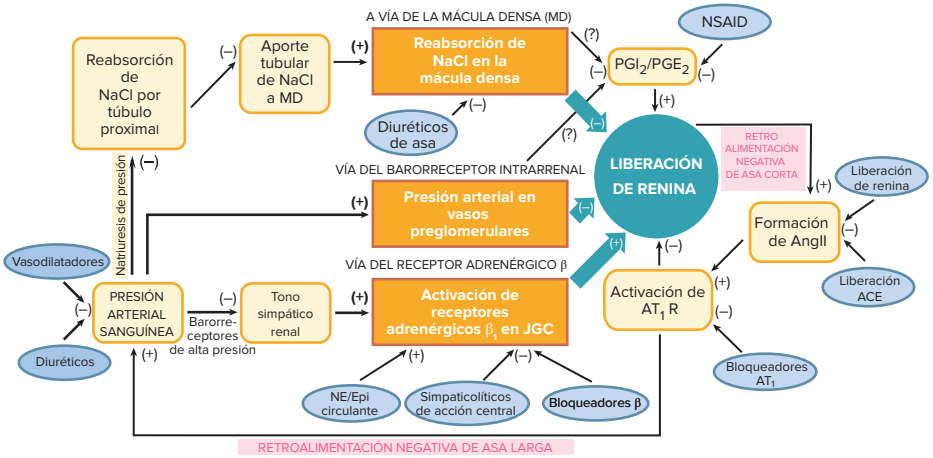


Figura 26-3 *Vías fisiológicas, ciclos de retroalimentación y regulación farmacológica del RAS.* Representación esquemática de las tres vías fisiológicas principales que regulan la liberación de renina. Véase texto para más detalles.

Los niveles circulantes de angiotensinógeno son aproximadamente iguales a la K_m de la renina para su sustrato (~1 µM). En consecuencia, la tasa de síntesis de AngII, y por tanto la presión sanguínea, puede estar influida por cambios en los niveles de angiotensinógeno. Los anticonceptivos orales que contienen estrógeno aumentan los niveles circulantes de angiotensinógeno y pueden inducir hipertensión. Una mutación sin sentido en el gen del angiotensinógeno (M235T en el angiotensinógeno), que aumenta los niveles plasmáticos de angiotensinógeno, se asocia con la hipertensión esencial y la inducida por el embarazo (Sethi *et al.*, 2003). Los niveles urinarios de angiotensinógeno se consideran un índice para la activación RAS intrarrenal local y están elevados en pacientes con hipertensión y enfermedad renal progresiva (Kobori y Urushihara, 2013).

Enzima convertidora de angiotensina

La enzima convertidora de angiotensina (ACE, cinasa II, dipeptidil carboxipeptidasa) es una ectoenzima y glucoproteína, con un peso molecular aparente de 170 kDa. La ACE humana contiene 1 277 residuos de aminoácidos y tiene dos dominios homólogos, cada uno con un sitio catalítico y una región de unión a Zn^{2+}. La ACE tiene un dominio extracelular amino terminal grande, un dominio intracelular carboxilo terminal corto y una región hidrofóbica transmembrana de 22 aminoácidos, que ancla la ectoenzima. La ACE es bastante inespecífica y escinde las unidades dipeptídicas de los sustratos con diversas secuencias de aminoácidos. Los sustratos preferidos tienen sólo un grupo carboxilo libre en el aminoácido carboxilo terminal, y la prolina no debe ser el penúltimo aminoácido; por tanto, la enzima no degrada AngII. La ACE es idéntica a la quininasa II, la enzima que inactiva la bradicinina y otros péptidos vasodilatadores potentes. Aunque la conversión lenta de AngI a AngII ocurre en plasma, el metabolismo muy rápido que ocurre *in vivo* se debe en gran parte a la actividad de la ACE de membrana, presente en la superficie luminal de células endoteliales en todo el sistema vascular (Guang *et al.*, 2012).

El gen *ACE* contiene un polimorfismo de inserción/deleción en el intrón 16, que explica la gran variación fenotípica en los niveles de ACE en suero. El alelo de deleción, asociado con niveles más altos de ACE en suero, y un mayor metabolismo de bradicinina, puede conferir un mayor riesgo de hipertensión, hipertrofia cardiaca, aterosclerosis y nefropatía diabética (Sayed Tabatabaei *et al.*, 2006; Hadjadj *et al.*, 2001).

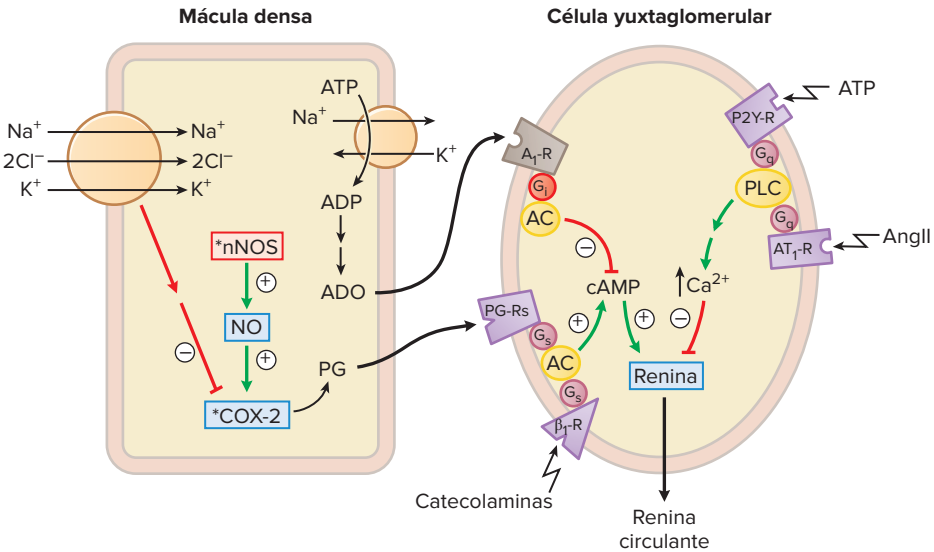


Figura 26-4 *Regulación de la liberación de renina de células JG por la mácula densa.* Mecanismos por los cuales la mácula densa (MD) regula la liberación de renina. Los cambios en la administración tubular de NaCl a la MD provocan que las señales apropiadas se transmitan a las células JG. La depleción de sodio regula positivamente la nNOS y COX-2 en la MD para mejorar la producción de PG. Las PG y las catecolaminas estimulan la producción de adenilato ciclasa (AC) y cAMP y, por tanto, la liberación de renina de las células JG. El aumento del transporte de NaCl agota el ATP y aumenta los niveles de adenosina (ADO). La adenosina se difunde a las células JG e inhibe la producción de cAMP y la liberación de renina a través de los receptores A_1 acoplados a G_i. El aumento del transporte de NaCl en la MD aumenta el flujo de salida de ATP, que puede inhibir la liberación de renina directamente uniéndose a los receptores P2Y y activando la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} en las células JG. La AngII circulante también inhibe la liberación de renina en las células JG a través de los receptores AT_1 acoplados a G_q.
* Expresión también regulada por el agotamiento crónico de Na^+.

Enzima convertidora de angiotensina 2

Una carboxipeptidasa, ACE2, escinde un aminoácido del terminal carboxilo para convertir la AngII en Ang(1-7). La ACE2 también puede convertir AngI en Ang(1-9), que luego se convierte en Ang(1-7) por ACE, neprilisina y endopeptidasas (Santos, 2014). La ACE2 contiene un solo dominio catalítico que es 42% idéntico a los dos dominios catalíticos de ACE. La AngII es el sustrato preferido para la ACE2, con una afinidad 400 veces mayor que la AngI (Guang *et al.*, 2012).

La contrarregulación de las acciones de la AngII por parte de la ACE2 ocurre al menos de dos maneras:

1. Disminuye los niveles de AngII y limita sus efectos al metabolizarlo a Ang(1-7).
2. Aumenta los niveles de Ang(1-7), que actúa sobre los receptores Mas para oponerse a las acciones de la AngII (figura 26-5).

La enzima convertidora de angiotensina 2 no es inhibida por los inhibidores de la ACE estándar, y no tiene efecto sobre la bradicinina. La supresión o expresión reducida de ACE2 se asocia con la hipertensión, defectos en la contractilidad cardiaca y niveles elevados de AngII. La inhibición de los receptores AT_1 por los ARB aumenta la expresión de ACE2. La sobreexpresión del gen ACE2 disminuye la presión sanguínea y previene la hipertrofia cardiaca inducida por la AngII en ratas hipertensas. La ACE2 es protectora contra la nefropatía diabética a través de la vía del receptor Ang(1-7)/Mas (Varagic *et al.*, 2014). La Ang(1-9), que se genera a partir de la AngI por la ACE2, también puede tener efectos vasodilatadores y protectores, activando los receptores AT_2 (Etelvino *et al.*, 2014). Además, la ACE2 metaboliza péptidos apelin, sirve como receptor del síndrome respiratorio agudo grave coronavirus (SARS) y se ha informado que interactúa con reguladores de transportadores de aminoácidos (Kuba *et al.*, 2013).

Caminos alternativos para la biosíntesis de angiotensina II

La angiotensina II se puede generar a través de vías independientes de ACE o "escape ACE". El angiotensinógeno se convierte en AngI, o directamente en AngII por catepsina G y tonina. Las enzimas que convierten la AngI a AngII incluyen la catepsina G, una enzima generadora de AngII sensible a la quimiostatina, y la quimasa. La quimasa contribuye a la conversión tisular de AngI y Ang(1-12) a AngII, particularmente en el corazón y los riñones. La principal fuente de quimasa son los mastocitos (Ferrario *et al.*, 2014; Paul *et al.*, 2006).

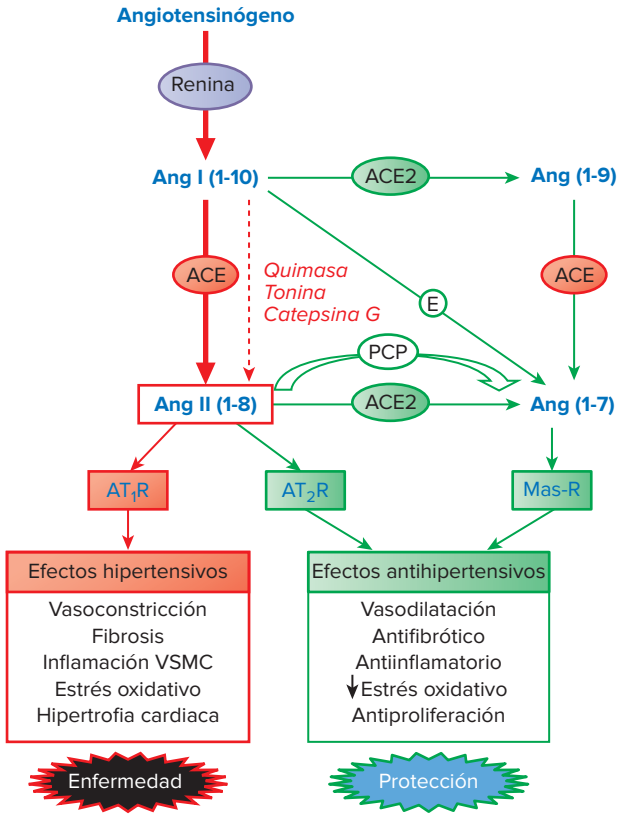


Figura 26-5 *Diagrama esquemático de los brazos opuestos en el RAS.* Las intervenciones terapéuticas tienen como objetivo inhibir el eje del receptor ACE/AngII/AT_1 (rojo) y mejorar el eje del receptor ACE2/Ang(1-7)/Mas (verde). VSMC: células lisas musculares vasculares.

Angiotensinasas

Las angiotensinasas incluyen aminopeptidasas, endopeptidasas, carboxipeptidasas y otras peptidasas que metabolizan péptidos de angiotensina; ninguno es específico.

Péptidos de angiotensina y sus receptores

La tabla 26-1 muestra los péptidos RAS, sus receptores y los efectos globales de las interacciones receptor-péptido.

Eje receptor AngII-AT_1

La angiotensina II se une a GPCR específicos, denominados AT_1 y AT_2. El hipertenso, renal y los efectos hipertróficos de AngII están mediados por la activación del receptor AT_1 (Dell'Italia, 2011). El gen del receptor AT_1 contiene un polimorfismo (A1166C) asociado con hipertensión, miocardiopatía hipertrófica y vasoconstricción de la arteria coronaria. Además, el alelo C se sinergiza con el alelo de deleción de ACE con respecto al aumento del riesgo de enfermedad arterial coronaria (Álvarez *et al.*, 1998). La preeclampsia está asociada con el desarrollo de autoanticuerpos agonísticos contra el receptor AT_1 en algunos casos (Xia *et al.*, 2013).

Acoplamiento AngII-AT_1 receptor-efector. Los receptores AT_1 se unen a una gran variedad de sistemas de transducción de señales, para producir efectos que varían con el tipo de célula y que son una combinación de respuestas primarias y secundarias. Los receptores AT_1 se acoplan a varias proteínas G heterotriméricas, incluyendo G_q, $G_{12/13}$ y G_i, y las características GPCR de ser sustratos para la fosforilación y desensibilización por cinasas receptoras acopladas por proteínas G (GRK), interactúan con la β-arrestina y son internalizadas con posterioridad.

En la mayoría de los tipos de células, los receptores AT_1 se unen a G_q para activar la ruta PLCβ-IP_3-Ca^{2+}. Secundaria a la activación de Gq, puede ocurrir la activación de proteína cinasa C (PKC, *protein kinase C*), fosfolipasa A_2 (PLA_2, *phospholipase* A_2), fosfolipasa D (PLD, *phospholipase D*) y la activación de NOS Ca^{2+}-calmodulina-dependiente, así como la producción de eicosanoides, Ca^{2+} dependiente y proteína activada por mitógenos (MAP, *mitogen-activated protein*) cinasas. La activación de G_i puede ocurrir y reducirá la actividad de la adenilil ciclasa, disminuyendo el contenido de AMP cíclico celular; sin embargo, también hay evidencia de intercambios cruzados entre $G_q \rightarrow G_s$ tales que la activación de la ruta AT_1-G_q-PLC que mejora la producción de AMP cíclico. Las subunidades

TABLA 26-1 Péptidos del RAS y sus receptores identificados

RECEPTOR	PÉPTIDO RAS	EFECTO
AT_1	AngII, AngIII, AngA, Ang(1–12)	Vasoconstricción, hipertrofia Fibrosis, nefropatía
AT_2	AngII, AngIII, Ang(1–7), Ang(1–9), AngA	Vasodilatación, antihipertrofia, antifibrosis Natriuresis
Mas	Ang(1–7)	Vasodilatación, antihipertrofia, antifibrosis Natriuresis
MrgD	Alamandina	Vasodilatación, antihipertrofia, antifibrosis
AT_4	AngIV, Ang(3–7)	Neuroprotección Cognición Vasodilatacion renal Natriuresis
PRR	Prorrenina, renina	Hipertrofia, fibrosis Apoptosis

βγ de G_i y la activación de $G_{12/13}$ conducen a la activación de tirosina cinasas y proteínas G pequeñas tales como Rho. En última instancia, la vía Jak/STAT se puede activar, e inducirse una variedad de factores reguladores transcripcionales. Mediante estos mecanismos, la angiotensina influye en la expresión de una serie de productos génicos relacionados con el crecimiento celular y la producción de componentes de la matriz extracelular. Mediante los receptores AT_1, la AngII también estimula la actividad de una NADH/NADPH (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate* [fosfato de dinucleótido de nicotinamida y adenina]) oxidasa unida a la membrana que genera ROS. Las ROS pueden contribuir a algunos de los efectos bioquímicos (activación de MAP cinasa, tirosina cinasa y fosfatasas, inactivación de NO y expresión génica de monocitos quimioatrayentes protein-1) y efectos fisiológicos de la AngII (efectos agudos sobre la función renal, efectos crónicos sobre la presión arterial, e hipertrofia vascular e inflamación) (Mehta y Griendling, 2007). La importancia relativa de estas innumerables vías de transducción de señales en la mediación de respuestas biológicas a la AngII es específica de cada tejido. El receptor AT_1 es estructuralmente flexible y puede activarse, con independencia del enlace de la AngII, mediante cambios conformacionales tales como el estrés mecánico (Kim *et al*., 2012). Las funciones del receptor AT_1 pueden modificarse mediante dimerización con el receptor AT_2, el receptor de bradicinina B_2, el receptor adrenérgico β_2 y el receptor de apelina (Goupil *et al*., 2013).

Eje receptor AngII-AT_2

La activación de los receptores AT_2 contrarresta muchos de los efectos de los receptores AT_1 al tener efectos antiproliferativos, antiinflamatorios, vasodilatadores, natriuréticos y antihipertensivos (figura 26-5). Los receptores AT_2 se distribuyen ampliamente en los tejidos fetales, pero su distribución es más restringida en los adultos. La expresión de los receptores AT_2 está regulada positivamente en las enfermedades cardiovasculares, incluidas insuficiencia cardiaca, fibrosis cardiaca y cardiopatía isquémica (Jones *et al*., 2008). La señalización a través del receptor AT_2 está mediada por las vías dependientes de la proteína G ($G_{i\alpha2}$ y $G_{i\alpha3}$) y vías independientes de la proteina G. Las consecuencias de la activación del receptor AT_2 incluyen la activación de las fosfotirosinas fosfatasas que inhiben MAP cinasa y $ERK_{1/2}$ (fosforilación de la cinasa de MAP mediada); la inhibición de las funciones del canal del Ca^{2+}; y el potenciar la producción de NO, monofosfato de guanosina cíclico (GMP, *cyclic guanosine monophosphate*) y bradicinina. Los receptores AT_2 pueden unirse a los receptores AT_1 para antagonizar y reducir su expresión; y los receptores AT_2 pueden formar heterodímeros con el receptor de bradicinina B_2 para potenciar la producción de NO (Jones *et al*., 2008; Padia y Carey, 2013).

Eje receptor angiotensina(1-7)/Mas

El eje del receptor ACE2/Ang(1-7)/Mas es un regulador negativo de los efectos vasopresores, profibrótico y antinatriurético del eje del receptor ACE/AngII/AT_1 del RAS (figura 26-5). La Ang(1-7) se genera de varias maneras (figura 26-1):

- a partir de la AngII por ACE2;
- a partir de la AngII por carboxipeptidasas;
- a partir de la AngI por endopeptidasas, y
- a partir de AngI por una conversión de dos pasos, por ACE2 a Ang(1-9) y luego a Ang(1-7) por ACE o neprilisina.

Los efectos antihipertensivos de la Ang(1-7) están mediados por la unión a los receptores Mas, aunque la Ang(1-7) puede unirse y activar los receptores AT_2 (Gironacci *et al*., 2014). La activación del receptor Mas por la Ang(1-7) induce la vasodilatación, estimula la vía PI_3K/Akt que promueve la producción de NO, potencia los efectos vasodilatadores de bradicinina e inhibe la activación de $ERK_{1/2}$ y NFκB (factor nuclear kappa-potenciador de cadena ligera de las células B activadas) inducida por AngII; tiene efectos antiangiogénicos, antiproliferativos y antitrombóticos; y es renoprotector y cardioprotector en la isquemia cardiaca y la insuficiencia cardiaca (Fraga-Silva *et al*., 2013; Varagic *et al*., 2014).

El protooncogén *Mas* codifica un GPCR huérfano. La supresión del gen *Mas* en ratones causa una mayor resistencia vascular y disfunción cardiaca (Santos, 2014; Varagic *et al*., 2014). El receptor Mas está presente en el cerebro y su activación se asocia con una mejor memoria y cognición (Gironacci *et al*., 2014).

La capacidad de la Ang(1-7) para contrarrestar las acciones de la AngII puede depender de la proporción de actividad receptora de la ACE-AngII-AT1 a la ACE2-Ang(1-7)-Mas (véase figura 26-5; Santos, 2014; Romero *et al*., 2015). La potenciación farmacológica de la vía ACE2-Ang(1-7)-Mas usando activadores de ACE2 y agonistas específicos del receptor Mas podría proporcionar nuevas vías para modular el RAS en las enfermedades cardiovascular y renal.

Angiotensina III

La angiotensina III, también llamada Ang(2-8), puede formarse por la acción de la aminopeptidasa A en la AngII o por la acción de la ACE en la Ang(2-10). La AngIII se une a los receptores AT_1 y AT_2, causando efectos cualitativamente similares a los de AngII. Las AngII y AngIII estimulan la secreción de aldosterona con igual potencia; sin embargo, la AngIII es menos eficaz para elevar la presión arterial (25%) y estimular la médula suprarrenal (10%). Los datos de los sistemas modelo dejan claro que la AngIII y los péptidos más cortos derivados de la angiotensina tienen actividad significativa, especialmente en el receptor AT_2, y que puede haber casos en que la AngIII sea el ligando endógeno activo (Bosnyak *et al*., 2011).

Eje receptor angiotensina IV/AT_4

La angiotensina IV, también llamada Ang(3-8), se forma a partir de la AngIII a través de la acción catalítica de la aminopeptidasa N. Las acciones centrales y periféricas de la AngIV están mediadas a través de un receptor AT_4 específico, que se identificó como aminopeptidasa regulada por insulina (IRAP, *insulin-regulated amino peptidases)* (véase figura 26-1). Este receptor es una sola proteína transmembrana (1 025 aminoácidos) que se colocaliza con el transportador de glucosa tipo 4. Los receptores AT_4 son detectables en varios tejidos, como el corazón, la vasculatura, la corteza suprarrenal y las regiones cerebrales que procesan funciones sensoriales y motoras. La activación del receptor AT_4 dependiente de la AngIV regula el flujo sanguíneo cerebral, es neuroprotectora y facilita la potenciación a largo plazo, la consolidación de la memoria y la cognición (Wright *et al*., 2013). La unión de AngIV al receptor AT_4 inhibe la actividad catalítica de la IRAP y permite la acumulación de varios neuropéptidos ligados a la potenciación de la memoria. Otras acciones incluyen la vasodilatación renal, la natriuresis, la diferenciación neuronal, la hipertrofia, la inflamación y la remodelación de la matriz extracelular. Los análogos de la AngIV se están desarrollando por su potencial terapéutico en la enfermedad de Alzheimer y lesiones en la cabeza (Albiston *et al*., 2007; Wright *et al*., 2013).

Nuevos péptidos de angiotensina fisiológicamente activos

Se han identificado nuevos péptidos de angiotensina biológicamente activos y sus receptores (tabla 26-1). Estos péptidos incluyen Ang(1-9), AngA y alamandina, Ang(3-7) y proangiotensina/Ang(1-12) (Ferrario *et al*., 2014). La Ang(1-9) se genera a partir de la AngI mediante la acción de la ACE2, la carboxipeptidasa A y la catepsina. La Ang(1-9) tiene efectos cardioprotectores y antihipertensores, según los informes mediados por la unión a receptores AT_2 y la liberación de NO (Etelvino *et al*., 2014). La alamandina se produce a partir de la Ang(1-7) mediante la descarboxilación del residuo Asp_1 en el residuo Ala_1 en el extremo N-terminal. La alamandina actúa a través del MrgD para mediar efectos vasodilatadores y antifibróticos similares a los de la Ang(1-7). La alamandina es un sustrato de ACE y puede actuar como un inhibidor de la ACE. La alamandina es elevada en pacientes con enfermedad renal crónica (Etelvino *et al*., 2014).

La angiotensina A es un octapéptido producido por la descarboxilación del residuo Asp_1 de la AngII en Ala_1. La AngA se une tanto a los receptores AT_1 como a los receptores AT_2 y tiene efectos similares, pero menos potentes, que la AngII. Se informa que la AngA es elevada en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal (Ferrario *et al*., 2014). La Ang(3-7) se genera a partir de la AngIV y se une a los receptores AT_4 (Wright *et al*., 2013). La proangiotensina o Ang(1-12) se genera a partir del angiotensinógeno, a través de una vía que no es de la hormona, y se puede convertir a AngII mediante la acción de la quimasa. La Ang(1-12) se puede unir a los receptores AT_1 y puede ser un precursor de la producción autocrina/intracrina de AngII (Ferrario *et al*., 2014).

Sistema renina-angiotensina local (tejidos)

El RAS local (tejidos) es un sistema productor de AngII basado en tejidos que desempeña un papel en la hipertrofia, la nefropatía, la inflamación, la remodelación y la apoptosis. La ACE está presente en la cara luminal de las células endoteliales vasculares a lo largo de la circulación; la (pro) renina circulante puede unirse al PRR en la pared arterial y otros tejidos para mediar la generación local de la AngII (Campbell, 2014; Paul *et al*., 2016). El RAS de tejidos es también un mecanismo autocrino e intracrino, que puede generar AngII y otros péptidos bioactivos de angiotensina, con independencia del sistema renal/hepático. Muchos tejidos, incluidos el cerebro, la hipófisis, los vasos sanguíneos, el corazón, los riñones y la glándula suprarrenal, producen renina, angiotensinógeno, ACE y ACE2, quimasa, PRR y angiotensinas I, II, III, IV, Ang(1-7) y los receptores AT_1, AT_2 y Mas (Campbell, 2014; Ferrario *et al*., 2014). La activación selectiva de los componentes locales del RAS es específica del tejido, y probablemente afecte los resultados fisiopatológicos en la enfermedad.

El receptor (pro)renina

La unión (pro)renina/PRR potencia la actividad del RAS en los tejidos, e induce eventos de señalización intracelular profibróticos que son independientes de la producción de AngII (figura 26-6). El PRR es abundante en el corazón, el cerebro, los ojos, las glándulas suprarrenales, la placenta, el tejido adiposo, el hígado y los riñones. El gen PRR se encuentra en el *locus* p11.4 del cromosoma X y se denomina ATP6ap2 (proteína accesoria 2 ATPasa-6). La eliminación del gen PRR es letal, lo que indica un papel importante para el PRR en el desarrollo. En humanos, las mutaciones en el gen PRR se asocian con retraso mental y epilepsia (Nguyen y Danser, 2008). La PRR humana es una protección transmembrana de proteína de 350 aminoácidos (~37 kDa). El PRR está compuesto por un dominio extracelular N-terminal que se une a la (pro)renina, un dominio transmembrana y un dominio citosólico que están asociados con la actividad Vacuolar-H^+-ATPasa (V-ATPasa) (Nguyen, 2011). La escisión del dominio extracelular del PRR por furina o ADAM19 produce el segmento N-terminal PRR soluble, que se encuentra en el plasma y la orina. Los niveles aumentados de PRR soluble en orina se correlacionan con niveles urinarios elevados de angiotensinógeno, un biomarcador de actividad RAS intrarrenal (Oshima *et al*., 2014).

El receptor (pro)renina se une a la (pro)renina con afinidad nanomolar y alta especificidad para mejorar el RAS en los tejidos. La unión de (pro)renina al PRR aumenta la actividad catalítica de la renina e induce la activación no proteolítica de prorrenina, al desplegar el procesamiento de 43 aminoácidos-prorrenina y exponer la clave enzimática (figura 26-2).

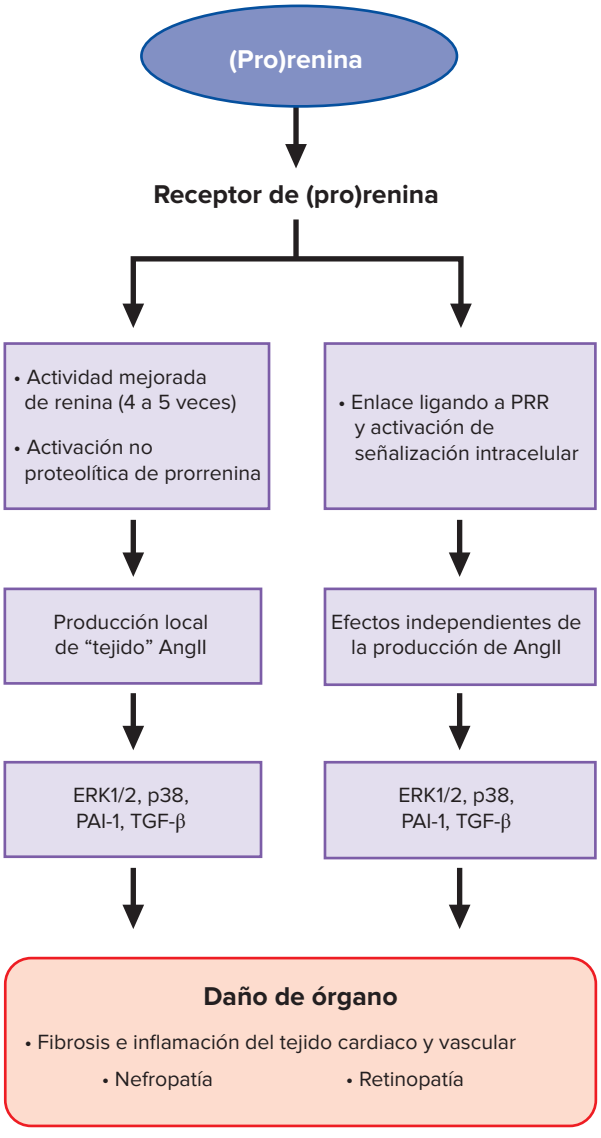


Figura 26-6 *La interacción (pro)renina/PRR activa las vías de señalización dependientes e independientes de la AngII.* Véase el texto para más detalles.

La (pro)renina enlazada y activada cataliza la conversión de angiotensinógeno a AngI, con la consecuente formación de AngII. La unión de la(pro)renina al PRR también induce eventos de señalización profibrótica que son *independientes de AngII* (figura 26-6), incluida la activación de $ERK_{1/2}$, p38, tirosina cinasas, COX-2, expresión del gen TGF-β y PAI-1 (Nguyen y Danser, 2008). Estas vías de señalización no están bloqueadas por inhibidores de la ACE o antagonistas del receptor AT_1, y se reporta que contribuyen a fibrosis, nefrosis y daño a los órganos terminales (Kaneshiro *et al*., 2007). La sobreexpresión de la PRR humana en animales transgénicos aumenta los niveles plasmáticos de aldosterona en ausencia de cambios en los niveles plasmáticos de renina, e induce hipertensión y nefropatía. Las ratas que sobreexpresan PRR exhiben una expresión aumentada de COX-2 en la mácula densa, y desarrollan proteinuria y glomeruloesclerosis, que aumentan con el envejecimiento (Kaneshiro *et al*., 2007).

Las concentraciones circulantes de plasma de (pro)renina se elevan 100 veces en pacientes diabéticos, y se asocian con un mayor riesgo de nefropatía, fibrosis renal y retinopatía (Nguyen y Danser, 2008). Se reportó que el bloqueo de PRR mediante la administración de un antagonista peptídico, conocido como "péptido de región del asa" (HRP), es protector en modelos animales contra la nefropatía diabética y la retinopatía (Oshima *et al*, 2014); sin embargo, la eficacia y especificidad de la HRP no fue confirmada por otros grupos (revisado por Binger y Muller, 2013; Nguyen, 2011). La importancia fisiopatológica de la interacción (pro)renina/PRR fuera del tejido local RAS aún no está clara (Lu *et al*., 2016).

El PRR participa en muchas funciones que son independientes del enlace (pro)renina. El PRR funciona como una proteína accesoria, esencial para la actividad V-ATPasa, que se requiere para la acidez intracelular, la endocitosis mediada por el receptor y la activación de enzimas lisosomales y autofagosomales (Oshima *et al*., 2014). Ratones con cardiomiocitos PRR específicos eliminados, y ratones con podocitos PRR específicos eliminados, desarrollan insuficiencia letal específica de órgano debido a la pérdida de la V-ATPasa, y a la desregulación de la acidificación intracelular y las funciones autofágicas (Binger y Muller, 2013). El PRR también participa en la activación de las vías de señalización de polaridad celular Wnt/β-catenina y Wnt/planar, importantes en la polarización celular en el plano del tejido (Nguyen, 2011). Según los reportes, el PRR puede regular la absorción y el metabolismo de la LDL. En hepatocitos, el silenciamiento de la expresión de PRR disminuyó la captación de LDL celular, al disminuir la expresión del receptor de LDL y la proteína sortelina 1, un regulador de captación y metabolismo de LDL, y una proteína que interactúa con el PRR (Lu *et al*., 2016). La (pro)renina también se une al receptor de manosa-6-fosfato, un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina II, que funciona como receptor de la depuración o aclaramiento (*clearance*) (Nguyen y Danser, 2008).

Funciones y efectos de la angiotensina II

La angiotensina II aumenta la resistencia periférica total (TPR) y altera la función renal y la estructura cardiovascular (figura 26-7). Los aumentos modestos en las concentraciones plasmáticas de AngII elevan agudamente la presión sanguínea; en una base molar, la AngII es aproximadamente 40 veces más potente que la NE; la EC_{50} de la AngII para elevar agudamente la presión arterial es de aproximadamente 0.3 nM. Cuando se inyecta una sola dosis moderada de AngII por vía intravenosa, la presión arterial sistémica comienza a aumentar en cuestión de segundos, alcanza un pico rápido y vuelve a la normalidad en minutos (figura 26-8). Esta *rápida respuesta hipertensora* a la AngII se debe a un aumento rápido en la TPR, una respuesta que ayuda a mantener la presión sanguínea arterial frente a un desafío hipotensor agudo (p. ej., pérdida de sangre o vasodilatación). Aunque la AngII incrementa la contractilidad cardiaca directamente (mediante la apertura de canales del Ca^{2+} en miocitos cardiacos) y aumenta la frecuencia cardiaca de forma indirecta (facilitando el tono simpático, potenciando la neurotransmisión adrenérgica y provocando la liberación de catecolaminas suprarrenales), el rápido aumento de la presión arterial activa un reflejo barorreceptor, que disminuye el tono simpático y aumenta el tono vagal. Así, en dependencia del estado fisiológico, la AngII puede aumentar, disminuir, o no cambiar la contractilidad cardiaca, la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco. Por tanto, los cambios en el gasto cardiaco contribuyen poco, si es que lo hacen, a la respuesta hipertensora rápida inducida por la AngII.

La AngII también causa una *respuesta hipertensora lenta* que ayuda a estabilizar la presión arterial a largo plazo. Una infusión continua de dosis inicialmente subhipertensora de AngII aumenta gradualmente la presión arterial, con el efecto máximo requiriendo días para alcanzarse. Esta respuesta hipertensora lenta es probable que esté mediada por una dis-

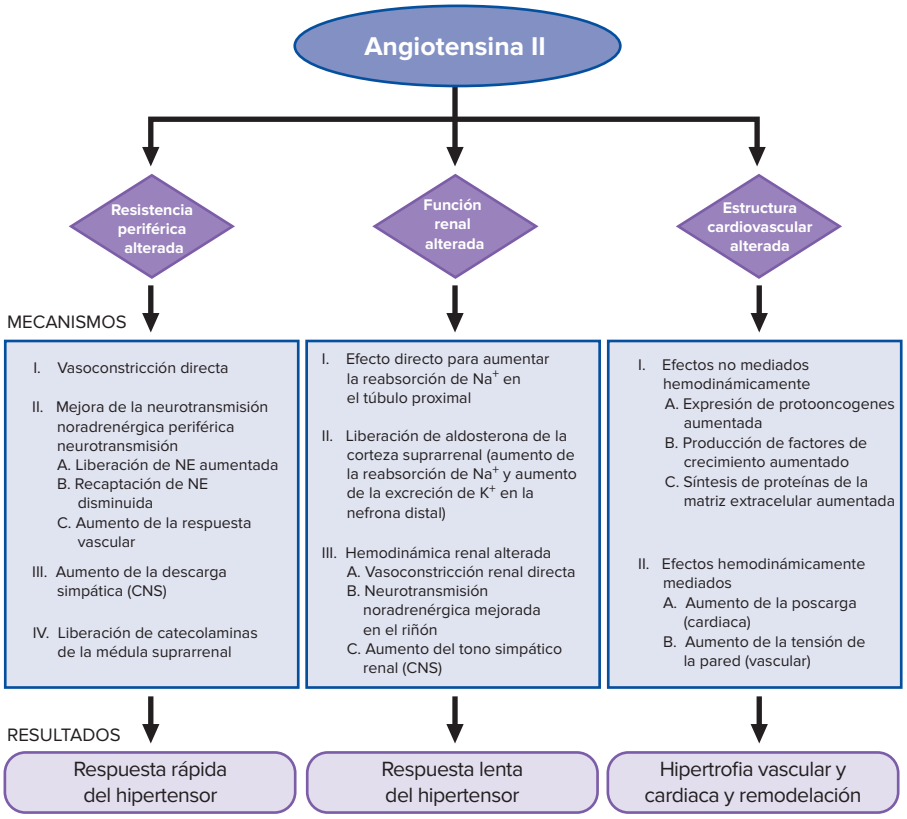


Figura 26-7 *Efectos fisiológicos principales de la AngII.*

minución en la función excretora renal, que desplaza la curva de presión renal-natriuresis hacia la derecha (véase la sección siguiente). La AngII estimula la síntesis de endotelina 1 y el anión superóxido, lo que puede contribuir a la respuesta hipertensora lenta.

Además de sus efectos sobre la presión arterial, la AngII estimula la remodelación del sistema cardiovascular, causando hipertrofia de las células vasculares y cardiacas y una mayor síntesis y deposición de colágeno por los fibroblastos cardiacos.

Mecanismos por los que la angiotensina II aumenta la resistencia periférica total

La angiotensina II aumenta la resistencia periférica a través de los efectos directos e indirectos sobre los vasos sanguíneos (figura 26-7).

Vasoconstricción directa

La AngII contrae las arteriolas precapilares y, en menor medida, las vénulas poscapilares, al activar los receptores AT_1 localizados en las células del músculo liso vascular y estimular la vía G_q-LCP-IP_3-Ca^{2+}. La AngII tiene efectos diferenciales en los lechos vasculares. La vasoconstricción directa es más fuerte en los riñones (figura 26-8) y algo menos en el lecho esplácnico. La vasoconstricción inducida por la AngII es mucho menor en los vasos del cerebro y aún más débil en los pulmones y músculo esquelético. Sin embargo, las altas concentraciones circulantes de AngII pueden disminuir el flujo sanguíneo cerebral y coronario.

Mejora de la neurotransmisión noradrenérgica periférica

La AngII, que se une a los receptores AT_1, aumenta la liberación de NE de las terminaciones nerviosas simpáticas al inhibir la recaptación de la NE en los terminales nerviosos, y al mejorar la respuesta vascular a la NE en los sistemas modelo (véase capítulo 12). Las altas concentraciones del péptido estimulan las células ganglionares directamente.

Efectos en el sistema nervioso central

La angiotensina II aumenta el tono simpático. Pequeñas cantidades de AngII infundidas en las arterias vertebrales causan un aumento en la presión arterial. Esta respuesta refleja los efectos de la hormona en los núcleos circunventriculares que no están protegidos por una barrera hematoencefálica (p. ej., área postrema, órgano subfornical, órgano vasculoso de la lámina terminal). La AngII circulante también atenúa las reducciones mediadas por barorreceptores en la descarga simpática, aumentando así la presión arterial. El CNS se ve afectado, tanto por la AngII transportada por la sangre, como por la AngII formada dentro del cerebro. El cerebro contiene todos los componentes del RAS. La AngII también causa un efecto dipsogénico (sed) mediado centralmente, y mejora la liberación de vasopresina a partir de la neurohipófisis.

Liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal

La angiotensina II estimula la liberación de catecolaminas de la médula suprarrenal promoviendo la entrada de Ca^{2+} secundario a la despolarización de las células cromafines.

Mecanismos por los que la angiotensina II regula la función renal

La angiotensina II tiene efectos pronunciados sobre la función renal, lo que reduce la excreción urinaria de Na^+ y agua y aumenta la excreción de K^+. El efecto general de la AngII en los riñones es desplazar la curva de presión renal-natriuresis hacia la derecha (figura 26-9).

Efectos directos de la AngII en la reabsorción de Na^+ en los túbulos renales

Concentraciones muy bajas de AngII estimulan el intercambio Na^+/H^+ en el túbulo proximal, un efecto que aumenta la reabsorción de Na^+, Cl^- y bicarbonato. Aproximadamente el 20 a 30% del bicarbonato manejado por la nefrona se puede ver afectado por este mecanismo. La AngII también aumenta la expresión del simportador conjunto de Na^+-glucosa en el túbulo proximal. Paradójicamente, a altas concentraciones la AngII puede inhibir el transporte de Na^+ en el túbulo proximal. La AngII también estimula directamente el simportador Na^+-K^+-$2Cl^-$ en la rama ascendente gruesa. El túbulo proximal secreta angiotensinógeno, y el túbulo de conexión libera renina, por lo que un RAS tubular paracrino puede contribuir a la reabsorción de Na^+.

Liberación de aldosterona desde la corteza suprarrenal

La angiotensina II estimula la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal para aumentar la síntesis y la secreción de aldosterona, y aumenta las respuestas a otros estímulos (p. ej., ACTH, K^+). El aumento de producción

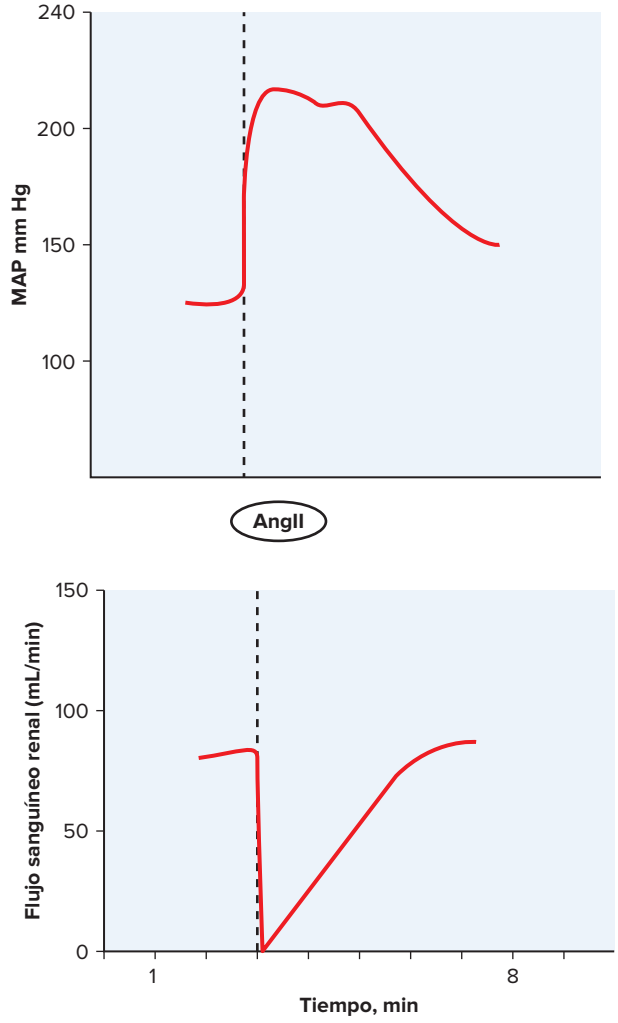


Figura 26-8 *Efecto de un bolo intravenoso de AngII en la presión arterial y flujo sanguíneo renal.* La angiotensina se agregó en el instante indicado por la línea vertical punteada.

de aldosterona es provocado por concentraciones de AngII que tienen poco, o ningún efecto agudo, sobre la presión arterial. La aldosterona actúa sobre los túbulos distales y colectores para causar la retención de Na^+ y la excreción de K^+ e H^+. El efecto estimulante de la AngII sobre la síntesis y liberación de aldosterona se mejora en condiciones de hiponatremia o hiperpotasemia, y se reduce cuando las concentraciones de Na^+ y K^+ en plasma se alteran en direcciones opuestas.

Hemodinámica renal alterada

La angiotensina II reduce el flujo sanguíneo renal y la función excretora renal, al estrechar directamente el músculo liso vascular renal, mejorar el tono simpático renal (un efecto del CNS) y facilitar la transmisión adrenérgica renal (un efecto intrarrenal). La vasoconstricción de los microvasos preglomerulares inducida por la AngII se ve potenciada por la adenosina endógena, debido a los sistemas de transducción de señales activados por la AT_1 y el receptor de adenosina A_1.

La angiotensina II influye en la GFR por varios mecanismos:

- Constricción de las arteriolas aferentes, que reduce la presión intraglomerular y tiende a reducir la GFR.
- Contracción de las células mesangiales, que disminuye el área de la superficie capilar dentro del glomérulo disponible para la adaptación, y también tiende a disminuir la GFR.
- Constricción de arteriolas eferentes, lo que aumenta la presión intraglomerular y tiende a aumentar la GFR.

Normalmente, la AngII reduce ligeramente la GFR; sin embargo, en la hipotensión de la arteria renal, los efectos de la AngII en la arteriola eferente predominan, por lo que la AngII aumenta la GFR. Así, el bloqueo del RAS puede causar insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, o en pacientes con estenosis unilateral que tienen un solo riñón.

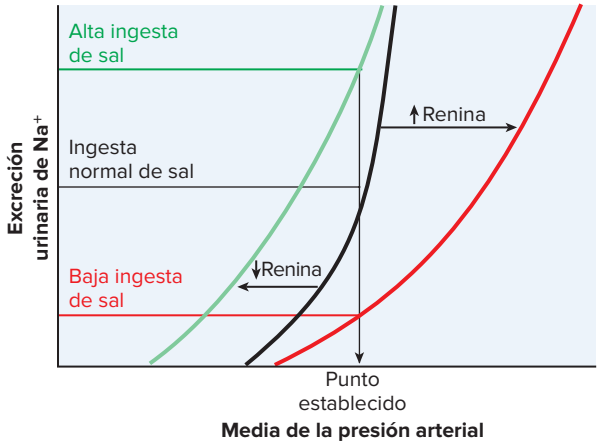


Figura 26-9 *Curva de presión-natriuresis: efectos de la ingesta de Na^+ sobre la liberación de renina (formación de AngII) y la presión arterial.* La inhibición del RAS causará una gran caída en la presión sanguínea en individuos con el Na^+ agotado. (Modificada con permiso de Jackson EK, Branch RA, Margolius HS, Oates JA. Physiological functions of the renal prostaglandin, renin, and kallikrein systems. In: Seldin DW, Giebisch GH (ed.). *The Kidney: Physiology and Pathophysiology*. Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 1985. p. 624).

Mecanismos por los que la angiotensina II altera la estructura cardiovascular

Las alteraciones patológicas que involucran hipertrofia cardiovascular y remodelación aumentan la morbilidad y la mortalidad. Las células involucradas incluyen células musculares lisas vasculares, miocitos cardiacos y fibroblastos. La AngII induce la hipertrofia de los miocitos cardiacos; estimula la migración, la proliferación y la hipertrofia de las células del músculo liso vascular; aumenta la producción de matriz extracelular por células de músculo liso vascular, y aumenta la producción de matriz extracelular por fibroblastos cardiacos. Además, la AngII altera la formación y degradación de la matriz extracelular indirectamente, al aumentar la producción de aldosterona y la activación del receptor mineralocorticoide. La remodelación cardiovascular adversa inducida por la AngII puede reducirse, pero no evitarse del todo, por los antagonistas de los receptores mineralocorticoides.

Efectos mediados hemodinámicamente de la angiotensina II en la estructura cardiovascular

Además de los efectos celulares directos de la AngII sobre la estructura cardiovascular, los cambios en la precarga cardiaca (expansión del volumen debido a la retención de Na^+) y la poscarga (aumento de la presión arterial) es probable que contribuyan a la hipertrofia y la remodelación cardiaca. La hipertensión arterial también contribuye a la hipertrofia y la remodelación de los vasos sanguíneos.

Papel del RAS en el mantenimiento a largo plazo de la presión arterial, a pesar de los extremos en la ingesta de Na^+ en la dieta

La presión sanguínea arterial es un determinante principal de la excreción de Na^+. Esto se ilustra gráficamente trazando la excreción urinaria de Na^+ frente a la presión arterial media (figura 26-9), un gráfico conocido como curva de presión renal-natriuresis. A largo plazo, la excreción de Na^+ debe ser igual a la ingesta de Na^+; por tanto, el punto de referencia para los niveles a largo plazo de la presión arterial se puede obtener como la intersección de una línea horizontal que representa la ingesta de Na^+ con la curva de presión renal-natriuresis. El RAS desempeña un papel importante en el mantenimiento de un punto de referencia constante para los niveles a largo plazo de la presión arterial, a pesar de los cambios extremos en la ingesta dietética de Na^+. Cuando la ingesta de Na^+ en la dieta es baja, se estimula la liberación de renina y la AngII actúa sobre los riñones para desplazar la curva de presión renal-natriuresis hacia la derecha. Por el contrario, cuando la dieta de Na^+ es alta, se inhibe la liberación de renina y la retirada de AngII desplaza la curva de presión renal-natriuresis hacia la izquierda. Cuando la modulación del RAS está

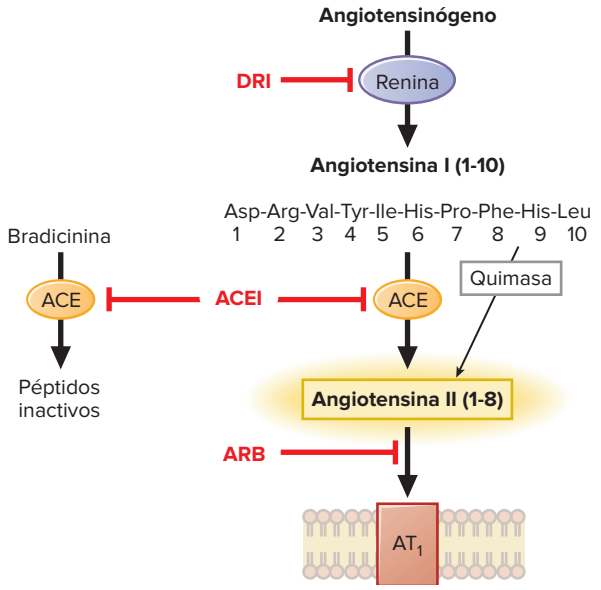


Figura 26-10 *Inhibidores del RAS.*

bloqueada por fármacos, los cambios en la ingesta de sal afectan notablemente los niveles de presión sanguínea.

Otros efectos del RAS

La expresión del RAS es necesaria para el desarrollo de la morfología renal normal, en particular el crecimiento madurativo de la papila renal. La AngII causa un marcado efecto anorexígeno y pérdida de peso, y los altos niveles circulantes de AngII pueden contribuir a la anorexia, el desgaste y la caquexia de la insuficiencia cardiaca (Paul *et al.*, 2006; Yoshida *et al.*, 2013).

Inhibidores del sistema renina-angiotensina

Los medicamentos que interfieren con el RAS juegan un papel prominente en el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares. Además de los bloqueadores β_1 que inhiben la liberación de renina, se utilizan en terapéutica las tres clases siguientes de inhibidores del RAS (figura 26-10):

1. Inhibidores de la ACE.
2. Bloqueadores del receptor de angiotensina.
3. Inhibidores directos de la renina.

Todas estas clases de agentes disminuirán las acciones de la AngII y reducirán la presión arterial, pero cada una tiene diferentes efectos en los componentes individuales del RAS (tabla 26-2). Las estructuras representativas de los agentes que inhiben el RAS y reducen los efectos de la AngII se muestran en la figura 26-11, cerca del final del capítulo.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

Historia

En la década de 1960, Ferreira *et al.*, encontraron que el extracto de veneno de la víbora brasileña (*Bothrops jararaca*) contiene factores que intensifican las respuestas vasodilatadoras a la bradicinina. Estos factores potenciadores de la bradicinina son péptidos que inhiben la cinasa II, una enzima que inactiva la bradicinina. Erdös y colaboradores establecieron que la ACE y la quininasa II son la misma enzima, que cataliza tanto la síntesis de la AngII como la destrucción de la bradicinina. En base a estos hallazgos, el nonapéptido teprotide (péptido de veneno de serpiente que inhibe la cinasa II y la ACE) se sintetizó y probó posteriormente en sujetos humanos. Disminuyó la presión arterial en muchos pacientes con hipertensión esencial, y ejerció efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardiaca. El inhibidor de la ACE efectivo oralmente, *captopril*, se desarrolló mediante el análisis de la acción inhibidora del teprotide, la inferencia sobre la acción de la ACE sobre sus sustratos, y la analogía con la carboxipeptidasa A, que se sabía era inhibida por el ácido D-bencilsuccínico. Ondetti y Cushman *et al.*, argumentaron que la inhibición de la ACE podría ser producida por succinil aminoácidos que correspondían en longitud al dipéptido escindido por ACE. Esto condujo a la síntesis de una serie de derivados de carboxi alcanoílo y mercapto alcanoílo que son potentes inhibidores competitivos de la ACE.

Efectos farmacológicos

Los inhibidores de la ACE inhiben la conversión de AngI a AngII. La inhibición de la producción de AngII reduce la presión sanguínea y mejora la natriuresis. La ACE es una enzima con muchos sustratos; por tanto, hay otras consecuencias de su inhibición, incluida la inhibición de la degradación de la bradicinina, que tiene efectos beneficiosos antihipertensivos y protectores. Los inhibidores de la ACE aumentan en cinco veces los niveles circulantes del regulador natural de células madre Ac-SDKP, que también puede contribuir a los efectos cardioprotectores de los inhibidores de la ACE (Rhaleb *et al.*, 2001). Los inhibidores de la ACE aumentarán la liberación de renina y la tasa de formación de AngI, al interferir con retroalimentaciones negativas tanto de corto como de largo plazo sobre la liberación de renina (figura 26-3). La acumulación de AngI se dirige hacia rutas metabólicas alternativas, lo que resulta en una producción incrementada de péptidos vasodilatadores tales como Ang(1-9) y Ang(1-7) (figuras 26-1 y 26-5).

Farmacología clínica

Los inhibidores de la ACE se pueden clasifhicar en tres amplios grupos según la estructura química:

1. Inhibidores de la ACE que contienen sulfhidrilo, relacionados estructuralmente con el captopril.
2. Inhibidores de la ACE que contienen dicarboxilo, relacionados estructuralmente con el enalapril (p. ej., lisinopril, benazepril, quinapril, moexipril, ramipril, trandolapril, perindopril, figura 26-11).
3. Inhibidores de la ACE que contienen fósforo, relacionados estructuralmente con fosinopril. Muchos inhibidores de la ACE son profármacos que contienen éster, que son 100-1 000 veces menos potentes, pero tienen una mejor biodisponibilidad oral que las moléculas activas.

En la actualidad, 11 inhibidores de la ACE están disponibles para uso clínico en Estados Unidos. Difieren en cuanto a la potencia, en si la inhi-

TABLA 26-2 Efectos de agentes antihipertensivos en componentes del RAS

	DRI	ACEI	ARB	DIURÉTICOS	BLOQUEADORES β_1
PRC	↑	↑	↑	↑	↓
PRA	↓	↑	↑	↑	↓
AngI	↓	↑	↑	↑	↓
AngII	↓	↓	↑	↑	↓
Actividad ACE	↔	Inhibición	↔		
Aldosterona	↓	↓	↓	↑	↓/↔
Bradicinina	↔	↑	↔		
AT_1R	↔	↔	Inhibición		
AT_2R	↔	↔	Estimulación		

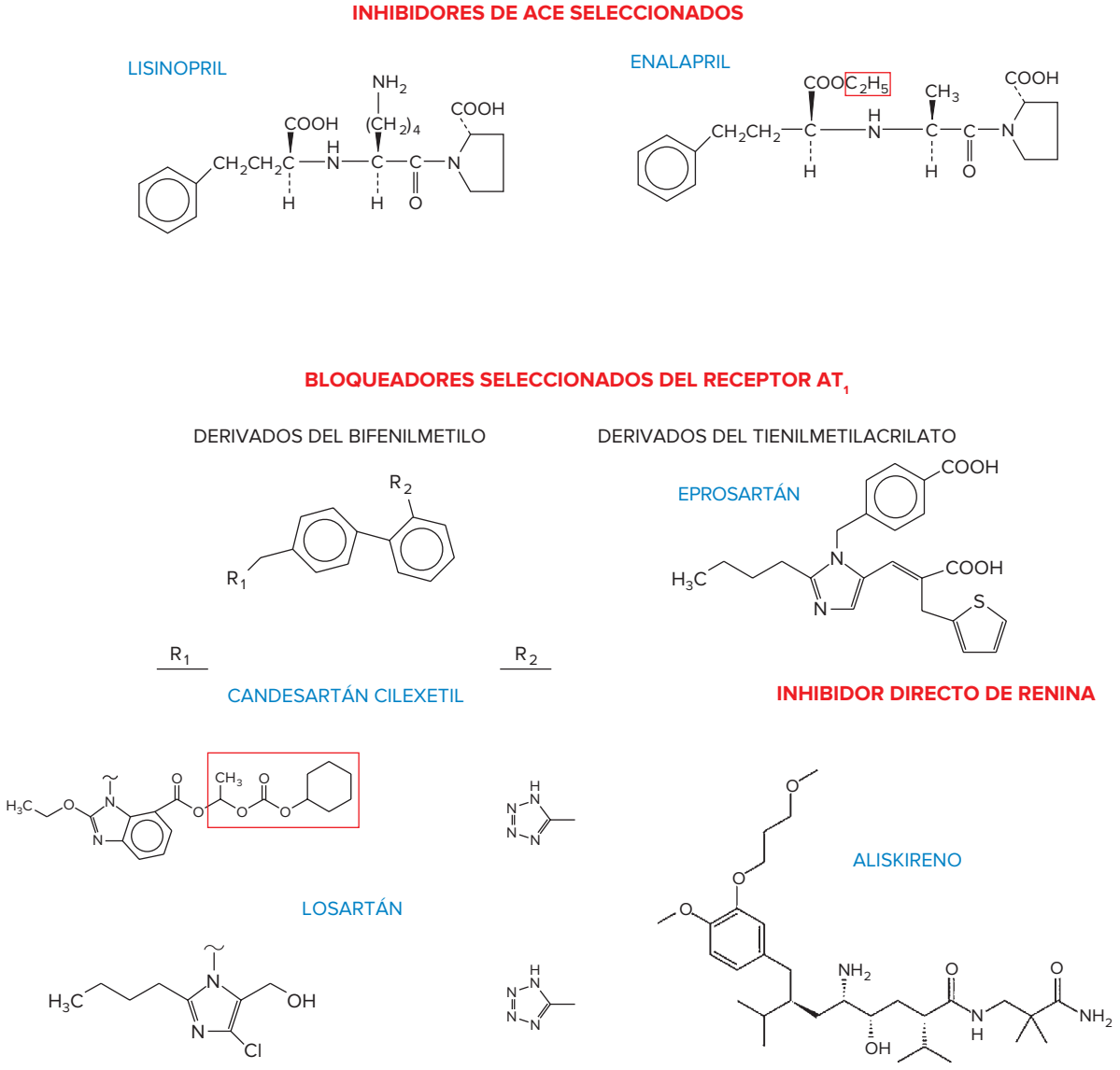


Figura 26-11 ***Estructuras de inhibidores del RAS representativos.*** El enalapril y el candesartán cilexetilo son profármacos, relativamente inactivos hasta que las esterasas *in vivo* eliminan la región dentro de la caja roja, reemplazándola por un átomo de hidrógeno para formar el fármaco activo.

bición de la ACE es principalmente un efecto directo del medicamento en sí, o el efecto de un metabolito activo, y la farmacocinética.

Todos los inhibidores de la ACE bloquean la conversión de AngI a AngII y tienen indicaciones terapéuticas similares, perfiles de efectos adversos y contraindicaciones. Debido a que la hipertensión por lo general requiere un tratamiento de por vida, los problemas de calidad de vida son una consideración importante al comparar los fármacos antihipertensivos. Con las excepciones del fosinopril, trandolapril y quinapril (que muestran una eliminación equilibrada por parte del hígado y los riñones), los inhibidores de la ACE se eliminan principalmente por los riñones. La alteración de la función renal disminuye significativamente el aclaramiento plasmático de la mayoría de los inhibidores de la ACE, y las dosis de estos fármacos deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal. *La PRA elevada hace que los pacientes sean hiperreactivos a la hipotensión inducida por el inhibidor de la ACE, y las dosis iniciales de todos los inhibidores de la ACE deberían reducirse en pacientes con altos niveles plasmáticos de renina (p. ej., pacientes con insuficiencia cardiaca y agotamiento de la sal, incluido el uso de diuréticos).* Los inhibidores de la ACE difieren marcadamente en la distribución tisular, y es posible que esta diferencia pueda aprovecharse para inhibir algunos RAS locales (de tejido) mientras que otros permanecen relativamente intactos.

Captopril. El captopril es un potente inhibidor de la ACE con una K_i de 1.7 nM. Suministrado por vía oral, el captopril se absorbe rápidamente y tiene una biodisponibilidad de 75% aproximadamente. La biodisponibilidad se reduce en un 25 a 30% con los alimentos. Las concentraciones máximas en plasma ocurren dentro de una hora, y el medicamento se elimina rápidamente, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 2 h. La mayor parte del fármaco se elimina en la orina, 40 a 50% como captopril y el resto como dímeros de disulfuro de captopril y disulfuro de captopril-cisteína. La dosis oral de captopril varía de 6.25 a 150 mg 2 a 3 veces al día, con 6.25 mg tres veces al día o 25 mg dos veces al día, apropiados para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca o la hipertensión, respectivamente.

Enalapril. El maleato de enalapril es un profármaco que se hidroliza mediante esterasas en el hígado para producir enalaprilato, el ácido dicarboxílico activo. El enalaprilato es un potente inhibidor de la ACE, con una K_i de 0.2 nM. El enalapril se absorbe rápidamente cuando se administra por vía oral, y tiene una biodisponibilidad oral de aproximadamente 60% (no reducido por los alimentos). Aunque las concentraciones máximas de enalapril en el plasma se producen en una hora, las concentraciones de enalaprilato alcanzan el máximo después de 3-4 h. El enalapril tiene una $t_{1/2}$ de alrededor de 1.3 h, pero el enalaprilato, debido a la fuerte unión a ACE, tiene un plasma con $t_{1/2}$ de aproximadamente 11 h. La eliminación es por los riñones como enalapril intacto o enalaprilato. La dosificación oral de enalapril varía de 2.5 a 40 mg diarios, con 2.5 y 5 mg diarios apropiados para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la hipertensión, respectivamente.

Enalaprilato. El enalaprilato no se absorbe por vía oral, pero está disponible para administración intravenosa cuando el tratamiento oral no es apropiado. Para pacientes hipertensos, la dosis es de 0.625 a 1.25 mg administrados por vía intravenosa durante 5 min. Esta dosificación puede repetirse cada 6 h.

Lisinopril. El lisinopril es el análogo de lisina del enalaprilato; a diferencia del enalapril, el lisinopril en sí mismo está activo. *In vitro*, el lisinopril es un inhibidor de la ACE, ligeramente más potente que el enalaprilato. El lisinopril se absorbe de forma lenta, variable e incompleta (~30%) después de la administración oral (no se reduce por la comida); las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en aproximadamente 7 h. Se excreta inalterado por el riñón con un plasma con $t_{1/2}$ de aproximadamente 12 h. El lisinopril no se acumula en los tejidos. La dosificación oral de lisinopril varía de 5 a 40 mg diarios (dosis única o dividida), con 5 y 10 mg diarios apropiados para el inicio del tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la hipertensión, respectivamente. Se recomienda una dosis diaria de 2.5 mg, con estrecha supervisión médica, para pacientes con insuficiencia cardiaca que tienen hiponatremia o insuficiencia renal.

Benazepril. La escisión de la mitad éster mediante esterasas hepáticas transforma el benazepril, un profármaco, en benazeprilato. El benazepril se absorbe rápidamente pero de forma incompleta (37%) después de la administración oral (sólo se reduce un poco por los alimentos). El benazepril se metaboliza casi por completo a benazeprilato y a los conjugados glucurónidos de benazepril y benazeprilato, que se excretan en la orina y la bilis; las concentraciones máximas de benazepril y benazeprilato en plasma se alcanzan en 0.5-1 y 1-2 h, respectivamente. El benazeprilato tiene un plasma eficaz con $t_{1/2}$ de 10-11 h. Con la excepción de los pulmones, el benazeprilato no se acumula en los tejidos. La dosificación oral de benazepril varía de 5 a 80 mg diarios (dosis única o dividida).

Fosinopril. La escisión de la mitad éster esterasas mediante hepáticas transforma fosinopril en fosinoprilato. El fosinopril se absorbe de forma lenta e incompleta (36%) tras la administración oral (la velocidad, pero no la extensión, se reduce por los alimentos). El fosinopril se metaboliza en gran medida a fosinoprilato (75%) y al conjugado glucurónido del fosinoprilato. Éstos se excretan tanto en la orina como en la bilis; las concentraciones máximas de fosinoprilato en plasma se alcanzan en aproximadamente 3h. El fosinoprilato tiene un plasma eficaz con $t_{1/2}$ de aproximadamente 11.5 h, una cifra no alterada de forma significativa por la insuficiencia renal. La dosificación oral de fosinopril varía de 10 a 80 mg diarios (dosis única o dividida). La dosis inicial se reduce a 5 mg al día en pacientes con niveles disminuidos de Na^+ o agua, o insuficiencia renal.

Trandolapril. Una dosis oral de trandolapril se absorbe sin reducción por los alimentos y produce niveles plasmáticos de trandolapril (10% de biodisponibilidad) y trandolaprilato (70% de biodisponibilidad). El trandolaprilato es aproximadamente ocho veces más potente que el trandolapril como un inhibidor de la ACE. Los glucurónidos de trandolapril y los productos de desesterificación se recuperan en la orina (33%, principalmente trandolaprilato) y las heces (66%). Las concentraciones máximas de trandolaprilato en plasma se alcanzan en 4-10 h.

El trandolaprilato muestra una cinética de eliminación bifásica, con una $t_{1/2}$ inicial de aproximadamente 10 h (el componente principal de la eliminación), seguida de una $t_{1/2}$ más prolongada (debido a la disociación lenta de trandolaprilato de la ACE tisular). La depuración o aclaramiento plasmáticos del trandolaprilato se reduce tanto por insuficiencia renal como hepática. La dosis oral varía de 1 a 8 mg diarios (dosis única o dividida). La dosis inicial es de 0.5 mg en pacientes que toman un diurético o que tienen insuficiencia renal.

Quinapril. La escisión de la mitad éster esterasas mediante hepáticas transforma el quinapril, un profármaco, en quinaprilato. El quinapril se absorbe rápidamente (las concentraciones máximas se alcanzan en 1 h), y la velocidad, pero no la extensión, de la absorción oral (60%) puede reducirse por los alimentos (pico diferido). El quinaprilato y otros metabolitos menores de quinapril se excretan en la orina (61%) y las heces (37%). Las concentraciones máximas de quinaprilato en plasma se alcanzan en aproximadamente 2 h. La conversión de quinapril a quinaprilato se reduce en pacientes con función hepática disminuida. La $t_{1/2}$ inicial de quinaprilato es de aproximadamente 2 h; una $t_{1/2}$ terminal prolongada de aproximadamente 25 h puede que se deba a la unión de alta afinidad del fármaco a la ACE tisular. La dosificación oral de quinapril varía de 5 a 80 mg al día.

Ramipril. El ramipril, administrado por vía oral, se absorbe rápidamente [concentraciones máximas en 1 h, la velocidad —pero no la amplitud— de su absorción oral (50-60%) se reduce por los alimentos]. El ramipril se metaboliza a ramiprilato por esterasas hepáticas, y a metabolitos inactivos que se excretan con predominio por los riñones. Las concentraciones máximas de ramiprilato en el plasma se alcanzan en 3 h. El ramiprilato muestra una cinética de eliminación trifásica (valores $t_{1/2}$: 2-4, 9-18 y más de 50 h). Esta eliminación trifásica se debe a una amplia distribución a todos los tejidos ($t_{1/2}$ inicial), eliminación de ramiprilato libre del plasma ($t_{1/2}$ intermedio) y disociación de ramiprilato de la ACE tisular ($t_{1/2}$ terminal largo). La dosificación oral de ramipril varía de 1.25 a 20 mg diariamente (dosis única o dividida).

Moexipril. La actividad antihipertensiva del moexipril se debe a su metabolito desesterificado, moexiprilato. El moexipril se absorbe de manera incompleta, con biodisponibilidad como moexiprilato de 13% aproximadamente. La biodisponibilidad se reduce notablemente por los alimentos. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima de moexiprilato es de casi 1.5 h; la eliminación de la $t_{1/2}$ varía entre 2 y 12 h. El rango de dosis recomendado es de 7.5 a 30 mg diarios (dosis únicas o divididas). El rango de dosificación se reduce a la mitad en pacientes que toman diuréticos o que tienen insuficiencia renal.

Perindopril. El perindopril erbumina es un profármaco, y 30-50% del perindopril disponible sistémicamente se transforma en perindoprilato por las esterasas hepáticas. Aunque la biodisponibilidad oral de perindopril (75%) no se ve afectada por los alimentos, la biodisponibilidad del perindoprilato se reduce en aproximadamente un 35%. El perindopril se metaboliza a perindoprilato y a metabolitos inactivos que se excretan con predominio en los riñones. Las concentraciones máximas de perindoprilato en plasma se alcanzan en 3-7 h. El perindoprilato muestra una cinética de eliminación bifásica con vidas medias de 3-10 h (el principal componente de la eliminación) y 30-120 h (debido a la disociación lenta del perindoprilato de la ACE tisular). La dosis oral varía de 2 a 16 mg diarios (dosis única o dividida).

Usos terapéuticos de los inhibidores de la ACE

Los inhibidores de la ACE son efectivos en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares, insuficiencia cardiaca y nefropatía diabética.

Inhibidores de la ACE en la hipertensión. La inhibición de la ACE reduce la resistencia vascular sistémica y la presión arterial media, diastólica y sistólica en diversos estados hipertensivos, excepto cuando la presión arterial alta se debe al aldosteronismo primario (véase capítulo 28). El cambio inicial en la presión arterial tiende a correlacionarse positivamente con los niveles plasmáticos de la PRA y AngII antes del tratamiento. Sin embargo, algunos pacientes pueden mostrar una reducción considerable de la presión arterial, que se correlaciona de manera deficiente con los valores de pretratamiento de la PRA. Es posible que el aumento de la producción local (de tejido) de AngII, o el aumento de la capacidad de respuesta de los tejidos a niveles normales de AngII, haga que algunos pacientes hipertensos sean sensibles a los inhibidores de la ACE, a pesar de la PRA normal.

La caída a largo plazo de la presión arterial sistémica, observada en individuos hipertensos tratados con inhibidores de la ACE, se acompaña de un desplazamiento hacia la izquierda en la curva de presión-natriuresis renal (figura 26-9) y una reducción en la TPR en la que hay participación de diferentes lechos vasculares. El riñón es una excepción notable: como los vasos renales son extremadamente sensibles a las acciones vasoconstrictoras de la AngII, los inhibidores de la ACE aumentan el flujo sanguíneo renal a través de la vasodilatación de las arteriolas aferentes y eferentes. El aumento del flujo sanguíneo renal ocurre sin un aumento en la GFR; por tanto, la fracción de ajuste se reduce.

Los inhibidores de la ACE causan dilatación arteriolar sistémica y aumentan la suficiencia de las grandes arterias, lo que contribuye a una reducción de la presión sistólica. La función cardiaca en pacientes con hipertensión no complicada generalmente cambia poco, aunque el volumen sistólico y el gasto cardiaco pueden aumentar ligeramente con el tratamiento sostenido. La función barorreceptora y los reflejos cardiovasculares no se ven comprometidos, y las respuestas a los cambios posturales y al ejercicio se ven poco alteradas. Incluso cuando se logra una reducción sustancial de la presión arterial, la frecuencia cardiaca y las concentraciones de catecolaminas en el plasma generalmente aumentan sólo muy poco, si es que lo hacen. Esto quizás refleja una alteración de la función barorreceptora con un aumento de la distensibilidad arterial y la pérdida de la influencia tónica normal de la AngII en el sistema nervioso simpático.

La secreción de aldosterona se reduce, pero no se ve afectada seriamente por los inhibidores de la ACE. La secreción de aldosterona se mantiene en niveles adecuados mediante otros estímulos esteroidogénicos como ACTH y K^+. La actividad de estos secretagogos en la zona glomerulosa de la corteza suprarrenal requiere cantidades muy pequeñas, tróficas o permisivas de AngII, que siempre están presentes porque la inhibición de la ACE nunca es completa. Se observa una retención excesiva de K^+ en

pacientes que toman suplementos de K^+, en pacientes con insuficiencia renal o en pacientes que toman otros medicamentos que reducen la excreción de K^+.

Los inhibidores de la ACE solos normalizan la presión arterial en aproximadamente el 50% de los pacientes con hipertensión leve a moderada. El 90% de los pacientes con hipertensión leve a moderada se controlará con la combinación de un inhibidor de la ACE y un bloqueador de los canales del Ca^{2+}, un bloqueador de los receptores adrenérgicos β_1 o un diurético. Los diuréticos aumentan la respuesta antihipertensiva a los inhibidores de la ACE, al hacer que la presión arterial del paciente dependa de la renina. Varios inhibidores de la ACE se comercializan para el tratamiento de la hipertensión en combinaciones de dosis fija con un diurético tiazídico, o con un bloqueador del canal del Ca^{2+}.

Inhibidores de la ACE en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. A menos que esté contraindicado, los inhibidores de la ACE se deben administrar a todos los pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo afectada, tengan o no síntomas de insuficiencia cardiaca manifiesta (véase capítulo 29). Varios grandes estudios clínicos demostraron que la inhibición de la ACE en pacientes con disfunción sistólica previene o retrasa la progresión de la insuficiencia cardiaca, disminuye la incidencia de muerte súbita e infarto de miocardio, disminuye la hospitalización y mejora la calidad de vida. La inhibición de la ACE comúnmente reduce la poscarga y el estrés de la pared sistólica, y tanto el gasto cardiaco como el índice cardiaco aumentan, al igual que los índices de trabajo de latido y volumen de latido. En la disfunción sistólica, la AngII disminuye la distensibilidad arterial, y esto se revierte por la inhibición de la ACE. La frecuencia cardiaca por lo general se reduce. La presión arterial sistémica disminuye, a veces de manera abrupta desde el principio, pero tiende a volver a los niveles iniciales. La resistencia renovascular disminuye drásticamente y el flujo sanguíneo renal aumenta. La natriuresis se produce como resultado de la mejora de la hemodinámica renal, el estímulo reducido a la secreción de aldosterona por AngII y la disminución de los efectos directos de la AngII en el riñón. El exceso de volumen de los líquidos corporales se contrae, lo que reduce el retorno venoso al lado derecho del corazón. Una reducción adicional resulta de la venodilatación y una mayor capacidad del lecho venoso.

Aunque la AngII tiene poca actividad venoconstrictora aguda, la infusión a largo plazo de AngII aumenta el tono venoso, tal vez por la vía central o por interacciones periféricas con el sistema nervioso simpático. La respuesta a los inhibidores de la ACE también implica reducciones de la presión arterial pulmonar, de la presión de la cuña capilar pulmonar y el llenado de los volúmenes y presiones de la aurícula y ventrículo izquierdos. En consecuencia, la precarga y el estrés de la pared diastólica se ven disminuidos. El mejor rendimiento hemodinámico da como resultado una mayor tolerancia al ejercicio y la supresión del sistema nervioso simpático. Los flujos sanguíneos cerebrales y coronarios generalmente se mantienen bien, incluso cuando se reduce la presión arterial sistémica. En la insuficiencia cardiaca, los inhibidores de la ACE reducen la dilatación ventricular y tienden a restaurar el corazón a su forma elíptica normal. Los inhibidores de la ACE son capaces de revertir la remodelación ventricular a través de cambios en la precarga/poscarga, al prevenir los efectos del aumento de AngII en los miocitos, y al atenuar la fibrosis cardiaca inducida por la AngII y la aldosterona.

Inhibidores de la ACE en el infarto agudo de miocardio. Los efectos benéficos de los inhibidores de la ACE en el infarto agudo de miocardio son particularmente grandes en pacientes hipertensos y diabéticos. A menos que esté contraindicado (p. ej., choque cardiogénico o hipotensión grave), los inhibidores de la ACE se deben iniciar de inmediato durante la fase aguda del infarto de miocardio, y administrarse junto con trombolíticos, ácido acetilsalicílico y antagonistas del receptor adrenérgico β (ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group, 1998). En pacientes de alto riesgo (p. ej., infarto grande, disfunción ventricular sistólica), la inhibición de la ACE se debe continuar a largo plazo (véanse capítulos 27 y 28).

Inhibidores de la ACE en pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares. Los pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares se benefician considerablemente del tratamiento con inhibidores de la ACE (*Heart Outcomes Prevention Study Investigators*, 2000). La inhibición de la ACE disminuye significativamente la tasa de infarto del miocardio, el accidente cerebrovascular y la muerte en pacientes que no tienen disfunción ventricular izquierda, pero que tienen evidencia de enfermedad vascular, o diabetes, u otro factor de riesgo de enfermedad cardiovascular. En pacientes con enfermedad arterial coronaria, pero sin insuficiencia cardiaca, la inhibición de la ACE reduce la muerte por enfermedad cardiovascular y el infarto del miocardio (European Trial, 2003).

Inhibidores de la ACE en la diabetes mellitus y la insuficiencia renal. La diabetes mellitus es la principal causa de enfermedad renal. En pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y nefropatía diabética, los inhibidores de la ACE previenen o retrasan la progresión de la enfermedad renal, proporcionando renoprotección, como lo definen los cambios en la excreción de albúmina. Los efectos renoprotectores de los inhibidores de la ACE en la diabetes tipo 1 son, en parte, independientes de la reducción de la presión arterial. Además, los inhibidores de la ACE pueden disminuir la progresión de la retinopatía en diabéticos tipo 1, y atenuar la progresión de la insuficiencia renal en pacientes con una variedad de nefropatías no diabéticas (Ruggenenti *et al.*, 2010).

Varios mecanismos participan en los efectos protectores renales de los inhibidores de la ACE. El aumento de la presión capilar glomerular induce lesión glomerular, y los inhibidores de la ACE reducen este parámetro al disminuir la presión arterial y al dilatar las arteriolas eferentes renales. Los inhibidores de la ACE aumentan la selectividad de la permeabilidad de la membrana filtrante, disminuyendo la exposición del mesangio a factores proteináceos que pueden estimular la proliferación de células mesangiales y la producción de matriz, dos procesos que contribuyen a la expansión del mesangio en la nefropatía diabética. Debido a que la AngII es un factor de crecimiento, las reducciones en los niveles intrarrenales de AngII pueden atenuar aún más el crecimiento celular mesangial y la producción de matriz. Los inhibidores de la ACE aumentan los niveles de Ang(1-7), al prevenir su metabolismo por la ACE. La Ang(1-7) se une a los receptores Mas y tiene efectos protectores y antifibróticos (Santos, 2014). En el contexto de la diabetes, a nivel de podocitos epiteliales renales, la activación de los receptores AT_1 conduce a la activación de cascadas de señalización de proteína cinasa, reordenamientos del citoesqueleto, retracción de los procesos de podocitos y reducción de las proteínas del diafragma perforado, lo que aumenta la permeabilidad del epitelio renal a las proteínas (proteinuria). Los inhibidores de la ACE reducen estos efectos de la AngII (Márquez *et al.*, 2015).

Inhibidores de la ACE en la crisis renal esclerodérmica. El uso de inhibidores de la ACE mejora considerablemente la supervivencia de los pacientes con crisis renal.

Efectos adversos de los inhibidores de la ACE

En general, los inhibidores de la ACE son bien tolerados. Los medicamentos no alteran las concentraciones plasmáticas de ácido úrico o Ca^{2+}, y pueden mejorar la sensibilidad a la insulina y la tolerancia a la glucosa en pacientes con resistencia a la insulina, y disminuir los niveles de colesterol y lipoproteína(a) en la enfermedad renal proteinúrica.

Hipotensión. Una fuerte caída de la presión arterial se puede producir después de la primera dosis de un inhibidor de la ACE en pacientes con PRA elevada. Se debe tener cuidado en pacientes que tienen deficiencia de sal, toman múltiples medicamentos antihipertensivos, o tienen insuficiencia cardiaca congestiva.

Tos. En 5 a 20% de los pacientes, los inhibidores de la ACE inducen una tos molesta y seca mediada por la acumulación en los pulmones de bradicinina, sustancia P o PG. El antagonismo del tromboxano, el ácido acetilsalicílico y la suplementación de hierro, reducen la tos inducida por los inhibidores de la ACE. La reducción de la dosis de ACE, o el cambio a un ARB, resulta a veces efectivo. La tos desaparece una vez que se detienen los inhibidores de la ACE, generalmente en 4 días.

Hiperpotasemia. La retención significativa de K^+ rara vez se encuentra en pacientes con función renal normal. Sin embargo, los inhibidores de la ACE pueden causar hiperpotasemia en pacientes con insuficiencia renal o diabetes, o en pacientes que toman diuréticos ahorradores de K^+, suplementos de K^+, bloqueadores del receptor β o NSAID.

Falla renal aguda. La inhibición de la ACE puede inducir insuficiencia renal aguda en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal, estenosis de la arteria en un solo riñón restante, insuficiencia cardiaca o reducción de volumen debido a diarrea o diuréticos.

Angioedema. En 0.1-0.5% de los pacientes, los inhibidores de la ACE inducen hinchazón rápida en la nariz, garganta, boca, glotis, laringe, labios o lengua. Una vez que se detienen los inhibidores de la ACE, el angioedema desaparece en cuestión de horas; mientras tanto, se deben proteger las vías respiratorias del paciente y, si es necesario, administrar epinefrina, un antihistamínico o un glucocorticoide. Los afroamericanos tienen un riesgo 4.5 veces mayor de angioedema inducido por inhibidores de la ACE que los caucásicos. Aunque es raro, también se ha informado angioedema del intestino (angioedema visceral) caracterizado por vómitos, diarrea acuosa y dolor abdominal. El angioedema asociado a inhibidores de la ACE es un efecto de clase, y los pacientes que desarrollan este evento adverso no deben recibir ninguna otra droga dentro de la clase de inhibidores de la ACE.

Potencial fetopático. Si se diagnostica un embarazo, es imprescindible suspender los inhibidores de la ACE lo antes posible. Los inhibidores de

la ACE y los ARB se han asociado con defectos del desarrollo renal, cuando se administran en el tercer trimestre del embarazo y posiblemente antes. Los efectos fetopáticos pueden deberse en parte a la hipotensión fetal. Este posible efecto adverso debe discutirse con cualquier mujer en edad fértil, así como la necesidad de medidas apropiadas de control de la natalidad.

Erupción cutánea. Los inhibidores de la ACE ocasionalmente causan una erupción maculopapular que tal vez cause comezón, pero que se puede resolver espontáneamente o con antihistamínicos.

Otros efectos secundarios. Efectos secundarios extremadamente raros, pero reversibles, incluyen disgeusia (una alteración o pérdida del gusto), neutropenia (los síntomas incluyen dolor de garganta y fiebre), glucosuria (derrame de glucosa en la orina en ausencia de hiperglucemia), anemia y hepatotoxicidad.

Interacción con los medicamentos. Los antiácidos pueden reducir la biodisponibilidad de los inhibidores de la ACE; la capsaicina puede empeorar la tos inducida por el inhibidor de la ACE; los NSAID incluido el ácido acetilsalicílico, pueden reducir la respuesta antihipertensiva a los inhibidores de la ACE; y los diuréticos ahorradores de K^+ y los suplementos de K^+ pueden exacerbar la hiperpotasemia inducida por el inhibidor de la ACE. Los inhibidores de la ACE pueden aumentar los niveles plasmáticos de digoxina y litio y las reacciones de hipersensibilidad al alopurinol.

Bloqueadores del receptor de angiotensina II

HISTORIA

Los intentos de desarrollar antagonistas del receptor AngII terapéuticamente útiles datan de principios de la década de 1970. Los esfuerzos iniciales se concentraron en análogos de péptidos de la angiotensina. Saralasin, 1-sarcosina, 8-isoleucina AngII y otras angiotensinas 8-sustituidas son potentes antagonistas del receptor AngII, pero no tienen valor clínico debido a la falta de biodisponibilidad oral y actividad agonista parcial inaceptable. A principios de la década de 1980 se produjo un gran avance con la síntesis y la prueba de una serie de derivados del ácido imidazol–5-acético que atenuaron las respuestas hipertensoras a la AngII en ratas. Dos compuestos, S-8307 y S-8308, demostraron ser antagonistas no peptídicos del receptor AngII, altamente específicos, aunque muy débiles, que carecían de actividad agonista parcial (Dell'Italia, 2011). Mediante una serie de modificaciones paso a paso, el antagonista selectivo del receptor AT_1 no peptídico, potente y oralmente activo losartán se desarrolló y aprobó para uso clínico en Estados Unidos en 1995. Desde entonces, siete antagonistas del receptor AT_1 adicionales se han aprobado (consultar la tabla Datos farmacológicos para su formulario personal al final del capítulo). Aunque estos antagonistas del receptor AT_1 carecen de actividad agonista parcial, modificaciones estructurales tan pequeñas como un grupo metilo pueden transformar un potente antagonista en un agonista (Perlman *et al.*, 1997).

Efectos farmacológicos

Los bloqueadores del receptor AngII se unen al receptor AT_1 con alta afinidad, y son más de 10 000 veces selectivos para el receptor AT_1 sobre el receptor AT_2. Aunque la unión de los ARB al receptor AT_1 es competitiva, a menudo la inhibición por los ARB de las respuestas biológicas a la AngII es funcionalmente insuperable. El antagonismo insuperable tiene la ventaja teórica de un bloqueo sostenido del receptor, incluso con niveles aumentados del ligando endógeno, y con dosis perdidas del medicamento. Los ARB inhiben la mayoría de los efectos biológicos de la AngII, que incluyen 1) la contracción inducida por la AngII del músculo liso vascular; 2) respuestas rápidas del hipertensor; 3) respuestas lentas del hipertensor; 4) sed; 5) liberación de vasopresina; 6) secreción de aldosterona; 7) liberación de catecolaminas suprarrenales; 8) potenciación de la neurotransmisión noradrenérgica; 9) aumento en el tono simpático; 10) cambios en la función renal, y 11) hipertrofia e hiperplasia celulares. Los ARB reducen la presión arterial en animales con hipertensión renovascular y genética, así como en animales transgénicos que sobreexpresan el gen de la renina. Los ARB, sin embargo, tienen poco efecto sobre la presión arterial en animales con hipertensión con baja renina (p. ej, ratas con hipertensión inducida por NaCl y desoxicorticosterona) (Csajka *et al.*, 1997).

¿Tienen los ARB eficacia terapéutica equivalente a la de los inhibidores de la ACE?

Aunque tanto los ARB como los inhibidores de la ACE de los medicamentos bloquean el RAS, difieren en varios aspectos importantes:

- *Los ARB reducen la activación de los receptores AT_1 más eficazmente que los inhibidores de la ACE*. Los inhibidores de la ACE reducen la biosíntesis de la AngII por la acción de ACE, pero no inhiben la generación de AngII a través de la quimasa y otras rutas productoras de AngII, independientes de ACE. Los ARB bloquean las acciones de la AngII a través del receptor AT_1 con independencia de la ruta bioquímica que conduce a la formación de AngII.
- A diferencia de los inhibidores de la ACE, *los ARB permiten la activación de los receptores AT_2*. Los inhibidores de la ACE aumentan la liberación de renina, pero bloquean la conversión de AngI a AngII. Los ARB también estimulan la liberación de renina; sin embargo, con los ARB, esto se traduce en un aumento de varios niveles circulantes de AngII. Debido a que los ARB bloquean los receptores AT_1, este nivel incrementado de AngII está disponible para activar los receptores AT_2.
- *Los inhibidores de la ACE y los ARB aumentan los niveles de Ang(1-7) por diferentes mecanismos*. La ACE participa en la eliminación de la Ang(1-7), por lo que la inhibición de la ACE aumenta los niveles de Ang(1-7). Con los ARB la AngII, el sustrato preferido de ACE2, se convierte en Ang(1-7).
- *Los inhibidores de la ACE aumentan los niveles de varios sustratos de ACE, incluyendo bradicinina y Ac-SDKP*.

Si las diferencias farmacológicas entre los ARB y los inhibidores de la ACE dan como resultado diferencias significativas en los resultados terapéuticos queda como una pregunta abierta.

Farmacología clínica

La biodisponibilidad oral de los ARB generalmente es baja (<50%) excepto en el azilsartán (~60%) e irbesartán (~70%), y la unión a proteínas es alta (>90%).

Candesartán cilexetil. El candesartán cilexetil es un profármaco éster inactivo que se hidroliza por completo a la forma activa, el candesartán, durante la absorción en el tracto GI (figura 26-11). Los niveles plasmáticos máximos se obtienen 3 a 4 h después de la administración oral; el plasma cuya $t_{1/2}$ es de 9 h aproximadamente. La depuración plasmática del candesartán se debe a la eliminación renal (33%) y a la excreción biliar (67%). La depuración plasmática del candesartán se ve afectada por la insuficiencia renal, pero no por insuficiencia hepática de leve a moderada. El candesartán cilexetil se debe administrar por vía oral una o dos veces al día, para una dosis diaria total de 4 a 32 mg.

Eprosartán. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen 1 a 2 horas después de la administración oral; la $t_{1/2}$ del plasma es de 5 a 9 h. El eprosartán se metaboliza en parte al conjugado glucurónido. La eliminación es renal y por excreción biliar. La depuración o eliminación plasmática del eprosartán se ve afectada, tanto por la insuficiencia renal, como por la insuficiencia hepática. La dosis recomendada de eprosartán es de 400 a 800 mg/d en una o dos dosis.

Irbesartán. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen aproximadamente 1.5 a 2 h después de la administración oral; la $t_{1/2}$ del plasma es de 11 a 15 h. El irbesartán se metaboliza en parte al conjugado glucurónido, y el compuesto original y su conjugado glucurónido se suprimen por eliminación renal (20%) y excreción biliar (80%). El aclaramiento o depuración plasmática del irbesartán no se ve afectado por la insuficiencia hepática renal de leve a moderada. La dosificación oral de irbesartán es de 150 a 300 mg una vez al día.

Losartán. Aproximadamente el 14% de una dosis oral del losartán se convierte por CYP2C9 y CYP3A4 en el metabolito ácido 5-carboxílico, EXP 3174 (metabolito activo de losartán), que es más potente que el losartán como antagonista del receptor AT_1. Los niveles plasmáticos máximos del losartán y EXP 3174 se producen aproximadamente 1 a 3 horas después de la administración oral, y las vidas medias plasmáticas son de 2.5 y 6 a 9 h, respectivamente. Las depuraciones de plasma del losartán y EXP 3174 son a través del riñón y el hígado (metabolismo y excreción biliar), y se ven afectados por la insuficiencia hepática, pero no renal. El losartán se debe administrar por vía oral una o dos veces al día para una dosis diaria total de 25 a 100 mg. El losartán es un antagonista competitivo del receptor de tromboxano A_2 y atenúa la agregación plaquetaria. El EXP 3179, otro metabolito de losartán sin efectos del receptor de angiotensina, re-

duce la regulación positiva COX-2 del RNA mensajero y la generación de PG dependiente de COX (Krämer *et al.*, 2002) (figura 26-11).

Olmesartán medoxomil. El olmesartán medoxomil es un profármaco de éster inactivo que se hidroliza por completo a la forma activa, el olmesartán, durante la absorción en el tracto GI. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen en 1.4-2.8 h después de la administración oral; el plasma tiene una $t_{1/2}$ de 10-15 h. La depuración plasmática del olmesartán se debe tanto a la eliminación renal como a la excreción biliar. Aunque la insuficiencia renal y la enfermedad hepática disminuyen la depuración plasmática del olmesartán, no se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. La dosificación oral de olmesartán medoxomil es 20-40 mg una vez al día.

Telmisartán. Los niveles plasmáticos máximos se obtienen 0.5-1 h después de la administración oral; el plasma tiene una $t_{1/2}$ de 24 h aproximadamente. El telmisartán se elimina de la circulación principalmente por la secreción biliar del fármaco intacto. La depuración o aclaramiento plasmático del telmisartán se ve afectado por la insuficiencia hepática, pero no renal. La dosis oral recomendada de telmisartán es de 40 a 80 mg una vez al día.

Valsartán. Los niveles plasmáticos máximos ocurren 2-4 h después de la administración oral; los alimentos disminuyen notablemente la absorción; el plasma tiene una $t_{1/2}$ de 9 h aproximadamente. El valsartán se elimina de la circulación por el hígado (~70% de la depuración total), y la insuficiencia hepática reducirá la eliminación. La dosificación oral de valsartán es 80-320 mg una vez al día.

Azilsartán medoxomil. El profármaco se hidroliza en el tracto GI a la forma activa, azilsartán. El medicamento está disponible en dosis de 40 y 80 mg una vez al día. Con la dosis recomendada de 80 mg una vez al día, azilsartán medoxomil es superior a las dosis máximas de valsartán y olmesartán para reducir la presión arterial. La biodisponibilidad de azilsartán es aproximadamente del 60% y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas $C_{máx}$ se alcanzan en 1.5-3 h. La eliminación de la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 11 h. El azilsartán es metabolizado principalmente por CYP2C9 en metabolitos inactivos. La eliminación del fármaco es de 55% en las heces y 42% en la orina. Aproximadamente 15% de la dosis se elimina como azilsartán inalterado en la orina. La depuración plasmática no se ve afectada por la insuficiencia renal o hepática.

Inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina. Una combinación de sacubitrilo y valsartán, comercializado como *Entresto*, es el primer fármaco en su clase que combina el sitio activo del receptor AT_1 del valsartan con el inhibidor de neprilisina del sacubitrilo. El complejo (sacubitrilo, valsartán, Na^+ y agua [1:1:3:2.5]) se disocia en sacubitrilo y valsartán después de la administración oral. La biodisponibilidad del sacubitrilo es de alrededor del 60% y está altamente unida a proteínas (94-97%). El sacubitrilo se metaboliza adicionalmente por las esterasas en el metabolito activo LBQ657, que tiene una $t_{1/2}$ de 11 h. El inhibidor de la neprilisina bloquea la degradación del péptido natriurético auricular (ANP, *atrial natriuretic peptide*), el péptido natriurético cerebral (BNP, *brain natriuretic peptide)* y el péptido natriurético de tipo C (CNP, *C-type natriuretic peptide*) así como la AngI y la bradicinina. La combinación de fármacos reduce la resistencia vascular y aumenta el flujo sanguíneo. En el ensayo clínico se reportó que este agente de combinación era superior en un 20% al enalapril para disminuir el riesgo de muertes por causas cardiovasculares e insuficiencia cardiaca (McMurray *et al.*, 2014).

El Entresto está aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, con una dosis recomendada de 100 a 400 mg diarios, dividida en dos dosis. Debido a que el inhibidor de ACE/neprilisina omapatrilato demostró un mayor riesgo de angioedema, el uso de Entresto está contraindicado junto con un inhibidor de la ACE, o en pacientes con antecedentes de angioedema durante el uso de inhibidores de la ACE o ARB. El medicamento no se debe usar junto con un inhibidor del ARB o ACE, y en pacientes con diabetes no debe usarse junto con aliskireno. Los posibles efectos adversos discutidos para valsartán también se aplican a esta combinación de sacubitrilo-valsartán.

Una nueva clase de ARB en desarrollo. Un bloqueador del receptor AT_1 sesgado por β-arrestina, el TRV027, es un ligando que se une al receptor AT_1 y bloquea la señalización acoplada a la proteína G mientras se acopla con la β-arrestina. La β-arrestina funciona como una proteína adaptadora, que participa en la desensibilización e internalización del receptor. En modelos animales, el ligando del receptor AT_1 sesgado por β-arrestina aumenta la contractilidad del miocito y protege contra la apoptosis (Kim *et al.*, 2012). En los estudios clínicos de fase II, el TRV027 disminuyó la presión arterial media y fue bien tolerado. La seguridad y eficacia del TRV027 se está probando en el estudio BLAST-HF en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda (Felker *et al.*, 2015).

Usos terapéuticos de los ARB

Todos los ARB están aprobados para el tratamiento de la hipertensión. Los ARB son renoprotectores en la diabetes mellitus tipo 2, y muchos expertos ahora los consideran medicamentos de elección para la renoprotección en pacientes diabéticos.

El irbesartán y el losartán están aprobados para la nefropatía diabética, el losartán está aprobado para la profilaxis del ictus, y el valsartán y candesartán están aprobados para la insuficiencia cardiaca, y para reducir la mortalidad cardiovascular en pacientes clínicamente estables con insuficiencia ventricular izquierda, o disfunción ventricular izquierda después de un infarto de miocardio. La eficacia de los ARB en la reducción de la presión arterial es comparable con la de los inhibidores de la ACE y otros fármacos antihipertensivos establecidos, con un perfil favorable de efectos adversos. Los ARB también están disponibles como combinaciones de dosis fijas con HCTZ o amlodipina (véanse los capítulos 27 a 29).

El estudio *Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study* (LIFE), mostró la superioridad de un ARB comparado con un receptor adrenérgico antagonista β_1 en relación a reducir el accidente cerebrovascular en pacientes hipertensos con hipertrofia ventricular izquierda (Dahlöf *et al.*, 2002). Además, el irbesartán parece mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular persistente, de larga duración (Madrid *et al.*, 2002). Se reporta que el losartán es seguro y altamente efectivo en el tratamiento de la hipertensión portal en pacientes con cirrosis e hipertensión portal, sin comprometer la función renal (Schneider *et al.*, 1999).

El estudio ELITE (*Evaluation of Losartan in the Elderly)* y el estudio de seguimiento (ELITE II), concluyeron que, en los pacientes ancianos con insuficiencia cardiaca, el losartán es tan efectivo como el captopril para mejorar los síntomas (Pitt *et al.*, 2000). El ensayo VALIANT (*Valsartan in Acute Myocardial Infarction*), demostró que el valsartán es tan efectivo como el captopril en pacientes con infarto de miocardio complicado por disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, respecto a la mortalidad por todas las causas (Pfeffr *et al.*, 2003). Tanto el valsartán como el candesartán reducen la mortalidad y la morbilidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (revisado por Makani *et al.*, 2013). Las recomendaciones actuales son usar inhibidores de la ACE como agentes de primera línea para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, y reservar los ARB para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca en pacientes que no pueden tolerar, o que tienen una respuesta insatisfactoria, a los inhibidores de la ACE.

Los ARB son renoprotectores en la diabetes mellitus tipo 2, y muchos expertos ahora los consideran los medicamentos de elección para la renoprotección en pacientes diabéticos.

Inhibición dual del RAS. En la actualidad existen pruebas contradictorias sobre la conveniencia de combinar un ARB y un inhibidor de la ACE en pacientes con insuficiencia cardiaca, con un estudio que indica que una combinación de inhibidores del ARB y la ACE disminuye la morbilidad y mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca, y otro que la terapia combinada se asocia con un aumento de los efectos adversos y sin beneficios adicionales (Dell'Italia, 2011; Makani *et al.*, 2013; ONTARGET Investigators, 2008).

Efectos adversos

Los ARB generalmente son bien tolerados. La incidencia de angioedema y tos con ARB es menor que con inhibidores de la ACE. Al igual que con los inhibidores de la ACE, los ARB tienen potencial teratogénico y se deben interrumpir durante el embarazo. En pacientes cuya presión arterial o función renal es altamente dependiente del RAS (p. ej., estenosis de la arteria renal), los ARB pueden causar hipotensión, oliguria, azotemia progresiva o insuficiencia renal aguda. Los ARB pueden causar hiperpotasemia en pacientes con enfermedad renal, y en pacientes que toman suplementos de K^+ o diuréticos ahorradores de K^+. Los ARB mejoran el efecto reductor de la presión arterial de otros fármacos antihipertensivos, un efecto deseable pero que puede requerir un ajuste de la dosis. Existen raros informes posteriores a la comercialización de anafilaxia, función hepática anormal, hepatitis, neutropenia, leucopenia, agranulocitosis, prurito, urticaria, hiponatremia, alopecia y vasculitis, incluida la púrpura de Henoch-Schönlein.

Inhibidores directos de la renina

El angiotensinógeno es el único sustrato específico para la renina. Los DRI inhiben la escisión de AngI del angiotensinógeno por la renina, una reacción enzimática que es el paso limitante de la velocidad para la generación posterior de AngII. El aliskireno es el único DRI aprobado para uso clínico.

HISTORIA

Los primeros inhibidores de la renina eran análogos peptídicos, inactivos por vía oral, del propéptido de prorrenina, o análogos del sitio de escisión del sustrato renina. Los inhibidores de la renina de primera generación oralmente activos (*enalkiren, zankiren, CGP38560A* y *remikiren*) fueron efectivos en la reducción de los niveles de AngII, pero ninguno de ellos pasó de los ensayos clínicos debido a su baja potencia, baja biodisponibilidad y corta $t_{1/2}$. Los inhibidores de la renina de bajo peso molecular se diseñaron con base en el modelado molecular y la información estructural cristalográfica de la interacción renina-sustrato (Wood *et al.*, 2003). Esto llevó al desarrollo del aliskireno, un inhibidor de la renina de segunda generación que está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipertensión. El aliskireno tiene efectos reductores de la presión arterial similares a los de los inhibidores de la ACE y los ARB.

Efectos farmacológicos

El aliskireno es un no-péptido de bajo peso molecular y un potente inhibidor competitivo de la renina. Se une al sitio activo de renina para bloquear la conversión de angiotensinógeno a AngI, lo que reduce la consiguiente producción de AngII. El aliskireno tiene una afinidad 10 000 veces mayor para la renina (CI_{50} ~0.6 nM) que para cualquier otra peptidasa aspártica. En voluntarios sanos, el aliskireno (40-640 mg/d) induce una disminución de la presión sanguínea dependiente de la dosis, reduce los niveles de PRA y AngI y AngII pero aumenta la PRC entre 16 y 34 veces, debido a la pérdida de la retroalimentación negativa de ciclo corto por AngII (figura 26-3, tabla 26-2). El aliskireno también disminuye los niveles de aldosterona en el plasma y la orina y mejora la natriuresis (Nussberger *et al.*, 2002).

Farmacología clínica

El aliskireno se recomienda como una sola dosis oral de 150 o 300 mg/d. La biodisponibilidad de aliskireno es baja (~2.5%), pero su alta afinidad y potencia compensan la baja biodisponibilidad. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 3-6 h. La $t_{1/2}$ es de 20-45 h. El estado estable en plasma se alcanza en 5 a 8 días. La unión a proteínas plasmáticas es del 50% y es independiente de la concentración. El aliskireno es un sustrato para la glucoproteína P, que contribuye a una baja biodisponibilidad. Las comidas grasas reducen la absorción de aliskireno de forma significativa. El metabolismo hepático por CYP3A4 es mínimo. La eliminación es principalmente como un medicamento sin cambios en las heces. Alrededor del 25% de la dosis absorbida aparece en la orina como el medicamento original.

Usos terapéuticos del aliskireno

Los usos terapéuticos del aliskireno se discuten en el capítulo 28.

Efectos adversos y contraindicaciones

El aliskireno es bien tolerado, y los eventos adversos son leves o comparables al placebo sin diferencia de género. Los efectos adversos incluyen síntomas gastrointestinales leves tales como diarrea en dosis altas (600 mg diarios), dolor abdominal, dispepsia y reflejo gastroesofágico, dolor de cabeza, nasofaringitis, mareo, fatiga, infección del tracto respiratorio superior, dolor de espalda, angiodema y tos (mucho menos común que con los inhibidores de la ACE). Otros efectos adversos incluyen erupción cutánea, hipotensión, hiperpotasemia en diabéticos con terapia de combinación, ácido úrico elevado, cálculos renales y gota. Al igual que otros inhibidores de RAS, el aliskireno no se recomienda en el embarazo.

Interacciones con medicamentos. El aliskireno no interactúa con los medicamentos que interactúan con los CYP. El aliskireno reduce la absorción de furosemida en un 50%. El irbesartán reduce la $C_{máx}$ de aliskireno en 50%. Los niveles plasmáticos de aliskireno se incrementan con fármacos como el ketoconazol, la atorvastatina y la ciclosporina, que inhiben la glucoproteína P.

Efecto de la reducción farmacológica de la presión arterial en la función del RAS

El RAS responde a alteraciones en la presión arterial con cambios compensatorios (figura 26-3). Así, los agentes farmacológicos que disminuyen la presión arterial alterarán los circuitos de retroalimentación que regulan el RAS y causan cambios en los niveles y actividades de los componentes del sistema. Estos cambios, resumidos en la tabla 26-2, se deben tener en cuenta al interpretar la evaluación de laboratorio de los

Datos farmacológicos para su formulario personal: *inhibidores del RAS*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y advertencias
Inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina • Inhiben la conversión de AngI a AngII		
Captopril Lisinopril Enalapril Benazepril Quinapril Ramipril Moexipril	• Inhiben la producción de AngII, bajando así la resistencia arteriolar • Hipertensión • Infarto de miocardio agudo • Paro cardiaco congestivo • Nefropatía diabética • Crisis renal por esclerodermia	• Efectos antihipertensivos potenciados por la rotura ACE-catalizada de la bradicinina • Efectos antihipertensivos potenciados por el aumento en los niveles de Ang(1-7) y activación de la vía de recepción Ang(1-7)/Mas • Aumento de PRC y PRA • Efectos adversos incluyen la tos en 5-20% de los pacientes, angioedema, hipotensión, hiperpotasemia, erupción de piel, neutropenia, anemia, síndrome fetopático • Contraindicado en pacientes con estenosis en la arteria renal y debe ser usado con precaución en pacientes con función renal perjudicada o hipovolemia • Se debe interrumpir durante el embarazo
Enalaprilato (IV)		• Administración intravenosa
Fosinopril Trandolapril Perindopril		• Se somete tanto a eliminación hepática como renal y debe ser usado con precaución en pacientes con daño renal o hepático
Bloqueadores del receptor de angiotensina • Bloquean los receptores AT_1		
Losartán Valsartán Eprosartán Irbesartán Candesartán Olmesartán Telmisartán Azilsartán	• Bloquea los efectos vasoconstrictores y profibróticos de la AngII, inhibiendo los receptores AT_1 y permitiendo la vasodilatación mediante la activación de los receptores AT_2 • Hipertensión • Paro cardiaco congestivo • Nefropatía diabética	• Efectos antihipertensivos potenciados por activación de los receptores AT_2 • Efectos antihipertensivos potenciados por la conversión ACE2-dependiente de AngII a Ang(1-7) y activación de la vasodilatación mediante la vía del receptor Ang(1-7/Mas • Aumento de la PRC y PRA • Efectos adversos que incluyen hiperpotasemia e hipotensión • Contraindicado en pacientes con insuficiencia renal • Debe ser interrumpido durante el embarazo
Inhibidores directos de renina • Inhiben la renina y la conversión del angiotensinógeno a AngI		
Aliskireno	• Disminuye los niveles de AngI y AngII • Hipertensión	• Valor terapéutico poco claro; ninguna prueba de superioridad sobre ACEI o ARB • Aumenta PRC, pero disminuye la PRA • Contraindicado en nefropatía diabética, embarazo o insuficiencia renal

pacientes. Además, durante el tratamiento con aliskireno el ensayo de PRA se inhibirá, por la persistencia del aliskireno en esta reacción *ex vivo* (es decir, fuera del organismo), mientras que el radioinmunoensayo de concentración de renina no se inhibirá.

Bibliografía

ACE Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. Indications for ACE inhibitors in the early treatment of acute myocardial infarction: systematic overview of individual data from 100 000 patients in randomized trials. *Circulation* **1998**;*97*:2202-2212.

Albiston AL, *et al*. Therapeutic targeting of insulin-regulated aminopeptidase: heads and tails? *Pharmacol Thr* **2007**;*116*:417-427.

Álvarez R, *et al*. Angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor 1 polymorphisms: association with early coronary disease. *Cardiovasc Res* **1998**;*40*:375-379.

Binger KJ, Muller DN. Autophagy and the (pro)renin receptor. *Front Endocrinol* **2013**;*4*:155.

Bosnyak S, *et al*. Relative affinity of angiotensin peptides and novel ligands at AT_1 and AT_2 receptors. *Clin Sci* (Lond) **2011**;*121*:297-303.

Campbell DJ. Clinical relevance of local renin angiotensin systems. *Front Endocrinol* **2014**;*5:113*.

Csajka C, *et al*. Pharmacokinetic-pharmacodynamic profile of angiotensin II receptor antagonists. *Clin Pharmacokinet* **1997**;*32*:1-29.

Dahlöf B, *et al*. For the LIFE Study Group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* **2002**;*359*:995-1003.

Dell'Italia LJ. Translational success stories: angiotensin receptor 1 antagonists in heart failure. *Circ Res* **2011**;*109*:437-452.

Etelvino GM, *et al*. New components of the renin-angiotensin system: alamandine and the MAS-related G protein coupled receptor D. *Curr Hypertens Rep* **2014**;*16*:433.

European trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease (EUROPA) Investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomized, double-blind, placebo controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* **2003**;*362*:782-788.

Felker GM, *et al*. Heart failure therapeutics on the basis of a biased ligand of the angiotensin-2 type 1 receptor: rationale and design of the BLAST-AHF Study (Biased Ligand of the Angiotensin Receptor Study in Acute Heart Failure). *JACC Heart Fail* **2015**;*3*:193-201.

Ferrario CM, *et al*. An evolving story of angiotensin-II-forming pathways in rodents and humans. *Clin Sci* **2014**;*126*:461-469.

Fraga-Silva RA, *et al*. Opportunities for targeting the angiotensin converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas receptor pathway in hypertension. *Curr Hypertens Rep* **2013**;*15*:31-38.

Gironacci MM, *et al*. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clin Sci* **2014**;*127*:295-306.

Goupil E, *et al*. GPCR heterodimers: asymmetries in ligand binding and signaling output offer new targets for drug discovery. *Br J Pharmacol* **2013**;*168*:1101-1103.

Guang C, *et al*. Three key proteases-angiotensin-I converting enzyme (ACE), ACE2 and renin-within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch Cardiovasc Dis* **2012**;*105*:373-385.

Hadjadj S, *et al*. Prognostic value of angiotensin-I converting enzyme *I/D* polymorphism for nephropathy in type 1 diabetes mellitus: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* **2001**;*12*:541-549.

Heart Outcomes Prevention Study Investigators. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* **2000**;*342*:145-153 (published erratum appears in *N Engl J Med* **2000**;*342*:478).

Jones E, Vinh A, *et al*. AT2 receptors: functional relevance in cardiovascular disease. *Pharmacol Thr* **2008**;*120*:292-316.

Kaneshiro Y, *et al*. Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* **2007**;*18*:1789-1795.

Kim KS, *et al*. β-Arrestin-biased AT1R stimulation promotes cell survival during acute cardiac injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2012**;*303*:H1001-H1010.

Kobori H, Urushihara M. Augmented intrarenal and urinary angiotensinogen in hypertension and kidney disease. *Pflgers Arch* **2013**;*465*:3-12.

Krämer C, *et al*. Angiotensin II receptor-independent antiinflammatory and angiaggregatory properties of losartan: role of the active metabolite EXP3179. *Circ Res* **2002**;*90*:770-776.

Krum H, *et al*. Losing ALTITUDE? How should ASTRONAUT launch into ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* **2013**;*15*:1205-1207.

Kuba K, *et al*. Multiple functions of angiotensin-converting enzyme 2 and its relevance in cardiovascular diseases. *Circ J* **2013**;*77*:301-308.

Lu X, *et al*. Identification of the (pro)renin receptor as a novel regulator of low-density lipoprotein metabolism. *Circ Res* **2016**;*118*:222-229.

Madrid AH, *et al*. Use of irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation: a prospective and randomized study. *Circulation* **2002**;*106*:331-336.

Makani H, *et al*. Efficacy and safety of dual blockade of the reninangiotensin system: meta-analysis of randomized trials. *BMJ* **2013**;*346*:1360.

Márquez E, *et al*. Renin-angiotensin system within the diabetic podocyte. *Am J Physiol Renal Physiol* **2015**;*308*:1-10.

McMurray JJ, *et al*. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* **2014**; *371*:993-1004.

McMurray JJ, *et al*. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* **2012**;*14*:341-343.

McMurray JJ, *et al*. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* **2008**;*1*:17-24.

Mehta PK, Griendling KK. Angiotensin II cell signaling: physiological and pathological effects in the cardiovascular system. *Am J Physiol Cell Physiol* **2007**; *292*:C82-C97.

Nguyen G. Renin and prorenin receptor in hypertension: what's new? *Curr Hypertens Rep* **2011**;*13*:79-85.

Nguyen G, Danser AH. Prorenin and (pro)renin receptor: a review of available data from *in vitro* studies and experimental models in rodents. *Exp Physiol* **2008**;*93*:557-563.

Nussberger J, *et al*. Angiotensin II suppression in humans by the orally active renin inhibitor aliskiren (SPP100): comparison with enalapril. *Hypertension* **2002**;*39*:E1-E8.

Oh BH, *et al*. Aliskiren, an oral renin inhibitor, provides dose-dependent efficacy and sustained 24-hour blood pressure control in patients with hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2007**;*49*:1157-1163.

ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* **2008**;*358*:1547-1559.

Oparil S, *et al*. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension: a randomized, double-blind trial. *Lancet* **2007**;*370*:221-229.

Oshima Y, *et al*. Roles of the (pro)renin receptor in the kidney. *World J Nephrol* **2014**;*3*:302-307.

Padia SH, Carey RM. AT2 receptors: beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function. *Pflgers Arch* **2013**;*465*:99-110.

Parving HH, *et al*. ALTITUDE Investigators. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2012**;*367*:2204-2213.

Parving HH, *et al*. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* **2008**;*358*:2433-2246.

Paul M, *et al*. Physiology of local renin angiotensin systems. *Physiol Rev* **2006**;*86*:747-803.

Perlman S, *et al*. Dual agonistic and antagonistic property of nonpeptide angiotensin AT_1 ligands: susceptibility to receptor mutations. *Mol-Pharmacol* **1997**;*51*:301-311.

Peti-Peterdi J, Harris RC. Macula densa sensing and signaling mechanisms of renin release. *J Am Soc Nephrol* **2010**;*21*:1093-1096.

Pfeffr MA, *et al*. For the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* **2003**;*349*:1893-1906.

Pitt B, *et al*. On behalf of the ELITE II investigators. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomized trial-the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* **2000**;*355*:1582-1587.

Rhaleb N-E, *et al*. Long-term effect of *N*-acetyl-seryl–aspartyl-lysly-proline on left ventricular collagen deposition in rats with two-kidney, one-clip hypertension. *Circulation* **2001**;*103*:3136-3141.

Ruggenenti P, *et al*. The RAAS in the pathogenesis and treatment of diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* **2010**;*6*:319-330.

Sanoski CA. Aliskiren: an oral direct renin inhibitor for the treatment of hypertension. *Pharmacotherapy* **2009**;*29*:193-212.

Santos RA. Angiotensin-(1–7). *Hypertension* **2014**;*63*:1138-1134.

Sayed-Tabatabaei FA, *et al*. ACE polymorphisms. *Circ Res* **2006**;*98*:1123-1133.

Schneider AW, *et al*. Effect of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, on portal pressure in cirrhosis. *Hepatology* **1999**;*29*:334-339.

Sethi AA, *et al*. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension* **2003**;*41*:1202-1211.

Solomon SD, *et al*. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in

patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* **2009**;*119*:530-537.
Solomon SD, *et al*. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren on left ventricular remodeling following myocardial infarction with systolic dysfunction. *Eur Heart J* **2011**;*32*:1227-1234.
Varagic J, *et al*. ACE2 AngiotenisnII/Angiotensin-(1-7) balance in cardiorenal injury. *Curr Hypertens Rep* **2014**;*16*:420.
Wood JM, *et al*. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* **2003**;*308*:698-705.
Wright JW, *et al*. A role for the brain RAS in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Endocrinol* **2013**;*4*:158.
Xia Y, Kellems RE. Angiotensin receptor agonistic autoantibodies and hypertension: preeclampsia and beyond. *Circ Res* **2013**;*113*:78-87.
Yoshida *et al*. Molecular mechanisms and signaling pathways of angiotensin II-induced muscle wasting: potential therapeutic targets for cardiac cachexia. *Int J Biochem Cell Biol* **2013**;*45*:2322-2332.

Capítulo 27

Tratamiento de la cardiopatía isquémica

Thomas Eschenhagen

FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

FISIOPATOLOGÍA DE LA ANGINA DE PECHO

FARMACOTERAPIA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

- Nitratos orgánicos
- Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}
- Betabloqueadores
- Agentes antiplaquetarios, antiintegrina y antitrombóticos
- Otros agentes antianginosos

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

- Enfermedad arterial coronaria estable
- Síndromes coronarios agudos
- Claudicación y enfermedad vascular periférica

TERAPIA MECANOFARMACOLÓGICA: ESTENTS ENDOVASCULARES LIBERADORES DE FÁRMACOS

Fisiopatología de la cardiopatía isquémica

La comprensión fisiopatológica de la cardiopatía isquémica ha experimentado cambios importantes en las últimas dos décadas: desde un concepto de calcificación localizada que provoca constricciones progresivas de las arterias coronarias, isquemia y angina de pecho inducida por el ejercicio, hasta una enfermedad inflamatoria sistémica de las arterias, incluidas las coronarias (de ahí, el nombre CAD). Un hallazgo clave en este cambio de paradigma fue que la mayoría de las oclusiones que causan infarto ocurren en placas pequeñas a medianas ("placas activas") por trombosis, en lugar de en estenosis hemodinámicamente relevante por estrechamiento progresivo. Por tanto, además del mero tamaño de una placa obstructiva, la actividad inflamatoria del proceso aterosclerótico, la estabilidad de la placa y la reactividad plaquetaria parecen determinar el pronóstico (Libby *et al.*, 2002).

La aterosclerosis abarca el aumento de la sedimentación de lípidos en el espacio subendotelial (placa temprana), la disfunción endotelial con disminución en la producción de NO, menor vasodilatación y mayor riesgo de adhesión plaquetaria, el influjo de células depuradoras de lípidos (principalmente macrófagos), necrosis, inflamación estéril, proliferación de células del músculo liso y calcificación, y estrechamiento de los vasos sanguíneos al aumentar la formación de la placa. Si el revestimiento del endotelio de la placa o la capa celular que rodea el núcleo necrótico de la placa se rompe, los materiales trombogénicos como el colágeno se presentan al torrente sanguíneo, causando la adhesión plaquetaria, la sedimentación de fibrina, la formación de trombos y el cierre del vaso sanguíneo.

Los factores desencadenantes pueden ser no sólo inflamación aguda (p. ej., influenza), sino también valores máximos de presión sanguínea durante el ejercicio físico o estrés emocional (p. ej., el manifestado por una emergencia que pone en riesgo la vida y en fanáticos ansiosos en los partidos de fútbol). Es importante destacar que el proceso es dinámico, y la formación neta de trombos es el resultado del equilibrio entre la trombosis y la trombólisis por el sistema fibrinolítico (plasminógeno). El grado y la duración de la obstrucción coronaria y, por consiguiente, de la isquemia del miocardio corriente abajo (y su tamaño) determinan el grado de necrosis del tejido muscular, es decir, el tamaño del infarto.

Tomados en conjunto, los factores importantes que determinan el progreso de la enfermedad de la arteria coronaria (CAD, *coronary artery disease*) son la concentración de lípidos en la sangre, la función endotelial, la presión arterial (como un factor mecánico que predispone a la rotura de la placa), la actividad del sistema inflamatorio y la reactividad de los sistemas pro y antitrombóticos. Se debe aconsejar a los pacientes con CAD no sólo practicar ejercicio regularmente, dejar de fumar y controlar bien la presión arterial y el peso corporal, sino también tratarse con estatinas, aspirina y antagonistas de los receptores adrenérgicos (betabloqueadores), y vacunarse anualmente contra la influenza. La implementación generalizada de este régimen de combinación de fármacos y el tratamiento considerablemente mejorado de los síndromes coronarios agudos (ACS, *acute coronary syndrome*) probablemente explican la reducción continua de los infartos de miocardio (MI, *myocardial infarction*) y la letalidad cardiovascular corregida por edad en los países occidentales (–42% entre 2000 y 2011, Mozaffarian *et al.*, 2015). De manera curiosa, la incidencia de infarto de miocardio con elevación de ST (STEMI, *ST-segment elevation myocardial infarction*) grande clásico está disminuyendo a medida que aumenta la de los pequeños no STEMI. Esto plantea la hipótesis de que la patogénesis dominante de la trombosis coronaria aguda puede haber cambiado desde la ruptura de placas inflamatorias ricas en lípidos (en la era de la preestatina) hasta la erosión de las placas estables (Libby y Pasterkamp, 2015).

Los agentes antiplaquetarios, los fármacos fibrinolíticos, los anticoagulantes y las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) se analizan sistemáticamente en los capítulos 32 y 33. Este capítulo se centra en la farmacoterapia para la angina de pecho y la isquemia miocárdica.

Fisiopatología de la angina de pecho

La angina de pecho, manifestación primaria de la cardiopatía isquémica, es causada por episodios transitorios de isquemia del miocardio, que se deben a un desequilibrio en la relación entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio. Este desequilibrio puede ser consecuencia de un aumento en la demanda de oxígeno del miocardio (que depende de la frecuencia cardiaca, la contractilidad ventricular y la tensión de la pared ventricular) o de una disminución del suministro de oxígeno al miocardio (principalmente determinado por el flujo sanguíneo coronario, pero ocasionalmente modificado por la capacidad para transportar oxígeno que tiene la sangre) o a veces provenir de ambos factores (figura 27-1). Dado que el flujo sanguíneo es inversamente proporcional a la cuarta potencia del radio luminal de la arteria, la disminución progresiva del radio vascular que caracteriza la aterosclerosis coronaria puede afectar el flujo sanguíneo coronario y provocar síntomas de angina cuando aumenta la demanda de O_2 del miocardio, como ocurre con el esfuerzo (la llamada forma típica y más prevalente de angina de pecho). En algunos pacientes, los síntomas anginosos pueden ocurrir sin ningún aumento en la demanda de O_2 del miocardio, sino como consecuencia de una reducción abrupta en el flujo sanguíneo, lo cual podría resultar de una trombosis coronaria (angina inestable o ACS), o de vasoespasmo localizado (angina inestable o de Prinzmetal). Independientemente de los factores desencadenantes, la sensación de angina es similar en la mayoría de los pacientes. La angina típica se experimenta como una molestia subesternal pesada y compresiva (rara vez se describe como un "dolor"), que a menudo irradia hacia el hombro izquierdo, la cara flexora del brazo izquierdo, la mandíbula o el epigastrio. Sin embargo, una minoría significativa de pacientes nota incomodidad en un lugar diferente o con características distintas. Es más probable que las mujeres, los ancianos y los diabéticos

Abreviaturas

ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina
ACEI: (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
ACS: (*acute coronary syndrome*) Síndrome coronario agudo
ALDH2: (*mitochondrial aldehyde dehydrogenase*) Aldehído deshidrogenasa mitocondrial
ARB: (*angiotensin receptor blocker*) Bloqueador del receptor de angiotensina
AV: (*atrioventricular*) Auriculoventricular
CABG: (*coronary artery bypass grafting*) Injerto de derivación arterial coronaria
CAD: (*coronary artery disease*) Enfermedad de la arteria coronaria
COX-1: (*cyclooxygenase isoform 1*) Isoforma de ciclooxigenasa 1
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
EC_{50}: (*half-maximal effective concentration*) Concentración efectiva media-máxima
EMA: (*European Medicines Agency*) Agencia Europea de Medicamentos
eNOS: (*endothelial NOS*) NOS endotelial
FDA: (*U.S. Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
FFA: (*free fatty acid*) Ácido graso libre
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GTN: [*glyceryl trinitrate* (*nitroglycerin*)] Trinitrato de glicerilo (nitroglicerina)
HCM: (*hypertrophic cardiomyopathy*) Miocardiopatía hipertrófica
HCN: (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated*) Canales iónicos regulados por nucleótidos y activados por hiperpolarización
HMG-CoA: (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
iNOS: (*inducible NOS*) NOS inducible
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trifosfato de inositol
ISDN: (*isosorbide dinitrate*) Dinitrato de isosorbida
ISMN: (*isosorbide-5-mononitrate*) 5-mononitrato de isosorbida
MI: (*myocardial infarction*) Infarto de miocardio
nNOS: (*neuronal NOS*) NOS neuronal
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NOS: (*nitric oxide synthase*) Óxido nítrico sintasa
NSTEMI: (*non–ST-elevation myocardial infarction*) Infarto de miocardio sin elevación de ST
PDE: (*cyclic nucleotide phosphodiesterase*) Nucleótido cíclico fosfodiesterasa
Pgp: (*P-glycoprotein*) P-glucoproteína
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
rTPA: (*recombinant tissue plasminogen activator*) Activador de plasminógeno tisular recombinante
SA: (*sinoatrial*) Sinoauricular
SNS: (*sympathetic nervous system*) Sistema nervioso simpático
STEMI: (*ST-segment elevation myocardial infarction*) Infarto de miocardio con elevación de ST
Tn: (*troponin*) Troponina
TxA_2: (*thromboxane A_2*) Tromboxano A_2

experimenten isquemia miocárdica con síntomas atípicos. En la mayoría de los pacientes con angina típica, cuyos síntomas son provocados por el ejercicio, el cuadro se alivia con el descanso o con la administración de nitroglicerina sublingual.

La angina de pecho es un síntoma común que afecta a 8 millones de estadounidenses (Mozaffarian *et al.*, 2015); puede ocurrir con un patrón estable durante muchos años o volverse inestable, aumentar en frecuencia o gravedad e, incluso, ocurrir durante el reposo. En la típica angina estable, el sustrato patológico suele ser el estrechamiento aterosclerótico fijo de una arteria coronaria epicárdica, a lo que el esfuerzo o el estrés emocional sobreañade un aumento en la demanda de O_2 del miocardio. En la angina variante, el vasoespasmo coronario focal o difuso reduce de manera episódica el flujo coronario. Los pacientes también pueden mostrar un patrón mixto de angina con la adición y alteración del tono vascular sobreañadido al estrechamiento aterosclerótico. En la mayoría de los pacientes con angina inestable, la ruptura de una placa aterosclerótica, con la consecuente adhesión y agregación plaquetaria, disminuye el flujo sanguíneo coronario. La trombosis sobreañadida puede conducir a la abrogación completa del flujo sanguíneo. Las placas ateroscleróticas con capuchones fibrosos más delgados parecen ser más "vulnerables" a la ruptura.

La isquemia del miocardio también puede ser silente, con evidencia de isquemia electrocardiográfica, ecocardiográfica o con radionúclidos, en ausencia de síntomas. Algunos pacientes sólo tienen isquemia silente, pero la mayoría de los que presentan este cuadro también tienen episodios sintomáticos. Los desencadenantes de la isquemia silente parecen ser los mismos que los de la isquemia sintomática. Ahora sabemos que la *carga isquémica* (es decir, el tiempo total que un paciente es isquémico cada día) es mayor en muchos pacientes de lo que fue reconocido previamente. En la mayoría de los ensayos, los agentes que son eficaces en la angina típica también son eficaces para reducir la isquemia silente. Los betabloqueadores parecen ser más efectivos que los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} en la prevención de los episodios. No se ha demostrado que la terapia dirigida a abolir toda la isquemia silente brinde beneficio adicional en comparación con la terapia convencional.

Farmacoterapia de la cardiopatía isquémica

Los principales agentes farmacológicos utilizados en el tratamiento de la angina son los nitrovasodilatadores, los betabloqueadores (capítulo 12) y los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. En pacientes con angina típica inducida por el ejercicio sobre la base de una CAD, estos agentes antianginosos mejoran el equilibrio entre el suministro y la demanda de O_2 del miocardio, principalmente, al reducir la demanda de O_2 del miocardio mediante la disminución de la frecuencia cardiaca, la contractilidad miocárdica o el estrés de la pared ventricular. El aumento del suministro de O_2 dilatando la vasculatura coronaria puede desempeñar un papel adicional y es el principal efecto de los nitrovasodilatadores y los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} en la angina variante.

Por el contrario, el objetivo terapéutico principal en los ACS con angina inestable es prevenir o reducir la formación de trombos coronarios e incrementar el flujo sanguíneo al miocardio; las estrategias incluyen el uso de agentes antiplaquetarios y *heparina*, a menudo acompañados de esfuerzos para restaurar el flujo por medios mecánicos, que incluyen intervenciones coronarias percutáneas con estents coronarios o (con menor frecuencia) cirugía de derivación coronaria de emergencia. El objetivo terapéutico principal en la angina variante o de Prinzmetal es prevenir el vasoespasmo coronario.

Los agentes antianginosos pueden proporcionar un tratamiento profiláctico o sintomático, pero los betabloqueadores también reducen la mortalidad, aparentemente al disminuir la incidencia de muerte cardiaca repentina asociada con la isquemia y el infarto de miocardio. El uso crónico de vasodilatadores de nitratos orgánicos, que son altamente eficaces en el tratamiento de la angina, no se relaciona con mejoras en las cifras

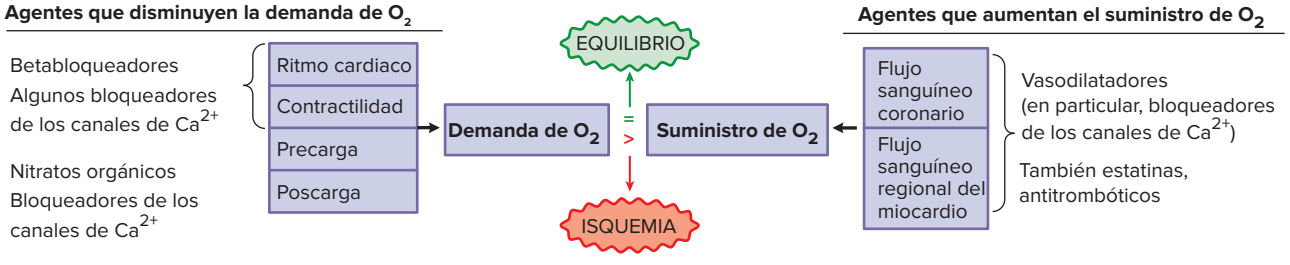


Figura 27-1 *Modificación farmacológica de los principales determinantes del suministro de O_2 al miocardio.* Cuando los requerimientos de O_2 del miocardio exceden el suministro de O_2, se produce un episodio de isquemia. Esta figura muestra los principales sitios de acción hemodinámica de los agentes farmacológicos que pueden reducir la demanda de O_2 (lado izquierdo) o mejorar el suministro de O_2 (lado derecho). Algunas clases de agentes tienen múltiples efectos. Los estents, la angioplastia y la revascularización coronaria quirúrgica son intervenciones mecánicas que aumentan el suministro de O_2. Tanto la farmacoterapia como la mecanoterapia intentan restablecer un equilibrio dinámico entre la demanda de O_2 y el suministro de O_2.

de mortalidad cardiaca, y algunos investigadores han sugerido que el uso durante largo tiempo de nitroglicerina puede tener efectos cardiovasculares adversos (Parker, 2004).

Además del alivio sintomático del dolor de angina conferido por los fármacos antianginosos, los pacientes con CAD deben ser tratados con medicamentos que puedan reducir la progresión de la aterosclerosis, así como el riesgo de trombosis coronaria e infarto de miocardio. La *aspirina* se usa de forma rutinaria en pacientes con isquemia miocárdica, y la aspirina diaria en dosis bajas reduce la incidencia de eventos clínicos (Fihn *et al.*, 2012). La dosis óptima parece estar entre 75 y 150 mg/d (Montalescot *et al.*, 2013), aunque la mayoría de los estudios más amplios se han realizado con una dosis de 325 mg. El antagonista oral del receptor de ADP, clopidogrel, fue ligeramente superior a la aspirina en pacientes con enfermedad vascular aterosclerótica crónica y presentó un perfil de seguridad favorable (Comité Directivo de CAPRIE [CAPRIE Steering Committee], 1996). Cuando se usó en combinación con la aspirina en pacientes con ACS, el clopidogrel redujo la tasa de mortalidad cardiovascular en 20%, pero aumentó la incidencia de eventos hemorrágicos mayores en 38% (Yusuf *et al.*, 2001). En los pacientes con enfermedad cardiovascular estable, el clopidogrel no confirió ningún beneficio sobre la aspirina y se asoció con signos de daño en los pacientes con múltiples factores de riesgo (Bhatt *et al.*, 2006). Por tanto, las directrices recomiendan el clopidogrel sólo como alternativa en pacientes con intolerancia a la aspirina y desaconsejan el uso habitual de la inhibición plaquetaria dual en pacientes con enfermedad estable (Fihn *et al.*, 2012; Montalescot *et al.*, 2013). En cambio, la inhibición plaquetaria dual se administra de forma rutinaria en pacientes sometidos a colocación de estents en la arteria coronaria. El tiempo recomendado (1-12 meses) varía según la intervención (p. ej., estent de metal desnudo *versus* estent liberador de fármaco) y el perfil de riesgo de los pacientes. Los nuevos antagonistas del receptor de ADP, prasugrel y ticagrelor, tienen un perfil farmacocinético más útil y parecen tener una mejor relación riesgo beneficio que el clopidogrel en la fase de tratamiento posintervención (Cannon *et al.*, 2010; Wiviott *et al.*, 2007), pero no son generalmente recomendados como alternativas al clopidogrel en pacientes con CAD estable. Las estatinas reducen la mortalidad en pacientes con CAD. Aunque los pacientes de alto riesgo (incluidos aquellos con niveles elevados de colesterol de LDL en plasma) tienen el mayor beneficio absoluto, la reducción del riesgo relativo de aproximadamente 25% parece independiente, en gran medida, de los niveles sanguíneos iniciales de colesterol. En consecuencia, las estatinas deben administrarse a todos los pacientes con CAD. No está claro si los ACEI o los bloqueadores de los receptores de angiotensina (véase capítulo 26) reducen la mortalidad u otros criterios de valoración en pacientes con CAD, cuando se administran de forma rutinaria además de la aspirina, las estatinas y los betabloqueadores, pero se recomiendan para los subgrupos de pacientes con CAD que tienen reducción de la función sistólica del ventrículo izquierdo, hipertensión, diabetes o enfermedad renal crónica (Montalescot *et al.*, 2013).

La operación de revascularización coronaria y las intervenciones coronarias percutáneas, como la angioplastia y la colocación de un estent de arteria coronaria, complementan, por lo común, el tratamiento farmacológico. En algunos subconjuntos de pacientes, la revascularización percutánea o quirúrgica puede brindar ventajas en la supervivencia, en comparación con el tratamiento médico solo (Kappetein *et al.*, 2011). La administración intracoronaria de fármacos mediante estents coronarios liberadores de fármacos representa una intersección de enfoques mecánicos y farmacológicos en el tratamiento de la CAD.

Nitratos orgánicos

Los nitratos orgánicos son profármacos que generan NO. El NO activa la isoforma soluble de guanililciclasa, lo que aumenta los niveles intracelulares de cGMP. A su vez, cGMP promueve la desfosforilación de la cadena ligera de miosina y la reducción del Ca^{2+} citosólico, y conduce a la relajación de las células del músculo liso en una amplia gama de tejidos (véanse las figuras 3-13, 3-17 y 44-7). La relajación dependiente de NO del músculo liso vascular conduce a la vasodilatación; la activación de la guanililciclasa mediada por NO también inhibe la agregación plaquetaria y relaja el músculo liso en los bronquios y el tracto GI.

La amplia respuesta biológica a los nitrovasodilatadores refleja la existencia de vías reguladoras endógenas moduladas por NO. La síntesis endógena de NO en humanos es catalizada por una familia de NOS que oxidan el aminoácido L-arginina hasta formar NO, además de, como un coproducto, L-citrulina. Se conocen tres isoformas distintas de NOS de mamíferos: *nNOS*, *eNOS* e *iNOS* (véase capítulo 3), y están involucradas en procesos tan diversos como la neurotransmisión, las acciones vasomotoras y la inmunomodulación. En algunos estados de enfermedad vascular, al parecer hay trastorno de las vías de regulación endógena que dependen de óxido nítrico (revisado en [Dudzinski *et al.*, 2006]).

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La nitroglicerina fue sintetizada por primera vez en 1846 por Sobrero, quien observó que una pequeña cantidad colocada en la lengua provocaba un fuerte dolor de cabeza. Las propiedades explosivas de la nitroglicerina también se detectaron pronto, y el control de este compuesto inestable para uso militar e industrial no se realizó hasta que Alfred Nobel ideó un proceso que estabilizó la nitroglicerina y patentó un detonador especializado en 1863. La gran fortuna que Nobel acumuló de la patente del detonador de nitroglicerina proporcionó los fondos utilizados posteriormente para establecer los premios Nobel. En 1857, T. Lauder Brunton de Edimburgo (sin relación con el editor de este volumen) había administrado *nitrito de amilo*, un vasodepresor conocido, por inhalación, y observado que el dolor anginoso cedía en 30-60 segundos. Sin embargo, la acción del nitrito de amilo era transitoria y la dosificación, difícil de ajustar. Posteriormente, William Murrell descubrió que la acción de la nitroglicerina imitaba a la del nitrito de amilo y estableció el uso de nitroglicerina sublingual para el alivio del ataque anginoso agudo y como agente profiláctico que debía tomarse antes de hacer ejercicio. La observación empírica de que los nitratos orgánicos podrían aliviar de forma drástica y segura los síntomas de la angina de pecho condujo a su aceptación generalizada por parte de la profesión médica. De hecho, a Alfred Nobel le fue prescrita la nitroglicerina por sus médicos cuando desarrolló angina de pecho en 1890. Las investigaciones básicas definieron la utilidad del NO tanto en la vasodilatación producida por los nitratos como en la vasodilatación endógena. La importancia del NO como molécula de señalización en el sistema cardiovascular y en otras zonas fue reconocida con la concesión del Premio Nobel de Medicina y Fisiología de 1998 a los farmacólogos Robert Furchgott, Louis Ignarro y Ferid Murad.

Química

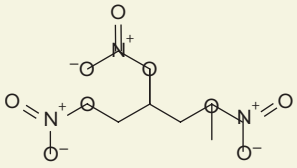
Los nitratos orgánicos son ésteres de poliol del ácido nítrico, mientras que los nitritos orgánicos son ésteres de ácido nitroso (tabla 27-1). Los ésteres de nitrato (–C–O–NO_2) y los ésteres de nitrito (–C–O–NO) se caracterizan por una secuencia de carbono-oxígeno-nitrógeno, en tanto que los compuestos nitro poseen enlaces carbono-nitrógeno (C–NO_2). Por tanto, GTN no es un compuesto nitro y, erróneamente, se le llama nitroglicerina; sin embargo, esta nomenclatura es generalizada y oficial. El nitrito de amilo es un líquido altamente volátil que debe administrarse por inhalación y tiene una utilidad terapéutica limitada. Los nitratos orgánicos de baja masa molecular (tales como GTN) son líquidos oleosos moderadamente volátiles, mientras que los ésteres de nitrato de masa molecular alta (p. ej., tetranitrato de eritritilo, ISDN y mononitrato de isosorbida) son sólidos. En forma pura (sin un portador inerte como la lactosa), la nitroglicerina es explosiva. Los nitratos y nitritos orgánicos, denominados colectivamente nitrovasodilatadores, deben metabolizarse (reducirse) para producir NO gaseoso, que parece ser el principio activo de esta clase de compuestos. El NO gaseoso también se puede administrar directamente por inhalación.

Propiedades farmacológicas

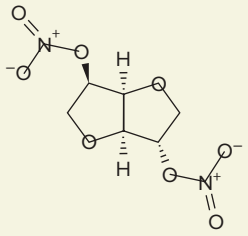
Mecanismo de acción. Los nitritos, los nitratos orgánicos, los compuestos nitrosos y una variedad de otras sustancias que contienen óxido de nitrógeno (incluido el *nitroprusiato*, que se expone más adelante) conducen a la formación de radicales libres gaseosos y reactivos del NO y compuestos relacionados que contienen NO. El NO gaseoso también se puede administrar por inhalación. Sorprendentemente, más de 140 años después de su introducción en la terapia de la angina de pecho, el modo de acción de los nitratos orgánicos aún no se conoce por completo (Mayer y Beretta, 2008). Los mecanismos establecidos de bioactivación y acción de GTN incluyen una reacción no enzimática con L-cisteína, formación de nitrito y NO por ALDH2 (Chen *et al.*, 2002), activación de guanililciclasa soluble y generación de cGMP. La bioactivación de otros nitrovasodilatadores como ISDN e ISMN es independiente de ALDH2, lo que sugiere la participación de otras enzimas, como CYP, xantina oxidorreductasa e isoformas de ALDH citosólica (Munzel *et al.*, 2014). La acción de NO sobre la guanililciclasa soluble parece ser provocada, en parte sustancial, por S-nitrosotiol. La dependencia diferente de ALDH2 de GTN e ISDN es relevante, desde el punto de vista clínico, porque los individuos de origen asiático tienen una variante ALDH2 inactiva y no responden adecuadamente al GTN, pero sí responden al ISDN (Stamler, 2008).

TABLA 27-1 Nitratos orgánicos disponibles para uso clínico

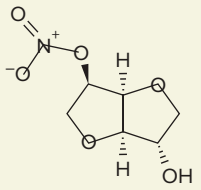
AGENTE	PREPARACIONES, DOSIS, ADMINISTRACIÓN[a]	
Nitroglicerina (trinitrato de glicerilo)	T: 0.3-0.6 mg según sea necesario	O: 2.5-5 cm, vía tópica cada 4-8 h
	S: 0.4 mg por pulverización según sea necesario	D: 1 disco (2.5-15 mg) durante 12-16 h/d
	C: 2.5-9 mg 2-4 veces al día	IV: 10-20 µg/min; ↑ 10 µg/min hasta un máximo de 400 µg/min
	B: 1 mg cada 3-5 h	
Dinitrato de isosorbida	T: 2.5-10 mg cada 2-3 h	T(O): 5-40 mg cada 8 h
	T(C): 5-10 mg cada 2-3 h	C: 40-80 mg cada 12 h
5-mononitrato de isosorbida	T: 10-40 mg dos veces al día	C: 60-120 mg al día



Nitroglicerina (trinitrato de glicerilo, GTN)



Dinitrato de isosorbida (ISDN)



5-mononitrato de isosorbida (ISMN)

[a] B: tableta bucal (transmucosa); C: cápsula o tableta de liberación sostenida; D: disco o parche transdérmico; IV: inyección intravenosa; O: ungüento; A: aerosol lingual; T: tableta para aplicación sublingual; T(C): tableta masticable; T(O): tableta o cápsula ingerible.

La elevación estimulada por NO de cGMP activa PKG y modula la actividad de los nucleótidos cíclicos PDE (PDE 2, 3 y 5) en una variedad de tipos de células. En el músculo liso, el resultado neto es la fosforilación reducida de la cadena ligera de miosina, la menor concentración de Ca^{2+} en el citosol y la relajación (figura 44-7). La reducción de la fosforilación de la cadena ligera de miosina es el resultado de la disminución de la actividad de la cinasa en la cadena ligera de la miosina y del aumento de la actividad de la fosfatasa en la propia cadena, lo que promueve la relajación vascular y la relajación del músculo liso en muchos tejidos. El cGMP es un sustrato para PDE 5, cuya inhibición por el sildenafil y los compuestos relacionados potencia la acción de los nitrovasodilatadores (véase "Toxicidad y respuestas adversas").

Efectos hemodinámicos. Los nitrovasodilatadores promueven la relajación del músculo liso vascular. Por razones que no se entienden, el GTN dilata los vasos sanguíneos de gran calibre (>200 µm de diámetro) de forma más potente que los vasos pequeños, lo que explica por qué bajas dosis de GTN dilatan las venas y arterias de conductancia y no afectan el tono de las arteriolas pequeñas a medianas (que regulan la resistencia). Este perfil tiene importantes consecuencias para la eficacia antianginosa de los nitrovasodilatadores. En dosis bajas a medias, la venodilatación preferencial disminuye el retorno venoso, provocando una caída en el tamaño de la cámara ventricular izquierda y derecha y sus presiones telediastólicas, reducción del estrés de la pared y, por tanto, reducción de la demanda cardiaca de O_2 (véase la discusión a continuación). La resistencia vascular sistémica y la presión arterial no disminuyen o sólo disminuyen levemente, sin afectar la presión de perfusión coronaria. La frecuencia cardiaca no cambia o puede aumentar ligeramente, en respuesta a una disminución de la presión arterial. La resistencia vascular pulmonar y el gasto cardiaco se reducen ligeramente. Las dosis de GTN que no alteran la presión arterial sistémica aún pueden producir dilatación arteriolar en la cara y el cuello, lo que produce un enrojecimiento facial o dilatación de los vasos arteriales meníngeos, causando dolor de cabeza.

Las dosis más altas de nitratos orgánicos causan mayor acumulación venosa y pueden disminuir también la resistencia arteriolar, reduciendo así la presión arterial sistólica y diastólica, y causando palidez, debilidad, mareos y activación de los reflejos simpáticos compensatorios. Esto puede suceder en tal medida que el flujo coronario se ve comprometido, y el aumento simpático en la demanda de O_2 del miocardio anula la acción beneficiosa de los nitrovasodilatadores, lo que lleva a la isquemia. Además, la administración sublingual de nitroglicerina puede producir bradicardia e hipotensión, probablemente debido a la activación del reflejo de Bezold-Jarisch.

En pacientes con disfunción del sistema autónomo e incapacidad para aumentar el flujo de salida simpático (la atrofia de múltiples sistemas y la falla autónoma pura son las formas más comunes, mucho menos comunes en la disfunción autonómica asociada a la diabetes), la disminución de la presión sanguínea, como consecuencia de la venodilatación producida por nitratos, no puede ser compensada. En estos contextos clínicos, los nitratos pueden reducir la presión arterial y la presión de perfusión coronaria de manera significativa, produciendo hipotensión potencialmente mortal e, incluso, agravamiento de la angina de pecho.

ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción). Como se describió anteriormente, los nitrovasodilatadores difieren en su dependencia de ALDH2 para la bioactivación (nótese la deficiencia de ALDH2 en muchos asiáticos). Además, sus perfiles farmacocinéticos exhiben diferencias terapéuticamente relevantes en la resorción sublingual, el inicio de acción y la vida media (tabla 27-1).

Nitroglicerina. Las concentraciones máximas de GTN se encuentran en el plasma dentro de los 4 min posteriores a la administración sublingual; el medicamento tiene una $t_{1/2}$ de 1-3 min. El inicio de la acción del GTN puede ser aún más rápido si se administra como un aerosol sublingual, en lugar de como una tableta sublingual. Los metabolitos de dinitrato de glicerilo, que tienen aproximadamente una décima parte de la potencia del vasodilatador, parecen tener una vida media de aproximadamente 40 minutos.

Dinitrato de isosorbida. La administración sublingual de ISDN produce concentraciones plasmáticas máximas del fármaco en 6 min, y la caída en la concentración es rápida ($t_{1/2}$ de aproximadamente 45 min). Los metabolitos iniciales primarios, isosorbida-2-mononitrato e ISMN, tienen vida media más larga (3-6 h) y se presume que contribuyen a la eficacia terapéutica del fármaco. ISDN es así adecuado tanto para la terapia en reposo como para la sostenida.

5-mononitrato de isosorbida. Este agente está disponible en forma de tableta. El ISMN no sufre un metabolismo de primer paso significativo, por lo que tiene una alta biodisponibilidad después de la administración oral, pero su inicio de acción es demasiado lento para el tratamiento agudo de la angina de pecho.

NO inhalado. El gas de óxido nítrico administrado por inhalación parece ejercer la mayoría de sus efectos terapéuticos sobre la vasculatura pulmonar debido a la inactivación rápida del NO por la hemoglobina en la sangre. Está aprobado para el tratamiento de la hipertensión pulmonar en neonatos hipoxémicos, en los que reduce la morbilidad y la mortalidad (Bloch *et al.*, 2007), y actualmente se prueba en pacientes con hipertensión arterial pulmonar.

Mecanismos de eficacia antianginosa de los nitratos orgánicos

Cuando se inyecta GTN directamente en la circulación coronaria de pacientes con CAD, los ataques de angina (inducidos por estimulación eléctrica) no se abortan, incluso, cuando aumenta el flujo sanguíneo coronario. Por el contrario, la administración sublingual de GTN alivia el dolor anginoso en los mismos pacientes, lo que indica que el principal efecto antianginoso de los nitrovasodilatadores está mediado por la reducción de la precarga en lugar de la dilatación de la arteria coronaria.

Esta interpretación está respaldada por estudios en pacientes que practican ejercicio que muestran que la angina ocurre con el mismo valor del *producto triple* (presión aórtica × frecuencia cardiaca × tiempo de eyección, que es aproximadamente proporcional al consumo de O_2 del miocardio) con o sin nitroglicerina. Por consiguiente, el efecto beneficioso de la nitroglicerina tiene que ser resultado de una menor demanda cardiaca de O_2, en lugar de un aumento en el suministro de O_2 a las regiones isquémicas del miocardio. Sin embargo, estos resultados no excluyen la posibilidad de que una redistribución favorable del flujo sanguíneo al miocardio subendocárdico isquémico pueda contribuir al alivio del dolor en un ataque típico de angina, y no excluye la posibilidad de que la vasodilatación coronaria directa sea el principal efecto de la nitroglicerina en situaciones donde el vasoespasmo compromete el flujo sanguíneo del miocardio.

Efectos en los requerimientos de O_2 del miocardio. Los principales determinantes del consumo de O_2 por el miocardio son la tensión de la pared ventricular izquierda, la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica (figura 27-1). La tensión de la pared ventricular se ve afectada por la precarga y la poscarga. La *precarga* está determinada por la presión diastólica que distiende el ventrículo (presión ventricular al final de la diástole). El incremento del volumen al final de la diástole aumenta la tensión de la pared ventricular (según la ley de Laplace, la tensión es proporcional a la presión multiplicada por el radio). El aumento de la capacitancia venosa con el uso de nitratos disminuye el retorno venoso al corazón, aminora el volumen telediastólico ventricular y, con ello, disminuye el consumo de O_2. Un beneficio adicional de la reducción de la precarga es que aumenta el gradiente de presión para la perfusión a través de la pared ventricular, lo que favorece la perfusión subendocárdica. La *poscarga* es la impedancia contra la cual el ventrículo debe expulsar sangre. En ausencia de la enfermedad valvular aórtica, la poscarga está relacionada con la resistencia periférica. La disminución de la resistencia arteriolar periférica reduce la poscarga y, por ende, el trabajo del miocardio y el consumo de O_2. La distensibilidad de las arterias de gran conductancia como la aorta puede desempeñar un papel adicional.

Los nitrovasodilatadores disminuyen de forma preferencial la precarga al dilatar los vasos de capacitancia venosa. La reducción en la poscarga es generalmente pequeña y se observa, principalmente, en dosis más altas. El efecto sobre la rigidez aórtica parece complejo (Soma *et al.*, 2000). El NO y los nitrovasodilatadores pueden modular directamente el estado inotrópico o cronotrópico del corazón a través de cGMP y su efecto estimulador sobre PDE2 (reduciendo así cAMP) o un efecto inhibidor sobre la PDE3 específica de cAMP (aumentando así cAMP). Una respuesta inotrópica depende del grado en que las isoformas de PDE se expresan en las células apropiadas y en el compartimento subcelular adecuado (Steinberg y Brunton, 2001). Las concentraciones pequeñas de NO favorecen un efecto inotrópico positivo (Kojda *et al.*, 1997); sin embargo, el tamaño del efecto es pequeño y su significado no está claro. Debido a que los nitratos afectan a varios de los principales determinantes de la demanda de O_2 por el miocardio, su efecto neto generalmente es disminuir el consumo de O_2 del miocardio. Además, se puede observar una mejoría en el estado lusitrópico del corazón con un llenado diastólico temprano más rápido. Esto puede ser secundario al alivio de la isquemia, en lugar de primario, o puede deberse a un aumento reflejo de la actividad simpática. Los nitrovasodilatadores también aumentan el cGMP en las plaquetas, con la consecuente inhibición de la función plaquetaria. Si bien esto puede contribuir a su eficacia antianginosa, el efecto parece ser modesto y en algunos entornos puede confundirse con el potencial de los nitratos para alterar la farmacocinética de la heparina y reducir su efecto antitrombótico.

Efectos en el flujo sanguíneo coronario total y regional. Cuando se considera el efecto de los vasodilatadores en el corazón isquémico, es importante darse cuenta de que la isquemia miocárdica es en sí un poderoso estímulo para la vasodilatación coronaria y parte de un mecanismo de autorregulación. En presencia de un estrechamiento de la arteria coronaria aterosclerótica, la isquemia distal a la lesión estimula la vasodilatación de las arteriolas de resistencia corriente abajo y, de ese modo, ayuda a mantener una perfusión adecuada del área isquémica en reposo. Si la estenosis es grave, gran parte de la capacidad de dilatación se usa para mantener el flujo sanguíneo en reposo. Una mayor dilatación no sería posible, ni con ejercicio ni con vasodilatadores aplicados terapéuticamente. En cambio, los vasodilatadores no selectivos como adenosina o dipiridamol (que inhibe el transporte transmembrana de adenosina y aumenta las concentraciones extracelulares) pueden empeorar la perfusión de las áreas isquémicas, al dilatar las arteriolas relativamente estrechas del miocardio sano, lo que lleva a la redistribución del flujo sanguíneo desde la isquemia del miocardio ("fenómeno de robo coronario"). En consecuencia, el dipiridamol no se usa terapéuticamente, pero se puede utilizar como una prueba de estrés para provocar la angina de pecho (Bodi *et al.*, 2007).

Los nitrovasodilatadores, en contraste, no tienen un efecto importante en las arterias de resistencia más pequeñas (y, por tanto, no causan fenómenos de robo coronario), pero pueden dilatar las grandes secciones epicárdicas de las arterias coronarias corriente arriba de una estenosis y, también, en una estenosis (concepto de la "estenosis dinámica", Brown *et al.*, 1981) y, de esta manera, aumentar el flujo sanguíneo distal al estrechamiento. El flujo colateral a las regiones isquémicas también aumenta. Como se describió anteriormente, el GTN también reduce el estrés de la pared que se opone al flujo sanguíneo hacia el subendocardio, que es particularmente sensible a la isquemia.

En pacientes con angina de pecho debido a un espasmo de la arteria coronaria, la capacidad de los nitrovasodilatadores para dilatar las arterias coronarias epicárdicas, en particular en las regiones afectadas por el espasmo, es el principal mecanismo de su efecto beneficioso.

Otros efectos. Los nitrovasodilatadores también relajan los músculos lisos del tracto bronquial, la vesícula biliar, los conductos biliares y el esfínter de Oddi, y el tracto gastrointestinal. La motilidad espontánea disminuye por los nitratos tanto *in vivo* como *in vitro*. El efecto puede ser transitorio e incompleto *in vivo*, pero el "espasmo" anormal se reduce con frecuencia. De hecho, muchas incidencias de dolor torácico atípico y de "angina" se deben a espasmos biliares o esofágicos, y estos también pueden aliviarse con nitratos. Los nitratos también pueden relajar el músculo liso de uréteres y útero, pero estas respuestas tienen una significación clínica incierta.

Tolerancia

La exposición frecuentemente repetida o continuada a altas dosis de nitrovasodilatadores conduce a una tolerancia, es decir, a una marcada atenuación en la magnitud de la mayoría de sus efectos farmacológicos. La magnitud de la tolerancia es una función de la dosis y la frecuencia de uso. La tolerancia puede ser el resultado de una capacidad reducida del músculo liso vascular para convertir la nitroglicerina en NO, *verdadera tolerancia vascular,* o deberse a la activación de mecanismos extraños en la pared del vaso, *pseudotolerancia* (Munzel *et al.*, 1995). Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar la tolerancia a los nitratos, incluida la expansión del volumen, la activación neurohumoral, el agotamiento celular de grupos sulfhidrilo y la generación de radicales libres (Parker y Parker, 1998). Un intermediario reactivo formado durante la generación de óxido nítrico partiendo de nitratos orgánicos puede dañar e inactivar las enzimas de la vía de activación (Munzel *et al.*, 1995; Parker, 2004). La inactivación de ALDH2 (Sydow *et al.*, 2004) y la S-nitrosilación de la guanililciclasa soluble (Sayed *et al.*, 2008) se observan en modelos de tolerancia a nitratos y podrían explicar la tolerancia cruzada a diferentes (nitro) vasodilatadores. Otros cambios observados en el contexto de la tolerancia a la nitroglicerina incluyen una respuesta mejorada a los vasoconstrictores como la angiotensina II, la serotonina y la fenilefrina. La administración prolongada de GTN se asocia con la expansión del volumen plasmático, que puede reflejarse en una disminución de los hematócritos. Desafortunadamente, los intentos para prevenir la tolerancia a los nitratos basados en estos mecanismos (p. ej., antioxidantes, coaplicación de vasodilatadores o diuréticos) fallaron en los ensayos clínicos.

Una lección clínicamente importante de investigación sobre la tolerancia a nitratos es que el tratamiento prolongado con nitratos puede no sólo inducir una pérdida de respuesta a los nitratos, sino también disminuir el umbral de la angina en el intervalo (Parker *et al.*, 1995). Se observa una forma especial de tolerancia a GTN en individuos expuestos a GTN en la fabricación de explosivos. Si la protección es inadecuada, los trabajadores pueden experimentar fuertes dolores de cabeza, mareos y debilidad postural durante los primeros días de empleo ("enfermedad del lunes"). La tolerancia se desarrolla y puede conducir a la dependencia orgánica al nitrato. Se ha informado que los trabajadores sin enfermedad vascular orgánica demostrable tienen un aumento en la incidencia de ACS durante periodos de 24-72 h fuera del entorno de trabajo. Parece prudente no retirar los nitratos abruptamente en un paciente que ha recibido dicha terapia de forma crónica.

La terapia debe diseñarse para prevenir la tolerancia. Deben evitarse altas dosis e interrumpirse la terapia durante 8-12 h al día, para permitir la recuperación de la eficacia. En pacientes con angina de esfuerzo, generalmente es más conveniente omitir la administración de la dosis por la noche, ajustando los intervalos de dosificación de las preparaciones orales y bucales o eliminando el GTN cutáneo. Los pacientes cuyo patrón de angina sugiere que fue desencadenado al aumentar las presiones de llenado del ventrículo izquierdo (p. ej., en asociación con ortopnea o disnea nocturna paroxística) pueden beneficiarse de la continuación de los nitratos durante la noche y omitirlos durante un periodo tranquilo del día. Algunos pacientes desarrollan una mayor frecuencia de angina nocturna cuando se emplea un intervalo libre de nitrato usando parches de GTN; tales pacientes pueden requerir otra clase de agente antianginoso durante este periodo. La administración intravenosa continua de GTN induce regularmente tolerancia y, por tanto, debe evitarse. La tolerancia también se ha visto con ISMN e ISDN; un programa de dosificación excéntrico dos veces al día parece que mantiene la eficacia (Parker y Parker, 1998). La molsidomina, un donante directo de NO, está aprobada en muchos países europeos y se dice que induce menos tolerancia que los nitratos orgánicos, pero la evidencia para su respaldo es débil. Un estudio reciente no logró demostrar los efectos beneficiosos de la molsidomina sobre la disfunción endotelial (Barbato *et al.*, 2015).

Toxicidad y respuestas adversas

Las respuestas adversas al uso terapéutico de los nitratos orgánicos son casi todas secundarias a las acciones en el sistema cardiovascular. El dolor de cabeza es común y puede ser grave, generalmente disminuye en unos pocos días si se continúa con el tratamiento y, a menudo, se le controla disminuyendo la dosis. Pueden aparecer episodios transitorios de mareo, debilidad y otras manifestaciones que son producto de la hipotensión postural, en particular si la persona está de pie e inmóvil, y pueden progresar ocasionalmente hacia la pérdida de la conciencia, una reacción que parece acentuarse por el consumo de alcohol. También se puede observar con dosis muy bajas de nitratos en sujetos con disfunción del sistema autónomo. Incluso, en el síncope grave por nitratos, los cambios de posición y otras medidas que facilitan el retorno venoso constituyen las únicas medidas terapéuticas necesarias. Todos los nitratos orgánicos pueden producir, ocasionalmente, sarpullido por reacción al medicamento.

Interacción de nitratos con inhibidores de PDE5. La disfunción eréctil es un problema frecuente cuyos factores de riesgo son paralelos a los de la CAD. Por esa razón, muchos varones que deseaban terapia para la disfunción eréctil ya podían estar recibiendo (o podrían requerir, especialmente si aumentan la actividad física) la terapia antianginosa. La combinación de sildenafil y otros inhibidores de PDE5 con vasodilatadores de nitrato orgánicos puede causar hipotensión extrema.

Las células dentro del cuerpo cavernoso producen NO durante la excitación sexual, en respuesta a la neurotransmisión no colinérgica ni adrenérgica (Burnett *et al.*, 1992). El NO estimula la formación de cGMP, lo que produce la relajación del músculo liso de las arterias del pene que llenan el cuerpo cavernoso, lo que lleva a la congestión del cuerpo cavernoso y a la erección. La acumulación de cGMP se potencia mediante la inhibición de la familia de PDE5 específica de cGMP. El sildenafil y sus congéneres inhiben la PDE5 y se ha demostrado que mejoran la función eréctil en pacientes con disfunción eréctil. No es sorprendente que los inhibidores de PDE5 hayan asumido el estatus de drogas recreativas ampliamente utilizadas. El sildenafil también está aprobado por la FDA y la EMA en pacientes con hipertensión arterial pulmonar, en quienes el fármaco disminuyó la resistencia vascular pulmonar y aumentó la capacidad de ejercicio. También se están estudiando los inhibidores de PDE5 en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, pero falló un ensayo reciente en pacientes con la fracción de eyección preservada (Redfield *et al.*, 2013; capítulo 28). El tadalafil y el vardenafil comparten eficacia terapéutica y perfiles de efectos adversos similares con el sildenafil; el tadalafil tiene un tiempo de inicio de acción más prolongado y una $t_{1/2}$ terapéutica más larga que los otros inhibidores de PDE5 (tabla 45-1). El sildenafil ha sido el mejor caracterizado de estos compuestos, pero los tres inhibidores de PDE5 están contraindicados para los pacientes que toman vasodilatadores de nitrato orgánicos, y los inhibidores de PDE5 deben usarse con precaución en pacientes que toman alfa y betabloqueadores (capítulo 12).

Los efectos secundarios del sildenafil y otros inhibidores de PDE5 son, en gran medida, predecibles en función de sus efectos sobre PDE5. Se pueden observar cefalea, enrojecimiento y rinitis, así como dispepsia debido a la relajación del esfínter esofágico inferior. El sildenafil y el vardenafil también inhiben débilmente la PDE6, la enzima involucrada en la transducción de la señal de los fotorreceptores (figura 69-9), y pueden producir alteraciones visuales, sobre todo cambios en la percepción del tono o brillo del color. Además de las alteraciones visuales, también se ha informado la pérdida auditiva unilateral repentina. El tadalafil inhibe la PDE11, una isoforma de PDE ampliamente distribuida, pero la importancia clínica de este efecto no está clara. El efecto tóxico más importante de todos estos inhibidores de PDE5 se ejerce en la esfera hemodinámica. Cuando se administran solos a varones con CAD intensa, estos medicamentos inducen sólo una disminución modesta (<10%) de la presión arterial (Herrmann *et al.*, 2000). Sin embargo, los inhibidores de PDE5 y los nitratos actúan de forma sinérgica para causar aumentos profundos en cGMP y reducciones dramáticas en la presión sanguínea (>25 mm Hg). *Por tanto, los inhibidores de PDE5 no deben prescribirse a pacientes que reciben cualquier forma de nitrato* (Cheitlin *et al.*, 1999); al prescribir nitratos, el médico debe advertir al paciente que los inhibidores de la PDE5 y los nitratos no deben utilizarse al mismo tiempo, y que no se debe usar un inhibidor de la PDE5 en las 24 h previas al inicio de la terapia con nitratos. Puede ser necesario un periodo de más de 24 h, después de la administración de un inhibidor de PDE5, para el uso seguro de nitratos, especialmente con el tadalafil, debido a su prolongada $t_{1/2}$. En caso de que los pacientes desarrollen una hipotensión significativa después de la administración combinada del sildenafil y un nitrato, si es necesario, se pueden usar como soporte fluidos y los agonistas del receptor alfaadrenérgico.

El sildenafil, el tadalafil y el vardenafil se metabolizan a través de la enzima CYP3A4 y sus efectos tóxicos pueden intensificarse en pacientes que reciben inhibidores de esta enzima, incluidos los antibióticos macrólidos e imidazol, y los agentes antirretrovirales (consúltense capítulos individuales y capítulo 6). Los inhibidores de PDE5 también pueden prolongar la repolarización cardiaca bloqueando I_{Kr}. Aunque estas interacciones y efectos son importantes desde el punto de vista clínico, la incidencia general y el perfil de eventos adversos observados con inhibidores de PDE5, cuando se usan sin nitratos, son consistentes con la frecuencia esperada de los mismos eventos en la población tratada. En pacientes con CAD cuya capacidad de ejercicio indica que es poco probable que su actividad sexual desencadene angina y que actualmente no están tomando nitratos, se puede considerar el uso de inhibidores de la PDE5.

Usos terapéuticos

Angina de pecho estable. Las enfermedades que predisponen a la CAD y la angina se deben tratar como parte de un programa terapéutico integral, con el objetivo principal de prolongar la vida. Condiciones tales como la hipertensión, la anemia, la tirotoxicosis, la obesidad, la insuficiencia cardiaca, las arritmias cardiacas y el estrés emocional agudo pueden precipitar síntomas anginosos en muchos pacientes. Se debe aconsejar a los pacientes que dejen de fumar, pierdan peso y mantengan una dieta baja en grasas y alta en fibra; deben corregirse la hipertensión y la hiperlipidemia, y se debe prescribir aspirina diaria (o clopidogrel si no se tolera la aspirina) y estatinas (véase capítulo 33). Se debe evitar la exposición a agentes simpaticomiméticos (p. ej., aquellos que están en los descongestionantes nasales y otras fuentes) y agonistas del receptor de la serotonina usados en el tratamiento de la migraña (sumatriptán y similares). El uso de medicamentos que modifican la percepción del dolor es un enfoque inadecuado para el tratamiento de la angina, debido a que no alivian la isquemia miocárdica subyacente.

La tabla 27-1 enumera las preparaciones y dosificaciones de los nitritos y nitratos orgánicos. La rapidez de inicio, la duración de la acción y la probabilidad de desarrollar tolerancia están relacionadas con el método de administración.

Nitratos de acción corta para la terapia de reposo. El GTN es el fármaco más utilizado para la relajación rápida de la angina y se puede aplicar como tabletas, cápsulas, polvo sublingual y aerosol. El inicio de acción es dentro de 1-2 min (más rápido con el aerosol), y los efectos son indetectables 1 h después de la administración. Una dosis inicial de 0.3 mg de GTN a menudo alivia el dolor en 3 minutos. El ISDN, pero no el ISMN, es una alternativa al GTN. Tiene un inicio de acción más lento (3-4 min), pero una duración más larga (>1 h). El dolor de angina se puede prevenir cuando los medicamentos se usan con fin profiláctico inmediatamente antes del ejercicio o el estrés. Se debe prescribir la dosis efectiva más pequeña. Los pacientes deben recibir instrucciones de buscar pronta atención médica si tres tabletas de GTN tomadas durante un periodo de 15 minutos no alivian un ataque sostenido, porque esta situación puede ser indicativa de MI, de angina inestable u otra causa del dolor.

Nitratos de acción más prolongada para la profilaxis de la angina. Los nitratos también pueden usarse para proporcionar profilaxis contra episodios anginosos en pacientes que tienen angina de pecho más que ocasional. Sin embargo, a estos pacientes se les debe ofrecer terapia de revascularización. Además, el tratamiento crónico con nitratos no se asocia con un beneficio pronóstico y puede inducir tolerancia y disfunción endotelial, como se discutió anteriormente. Es por ello que los ni-

tratos deben considerarse una segunda opción en comparación con los betabloqueadores. Las preparaciones orales de liberación sostenida de ISDN, ISMN y GTN están disponibles. El ISDN y el ISMN de liberación sostenida se suministran, generalmente, en dos dosis administradas con 6-7 h de separación, seguidas de un intervalo libre de nitratos de, al menos, 8 horas.

Angina variante (de Prinzmetal). Las arterias coronarias de gran calibre normalmente contribuyen poco a la resistencia coronaria. Sin embargo, en la angina variante, la constricción coronaria produce un flujo sanguíneo reducido y dolor isquémico. Se han propuesto múltiples mecanismos que desencadenan el vasoespasmo, incluido el daño de células endoteliales. Mientras que sólo los nitratos de acción prolongada en ocasiones son eficaces para eliminar los episodios de la angina variante, por lo común se requiere terapia adicional con bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. Se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, pero no los nitratos, influyen favorablemente en la mortalidad y la incidencia del infarto de miocardio en la angina variante; en general deberían incluirse en la terapia.

Insuficiencia cardiaca congestiva. La utilidad de los nitrovasodilatadores para aliviar la congestión pulmonar y aumentar el gasto cardiaco en la insuficiencia cardiaca congestiva se aborda en el capítulo 28.

Angina de pecho inestable (síndromes coronarios agudos, véase la discusión que sigue). La resistencia a los nitratos clasifica los síntomas de la angina de pecho como "inestables" y es un rasgo característico de los ACS, generalmente causado por la oclusión trombótica transitoria o permanente de los vasos coronarios. Los nitratos no modifican este proceso específicamente y son medicamentos de segunda línea.

Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}

Los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje (canales lentos o de tipo L) median la entrada de Ca^{2+} extracelular en el músculo liso, los miocitos cardiacos y las células de los nodos SA y AV, en respuesta a la despolarización eléctrica. Tanto en el músculo liso como en los miocitos cardiacos, el Ca^{2+} es un desencadenante de la contracción, aunque por diferentes mecanismos. Los antagonistas de los canales de Ca^{2+}, también llamados *bloqueadores de la entrada de* Ca^{2+} o *bloqueadores de los canales de* Ca^{2+}, inhiben la afluencia del Ca^{2+}. En el músculo liso vascular, esto conduce a la relajación, especialmente en los lechos arteriales; en los miocitos cardiacos, a los efectos inotrópicos negativos. Todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} ejercen estas dos acciones principales, pero la relación difiere según la clase, al igual que la presencia de efectos cronotrópicos y dromotrópicos.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El trabajo en la década de 1960 de Fleckenstein y colaboradores llevó a la concepción de que las drogas pueden alterar la contracción del músculo liso y cardiaco al bloquear la entrada de Ca^{2+} en los miocitos (Fleckenstein *et al.*, 1969). Godfraind y colaboradores demostraron que el efecto de los análogos de difenilpiperazina para evitar la contracción del músculo liso vascular inducida por agonistas podría superarse elevando la concentración de Ca^{2+} en el medio extracelular (Godfraind *et al.*, 1986). Hass y Hartfelder informaron en 1962 que el verapamilo, un vasodilatador coronario, poseía efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos que no se observaban con otros agentes vasodilatadores, como el GTN. En 1967, Fleckenstein sugirió que el efecto inotrópico negativo era el resultado de la inhibición del acoplamiento excitación-contracción y que el mecanismo involucrado reducía el movimiento de Ca^{2+} en los miocitos cardiacos. El verapamilo fue el primer bloqueador de los canales de Ca^{2+} clínicamente disponible; es un congénere de la papaverina. En la actualidad se dispone de muchos otros bloqueadores de entrada de Ca^{2+} con una amplia gama de estructuras.

Química

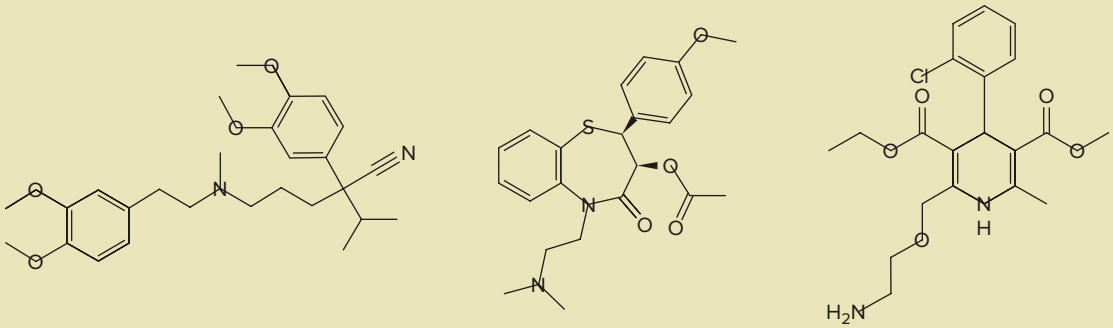
Los múltiples bloqueadores de los canales de Ca^{2+} que están aprobados para uso clínico en Estados Unidos tienen diversas estructuras químicas. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} utilizados clínicamente incluyen la fenilalquilamina verapamilo; el diltiazem, una benzotiazepina; e innumerables dihidropiridinas que incluyen amlodipino, clevidipina, felodipino, isradipino, lercanidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino y nisoldipino. Las estructuras y las especificidades relativas de los medicamentos representativos se muestran en la tabla 27-2. Aunque estos fármacos se agrupan comúnmente como "bloqueadores de los canales de calcio", existen diferencias fundamentales entre el verapamilo, el diltiazem y las dihidropiridinas con respecto a la farmacodinámica, las interacciones medicamentosas y los efectos tóxicos.

Mecanismos de acción

Una mayor concentración de Ca^{2+} citosólico causa una contracción aumentada en las células musculares tanto cardiacas como lisas vasculares. En los miocitos cardiacos, la entrada de Ca^{2+} extracelular provoca una mayor liberación de Ca^{2+} desde las reservas intracelulares (liberación de Ca^{2+} inducida por Ca^{2+}) y de ese modo inicia la contracción muscular. En las células del músculo liso, la entrada de Ca^{2+} desempeña un papel do-

TABLA 27-2 Efectos CV comparativos de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} [a]

CLASE DE MEDICAMENTO: EJEMPLO	VASODILATACIÓN	↓ CONTRACTILIDAD CARDIACA	↓ AUTOMATISMO (NODO SA)	↓ CONDUCCIÓN (NODO AV)
***Fenilalquilamina*:** verapamilo	4	4	5	5
***Benzotiazepina*:** ailtiazem	3	2	5	4
***Dihidropiridina*:[b]** amlodipino	5	1	1	0



[a] Los efectos relativos se cuantifican desde *sin efecto* (0) hasta *notable* (5).
[b] Véase texto para las características individuales de las numerosas dihidropiridinas.

minante, pero la liberación de Ca^{2+} desde los sitios de almacenamiento intracelular también contribuye a la contracción del músculo liso vascular, particularmente en algunos lechos vasculares. En contraste con el músculo cardiaco, los músculos lisos por lo general se contraen tónicamente. Las concentraciones de Ca^{2+} citosólico pueden aumentar mediante diversos estímulos contráctiles en las células del músculo liso vascular. Muchas hormonas y autacoides aumentan la entrada de Ca^{2+} a través de los llamados canales operados por receptores, mientras que los aumentos en las concentraciones externas de K^+ y los estímulos eléctricos despolarizantes incrementan la entrada de Ca^{2+} a través de canales controlados por el voltaje u "operados por potencial". Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} producen sus efectos uniéndose a la subunidad α_1 de los canales de Ca^{2+} regulados por el voltaje de tipo L y reduciendo el flujo de Ca^{2+} a través del canal. Los efectos vasculares y cardiacos de algunos de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} se resumen en la siguiente sección y en la tabla 27-2.

Los canales activados por voltaje contienen dominios de secuencias homólogas que están dispuestas en tándem dentro de una única subunidad grande. Además de la principal subunidad formadora de canales (denominada α_1), los canales de Ca^{2+} contienen varias otras subunidades asociadas (denominadas α_2, β, γ y δ) (Schwartz, 1992). Los canales de Ca^{2+} regulados por el voltaje se han dividido en, al menos, tres subtipos en función de sus conductancias y sensibilidades al voltaje (Schwartz, 1992; Tsien *et al.*, 1988). Los canales mejor caracterizados hasta la fecha son los subtipos L, N y T. Sólo el canal de tipo L es sensible a las dihidropiridinas bloqueadoras de los canales de Ca^{2+}. Todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} aprobados se unen a la subunidad α_1 del canal de Ca^{2+} de tipo L, que es la unidad principal de formación de poros del canal. Esta subunidad, de aproximadamente 250 000 Da, se asocia con una subunidad $\alpha_2\delta$ unida por puentes disulfuro, de aproximadamente 140 000 Da, y una subunidad β intracelular más pequeña. Las subunidades α_1 comparten una topología común de cuatro dominios homólogos, cada uno de los cuales está compuesto por seis segmentos putativos transmembrana (S1-S6). Las subunidades α_2, δ y β modulan la subunidad α_1 (consúltese la figura 14-2). El bloqueador de canales de Ca^{2+} fenilalquilamínico verapamilo se une al segmento 6 transmembrana del dominio IV (IVS6), el bloqueador de canales de Ca^{2+} benzotiacepínico diltiazem se une al puente citoplasmático entre el dominio III (IIIS) y el dominio IV (IVS) y los bloqueadores dihidropiridínicos del canal de Ca^{2+} (nifedipino y varios otros) se unen a segmentos transmembrana de ambos dominios III y IV. Estos tres sitios receptores separados están vinculados de forma alostérica.

Acciones farmacológicas

Tejido vascular. La despolarización de las células musculares lisas vasculares depende principalmente de la entrada de Ca^{2+}. Al menos tres mecanismos distintos pueden ser responsables de la contracción de las células del músculo liso vascular. En primer lugar, los canales de Ca^{2+} sensibles a voltaje se abren en respuesta a la despolarización de la membrana, y el Ca^{2+} extracelular desciende por su gradiente electroquímico hacia la célula. Después del cierre de los canales de Ca^{2+}, se requiere un periodo finito antes de que los canales puedan abrir nuevamente en respuesta a un estímulo. En segundo lugar, las contracciones inducidas por agonistas que aparecen sin despolarización de la membrana son consecuencia de la estimulación de la vía G_q-PLC-IP_3, lo que resulta en la liberación de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico (capítulo 3). El vaciado de las reservas de Ca^{2+} intracelular puede desencadenar una mayor entrada de Ca^{2+} extracelular (entrada del Ca^{2+} operada por reserva), pero su relevancia en el músculo liso no está resuelta. En tercer lugar, los canales de Ca^{2+} operados por el receptor permiten la entrada de Ca^{2+} extracelular en reacción a la ocupación del receptor. Un aumento en el Ca^{2+} citosólico produce una unión elevada del Ca^{2+} a la calmodulina. El complejo Ca^{2+}-calmodulina, a su vez, activa la cinasa de cadena ligera de miosina, con la fosforilación resultante de la cadena ligera de miosina. Tal fosforilación promueve la interacción entre la actina y la miosina y conduce a la contracción sostenida del músculo liso. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} inhiben los canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje en el músculo liso vascular y disminuyen la entrada de Ca^{2+}. Todos los antagonistas del canal de Ca^{2+} relajan el músculo liso arterial y con ello disminuyen la resistencia arterial, la presión arterial y la poscarga cardiaca. Aunque en forma experimental las venas de gran conductancia del cerdo parecen igualmente o incluso más sensibles a los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} que las arterias (Magnon *et al.*, 1995), los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} no afectan en modo significativo la precarga cardiaca cuando se administran en dosis normales en los pacientes. Esto sugiere que las venas de capacitancia que determinan el retorno venoso al corazón son resistentes al efecto relajante de los antagonistas del canal de Ca^{2+}.

Células cardiacas. Los mecanismos que intervienen en el acoplamiento de excitación-contracción en los miocitos cardiacos del miocardio funcional difieren de los que participan en el músculo liso vascular en que los aumentos en el Ca^{2+} intracelular son rápidos y transitorios (capítulo 28). Se inician por un influjo de Na^+ rápido y corto (<5 ms) a través de canales de Na^+ regulados por el voltaje que provocan la despolarización de la membrana y la apertura de los canales de Ca^{2+} de tipo L. La repolarización de las corrientes de K^+ termina el potencial de acción cardiaco y la entrada de Ca^{2+}. Dentro del miocito cardiaco, el Ca^{2+} se une a la troponina C, aliviando el efecto inhibidor del complejo de troponina en el aparato contráctil y permitiendo la interacción de la actina y la miosina, lo que lleva a la contracción. Al inhibir la afluencia de Ca^{2+}, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} reducen el tamaño del pico de la corriente transitoria de Ca^{2+} y, por tanto, producen un efecto inotrópico negativo. Aunque esto es cierto para todas las clases de bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, el mayor grado de vasodilatación periférica que se observa con las dihidropiridinas se acompaña por un aumento del tono simpático mediado por el reflejo barorreceptor, suficiente para superar el efecto inotrópico negativo.

En los nodos SA y AV, la despolarización depende en gran medida del movimiento del Ca^{2+} a través del canal lento. El efecto de un bloqueador de los canales de Ca^{2+} en la conducción AV y en la frecuencia del marcapasos del nodo sinusal depende de que el agente retrase o no la recuperación del canal lento (Schwartz, 1992). Aunque el nifedipino reduce la corriente interna lenta de una manera dependiente de la dosis, no afecta la velocidad de recuperación del canal lento de Ca^{2+}. Si bien el nifedipino tiene claros efectos cronotrópicos negativos en las preparaciones aisladas (concentraciones aproximadamente cinco veces mayores que las necesarias para la inotropía negativa), en dosis utilizadas clínicamente no afecta de manera directa el marcapasos o la conducción a través del nodo AV. Por lo contrario, estimula el corazón indirectamente al provocar activación simpática refleja en respuesta a una disminución de la presión sanguínea (figura 27-2).

En contraste, el verapamilo no sólo reduce la magnitud de la corriente de Ca^{2+} a través del canal lento, sino que también disminuye la velocidad de recuperación del canal. Además, el bloqueo del canal causado por el verapamilo (y en menor medida por el diltiazem) aumenta a medida que se incrementa la frecuencia de la estimulación, un fenómeno conocido como *dependencia de la frecuencia* o *dependencia del uso*. El verapamilo y el diltiazem reducen la velocidad del marcapasos del nodo sinusal y disminuyen la conducción AV con las dosis utilizadas clínicamente; este último efecto es la base de su uso en el tratamiento de las taquiarritmias supraventriculares (capítulo 30). El verapamilo también inhibe la corriente de entrada de Na^+ rápida y la de K^+ repolarizante (I_{Kr}). La contribución de estas acciones al perfil clínico no está clara, pero tenga en cuenta que el verapamilo, a pesar del efecto sobre I_{Kr}, no se ha asociado con las arritmias *torsades des pointes* como otros bloqueadores de I_{Kr}.

Efectos cardiovasculares integrados de diferentes antagonistas de los canales de Ca^{2+}. Los perfiles hemodinámicos de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} aprobados para uso clínico difieren y dependen principalmente de la relación entre los efectos vasodilatadores y los efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos en el corazón (figura 27-2). Las dihidropiridinas dilatan los vasos sanguíneos en concentraciones varias veces menores que las requeridas para disminuir la fuerza del miocardio; la proporción es cercana a uno para diltiazem y verapamilo. Los valores de selectividad publicados difieren ampliamente, en dependencia del tipo de vaso sanguíneo y el modo de precontracción utilizado para la comparación (tabla 27-2 y figura 27-3). Las diferencias entre las dihidropiridinas relativamente vasoselectivas los mucho menos selectivos diltiazem y verapamilo tienen consecuencias importantes, porque la disminución de la presión arterial provoca activación simpática refleja, lo que resulta en la estimulación de la frecuencia cardiaca, la velocidad de conducción AV y la fuerza del miocardio, todo lo contrario del efecto directo de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. Mientras que los efectos directos e indirectos normalmente se equilibran entre sí en el caso del verapamilo y el diltiazem, la estimulación simpática a menudo prevalece en las dihidropiridinas, lo que provoca un aumento en la frecuencia cardiaca y la contractilidad. Sin embargo, los efectos depresores cardiacos de las dihidropiridinas pueden desenmascararse en presencia de betabloqueadores y en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Las dihidropiridinas en uso clínico (amlodipino, clevidipina, felodipino, isradipino, lercanidipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino y nisoldipina) comparten la mayoría de las propiedades farmacodinámicas. Las diferencias con respecto a la selectividad vascular o la selectividad subvascular se han abordado con intensidad en el pasado, pero las afirmaciones de factores de vasoselectividad grandes se basaron en comparaciones indirectas (Godfraind *et al.*, 1992). En general, la relevancia clínica de las razones de la vasoselectividad parece cuestionable; las diferencias reales probablemente no sean importantes (figura 27-3). En cualquier caso, los medicamentos ejercen su efecto antianginoso princi-

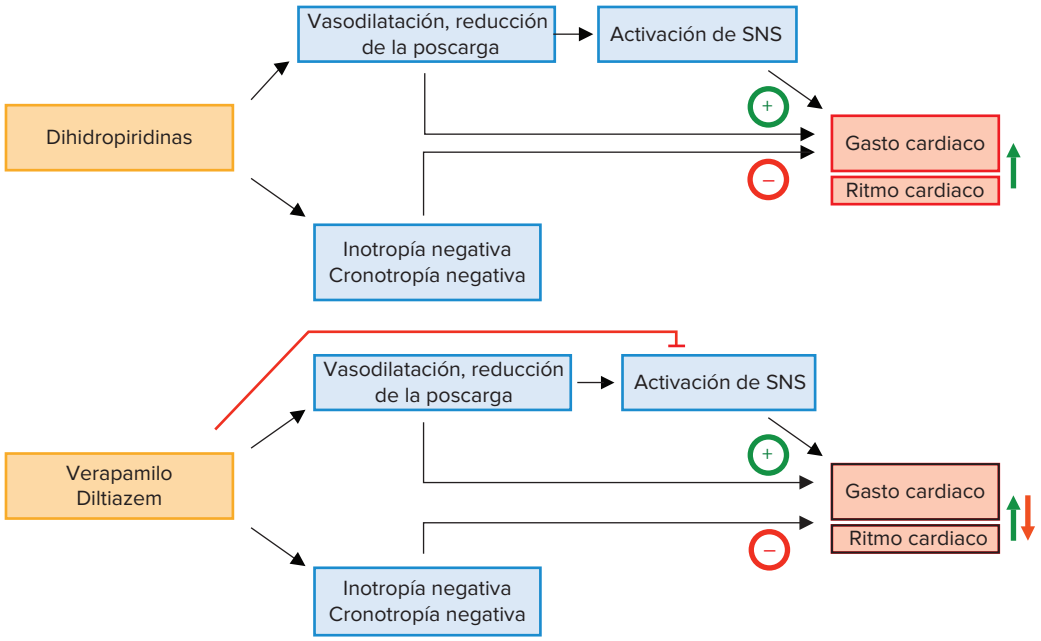


Figura 27-2 *Comparación de las acciones integradas de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}.* Debido a las diferentes potencias y eficacias en varios sitios de acción dentro del sistema cardiovascular, las dihidropiridinas producen efectos integrados que no son idénticos a los del verapamilo y el diltiazem. El verapamilo puede tener efectos inhibitorios directos sobre el SNS. El grosor de la flecha indica la fuerza relativa del efecto.

palmente por la vasodilatación arterial periférica y la reducción de la poscarga y no por la dilatación de las arterias coronarias (excepto en la angina variante).

El verapamilo, como las dihidropiridinas, tiene poco efecto sobre el retorno venoso y la precarga, pero tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos negativos más directos que las dihidropiridinas en dosis que producen dilatación arteriolar y reducción de la poscarga (figura 27-2). Por tanto, las consecuencias de un aumento reflejo en el tono adrenérgico generalmente se compensan con los efectos cardiodepresores directos del medicamento. En pacientes sin insuficiencia cardiaca, la administración oral de verapamilo reduce la resistencia vascular periférica y la presión arterial con cambios mínimos en la frecuencia cardiaca. El rendimiento ventricular no se ve afectado y, de hecho, puede mejorar, especialmente si la isquemia limita el rendimiento. Por el contrario, en pacientes con insuficiencia cardiaca, el verapamilo intravenoso puede causar una marcada disminución de la contractilidad y de la función ventricular izquierda. El efecto antianginoso del verapamilo, como el de todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, se debe principalmente a una reducción en la demanda de O_2 del miocardio. El efecto dromotrópico negativo no tiene relevancia para la mejoría del ejercicio, pero puede causar bloqueo AV de segundo grado, particularmente cuando se administra en combinación con betabloqueadores (contraindicado). Los efectos del diltiazem se encuentran entre los de las dihidropiridinas y el verapamilo.

Los efectos de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} sobre la relajación ventricular diastólica (el estado lusitrópico del ventrículo) son complejos. El nifedipino, el diltiazem y el verapamilo alteraron los parámetros de relajación ventricular en perros, especialmente cuando se administraron en las arterias coronarias (Walsh y O'Rourke, 1985). Sin embargo, la estimulación refleja del tono simpático acelera la relajación, que puede superar un efecto lusitrópico negativo directo. Del mismo modo, una reducción en la poscarga mejorará el estado lusitrópico. Además, si se mejora la isquemia, se reducirá el efecto lusitrópico negativo. La suma total de estos efectos en cualquier paciente dado no puede determinarse *a priori*.

ADME e interacciones con otros medicamentos. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} exhiben diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética (figura 27-4). El nifedipino de liberación inmediata se absorbe rápidamente después de la ingestión oral y sólo produce una breve eleva-

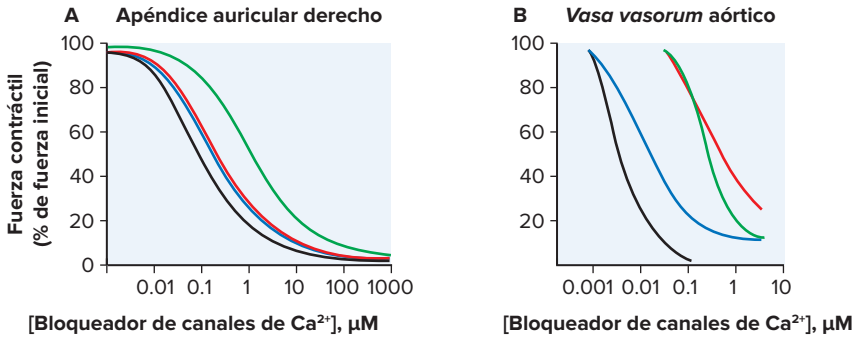


Figura 27-3 *Potencia de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} en diferentes sitios.* Se evaluaron los efectos sobre la fuerza contráctil de los apéndices de la aurícula derecha humana (**A**) y las arterias humanas de los *vasa vasorum* aórticos precontraídos mediante altas concentraciones de K^+ (**B**). El felodipino (negro), el nifedipino (azul), el amlodipino (verde) son más potentes en el músculo vascular, inhibiendo la contracción del músculo auricular a concentraciones aproximadamente 10 veces mayores que las necesarias para reducir la contracción en el tejido vascular. El verapamilo (rojo) inhibe el desarrollo de la fuerza muscular auricular a un 20% de la concentración requerida para reducir la contracción en el tejido vascular. Las selectividades vasculares de los diversos bloqueadores de los canales de Ca^{2+} (EC_{50} en el apéndice auricular/EC_{50} en *vasa vasorum*) son las siguientes: felodipino, 12; nifedipino, 7; amlodipino, 5; verapamilo, 0.2. (La figura está basada en datos de Angus *et al.*, 2000).

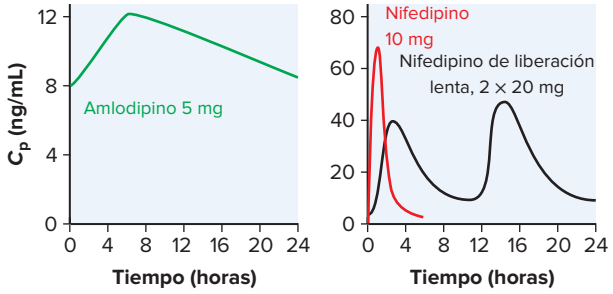


Figura 27-4 *Reducción de las fluctuaciones diarias en los valores de C_p de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+}.* Los gráficos muestran niveles plasmáticos (valores C_p) de amlodipino (izquierda) y de nifedipino (derecha) en preparaciones de liberación inmediata (rojo) y de liberación lenta (negro); las dosis se administraron en tiempo cero. Se evaluaron los niveles plasmáticos de las preparaciones de liberación lenta de amlodipino y nifedipino después de la aplicación repetida; por tanto, los valores de C_p no comienzan en cero. Obsérvense las diferencias mucho más pequeñas entre las concentraciones plasmáticas mínimas y máximas en el caso del amlodipino, en comparación con el pulso rápido y breve en la concentración plasmática de nifedipino de liberación inmediata y las fluctuaciones relativamente grandes, incluso, con la forma de liberación lenta de nifedipino. La $t_{1/2}$ de amlodipino en plasma es de aproximadamente 39 h; la de nifedipino es de aproximadamente 1.8 h. Una gran fluctuación en la C_p puede provocar efectos adversos en el valor máximo y falta de eficacia en el valor mínimo (consúltese la figura 2-9A). (Para datos originales, véase Bainbridge *et al.*, 1993; Debbas *et al.*, 1986; y Van Harten *et al.*, 1987).

ción del nivel del fármaco en sangre ($t_{1/2}$ ~1.8 h) que está asociada con una disminución abrupta de la presión arterial, la activación refleja del sistema nervioso simpático y taquicardia. Esto puede causar un enrojecimiento típico y puede aumentar el riesgo de angina de pecho al disminuir repentinamente la presión de perfusión coronaria concomitante con la taquicardia. Las preparaciones de liberación prolongada de nifedipino reducen de alguna manera las fluctuaciones de la concentración plasmática. En contraste, el amlodipino tiene una absorción lenta y un efecto prolongado. Con un $t_{1/2}$ de 35-50 h en plasma, los niveles plasmáticos y el efecto aumentan a lo largo de los 7 a 10 días de administración diaria de una dosis constante, lo que resulta en una C_p con valores máximos y mínimos modestos. Tal perfil permite que el cuerpo se adapte y se asocia con menos taquicardia refleja. El felodipino, la nitrendipina, el lercanidipino y el isradipino tienen perfiles similares para el tratamiento crónico (tabla 27-2). La clevidipina está disponible para administración intravenosa y tiene un inicio y un final de acción muy rápidos ($t_{1/2}$ ~2 min). Se metaboliza por las esterasas en la sangre. Puede ser útil para controlar la presión arterial en la hipertensión grave o perioperatoria como una alternativa al GTN, al nitroprusiato de sodio o al nicardipino.

La biodisponibilidad de todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} se reduce, en algunos casos marcadamente, por el metabolismo de primer paso de las enzimas CYP3A4 en el epitelio intestinal y el hígado. Esto tiene dos consecuencias:

- La biodisponibilidad de estos medicamentos puede verse incrementada por inhibidores potentes de CYP3A4, como los antibióticos macrólidos e imidazólicos, los agentes antirretrovirales y el jugo de toronja (véase capítulo 6). Los inductores de CYP3A4 como la rifampicina, la carbamazepina y el *hypericum* (hierba de San Juan), reducen la biodisponibilidad.
- Algunos bloqueadores de los canales de Ca^{2+} (particularmente el verapamilo) son fuertes inhibidores de CYP3A4 y causan interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con otros sustratos de CYP3A4, como la simvastatina y la atorvastatina.

Además, el verapamilo es un inhibidor relativamente eficiente de la proteína ABC de transporte intestinal y renal Pgp (también llamada MDR1 y ABCB1, véase capítulo 5) y puede aumentar los niveles plasmáticos de digoxina, ciclosporina y loperamida, y otros agentes que se exportan por la Pgp. Este alto potencial del verapamilo para las interacciones entre los medicamentos es una clara desventaja y una de las razones de la disminución de su uso. En pacientes con cirrosis hepática, la biodisponibilidad y vida media de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} puede aumentar y por consiguiente la dosificación debe disminuirse. La semivida de estos agentes también puede ser más prolongada en pacientes mayores.

Toxicidad y respuestas adversas. El perfil de reacciones adversas a los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} varía entre los medicamentos de esta clase. Las cápsulas de nifedipino de liberación inmediata a menudo causan dolor de cabeza, enrojecimiento, mareos y, en realidad, pueden empeorar la isquemia del miocardio. El mareo y el enrojecimiento constituyen un problema mucho menor con las presentaciones de liberación sostenida y con las dihidropiridinas que tienen una $t_{1/2}$ larga y que proporcionan concentraciones del fármaco en plasma más constantes. En algunos pacientes que toman bloqueadores de los canales de Ca^{2+} puede aparecer edema periférico, pero no es resultado de la retención generalizada de líquidos; lo más probable es que sea consecuencia del aumento de la presión hidrostática en las extremidades inferiores debido a la dilatación precapilar y la constricción poscapilar refleja (Epstein y Roberts, 2009). Otros efectos adversos de estos medicamentos se deben a acciones en el músculo liso extravascular. Por ejemplo, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} pueden causar o agravar el reflujo gastroesofágico. El estreñimiento es un efecto secundario común del verapamilo, pero ocurre con menos frecuencia con otros bloqueadores de los canales de Ca^{2+}. La retención urinaria es un efecto adverso poco usual. Los efectos adversos poco frecuentes incluyen erupción cutánea y elevaciones de las enzimas hepáticas.

Aunque se ha informado bradicardia, asistolia transitoria y exacerbación de la insuficiencia cardiaca con el verapamilo, estas respuestas generalmente se han producido después de la administración intravenosa del verapamilo en pacientes con enfermedad del nodo SA, alteraciones de la conducción del nodo AV o en presencia de betabloqueo. El uso de verapamilo intravenoso con un betabloqueador intravenoso está contraindicado debido a la mayor propensión al bloqueo AV o la depresión grave de la función ventricular. Los pacientes con disfunción ventricular, alteraciones de la conducción del nodo SA o AV y presión arterial sistólica por debajo de 90 mm Hg no deben tratarse con verapamilo o diltiazem, particularmente por vía intravenosa. El verapamilo también puede exacerbar las alteraciones de la conducción del nodo AV observadas con digoxina, tanto por razones farmacodinámicas como farmacocinéticas (inhibición de Pgp; véase discusión previa). Cuando se usa con quinidina, el verapamilo puede causar hipotensión excesiva, de nuevo debido a razones farmacodinámicas y farmacocinéticas (la quinidina es sustrato de CYP3A4 e inhibidor de Pgp).

Usos terapéuticos

Angina variante. La angina variante es consecuencia de la disminución del flujo de sangre (a su vez producto de la vasoconstricción localizada transitoria) y no del aumento de la demanda de O_2. Deben excluirse las causas inducidas por fármacos (p. ej., cocaína, anfetaminas, sumatriptán y fármacos antimigrañosos relacionados). Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} son efectivos en aproximadamente 90% de los pacientes (Montalescot *et al.*, 2013). Estos agentes se consideran tratamiento de primera línea y se pueden combinar con los nitrovasodilatadores (Amsterdam *et al.*, 2014).

Angina de esfuerzo. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} también son efectivos en el tratamiento de la angina de esfuerzo o inducida por el ejercicio. Numerosos estudios doble ciego controlados con placebo han demostrado que estos medicamentos disminuyen el número de ataques anginosos y atenúan la depresión del segmento ST inducida por el ejercicio, pero faltan pruebas de la eficacia en la prolongación de la vida. Por ello, se consideran los fármacos de elección si los betabloqueadores no alcanzan un beneficio sintomático suficiente o no son tolerados (Montalescot *et al.*, 2013).

Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} reducen el *producto doble*, la frecuencia cardiaca × la presión arterial sistólica, un índice aproximado de la demanda de O_2 del miocardio. Debido a que estos agentes reducen el nivel del producto doble, con una carga de trabajo externa dada, y porque el valor del producto doble en el ejercicio máximo no se altera, el efecto beneficioso de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} probablemente provenga de una disminución en la demanda de O_2, en lugar de un aumento en el flujo coronario.

La terapia concurrente de una dihidropiridina con un betabloqueador ha demostrado ser más efectiva que cualquiera de los agentes administrados solos en la angina de esfuerzo, presumiblemente porque el betabloqueador suprime la taquicardia refleja. Esta terapia farmacológica concurrente es particularmente atractiva, porque las dihidropiridinas no retrasan la conducción AV y no intensifican los efectos dromotrópicos negativos asociados con el bloqueo del receptor beta. En contraste, la administración conjunta de verapamilo o de diltiazem con un betabloqueador está contraindicada por la posibilidad de bloqueo AV, bradicardia grave y disminución de la función ventricular izquierda.

Angina inestable (síndrome coronario agudo). En el pasado, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} se administraban rutinariamente en pacientes que presentaban angina inestable y ACS sin elevación persistente de ST. Los informes sobre tendencias de daño con nifedipino de liberación inmediata o con infusión de nifedipino en ausencia de betabloqueadores

han llevado a la recomendación de no utilizar dihidropiridinas sin la terapia concurrente con los betabloqueadores. El verapamilo y el diltiazem se recomiendan sólo para pacientes que continúan mostrando signos de isquemia, no toleran los betabloqueadores, no tienen una disfunción ventricular izquierda clínicamente significativa y no muestran signos de alteración de la conducción AV (Amsterdam *et al.*, 2014).

Otros usos. El uso del verapamilo y el diltiazem (pero no de dihidropiridinas) como agentes antiarrítmicos en las taquiarritmias supraventriculares se analiza en el capítulo 30; su uso para el tratamiento de la hipertensión se discute en el capítulo 28. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} están contraindicados en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida, pero el amlodipino y el felodipino no empeoran el pronóstico y, entonces, pueden administrarse si están indicados por otros motivos (capítulo 29). El verapamilo mejora la obstrucción del flujo de salida del ventrículo izquierdo y sus síntomas en pacientes con HCM. El diltiazem ha mostrado resultados iniciales prometedores en un estudio clínico de portadores de mutaciones de HCM asintomáticos (Ho *et al.*, 2015). El verapamilo también se ha utilizado en la profilaxis de los dolores de cabeza por migraña, pero se considera un fármaco de segunda elección. El nimodipino ha sido aprobado para su uso en pacientes con déficits neurológicos secundarios al vasoespasmo cerebral después de la ruptura de un aneurisma intracraneal congénito, pero la evidencia clínica de una mayor efectividad que el verapamilo o el magnesio es escasa. El nifedipino, el diltiazem, el amlodipino y el felodipino al parecer alivian los síntomas de la enfermedad de Raynaud. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} causan relajación del miometrio *in vitro* y pueden ser efectivos para reducir las contracciones uterinas pretérmino en el trabajo de parto prematuro (cap. 44).

Betabloqueadores

Los betabloqueadores son la única clase de fármaco eficaz para reducir la gravedad y frecuencia de los ataques de angina de esfuerzo y para mejorar la supervivencia en pacientes que han tenido un infarto de miocardio. Por consiguiente, se recomiendan como tratamiento de primera línea para pacientes con CAD estable (Montalescot *et al.*, 2013) y angina inestable/ACS (Hamm *et al.*, 2011). Los metaanálisis recientes plantearon dudas sobre los efectos reductores de la mortalidad de los betabloqueadores en la era de la reperfusión del MI (Bangalore *et al.*, 2014); sin embargo, algunos de los resultados, como la frecuencia levemente aumentada de insuficiencia cardiaca en pacientes que recibieron betabloqueadores, contradecían numerosos ensayos prospectivos bien controlados (véase capítulo 29) y planteaban dudas sobre la validez del análisis. Por tanto, el problema no se ha resuelto definitivamente. Los betabloqueadores no son útiles para la angina vasoespástica y, si se usan de forma aislada, pueden empeorar esa afección. Los betabloqueadores parecen igualmente efectivos en el tratamiento de la angina de esfuerzo (Fihn *et al.*, 2012; Montalescot *et al.*, 2013), pero los agentes de acción muy breve o las presentaciones farmacológicas que producen grandes fluctuaciones de las concentraciones plasmáticas (p. ej., metoprolol no formulado o preparado sin excipientes), deben evitarse para el tratamiento de CAD crónica.

La efectividad de los betabloqueadores en el tratamiento de la angina de esfuerzo se debe principalmente a una caída en el consumo de O_2 del miocardio en reposo y durante el esfuerzo. La disminución en el consumo de O_2 del miocardio se debe a un efecto cronotrópico negativo (particularmente durante el ejercicio), un efecto inotrópico negativo y una reducción de la presión arterial (particularmente la presión sistólica) durante el ejercicio. Una disminución en la frecuencia cardiaca prolonga el tiempo de perfusión miocárdica durante la diástole. Además, existe evidencia de que los betabloqueadores pueden aumentar el flujo sanguíneo hacia las regiones isquémicas al aumentar la resistencia colateral y evitar que la sangre se desvíe del miocardio isquémico durante la vasodilatación coronaria máxima (Billinger *et al.*, 2001), "robo inverso o fenómeno de Robin Hood"(véase discusión anterior).

No todas las acciones de los betabloqueadores son beneficiosas en todos los pacientes. La disminución de la frecuencia cardiaca y la contractilidad causan aumentos en el periodo de eyección sistólica y en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; estas alteraciones tienden a aumentar el consumo de O_2. Sin embargo, el efecto neto del bloqueo del receptor β por lo común es disminuir el consumo de O_2 por el miocardio, en particular durante el ejercicio. Sin embargo, en personas con reserva cardiaca limitada que dependen en forma insustituible de la estimulación adrenérgica, el bloqueo del receptor β puede provocar una disminución enorme de la función ventricular izquierda. A pesar de esto, varios betabloqueadores reducen de forma demostrable la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, y los betabloqueadores se han convertido en la terapia estándar para muchos de estos pacientes (véanse los capítulos 12 y 29).

Numerosos betabloqueadores están aprobados para uso clínico. Los compuestos estándar para el tratamiento de la angina son β_1 selectivos y sin actividad simpaticomimética intrínseca (p. ej., atenolol, bisoprolol o metoprolol). El capítulo 12 presenta su farmacología en detalle.

Agentes antiplaquetarios, antiintegrina y antitrombóticos

Los agentes antiplaquetarios representan la piedra angular de la terapia para ACS (Amsterdam *et al.*, 2014; Roffi *et al.*, 2015) y se analizan sistemáticamente en el capítulo 32. Interfieren con dos vías de señalización (TxA_2 y ADP) que promueven la agregación plaquetaria de manera cooperativa en una forma autocrina y paracrina, o con una vía común principal de agregación plaquetaria, el receptor de fibrinógeno GpIIb/IIIa. La aspirina inhibe la agregación plaquetaria inactivando irreversiblemente la COX-1 sintetizadora de tromboxano en las plaquetas, reduciendo así la producción de TxA_2. La aspirina, administrada en dosis de 160-325 mg al inicio del tratamiento de ACS, mejora la supervivencia (Yeghiazarians *et al.*, 2000). Las tienopiridinas son antagonistas del receptor ADP (receptor $P2Y_{12}$) que bloquean el efecto proagregante del ADP, el cual es almacenado en vesículas dentro de las plaquetas y se libera cuando éstas se adhieren a estructuras protrombóticas. El sinergismo proagregante de TxA_2 y ADP en la agregación plaquetaria y la formación de trombos explica el efecto potenciador de la adición de una tienopiridina a la aspirina.

La adición de la tienopiridina clopidogrel al tratamiento con aspirina reduce la mortalidad en pacientes con ACS. Las tienopiridinas más recientes (prasugrel, ticagrelor, cangrelor) con propiedades farmacocinéticas favorables han sido aprobadas para el tratamiento de ACS. Las tres parecen ser superiores al clopidogrel en el tratamiento de pacientes con ACS; los factores contribuyentes probablemente incluyen un inicio de acción más rápido y una farmacocinética menos variable. El ticagrelor es un antagonista directo y reversible del receptor $P2Y_{12}$, mientras que clopidogrel y prasugrel son ambos profármacos. La activación hepática de prasugrel es más estable y más rápida que la del clopidogrel. El cangrelor es el primer antagonista del receptor $P2Y_{12}$ de aplicación intravenosa, que produce una inhibición muy rápida de la agregación plaquetaria. Las directrices recientes recomiendan el ticagrelor y el prasugrel como opciones principales en pacientes con ACS y el clopidogrel como alternativa en pacientes que no pueden recibir la primera opción o están bajo terapia de anticoagulación oral (p. ej., para la prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular). El lugar del cangrelor aún no está completamente definido (Roffi *et al.*, 2015).

El momento óptimo para el inicio del tratamiento plaquetario dual es controvertido y depende del curso clínico probable. Si un tratamiento conservador es posible y el paciente no tiene un mayor riesgo de hemorragia, debe administrarse aspirina y un anticoagulante parenteral (consúltese la discusión que sigue) tan pronto como sea posible, con la adición de un antagonista del receptor $P2Y_{12}$ tan pronto como el diagnóstico de NSTEMI haya sido hecho. En la actualidad, se recomienda la inhibición plaquetaria dual durante 1 año para todos los pacientes después de NSTEMI o STEMI y revascularización, independientemente del tipo de revascularización y del tipo de estent utilizado (Roffi *et al.*, 2015). Debido al irreversibles (aspirina, clopidogrel y prasugrel) o prolongados (ticagrelor) mecanismo de acción, el riesgo de hemorragia permanece incrementado durante largos periodos después de la retirada de estos fármacos. Por tanto, las cirugías no cardiacas importantes, que no sean de urgencia, deben posponerse hasta 5 días (ticagrelor, clopidogrel) o 7 días (prasugrel, aspirina) después de la ingestión de la última dosis.

Los agentes antiintegrina dirigidos contra la integrina plaquetaria GPIIb/IIIa (que incluyen abciximab, tirofibán y eptifibatida) son altamente efectivos bloqueando la vía del efector final de la agregación plaquetaria; sin embargo, estos agentes tienen un índice terapéutico pequeño y deben administrarse por vía parenteral. Los metaanálisis de estudios en pacientes con ACS mostraron que el uso de inhibidores de GpIIb/IIIa en adición a la heparina se asoció con una reducción de aproximadamente 10% en la mortalidad, pero con un aumento en el sangrado. Debido a que la mayoría de estos ensayos se realizaron antes del uso generalizado de las tienopiridinas más recientes y más efectivas, el prasugrel y el ticagrelor, el valor actual de los antagonistas de GpIIb/IIIa no está claro. Las guías los recomiendan en pacientes con prasugrel o ticagrelor sólo en situaciones de rescate (Roffi *et al.*, 2015).

La heparina, en su forma no fraccionada y la de bajo peso molecular (p. ej., enoxaparina), también reduce los síntomas y previene el infarto en la angina inestable (Yeghiazarians *et al.*, 2000). Fondaparinux, un pentasacárido heparinoide, inhibidor del factor Xa dependiente de antitrombina III, tiene el mejor perfil de eficacia y seguridad de todos los anticoagulantes y, por tanto, actualmente es la primera opción. Los inhibidores de la trombina, como la hirudina o la bivalirudina, inhiben direc-

tamente, incluso, la trombina unida al coágulo, no se ven afectados por los inhibidores circulantes y funcionan independientemente de la antitrombina III. La bivalirudina no proporciona ningún beneficio sobre la heparina en el ACS (Valgimigli *et al.*, 2015). Los agentes trombolíticos tales como rTPA no son beneficiosos en la angina inestable. Los nuevos anticoagulantes orales (inhibidores del factor IIa, dabigatrán, e inhibidores del factor Xa, rivaroxabán, apixabán y edoxabán) no tienen un lugar establecido en el tratamiento de la CAD.

Otros agentes antianginosos

Ranolazina

La ranolazina está aprobada por la FDA y la EMA como un agente de segunda línea para el tratamiento de la angina crónica. El fármaco se puede usar con una variedad de otros agentes, incluidos betabloqueadores, bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, ACEI, ARB y agentes terapéuticos, para disminuir los lípidos y reducir la agregación plaquetaria.

Mecanismo de acción. El mecanismo de la eficacia terapéutica de la ranolazina en la angina es incierto. Sus efectos antiisquémicos y antianginosos ocurren independientemente de las reducciones en la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea arterial o los cambios en el flujo sanguíneo coronario. La ranolazina inhibe varios flujos de iones cardiacos, incluidos I_{Kr} e I_{Na}. La inhibición preferencial de la I_{Na} tardía puede explicar sus efectos cardiacos (Hasenfuss y Maier, 2008). La I_{Na} tardía contribuye a las arritmias en pacientes con el raro síndrome de QT largo tipo 3 (capítulo 30) y aumenta la insuficiencia cardiaca y la isquemia. La reducción de I_{Na} tardía podría explicar, en parte, las concentraciones elevadas de Na^+ citosólico en los miocitos cardiacos en estas condiciones, lo que lleva a mayores concentraciones diastólicas de Ca^{2+}, sobrecarga de Ca^{2+}, arritmias y problemas de relajación diastólica. La inhibición de I_{Na} tardía por la ranolazina podría reducir la sobrecarga de $[Na^+]_i$ dependiente de Ca^{2+} y sus efectos perjudiciales sobre la hidrólisis de ATP del miocardio y la función cardiaca.

Se han propuesto otros mecanismos de acción. La ranolazina reduce la oxidación de los ácidos grasos cardiacos y estimula el metabolismo de la glucosa sin inhibir la carnitina palmitoil transferasa 1, y sobre esta base la ranolazina se clasificó inicialmente como un modulador metabólico (McCormack *et al.*, 1998). Sin embargo, el efecto es pequeño, ocurre a concentraciones de ranolazina más de cinco veces mayores que los efectos terapéuticos, y se puede evaluar en ausencia de oxidación de ácidos grasos (Belardinelli *et al.*, 2006). La ranolazina tiene una actividad de bloqueo del receptor β débil (Letienne *et al.*, 2001) que puede contribuir a su actividad antianginosa.

En un gran ensayo prospectivo de sujetos con revascularización incompleta después de la intervención coronaria percutánea, la terapia antiisquémica con ranolazina no mejoró el pronóstico de estos pacientes de alto riesgo (Weisz *et al.*, 2016). Los ensayos clínicos actualmente están probando la ranolazina en HCM y en la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada.

ADME y efectos adversos. La ranolazina, suministrada en tabletas de liberación prolongada, se administra, independientemente de las comidas, en dosis de 500-1 000 mg dos veces al día; las dosis más altas son mal toleradas. La biodisponibilidad oral del medicamento es aproximadamente de 75%; los inhibidores de Pgp (p. ej., digoxina, ciclosporina, véase capítulo 5) pueden aumentar la absorción de la ranolazina e incrementar la exposición tanto a la ranolazina como al medicamento competidor. La $t_{1/2}$ terminal de la ranolazina es de aproximadamente 7 h; con dosificación repetida, se alcanza una C_p en estado estacionario en 3 días. La ranolazina se metaboliza principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP2D6; el fármaco inalterado (5%) y los metabolitos se excretan en la orina. La ranolazina no debe usarse junto con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., antibióticos macrólidos e imidazólicos, inhibidores de la proteasa del HIV), y las dosis deben limitarse cuando se usan inhibidores moderados de CYP3A4 como verapamilo, diltiazem y eritromicina en combinación. Los inductores de CYP3A4 (p. ej., rifampina, carbamazepina e hipérico) pueden disminuir los niveles plasmáticos de la ranolazina, lo que requiere un ajuste de la dosis. La ranolazina puede afectar los niveles plasmáticos de otros sustratos de CYP3A4, incluyendo aumentar al doble los niveles de simvastatina y su metabolito activo, lo que lleva a ajustar la dosis; puede ser necesaria una reducción de la dosis para otros sustratos de CYP3A4 (p. ej., lovastatina), especialmente para aquellos con un intervalo terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, tacrolimús, sirolimús). La administración concomitante de la ranolazina puede aumentar la exposición a otros sustratos de CYP2D6, como los fármacos antidepresivos tricíclicos y los antipsicóticos.

Los efectos adversos más frecuentes son mareos, dolor de cabeza, náuseas y estreñimiento. Algunos efectos del sistema nervioso central (p. ej., mareos, visión borrosa y confusión) son una reminiscencia de los antiarrítmicos de clase I. Deben considerarse las prolongaciones QT, pero no se han informado arritmias *torsades des pointes* o eventos relacionados.

Ivabradina

La ivabradina está aprobada por la EMA para tratar la angina estable y la insuficiencia cardiaca en pacientes que no toleran los betabloqueadores o en los cuales estos no son suficientemente efectivos para reducir la frecuencia cardiaca, y está aprobada por la FDA sólo para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (capítulo 29). La ivabradina es un bloqueador selectivo de canales iónicos HCN activados por hiperpolarización que participan en la generación del automatismo en el nodo SA. Al reducir la corriente I_f del marcapasos a través de los canales de HCN, la dosis del compuesto reduce la frecuencia cardiaca de manera dependiente y, a diferencia de los betabloqueadores, no afecta la fuerza contráctil cardiaca. El efecto antianginoso se explica únicamente por la reducción de la frecuencia cardiaca y, por tanto, de la demanda de O_2 (figura 27-1).

Un efecto secundario típico, a menudo transitorio, son los fosfenos, luminosidad aumentada transitoria en áreas restringidas del campo visual, que se explican por los efectos en los canales retinales de HCN (3-5% de los casos). En un estudio reciente en pacientes con angina crónica y función ventricular izquierda normal, la adición de ivabradina a los betabloqueadores no confirió beneficio pero se asoció con una tendencia a acontecimientos clínicos cardiovasculares y un aumento en la bradicardia sintomática, fibrilación auricular y prolongación de QT (Fox *et al.*, 2014). Los datos generan dudas sobre la hipótesis de que la reducción de la frecuencia cardiaca *per se* está asociada con un mejor resultado cardiovascular y ha llevado a restricciones en el uso de la ivabradina (p. ej., contraindicación para la terapia concurrente con verapamilo o diltiazem).

Nicorandilo

El nicorandilo es un éster de nitrato de nicotinamida desarrollado como un agente antianginoso y actualmente está aprobado en muchos países asiáticos y europeos (pero no en Estados Unidos y Alemania) para el tratamiento de la angina de pecho estable. El nicorandilo no está disponible en Estados Unidos.

Mecanismo de acción y efectos farmacológicos. El nicorandilo tiene propiedades similares al nitrato (dependiente de cGMP) y actúa como un agonista en los canales de potasio sensible a ATP (K_{ATP}). Su acción vasodilatadora está potenciada por los inhibidores de PDE5 y sólo es parcialmente bloqueada por los inhibidores de los canales de K_{ATP}, como la glibenclamida, lo que sugiere que ambas propiedades participan en el efecto del nicorandilo. El nicorandilo dilata los lechos vasculares arterial y venoso, lo que lleva a una disminución en la carga y precarga del corazón. En ausencia de efectos directos sobre la fuerza contráctil de los ventrículos, la disminución de la poscarga provoca un aumento del gasto cardiaco. El último efecto es más fuerte que el observado después de la administración de los nitrovasodilatadores y está parcialmente explicado por la taquicardia (refleja). Por tanto, el perfil hemodinámico del nicorandilo se encuentra entre el de los nitrovasodilatadores y el de los bloqueadores dihidropiridínicos de los canales de Ca^{2+}. Se describe que su efecto antianginoso es estable, pero los primeros estudios informaron una clara disminución o pérdida del efecto antianginoso después de 2 semanas de tratamiento oral (Meany *et al.*, 1989; Rajaratnam *et al.*, 1999).

Los estudios experimentales y clínicos indicaron que el nicorandilo tiene efectos cardioprotectores (Matsubara *et al.*, 2000), imitando el precondicionamiento isquémico, un fenómeno que en los periodos cortos de la isquemia que preceden la interrupción prolongada de la perfusión (como en el MI) reducen la lesión miocárdica. Si bien los mecanismos exactos no se entienden completamente, se asume un papel central de los canales K_{ATP} mitocondriales (Ardehali y O'Rourke, 2005; Sato *et al.*, 2000). Los estudios retrospectivos indicaron un efecto de prolongación de la supervivencia del tratamiento crónico con nicorandilo en pacientes con CAD estable, pero faltan estudios prospectivos con suficiente poder estadístico.

ADME y efectos adversos. El nicorandilo se absorbe rápidamente después de la administración sublingual u oral y tiene una $t_{1/2}$ corta (1 h), lo cual no proporciona los niveles mínimos relevantes en el régimen habitual de dosificación de dos veces al día a 20 mg/dosis. Además del dolor de cabeza similar al provocado por el nitrato y la hipotensión (tenga en cuenta la contraindicación de los inhibidores concurrentes de PDE5), el nicorandilo se ha asociado con la aparición de ulceraciones. Éstas fueron descritas por primera vez en 1997 (Boulinguez *et al.*, 1997) como grandes y dolorosas aftas bucales y que aumentan en un 40-60% el riesgo de ulceraciones y perforaciones gastrointestinales (Lee *et al.*, 2015).

Trimetazidina

La trimetazidina se desarrolló como un agente antianginoso. Se cree que su efecto se debe a la inhibición de la cadena larga 3-cetoacil coenzima A

tiolasa, la enzima final en la vía de la betaoxidación del FFA. Esto conduce a un cambio parcial de oxidación de FFA a glucosa en el corazón, lo cual proporciona menos ATP, pero requiere menos O_2 y, por tanto, puede ser beneficioso en la isquemia (Ussher *et al.*, 2014). Numerosos estudios pequeños proporcionaron evidencia de la eficacia del compuesto para reducir la angina y aumentar la tolerancia al ejercicio, particularmente en pacientes con diabetes e insuficiencia cardiaca (p. ej., Tuunanen *et al.*, 2008). Como ocurre con el nicorandilo, faltan grandes estudios aleatorizados para definir el verdadero valor terapéutico de este compuesto.

La trimetazidina puede causar malestar gastrointestinal, náuseas y vómitos, y, en raras ocasiones, se ha asociado con trombocitopenia, agranulocitosis y disfunción hepática. Más importante aún, la trimetazidina puede aumentar el riesgo de trastornos del movimiento como la enfermedad de Parkinson, particularmente en pacientes mayores con función renal disminuida. Este grave efecto ha llevado a restricciones de uso por parte de la EMA y la recomendación de utilizar trimetazidina sólo como tratamiento de segunda línea de la angina estable en pacientes controlados inadecuadamente o intolerantes a los tratamientos antianginosos de primera línea. La trimetazidina no está disponible en Estados Unidos.

Estrategias terapéuticas

Enfermedad arterial coronaria estable

Directrices

Los grupos de trabajo del Colegio Americano de Cardiología (American College of Cardiology), la Asociación Estadounidense del Corazón (American Heart Association) (Fihn *et al.*, 2012) y la Sociedad Europea de Cardiología (European Society of Cardiology) (Montalescot *et al.*, 2013) han publicado guías que son útiles en la selección del tratamiento inicial apropiado para pacientes con angina de pecho crónica estable. Todos los pacientes con CAD deben recibir, al menos, un medicamento para el alivio de la angina, además de los nitrovasodilatadores de acción rápida y corta (GTN, ISDN) y, para la prevención de los eventos, aspirina y una estatina. Los ACEI deben considerarse en pacientes con CAD que tienen disfunción ventricular izquierda o diabetes (tabla 27-3).

La evidencia de diferencias clínicamente relevantes entre las tres clases principales de fármacos antianginosos no es convincente. Un metaanálisis sobre publicaciones que compararon dos o más terapias antianginosas concluyó que los betabloqueadores se asocian con un menor número de episodios de angina por semana y una tasa de retirada más baja debida a eventos adversos, que el nifedipino. Sin embargo, las diferencias no se extendieron a bloqueadores de los canales de Ca^{2+} distintos del nifedipino. Es de destacar que no se observaron diferencias significativas en el resultado entre los nitratos *de acción prolongada*, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} y los betabloqueadores. Sin embargo, las directrices recomiendan que los betabloqueadores se consideren tratamiento de primera línea para el alivio de la angina crónica; los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} con efectos reductores de la frecuencia cardiaca (diltiazem, verapamilo) son alternativos. Las dihidropiridinas deben considerarse en los pacientes que no toleran los betabloqueadores. En caso de angina persistente, se debe considerar una combinación de una dihidropiridina y un betabloqueador.

Tratamiento de segunda línea

Las preparaciones de nitrato/nitratos orgánicos de acción más prolongada (p. ej., GTN cutáneo) o la ranolazina y, en países no estadounidenses, la ivabradina, la trimetazidina y el nicorandilo se pueden considerar como terapia adjunta en pacientes cuya angina no se controla adecuadamente con medicamentos de primera línea. Los betabloqueadores pueden bloquear la taquicardia refleja mediada por barorreceptores y los efectos inotrópicos positivos que pueden ocurrir con los nitratos, mientras que los nitratos, al aumentar la capacitancia venosa, pueden atenuar el aumento en el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo asociado con el betabloqueo. La administración concurrente de nitratos también puede aliviar el aumento de la resistencia vascular coronaria asociada con el bloqueo de los receptores betaadrenérgicos. La ranolazina y la trimetazidina tienen un efecto directo sobre el miocardio y probablemente actúen con independencia de los efectos hemodinámicos. Por ende, pueden combinarse bien con todos los demás medicamentos antianginosos cuando esté permitido. La ivabradina es una posible alternativa a los betabloqueadores, pero se asocia con toxicidad cuando se agrega a los betabloqueadores, el verapamilo o el diltiazem (Fox *et al.*, 2014).

Bloqueadores de los canales de Ca^{2+} y nitratos. En la angina grave de esfuerzo o vasoespástica, la combinación de un nitrato y un bloqueador de los canales de Ca^{2+} puede proporcionar un alivio adicional sobre el que se obtiene con cualquier tipo de agente solo. Debido a que los nitratos reducen principalmente la precarga, en tanto que los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} reducen la poscarga, el efecto neto sobre la reducción de la demanda de O_2 debe ser aditivo; sin embargo, puede ocurrir una vasodilatación e hipotensión excesivas.

Síndromes coronarios agudos

El término *ACS* se refiere al dolor en el pecho con o sin MI (es decir, necrosis del miocardio). El último diagnóstico se basa esencialmente en la presencia o ausencia de aumentos en los niveles plasmáticos de troponina cardiaca (I o T). Con las pruebas cada vez más sensibles, el número de diagnósticos de MI ha aumentado, mientras que el de angina inestable (es decir, dolor de tórax sin necrosis) ha disminuido. El término *angina de pecho inestable* se usa para los síntomas de angina que se presentan por primera vez, cambian su patrón habitual, ocurren en reposo o son resistentes a los nitratos.

En la mayoría de las presentaciones clínicas del ACS, es común la alteración de la placa coronaria, que lleva a la agregación plaquetaria local y a la trombosis en la pared arterial, con la posterior oclusión parcial o total del vaso. Con menos frecuencia, el vasoespasmo en vasos coronarios mí-

TABLA 27-3 Manejo de pacientes con enfermedad arterial coronaria estable

NIVEL DE TRATAMIENTO	ALIVIO DE LA ANGINA	PREVENCIÓN DE EVENTOS
Todos los pacientes	Nitratos de acción corta como medicación de mantenimiento	Educación: manejo del estilo de vida, control de factores de riesgo
Tratamiento de primera línea	Betabloqueadores o diltiazem/verapamilo	Aspirina + estatinas, considere ACEI o ARB
	Dihidropiridina de acción prolongada si la frecuencia cardiaca es baja o hay problemas de intolerancia/contraindicaciones	
	Betabloqueadores + dihidropiridinas si persiste la angina	
	Para angina vasoespástica, considere dihidropiridinas o nitratos de acción prolongada; evite betabloqueadores	
Tratamiento de segunda línea (primera línea en algunos casos, de acuerdo con comorbilidades y tolerancia)	Agregue o cambie a ivabradina, nitratos de acción prolongada, nicorandilo, ranolazina[a] o trimetazidina[a]	Considere clopidogrel en casos de intolerancia a la aspirina
Terapia invasiva	Considere angiografía y estent o CABG	

[a] En pacientes con diabetes mellitus.
Fuente: Adaptado de *European Society for Cardiology Guidelines*; para más detalles, véase Montalescot *et al.*, **2013**.

nimamente ateroscleróticos puede explicar la angina inestable. Los principios fisiopatológicos que subyacen al tratamiento de la angina de esfuerzo —que están dirigidos a disminuir la *demanda* de O_2 del miocardio— tienen una eficacia limitada en el tratamiento de los ACS caracterizados por una insuficiencia en el *suministro* de O_2 (sangre) al miocardio. Las intervenciones más importantes son las siguientes:

- Agentes antiplaquetarios, que incluyen aspirina y tienopiridinas (p. ej., clopidogrel, prasugrel o ticagrelor).
- Agentes de antitrombina como heparina o fondaparinux.
- Terapias antiintegrinas que inhiben directamente la agregación plaquetaria mediada por las glucoproteínas GPIIb/IIIa.
- Angioplastia primaria con estent intracoronario desplegado percutáneamente o, si no es posible por razones logísticas, fibrinólisis con rTPA.
- Cirugía de revascularización coronaria para pacientes seleccionados.

Los betabloqueadores reducen el consumo de O_2 y las arritmias y se han asociado con una reducción moderada de la mortalidad en el ACS, pero deben evitarse en pacientes con función ventricular comprometida o disminución de la presión arterial (Roffi *et al.*, 2015). Los nitratos son útiles para reducir el vasoespasmo y para disminuir el consumo de O_2 del miocardio al atenuar el estrés de la pared ventricular. La administración intravenosa de nitroglicerina permite alcanzar altas concentraciones del fármaco rápidamente. Debido a que la nitroglicerina se degrada rápidamente, la dosis puede titularse de forma rápida y segura mediante administración intravenosa. Si el vasoespasmo coronario está presente, es probable que la nitroglicerina intravenosa sea efectiva, aunque puede requerirse la adición de un bloqueador de los canales de Ca^{2+} para lograr el control completo en algunos pacientes. Si un paciente ha consumido un inhibidor de PDE5 dentro de las 24 h anteriores, existe un riesgo de hipotensión profunda, y los nitratos deben retenerse a favor de una terapia antianginosa alternativa.

Si bien estos principios se aplican a todo el grupo de pacientes con ACS, los algoritmos de tratamiento específicos y el valor de diferentes clases de fármacos en el ACS dependen del diagnóstico exacto y deben elegirse según las directrices recientes (Amsterdam *et al.*, 2014; Roffi *et al.*, 2015).

El infarto de miocardio con elevación del segmento ST generalmente se debe a una obstrucción completa de una arteria coronaria de gran calibre. El pilar en estos pacientes es la reperfusión inmediata mediante angioplastia primaria y colocación de estents o, en ausencia de opciones invasivas, terapia fibrinolítica.

El infarto de miocardio sin elevación del segmento ST puede presentarse con síntomas y signos electrocardiográficos variables, y es probable que se deba a una obstrucción transitoria de las arterias coronarias de mayor tamaño o la oclusión de pequeñas ramas, lo que conduce a una necrosis miocárdica diseminada. La angioplastia primaria también está indicada en estos pacientes.

La angina inestable se diferencia de NSTEMI por la ausencia de concentraciones elevadas de troponina en plasma. Estos pacientes tienen un mejor pronóstico a largo plazo y se benefician menos de los procedimientos invasivos iniciales y de la terapia antiplaquetaria intensificada. Los pilares principales son betabloqueadores y nitrovasodilatadores (en ausencia de contraindicaciones como hipotensión). Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} de acción corta (p. ej., nifedipino, véase figura 27-4) normalmente deben evitarse en el ACS debido a una fuerte activación refleja del sistema nervioso simpático, pero son la primera opción si el vasoespasmo es la causa subyacente.

Claudicación y enfermedad vascular periférica

La mayoría de los pacientes con enfermedad vascular periférica también tienen CAD, y hay puntos comunes en los enfoques terapéuticos para las enfermedades arteriales periféricas y coronarias (Rooke *et al.*, 2011). Los sujetos con enfermedad vascular periférica por lo común fallecen a causa de enfermedades cardiovasculares (Regensteiner y Hiatt, 2002), y el tratamiento de la CAD sigue siendo el foco central de la terapia. Muchos individuos con enfermedad arterial periférica avanzada están más limitados por las consecuencias de la isquemia periférica que por la isquemia miocárdica. En la circulación cerebral, la enfermedad arterial puede manifestarse como accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios. Los síntomas dolorosos de la enfermedad arterial periférica en las extremidades inferiores (claudicación) generalmente son provocados por el esfuerzo, y el aumento en la demanda de O_2 del músculo esquelético excede el flujo sanguíneo alterado por las estenosis proximales. Cuando el flujo a las extremidades muestra un decremento en niveles críticos, las úlceras periféricas y el dolor en reposo por isquemia de tejidos pueden tornarse elementos debilitantes.

Gran parte de las terapias que demuestran ser eficaces para el tratamiento de CAD también tienen un efecto positivo sobre la progresión de la enfermedad arterial periférica (Hirsch *et al.*, 2006). Se recomienda el tratamiento antiplaquetario con aspirina (75-325 mg) y clopidogrel (75 mg), aunque la evidencia de los efectos beneficiosos sobre la mortalidad cardiovascular o total es mixta (Rooke *et al.*, 2011). La anticoagulación oral es ineficaz y aumenta los riesgos de sangrado. Los ACEI y las estatinas se han recomendado para pacientes con enfermedad arterial periférica (Hirsch *et al.*, 2006), pero la evidencia de pronósticos beneficiosos es mucho más débil que en la CAD. Como dato interesante, ni el tratamiento intensivo de la diabetes mellitus ni el tratamiento antihipertensivo parecen alterar la evolución de los síntomas de la claudicación. Otras modificaciones de los factores de riesgo y del estilo de vida siguen siendo piedras angulares de la terapia para pacientes con claudicación; el ejercicio físico, la rehabilitación y el abandono del hábito de fumar (posiblemente apoyados por el tratamiento farmacológico con vareniclina o bupropión) han demostrado eficacia.

Los medicamentos utilizados específicamente en el tratamiento de la claudicación de las extremidades inferiores incluyen pentoxifilina y cilostazol. La pentoxifilina es un derivado de metilxantina que ha recibido el nombre de *modificador reológico* por sus efectos sobre el aumento de la capacidad de deformación de los glóbulos rojos. Sin embargo, los efectos de la pentoxifilina en la claudicación de las extremidades inferiores parecen ser modestos y no están lo suficientemente respaldados por la evidencia prospectiva (Salhiyyah *et al.*, 2015).

El cilostazol es un inhibidor de PDE3 que induce la acumulación de cAMP intracelular en muchas células, incluidas las plaquetas sanguíneas. Los incrementos de cAMP mediados por cilostazol inhiben la agregación plaquetaria y estimulan la vasodilatación. El medicamento es metabolizado por CYP3A4 y tiene importantes interacciones medicamentosas con otros fármacos metabolizados a través de esta vía (véase capítulo 6). El cilostazol se ha estudiado principalmente en poblaciones asiáticas y parece mejorar los síntomas de la claudicación, pero su efecto sobre la mortalidad cardiovascular sigue sin estar claro (Bedenis *et al.*, 2014). Como inhibidor de PDE3, el cilostazol pertenece a la misma clase de fármaco que la milrinona, que ha sido utilizada por vía oral como agente inotrópico en sujetos con insuficiencia cardiaca. La terapia con milrinona se asoció con un aumento en la muerte súbita cardiaca, y la forma oral del medicamento se retiró del mercado. Las preocupaciones sobre varios otros inhibidores de PDE3 (inamrinona, flosequinán) continuaron. El cilostazol, por tanto, está etiquetado como contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca, aunque no se ha dilucidado si el cilostazol, por sí mismo, ocasiona mayor mortalidad en los pacientes con esas características. Se ha informado que el cilostazol aumenta la taquicardia ventricular no sostenida y que el dolor de cabeza es el efecto secundario más común.

Se han explorado en ensayos clínicos otros tratamientos para la claudicación, que incluyen naftidrofurilo, propionilo, levocarnitina y prostaglandinas, y existen algunas pruebas de que algunas de estas terapias pueden ser eficaces.

Terapia mecanofarmacológica: estents endovasculares liberadores de fármacos

Los estents intracoronarios pueden mejorar la angina y reducir los eventos adversos en pacientes con ACS. Sin embargo, la eficacia a largo plazo de los estents intracoronarios está limitada por la reestenosis subaguda luminal dentro del estent que, en los estents de metal desnudo, ocurre en 20-30% de los pacientes durante los primeros 6-9 meses de seguimiento (Montalescot *et al.*, 2013). Las vías que conducen a la "reestenosis del interior del estent" son complejas, pero un hallazgo patológico frecuente es la proliferación de músculo liso en el interior de la luz de la arteria con estent. Se han explorado durante muchos años las terapias antiproliferativas locales en el momento de la colocación del estent; varios estents liberadores de fármacos y, más recientemente, estents biodegradables se han introducido en el mercado. Los fármacos actualmente utilizados en los estents intravasculares son paclitaxel, sirolimús (rapamicina) y los dos derivados de sirolimús, everolimús y zatarolimús. El paclitaxel es un diterpeno tricíclico que inhibe la proliferación celular al unirse y estabilizar a los microtúbulos. El sirolimús es un macrólido hidrófobo que se fija a la inmunofilina citosólica FKBP12; el complejo FKBP12-sirolimús inhibe la proteína cinasa mTOR, el blanco de la rapamicina en los mamíferos (véase la figura 35-2), inhibiendo así la progresión del ciclo celular (figura 65-2). El paclitaxel y el sirolimús difieren notablemente en sus mecanismos de acción, pero comparten propiedades químicas comunes porque son moléculas pequeñas hidrófobas. El daño inducido por el estent a la capa de células endoteliales vasculares puede provocar trombo-

sis. La inhibición de la proliferación celular por el paclitaxel y el sirolimús o sus derivados no sólo afecta la proliferación de células del músculo liso vascular, sino que también atenúa la formación de una capa endotelial intacta dentro de la arteria con estent y reduce notablemente la tasa de reestenosis en comparación con los estents de metal desnudo. Se recomienda una doble terapia antiplaquetaria (aspirina, por lo general con clopidogrel) durante un año después de la angioplastia coronaria con estent liberador de fármacos, similar a los estents de metal desnudo. La evidencia del beneficio en periodos incluso más largos es limitada.

Agradecimientos: *Thomas Michel y Brian B. Hoffman contribuyeron a este capítulo en recientes ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *enfermedad de la arteria coronaria*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Toxicidad mayor y perlas clínicas
Nitratos orgánicos		
Trinitrato de glicerilo (GTN, nitroglicerina) Dinitrato de isosorbida (ISDN) Mononitrato de isosorbida (ISMN)	• Angina (sublingual) • Edema pulmonar agudo (IV) • Hipertensión aguda (IV)	• Vasodilatación mediada por NO de vasos de gran calibre (venosos, arteriales) > pequeños (resistencia) ⇒ reducción preferencial de precarga sin efecto de robo coronario • Las preparaciones de acción corta de GTN o ISDN son medicamentos de mantenimiento para todos los pacientes con CAD • Primera opción para la angina vasoespástica, junto con bloqueadores de los canales de Ca^{2+} • Segunda opción para la prevención de la angina de esfuerzo (preparaciones de acción más prolongada) • Efectos adversos: dolor de cabeza, mareos, hipotensión postural, síncope • Tolerancia después de >16 h (deje un intervalo sin nitrato >8 h) • No los use al mismo tiempo que el inhibidor de PDE5
Molsidomina	• Angina	• Donante directo de NO • Segunda opción para la prevención de la angina de pecho • Efectos adversos iguales a los mencionados anteriormente • Sin ventaja documentada sobre GTN/ISDN/ISMN
NO inhalado	• Hipertensión pulmonar en neonatos	• Efecto relativamente selectivo en el lecho vascular pulmonar
Bloqueadores de los canales Ca^{2+}		
Dihidropiridinas Amlodipino Felodipino Lercanidipino Nifedipino Nitrendipino ***Otros*** Diltiazem Verapamilo	• Angina • Hipertensión • Control de frecuencia en la fibrilación auricular (verapamilo, diltiazem)	• Vasodilatación arterial preferencial ⇒ reducción de la poscarga • Primera opción para la angina vasoespástica (dihidropiridinas) • Segunda opción para prevenir la angina de esfuerzo • El nifedipino de liberación inmediata y las dihidropiridinas de acción corta pueden causar taquicardia e hipotensión y desencadenar angina • Diltiazem y verapamilo pueden ↓ frecuencia cardiaca y conducción AV; no deben usarse con betabloqueadores • Interacciones medicamentosas mediadas por CYP3A4 con verapamilo y diltiazem • Otros efectos no deseados: edema periférico (dihidropiridinas), estreñimiento (verapamilo)
Betabloqueadores		
Atenolol Bisoprolol Carvedilol Metoprolol Nadolol Nebivolol Muchos otros	• Angina • Insuficiencia cardiaca • Hipertensión • Ampliamente utilizados para otras indicaciones (prevención de arritmias, control de la frecuencia en la fibrilación auricular, migraña, etc.)	• Primera opción para la prevención de la angina de esfuerzo • Sólo clase de medicamentos antianginosos con beneficios probados de pronóstico en CAD • Efectos adversos: bradicardia, bloqueo AV, broncoespasmo, vasoconstricción periférica, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca aguda, depresión, empeoramiento de la psoriasis • Metabolismo polimórfico CYP2D6 (metoprolol) • Vasodilatación adicional (carvedilol, nebivolol)
Ranolazina		
	• Angina	• Inhibe el Na^+ tardío y otras corrientes de iones cardiacas • Tiene betabloqueo débil y efectos metabólicos • Segunda opción en la prevención de la angina de esfuerzo • Metabolismo dependiente de CYP3A4
Ivabradina		
	• Angina • Insuficiencia cardiaca	• Selectivamente ↓ frecuencia cardiaca al inhibir las corrientes de HCN en el nodo SA • Segunda opción en la prevención de la angina de esfuerzo; aprobado en pacientes que no toleran betabloqueadores o con frecuencia cardiaca >75 bajo betabloqueadores • Efectos no deseados: bradicardia, prolongación del intervalo QT, fibrilación auricular, fosfenos • Contraindicación: combinación con diltiazem o verapamilo
Nicorandilo		
	• Angina	• Acción doble estimulante similar a nitrato e I_{KATP} • Perfil hemodinámico entre nitratos y dihidropiridinas; ↓ poscarga más que nitratos • Segunda opción en la prevención de la angina de esfuerzo • Efectos adversos: hipotensión, dolor de cabeza, úlceras bucales y gastrointestinales • No combine con inhibidor de PDE5

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *enfermedad de la arteria coronaria (continuación)*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Toxicidad mayor y perlas clínicas
Trimetazidina		
	• Angina	• Cambio metabólico del ácido graso al metabolismo glucolítico en el corazón • Segunda opción en la prevención de la angina de esfuerzo • Puede aumentar la incidencia de la enfermedad de Parkinson
Antiplaquetarios, antiintegrina y medicamentos antitrombóticos		
Aspirina Antagonistas del receptor $P2Y_{12}$ (clopidogrel, prasugrel, ticagrelor, cangrelor [IV])	• Prevención de eventos trombóticos (MI, accidente cerebrovascular) • Síndromes coronarios agudos • Prevención de la trombosis del estent	• ↓ Agregación de plaquetas al inhibir la producción de TxA_2 mediada por COX-1 (aspirina) o los receptores de ADP (antagonistas del receptor $P2Y_{12}$) • Sólo uso oral: clopidogrel, prasugrel, ticagrelor • Acción irreversible: aspirina, clopidogrel, prasugrel • Promedicamentos: clopidogrel, prasugrel • Variable, metabolismo dependiente de CYP2C9 (clopidogrel) • Retirar 5-7 días antes de la cirugía • Primera opción en NSTEMI y STEMI • Inhibición de plaquetas doble después de la colocación de estent
Abciximab Eptifibatida Tirofibán	• Intervenciones coronarias percutáneas	• Anticuerpo (abciximab) o antagonistas de molécula pequeña en el receptor plaquetario GpIIb/IIIa • Uso parenteral solamente • Inhibición de plaquetas altamente eficiente • El valor terapéutico en la era de la inhibición plaquetaria dual altamente efectiva no está claro
Heparina Heparinas de bajo peso molecular (p. ej. enoxaparina)	• Síndromes coronarios agudos • Intervenciones coronarias percutáneas	• Polisacárido endógeno, inhibe la trombina (factor IIa) y el factor Xa en una forma dependiente de antitrombina III • Uso parenteral solamente • Heparina: $t_{1/2}$ corta, farmacocinética compleja, baja biodisponibilidad después de la administración de inyección subcutánea • Heparina de bajo peso molecular: mayor vida media, excreción renal; acumulación en insuficiencia renal • Trombocitopenia inducida por heparina
Fondaparinux	• Síndromes coronarios agudos • Intervenciones coronarias percutáneas	• Pentasacárido sintético, inhibidor del factor Xa dependiente de antitrombina III • Relación de eficacia-seguridad más favorable
Bivalirudina Lepirudina	• Intervenciones coronarias percutáneas (bivalirudina) • Trombocitopenia inducida por heparina (HIT II) lepirudina recombinante	• Inhibidores directos de la trombina (factor IIa) • Uso parenteral solamente • La ventaja de la bivalirudina sobre la heparina es poco clara

Bibliografía

Amsterdam EA, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2014**;*64*:e139-e228.

Angus JA, *et al.* Quantitative analysis of vascular to cardiac selectivity of L- and T-type voltage-operated calcium channel antagonists in human tissues. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2000**;*27*:1019–1021.

Ardehali H, O'Rourke B. Mitochondrial K(ATP) channels in cell survival and death. *J Mol Cell Cardiol* **2005**;*39*:7–16.

Bainbridge AD, *et al.* A comparative assessment of amlodipine and felodipine ER: pharmacokinetic and pharmacodynamic indices. *Eur J Clin Pharmacol* **1993**;*45*:425–430.

Bangalore S, *et al.* Clinical outcomes with beta-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* **2014**;*127*:939–953.

Barbato E, *et al.* Long-term effect of molsidomine, a direct nitric oxide donor, as an add-on treatment, on endothelial dysfunction in patients with stable angina pectoris undergoing percutaneous coronary intervention: results of the MEDCOR trial. *Atherosclerosis* **2015**;*240*: 351-354.

Bedenis R, *et al.* Cilostazol for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(10):CD003748.

Belardinelli L, *et al.* Inhibition of the late sodium current as a potential cardioprotective principle: effects of the late sodium current inhibitor ranolazine. *Heart* **2006**;*92*:iv6-iv14.

Bhatt DL, *et al.* Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* **2006**;*354*:1706–1717.

Billinger M, *et al.* Collateral and collateral-adjacent hyperemic vascular resistance changes and the ipsilateral coronary flow reserve. Documentation of a mechanism causing coronary steal in patients with coronary artery disease. *Cardiovasc Res* **2001**;*49*:600–608.

Bloch KD, *et al.* Inhaled NO as a therapeutic agent. *Cardiovasc Res* **2007**;*75*:339–348.

Bodi V, *et al.* Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **2007**;*50*:1174–1179.

Boulinguez S, *et al.* Giant buccal aphthosis caused by nicorandil [en francés]. *Presse Med* **1997**;*26*:558.

Brown BG, *et al.* The mechanisms of nitroglycerin action: stenosis vasodilatation as a major component of the drug response. *Circulation* **1981**;*64*:1089–1097.

Burnett AL, *et al.* Nitric oxide: a physiologic mediator of penile erection. *Science* **1992**;*257*:401–403.

Cannon CP, *et al.* Comparison of ticagrelor with clopidogrel in patients with a planned invasive strategy for acute coronary syndromes (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* **2010**;*375*:283–293.

CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet* **1996**;*348*:1329–1339.
Cheitlin MD, *et al.* ACC/AHA expert consensus document. Use of sildenafil (Viagra) in patients with cardiovascular disease. American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol* **1999**;*33*:273–282.
Chen Z, *et al.* Identification of the enzymatic mechanism of nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci USA* **2002**;*99*:8306–8311.
Debbas NM, *et al.* The bioavailability and pharmacokinetics of slow release nifedipine during chronic dosing in volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **1986**;*21*:385–388.
Dudzinski DM, *et al.* The regulation and pharmacology of endothelial nitric oxide synthase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2006**;*46*:235–276.
Epstein BJ, Roberts ME. Managing peripheral edema in patients with arterial hypertension. *Am J Ther* **2009**;*16*:543–553.
Fihn SD, *et al.* 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation* **2012**;*126*:e354–e471.
Fleckenstein A, *et al.* Selective inhibition of myocardial contractility by competitive divalent Ca++ antagonists (iproveratril, D 600, prenylamine) [en alemán]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmakol* **1969**;*264*: 227–228.
Fox K, *et al.* Ivabradine in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* **2014**;*371*:2435.
Godfraind T, *et al.* Calcium antagonism and calcium entry blockade. *Pharmacol Rev* **1986**;*38*:321–416.
Godfraind T, *et al.* Selectivity scale of calcium antagonists in the human cardiovascular system based on in vitro studies. *J Cardiovasc Pharmacol* **1992**;*20*:suppl 5:S34–S41.
Hamm CW, *et al.* ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: the Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes (ACS) in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2011**;*32*:2999–3054.
Hasenfuss G, Maier LS. Mechanism of action of the new anti-ischemia drug ranolazine. *Clin Res Cardiol* **2008**;*97*:222–226.
Herrmann HC, *et al.* Hemodynamic effects of sildenafil in men with severe coronary artery disease. *N Engl J Med* **2000**;*342*:1622–1626.
Hirsch AT, *et al.* ACC/AHA 2005 Practice guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): a collaborative report. *Circulation* **2006**;*113*:e463–e654.
Ho CY, *et al.* Diltiazem treatment for pre-clinical hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers: a pilot randomized trial to modify disease expression. *JACC Heart Fail* **2015**;*3*:180–188.
Kappetein AP, *et al.* Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* **2011**;*32*: 2125–2134.
Kojda G, *et al.* Positive inotropic effect of exogenous and endogenous NO in hypertrophic rat hearts. *Br J Pharmacol* **1997**;*122*:813–820.
Lee CC, *et al.* Use of nicorandil is associated with increased risk for gastrointestinal ulceration and perforation—a nationally representative population-based study. *Sci Rep* **2015**;*5*:11495.
Letienne R, *et al.* Evidence that ranolazine behaves as a weak beta1- and beta2-adrenoceptor antagonist in the rat [correction of cat] cardiovascular system. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol* **2001**;*363*:464–471.
Libby P, Pasterkamp G. Requiem for the "vulnerable plaque." *Eur Heart J* **2015**;*36*:2984–2987.
Libby P, *et al.* Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* **2002**;105: 1135–1143.
Magnon M, *et al.* Intervessel (arteries and veins) and heart/vessel selectivities of therapeutically used calcium entry blockers: variable, vessel-dependent indexes. *J Pharmacol Exp Ther* **1995**;*275*:1157–1166.
Matsubara T, *et al.* Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* **2000**;*35*:345–351.
Mayer B, Beretta M. The enigma of nitroglycerin bioactivation and nitrate tolerance: news, views and troubles. *Br J Pharmacol* **2008**;*155*: 170–184.
McCormack JG, *et al.* Ranolazine: a novel metabolic modulator for the treatment of angina. *Gen Pharmacol* **1998**;*30*:639–645.
Meany TB, *et al.* Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. *Am J Cardiol* **1989**;*63*: 66J–70J.
Montalescot G, *et al.* 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the Management of Stable Coronary Artery Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **2013**;*34*:2949–3003.
Mozaffarian D, *et al.* Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **2015**;*131*: e29–e322.
Munzel T, *et al.* Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J Clin Invest* **1995**;*95*:187–194.
Munzel T, *et al.* Organic nitrates: update on mechanisms underlying vasodilation, tolerance and endothelial dysfunction. *Vascul Pharmacol* **2014**;*63*:105–113.
Parker JD. Nitrate tolerance, oxidative stress, and mitochondrial function: another worrisome chapter on the effects of organic nitrates. *J Clin Invest* **2004**;*113*:352–354.
Parker JD, *et al.* Intermittent transdermal nitroglycerin therapy. Decreased anginal threshold during the nitrate-free interval. *Circulation* **1995**;*91*:973–978.
Parker JD, Parker JO. Nitrate therapy for stable angina pectoris. *N Engl J Med* **1998**;*338*:520–531.
Rajaratnam R, *et al.* Attenuation of anti-ischemic efficacy during chronic therapy with nicorandil in patients with stable angina pectoris. *Am J Cardiol* **1999**;*83*:1120–1124,A1129.
Redfield MM, *et al.* Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* **2013**;*309*:1268–1277.
Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* **2002**;*112*: 49–57.
Roffi M, *et al.* 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting Without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2016**;*37*: 267–315.
Rooke TW, *et al.* 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2011**;*58*:2020–2045.
Salhiyyah K, *et al.* Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**;(9):CD005262.
Sato T, *et al.* Nicorandil, a potent cardioprotective agent, acts by opening mitochondrial ATP-dependent potassium channels. *J Am Coll Cardiol* **2000**;*35*:514–518.
Sayed N, *et al.* Nitroglycerin-induced S-nitrosylation and desensitization of soluble guanylyl cyclase contribute to nitrate tolerance. *Circ Res* **2008**;*103*:606–614.
Schwartz A. Molecular and cellular aspects of calcium channel antagonism. *Am J Cardiol* **1992**;*70*:6F–8F.
Soma J, *et al.* Sublingual nitroglycerin delays arterial wave reflections despite increased aortic "stiffness" in patients with hypertension: a Doppler echocardiography study. *J Am Soc Echocardiogr* **2000**;*13*: 1100–1108.
Stamler JS. Nitroglycerin-mediated S-nitrosylation of proteins: a field comes full cycle. *Circ Res* **2008**;*103*:557–559.
Steinberg SF, Brunton LL. Compartmentation of G protein-coupled signaling pathways in cardiac myocytes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2001**;*41*:751–773.
Sydow K, *et al.* Central role of mitochondrial aldehyde dehydrogenase and reactive oxygen species in nitroglycerin tolerance and crosstolerance. *J Clin Invest* **2004**;*113*:482–489.
Tsien RW, *et al.* Multiple types of neuronal calcium channels and their selective modulation. *Trends Neurosci* **1988**;*11*:431–438.
Tuunanen H, *et al.* Trimetazidine, a metabolic modulator, has cardiac and extracardiac benefits in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* **2008**;*118*:1250–1258.
Ussher JR, *et al.* Treatment with the 3-ketoacyl-CoA thiolase inhibitor trimetazidine does not exacerbate whole-body insulin resistance in obese mice. *J Pharmacol Exp Ther* **2014**;*349*:487–496.
Valgimigli M, *et al.* Bivalirudin or unfractionated heparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2015**;*373*:997–1009.
Van Harten J, *et al.* Negligible sublingual absorption of nifedipine. *Lancet* **1987**;*2*:1363–1365.
Walsh RA, O'Rourke RA. Direct and indirect effects of calcium entry blocking agents on isovolumic left ventricular relaxation in conscious dogs. *J Clin Invest* **1985**;*75*:1426–1434.

Weisz G, *et al.* Ranolazine in Patients With Incomplete Revascularisation After Percutaneous Coronary Intervention (RIVER-PCI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2016**;*387*: 136–145.

Wiviott SD, *et al.* Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2007**;*357*:2001–2015.

Yeghiazarians Y, *et al.* Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* **2000**;*342*: 101–114.

Yusuf S, *et al.* Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* **2001**;*345*:494–502.

Capítulo 28

Tratamiento de la hipertensión

Thomas Eschenhagen

EPIDEMIOLOGÍA Y ALGORITMOS DE TRATAMIENTO
- Principios de la terapia antihipertensiva

DIURÉTICOS
- Benzotiadiazinas y compuestos relacionados
- Otros agentes antihipertensivos diuréticos
- Diuréticos ahorradores de K^+
- Interacciones de fármacos asociados a diuréticos

AGENTES SIMPATOLÍTICOS
- β bloqueadores
- Bloqueadores α_1
- Bloqueadores α_1 y β combinados
- Medicamentos simpaticolíticos de acción central

BLOQUEADORES DEL CANAL Ca^{2+}

INHIBIDORES DEL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina
- Antagonistas de receptores AT_1
- Inhibidores directos de la renina

VASODILATADORES
- Hidralazina
- Activadores canales K_{ATP}: minoxidil
- Nitroprusiato sódico
- Diazóxido

TERAPIA NO FARMACOLÓGICA DE LA HIPERTENSIÓN

SELECCIÓN DE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS EN PACIENTES INDIVIDUALES

TRATAMIENTO ANTIHIPERTENSIVO AGUDO

HIPERTENSIÓN RESISTENTE

Epidemiología y algoritmos de tratamiento

La hipertensión es la enfermedad cardiovascular más común. La presión arterial elevada causa hipertrofia del ventrículo izquierdo y cambios patológicos en la vasculatura. Como consecuencia, la hipertensión es la causa principal del accidente cerebrovascular; un importante factor de riesgo para CAD y sus complicaciones concomitantes, infarto de miocardio y muerte súbita cardiaca y un importante contribuyente a la insuficiencia cardiaca, insuficiencia renal y el aneurisma disecante de la aorta. La prevalencia de hipertensión aumenta con la edad; por ejemplo, alrededor del 50% de las personas entre 60 y 69 años padecen hipertensión y la prevalencia aumenta más luego de los 70 años. De acuerdo a una encuesta realizada recientemente en Estados Unidos, 81.5% de las personas con hipertensión saben que la tiene, 74.9% están siendo tratados, pero sólo 52.5% se consideran controlados (Go *et al.*, 2014). El éxito de los programas de tratamiento de hipertensión, como uno organizado en un gran sistema integrado de atención de salud en Estados Unidos (Jaffe *et al.*, 2013), muestra que estas cifras pueden mejorarse sustancialmente mediante registros electrónicos de hipertensión que monitorean las tasas de control de la hipertensión, retroalimentación regular a proveedores, desarrollo y actualización frecuente de una guía de tratamiento basada en la evidencia, promoción de terapias combinadas de una sola píldora y controles de seguimiento de la presión arterial. Entre 2001 y 2009, este programa aumentó el número de los pacientes con un diagnóstico de hipertensión en un 78%, así como la proporción de sujetos que alcanzaron los blancos de presión arterial del 44% a más del 84% (Jaffe *et al.*, 2013).

La hipertensión se define como un aumento sostenido de la presión arterial de 140/90 mm Hg o más, un criterio que caracteriza a un grupo de pacientes cuyo riesgo de enfermedad cardiovascular relacionada con la hipertensión es lo suficientemente alto como para merecer atención médica. En realidad, el riesgo de enfermedad cardiovascular tanto mortal como no mortal en adultos es más bajo con presiones sistólicas menores de 120 mm Hg y presiones arteriales diastólicas menores de 80 mm Hg; estos riesgos aumentan gradualmente a medida que aumentan las presiones arteriales sistólica y diastólica. El reconocimiento del aumento continuo del riesgo impide una definición simple de hipertensión (Go *et al.*, 2014) (tabla 28-1). Aunque muchos de los ensayos clínicos clasificaron la gravedad de la hipertensión por la presión diastólica, las elevaciones progresivas de la presión sistólica son igualmente predecibles de los eventos cardiovasculares adversos; en todos los niveles de presión diastólica, los riesgos son mayores con niveles más altos de presión arterial sistólica. De hecho, en pacientes mayores de 50 años, las presiones arteriales sistólicas predicen resultados adversos mejor que las presiones diastólicas. La presión de pulso, definida como la diferencia entre presión sistólica y diastólica puede agregar valor predictivo adicional (Pastor-Barriuso *et al.*, 2003). Esto puede deberse, al menos en parte, a una presión de pulso superior a la normal que indica una remodelación adversa de los vasos sanguíneos, que representa una disminución acelerada de la distensibilidad de los vasos sanguíneos normalmente asociada con el envejecimiento y la aterosclerosis. La hipertensión sistólica aislada (a veces definida como presión arterial sistólica mayor de 140-160 mm Hg con presión arterial diastólica menor de 90 mm Hg) se limita en gran medida a personas mayores de 60 años.

La presencia de cambios patológicos en ciertos órganos blancos tiene un peor pronóstico que el mismo nivel de presión sanguínea en un paciente que carece de estos hallazgos. Por ejemplo, las hemorragias retinianas, los exudados y el papiledema en los ojos indican un pronóstico mucho peor a corto plazo para un determinado nivel de presión arterial. La hipertrofia ventricular izquierda definida por electrocardiograma, o más sensiblemente por ecocardiografía o por resonancia magnética cardiaca, se asocia con un resultado a largo plazo sustancialmente peor que incluye un mayor riesgo de muerte súbita cardiaca. El riesgo de enfermedad cardiovascular, discapacidad y muerte en pacientes hipertensos también aumenta notablemente por el consumo concomitante de cigarrillos, diabetes o niveles elevados de LDL; la coexistencia de hipertensión con estos factores de riesgo aumenta la morbilidad y la mortalidad cardiovascular de forma incrementada por cada factor de riesgo adicional.

El objetivo del tratamiento de la hipertensión es disminuir el riesgo cardiovascular; por tanto, pueden requerirse otras intervenciones dietéticas y farmacológicas para tratar estos factores de riesgo adicionales. El tratamiento farmacológico eficaz para los hipertensos disminuye la morbilidad y la mortalidad por enfermedad cardiovascular, reduciendo el riesgo de accidentes cerebrovasculares, insuficiencia cardiaca y CAD (Rosendorff *et al.*, 2015). La reducción del riesgo de MI puede ser menos significativa.

Abreviaturas

ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina
ACEI: (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina
Aldo:(*aldosterone*) Aldosterona
AngII: (*angiotensin II*) Angiotensina II
ANP: (*atrial natriuretic peptide*) Péptido natriurético auricular
ARB: (*angiotensin receptor blocker*) Antagonista del receptor de angiotensina
AT_1: (*type 1 receptor for angiotensin II*) Receptor de la angiotensina II tipo 1
ATPasa: (*adenosine triphosphatase*) Trifosfato de adenosina
AV: (*atrioventricular*) Atrioventricular
BB: (*β blocker*) Bloqueador β adrenérgico
Blocker β: (*β andrenergic receptor antagonist*) Antagonista del receptor β adrenérgico
BNP: (*brain natriuretic peptide*) Péptido natriurético cerebral
BP: (*blood pressure*) Presión arterial
CAD: (*coronary artery disease*) Enfermedad de la arteria coronaria
CCB: (*Ca^{2+} channel blocker*) Bloqueador del canal de Ca^{2+}
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COX-2: (*cyclooxygenase 2*) Ciclooxigenasa 2
DOPA: (*3,4-dihydroxyphenylalanine*) 3.4-dihidroxifenilalanina
DRI: (*direct renin inhibitor*) Inhibidor directo de la renina
ENaC: (*epithelial Na^+ channel*) Canal de Na^+ epitelial
ESC: (*European Society of Cardiology*) Sociedad Europea de Cardiología
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GFR: (*glomerural filtration rate*) Tasa de filtración glomerular
HDL: (*high-density lipoprotein*) Lipoproteína de alta densidad
HF: (*heart failure*) Insuficiencia cardiaca
HTN: (*hypertension*) Hipertensión arterial
ISA: (*intrinsic symphathomimetic activity*) Actividad simpaticomimética intrínseca
ISDN:(*isosorbide dinitrate*) Dinitrato de isosorbida
JNC8: (*Eighth Joint National Committee*) Octavo Comité Nacional Conjunto
MI: (*myocardial infarction*) Infarto de miocardio
MRA: (*mineralocorticoid receptor antagonist*) Antagonista del receptor mineralocorticoide
NCC: (*NaCl cotransporter*) Cotransportador de NaCl
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflamatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
RAAS: (*renin-angiotensin-aldosterone system*) Sistema de renina-angiotensina-aldosterona
RAS: (*renin-angiotensin system*) Sistema de renina-angiotensina
SA: (*sinoatrial*) Sinoatrial
SNS: (*sympathetic nervous system*) Sistema nervioso simpático
VMAT2: (*vesicular cathecholamine transporter 2*) Transportador vesicular de catecolaminas tipo 2

Principios de la terapia antihipertensiva

La terapia no farmacológica o cambios relacionados con el estilo de vida es un componente importante del tratamiento de los pacientes con hipertensión (James *et al.*, 2014; Mancia *et al.*, 2013). En algunos hipertensos de grado 1 (figura 28-1), la presión arterial puede controlarse adecuadamente mediante una combinación de pérdida de peso (en individuos con sobrepeso), restringir la ingesta de sodio (a 5-6 g/d), aumentar el ejercicio aeróbico (>30 min/d), moderando el consumo de alcohol (etanol/día ≤20-30 g en hombres [dos bebidas], ≤10-20 g en mujeres [un trago]), dejar de fumar, aumentar el consumo de frutas, vegetales y productos lácteos bajos en grasa.

La mayoría de los pacientes requieren terapia con medicamentos para un control adecuado de la presión arterial (figura 28-1). Los objetivos óptimos de la presión arterial para la terapia con medicamentos todavía se debaten, y las pautas actuales de las sociedades cardiovasculares difieren ligeramente (James *et al.*, 2014). Recientemente, un gran estudio comparativo en pacientes no diabéticos con riesgo cardiovascular aumentado se interrumpió prematuramente porque el grupo de pacientes tratados con antihipertensivos a un blanco de presión arterial sistólica de 120 mm Hg, con un promedio de 2.8 fármacos, experimentó una tasa de enfermedades cardiovasculares de 25% menos y mortalidad en comparación con el grupo dirigido al blanco objetivo estándar actual de 140 mm Hg (SPRINT Research Group, 2015).

TABLA 28-1 Criterios de la Asociación Americana del Corazón para la hipertensión en adultos

CLASIFICACIÓN	PRESIÓN ARTERIAL (mm Hg)	
	SISTÓLICA	DIASTÓLICA
Normal	<120	y <80
Prehipertensión	120-139	o 80-89
Hipertensión, etapa 1	140-159	o 90-99
Hipertensión, etapa 2	≥160	o ≥100
Crisis hipertensiva	>180	o >110

La tasa de efectos adversos, como la hipotensión y el empeoramiento de la función renal, fue mayor en el grupo de tratamiento intensificado, sin embargo, esto no se tradujo en una señal de daño real. Es probable que los datos conduzcan a una nueva evaluación de los actuales objetivos de presión arterial recomendados por la guía.

La presión arterial es el producto del gasto cardiaco y la resistencia vascular periférica (figura 28-2). Los medicamentos reducen la presión arterial mediante acciones sobre la resistencia periférica, el gasto cardiaco o ambos. Los medicamentos pueden disminuir el gasto cardiaco al inhibir la contractilidad del miocardio o al disminuir la presión de llenado ventricular. La reducción de la presión de llenado ventricular se puede lograr mediante acciones sobre el tono venoso o sobre el volumen sanguíneo a través de los efectos renales. Los fármacos pueden disminuir la resistencia periférica al actuar sobre el músculo liso para provocar la relajación de los vasos de resistencia o al interferir con la actividad de los sistemas que producen la constricción de los vasos de resistencia (p. ej., el sistema nervioso simpático, el RAS). En pacientes con hipertensión sistólica aislada, la compleja hemodinámica en un sistema arterial rígido contribuye al aumento de la presión sanguínea; los efectos de los medicamentos pueden estar mediados no sólo por los cambios en la resistencia periférica sino también por los efectos sobre la rigidez de las arterias grandes (Franklin, 2000).

Los fármacos antihipertensivos se pueden clasificar según sus lugares o mecanismos de acción (tabla 28-2, figura 28-2). Las consecuencias hemodinámicas del tratamiento a largo plazo con agentes antihipertensivos (tabla 28-3) brindan una justificación para los posibles efectos complementarios del tratamiento concurrente con dos o más fármacos. El uso concurrente de medicamentos de diferentes clases es una estrategia para lograr un control efectivo de la presión arterial mientras se minimizan los efectos adversos relacionados con la dosis.

Por lo general, no es posible predecir las respuestas de las personas con hipertensión a ningún fármaco específico. Por ejemplo, para algunos medicamentos antihipertensivos, aproximadamente dos tercios de los pacientes tendrán una respuesta clínica significativa, mientras que cerca de un tercio de los pacientes no responderán al mismo medicamento. El origen racial y la edad pueden tener una modesta influencia sobre la probabilidad de una respuesta favorable a una clase particular de fármacos. Se han identificado polimorfismos en genes implicados en el metabolismo de fármacos antihipertensivos en los CYP (metabolismo de fase I) y en el metabolismo de fase II, como la catecol-*O*-metiltransferasa (véanse capítulos 6 y 7). Si bien estos polimorfismos pueden cambiar la farmacocinética de fármacos específicos de manera bastante marcada (p. ej., concentraciones plasmáticas cinco veces mayores de metoprolol en metabolizadores lentos del CYP2D6), las diferencias en la eficacia son menores (Rau *et al.*, 2009) y de relevancia clínica desconocida. También se han identificado polimorfismos que influyen en las respuestas farmacodinámicas a los fármacos antihipertensivos, incluidos los inhibidores de la ACE y los diuréticos, pero la evidencia de diferencias clínicamente significativas en la respuesta al fármaco es escasa. La exploración ampliada del genoma ha identificado varias variantes genéticas asociadas con la hipertensión, pero los tamaños del efecto son mucho más pequeños que los factores de riesgo clínicamente establecidos, como el sobrepeso.

Diuréticos

Una estrategia temprana para el manejo de la hipertensión fue alterar el equilibrio de Na^+ mediante la restricción de la sal en la dieta. La alteración farmacológica del equilibrio de Na^+ se volvió práctica con el desarrollo de los diuréticos tiazídicos activos por vía oral (véase capítulo 25).

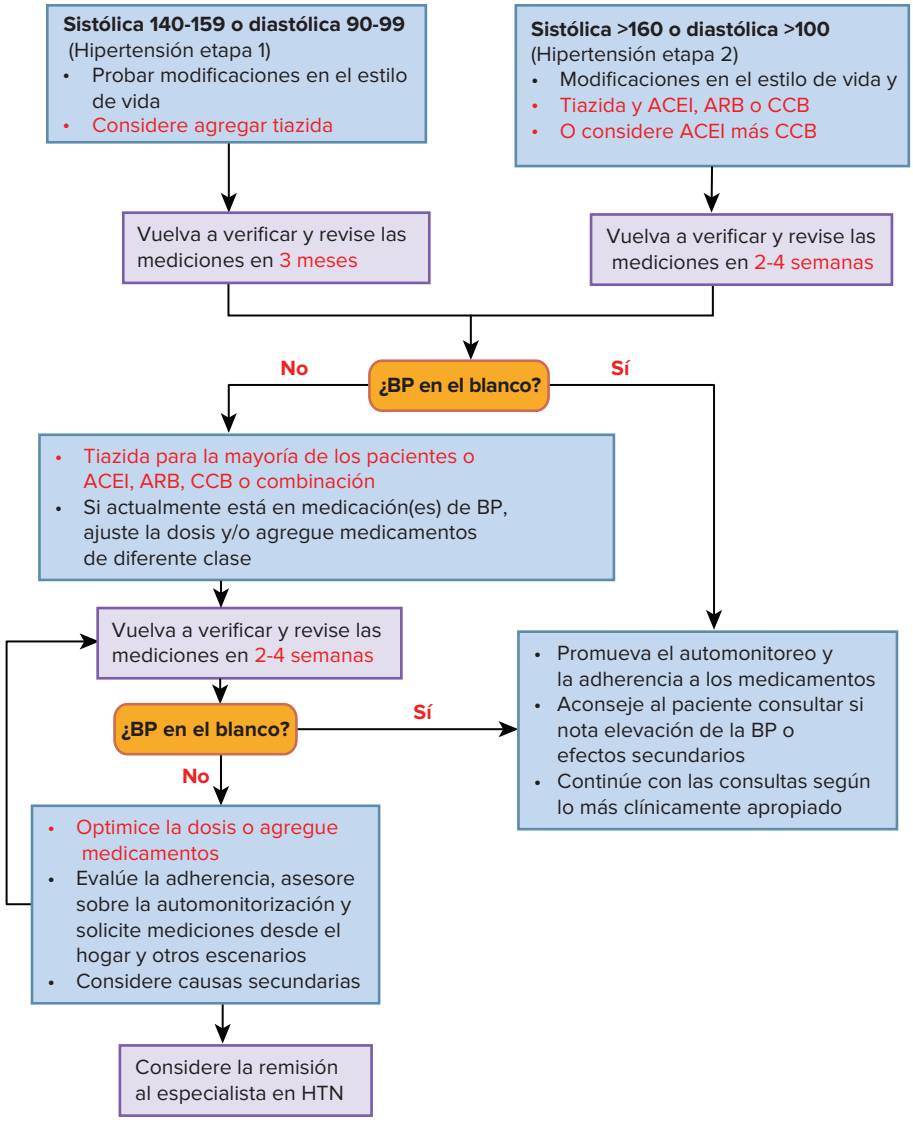


Figura 28-1 ***Algoritmo de tratamiento para adultos con hipertensión.*** El algoritmo se basa en las recomendaciones de la Asociación Americana del Corazón y el Colegio Americano de Cardiología (Go *et al.*, 2013).

Estos y otros agentes diuréticos relacionados tienen efectos antihipertensivos cuando se usan solos, y mejoran la eficacia de prácticamente todos los demás fármacos virtualmente antihipertensivos.

Por tanto, esta clase de medicamentos sigue siendo importante en el tratamiento de la hipertensión.

El mecanismo exacto para la reducción de la presión arterial mediante diuréticos no es claro. La acción inicial de los diuréticos tiazídicos disminuye el volumen extracelular al interactuar con un NCC sensible a tiazidas (*SLC12A3*) expresado en el túbulo contorneado distal en el riñón, que mejora la excreción de Na^+ en la orina y conduce a una disminución del gasto cardiaco. Sin embargo, el efecto hipotensor se mantiene durante la terapia a largo plazo debido a la disminución de la resistencia vascular; el gasto cardiaco vuelve a los valores de pretratamiento y el volumen extracelular vuelve a ser casi normal debido a respuestas compensatorias tales como la activación del RAS. La explicación de la vasodilatación a largo plazo inducida por los diuréticos tiazídicos es desconocida. La *hidroclorotiazida* puede abrir canales de K^+ activados por Ca^{2+}, lo que conduce a una hiperpolarización de las células del músculo liso vascular, lo que a su vez provoca el cierre de los canales de Ca^{2+} tipo L y una menor probabilidad de apertura, resultando en una disminución de la entrada de Ca^{2+} y vasoconstricción reducida. La hidroclorotiazida también inhibe la anhidrasa carbónica vascular, lo que, hipotéticamente, podría alterar el pH de las células musculares lisas y, por tanto, causar la apertura de los canales de K^+ activados con Ca^{2+} con las consecuencias indicadas previamente. La relevancia de estos hallazgos, ampliamente evaluados *in vitro*, para los efectos antihipertensivos observados de las tiazidas es especulativa. La acción principal de estos fármacos sobre SLC12A3, expresada predominantemente en los túbulos contorneados distales y no en el músculo liso vascular o el corazón, sugiere que estos fármacos disminuyen la resistencia periférica como un efecto indirecto del equilibrio negativo de Na^+. Que las tiazidas pierden eficacia en el tratamiento de la hipertensión en pacientes con insuficiencia renal coexistente es compatible con esta hipótesis. Además, los portadores de mutaciones funcionales raras en SLC12A3 que disminuyen la reabsorción renal de Na^+ tienen una presión sanguínea menor que los controles apropiados (Ji *et al.*, 2008); en cierto sentido, éste es un experimento de la naturaleza que puede imitar el efecto terapéutico de las tiazidas.

Benzotiadiazinas y compuestos relacionados

Las benzotiadiazinas ("tiazidas") y los diuréticos relacionados son los fármacos antihipertensivos de uso más frecuente en Estados Unidos. Tras el descubrimiento de la *clorotiazida*, se desarrollaron varios diuréticos orales que tienen una estructura de arilsulfonamida y bloquean el NCC. Algunos de éstos no son benzotiadiazinas, pero tienen características estructurales y funciones moleculares que resultan ser muy similares a los compuestos originales de benzotiadiazina; consecuentemente, se designan como miembros de la clase de diuréticos tiazídicos. Por ejemplo, la clortalidona, una de las no-benzotiadiazinas, es ampliamente utilizada en el tratamiento de la hipertensión, como lo es la indapamida.

Régimen para la administración de los diuréticos de clase tiazida en la hipertensión

Debido a que los miembros de la clase de tiazida tienen efectos farmacológicos similares, en general se han considerado intercambiables con el

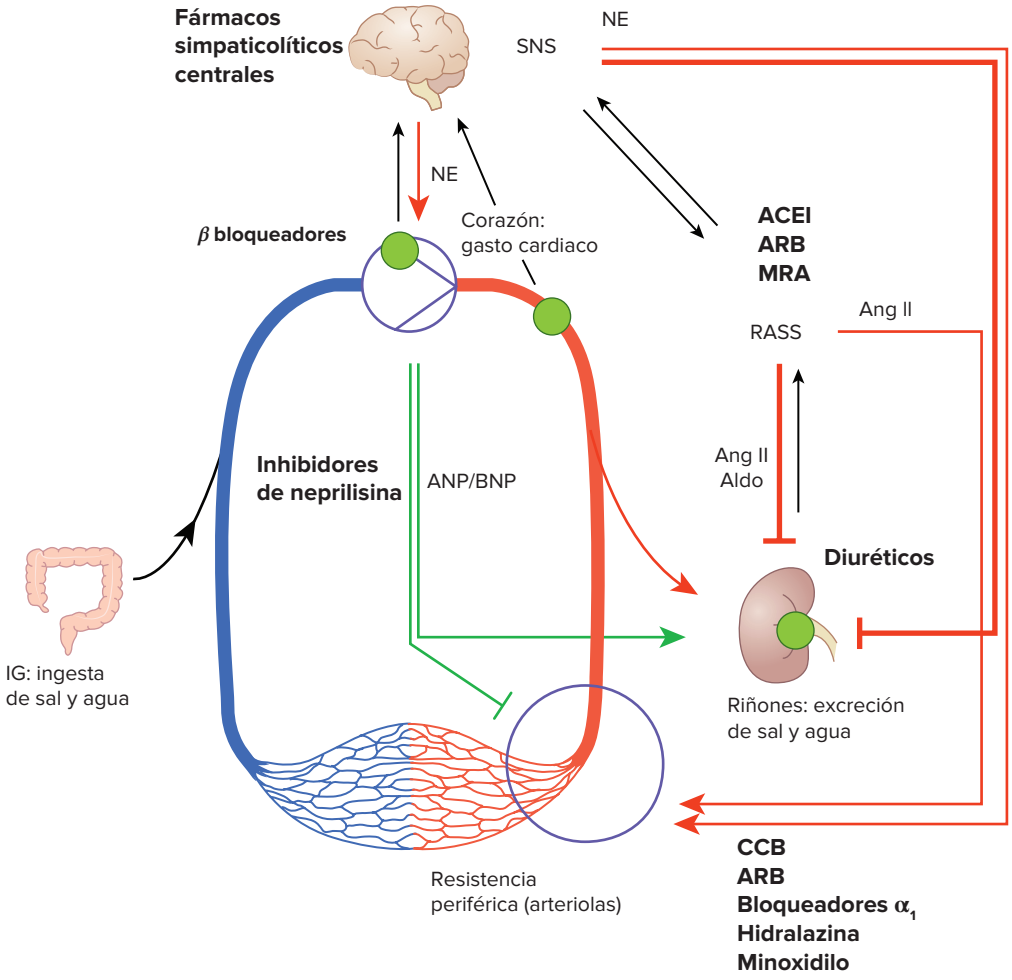


Figura 28-2 *Principios de regulación de la presión arterial y su modificación por fármacos.* El gasto cardiaco y la resistencia arteriolar periférica, los principales determinantes de la presión arterial, están regulados por innumerables mecanismos, incluido el SNS (neurotransmisor periférico principal NE), el equilibrio entre la ingesta de sal por el intestino (GI) y la excreción de sal por los riñones, el RAAS (agonistas principales AngII y Aldo) y péptidos natriuréticos producidos en el corazón (ANP y BNP). Los sensores (círculos verdes) proporcionan información aferente sobre la presión en el corazón y los grandes vasos y sobre las concentraciones de sal en el riñón. Tenga en cuenta la retroalimentación positiva entre el SNS y RAAS a través de la liberación de renina estimulada por β_1 y la liberación de NE estimulada por AngII. Los tipos de medicamentos se indican en negrita en su sitio de acción principal. Las flechas indican efectos de aumento de la presión sanguínea (rojo) y de disminución (verde). Los inhibidores de neprilisina (p. ej., sacubitril) están en ensayos clínicos para la hipertensión y se han aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (en combinación con un ARB).

ajuste apropiado de la dosis (véase capítulo 25). Sin embargo, la farmacocinética y la farmacodinámica de estos medicamentos difieren, por lo que no necesariamente tienen la misma eficacia clínica en el tratamiento de la hipertensión. En una comparación directa, la eficacia antihipertensiva de la clortalidona fue mayor que la de la hidroclorotiazida, particularmente durante la noche (Ernst *et al.*, 2006), lo que sugiere una $t_{1/2}$ mucho más prolongada de clortalidona (>24 h) en comparación con la hidroclorotiazida (varias horas) que dio reducciones más estables de la presión arterial. A la luz de los considerables datos arrojados por ensayos clínicos que respaldan la capacidad de la clortalidona para disminuir los eventos cardiovasculares adversos, en comparación con la disponible para dosis bajas de hidroclorotiazida, actualmente utilizadas, existe una creciente preocupación de que la clortalidona pueda ser un fármaco subutilizado en pacientes hipertensos que requieren un diurético.

Los efectos antihipertensivos se pueden lograr en muchos pacientes con tan sólo 12.5 mg al día de clortalidona o hidroclorotiazida. Además, cuando se usa como monoterapia, la dosis diaria máxima de diuréticos de clase tiazida generalmente no debe superar los 25 mg de hidroclorotiazida o clortalidona (o equivalente). Aunque se puede lograr una mayor diuresis con dosis más altas, algunas evidencias sugieren que las dosis más altas no son generalmente más eficaces para reducir la presión arterial en pacientes con función renal normal. Dosis bajas de cualquiera de las tiazidas reducen el riesgo de efectos adversos, como la pérdida de K^+ y la inhibición de la excreción de ácido úrico, lo que indica una relación riesgo-beneficio mejorada a dosis bajas de una tiazida. Sin embargo, otros estudios sugirieron que las dosis bajas de hidroclorotiazida tienen efectos inadecuados sobre la presión sanguínea cuando se monitorizan de manera detallada (Lacourciere *et al.*, 1995).

Los ensayos clínicos de terapia antihipertensiva en los ancianos demostraron los mejores resultados para la morbilidad y mortalidad cardiovascular cuando 25 mg de hidroclorotiazida o clortalidona fue la dosis máxima administrada; si esta dosis no alcanzó la reducción de la presión arterial objetivo, se inició un segundo fármaco (Dahlof *et al.*, 1991). Un estudio de casos y controles encontró un aumento dependiente de la dosis en la ocurrencia de muerte súbita a dosis de hidroclorotiazida mayores a 25 mg al día (Siscovick *et al.*, 1994), lo que apoya la hipótesis de que dosis de diuréticos más altas se asocian con un aumento de la mortalidad cardiovascular siempre que la hipocalemia no se corrija. Por tanto, si no se logra una reducción adecuada de la presión arterial con la dosis diaria de 25 mg de hidroclorotiazida o clortalidona, se indica la adición de un segundo fármaco en lugar de un aumento en la dosis de diurético.

La pérdida urinaria de K^+ puede ser un problema con las tiazidas. Los inhibidores de la ACE y los ARB atenuarán la pérdida de K^+ inducida por diuréticos, y esto es una consideración si se necesita un segundo fármaco para lograr una mayor reducción de la presión arterial más allá de la alcanzada con el diurético solo. Debido a que los efectos diuréticos e hipotensores de estos fármacos aumentan mucho cuando se administran en combinación, se debe tener cuidado de iniciar la terapia de combinación con dosis bajas de cada uno de estos medicamentos (Vlasses *et al.*, 1983). La administración de inhibidores de la ACE o ARB junto con otros agentes ahorradores de K^+ o con suplementos de K^+ requiere mucha precaución; la combinación de agentes ahorradores de K^+ entre sí o con

TABLA 28-2 Clases de medicamentos antihipertensivos

***Diuréticos* (véase capítulo 25)**

- *Tiazidas y agentes relacionados: clorotiazida, clortalidona, hidroclorotiazida, indapamida*
- *Diuréticos de asa*: bumetanida, furosemida, torsemida
- *Diuréticos ahorradores de K^+*: amilorida, triamtereno, MRA como espironolactona

Simpaticolíticos (capítulo 12)

- *β bloqueadores*: atenolol, bisoprolol, esmolol, metoprolol, nadolol, nebivolol, propranolol, timolol
- *Bloqueadores α*: prazosina, terazosina, doxazosina, fenoxibenzamina
- *α/β bloqueadores mixtos*: labetalol, carvedilol
- *Agentes simpaticolíticos de acción central*: clonidina, guanabenz, guanfacina, metildopa, moxonidina, reserpina

Bloqueadores de los canales Ca^{2+} (capítulo 27): amlodipina, clevidipina, diltiazem, felodipina, isradipina, lercanidipina, nicardipina, nifedipina,[a] nisoldipina, verapamilo

***Antagonistas de la renina-angiotensina* (capítulo 26)**

- *Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina*: benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril
- *Bloqueadores del receptor AngII*: candesartán, eprosartán, irbesartán, losartán, olmesartán, telmisartán, valsartán
- *Inhibidor directo de la renina*: aliskireno

***Vasodilatadores* (capítulos 27 y 28)**

- *Arterial*: diazóxido, fenoldopam, hidralazina, minoxidil
- *Arterial y venoso*: nitroprusiato

[a] Sólo la nifedipina de liberación prolongada está aprobada para la hipertensión.

suplementos de K^+ puede causar hipercaliemia potencialmente peligrosa en algunos pacientes.

En contraste con la limitación de la dosis de diuréticos de clase tiazida utilizada como monoterapia, el tratamiento de la hipertensión grave que no responde a tres o más fármacos puede requerir dosis mayores de los diuréticos de clase tiazida. De hecho, los pacientes hipertensos pueden volverse refractarios a los medicamentos que bloquean el sistema nervioso simpático o los fármacos vasodilatadores porque estos fármacos engendran un estado en el que la presión arterial depende en gran medida del volumen. Por tanto, es apropiado considerar el uso de diuréticos de clase tiazida en dosis de 50 mg de hidroclorotiazida equivalente cuando el tratamiento con combinaciones apropiadas y dosis de tres o más fármacos no produzca un control adecuado de la presión arterial. Alternativamente, puede ser necesario utilizar diuréticos de mayor capacidad como furosemida, especialmente si la función renal no es normal. La efectividad de las tiazidas como diuréticos o antihipertensivos disminuye progresivamente cuando la tasa de filtración glomerular cae por debajo de 30 mL/min. Una excepción es la metolazona, que conserva la eficacia en pacientes con este grado de insuficiencia renal. La mayoría de los pacientes responderán a los diuréticos tiazídicos con una reducción de la presión arterial dentro de aproximadamente 4-6 semanas. Por tanto, las dosis no se deben aumentar más a menudo que cada 4-6 semanas. No hay forma de predecir la respuesta antihipertensiva a partir de la duración o la gravedad de la hipertensión en un paciente determinado, aunque es poco probable que los diuréticos sean eficaces como única terapia en pacientes con hipertensión en estadio 2 (tabla 28-1).

Debido a que el efecto de los diuréticos tiazídicos es aditivo con el de otros fármacos antihipertensivos, los regímenes de combinación que incluyen estos diuréticos son comunes y racionales. Para este fin se comercializa una amplia gama de productos de combinación a dosis fijas que contienen una tiazida. Los diuréticos también tienen la ventaja de minimizar la retención de sal y agua comúnmente causada por los vasodilatadores y algunos fármacos simpaticolíticos. Omitir o subutilizar un diurético es una causa frecuente de "hipertensión resistente".

Efectos adversos y precauciones

Los efectos adversos de los diuréticos se analizan en el capítulo 25. Algunos de éstos determinan si un paciente puede tolerar y seguir un tratamiento diurético. La depleción de K^+ producida por los diuréticos de la clase tiazida depende de la dosis y es variable entre los individuos, de modo que un subconjunto de pacientes puede volverse sustancialmente carente de K^+ con el uso de diuréticos. Ofrecidos de manera crónica, incluso pequeñas dosis conducen a un poco de depleción de K^+, que es un factor de riesgo bien conocido para las arritmias ventriculares al reducir la reserva de la repolarización cardiaca.

La última ha sido utilizada recientemente para explicar que alteraciones en una corriente de repolarización particular no necesariamente resultan en la prolongación del intervalo QT, la principal medida clínica de la repolarización (véase capítulo 30). La hipocalemia reduce directamente la reserva de repolarización al disminuir varias corrientes de K^+ (rectificadora de entrada I_{K1}, rectificadora retardada I_{Kr} y la corriente transitoria de salida) y aumenta la unión de fármacos inhibidores de I_{Kr}, como la dofetilida (Yang y Roden, 1996). La hipocalemia también reduce la actividad de la ATPasa-Na^+,K^+ (el bombeo de Na^+), causando la acumulación

TABLA 28-3 Los efectos hemodinámicos de la administración a largo plazo de agentes antihipertensivos

	FRECUENCIA CARDIACA	GASTO CARDIACO	RESISTENCIA TOTAL PERIFÉRICA	VOLUMEN PLASMÁTICO	ACTIVIDAD DE RENINA PLASMÁTICA
Diuréticos	↔	↔	↓	–↓	↑
Agentes simpatolíticos					
Actuando centralmente	– ↓	–↓	↓	– ↑	–↓
Bloqueadores α_1	–↑	–↑	↓	–↑	↔
β bloqueadores					
No ISA	↓	↓	–↓	–↑	↓
ISA[a]	↓↑	↔	↓	–↑	–↓
Vasodilatores arteriolares	↑	↑	↓	↑	↑
Bloqueadores del canal Ca^{2+}	↓ o ↑	↓ o ↑	↓	–↑	–↑
ACEI	↔	↔	↓	↔	↑
Antagonistas del receptor de angiotensina II	↔	↔	↓	↔	↑
Inhibidor de renina	↔	↔	↓	↔	↓ (pero renina ↑)

↑: aumentado; ↓: disminuido; –↑: aumentado o sin cambio; –↓: disminuido o sin cambio; ↔: sin cambio.
[a] La frecuencia cardiaca puede aumentar en reposo y disminuir durante el ejercicio como resultado de ISA. En reposo, ISA puede aumentar el ritmo cardiaco en descanso; durante el ejercicio, el antagonismo adrenérgico β predomina, atenuando la aceleración de la frecuencia cardiaca mediante NE.

intracelular de Na^+ y Ca^{2+}, aumentando aún más el riesgo de posdespolarizaciones (Pezhouman *et al.*, 2015). En consecuencia, la hipocalemia aumenta el riesgo de taquicardia ventricular polimórfica inducida por fármacos (véase capítulo 30) y el riesgo de fibrilación ventricular isquémica, la principal causa de muerte súbita cardiaca y un importante contribuyente a la mortalidad cardiovascular en pacientes hipertensos tratados. Existe una correlación positiva entre la dosis de diuréticos y la muerte súbita cardiaca y una correlación inversa entre el uso de agentes ahorradores de K^+ complementarios y la muerte súbita cardiaca (Siscovick et al., 1994). Por tanto, la hipocalemia debe evitarse, por ejemplo, combinando una tiazida con inhibidores del RAS o con un diurético ahorrador de K^+.

Las tiazidas tienen actividad inhibidora de la anhidrasa carbónica residual, lo que reduce la reabsorción de Na^+ en el túbulo proximal. La incrementada presentación de Na^+ en la mácula densa reduce la tasa de filtración glomerular a través de retroalimentación tubuloglomerular. Si bien este efecto es clínicamente poco significativo en pacientes con función renal normal, se sabe que reduce la eficacia diurética y puede ganar importancia en pacientes con función renal reducida. Los inhibidores de RAS y los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} interfieren con la retroalimentación tubuloglomerular, proporcionando una explicación para el efecto sinérgico sobre la presión sanguínea. La disfunción eréctil es un efecto adverso problemático de los diuréticos de clase tiazida, y los médicos deben preguntar específicamente sobre su aparición durante el tratamiento con estos medicamentos. La gota puede ser una consecuencia de la hiperuricemia inducida por estos diuréticos. La aparición de cualquiera de estos efectos adversos es una razón para considerar enfoques alternativos a la terapia. Sin embargo, la precipitación de la gota aguda es relativamente poco frecuente con dosis bajas de diuréticos. La hidroclorotiazida puede causar hiponatremia grave que se desarrolla rápidamente en algunos pacientes. Las tiazidas inhiben la excreción renal de Ca^{2+}, lo que ocasionalmente conduce a hipercalcemia; aunque generalmente es leve, esto puede ser más grave en pacientes en riesgo de hipercalcemia, como en los individuos con hiperparatiroidismo primario. La disminución de la excreción de Ca^{2+} inducida por la tiazida se puede usar terapéuticamente en pacientes con osteoporosis o hipercalciuria.

Los diuréticos tiazídicos también se han asociado con cambios en los lípidos plasmáticos y tolerancia a la glucosa que han causado cierta preocupación. La importancia clínica de los cambios ha sido discutida debido a que los estudios clínicos demostraron una eficacia de la tiazida diurética clortalidona en la reducción del riesgo cardiovascular (ALLHAT Officers, 2002).

Todos los fármacos similares a las tiazidas cruzan la placenta. Si bien no tienen efectos adversos directos en el feto, la administración de una tiazida durante el embarazo aumenta el riesgo de disminución transitoria de volumen que puede provocar hipoperfusión placentaria. Debido a que las tiazidas aparecen en la leche materna, las madres que amamantan deben evitarlas.

Otros agentes antihipertensivos diuréticos

Los diuréticos tiazídicos son agentes antihipertensivos más eficaces que los diuréticos de asa como la furosemida y la bumetanida, en pacientes que tienen una función renal normal. Este efecto diferencial probablemente esté relacionado con la corta duración de la acción de los diuréticos de asa. De hecho, una sola dosis diaria de diuréticos de asa no causa una pérdida neta significativa de Na^+ durante un periodo completo de 24 h porque el fuerte efecto diurético inicial es seguido por un rebote mediado por la activación del RAS. Desafortunadamente, los diuréticos de asa se recetan con frecuencia y de manera inapropiada como un medicamento que se toma una vez al día en el tratamiento no sólo de la hipertensión, sino también de la insuficiencia cardiaca congestiva y la ascitis. La alta eficacia de los diuréticos de asa para producir una natriuresis rápida y profunda puede ser perjudicial para el tratamiento de la hipertensión. Cuando se administra un diurético de asa dos veces al día, la diuresis aguda puede ser excesiva y provocar más efectos secundarios que los que se producen con un diurético tipo tiazida más suave y de acción más lenta. Los diuréticos de asa pueden ser particularmente útiles en pacientes con azotemia o con edema grave asociado a un vasodilatador como el minoxidil.

Diuréticos ahorradores de K^+

La amilorida y el triamtereno son diuréticos ahorradores de K^+ que tienen poco valor como monoterapia antihipertensiva, pero son importantes en combinación con tiazidas para antagonizar la pérdida urinaria de K^+ y el riesgo concomitante de arritmias ventriculares. Actúan inhibiendo reversiblemente el ENaC en la membrana del túbulo distal, el transportador responsable de la reabsorción de Na^+ en intercambio con K^+. La importancia de ENaC para la hipertensión se ilustra por el hecho de que una forma hereditaria de hipertensión, el síndrome de Liddle, se debe a la hiperactividad de ENaC. La expresión génica de ENaC es sensible a mineralocorticoides, lo que explica el efecto antihipertensivo y ahorrador de K^+ de otra clase de diuréticos ahorradores de K^+, los MRA espironolactona y eplerenona. En contraste con la inhibición inmediata y de corto plazo de ENaC por la amilorida y el triamtereno, la acción de los MRA se retrasa durante aproximadamente 3 días y es de larga duración porque los MRA regulan la densidad de la proteína del canal en la membrana del túbulo.

Los MRA tienen un papel particular en la hipertensión y la insuficiencia cardiaca (véase capítulo 27) porque las dosis pequeñas de espironolactona a menudo son altamente efectivas en pacientes con "hipertensión resistente". Descrito por primera vez hace décadas (Ramsay *et al.*, 1980), el concepto recientemente se validó en un ensayo prospectivo controlado con placebo que comparó espironolactona (25-50 mg) con bisoprolol o doxazosina como complementos en pacientes con hipertensión no controlada a pesar del tratamiento antihipertensivo estándar triple (Williams *et al.*, 2015). La espironolactona tuvo un efecto reductor de la presión arterial aproximadamente dos veces mayor (8.7 frente a 4.8 y 4 mm Hg, respectivamente). La eficacia del MRA espironolactona en la hipertensión resistente apoya un papel principal de la retención de Na^+ en esta condición. Parte del efecto puede estar relacionado con el llamado fenómeno de escape de aldosterona, o un retorno a los niveles previos al inhibidor de RAS de la aldosterona en plasma con el tratamiento de largo tiempo, observado bajo tratamiento con inhibidores de RAS. El hiperaldosteronismo primario se produce en una fracción significativa de pacientes con hipertensión resistente (Calhoun *et al.*, 2002).

La espironolactona tiene algunos efectos adversos significativos, especialmente en hombres (p. ej., disfunción eréctil, ginecomastia, hiperplasia prostática benigna). La eplerenona es MRA más específico, aunque menos potente, con efectos secundarios reducidos.

Todos los diuréticos ahorradores de K^+ deben usarse con precaución, con mediciones frecuentes de las concentraciones plasmáticas de K^+ en pacientes predispuestos a hipercaliemia. Se debe advertir a los pacientes sobre la posibilidad de que el uso simultáneo de sustitutos de sal que contengan K^+ pueda producir hipercaliemia. La insuficiencia renal es una contraindicación relativa para el uso de diuréticos ahorradores de K^+. El uso concomitante de un inhibidor de la ACE o un ARB aumenta el riesgo de hipercaliemia con estos agentes.

Interacciones de fármacos asociados a diuréticos

Debido a que los efectos antihipertensivos de los diuréticos son aditivos con los de otros agentes antihipertensivos, comúnmente se usa un diurético en combinación con otros fármacos. Las depleciones de K^+ y Mg^{2+} causadas por las tiazidas y los diuréticos de asa pueden potenciar las arritmias que surgen de la toxicidad de la digital. Los corticosteroides pueden amplificar la hipocalemia producida por los diuréticos. Los NSAID (véase capítulo 38) que inhiben la síntesis de prostaglandinas reducen los efectos antihipertensivos de los diuréticos y de todos los otros antihipertensivos. Los efectos renales de los inhibidores selectivos de la COX-2 son similares a los de los NSAID tradicionales. Los NSAID y los inhibidores de RAS reducen las concentraciones plasmáticas de aldosterona y pueden potenciar los efectos hipercaliémicos de un diurético ahorrador de K^+. Todos los diuréticos pueden disminuir la depuración de Li^+, lo que resulta en un aumento de las concentraciones plasmáticas de Li^+ y de su potencial toxicidad.

Agentes simpaticolíticos

Con la demostración, en 1940, de que la escisión bilateral de la cadena simpática torácica podía reducir la presión arterial, se buscó la eficacia de agentes simpaticolíticos químicos. Muchos de los primeros fármacos simpaticolíticos fueron mal tolerados y tuvieron efectos secundarios adversos limitantes, particularmente en el estado de ánimo. Actualmente, se usan varios agentes simpaticolíticos (tabla 28-2). Los antagonistas de los receptores adrenérgicos α y β han sido los pilares de la terapia antihipertensiva.

β bloqueadores

No se esperaba que los antagonistas del receptor adrenérgico β (β bloqueadores) tuvieran efectos antihipertensivos cuando se investigaron por primera vez en pacientes con angina, su indicación principal. Sin embargo, se descubrió que el pronetalol, un fármaco que nunca se comercializó, reducia la presión arterial en pacientes hipertensos con angina de pecho. Este efecto antihipertensivo se demostró posteriormente para el

propranolol y todos los otros β bloqueadores. La farmacología básica de estos medicamentos se analiza en el capítulo 12; las características relevantes para su uso en la hipertensión se describen aquí.

Mecanismo de acción

El antagonismo de los receptores adrenérgicos β afecta la regulación de la circulación a través de una serie de mecanismos, que incluyen una reducción en la contractilidad miocárdica y la frecuencia cardiaca (es decir, gasto cardiaco, véase figura 27-1). El antagonismo de los receptores β_1 del complejo yuxtaglomerular reduce la secreción de renina y la actividad de RAS. Esta acción probablemente contribuya a la acción antihipertensiva. Algunos miembros de esta clase de fármacos amplia y heterogénea tienen efectos adicionales no relacionados con su capacidad de unirse a los receptores adrenérgicos β. Por ejemplo, el labetalol y el carvedilol también son bloqueadores α_1, y el nebivolol promueve la vasodilatación dependiente de células endoteliales a través de la activación de la producción de NO (Pedersen y Cockcroft, 2006) (véase figura 12-4).

Diferencias farmacodinámicas

Los β bloqueadores varían en su selectividad para el subtipo de receptor β_1, la presencia de actividad agonista parcial o simpaticomimética intrínseca y la capacidad vasodilatadora. Mientras que todos los β bloqueadores son efectivos como agentes antihipertensivos, estas diferencias influyen en la farmacología clínica y en el espectro de los efectos adversos de los diversos fármacos. El efecto antihipertensivo reside en el antagonismo del receptor β_1, mientras que los efectos no deseados principales resultan del antagonismo de los receptores β_2 (p. ej., vasoconstricción periférica, broncoconstricción, hipoglucemia). Las terapias estándar son bloqueadores β_1 sin actividad simpaticomimética intrínseca (p. ej., atenolol, bisoprolol, metoprolol). Ellos producen una reducción inicial en el gasto cardiaco (principalmente β_1) y un aumento reflejo de la resistencia periférica, con poco o ningún cambio agudo en la presión arterial. En pacientes que responden con una reducción en la presión arterial, la resistencia periférica regresa gradualmente a los valores de pretratamiento o menores. Generalmente, la reducción persistente del gasto cardiaco y la posible disminución de la resistencia periférica explican la reducción de la presión arterial. Los β bloqueadores no selectivos (p. ej., propranolol) tienen efectos adversos más fuertes sobre la resistencia vascular periférica bloqueando también los receptores β_2 que normalmente median la vasodilatación. Los β bloqueadores vasodilatadores (p. ej., carvedilol, nebivolol) pueden ser preferidos en pacientes con enfermedad arterial periférica. Los fármacos con actividad simpaticomimética intrínseca (p. ej., pindolol, xamoterol) no se recomiendan para el tratamiento de la hipertensión o cualquier otra enfermedad cardiovascular porque realmente aumentan la frecuencia cardiaca media nocturna debido a su actividad agonística parcial directa.

Diferencias farmacocinéticas

Los β bloqueadores lipofílicos (metoprolol, bisoprolol, carvedilol, propranolol) parecen tener una mayor eficacia antiarrítmica que los compuestos hidrófilos (atenolol, nadolol, labetalol), posiblemente relacionados con un modo central de acción. Muchos β bloqueadores tienen vidas medias plasmáticas relativamente cortas y requieren más de una dosis diaria (metoprolol, propranolol, carvedilol) una desventaja significativa en el tratamiento de la hipertensión. Por lo general, deben recetarse en formas de liberación sostenida. El bisoprolol y el nebivolol tienen valores de $t_{1/2}$ de 10-12 h y, por tanto, alcanzan niveles mínimos suficientes con dosis de una vez al día. El metabolismo hepático de metoprolol, carvedilol y nebivolol depende de CYP2D6. La relevancia es probablemente mayor en el caso del metoprolol, para el cual los metabolizadores lentos del CYP2D6 (~7% de la población caucásica) muestran una exposición al fármaco cinco veces mayor y disminuciones de la frecuencia cardiaca dos veces mayores que la mayoría de los metabolizadores extensos (Rau *et al*., 2009).

Eficacia en la hipertensión

Los metaanálisis han sugerido que los β bloqueadores reducen la incidencia de MI similar a otros antihipertensivos, pero sólo son aproximadamente la mitad de efectivos en la prevención del accidente cerebrovascular (Lindholm *et al*., 2005). Esto ha llevado a la degradación de esta clase de medicamentos en ciertas guías nacionales (p. ej., normas U.K.); sin embargo, muchos de los estudios que respaldan esta conclusión se llevaron a cabo con atenolol, que puede no ser el bloqueador β ideal. El atenolol puede no reducir la presión arterial central (aórtica) tan efectivamente como aparece cuando se mide convencionalmente en la arteria braquial usando un manguito estándar para el brazo (Williams *et al*., 2006). De hecho, el atenolol, a diferencia del bisoprolol, carvedilol, metoprolol o nebivolol, no se ha evaluado positivamente en ensayos de insuficiencia cardiaca. Los estudios prospectivos de agentes hipertensivos no han comparado diferentes β bloqueadores de frente a frente; por tanto, la relevancia clínica de las diferencias farmacológicas en esta clase de fármacos heterogéneos sigue sin estar clara. Los resultados de un metaanálisis detallado de 147 ensayos aleatorios de reducción de la presión arterial mostraron que, independientemente de la presión arterial antes del tratamiento, la reducción de la presión arterial sistólica en 10 mm Hg o la presión arterial diastólica en 5 mm Hg con cualquiera de las principales clases de fármacos antihipertensivos redujo significativamente eventos coronarios y accidentes cerebrovasculares sin aumento de la mortalidad no vascular (Law *et al*., 2009).

Efectos adversos y precauciones

Los efectos adversos de los β bloqueadores se analizan en el capítulo 12. Estos fármacos deben evitarse en pacientes con enfermedad reactiva de las vías respiratorias (p. ej., asma) o con disfunción nodal SA o AV o en combinación con otros fármacos que inhiben la conducción AV como el verapamilo. El riesgo de reacciones hipoglucémicas puede aumentar en los diabéticos que toman insulina, pero la diabetes tipo 2 no es una contraindicación. Los β bloqueadores aumentan las concentraciones de triglicéridos en el plasma y disminuyen las del colesterol HDL sin cambiar las concentraciones de colesterol total. Las consecuencias a largo plazo de estos efectos son desconocidas. La interrupción repentina de los β bloqueadores puede producir un síndrome de abstinencia que probablemente se deba a la regulación al alza de los receptores β durante el bloqueo, lo que provoca una mayor sensibilidad tisular a las catecolaminas endógenas, lo que puede exacerbar los síntomas de CAD. El resultado, especialmente en pacientes activos, puede ser hipertensión de rebote. Por tanto, los β bloqueadores no deben suspenderse bruscamente, excepto bajo una atenta observación; la dosis debe reducirse gradualmente durante 10 a 14 días antes de la interrupción.

La *epinefrina* puede producir hipertensión extrema y bradicardia cuando está presente un β bloqueador no selectivo. La hipertensión se debe a la estimulación no opuesta de los receptores α adrenérgicos cuando los receptores β_2 vasculares están bloqueados. La bradicardia es el resultado de la estimulación vagal refleja. Tales respuestas hipertensivas paradójicas a los β bloqueadores se han observado en pacientes con hipoglucemia o feocromocitoma, durante la retirada de clonidina, después de la administración de epinefrina como agente terapéutico, o en asociación con el uso ilícito de cocaína.

Usos terapéuticos

Los β bloqueadores proporcionan una terapia eficaz para todos los grados de hipertensión. Las diferencias marcadas en sus propiedades farmacocinéticas deben ser consideradas; se prefiere la dosificación una vez al día para un mejor cumplimiento. Las poblaciones que tienden a tener una menor respuesta antihipertensiva a los β bloqueadores incluyen a los ancianos y los afroamericanos. Sin embargo, las diferencias intraindividuales en la eficacia antihipertensiva son en general mucho mayores que la evidencia estadística de diferencias entre grupos raciales o relacionados con la edad. En consecuencia, estas observaciones no deben desalentar el uso de estos medicamentos en pacientes individuales de aquellos grupos en los que se reportan menores respuestas. Los β bloqueadores usualmente no causan la retención de sal y agua, y la administración de un diurético no es necesaria para evitar el edema o el desarrollo de tolerancia. Sin embargo, los diuréticos tienen efectos antihipertensivos aditivos cuando se combinan con β bloqueadores. La combinación de un β bloqueador, un diurético y un vasodilatador es efectiva para pacientes que requieren un tercer fármaco antihipertensivo. Los β bloqueadores (es decir, bisoprolol, carvedilol, metoprolol o nebivolol) son fármacos muy preferidos para pacientes hipertensos con afecciones como infarto de miocardio, cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva, y pueden ser preferidos para pacientes más jóvenes con signos de aumento de la capacidad simpática. Sin embargo, para otros pacientes hipertensos, particularmente pacientes mayores con un alto riesgo de accidente cerebrovascular, el entusiasmo por su uso temprano en el tratamiento ha disminuido.

Bloqueadores α_1

La disponibilidad de fármacos que bloquean selectivamente los receptores α_1 adrenérgicos sin afectar los receptores α_2 adrenérgicos agrega otro grupo de agentes antihipertensivos. La farmacología de estos fármacos se trata en detalle en el capítulo 12. La prazosina, terazosina y doxazosina son los agentes disponibles para el tratamiento de la hipertensión. La fenoxibenzamina, un bloqueador α irreversible ($\alpha_1 > \alpha_2$), se usa en el tratamiento de tumores productores de catecolaminas (feocromocitoma).

Efectos farmacológicos

Inicialmente, los bloqueadores α_1 reducen la resistencia arteriolar y aumentan la capacitancia venosa; esto provoca un incremento del reflejo mediado simpáticamente en la frecuencia cardiaca y la actividad de la

renina plasmática. Durante la terapia a largo plazo, la vasodilatación persiste, pero el gasto cardiaco, la frecuencia cardiaca y la actividad de la renina plasmática vuelven a la normalidad. El flujo sanguíneo renal no cambia durante la terapia con un bloqueador α_1. Los bloqueadores α_1 causan una cantidad variable de hipotensión postural, dependiendo del volumen plasmático. La retención de sal y agua ocurre en muchos pacientes durante la administración continua, y esto atenúa la hipotensión postural. Los bloqueadores α_1 reducen las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y el colesterol LDL total y aumentan el colesterol HDL. Estos efectos potencialmente favorables sobre los lípidos persisten cuando se administra un diurético de tipo tiazida al mismo tiempo. Se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos pequeños cambios inducidos por fármacos en los lípidos.

Usos terapéuticos

Los bloqueadores α_1 no se recomiendan como monoterapia para pacientes hipertensos, principalmente como consecuencia del estudio ALLHAT (véase análisis adicional). En consecuencia, se usan principalmente junto con diuréticos, β bloqueadores y otros agentes antihipertensivos. Los β bloqueadores mejoran la eficacia de los bloqueadores α_1. Los bloqueadores α_1 no son los fármacos de elección en pacientes con feocromocitoma debido a que una respuesta vasoconstrictora a la epinefrina puede seguir siendo el resultado de la activación de los receptores α_2 adrenérgicos vasculares no bloqueados. Los bloqueadores α_1 son fármacos atractivos para pacientes hipertensos con hiperplasia prostática benigna porque también mejoran los síntomas urinarios.

Efectos adversos

El uso de doxazosina como monoterapia para la hipertensión aumenta el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca congestiva (ALLHAT Officers, 2002). Esto puede ser un efecto de clase que representa un efecto adverso de todos los bloqueadores α_1 y ha llevado a recomendaciones de no usar esta clase de medicamentos en pacientes con insuficiencia cardiaca.

La interpretación del resultado del estudio ALLHAT es controvertida, pero la creencia generalizada de que la mayor tasa de desarrollo de insuficiencia cardiaca aparente en los grupos de pacientes tratados con un no diurético fue causada por la retirada de diuréticos preestudio no se ha corroborado (Davis *et al.*, 2006).

Una precaución importante con respecto al uso de los bloqueadores α_1 para la hipertensión es el llamado fenómeno de primera dosis, en el cual la hipotensión ortostática sintomática ocurre dentro de 30-90 minutos (o más) de la dosis inicial del medicamento o después de un aumento de la dosis. Este efecto puede ocurrir en hasta 50% de los pacientes, especialmente en pacientes que ya están recibiendo un diurético. Después de las primeras dosis, los pacientes desarrollan una tolerancia a esta marcada respuesta hipotensora.

Bloqueadores α_1 y β combinados

El carvedilol (véase capítulo 12) es un bloqueador β no selectivo con actividad antagonista α_1. El carvedilol está aprobado para el tratamiento de la hipertensión y la insuficiencia cardiaca sintomática. La relación de potencia antagonista α_1 a β para el carvedilol es aproximadamente 1:10. La droga se disocia lentamente de su receptor, explicando por qué la duración de la acción es más larga que la corta $t_{1/2}$ (2.2 h) y por qué su efecto difícilmente puede ser superado por las catecolaminas. El carvedilol sufre metabolismo oxidativo y glucuronidación en el hígado; el metabolismo oxidativo se produce a través de CYP2D6. Al igual que con el labetalol, la eficacia a largo plazo y los efectos secundarios del carvedilol en la hipertensión son predecibles en función de sus propiedades como bloqueador α_1 y β. El carvedilol reduce la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (véase capítulo 29). Debido al efecto vasodilatador, es un bloqueador β de elección en pacientes con enfermedad arterial periférica.

El labetalol (véase capítulo 12) es una mezcla equimolar de cuatro estereoisómeros. Un isómero es un bloqueador α_1, otro es un β bloqueador no selectivo con actividad agonista parcial, y los otros dos isómeros están inactivos. El labetalol tiene eficacia y efectos adversos que se esperarían con cualquier combinación de un bloqueador α_1 y un β bloqueador. Tiene las desventajas que son inherentes a los productos de combinación de dosis fijas: la extensión del bloqueo α_1-β es algo impredecible y varía de paciente a paciente. El labetalol está aprobado por la FDA para la eclampsia, la preeclampsia, la hipertensión y las emergencias hipertensivas. La principal indicación de labetalol es la hipertensión en el embarazo, para la cual es uno de los pocos compuestos que se sabe que es seguro (Magee *et al.*, 2016).

Medicamentos simpaticolíticos de acción central

Metildopa

La metildopa, un agente antihipertensivo de acción central, es un profármaco que ejerce su acción antihipertensiva a través de un metabolito activo. Aunque se usó con frecuencia como un agente antihipertensivo en el pasado, el perfil de efectos adversos de la metildopa limita su uso actual principalmente al tratamiento de la hipertensión en el embarazo, donde tiene un registro de seguridad.

Metildopa (α-metil-3,4-dihidroxi-L-fenilalanina), un análogo de DOPA, es metabolizado por la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos en neuronas adrenérgicas a la α-metildopamina, que luego se convierte en α-metilnorepinefrina, el metabolito farmacológicamente activo. La α-metilnorepinefrina se almacena en las vesículas secretoras de las neuronas adrenérgicas, sustituyendo NE, de modo que la neurona adrenérgica estimulada ahora descarga α-metilnorepinefrina en lugar de NE. La α-metilnorepinefrina actúa en el CNS para inhibir el flujo neuronal adrenérgico del tronco encefálico, probablemente actuando como agonista de los receptores α_2 adrenérgicos presinápticos en el tronco encefálico, atenuando la liberación de NE y reduciendo así la producción de señales adrenérgicas vasoconstrictoras al sistema nervioso simpático periférico.

ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción). Debido a que la metildopa es un profármaco que se metaboliza en el cerebro a la forma activa, su C_p tiene menos relevancia para sus efectos que para muchos otros medicamentos. El $C_{pmáx}$ ocurre 2-3 h después de una dosis oral. El medicamento se elimina con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 2 h. La metildopa se excreta en la orina principalmente como el conjugado de sulfato (50-70%) y como fármaco original (25%). Otros metabolitos menores incluyen metildopamina, metilnorepinefrina y sus productos metilados-*O*. La $t_{1/2}$ de metildopa se prolonga a 4-6 h en pacientes con insuficiencia renal. A pesar de su rápida absorción y corta $t_{1/2}$, el efecto máximo de metildopa se retrasa durante 6-8 h, incluso después de la administración intravenosa, y la duración de acción de una dosis única es generalmente de aproximadamente 24 h; esto permite una dosificación de una o dos veces al día. La discrepancia entre los efectos de la metildopa y las concentraciones medidas del fármaco en el plasma probablemente se relaciona con el tiempo requerido para el transporte al CNS, la conversión al metabolito activo de almacenamiento de α-metilo NE, y su posterior liberación en las proximidades de receptores α_2 relevantes en el CNS. La metildopa es un buen ejemplo de una relación compleja entre la farmacocinética de un fármaco y su farmacodinamia. Los pacientes con insuficiencia renal son más sensibles al efecto antihipertensivo de la metildopa, pero no se sabe si esto se debe a la alteración en la excreción del fármaco o a un aumento en el transporte al CNS.

Usos terapéuticos. La metildopa es un fármaco preferido para el tratamiento de la hipertensión durante el embarazo en función de su efectividad y seguridad tanto para la madre como para el feto (Magee *et al.*, 2016). La dosis inicial habitual de metildopa es de 250 mg dos veces al día; hay poco efecto adicional con dosis mayores a 2 g/d. La administración de una sola dosis diaria de metildopa a la hora de acostarse minimiza los efectos sedantes, pero se requiere la administración dos veces al día para algunos pacientes.

Efectos adversos y precauciones. La metildopa produce sedación que es en gran medida transitoria. Una disminución en la energía psíquica puede persistir en algunos pacientes, y la depresión ocurre ocasionalmente. La metildopa puede producir sequedad en la boca. Otros efectos adversos incluyen disminución de la libido, signos parkinsonianos e hiperprolactinemia que pueden ser lo suficientemente pronunciados como para causar ginecomastia y galactorrea. La metildopa puede precipitar bradicardia intensa y paro sinusal. La metildopa también produce algunos efectos adversos que no están relacionados con su acción terapéutica en el CNS. La hepatotoxicidad, a veces asociada con fiebre, es un efecto tóxico poco frecuente pero potencialmente grave de la metildopa. Al menos 20% de los pacientes que reciben metildopa durante un año desarrollan una prueba de Coombs positiva (prueba de antiglobulina) que se debe a autoanticuerpos dirigidos contra el antígeno Rh en los eritrocitos. El desarrollo de una prueba de Coombs positiva no es necesariamente una indicación para detener el tratamiento con metildopa; sin embargo, 1-5% de estos pacientes desarrollarán una anemia hemolítica que requiere la interrupción inmediata del medicamento. La prueba de Coombs puede permanecer positiva durante un año después de la interrupción de la metildopa, pero la anemia hemolítica generalmente se resuelve en cuestión de semanas. La hemólisis grave puede atenuarse mediante el tratamiento con glucocorticoides. Los efectos adversos que son incluso más raros incluyen leucopenia, trombocitopenia, aplasia de glóbulos rojos, síndrome tipo lupus eritematoso, erupciones liquenoides y granulomatosas de la

piel, miocarditis, fibrosis retroperitoneal, pancreatitis, diarrea y malabsorción.

Clonidina y moxonidina

La farmacología detallada de los agonistas adrenérgicos α_2, clonidina y moxonidina, se analiza en el capítulo 12. Estos fármacos estimulan los receptores α_{2A} adrenérgicos en el tronco encefálico, lo que produce una reducción del flujo simpático del CNS (MacMillan *et al*., 1996). El efecto hipotensor se correlaciona directamente con la disminución de las concentraciones plasmáticas de NE. Los pacientes que han tenido una sección transversal de la médula espinal por encima del nivel de los tractos simpáticos de salida no muestran una respuesta hipotensora a la clonidina. A dosis superiores a las requeridas para estimular los receptores α_{2A} centrales, estos fármacos pueden activar los receptores α_{2B} en las células musculares lisas vasculares (MacMillan *et al*., 1996). Este efecto explica la vasoconstricción inicial que se aprecia cuando se toman sobredosis de estos medicamentos y pueden ser responsables de la pérdida del efecto terapéutico que se observa con dosis altas. Una limitación importante en el uso de estos medicamentos es la escasez de información sobre su eficacia para reducir el riesgo de consecuencias cardiovasculares de la hipertensión.

Efectos farmacológicos. Los agonistas adrenérgicos α_2 reducen la presión arterial por los efectos sobre el gasto cardiaco y la resistencia periférica. En la posición supina, cuando el tono simpático de la vasculatura es bajo, el efecto principal es una reducción en la frecuencia cardiaca y el volumen sistólico; sin embargo, en la posición vertical, cuando el flujo simpático hacia la vasculatura normalmente aumenta, estos medicamentos reducen la resistencia vascular. Esta acción puede conducir a hipotensión postural. La disminución en el tono simpático cardiaco conduce a una reducción en la contractilidad del miocardio y la frecuencia cardiaca que podría promover la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes susceptibles.

Usos terapéuticos. Los efectos sobre el CNS son tales que esta clase de medicamentos no es una opción líder para la monoterapia de la hipertensión. De hecho, no existe un lugar fijo para estos medicamentos en el tratamiento de la hipertensión. Reducen eficazmente la presión arterial en algunos pacientes que no han respondido adecuadamente a las combinaciones de otros agentes. La mayor experiencia clínica existe con la clonidina. Un estudio reciente con moxonidina en pacientes con hipertensión y fibrilación auricular paroxística indicó que el fármaco reducía la incidencia de fibrilación auricular (Giannopoulos *et al*., 2014). La clonidina puede ser efectiva para reducir la hipertensión en las primeras horas de la mañana en pacientes tratados con antihipertensivos estándar. En general, el entusiasmo por los antagonistas del receptor α_2 se ve disminuido por la relativa ausencia de evidencia que demuestre una reducción en el riesgo de eventos adversos cardiovasculares.

La clonidina se ha utilizado en pacientes hipertensos para el diagnóstico de feocromocitoma. El hecho de que la clonidina no suprima la concentración plasmática de NE a menos de 500 pg/mL 3 h después de una dosis oral de 0.3 mg de clonidina sugiere la presencia de dicho tumor. Una modificación de esta prueba, en la que se mide la excreción urinaria nocturna de NE y epinefrina después de la administración de una dosis de 0.3 mg de clonidina al acostarse, puede ser útil cuando los resultados basados en las concentraciones de NE en plasma son equívocos.

Efectos adversos y precauciones. Muchos pacientes experimentan efectos adversos persistentes y a veces intolerables con estos medicamentos. La sedación y la xerostomía son efectos adversos prominentes. La xerostomía puede ir acompañada de mucosa nasal seca, ojos secos e hinchazón y dolor de la glándula parótida. La hipotensión postural y la disfunción eréctil pueden ser prominentes en algunos pacientes. La clonidina puede producir una menor incidencia de sequedad bucal y sedación cuando se administra por vía transdérmica, tal vez porque se evitan altas concentraciones de pico. La moxonidina tiene actividad adicional en los receptores centrales de imidazolina y puede producir menos sedación que la clonidina, pero faltan comparaciones directas. Los efectos secundarios del CNS menos comunes incluyen trastornos del sueño con sueños vívidos o pesadillas, inquietud y depresión. Los efectos cardiacos relacionados con la acción simpaticolítica de estos fármacos incluyen bradicardia sintomática y paro sinusal en pacientes con disfunción del nódulo SA y bloqueo AV en pacientes con enfermedad del nodo AV o en pacientes que toman otros fármacos que deprimen la conducción AV. Entre el 15-20% de los pacientes que reciben clonidina transdérmica pueden desarrollar dermatitis de contacto.

La interrupción repentina de la clonidina y los agonistas adrenérgicos α_2 relacionados pueden causar un síndrome de abstinencia que consiste en dolor de cabeza, aprensión, temblores, dolor abdominal, sudoración y taquicardia. La presión sanguínea arterial puede elevarse a niveles superiores a los presentes antes del tratamiento, pero el síndrome de abstinencia puede ocurrir en ausencia de un aumento en la presión. Los síntomas generalmente ocurren 18-36 h después de que se suspende el fármaco y se asocian con un aumento de la descarga simpática, como lo demuestran las concentraciones de plasma y orina de catecolaminas y metabolitos elevándolos. Se desconoce la frecuencia de ocurrencia del síndrome de abstinencia, pero los síntomas de abstinencia probablemente estén relacionados con la dosis y sean más peligrosos en pacientes con hipertensión mal controlada. La hipertensión de rebote también se ha observado después de la interrupción de la administración transdérmica de clonidina (Metz *et al*., 1987).

El tratamiento del síndrome de abstinencia depende de la urgencia de reducir la presión arterial. En ausencia de daño a órganos diana que ponga en peligro la vida, los pacientes pueden tratarse restaurando el uso de clonidina. Si se requiere un efecto más rápido, es apropiado el nitroprusiato de sodio o una combinación de un bloqueador α y un β bloqueador. Los β bloqueadores no deben usarse solos en este contexto porque pueden acentuar la hipertensión al permitir la vasoconstricción α adrenérgica sin oposición causada por la activación del sistema nervioso simpático y las catecolaminas circulantes elevadas.

Debido a que la hipertensión perioperatoria se ha descrito en pacientes en quienes se retiró la clonidina la noche anterior a la cirugía, los pacientes quirúrgicos que están siendo tratados con un agonista adrenérgico α_2 deben cambiarse a otro medicamento antes de la cirugía electiva o deben recibir su dosis matutina o clonidina transdérmica antes del procedimiento. Todos los pacientes que reciben uno de estos medicamentos deben ser advertidos del peligro potencial de discontinuar el fármaco abruptamente, y los pacientes sospechosos de no cumplir con los medicamentos no deben recibir agonistas adrenérgicos α_2 para la hipertensión. Las interacciones medicamentosas adversas con los agonistas adrenérgicos α_2 son raras. Los diuréticos potencian el efecto hipotensor de estos fármacos. Los antidepresivos tricíclicos pueden inhibir el efecto antihipertensivo de la clonidina, pero se desconoce el mecanismo de esta interacción.

Reserpina

La reserpina es un alcaloide extraído de la raíz de Rauwolfia serpentina, un arbusto trepador originario de la India. Las antiguas escrituras ayurvédicas hindúes describen los usos medicinales de la planta; Sen y Bose describieron su uso en la literatura biomédica india. Sin embargo, los alcaloides de la rauwolfia no se usaron en la medicina occidental hasta mediados de la década de 1950. La reserpina fue la primera droga que se encontró que interfería con la función del sistema nervioso simpático en los humanos, y su uso comenzó la era moderna de la farmacoterapia efectiva de la hipertensión.

Mecanismo de acción. La reserpina se une fuertemente a las vesículas de almacenamiento adrenérgico en las neuronas adrenérgicas centrales y periféricas y permanece unida durante periodos prolongados. La interacción inhibe el transportador de catecolamina vesicular VMAT2, de modo que las terminaciones nerviosas pierden su capacidad de concentrar y almacenar NE y dopamina. Las catecolaminas se filtran al citoplasma, donde se metabolizan. En consecuencia, poco o nada de transmisor activo se libera de las terminaciones nerviosas, lo que resulta en una simpatectomía farmacológica. La recuperación de la función simpática requiere la síntesis de nuevas vesículas de almacenamiento, lo que lleva días o semanas después de la interrupción del medicamento. Debido a que la reserpina reduce las aminas tanto en el CNS como en la neurona adrenérgica periférica, es probable que sus efectos antihipertensivos estén relacionados con acciones tanto centrales como periféricas.

Efectos farmacológicos. Tanto el gasto cardiaco como la resistencia vascular periférica se reducen durante el tratamiento a largo plazo con reserpina.

ADME. Pocos datos están disponibles sobre las propiedades farmacocinéticas de la reserpina debido a la falta de un ensayo capaz de detectar bajas concentraciones del fármaco o sus metabolitos. La reserpina que está unida a las vesículas de almacenamiento aisladas no puede eliminarse por diálisis, lo que indica que la unión no está en equilibrio con el medio circundante. Debido a la naturaleza irreversible de la unión de reserpina, es improbable que la cantidad de fármaco en el plasma tenga una relación constante con la concentración del fármaco en el sitio de acción. La reserpina libre se metaboliza por completo; por tanto, ninguno de los medicamentos originales se excreta sin cambios.

Toxicidad y precauciones. La mayoría de los efectos adversos de la reserpina se deben a su efecto sobre el CNS. La sedación y la incapacidad para

concentrarse o realizar tareas complejas son los efectos adversos más comunes. Más grave es la depresión psicótica ocasional que puede conducir al suicidio. La depresión generalmente aparece de manera insidiosa durante muchas semanas o meses y no puede atribuirse a la droga debido a la aparición retardada y gradual de los síntomas. La reserpina debe suspenderse al primer signo de depresión. La depresión inducida por reserpina puede durar varios meses después de suspender el medicamento. El riesgo de depresión probablemente esté relacionado con la dosis. La depresión es poco común, pero no desconocida, con dosis de 0.25 mg/d o menos. El medicamento nunca debe administrarse a pacientes con antecedentes de depresión. Otros efectos adversos incluyen la congestión nasal y la exacerbación de la úlcera péptica, que es poco común con dosis orales pequeñas.

Usos terapéuticos. La reserpina en dosis bajas, en combinación con diuréticos, es efectiva en el tratamiento de la hipertensión, especialmente en los ancianos. Se necesitan varias semanas para lograr el máximo efecto. En pacientes ancianos con hipertensión sistólica aislada, se usó reserpina (a 0.05 mg/d) como alternativa al atenolol junto con un diurético (Perry *et al.*, 2000; SHEP Cooperative Research Group, 1991).

Sin embargo, con la disponibilidad de nuevos medicamentos que han demostrado tener efectos de prolongación de la vida y son bien tolerados, el uso de reserpina ha disminuido en gran medida y ya no se recomienda para el tratamiento de la hipertensión (Mancia *et al.*, 2013).

Bloqueadores del canal de Ca^{2+}

Los agentes bloqueadores del canal de Ca^{2+} son un grupo importante de medicamentos para el tratamiento de la hipertensión. La farmacología general de estos fármacos se presenta en el capítulo 27. La base de su uso en la hipertensión proviene del entendimiento de que la hipertensión generalmente es el resultado de una mayor resistencia vascular periférica. Porque la contracción del músculo liso vascular depende de la concentración intracelular libre de Ca^{2+}, la inhibición del movimiento transmembrana de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} sensibles al voltaje puede disminuir la cantidad total de Ca^{2+} que alcanza los sitios intracelulares. De hecho, todos los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} reducen la presión sanguínea al relajar el músculo liso arteriolar y disminuir la resistencia vascular periférica. Como consecuencia de una disminución de la resistencia vascular periférica, los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} provocan una descarga simpática mediada por un reflejo barorreceptor. En el caso de las dihidropiridinas, puede producirse taquicardia a partir de la estimulación adrenérgica del nodo SA; esta respuesta es generalmente bastante modesta excepto cuando el medicamento se administra rápidamente. La taquicardia es típicamente mínima o inexistente con verapamilo y diltiazem debido al efecto cronotrópico negativo directo de estos dos fármacos. De hecho, el uso concomitante de un β bloqueador puede aumentar los efectos cronotrópicos negativos de estos fármacos o causar bloqueo cardiaco en pacientes susceptibles. En consecuencia, debe evitarse el uso concurrente de β bloqueadores con verapamilo o diltiazem.

Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} se encuentran entre los fármacos preferidos para el tratamiento de la hipertensión, tanto en monoterapia como en combinación con otros antihipertensivos, porque tienen un efecto bien documentado sobre los desenlaces cardiovasculares y la mortalidad total. La combinación de amlodipino y el inhibidor de la ACE perindopril demostró ser superior a la combinación del bloqueador β atenolol e hidroclorotiazida (Dahlof *et al.*, 2005), y el amlodipino fue superior a la hidroclorotiazida como pareja en la combinación con benazepril ACEI (Jamerson *et al.*, 2008).

Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} más estudiados y utilizados para el tratamiento de la hipertensión son las dihidropiridinas de acción prolongada con suficiente eficacia de 24 horas a la dosis diaria única (p. ej., amilodipina, felodipina, lercanidipina y formulaciones de liberación sostenida de otras). El edema periférico (edema del tobillo) son los principales efectos no deseados. Menos pacientes parecen experimentar este efecto secundario inofensivo, pero posiblemente perturbador, con compuestos más nuevos como lercanidipina (Makarounas-Kirchmann *et al.*, 2009), pero la combinación comúnmente utilizada con inhibidores del RAS tiene el mismo efecto (Messerli *et al.*, 2000). La nifedipina de liberación inmediata y otras dihidropiridinas de acción corta no tienen cabida en el tratamiento de la hipertensión. El verapamilo y el diltiazem también tienen vidas medias cortas, más efectos secundarios cardiacos y un alto potencial de interacción con medicamentos (verapamilo>diltiazem) y, por tanto, no son antihipertensivos de primera línea. En comparación con otras clases de agentes antihipertensivos, puede haber una mayor frecuencia de lograr el control de la presión arterial con bloqueadores de los canales de Ca^{2+} como monoterapia en sujetos ancianos y en afroamericanos, grupos de población en los que el estado de renina baja es más prevalente. Sin embargo, la variabilidad intrasujeto es más importante que las diferencias relativamente pequeñas entre los grupos de población. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} son eficaces para disminuir la presión arterial y disminuir los eventos cardiovasculares en los ancianos con hipertensión sistólica aislada (Staessen *et al.*, 1997) y pueden ser un tratamiento preferido en estos pacientes.

Inhibidores del sistema renina-angiotensina

La angiotensina II es un importante regulador de la función cardiovascular (véase capítulo 26). La capacidad de reducir los efectos de AngII con agentes farmacológicos ha sido un avance importante en el tratamiento de la hipertensión y sus secuelas. El capítulo 26 presenta la fisiología básica del RAS y la farmacología de los inhibidores del RAS. La tabla 26-2 resume los efectos de una variedad de agentes antihipertensivos sobre los componentes del RAS y merece un estudio cuidadoso.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La capacidad de reducir los niveles de AngII con inhibidores de la ACE eficaces por vía oral representa un avance importante en el tratamiento de la hipertensión. El captopril fue el primer agente de este tipo desarrollado para el tratamiento de la hipertensión. Desde entonces, enalapril, lisinopril, quinapril, ramipril, benazepril, moexipril, fosinopril, trandolapril y perindopril están disponibles. Estos fármacos son útiles para el tratamiento de la hipertensión debido a su eficacia y a un perfil favorable de efectos adversos que mejora la adherencia del paciente. El capítulo 26 presenta la farmacología de los inhibidores de la ACE en detalle.

Los inhibidores de la ACE parecen conferir una ventaja especial en el tratamiento de pacientes con diabetes, enlenteciendo el desarrollo y la progresión de la glomerulopatía diabética. También son efectivos para desacelerar la progresión de otras formas de enfermedad renal crónica, como la glomeruloesclerosis, que coexiste con la hipertensión en muchos pacientes. Un inhibidor de la ACE es el agente inicial preferido en estos pacientes. Los pacientes con hipertensión y cardiopatía isquémica son candidatos para el tratamiento con inhibidores de la ACE. Se ha demostrado que la administración de inhibidores de la ACE en el periodo inmediato posterior al IM mejora la función ventricular y reduce la morbilidad y la mortalidad (véase capítulo 27).

Las consecuencias endocrinas de la inhibición de la biosíntesis de la AngII son importantes en una serie de facetas del tratamiento de la hipertensión. Debido a que los inhibidores de la ACE detienen el aumento de las concentraciones de aldosterona en respuesta a la pérdida de Na^+, se disminuye el papel normal de la aldosterona para oponerse a la natriuresis inducida por diuréticos. En consecuencia, los inhibidores de la ACE tienden a mejorar la eficacia de los fármacos diuréticos. Esto significa que incluso dosis muy pequeñas de diuréticos pueden mejorar sustancialmente la eficacia antihipertensiva de los inhibidores de la ACE; a la inversa, el uso de altas dosis de diuréticos junto con inhibidores de la ACE puede conducir a una reducción excesiva de la presión arterial y a la pérdida de Na^+ en algunos pacientes.

La atenuación de la producción de aldosterona por inhibidores de la ACE también influye en la homeostasis del K^+; hay un aumento pequeño y clínicamente sin importancia en K^+ sérico cuando estos agentes se usan solos en pacientes con función renal normal. Sin embargo, la retención sustancial de K^+ puede ocurrir en algunos pacientes con insuficiencia renal. Además, se debe considerar la posibilidad de desarrollar hipercaliemia cuando los inhibidores de la ACE se usan con otros medicamentos que pueden causar retención de K^+, incluidos diuréticos ahorradores de K^+ (amilorida, triamtereno y los ARM espironolactona y eplerenona), NSAID suplementos de K^+ y β bloqueadores. Algunos pacientes con nefropatía diabética pueden tener mayor riesgo de hipercaliemia.

Hay varias precauciones en el uso de inhibidores de la ACE en pacientes con hipertensión. La tos es un efecto adverso frecuente (~5%) y una razón para cambiar a antagonistas del receptor AT_1. El angioedema es un efecto adverso raro pero grave y potencialmente mortal de los inhibidores de la ACE. Los pacientes que comienzan el tratamiento con estos medicamentos deben ser advertidos explícitamente para que dejen de usarlos con la aparición de cualquier signo de angioedema. Debido al riesgo de efectos adversos fetales extremos, los inhibidores de la ACE están contraindicados durante el embarazo, un hecho que se debe comunicar a las mujeres en edad fértil.

En la mayoría de los pacientes, hay poco o ningún cambio apreciable en la tasa de filtración glomerular después de la administración de inhi-

bidores de la ACE. Sin embargo, en la hipertensión renovascular, la tasa de filtración glomerular generalmente se mantiene como resultado del aumento de la resistencia en la arteriola eferente causada por AngII. En consecuencia, en pacientes con estenosis bilateral de la arteria renal o estenosis en un riñón único, la administración de un inhibidor de la ACE reducirá la fracción de filtración y provocará una reducción sustancial en la tasa de filtración glomerular. En algunos pacientes con enfermedad renal preexistente, la filtración glomerular puede disminuir con un inhibidor de la ACE. Por tanto, debe tenerse en cuenta que los inhibidores de la ACE, aunque inhiben la progresión de la enfermedad renal crónica, conllevan un riesgo de alteración reversible de la filtración glomerular-inducida por fármacos. Por tanto, los niveles séricos de creatinina y K^+ deben controlarse durante las primeras semanas después de establecer la terapia. Los incrementos de la creatinina sérica de más del 20% predicen la presencia de estenosis de la arteria renal (Van de Ven *et al*., 1998) y son una razón para interrumpir el tratamiento con inhibidores de la ACE.

Los inhibidores de la ACE reducen la presión arterial hasta cierto punto en la mayoría de los pacientes con hipertensión. Después de la dosis inicial de un inhibidor de la ACE, puede haber una disminución considerable de la presión arterial en algunos pacientes; esta respuesta a la dosis inicial es una función de la actividad de la renina plasmática antes del tratamiento. La posibilidad de una gran caída inicial de la presión arterial es la razón del uso de dosis bajas para iniciar la terapia, especialmente en pacientes que pueden tener un RAS muy activo que apoya la presión arterial, como los pacientes con contracción del volumen inducida por diuréticos o insuficiencia cardiaca congestiva.

También se debe tener en cuenta que, en general, no existe una razón para normalizar la presión arterial en unos pocos días en pacientes con una enfermedad de por vida. Los intentos de hacerlo aumentan la frecuencia de los efectos secundarios y disminuyen el cumplimiento. Con el tratamiento continuo, generalmente hay una disminución progresiva de la presión arterial que en la mayoría de los pacientes no alcanza un máximo durante varias semanas. La presión arterial observada durante el tratamiento crónico no está fuertemente correlacionada con la actividad de la renina plasmática previa al tratamiento. Los pacientes caucásicos jóvenes y de mediana edad tienen una mayor probabilidad de responder a los inhibidores de la ACE; los pacientes ancianos afroamericanos como grupo son más resistentes al efecto hipotensor de estos fármacos. Aunque la mayoría de los inhibidores de ACE están aprobados para una dosis diaria en la hipertensión, una fracción significativa de pacientes tiene una respuesta que dura menos de 24 h y puede requerir una dosificación dos veces al día para un control adecuado de la presión arterial (p. ej., enalapril, ramipril). El captopril, con su muy corta duración de acción, no es una buena opción en el tratamiento de la hipertensión.

Antagonistas de receptores AT_1

La importancia de AngII en la regulación de la función cardiovascular ha llevado al desarrollo de antagonistas no peptídicos para el subtipo AT_1 del receptor de AngII. Losartán, candesartán, irbesartán, valsartán, telmisartán, olmesartán y eprosartán han sido aprobados para el tratamiento de la hipertensión. La farmacología de los bloqueadores del receptor AT_1 se presenta en detalle en el capítulo 26. Al antagonizar los efectos de AngII, estos agentes relajan el músculo liso y promueven la vasodilatación, aumentan la excreción renal de sal y agua, reducen el volumen plasmático y disminuyen la hipertrofia celular. Dado el papel central de los receptores AT_1 para la acción de AngII, no es sorprendente que los antagonistas de los receptores AT_1 tengan el mismo perfil farmacológico que los inhibidores de la ACE con una excepción notable. Los antagonistas del receptor AT_1 no inhiben la degradación mediada por ACE de la bradicinina y la sustancia P y, por tanto, no causan tos. Las esperanzas iniciales de superioridad de los antagonistas de los receptores AT_1 sobre los inhibidores de la ACE no se han cumplido. Se basaron en la idea de que el subtipo AT_2 provoca efectos beneficiosos de AngII (p. ej., respuestas celulares anticrecimiento y antiproliferativas). Debido a que el receptor AT_1 media la inhibición por retroalimentación de la liberación de renina, las concentraciones de renina y AngII se incrementan durante el antagonismo del receptor AT_1, lo que conduce a un aumento de la estimulación de los receptores AT_2 no inhibidos. A pesar del considerable interés, poca evidencia apoya algún beneficio adicional del bloqueo AT_1 *versus* inhibición de la ACE, y los intentos de mostrar mayores reducciones en eventos cardiovasculares por antagonistas del receptor AT_1 o por la combinación de un bloqueador del receptor AT_1 más un inhibidor de la ACE *versus* un único inhibidor de la ACE fallaron. ON-TARGET, uno de los estudios más grandes hasta la fecha en pacientes con alto riesgo vascular (70% de hipertensión) mostró que telmisartán causó menos tos y angioedema que ramipril (1.1% *vs*. 4.2%, y 0.1% *vs*. 0.3%) pero tuvo idéntica eficacia. La combinación, aunque no fue más eficaz, se asoció con un mayor empeoramiento de la función renal (13.5% *vs*. 10.2%), hipotensión y síncope (Yusuf *et al*., 2008).

Usos terapéuticos

Los antagonistas del receptor AT_1 tienen suficiente efecto de 24 horas con una dosis al día (excepto losartán). El efecto total de los antagonistas de los receptores AT_1 sobre la presión sanguínea típicamente no se observa hasta aproximadamente 4 semanas después del inicio de la terapia. Si la presión sanguínea no está controlada por un bloqueador del receptor AT_1 solo, puede añadirse un segundo fármaco que actúa por un mecanismo diferente (p. ej., un diurético o un bloqueador del canal de Ca^{2+}). No es recomendable la combinación de un inhibidor de la ACE y un bloqueador del receptor AT_1 para el tratamiento de la hipertensión.

Efectos adversos y precauciones

Los efectos adversos de los inhibidores de la ACE que resultan de la inhibición de las funciones relacionadas con AngII (véase análisis previo y el capítulo 26) también ocurren con los antagonistas del receptor AT_1. Éstos incluyen hipotensión, hipercaliemia y función renal reducida, incluida la asociada con estenosis bilateral de la arteria renal y estenosis en la arteria renal de un solo riñón. La hipotensión es más probable que ocurra en pacientes en quienes la presión arterial es altamente dependiente de AngII, incluidos aquellos con depleción de volumen (p. ej., con diuréticos), hipertensión renovascular, insuficiencia cardiaca y cirrosis; en tales pacientes, la iniciación del tratamiento con dosis bajas y la atención al volumen de sangre son esenciales. La hipercaliemia puede ocurrir junto con otros factores que alteran la homeostasis de K^+, como la insuficiencia renal, la ingestión de exceso de K^+ y el uso de medicamentos que promueven la retención de K^+. La tos y el angioedema ocurren raramente. Los inhibidores de la ACE y los bloqueadores del receptor AT_1 no deben administrarse durante el embarazo y deben interrumpirse tan pronto como se detecte el embarazo.

Inhibidores directos de la renina

El aliskireno, primer inhibidor de la renina directo por vía oral, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hipertensión. La farmacología detallada de aliskireno se trata en el capítulo 26. El aliskireno es un fármaco hipotensivo, pero no se ha estudiado suficientemente en monoterapia de la hipertensión. Un gran estudio que comparó un placebo o aliskireno agregado a un antecedente de un ARB o un inhibidor de la ACE fue interrumpido prematuramente por una tendencia hacia un aumento de los eventos cardiovasculares en el grupo de tratamiento con aliskireno (McMurray *et al*., 2012). La combinación también indujo más empeoramiento renal, hipotensión e hipercaliemia. Esto refleja estudios previos con combinaciones de inhibidores de ARB/ACE e indica que el bloqueo completo del sistema RAS logra más daño que beneficio.

Farmacología

Los inhibidores de renina iniciales eran análogos peptídicos de secuencias en la misma renina o incluían el sitio de escisión de renina en el angiotensinógeno. Si bien son efectivos en la inhibición de la renina y la disminución de la presión sanguínea, estos análogos peptídicos fueron efectivos sólo por vía parenteral. Sin embargo, el aliskireno es efectivo después de la administración oral; inhibe de manera directa y competitiva la actividad catalítica de la renina, lo que lleva a una producción disminuida de AngI, AngII y aldosterona, con la consiguiente caída de la presión sanguínea. El aliskireno junto con los inhibidores de la ACE y los bloqueadores del receptor AT_1 conducen a un aumento adaptativo en las concentraciones plasmáticas de renina; sin embargo, debido a que el aliskireno inhibe la actividad de la renina, la actividad de la renina plasmática no aumenta como ocurre con estas otras clases de medicamentos (véase tabla 26-2). Sin embargo, también se ha observado el escape de aldosterona conocido por los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de los receptores AT_1 bajo tratamiento continuo con aliskireno (Bomback *et al*., 2012).

ADME

El aliskireno es poco absorbido, con una biodisponibilidad oral de menos del 3%. Tomar el medicamento con una comida rica en grasas puede disminuir sustancialmente las concentraciones plasmáticas. El aliskireno tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de al menos 24 h. La eliminación de la droga puede ser principalmente a través de la excreción hepatobiliar con metabolismo limitado a través de CYP3A4.

Usos terapéuticos

Dada la eficacia y la seguridad poco claras de la monoterapia con el aliskireno, el lugar de este fármaco en el tratamiento de la hipertensión per-

manece nublado. La combinación de aliskireno con otros inhibidores de RAS está contraindicada y la guía de la Sociedad Europea de Cardiología no recomienda su uso (Mancia *et al.*, 2013).

Toxicidad y precauciones

El aliskireno generalmente es bien tolerado. Puede aparecer diarrea, especialmente a dosis superiores a las recomendadas. La incidencia de tos puede ser mayor que para el placebo, pero sustancialmente menor que la encontrada con los inhibidores de la ACE. El aliskireno se ha asociado con varios casos de angioedema en ensayos clínicos (Frampton y Curran, 2007). Los fármacos que actúan sobre el RAS pueden dañar al feto y no deben usarse en mujeres embarazadas.

Vasodilatadores

Hidralazina

La hidralazina (hidrazinoftalazina-1) fue uno de los primeros fármacos antihipertensivos activos por vía oral que se comercializaron en Estados Unidos; sin embargo, el medicamento inicialmente se usó con poca frecuencia debido a taquicardia y taquifilaxia. Con una mejor comprensión de las respuestas cardiovasculares compensatorias que acompañan el uso de vasodilatadores arteriolares, la hidralazina se combinó con agentes simpaticolíticos y diuréticos con mayor éxito terapéutico. Sin embargo, su papel en el tratamiento de la hipertensión ha disminuido notablemente con la introducción de nuevas clases de agentes antihipertensivos.

Mecanismo de acción

La hidralazina relaja directamente el músculo liso arteriolar con poco efecto sobre el músculo liso venoso. Los mecanismos moleculares que median esta acción no son claros, pero en última instancia pueden implicar una reducción en las concentraciones de Ca^{2+} intracelular. Mientras que una variedad de cambios en las vías de señalización celular están influenciados por la hidralazina, los objetivos moleculares precisos que explican su capacidad para dilatar las arterias siguen siendo inciertos. Los mecanismos potenciales incluyen la inhibición de la liberación de Ca^{2+} inducida por trifosfato de inositol desde sitios de almacenamiento intracelular, apertura de canales de K^+ activados por Ca^{2+} de alta conductividad en células del músculo liso y activación de la vía de ácido araquidónico, COX y prostaciclina que explicaría la sensibilidad a NSAID (Maille *et al.*, 2016). La vasodilatación inducida por hidralazina se asocia con una potente estimulación del sistema nervioso simpático, probablemente debido a reflejos mediados por barorreceptores, lo que da como resultado un aumento de la frecuencia cardiaca y la contractilidad, aumento de la actividad de renina plasmática y retención de líquidos. Estos efectos tienden a contrarrestar el efecto antihipertensivo de la hidralazina.

Efectos farmacológicos

La mayoría de los efectos de la hidralazina están confinados al sistema cardiovascular. La disminución de la presión sanguínea después de la administración de la hidralazina se asocia con una disminución selectiva de la resistencia vascular en las circulaciones coronaria, cerebral y renal, con un efecto menor en la piel y el músculo. Debido a la dilatación preferencial de las arteriolas sobre las venas, la hipotensión postural no es un problema común; la hidralazina reduce la presión arterial de manera similar en las posiciones supina y vertical.

ADME

Después de la administración oral, la hidralazina se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal. La hidralazina es *N*-acetilada en el intestino y el hígado, lo que contribuye a la baja biodisponibilidad del fármaco (16% en acetiladores rápidos y 35% en acetiladores lentos). La tasa de acetilación está genéticamente determinada; aproximadamente la mitad de la población de Estados Unidos acetila rápidamente, y la mitad lo hace lentamente. El compuesto acetilado es inactivo; por tanto, la dosis necesaria para producir un efecto sistémico es mayor en acetiladores rápidos. Debido a que la depuración sistémica excede el flujo sanguíneo hepático, debe ocurrir un metabolismo extrahepático. De hecho, la hidralazina se combina rápidamente con los α-cetoácidos circulantes para formar hidrazonas, y el principal metabolito recuperado del plasma es hidralazina ácido pirúvico hidrazona. Este metabolito tiene una $t_{1/2}$ más larga que la hidralazina, pero parece ser relativamente inactivo. Aunque la tasa de acetilación es un determinante importante de la biodisponibilidad de la hidralazina, no juega un papel en la eliminación sistémica del fármaco, probablemente porque la depuración hepática es tan alta que la eliminación sistémica es principalmente una función del flujo sanguíneo hepático. La concentración máxima de hidralazina en el plasma y el efecto hipotensor máximo de la droga se producen dentro de 30-120 minutos de ingestión. Aunque su $t_{1/2}$ en plasma es de aproximadamente 1 h, el efecto hipotensor de la hidralazina puede durar hasta 12 h. No hay una explicación clara para esta discrepancia.

Usos terapéuticos

La hidralazina ya no es un medicamento de primera línea en el tratamiento de la hipertensión debido a su perfil de efectos adversos relativamente desfavorable. El medicamento tiene un papel como una píldora combinada que contiene dinitrato de isosorbida (BiDil) en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca (consulte el capítulo 29). La hidralazina puede ser útil en el tratamiento de algunos pacientes con hipertensión grave, puede ser parte de la terapia basada en la evidencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (en combinación con nitratos para pacientes que no toleran los inhibidores de la ACE o antagonistas del receptor AT_1) y puede ser útil en el tratamiento de emergencias hipertensivas, especialmente preeclampsia, en mujeres embarazadas. La hidralazina debe usarse con gran precaución en pacientes de edad avanzada y en pacientes hipertensos con CAD debido a la posibilidad de precipitar isquemia miocárdica debido a taquicardia refleja. La dosis oral habitual de hidralazina es de 25-100 mg dos veces al día. La administración dos veces al día es tan efectiva como la administración cuatro veces al día para el control de la presión arterial, independientemente del fenotipo de acetilador. La dosis máxima recomendada de hidralazina es de 200 mg/día para minimizar el riesgo de síndrome de lupus inducido por fármacos.

Toxicidad y precauciones

Existen dos tipos de efectos adversos después del uso de hidralazina. Los primeros, que son extensiones de los efectos farmacológicos del medicamento, incluyen dolor de cabeza, náuseas, rubor, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, diarrea y angina de pecho. La isquemia miocárdica puede ocurrir debido al aumento de la demanda de O_2 inducida por la estimulación inducida por el reflejo barorreceptor del sistema nervioso simpático. Después de la administración parenteral a pacientes con CAD, la isquemia miocárdica puede ser lo suficientemente grave y prolongada como para causar un MI franco. Por esta razón, la administración parenteral de hidralazina no es aconsejable en pacientes hipertensos con CAD, pacientes hipertensos con múltiples factores de riesgo cardiovascular o pacientes mayores. Además, si el medicamento se usa solo, puede haber retención de sal con el desarrollo de insuficiencia cardiaca congestiva de alto gasto. Cuando se combina con un bloqueador β y un diurético, la hidralazina se tolera mejor, aunque los efectos adversos, como el dolor de cabeza, todavía se describen con frecuencia y pueden requerir la interrupción del medicamento. El segundo tipo de efecto adverso es causado por reacciones inmunológicas, de las cuales el síndrome de lupus inducido por fármacos es el más común. La administración de hidralazina también puede provocar una enfermedad que se asemeja a la enfermedad del suero, la anemia hemolítica, la vasculitis y la glomerulonefritis rápidamente progresiva. Se desconoce el mecanismo de estas reacciones autoinmunes, aunque puede implicar la capacidad del fármaco para inhibir la metilación del DNA (Arce *et al.*, 2006). El síndrome del lupus inducido por fármacos generalmente ocurre después de al menos 6 meses de tratamiento continuo con hidralazina, y su incidencia está relacionada con la dosis, el género, el fenotipo acetilador y la raza. En un estudio, después de 3 años de tratamiento con hidralazina, se produjo lupus inducido por medicamentos en 10% de los pacientes que recibieron 200 mg diarios, 5% que recibieron 100 mg diarios y ninguno que recibió 50 mg diarios (Cameron y Ramsay, 1984). La incidencia es cuatro veces mayor en mujeres que en hombres, y el síndrome se observa con mayor frecuencia en caucásicos que en afroamericanos. La tasa de conversión a un anticuerpo antinuclear positivo es más rápida en los acetiladores lentos que en los acetiladores rápidos, lo que sugiere que el fármaco nativo o un metabolito no acetilado es el responsable. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con pruebas de anticuerpos antinucleares positivos no desarrolla el síndrome del lupus inducido por fármacos, y la hidralazina no necesita suspenderse a menos que aparezcan las características clínicas (artralgia, artritis y fiebre) del síndrome. La interrupción del medicamento es todo lo que es necesario para la mayoría de los pacientes con síndrome de lupus inducido por hidralazina, pero los síntomas pueden persistir en unos pocos pacientes, y la administración de corticosteroides puede ser necesaria. La hidralazina también puede producir una polineuropatía sensible a la piridoxina. El mecanismo parece estar relacionado con la capacidad de la hidralazina para combinarse con la piridoxina para formar una hidrazona. Este efecto secundario es inusual con dosis de 200 mg/d o menos.

Activadores de canales K_{ATP}: minoxidil

El descubrimiento en 1965 de la acción hipotensora del minoxidil fue un avance significativo en el tratamiento de la hipertensión; el medicamento ha demostrado ser eficaz en pacientes con las formas de hipertensión más graves y resistentes a los medicamentos.

Mecanismo de acción

El minoxidil no está activo *in vitro* sino que debe ser metabolizado por la sulfotransferasa hepática a la molécula activa, sulfato de N-O del minoxidil; la formación de este metabolito activo es una vía menor en la disposición metabólica del minoxidil. El sulfato de minoxidil relaja el músculo liso vascular en sistemas aislados donde el fármaco original está inactivo. El sulfato de minoxidil activa el canal de K^+ modulado por ATP que permite la salida de K^+, y causa hiperpolarización y relajación del músculo liso.

Efectos farmacológicos

El minoxidil produce vasodilatación arteriolar esencialmente sin efecto sobre los vasos de capacitancia; el medicamento se parece a la hidralazina y al diazóxido en este aspecto. El minoxidil aumenta el flujo sanguíneo en la piel, el músculo esquelético, el tracto GI y el corazón más que al CNS. El aumento desproporcionado en el flujo sanguíneo al corazón puede tener una base metabólica en la que la administración de minoxidil se asocia con un aumento reflejo en la congestión del miocardio y en el gasto cardiaco. El gasto cardiaco puede aumentar marcadamente, tanto como tres a cuatro veces. El principal determinante de la elevación del gasto es la acción del minoxidil sobre la resistencia vascular periférica para mejorar el retorno venoso al corazón; por inferencia a partir de estudios con otros fármacos, el aumento del retorno venoso probablemente sea el resultado del aumento del flujo en los lechos vasculares regionales, con un tiempo constante para el retorno venoso al corazón (Ogilvie, 1985). El aumento mediado adrenérgicamente en la contractilidad del miocardio contribuye al aumento del gasto cardiaco, pero no es el factor causal predominante. Los efectos del minoxidil en el riñón son complejos. El minoxidil es un vasodilatador de la arteria renal, pero la hipotensión sistémica producida por el fármaco ocasionalmente puede disminuir el flujo sanguíneo renal. La función renal generalmente mejora en pacientes que toman minoxidil para el tratamiento de la hipertensión, especialmente si la disfunción renal es secundaria a la hipertensión. El minoxidil es un potente estimulador de la secreción de renina. Este efecto está mediado por una combinación de estimulación simpática renal y activación de los mecanismos renales intrínsecos para la regulación de la liberación de renina. El descubrimiento de los canales de K^+_{ATP} en una variedad de tipos de células y en la mitocondria está impulsando la consideración de moduladores del canal K^+_{ATP} como agentes terapéuticos en muchas enfermedades cardiovasculares (Pollesello y Mebazaa, 2004). El minoxidil, similar a otros agentes de apertura de canales de K^+_{ATP} como diazóxido, pinacidil y nicorandil, puede tener efectos protectores sobre el corazón durante la isquemia/reperfusión (Sato *et al.*, 2004). También promueve la síntesis de elastina vascular en ratas (Slove *et al.*, 2013), un efecto terapéutico potencialmente interesante.

ADME

El minoxidil se absorbe bien en el tracto gastrointestinal. Aunque las concentraciones máximas de minoxidil en la sangre se producen 1 h después de la administración oral, el efecto hipotensor máximo del fármaco se produce más tarde, posiblemente porque la formación del metabolito activo se retrasa. La mayor parte del fármaco absorbido se elimina como un glucurónido; alrededor del 20% se excreta sin cambios en la orina. El grado de biotransformación de minoxidil a su metabolito activo, el sulfato *NO* de minoxidil, no se ha evaluado en humanos. El minoxidil tiene una $t_{1/2}$ en plasma de 3-4 h, pero su duración de acción es de 24 h y ocasionalmente incluso más. Se ha propuesto que la persistencia de minoxidil en el músculo liso vascular es responsable de esta discrepancia, pero sin conocimiento de las propiedades farmacocinéticas del metabolito activo, no se puede dar una explicación de la duración prolongada de la acción.

Usos terapéuticos

El minoxidil sistémico se reserva mejor para el tratamiento de la hipertensión extrema que responde mal a otros medicamentos antihipertensivos, especialmente en pacientes varones con insuficiencia renal. El minoxidil se ha utilizado con éxito en el tratamiento de la hipertensión tanto en adultos como en niños. El minoxidil nunca debe usarse solo; debe administrarse al mismo tiempo que un diurético para evitar la retención de líquidos, con un fármaco simpaticolítico (p. ej., bloqueador β) para controlar los efectos cardiovasculares reflejos y un inhibidor del RAS para prevenir los efectos de remodelación en el corazón. Por lo general, el medicamento se administra una o dos veces al día, pero algunos pacientes pueden requerir una dosificación más frecuente para un control adecuado de la presión arterial. La dosis diaria inicial de minoxidil puede ser tan pequeña como 1.25 mg, que puede aumentar gradualmente a 40 mg en una o dos dosis diarias.

Efectos adversos y precauciones

Los efectos adversos del minoxidil, que pueden ser graves, se dividen en tres categorías principales: retención de líquidos y sal, efectos cardiovasculares e hipertricosis. La retención de sal y agua se debe a un aumento de la reabsorción tubular renal proximal, que es secundaria a la reducción de la presión de perfusión renal y a la estimulación refleja de los receptores α adrenérgicos tubulares. Se pueden observar efectos antinatriuréticos similares con los otros dilatadores arteriolares (p. ej., diazóxido e hidralazina). Aunque la administración de minoxidil causa una mayor secreción de renina y aldosterona, este no es un mecanismo importante para la retención de sal y agua en este caso. La retención de líquidos generalmente puede controlarse mediante la administración de un diurético. Sin embargo, las tiazidas pueden no ser lo suficientemente eficaces, y puede ser necesario utilizar un diurético de asa, especialmente si el paciente tiene algún grado de disfunción renal.

Las consecuencias cardiacas de la activación mediada por barorreceptores del sistema nervioso simpático durante la terapia con minoxidil son similares a las observadas con la hidralazina; hay un aumento en la frecuencia cardiaca, la contractilidad miocárdica y el consumo de O_2 en el miocardio. Por tanto, la isquemia miocárdica puede ser inducida por el minoxidil en pacientes con CAD. Las respuestas simpáticas cardiacas se atenúan mediante la administración concurrente de un β bloqueador. El aumento inducido adrenérgicamente de la secreción de renina también se puede mejorar mediante un β bloqueador o un inhibidor de la ACE, con mejora del control de la presión arterial.

El aumento del gasto cardiaco provocado por el minoxidil tiene consecuencias particularmente adversas en los pacientes hipertensos que tienen hipertrofia ventricular y disfunción diastólica. Dichos ventrículos mal adaptados no responden óptimamente al aumento de las cargas de volumen, con un aumento resultante en la presión de llenado del ventrículo izquierdo. Es probable que esto sea un importante contribuyente al aumento de la presión de la arteria pulmonar observado con la terapia con minoxidil (e hidralazina) en pacientes hipertensos y se ve agravada por la retención de sal y agua causada por el minoxidil. La insuficiencia cardiaca puede ser el resultado de la terapia con minoxidil en tales pacientes; el potencial de esta complicación puede reducirse, pero no prevenirse con una terapia diurética eficaz. El derrame pericárdico es una complicación infrecuente pero grave del minoxidil. El derrame pericárdico leve y asintomático no es una indicación para suspender el uso de minoxidil, pero la situación debe vigilarse de cerca para evitar la progresión al taponamiento. Por lo general, las efusiones se depuran cuando se suspende el medicamento, pero pueden reaparecer si se reanuda el tratamiento con minoxidil. Las ondas T aplanadas e invertidas frecuentemente se observan en el electrocardiograma después del inicio del tratamiento con minoxidil. Estos no son de origen isquémico y se observan con otros medicamentos que activan los canales de K^+. En los sistemas modelo, el *pinacidil* se asocia con un umbral de fibrilación ventricular reducido y un aumento de la fibrilación ventricular espontánea en el corazón canino isquémico, y el minoxidil causa antiarritmias cardiacas en el conejo; si estos hallazgos se traducen en eventos en humanos es desconocido.

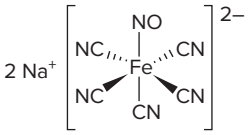
El exceso de crecimiento del cabello ocurre en pacientes que reciben minoxidil durante un periodo prolongado y es probablemente una consecuencia de la activación del canal de K^+. El crecimiento del cabello ocurre en la cara, la espalda, los brazos y las piernas y es particularmente ofensivo para las mujeres. Se pueden usar rasurados frecuentes o agentes depilatorios para manejar este problema. El minoxidil tópico se comercializa sin receta médica para el tratamiento de la calvicie de patrón masculino y el adelgazamiento del cabello y la pérdida en la parte superior de la cabeza en las mujeres. El uso tópico de minoxidil también puede causar efectos cardiovasculares mensurables en algunas personas.

Otros efectos secundarios del medicamento son raros e incluyen erupciones cutáneas, síndrome de Stevens-Johnson, intolerancia a la glucosa, ampollas serosanguíneas, formación de anticuerpos antinucleares y trombocitopenia.

Nitroprusiato sódico

Aunque el nitroprusiato sódico se conoce desde 1850 y su efecto hipotensor en humanos se describió en 1929, su seguridad y utilidad para el control a corto plazo de la hipertensión extrema no se demostraron hasta mediados de la década de 1950. Varios investigadores demostraron pos-

teriormente que el nitroprusiato sódico también era eficaz para mejorar la función cardiaca en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda (véase capítulo 29).



Nitroprusiato sódico

Mecanismo de acción

El nitroprusiato es un nitrovasodilatador que actúa liberando NO. El NO activa la ruta de la guanililciclasa-guanosina monofosfato cíclico-proteína cinasa G, lo que lleva a la vasodilatación, imitando la producción de NO por las células endoteliales vasculares, que está alterada en muchos pacientes hipertensos. El mecanismo de liberación de NO a partir de nitroprusiato no es claro y probablemente involucre vías enzimáticas y no enzimáticas. Se desarrolla tolerancia a la nitroglicerina pero no a nitroprusiato. La farmacología de los nitratos orgánicos, incluida la nitroglicerina, se presenta en el capítulo 27.

Efectos farmacológicos

El nitroprusiato dilata las arteriolas y las vénulas, y la respuesta hemodinámica a su administración es el resultado de una combinación del agrupamiento venoso y la reducción de la impedancia arterial. En sujetos con función ventricular izquierda normal, el agrupamiento venoso afecta el gasto cardiaco más que la reducción de la poscarga; el gasto cardiaco tiende a caer. Por el contrario, en pacientes con función ventricular izquierda gravemente afectada y distensión ventricular diastólica, la reducción de la impedancia arterial es el efecto predominante, lo que lleva a un aumento del gasto cardiaco (véase capítulo 29). El nitroprusiato sódico es un vasodilatador no selectivo, y la distribución regional del flujo sanguíneo se ve poco afectada por el fármaco. En general, se mantiene el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular, y aumenta la actividad de la renina plasmática. A diferencia del minoxidil, la hidralazina, el diazóxido y otros vasodilatadores arteriolares, el nitroprusiato sódico por lo general causa sólo un aumento modesto en la frecuencia cardiaca y una reducción general en la demanda de O_2 del miocardio.

ADME

El nitroprusiato sódico es una molécula inestable que se descompone en condiciones fuertemente alcalinas o cuando se expone a la luz. El medicamento debe estar protegido de la luz y administrarse por infusión intravenosa continua para que sea efectivo. Su inicio de acción es dentro de 30 segundos; el efecto hipotensor máximo se produce en 2 min, y cuando se detiene la infusión del fármaco, el efecto desaparece en 3 min. El nitroprusiato de sodio está disponible en viales que contienen 50 mg. Los contenidos del vial deben disolverse en 2-3 mL de dextrosa al 5% en agua. Debido a que el compuesto se descompone a la luz, sólo se deben usar soluciones frescas, y la botella debe cubrirse con una envoltura opaca. El medicamento debe administrarse como una infusión continua controlada, y el paciente debe ser observado de cerca. La mayoría de los pacientes hipertensos responden a una infusión de 0.25-1.5 µg/kg/min. Se necesitan tasas de infusión más altas para producir hipotensión controlada en pacientes normotensos bajo anestesia quirúrgica. Los pacientes que están recibiendo otros medicamentos antihipertensivos generalmente requieren menos nitroprusiato para disminuir la presión sanguínea. Si las tasas de infusión de 10 µg/kg/min no producen una reducción adecuada de la presión sanguínea en 10 min, la tasa de administración de nitroprusiato debería reducirse para minimizar la posible toxicidad. El metabolismo del nitroprusiato por el músculo liso se inicia por su reducción, que es seguida por la liberación de cianuro y luego NO. La cianida se metaboliza adicionalmente por la rodanasa hepática para formar tiocianato, que se elimina casi por completo en la orina. La eliminación media $t_{1/2}$ para tiocianato es de 3 días en pacientes con función renal normal y mucho más prolongada en pacientes con insuficiencia renal.

Usos terapéuticos

El nitroprusiato de sodio se usa principalmente para tratar emergencias hipertensivas, pero también se puede usar en situaciones donde se desea una reducción a corto plazo de la precarga o la poscarga cardiaca. El nitroprusiato se ha utilizado para disminuir la presión arterial durante la disección aórtica aguda; para mejorar el gasto cardiaco en la insuficiencia cardiaca congestiva, especialmente en pacientes hipertensos con edema pulmonar que no responde a otro tratamiento (véase capítulo 29), y para disminuir la demanda de O_2 del miocardio después de infarto agudo de miocardio. Además, el nitroprusiato se utiliza para inducir hipotensión controlada durante la anestesia para reducir el sangrado en los procedimientos quirúrgicos. En el tratamiento de la disección aórtica aguda, es importante administrar un β bloqueador con nitroprusiato porque la reducción de la presión arterial con sólo nitroprusiato puede aumentar la tasa de la presión en la aorta como resultado del aumento de la contractilidad miocárdica, incrementando la propagación de la disección.

Toxicidad y precauciones

Los efectos adversos a corto plazo del nitroprusiato se deben a una vasodilación excesiva, a una hipotensión y a sus consecuencias. El control minucioso de la presión arterial y el uso de una bomba de infusión de velocidad variable continua evitarán una respuesta hemodinámica excesiva al fármaco en la mayoría de los casos. Con menos frecuencia, la conversión de nitroprusiato a cianuro y tiocianato puede causar toxicidad. La acumulación tóxica de cianuro que conduce a acidosis láctica grave generalmente ocurre cuando el nitroprusiato sódico se infunde a una velocidad superior a 5 µg/kg/min, pero también puede ocurrir en algunos pacientes que reciben dosis del orden de 2 µg/kg/min para periodo prolongado. El factor limitante en el metabolismo del cianuro parece ser la disponibilidad de sustratos que contienen azufre en el cuerpo (es decir, principalmente tiosulfato). La administración concomitante de tiosulfato de sodio puede prevenir la acumulación de cianuro en los pacientes que están recibiendo dosis de nitroprusiato sódico más altas de lo normal; la eficacia del medicamento no se modifica. El riesgo de toxicidad por tiocianato aumenta cuando el nitroprusiato sódico se infunde durante más de 24-48 h, especialmente si la función renal está alterada. Los signos y síntomas de toxicidad por tiocianato incluyen anorexia, náuseas, fatiga, desorientación y psicosis tóxica. La concentración plasmática de tiocianato debe controlarse durante las infusiones prolongadas de nitroprusiato y no se debe permitir que exceda de 0.1 mg/mL. En raras ocasiones, las concentraciones excesivas de tiocianato pueden causar hipotiroidismo al inhibir la captación de yodo por la glándula tiroides. En pacientes con insuficiencia renal, el tiocianato puede eliminarse fácilmente mediante hemodiálisis. El nitroprusiato puede empeorar la hipoxemia arterial en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica porque el fármaco interfiere con la vasoconstricción pulmonar hipóxica y, por tanto, promueve el desajuste de la ventilación con la perfusión.

Diazóxido

El diazóxido se usó en el tratamiento de emergencias hipertensivas, pero cayó en desuso, al menos en parte, debido al riesgo de caídas marcadas en la presión sanguínea cuando se usaron grandes dosis en bolo del fármaco. Actualmente se prefieren otros fármacos para la administración parenteral en el control de la hipertensión. El diazóxido también se administra por vía oral para tratar pacientes con diversas formas de hipoglucemia (véase capítulo 47).

Terapia no farmacológica de la hipertensión

Los enfoques no farmacológicos para el tratamiento de la hipertensión pueden ser suficientes en pacientes con presión arterial modestamente elevada. Tales enfoques también pueden aumentar los efectos de los fármacos antihipertensivos en pacientes con elevaciones iniciales más marcadas de la presión arterial. Las indicaciones y la eficacia de diversas modificaciones del estilo de vida en la hipertensión se revisaron en guías recientes (James *et al.*, 2014; Mancia *et al.*, 2013).

- La reducción en el peso corporal para las personas con sobrepeso moderado o francamente obesas puede ser útil (Goodpaster *et al.*, 2010).
- La restricción del consumo de sodio reduce la presión arterial en algunos pacientes.
- La restricción de la ingesta de etanol a niveles modestos (consumo diario <20 g en mujeres, <40 g en hombres) puede disminuir la presión arterial.
- El aumento de la actividad física mejora el control de la hipertensión.
- La denervación renal puede ser efectiva en pacientes con hipertensión resistente bien definida (Azizi *et al.*, 2015).
- La cirugía bariátrica en individuos con sobrepeso puede normalizar la presión arterial y aumentar la esperanza de vida (Sjostrom *et al.*, 2007).

Selección de fármacos antihipertensivos en pacientes individuales

La elección de fármacos antihipertensivos para pacientes individuales puede ser compleja; hay muchas fuentes de influencia que modifican las decisiones terapéuticas. Si bien los resultados derivados de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados son la base óptima para una terapéutica racional, clasificar a través de la multiplicidad de esos resultados y abordar cómo aplicarlos a un paciente individual puede ser irritante. Si bien las pautas terapéuticas pueden ser útiles para alcanzar decisiones terapéuticas apropiadas, a menudo es difícil para los médicos aplicar las pautas en el punto de atención, y las pautas a menudo no brindan suficiente información sobre los medicamentos recomendados. Además, la comercialización intensa de medicamentos específicos tanto para los médicos como para los pacientes puede confundir la toma de decisiones óptimas. También, persuadir a los pacientes para que continúen tomando medicamentos que pueden ser costosos para una enfermedad asintomática es un desafío. Los médicos pueden ser reacios a recetar y los pacientes reacios a consumir la cantidad de medicamentos que pueden ser necesarios para controlar adecuadamente la presión arterial. Por estas y otras razones, tal vez la mitad de los pacientes que reciben tratamiento para la hipertensión no han logrado objetivos terapéuticos en la disminución de la presión arterial. La elección de un fármaco antihipertensivo debe ser impulsada por el posible beneficio en un paciente individual, teniendo en cuenta las enfermedades concomitantes como la diabetes mellitus, los efectos adversos problemáticos de medicamentos específicos y el costo. El último factor está perdiendo relevancia ya que las clases de fármacos antihipertensivos más importantes (diuréticos, bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, inhibidores de la ACE/bloqueadores de receptor AT_1 y β bloqueadores) están fuera de la protección de patentes y están disponibles como genéricos de bajo costo. Después de un largo debate sobre los efectos independientes de la presión arterial de ciertas clases de fármacos antihipertensivos, existe consenso en que la disminución de la presión arterial *per se* es el objetivo más importante del tratamiento antihipertensivo. Esta conclusión se basa en una serie de grandes ensayos prospectivos comparativos que, en general, no mostraron diferencias importantes en el resultado dependiendo de la clase de fármaco (revisado por Mancia *et al.*, 2013). Las guías JNC8 formularon una preferencia por una terapia inicial con diuréticos tiazídicos, bloqueadores de los canales Ca^{2+} e inhibidor de la ACE/ARB en la población general no negra (incluidos los diabéticos) y una preferencia por tiazidas y bloqueadores de los canales Ca^{2+} en pacientes de raza negra (James *et al.*, 2014). Las directrices de la ESC indican que "aunque en ocasiones aparecen metaanálisis, que reivindican la superioridad de una clase de edad sobre otros resultados, esto depende en gran medida del sesgo de selección de los ensayos, y los metaanálisis más extensos disponibles no muestran diferencias clínicamente relevantes entre las clases de fármacos". Concluyen "que los diuréticos (incluidas las tiazidas, la clortalidona y la indapamida), los β bloqueadores, los bloqueadores de los canales de calcio, los inhibidores de la ACE y los bloqueadores de los receptores AT_1 son todos adecuados para el inicio y mantenimiento del tratamiento antihipertensivo, ya sea como monoterapia o en algunas combinaciones" (Mancia *et al.*, 2013). Recientemente se han comparado las principales recomendaciones de directrices en todo el mundo (Kjeldsen *et al.*, 2014) y son la base de las recomendaciones para una compilación de opciones de fármacos (tabla 28-4). Se deben considerar varios principios farmacológicos para optimizar el régimen de medicamentos antihipertensivos.

1. **Farmacocinética:** la hipertensión es una enfermedad crónica, a menudo de por vida, sin síntomas importantes pero con complicaciones graves, lo que hace que el cumplimiento de los fármacos antihipertensivos sea un factor de la mayor importancia pronóstica. Se deben elegir antihipertensivos que exhiban concentraciones plasmáticas relativamente uniformes a la dosis de una vez al día, logrando un control suficiente de 24 horas de la presión sanguínea y relaciones de efecto de pico a picos mayores del 50%. Cuanto mayor es la vida media, menor es la variación de las concentraciones en plasma (p. ej., clortalidona frente a hidroclorotiazida). Se prefieren los fármacos con farmacocinética estable, es decir, aquellos con bajo potencial de interacción con el fármaco y sin influencia farmacogenética (p. ej., bisoprolol frente a metoprolol).
2. **Combinaciones de fármacos:** dos tercios de los pacientes con hipertensión requieren dos o más antihipertensivos para un control suficiente de la presión arterial (<140/90 mm Hg). Por tanto, es razonable comenzar a combinar medicamentos en dosis bajas a medias en lugar de aumentar la dosis de un solo medicamento. La prescripción de combinaciones de fármacos fijas (p. ej., un bloqueador de los canales de Ca^{2+} + inhibidor de la ACE o un inhibidor de la ACE + diurético) mejora el cumplimiento.
3. **Fuerza de la evidencia científica:** los datos de grandes ensayos prospectivos proporcionan un alto nivel de confianza para una relación beneficio-riesgo provechoso y son una razón para usar un fármaco sobre otro.
4. **Consideraciones farmacodinámicas:** aunque no se probaron formalmente en ensayos prospectivos, ciertas combinaciones de fármacos tienen más sentido que otras. Los diuréticos tiazídicos aumentan las acciones antihipertensivas de todas las demás clases, pero su combinación con los inhibidores RAS tiene sentido particular como su efecto de reducción de K^+ y, por tanto, su riesgo principal se ve reducido por los miembros de esta clase.
5. **Efectos adversos y contraindicaciones del fármaco:** las principales clases de antihipertensivos generalmente son bien tolerados y, en ensayos controlados con placebo, mostraron tasas de efectos adversos en el rango de placebo con algunas excepciones notables que deben tenerse en cuenta al elegir un medicamento específico para un paciente específico (véase tabla 28-5). La tasa de efectos adversos como hipotensión o bradicardia puede reducirse en gran medida iniciando antihipertensivos a dosis bajas y empleando una estrategia de escalada de dosis lenta.

TABLA 28-4 Agentes antihipertensivos preferidos en poblaciones específicas de pacientes

CONDICIONES MÉDICAS	AGENTES ANTIHIPERTENSIVOS PREFERIDOS
Hipertrofia ventricular izquierda	ACEI, ARB, CCB
Aterosclerosis asintomática	CCB
Microalbuminuria	ACEI, ARB
Disfunción renal	ACEI, ARB
Accidente cerebrovascular previo	ACEI, ARB, diuréticos
Infarto de miocardio previo	ACEI, ARB, BB
Enfermedad arterial coronaria	ACEI, ARB, BB
Angina *pectoris*	BB, CCB
Insuficiencia cardiaca	ACEI, ARB, BB, diuréticos, MRA
Aneurisma aórtico	BB
Fibrilación auricular, prevención	ACEI, ARB, BB
Fibrilación auricular, control de la frecuencia	BB, CCB (no dihidropiridinas)
Enfermedad renal en estado terminal, proteinuria	ACEI
Enfermedad arterial periférica	ACEI, CCB
Hipertensión sistólica aislada	ACEI, ARB, CCB, diuréticos
Síndrome metabólico	ACEI, ARB, CCB
Diabetes mellitus	ACEI, ARB, CCB, diuréticos
Diabetes mellitus con proteinuria	ACEI, ARB
Hiperaldosteronismo	MRA
Embarazo	BB, CCB, α-metildopa
Etnia negra	CCB, diuréticos

Las elecciones de fármacos descritas representan una combinación de nueve pautas que difieren; por tanto, la tabla es, necesariamente, una simplificación didáctica (para más detalles, consulte Kjeldsen *et al.*, 2014).

6. **Indicaciones convincentes:** Existe una serie de indicaciones convincentes para agentes antihipertensivos específicos a causa de otra enfermedad cardiovascular subyacente grave (véase tabla 28-4). Estos incluyen insuficiencia cardiaca, CAD, después de un infarto de miocardio, enfermedad renal crónica o diabetes. Por ejemplo, un paciente hipertenso con insuficiencia cardiaca congestiva idealmente debe tratarse con un diurético, bloqueador β, inhibidor de la ACE/antagonista del receptor AT_1 y, en pacientes seleccionados, espironolactona debido al beneficio de estos fármacos en la insuficiencia cardiaca congestiva, incluso en ausencia de hipertensión (véase capítulo 29). Del mismo modo, los inhibidores de la ACE/bloqueadores del receptor AT_1 deberían ser fármacos de primera línea en el tratamiento de diabéticos con hipertensión a la vista de los beneficios bien establecidos de estos medicamentos en la nefropatía diabética.
7. **Comorbilidades:** algunos pacientes tienen otras enfermedades que podrían influir en la elección de fármacos antihipertensivos. Por ejemplo, un paciente hipertenso con hiperplasia prostática benigna sintomática podría beneficiarse de tener un bloqueador α_1 como parte de su programa terapéutico porque los bloqueadores α_1 son eficaces en ambas enfermedades. De forma similar, un paciente con ataques recurrentes de migraña podría beneficiarse particularmente del uso de un bloqueador β porque varios medicamentos de esta clase son eficaces para prevenir los ataques de migraña. Las mujeres con un alto riesgo de osteoporosis pueden beneficiarse del efecto de aumento de Ca^{2+} de los diuréticos tiazídicos. Por otro lado, en embarazadas hipertensas, algunos fármacos que de otra manera son poco utilizados (p. ej., metildopa) pueden ser preferidos y los medicamentos populares (p.ej., inhibidores de la ACE) deben evitarse debido a preocupaciones sobre la seguridad.
8. **Hipertensivos de segunda y tercera línea:** en la gran mayoría de los casos, la hipertensión puede controlarse bien con antihipertensivos de las cinco clases principales con o sin espironolactona en dosis bajas. Sin embargo, los pacientes con enfermedad renal crónica a menudo requieren el uso adicional de medicamentos como la hidralazina o el minoxidil. El lugar de clonidina/moxonidina o bloqueadores α_1 en el tratamiento de la hipertensión no está bien definido.

Tratamiento antihipertensivo agudo

Las consideraciones mencionadas se aplican a los pacientes con hipertensión que necesitan tratamiento para reducir el riesgo a largo plazo, no a los pacientes en situaciones de riesgo inmediato para la vida debido a la hipertensión. Si bien hay datos de ensayos clínicos limitados, el juicio clínico favorece la disminución rápida de la presión sanguínea en pacientes con complicaciones de la hipertensión que amenazan la vida, como la encefalopatía o el edema pulmonar debido a la hipertensión grave. Sin

TABLA 28-5 Riesgos y posibles contraindicaciones[a] de fármacos antihipertensivos

TIPO DE FÁRMACO	RIESGOS	POSIBLE CONTRAINDICACIÓN/PRECAUCIÓN
Diuréticos (tiazidas)	Gota	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Embarazo Hipercalcemia Hipocalemia Disfunción eréctil
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides (MRA)	Hipercaliemia Creatinina sérica >2.5 mg/dL en hombres, >2.0 mg/dL en mujeres)	Situaciones asociadas con mayor riesgo de hipercaliemia (ACEI, ARB, diabetes)
Inhibidores de la ACE	Embarazo Edema angioneurótico Hipercaliemia Estenosis de la arteria renal bilateral	Mujeres con potencial de tener hijos
Bloqueadores de los receptores de angiotensina	Embarazo Hipercaliemia bilateral renal Estenosis	Mujeres con potencial de tener hijos
Bloqueadores de los canales de Ca^{2+} (dihidropiridinas)		Taquicardia/arritmia Insuficiencia cardiaca
Bloqueadores de los canales de Ca^{2+} (verapamilo, diltiazem)	Bloqueo AV (grado 2-3) Disfunción grave del VI Insuficiencia cardiaca	Cotratamiento con medicamentos dependientes de CYP3A4 o Pgp (p. ej., estatinas, digoxina)
β bloqueadores	Asma Bloqueo AV (grado 2-3)	Síndrome metabólico Intolerancia a la glucosa Atletas y pacientes físicamente activos Enfermedad pulmonar obstructiva crónica Psoriasis Depresión
Bloqueadores α	Insuficiencia cardiaca	
Fármacos simpaticolíticos centrales	Depresión Bloqueo AV (grado 2-3)	Disfunción eréctil xerostomía

[a] *Posibles contraindicaciones y precauciones* observadas en la columna 3 no son contraindicaciones formales, sino características del paciente que deben considerarse de forma individual y que pueden mitigar el uso de una clase de medicamentos (p. ej., síndrome metabólico e intolerancia a la glucosa para diuréticos y β bloqueadores). De manera similar, algunos pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica pueden tratarse con bloqueadores β_1 sin deterioro de la función pulmonar, mientras que otros pacientes pueden experimentar una broncoconstricción significativa con β bloqueadores.

embargo, la reducción rápida de la presión arterial tiene riesgos considerables para los pacientes; si la presión sanguínea disminuye demasiado rápido o extensamente, el flujo sanguíneo cerebral puede disminuir debido a las adaptaciones en la circulación cerebral que protegen al cerebro de las secuelas de la presión sanguínea muy alta. La tentación de tratar a los pacientes simplemente sobre la base del aumento de la presión arterial debe ser resistida. Las decisiones terapéuticas apropiadas deben abarcar qué tan bien están reaccionando los principales órganos del paciente a las presiones sanguíneas muy elevadas. Si bien muchos medicamentos se han usado en forma paralela para disminuir rápidamente la presión arterial en situaciones de emergencia (incluyendo nitroprusiato, enalaprilato, esmolol, fenoldopam, labetalol, clevidipina y nicardipina, hidralazina y fentolamina), la importancia clínica de las diferentes acciones de muchos de estos fármacos en este entorno es, en gran medida, desconocida (Pérez *et al.*, 2009).

Hipertensión resistente

Algunos pacientes con hipertensión no responden a los tratamientos antihipertensivos recomendados. Hay muchas explicaciones potenciales. Para lograr un control estricto de la hipertensión, muchos pacientes requieren dos, tres o cuatro fármacos seleccionados de forma apropiada y utilizados en dosis óptimas. Al mostrar *una abundancia de precaución e inercia terapéutica*, los médicos pueden ser reacios a prescribir un número suficiente de medicamentos que aprovechen las curvas de dosis-respuesta completas de los medicamentos; por el contrario, los pacientes pueden no adherirse al régimen farmacológico recomendado. A veces, varios fármacos en la misma clase terapéutica que actúan por el mismo mecanismo son combinados; eso generalmente no es un enfoque racional. El consumo excesivo de sal y la tenacidad de algunos fármacos antihipertensivos, especialmente los vasodilatadores, para promover la retención de sal pueden mitigar las caídas en la presión arterial; consecuentemente, el tratamiento diurético inadecuado es comúnmente encontrado en pacientes con hipertensión resistente. Una fracción relevante de pacientes con hipertensión resistente tiene hiperaldosteronismo primario y se beneficia de la adición de espironolactona diaria a 25-50 mg (Williams *et al.*, 2015). Los pacientes pueden tomar medicamentos recetados, de venta libre o herbales que se oponen a las acciones de los medicamentos antihipertensivos (p. ej., NSAID, descongestionantes simpaticomiméticos, ciclosporina, eritropoyetina, efedra [también llamada ma huang] o regaliz). Las drogas ilícitas como la cocaína y las anfetaminas pueden elevar la presión arterial. El médico debe consultar sobre otros medicamentos y suplementos del paciente e individualizar el régimen antihipertensivo.

Agradecimientos: *Thomas Michel y Brian B. Hoffman contribuyeron a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado algunos de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *antihipertensivos*

Medicamento antihipertensivo	Usos terapéuticos	Toxicidad principal y asuntos clínicos
Diuréticos		
Tipo tiazida Clorotiazida Hidroclorotiazida ***Similar a la tiazida*** Clortalidona Indapamida Metolazona	• Hipertensión • Edema asociado con HF, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico • Diabetes insípida nefrogénica • Cálculos renales causados por cristales de Ca^{2+}	• Primera opción para tratar HTN • La clortalidona puede ser superior a la hidroclorotiazida en HTN • Pierde eficacia a la GFR <30-40 mL/min (excepciones: indapamida, metolazona) • Potencia el efecto de los diuréticos de asa en HF (bloqueo tubular secuencial) • Riesgo de hipocalemia y arritmia cuando se combina con medicamentos que prolongan QT • Combinar con ACEI/ARB o diurético de duración K^+/MRA para prevenir la hipocalemia
Diuréticos de asa Bumetanida Furosemida Torsemida	• Edema pulmonar agudo • Edema asociado con HF, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica, síndrome nefrótico • Hiponatremia • Hipercalcemia • Hipertensión	• No es la primera opción para tratar la HTN con función renal normal: acción demasiado breve y seguida de rebote • Indicado de forma aguda en la HT y TG malignas <30-40 mL/min • La torsemida puede ser superior a la furosemida en la insuficiencia cardiaca • Riesgo de hipocalicemia y arritmia cuando se combina con fármacos prolongadores de QT
Fármacos simpaticolíticos		
Bloqueadores β_1 Atenolol Bisoprolol Metoprolol Nebivolol Muchos otros	• Hipertensión • Insuficiencia cardiaca (bisoprolol, metoprolol, nebivolol) • Ampliamente utilizado para otras indicaciones (angina, prevención de arritmias, control de frecuencia en la fibrilación auricular, migraña, etc.)	• Se debatió el papel como primera opción en el tratamiento de la HTN; indicación clara para angina, HF, fibrilación auricular, etcétera. • Bradicardia y bloqueo AV • Broncoespasmo, vasoconstricción periférica • Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca aguda • Depresión • Empeoramiento de la psoriasis • Metabolismo polimórfico CYP2D6 (metoprolol) • Vasodilatación mediada por nebivolol NO
Bloqueador β no selectivo Propranolol ***Bloqueadores α_1*** Alfuzosina Doxazosina Prazosina Tamsulosina Silodosina	• Hipertensión • Migraña • Hiperplasia prostática benigna • Hipertensión	• No es la primera opción para tratar la HTA • Efectos no deseados por bloqueo de los receptores β_2 • No es la primera opción para tratar la HTA • Mayor índice de desarrollo de HF (?) • Taquifilaxis • Fenoxibenzamina (bloqueo α_1/α_2 irreversible) utilizado en los bloqueadores del feocromocitoma
Bloqueadores α_1 y bloqueadores β Carvedilol Labetalol	• Hipertensión • Insuficiencia cardiaca (carvedilol)	• Bloqueador β elección en pacientes con enfermedad arterial periférica • Entre las primeras opciones para tratar la insuficiencia cardiaca • La primera elección de labetalol para HTN en el embarazo

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *antihipertensivos (continuación)*

Medicamento antihipertensivo	Usos terapéuticos	Toxicidad principal y asuntos clínicos
Fármacos simpaticolíticos		
Fármacos simpaticolíticos centrales Metildopa Clonidina/moxonidina Reserpina Guanfacina	• Hipertensión	• No es la primera opción para tratar HTN • Fatiga, depresión • Congestión nasal
Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}		
Dihidropiridinas Amlodipina Felodipina Nifedipina Clevidipina Isradipina Lercanidipina Nitrendipina ***Otros*** Diltiazem Verapamilo	• Hipertensión • Angina • Control de frecuencia en fibrilación atrial (verapamilo, diltiazem)	• Dihidropiridinas de larga duración, liberación ampliada entre las primeras opciones en HTN • Diltiazem y verapamilo: sólo si se quieren efectos en la frecuencia cardiaca y la conducción AV, no en combinación con β bloqueadores; tenga en cuenta interacciones de fármacos mediados por CYP3A4
Inhibidores del sistema renina-angiotensina		
Inhibidores de la ACE Benazepril Captopril Enalapril Lisinopril Quinapril Ramipril Moexipril Fosinopril Trandolapril Perindopril	• Hipertensión • Insuficiencia cardiaca • Neuropatía diabética	• Entre las primeras opciones para tratar HTN • Captopril de acción corta sólo para el inicio de la terapia; enalapril y ramipril dos veces al día • Tos en 5-10% de los pacientes, angioedema • Hipotensión, hipercaliemia, urticaria, neutropenia, anemia, síndrome fetopático • Contraindicaciones: embarazo, estenosis de la arteria renal; precaución en pacientes con problemas renales o hipovolemia • Fosinopril: eliminación hepática y renal por lo que se elimina en pacientes con baja perfusión renal y HF
Antagonistas de receptores de angiotensina Candesartán Eprosartán Irbesartán Losartán Olmesartán Telmisartán Valsartán Azilsartán	• Hipertensión • Insuficiencia cardiaca • Nefropatía diabética	• Igual que ACEI, menos tos o angioedema • No evidencia de superioridad sobre ACEI • En combinación con ACEI, más daño que beneficio • Contraindicado en el embarazo
Inhibidores directos de renina Aliskireno	• Hipertensión	• Valor terapéutico poco claro; no hay evidencia de superioridad sobre los ACEI o ARB • La combinación con inhibidores del RAS está contraindicada
Vasodilatadores		
Hidralazina	• Hipertensión • Insuficiencia cardiaca en afroamericanos (combinación fija con RDSI)	• No es la primera opción para tratar la HTA • Efectos adversos: dolor de cabeza, náuseas, sofocos, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, mareo y angina de pecho; generalmente combinado con bloqueador β para reducir los efectos reflejos barorreceptores • Use con precaución en pacientes con CAD • Síndrome de lupus en dosis altas
Minoxidil	• Hipertensión • Alopecia	• Hipertricosis • Reserve el antihipertensivo en pacientes con insuficiencia renal • Retención de agua, taquicardia, angina, derrame pericárdico • Uso en combinación con diurético, bloqueador β e inhibidor del RAS
Nitroprusiato sódico	• Emergencias hipertensivas	• Sólo a corto plazo por vía intravenosa • Efecto adverso: hipotensión • Intoxicación con cianuro

Bibliografía

ALLHAT Officers. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* **2002**; *288*:2981–2997.

Arce C, *et al*. Hydralazine target: from blood vessels to the epigenome. *J Transl Med* **2006**;*4*:10.

Azizi M, *et al*. Optimum and stepped care standardised antihypertensive treatment with or without renal denervation for resistant hypertension (DENERHTN): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* **2015**;*385*:1957–1965.

Bomback AS, *et al*. Aldosterone breakthrough during aliskiren, valsartan, and combination (aliskiren + valsartan) therapy. *J Am Soc Hypertens* **2012**;*6*:338–345.

Calhoun DA, *et al*. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* **2002**;*40*:892–896.

Cameron HA, Ramsay LE. The lupus syndrome induced by hydralazine: a common complication with low dose treatment. *Br Med J (Clin Res Ed)* **1984**;*289*:410–412.

Dahlof B, *et al*. Morbidity and mortality in the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension (STOP-Hypertension). *Lancet* **1991**;*338*: 1281–1285.

Dahlof B, *et al*. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo- Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **2005**; *366*:895–906.

Davis BR, *et al*. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation* **2006**;*113*:2201–2210.

Ernst ME, *et al*. Comparative antihypertensive effects of hydrochlo-rothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. *Hypertension* **2006**;*47*:352–358.

Frampton JE, Curran MP. Aliskiren: a review of its use in the management of hypertension. *Drugs* **2007**;*67*:1767–1792.

Franklin SS. Is there a preferred antihypertensive therapy for isolated systolic hypertension and reduced arterial compliance? *Curr Hypertens Rep* **2000**;*2*:253–259.

Giannopoulos G, *et al*. Central sympathetic inhibition to reduce postablation atrial fibrillation recurrences in hypertensive patients: a randomized, controlled study. *Circulation* **2014**;*130*:1346–1352.

Go AS, *et al*. An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Hypertension* **2014**;*63*:878–885.

Goodpaster BH, *et al*. Effects of diet and physical activity interventions on weight loss and cardiometabolic risk factors in severely obese adults: a randomized trial. *JAMA* **2010**;*304*:1795–1802.

Jaffe MG, *et al*. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* **2013**;*310*:699–705.

Jamerson K, *et al*. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. *N Engl J Med* **2008**;*359*:2417–2428.

James PA, *et al*. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* **2014**;*311*: 507–520.

Ji W, *et al*. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* **2008**;*40*:592–599.

Kjeldsen S, *et al*. Updated national and international hypertension guidelines: a review of current recommendations. *Drugs* **2014**;*74*:2033–2051.

Lacourciere Y, *et al*. Antihypertensive effects of amlodipine and hydrochlorothiazide in elderly patients with ambulatory hypertension. *Am J Hypertens* **1995**;*8*:1154–1159.

Law MR, *et al*. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *Brit Med J* **2009**;*338*:b1665.

Lindholm LH, *et al*. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* **2005**;*366*: 1545–1553.

MacMillan LB, *et al*. Central hypotensive effects of the alpha2a-adrenergic receptor subtype. *Science* **1996**;*273*:801–803.

Magee LA, *et al*. Do labetalol and methyldopa have different effects on pregnancy outcome? Analysis of data from the Control of Hypertension In Pregnancy Study (CHIPS) trial. *BJOG* **2016**;*123*:1143–1151.

Maille N, *et al*. Mechanism of hydralazine-induced relaxation in resistance arteries during pregnancy: hydralazine induces vasodilation via a prostacyclin pathway. *Vascul Pharmacol* **2016**;*78*:36–42.

Makarounas-Kirchmann K, *et al*. Results of a meta-analysis comparing the tolerability of lercanidipine and other dihydropyridine calcium channel blockers. *Clin Ther* **2009**;*31*:1652–1663.

Mancia G, *et al.* 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **2013**;*34*:2159–2219.

McMurray JJ, *et al*. Aliskiren, ALTITUDE, and the implications for ATMOSPHERE. *Eur J Heart Fail* **2012**;*14*:341–343.

Messerli FH, *et al*. Comparison of efficacy and side effects of combination therapy of angiotensin-converting enzyme inhibitor (benazepril) with calcium antagonist (either nifedipine or amlodipine) versus high-dose calcium antagonist monotherapy for systemic hypertension. *Am J Cardiol* **2000**;*86*:1182–1187.

Metz S, *et al*. Rebound hypertension after discontinuation of transdermal clonidine therapy. *Am J Med* **1987**;*82*:17–19.

Ogilvie RI. Comparative effects of vasodilator drugs on flow distribution and venous return. *Can J Physiol Pharmacol* **1985**;*63*:1345–1355.

Pastor-Barriuso R, *et al*. Systolic blood pressure, diastolic blood pressure, and pulse pressure: an evaluation of their joint effect on mortality. *Ann Intern Med* **2003**;*139*:731–739.

Pedersen ME, Cockcroft JR. The latest generation of beta-blockers: new pharmacologic properties. *Curr Hypertens Rep* **2006**;*8*:279–286.

Perez MI, *et al.* Effect of early treatment with anti-hypertensive drugs on short and long-term mortality in patients with an acute cardiovascular event. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**;(4):CD006743.

Perry HM Jr, *et al*. Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke: the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* **2000**;*284*: 465–471.

Pezhouman A, *et al*. Molecular basis of hypokalemia-induced ventricular fibrillation. *Circulation* **2015**;*132*:1528–1537.

Pollesello P, Mebazza A. ATP-depenedent potassium channels as key targets for the treatment of myocardial and vascular dysfunction. *Curr Opin Crit Care* **2004**;*10*:436–441.

Ramsay LE, *et al*. Diuretic treatment of resistant hypertension. *Br Med J* **1980**;*281*:1101–1103.

Rau T, *et al*. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther* **2009**; *85*:269–272.

Rosendorff C, *et al*. Treatment of hypertension with coronary artery disease: a scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation*; **131**:e435–e470.

Sato T, *et al.* Minoxidil opens mitochondrial K (ATP) channels and confers cardioprotection. *Br J Pharmacol* **2004**;*141*:360–366.

SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* **1991**;*265*:3255–3264.

Siscovick DS, *et al*. Diuretic therapy for hypertension and the risk of primary cardiac arrest. *N Engl J Med* **1994**;*330*:1852–1857.

Sjostrom L, *et al*. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* **2007**;*357*:741–752.

Slove S, *et al*. Potassium channel openers increase aortic elastic fiber formation and reverse the genetically determined elastin deficit in the BN rat. *Hypertension* **2013**;*62*:794–801.

SPRINT Research group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* **2015**;*373*:2103–2116.

Staessen JA, *et al*. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet* **1997**;*350*:757–764.

Van de Ven PJ, *et al*. Angiotensin converting enzyme inhibitor-induced renal dysfunction in atherosclerotic renovascular disease. *Kidney Int* **1998**;*53*:986–993.

Vlasses PH, *et al*. Comparative antihypertensive effects of enalapril maleate and hydrochlorothiazide, alone and in combination. *J Clin Pharmacol* **1983**;*23*:227–233.

Williams B, *et al*. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* **2006**;*113*:1213–1225.

Williams B, *et al*. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension

(PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* **2015**;*386*:2059–2068.

Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* **1996**;*93*:407–411.

Yusuf S, *et al*. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* **2008**;*358*:1547–1559.

Capítulo 29

Terapia de insuficiencia cardiaca

Thomas Eschenhagen

FISIOPATOLOGÍA DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA
- Definiciones
- Vía final común de múltiples enfermedades cardiacas
- Mecanismos fisiopatológicos
- Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada
- Estadificación de la insuficiencia cardiaca
- Prevención y tratamiento

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA SISTÓLICA CRÓNICA (ETAPAS B Y C)
- Principio de tratamiento I: modulación neurohumoral
- Principio de tratamiento II: reducción de precarga
- Principio de tratamiento III: reducción de la poscarga
- Principio de tratamiento IV: aumento de la contractilidad cardiaca
- Principio de tratamiento V: reducción de la frecuencia cardiaca

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA DESCOMPENSADA
- Diuréticos
- Vasodilatadores
- Agentes inotrópicos positivos
- Sensibilizadores de miofilamentos de calcio (levosimendán, pimobendán)
- Otros medicamentos utilizados en la insuficiencia cardiaca
- Papel de la terapia de combinación estándar

LECCIONES DE DESARROLLO DE FÁRMACOS PARA LA INSUFICIENCIA CARDIACA
- Lecciones de medicamentos fallidos
- Lecciones del tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda
- Desarrollos recientes; enfoques novedosos

La insuficiencia cardiaca es responsable de más de medio millón de muertes al año en Estados Unidos. Su prevalencia está aumentando en todo el mundo, probablemente debido a una mejor supervivencia de aquellos que han tenido un infarto agudo de miocardio y una población que está envejeciendo. Las tasas de supervivencia mediana después de la primera hospitalización asociada con insuficiencia cardiaca son peores que las de la mayoría de los cánceres, pero han mejorado en los últimos 30 años (1.3-2.3 años en hombres y 1.3-1.7 años en mujeres) (Jhund *et al.*, 2009). Esta tendencia positiva se asoció con una tasa de prescripción de dos y tres veces mayor de ACEI y ARB, antagonistas del receptor β (β-bloqueadores) y MRA, lo que sugiere que la terapia farmacológica mejorada ha contribuido a mejorar la supervivencia de la insuficiencia cardiaca.

Fisiopatología de la insuficiencia cardiaca

Definiciones

La insuficiencia cardiaca es un estado en el que el corazón no puede bombear sangre a un ritmo acorde con los requisitos de los tejidos del cuerpo o puede hacerlo sólo a una presión de llenado elevada. Esto conduce a síntomas que definen clínicamente el síndrome de insuficiencia cardiaca. El bajo gasto (insuficiencia anterógrada) causa fatiga, mareos, debilidad muscular y dificultad para respirar, lo que se ve agravado por el ejercicio físico. El aumento de la presión de llenado conduce a la congestión de los órganos corriente arriba al corazón (insuficiencia retrógrada), clínicamente evidente como edema periférico o pulmonar, mala digestión y ascitis.

La mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca se diagnostica exclusivamente en función de los síntomas; es decir, su función cardiaca nunca se midió directamente (p. ej., mediante ecocardiografía). Bajo estas circunstancias, no es posible diferenciar entre HFrEF (o insuficiencia cardiaca sistólica) y HFpEF (o insuficiencia cardiaca diastólica, consulte el análisis a continuación). Por tanto, otras enfermedades asociadas con síntomas similares pueden clasificarse erróneamente como insuficiencia cardiaca (p. ej., enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Vía final común de múltiples enfermedades cardiacas

La insuficiencia cardiaca no es una sola enfermedad, sino un síndrome clínico que representa la vía final de múltiples enfermedades cardiacas. La razón más común para la insuficiencia cardiaca sistólica es la cardiopatía isquémica que causa una pérdida aguda (infarto de miocardio) o crónica de la masa viable del músculo cardiaco. Otras razones incluyen la hipertensión arterial crónica y las enfermedades valvulares (la incidencia de ambas se debe a los mejores tratamientos), los defectos primarios del músculo cardiaco determinados genéticamente (miocardiopatías), las infecciones virales (citomegalovirus y quizá parvovirus) y las toxinas. Lo último abarca el consumo excesivo de alcohol, cocaína, anfetaminas y medicamentos contra el cáncer, como la doxorrubicina o el trastuzumab, el anticuerpo monoclonal dirigido contra el receptor del factor de crecimiento Her-2/Erb-B2 (véase capítulo 67).

Mecanismos fisiopatológicos

La fisiopatología de la insuficiencia cardiaca sistólica es relativamente bien conocida. Los mecanismos de HFpEF son mucho menos claros, pero seguramente difieren y se analizarán más a fondo en este capítulo. La fisiopatología de la insuficiencia cardiaca es compleja e involucra cuatro sistemas principales interrelacionados (figura 29-1):

- El corazón en sí.
- La vasculatura.
- El riñón.
- Circuitos reguladores neurohumorales.

El corazón en sí mismo: miocardiopatía de la sobrecarga

Cualquier sobrecarga del miocardio —pérdida de la masa muscular relevante, que sobrecarga el miocardio sano restante; hipertensión crónica, o defectos valvulares— eventualmente llevarán a la falla del órgano para producir un gasto cardiaco suficiente. Este concepto puede extenderse a las miocardiopatías determinadas genéticamente en las que, esencialmente, cualquier defecto en los organelos de los miocitos cardiacos puede conducir a la disfunción contráctil primaria de miocitos y luego, secundariamente, a la imagen comúnmente observada en la miocardiopatía de la sobrecarga. No es sorprendente que las miocardiopatías más comunes (HCM, DCM) se deban a mutaciones en genes que codifican proteínas de la maquinaria contráctil, el sarcómero, las proteínas que unen el sarcómero a la membrana plasmática o las proteínas que median y mantienen el contacto célula a célula.

La sobrecarga (o el defecto contráctil primario) conduce a alteraciones del corazón que pueden compensar parcialmente pero que tienen un precio. Debido a que los miocitos cardiacos esencialmente dejan de replicarse en el periodo posnatal temprano, la respuesta habitual a la sobrecarga no es la división de los miocitos, sino la hipertrofia, que aumenta de ta-

Abreviaturas

ACC: (*American College of Cardiology*) Colegio Americano de Cardiología
ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina (ECA)
ACEI: (*angiotensin-converting enzyme inhibitor*) Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)
ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ADH: (*antidiuretic hormone [vasopressin]*) Hormona antidiurética (vasopresina)
ADR: (*adverse drug reaction*) Reacción adversa al medicamento
AF: (*atrial fibrillation*) Fibrilación auricular
AHA: (*American Heart Association*) Asociación Estadounidense del Corazón
AngII: (*angiotensin II*) Angiotensina II
ANP: (*atrial natriuretic peptide*) Péptido natriurético auricular
ARB: (*AT1 angiotensin receptor antagonist [blocker]*) Antagonista del receptor de angiotensina AT1 (bloqueador) (ARA-II)
ARNI: (*angiotensin receptor/neprilysin inhibitor*) Inhibidor del receptor de angiotensina/neprilisina
AV: (*atrioventricular*) Atrioventricular
AVP: (*arginine vasopressin*) Arginina vasopresina
BB: (*β blocker*) β-bloqueador
BNP: (*brain-type natriuretic peptide*) Péptido natriurético de tipo cerebral
CAD: (*coronary artery disease*) Enfermedad de la arteria coronaria
CCB: (*calcium channel blocker*) Bloqueador de canales de calcio
CG: (*cardiac glycoside*): Glucósido cardiaco
CHF: (*congestive heart failure*) Insuficiencia cardiaca congestiva
CM: (*cardiomyopathy*) Cardiomiopatía
CNP: (*C-type natriuretic peptide*) Péptido natriurético de tipo C
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
CPT1: (*carnitine palmitoyltransferase 1*) Carnitina palmitoiltransferasa 1
CRT: (*cardiac resynchronization therapy*) Terapia de resincronización cardiaca
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DCM: (*dilated cardiomyopathy*) Miocardiopatía dilatada
DM: (*diabetes mellitus*) Diabetes mellitus
ECG: (*electrocardiogram*) Electrocardiograma
EF: (*ejection fraction*) Fracción de eyección
EMA: (*European Medicines Agency*) Agencia Europea de Medicamentos
eNOS: (*endothelial nitric oxide synthase*) Óxido nítrico sintetasa endotelial
EPI: (*epinephrine*) Epinefrina
ESC: (*European Society of Cardiology*) Sociedad Europea de Cardiología
ET: (*endothelin*) Endotelina
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GC: (*guanylyl cyclase*) Guanilil ciclasa
GDMT: (*guideline-directed medical therapy*) Terapia médica dirigida por pautas
GFR: (*glomerular filtration rate*) Tasa de filtración glomerular
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
GTN: (*glycerol trinitrate*) Trinitrato de glicerol
HCM: (*hypertrophic cardiomyopathy*) Miocardiopatía hipertrófica
HCN: (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated cation channel*) Canales iónicos regulados por nucleótidos y activados por hiperpolarización
HF: (*heart failure*) Insuficiencia cardiaca
HFpEF: (*heart failure with preserved ejection fraction [diastolic heart failure]*) Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada (insuficiencia cardiaca diastólica)
HFrEF: (*heart failure with reduced ejection fraction [systolic heart failure]*) Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida (insuficiencia cardiaca sistólica)
HMG CoA: (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HRQOL: (*health-related quality of life*) Calidad de vida relacionada con la salud
HTN: (*hypertension*) Hipertensión arterial
ICD: (*implantable cardioverter-defibrillator*) Desfibrilador automático implantable
ISDN: (*isosorbide 2,5′-dinitrate*) 2,5′-dinitrato de isosorbida
ISMN: (*isosorbide 5′-mononitrate*) 5′-mononitrato de isosorbida
LV: (*left ventricular*) Ventrículo izquierdo
LVH: (*left ventricular hypertrophy*) Hipertrofia ventricular izquierda
MCS: (*mechanical circulatory support*) Soporte circulatorio mecánico
MI: (*myocardial infarction*) Infarto de miocardio
MRA: (*mineralocorticoid receptor antagonist*) Antagonista del receptor mineralocorticoide
NCX: (Na^+/Ca^{2+} *exchanger*) Intercambiador Na^+/Ca^{2+}
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE)
NYHA: (*New York Heart Association*) Asociación del Corazón de Nueva York
PD: (*pharmacodynamic*) Farmacodinámica
PDE: (*cyclic nucleotide phosphodiesterase*): Fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos
PKA: (*protein kinase A*) Proteína cinasa A
PLB: (*phospholamban*) Fosfolamban
PLM: (*phospholemman*) Fosfoleman
RAAS: (*renin-angiotensin-aldosterone system*): Sistema renina-angiotensina-aldosterona
ROS: (*reactive oxygen species*) Especies reactivas de oxígeno
RyR: (*ryanodine receptor*): Receptor de rianodina
SERCA: (*sarco/endoplasmic reticulum* Ca^{2+} *ATPase*) Sarco/retículo endoplásmico Ca^{2+} ATPasa
sGC: (*soluble guanylyl cyclase*) Guanilil ciclasa soluble
SL: (*sarcolemma*) Sarcolema
SNS: (*sympathetic nervous system*) Sistema nervioso simpático
SR: (*sarcoplasmic reticulum*) Retículo sarcoplásmico
TnC: (*troponin C*) Troponina C
TNF: (*tumor necrosis factor*) Factor de necrosis tumoral
TnI: (*inhibitory subunit of troponin*) Subunidad inhibidora de troponina

maño y reúne más sarcómeros que pueden contribuir al desarrollo de la fuerza contráctil. Mientras que la hipertrofia es principalmente una respuesta normal a necesidades fisiológicas como crecimiento corporal, embarazo y ejercicio físico ("hipertrofia fisiológica"), la hipertrofia en respuesta a la sobrecarga crónica tiene características que la convierten en un factor de riesgo importante para el desarrollo de insuficiencia cardiaca ("hipertrofia patológica"). Una consecuencia directa de la hipertrofia de miocitos cardiacos es una relación capilar/miocito reducida (es decir, menos suministro de O_2 y nutrientes por miocito), lo que provoca un déficit de energía y una reprogramación metabólica. La expresión genética alterada de los canales iónicos, las proteínas que regulan el Ca^{2+} y las proteínas contráctiles se pueden interpretar como adaptaciones parcialmente beneficiosas y que ahorran energía; por otro lado, las adaptaciones también agravan la falla contráctil y favorecen las arritmias. Al mismo tiempo, los fibroblastos proliferan y depositan cantidades aumentadas de matriz extracelular (p. ej., colágeno). Esta fibrosis en la insuficiencia cardiaca también favorece las arritmias, aumenta la rigidez del corazón e interrumpe la comunicación miocito a miocito (conducción coordinada y transmisión de fuerza). Al final, la sobrecarga conduce a la muerte de miocitos cardiacos por apoptosis o necrosis. Colectivamente, estas adaptaciones adversas se llaman *remodelación patológica*.

Algunas de estas alteraciones son consecuencias directas, intrínsecas al corazón, de la sobrecarga (p. ej., hipertrofia, expresión génica alterada); otras son secundarias a la activación neurohumoral y, por tanto, son susceptibles a los agentes bloqueantes neurohumorales (véase la discusión que sigue y la figura 29-1).

La vasculatura

Un parámetro crítico de la función cardiaca es la rigidez de la vasculatura. Esta rigidez determina la resistencia contra la cual el corazón debe expulsar la sangre y aumenta con el envejecimiento. La insuficiencia cardiaca puede ser la consecuencia del envejecimiento prematuro de la vasculatura (Strait y Lakatta, 2012). La pérdida de elasticidad inducida por el envejecimiento de los grandes vasos sanguíneos reduce su distensibilidad, es decir, la elasticidad que permite que los vasos se extiendan en la sístole y se contraigan en la diástole. Una buena distensibilidad reduce la presión sistólica máxima y aumenta la presión diastólica, lo que favorece la perfusión en la diástole. La distensibilidad se correlaciona negativamente con la presión del pulso, es decir, la diferencia entre la presión arterial sistólica y diastólica, que es baja en los niños y alta en los ancianos. La hipertensión arterial y la diabetes mellitus son las razones principales de la rigidez prematura de los vasos sanguíneos, lo que impone una poscarga incrementada en el corazón y contribuye a la insuficiencia cardiaca. Teóricamente, la rigidez y la pérdida de elasticidad podrían abordarse directamente con medicamentos (véase la sección Desarrollos recientes; enfoques novedosos).

Otro aspecto fundamental de la función vascular es la capacidad de adaptar el diámetro del vaso a estímulos hemodinámicos y neurohumo-

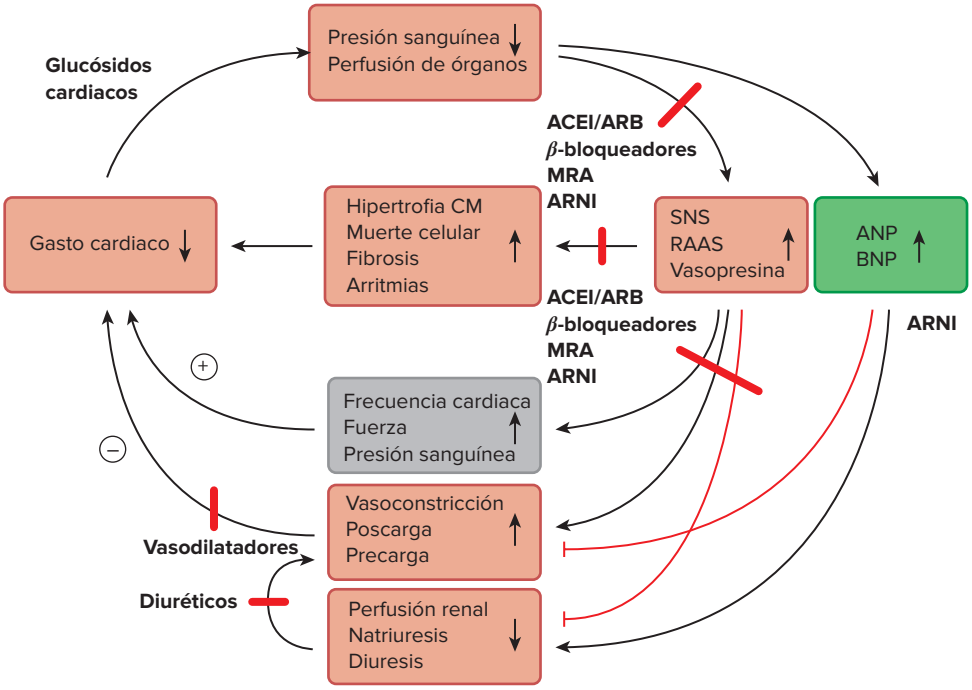


Figura 29-1 *Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca sistólica (HFrEF) e intervenciones terapéuticas.* Cualquier disminución importante en la función contráctil cardiaca conduce a la activación de sistemas neurohumorales, incluidos el SNS, el RAAS y la secreción de vasopresina (ADH), que estabilizan agudamente la presión arterial y la perfusión de órganos estimulando el gasto cardiaco, constriñendo vasos de resistencia, disminuyendo la perfusión renal y aumentando la retención de Na^+ y H_2O. Infortunadamente, estas respuestas son desadaptativas, causan una sobrecarga crónica y una sobreestimulación del corazón que falla. Efectos directos hipertróficos, proapoptóticos, fibróticos y arritmogénicos de NE y AngII aceleran aún más el proceso perjudicial. Tenga en cuenta que la activación concomitante del sistema ANP/BNP es la consecuencia del estiramiento y el aumento del estrés de la pared en el corazón y tiene efectos contrarios y beneficiosos. Véase la lista de abreviaturas al principio del capítulo.

rales, una función que se rige por la comunicación entre el endotelio luminal y las células musculares lisas subyacentes (capítulo 28). La principal vía de señalización implica receptores que aumentan los niveles de Ca^{2+} intracelular en las células endoteliales, lo que activa la eNOS para producir NO. Este transmisor gaseoso se difunde a las células del músculo liso y activa la sGC para producir cGMP, que provoca la relajación del músculo liso vascular. La insuficiencia cardiaca siempre está acompañada por una disfunción endotelial, que es un equilibrio alterado entre el NO vasodilatador y las ROS proconstrictores. Las ROS, al desactivar las dos enzimas críticas, eNOS y sGC, y convertir NO en peroxinitrito, una fuerte ROS, favorece la vasoconstricción. Varios fármacos cardiovasculares comunes (ACEI/ARB, MRA, estatinas) mejoran la función endotelial al reducir la producción de ROS. Los inhibidores de la PDE5 tienen consecuencias similares al inhibir la degradación de cGMP en células de músculo liso y, por tanto, promover la relajación.

El riñón

El riñón regula la excreción de Na^+ y H_2O y, por tanto, el volumen intravascular. En condiciones normales, los mecanismos autorreguladores y neurohumorales aseguran una adecuada GFR y diuresis en un amplio rango de presiones de perfusión renal. Los mecanismos prominentes con relevancia para la insuficiencia cardiaca son 1) la regulación mediada por AngII de la tasa de filtración mediante la regulación del diámetro de la arteriola glomerular eferente; 2) la regulación de la perfusión renal mediante un equilibrio entre los efectos estimuladores del constrictor de AngII (a través de los receptores AT_1) y vasopresina (AVP, a través de los receptores V_1) y la influencia vasodilatadora de las prostaglandinas (de ahí los efectos nocivos de los NSAID); 3) la regulación mediada por aldosterona de la reabsorción de Na^+ en el túbulo distal, y 4) el transporte de agua regulada por AVP en los conductos colectores (a través de los receptores V_2). En la insuficiencia cardiaca, todos los mecanismos están desregulados y constituyen objetivos terapéuticos de ACEI/ARB, MRA, y diuréticos. Los agentes más nuevos, como los antagonistas de los receptores de adenosina A_1 y los antagonistas de los receptores de AVP, no han logrado ejercer un beneficio terapéutico en los estudios clínicos.

Regulación neurohumoral y HFrEF

La disminución del gasto cardiaco en la insuficiencia cardiaca conduce a la activación del SNS y al RAAS y aumenta los niveles plasmáticos de AVP y ET (figura 29-1). Esta respuesta concertada asegura la perfusión de órganos centralmente importantes como el cerebro y el corazón (a expensas de la perfusión de riñón, hígado y músculo esquelético) en situaciones de pérdida aguda de sangre. Estas respuestas son componentes de la "respuesta de lucha o huida" y brindan respuestas fisiológicas útiles a corto plazo ante la alarma y el peligro. Sin embargo, crónicamente, la activación neurohumoral ejerce efectos nocivos que constituyen un círculo vicioso en la insuficiencia cardiaca. La vasoconstricción inicialmente no sólo estabiliza la presión sanguínea, sino que también aumenta la poscarga, que es la resistencia contra la que funciona el corazón para expulsar sangre (véanse figuras 29-4 y 27-1). Debido a la disminución de la reserva contráctil, el corazón que falla es particularmente sensible a los aumentos en la poscarga (véase la figura 29-4); tales aumentos disminuyen aún más el gasto cardiaco. La disminución de la perfusión renal y el aumento de la producción de aldosterona reducen la diuresis y promueven la sobrecarga de volumen, lo que aumenta la precarga cardiaca, la dilatación y el estrés de la pared ventricular, un importante determinante del consumo de O_2 cardiaco. Las acciones inotrópicas taquicárdicas y positivas de las catecolaminas no sólo aumentan de forma aguda el gasto cardiaco, sino que también promueven las arritmias y aumentan el consumo de O_2 en un corazón con insuficiencia de energía. Las sustancias AngII, NE y ET aceleran la remodelación cardiaca patológica (hipertrofia, fibrosis y muerte celular). La aldosterona tiene acciones profibróticas prominentes. Este espectro de consecuencias adversas de la activación neurohumoral crónica explica por qué los inhibidores de estos sistemas (ACEI/ARB/BRA, β-bloqueadores y MRA) ejercen efectos a largo plazo que prolongan la vida en la insuficiencia cardiaca y son las piedras angulares de la terapia actual.

Inesperadamente, los antagonistas del receptor ET y AVP no proporcionan ningún efecto beneficioso en pacientes con insuficiencia cardiaca, a pesar de resultados prometedores en estudios preclínicos. Los ensayos clínicos sugirieron que la activación neurohumoral en respuesta a la función cardiaca alterada puede inhibirse suficientemente con la terapia de combinación estándar, sin dejar lugar a mejoras con la adición de antagonistas de ET y AVP; sin embargo, datos recientes indican que se puede obtener un beneficio adicional a través de otra ruta terapéutica: una combinación de medicamentos llamada ARNI. La FDA ha aprobado una combinación de dosis fija del valsartán ARB con el inhibidor de neprilisina sacubitril. El valsartán bloquea los receptores AT_1, reduciendo los efectos nocivos de AngII.

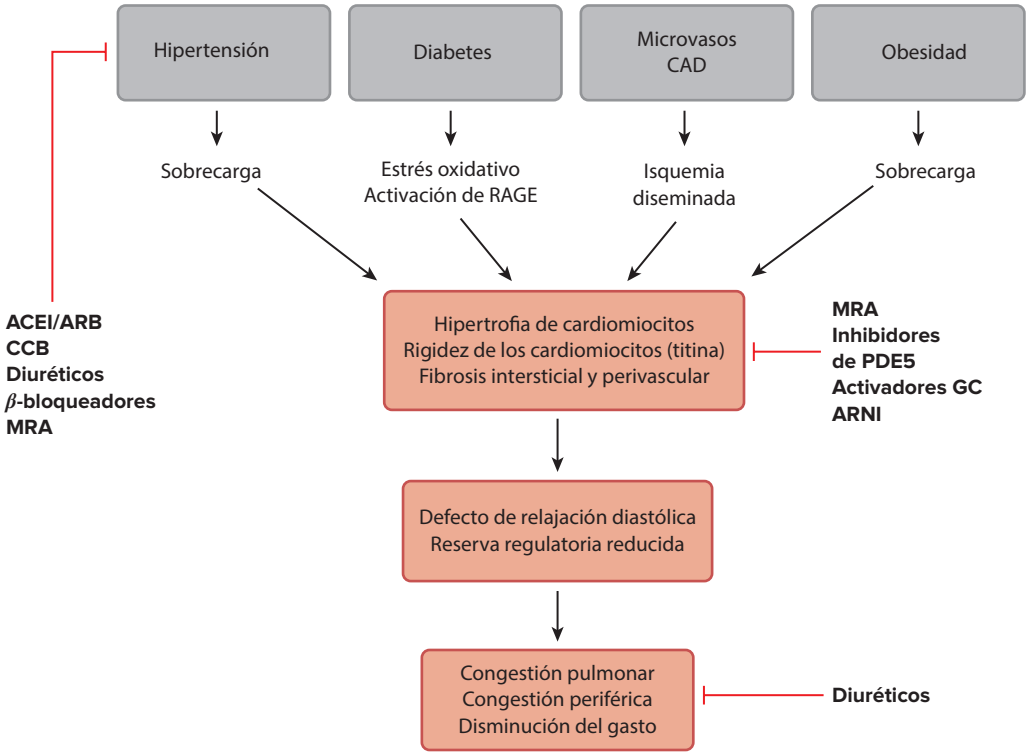


Figura 29-2 ***Mecanismos fisiopatológicos de la insuficiencia cardiaca diastólica HFpEF y posibles intervenciones terapéuticas.*** A diferencia del caso con HFrEF, no se ha demostrado que los agentes farmacológicos mostrados tengan eficacia clínica frente a HFpEF, aunque estos agentes pueden ayudar a controlar enfermedades subyacentes, como la hipertensión, la diabetes y la obesidad. Sólo el entrenamiento físico ha demostrado ser efectivo para aumentar la capacidad máxima de ejercicio. RAGE *(receptor for advanced glycosylation end-products)*, receptor para productos finales de glucosilación avanzada.

El sacubitril inhibe la degradación de los péptidos natriuréticos ANP y BNP. La combinación de valsartán y sacubitril parece superior al enalapril de ACEI, reduciendo las tasas de hospitalización y muerte por múltiples causas cardiovasculares en pacientes con HFrEF (Hubers y Brown, 2016).

Este hallazgo refleja el hecho de que la activación neurohumoral en la insuficiencia cardiaca incluye un sistema que ejerce efectos beneficiosos: los péptidos natriuréticos. Normalmente, ANP y BNP se expresan en las aurículas y se liberan al aumentar la precarga (estiramiento). Durante la insuficiencia cardiaca, los ventrículos también producen ANP y BNP, de forma que los niveles plasmáticos son elevados. De hecho, BNP se usa como un biomarcador de insuficiencia cardiaca. ANP y BNP estimulan la guanilil ciclasa de la membrana plasmática. En el riñón, el cGMP elevado tiene efectos diuréticos. El cGMP celular elevado media la vasodilatación en la vasculatura y en el corazón, los efectos antihipertróficos, antifibróticos y de aumento de la compatibilidad, relacionados con la fosforilación de la titina. La mejora de estos efectos mediante la inhibición de la degradación de ANP/BNP probablemente explica los beneficios clínicos de sacubitril-valsartán.

Insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada

La determinación ecocardiográfica sistemática de la EF ventricular izquierda en miles de pacientes con insuficiencia cardiaca reveló que aproximadamente 50% no tuvo reducción; es decir, exhibieron valores de EF mayores a 50%. Aun así, los pacientes tenían síntomas típicos de insuficiencia cardiaca, incluida la descompensación aguda con edema pulmonar y un pronóstico de supervivencia no mucho mejor o incluso idéntico a los pacientes con FE reducida (insuficiencia cardiaca sistólica o insuficiencia cardiaca congestiva). Estos datos apuntan a una fisiopatología diferente en la que prevalecen las anomalías del componente diastólico y no del componente sistólico de la función cardiaca. Debido a las dificultades para definir la función diastólica mediante técnicas estándar, el término *HFpEF* se ha introducido y se aplica a pacientes con síntomas típicos de insuficiencia cardiaca y EF "normal" (>50%) o sólo levemente reducida.

Incluso más que HFrEF, HFpEF es una enfermedad multifactorial (figura 29-2). La HFpEF se asocia típicamente con hipertensión arterial, cardiopatía isquémica, diabetes mellitus y obesidad (síndrome metabólico); es más frecuente en mujeres que en hombres y muestra un fuerte aumento en la prevalencia con la edad. Los corazones de los pacientes con HFpEF no están generalmente dilatados, el grosor de la pared tiene un tamaño aumentado (hipertrofia) y el tamaño de la aurícula izquierda se agranda a menudo como un signo de presión diastólica final crónicamente elevada. El eje de la fisiopatología de HFpEF es, presumiblemente, la relajación diastólica comprometida del ventrículo izquierdo, lo que causa congestión del pulmón, dificultad para respirar o edema pulmonar. La descompensación clínica a menudo se asocia con una presión arterial muy elevada.

Las alteraciones moleculares incluyen aumento de la fibrosis miocárdica (que causa un déficit permanente de relajación) así como cambios más dinámicos, como una fosforilación reducida de la titina, la proteína sarcomérica que abarca la amplia región desde la banda Z hasta la M. La titina contiene varios dominios moleculares de resorte cuyo componente elástico determina la tensión pasiva de los cardiomiocitos, particularmente a niveles de estiramiento de bajo a medio. En niveles más altos de estiramiento, se involucra la matriz extracelular. La rigidez de la titina está determinada por sus isoformas y por la fosforilación dependiente de cGMP, lo que sugiere que los agentes que aumentan la cGMP celular podrían ser beneficiosos en la HFpEF. Sin embargo, el inhibidor de PDE5, el sildenafil, que preserva y eleva el cGMP celular en algunas células (véanse capítulos 3, 31 y 45), no logró mostrar el beneficio (Redfield *et al.*, 2013). Esta falta de eficacia es, desafortunadamente, también válida para todas las demás intervenciones farmacológicas en HFpEF, que incluyen ACEI, ARB y espironolactona. El entrenamiento físico es actualmente la única intervención que aumenta significativamente la actividad física máxima en pacientes con HFpEF. En ausencia de datos de ensayos clínicos basados en la evidencia, las recomendaciones de la terapia actual se concentran en el tratamiento óptimo de las enfermedades subyacentes, como la hipertensión, la diabetes y la obesidad.

Estadificación dela insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca fue una de las primeras enfermedades para las cuales las guías de manejo describían terapias específicas para cada etapa de la enfermedad. Una clasificación temprana de las etapas de la insuficiencia cardiaca fue la de la NYHA, una clasificación todavía en uso: clase I (disfunción ventricular izquierda, sin síntomas); clase II (síntomas a niveles de medio a alto de ejercicio físico); clase III (síntomas a bajos niveles

de ejercicio físico), y clase IV (síntomas en reposo o actividades físicas de la vida diaria como cepillarse los dientes). Las pautas más recientes de la AHA y el ACC extendieron esta clasificación teniendo en cuenta que:

- La insuficiencia cardiaca es parte del continuo cardiovascular con factores de riesgo prevenibles (etapa A).
- Existe una etapa asintomática que requiere tratamiento para retrasar la transición a la insuficiencia cardiaca sintomática (etapa B).
- Los pacientes oscilan entre diferentes grados de síntomas y, por tanto, entre las clases II y III (clase C, que generalmente incluye pacientes clase NYHA II/III).
- Una etapa final de la enfermedad requiere un tratamiento diferente y consideraciones especiales, como el trasplante de corazón y la implantación del dispositivo de asistencia ventricular izquierda (etapa D).

Este capítulo utiliza la clasificación AHA/ACC (Yancey *et al.*, 2013) pero también considera las directrices recientes de la Sociedad Europea de Cardiología (Ponikowski *et al.*, 2016)., que proporcionan algoritmos de tratamiento más específicos, y la actualización AHA/ACC 2016 (Yancy *et al.*, 2016). Las pautas de tratamiento se resumen en la figura 29-3.

Prevención y tratamiento

La cardiopatía isquémica, la hipertensión y las enfermedades valvulares son las causas más frecuentes de insuficiencia cardiaca. Por tanto, las personas en alto riesgo (estadio A) deben ser tratadas con medicamentos con un efecto establecido en el curso natural de estas enfermedades, junto con los cambios de estilo de vida apropiados. Estudios en miles de pacientes han demostrado de forma reproducible que la disminución de la presión arterial en pacientes hipertensos y la disminución de lípidos con estatinas en pacientes con dislipidemia reducen no sólo la incidencia de infarto de miocardio y muerte, sino también la incidencia de insuficiencia cardiaca. Los datos son más débiles para los fármacos antidiabéticos, pero existe consenso en que la glucemia debe controlarse con una meta de hemoglobina A_{1C} de 7-7.5%.

El tratamiento de la insuficiencia cardiaca ha experimentado un cambio dramático en las últimas décadas. Hasta finales de la década de 1980, los fármacos y su dosificación se orientaron a los síntomas y se basaron en consideraciones fisiopatológicas de la insuficiencia cardiaca sistólica *aguda*. El tratamiento se dirigió principalmente al alivio de los síntomas y la mejoría a corto plazo de la función hemodinámica. Con la era de los

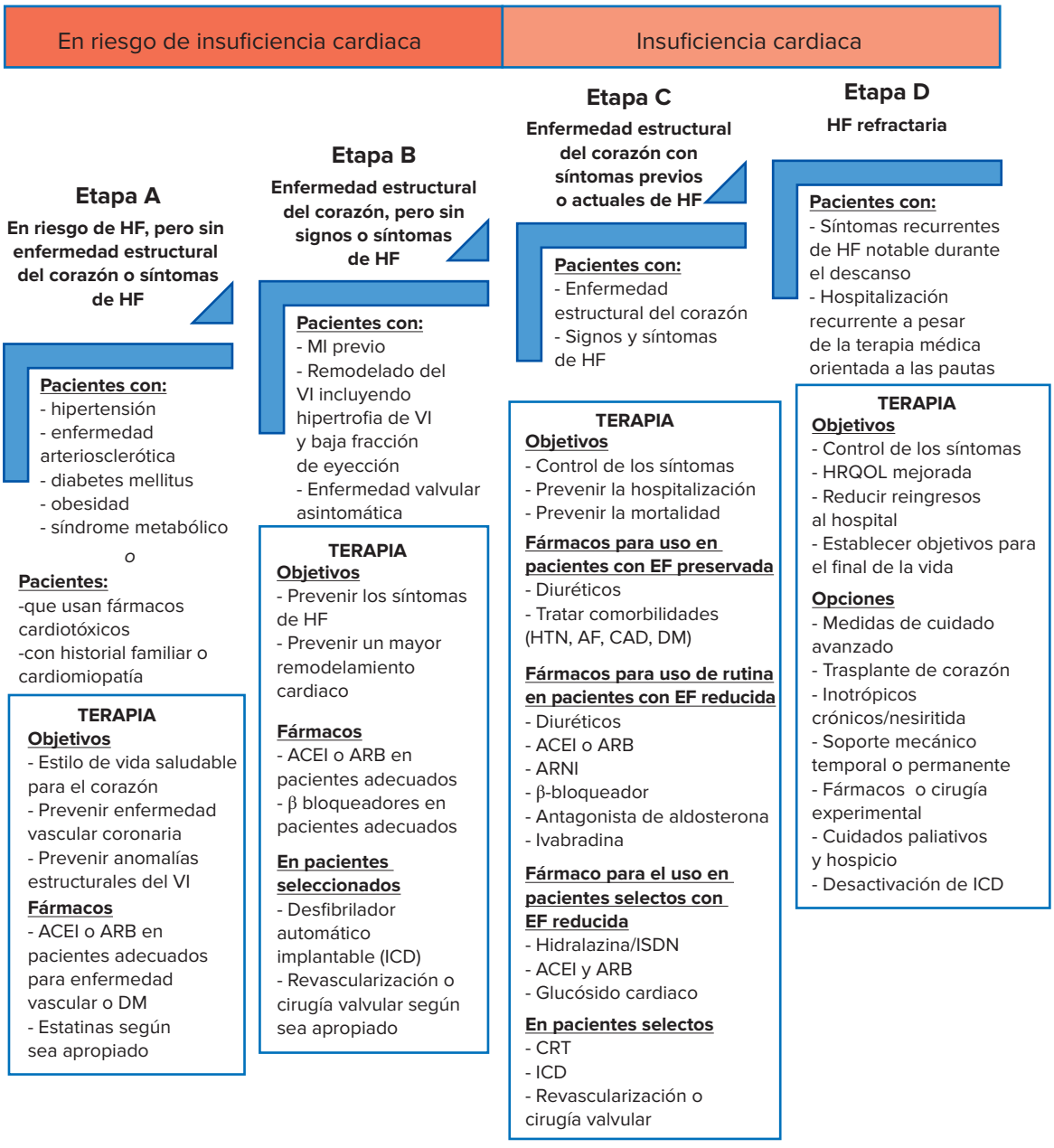


Figura 29-3 *Guía de tratamiento de la insuficiencia cardiaca AHA/ACC 2013: etapas del desarrollo de HF y etapas de la terapia recomendada* (véase Yancy *et al.*, 2013 y 2016, para detalles).

TABLA 29-1 Estudios de referencia en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica con fracción de eyección reducida

ESTUDIO (como se cita en la bibliografía)	ESTUDIO DE POBLACIÓN	NÚM. DE SUJETOS	MEDICAMENTOS DE BASE (% de pacientes en cada uno)	EFECTO FARMACOLÓGICO (sobre todas las causas de mortalidad)
Cohn *et al.*, 1986	Hombres, función cardiaca y capacidad para el ejercicio debilitadas	642	CG, D	ISDN/hidralazina ↓ 34% Prazosina +/– *vs.* placebo
CONSENSUS Trial Study Group, 1987	HF intensa, NYHA clase IV	253	D 100, CG 93, BB 2, espironolactona 52, vasodilatadores ~50	Enalapril ↓ 40% *vs.* placebo
SOLVD Investigators, 1991	NYHA II-III, EF izquierda <35%	2 569	D 86, CG 67, BB 7.5, vasodilatadores 51	Enalapril ↓ 16% *vs.* placebo
SOLVD Investigators, 1992	NYHA I, EF izquierda <35%	4 228	Vasodilatadores 46, D 17, CG 13	Enalapril ↓ 8% (n.s.) *vs.* placebo (desarrollo de la insuficiencia cardiaca ↓ 20%)
Digitalis Investigation Group, 1997	NYHA II-III	6 800	D 81, ACE 95, nitratos 43	Digoxina +/–(hospitalizaciones por HF ↓ 27%)
RALES (Pitt *et al.*, 1999)	HF intensa, EF izquierda <35%	1 663	D 100, ACEI 94, CG 72, BB 10	Espironolactona ↓ 30% *vs.* placebo
MERIT-HF Investigators, 1999	NHYA II-IV	3 991	ACEI/ARB 95, D 90, CG 63	Metoprolol CR/XL ↓ 34% *vs.* placebo
PARADIGM-HF (McMurray *et al.*, 2014)	NHYA II-IV	8 442	BB 93, MRA 56, CG 30, ICD 15, CRT 7, D 80	Sacubitril/valsartán ↓ 16% *vs.* enalapril

D (*diuretics*): diuréticos; n.s. (*nonsignifcant*): no significativo; NYHA: indica clasificación de HF de acuerdo con la NYHA.

ensayos clínicos aleatorizados, que probaron principalmente los efectos de los medicamentos sobre la morbilidad a largo plazo (hospitalizaciones) y la mortalidad, muchas de las creencias anteriores han demostrado ser erróneas. Por ejemplo, los fármacos inotrópicos positivos (simpaticomiméticos e inhibidores de la PDE) que ejercen un beneficio sintomático agudo reducen la esperanza de vida cuando se administran crónicamente. Por el contrario, los β-bloqueadores disminuyen el gasto cardiaco de forma aguda y pueden hacer que las personas se sientan débiles al comienzo de la terapia, pero prolongan la esperanza de vida cuando se administran en dosis crecientes durante periodos prolongados. Los vasodilatadores alguna vez parecieron una opción lógica para la insuficiencia cardiaca, pero los vasodilatadores puros como el antagonista del receptor α_1 prazosina o el nitrato ISDN, en combinación con el vasodilatador hidralazina, no afectan positivamente el pronóstico en caucásicos (véase discusión adicional). Por tanto, los ensayos clínicos han establecido importantes principios para evaluar la eficacia de las terapias para la insuficiencia cardiaca:

1. Los medicamentos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca crónica deben reducir la morbilidad y la mortalidad del paciente.
2. Los efectos de los medicamentos a corto plazo predicen pobremente el resultado de los ensayos clínicos aleatorizados y las terapias óptimas para la insuficiencia cardiaca.
3. Las consideraciones de la etapa de la enfermedad son fundamentales.
4. Los nuevos medicamentos para la insuficiencia cardiaca deben compararse con la terapia combinada actual más efectiva, un principio que a menudo se ignora en el trabajo preclínico con animales.
5. Las opciones de tratamiento no farmacológico, como los dispositivos de resincronización cardiaca y los desfibriladores/cardioversores intracardiacos, son importantes para su efecto de salvar vidas documentado en poblaciones de pacientes seleccionados.

La atención a estos principios para evaluar la eficacia a largo plazo de las terapias de insuficiencia cardiaca ha proporcionado principios de tratamiento basados en la evidencia.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Una serie de estudios históricos durante más de tres décadas ha establecido el razonamiento actual sobre el tratamiento de pacientes con HFrEF crónica. Estos estudios no se revisan aquí, pero los lectores interesados pueden consultar la evidencia que respalda las terapias actuales. Estos estudios, con frecuencia indicados mediante un acrónimo, se resumen en la tabla 29-1.

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca sistólica crónica (etapas B y C)

Principio de tratamiento I: modulación neurohumoral

La piedra angular de la terapia de insuficiencia cardiaca es atenuar la activación neurohumoral y sus consecuencias perjudiciales sobre el corazón, los vasos sanguíneos y el riñón. La terapia consiste en ACEI/ARB, β-bloqueadores y MRA. La activación adicional del sistema del péptido natriurético es beneficiosa (figura 29-1). Una discusión sistemática de los fármacos se encuentra en los capítulos 12, 25, 26, 27 y 28.

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

La angiotensina II, el péptido de angiotensina más activo, se deriva en gran parte del angiotensinógeno en dos etapas proteolíticas. Primero, la *renina*, una enzima liberada de los riñones, escinde el decapéptido AngI del extremo amino del angiotensinógeno (sustrato de la renina). Luego, la ACE elimina un dipéptido carboxi terminal (His^9-Leu^{10}) de AngI, produciendo el octapéptido activo, AngII (figura 26-1). Por tanto, los ACEI reducen los niveles circulantes de AngII. Todos los pacientes con insuficiencia cardiaca (etapas B y C, NYHA I-IV) deben recibir un ACEI.

Mecanismo de acción. La AngII interactúa con dos GPCR heptahelicoidales, AT_1 y AT_2, y tiene cuatro acciones cardiovasculares principales que están mediadas por el receptor AT1:

- Vasoconstricción.
- Estimulación de la liberación de aldosterona desde las glándulas suprarrenales.
- Efectos directos hipertróficos y proliferativos en cardiomiocitos y fibroblastos, respectivamente.
- Estimulación de la liberación de NE a partir de las terminaciones nerviosas simpáticas y la médula suprarrenal.

Efectos fisiológicos. Los ACEI reducen el nivel circulante de AngII y, por tanto, reducen sus efectos nocivos. De este modo, los ACEI no sólo actúan como vasodilatadores, sino que también reducen los niveles de la aldosterona y actúan como un diurético indirecto, tienen efectos antirremodeladores directos en el corazón y producen efectos simpaticolíticos (moderando así la taquicardia refleja que acompaña a la vasodilatación y la disminución de presión arterial).

Los ACEI tienen importantes efectos renales. Cuando se reduce la presión de perfusión renal, la AngII contrae las arteriolas eferentes renales, y esto sirve para mantener la presión de filtración glomerular y la GFR. Por tanto, bajo circunstancias en las que la presión de perfusión renal se ve comprometida, la inhibición del RAAS puede inducir una

disminución repentina y marcada de la GFR. Por esta razón, los ACEI están contraindicados en la estenosis bilateral de la arteria renal. Del mismo modo, debido a que los pacientes con insuficiencia cardiaca a menudo tienen bajas presiones de perfusión renal, el tratamiento agresivo con ACEI puede inducir insuficiencia renal aguda. Con el objetivo de evitar esto, para los pacientes con insuficiencia cardiaca, los ACEI deben iniciarse a dosis muy bajas; la presión arterial, la creatinina en sangre y los niveles de K^+ deben ser monitorizados, y la dosis de ACEI se debe aumentar lentamente durante semanas hacia los niveles objetivo (para los agentes que se han evaluado cuidadosamente en ensayos clínicos; tabla 29-2). Los efectos agudos potencialmente peligrosos se vuelven beneficiosos con el uso a largo plazo de ACEI porque la disminución crónica (pequeña) de las presiones glomerulares protege al glomérulo de la degeneración fibrótica.

La disminución de los niveles de aldosterona inducida por ACEI provoca una reducción en la expresión del canal de Na^+ epitelial dependiente de aldosterona (ENaC, *epithelial Na^+ cannel*) en el túbulo distal (véase la figura 25-6). Este blanco de los diuréticos ahorradores de K^+ (véase discusión a continuación) normalmente media la reabsorción de Na^+ y la excreción de K^+. Los niveles más bajos de ENaC conducen a una menor absorción de Na^+ y una menor excreción de K^+. Por tanto, los ACEI favorecen la hipercaliemia, que puede ser nociva en pacientes con insuficiencia renal, pero normalmente es beneficiosa para los pacientes con insuficiencia cardiaca que con mayor frecuencia presentan hipocalemia, una afección que promueve arritmias cardiacas. Los ACEI modifican el equilibrio del tono del músculo liso vascular hacia la vasodilatación y, por tanto, aumentan el flujo sanguíneo renal, otra razón de sus efectos protectores crónicos sobre el riñón. Este efecto también explica por qué los NSAID, que reducen la producción de prostaglandinas vasodilatadoras, antagonizan los efectos de los ACEI y deben evitarse en pacientes con insuficiencia cardiaca.

Otras acciones, buenas y adversas. La enzima convertidora de angiotensina tiene otras acciones, incluida la inactivación de la bradicinina y sustancia P. Los ACEI aumentan los niveles de bradicinina y sustancia P, con dos consecuencias importantes: tos, la ADR más frecuente (~5%); y angioedema, una condición rara (~0.7%), pero potencialmente mortal que se presenta con hinchazón de la piel y las membranas mucosas de la garganta y asfixia (tres veces más común entre los afroamericanos). La evidencia experimental sugiere que los aumentos en bradicinina contribuyen a la eficacia terapéutica de los ACEI y pueden explicar por qué los ARB, que no aumentan la bradicinina (y por tanto no causan tos), no se han asociado de forma consistente con una mejor supervivencia en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva (Ponikowski *et al.*, 2016).

En general, los ACEI son bien tolerados en la mayoría de los pacientes. Las ADR importantes son las siguientes:

- Tos seca, que requiere un cambio a ARB.
- Aumento de la concentración plasmática de creatinina (<20%, normal; 20-50%: observación cuidadosa y reducción de la dosis de ACEI; >50%, suspender ACEI y consultar al especialista para el diagnóstico de la arteria renal).
- Hipercaliemia (aumento pequeño normal, pero requiere una observación cuidadosa en pacientes con diabetes, insuficiencia renal o comedicación con MRA, diuréticos ahorradores de K^+ o NSAID).
- Angioedema (suspender el medicamento de inmediato, tratar con antihistamínicos, corticosteroides o, en caso grave, EPI); y reacciones alérgicas de la piel.

Antagonistas del receptor de angiotensina

Los ARB se analizan sistemáticamente en el capítulo 26. Son antagonistas altamente selectivos y competitivos del receptor AT_1, que interviene en los principales efectos de AngII. Son alternativas terapéuticas a los ACEI y de segunda elección en todas las etapas de la insuficiencia cardiaca en pacientes que no toleran los ACEI. Dado el papel central del receptor AT_1 para las acciones de AngII, no es sorprendente que los ARB muestren el mismo perfil farmacológico que los ACEI, con la excepción de no inducir la tos. La actividad sin oposición de las vías del receptor AT_2 en presencia de bloqueo de AT_1 por un ARB parece no conferir ninguna ventaja terapéutica a los ARB sobre los ACEI. Además, la adición de un ARB a la terapia con un ACEI no afecta el pronóstico de los pacientes con insuficiencia cardiaca, pero sí aumenta la hipotensión, la hipercaliemia y la disfunción renal. Una interacción negativa entre los ACEI y los ARB parece extenderse a los pacientes con mayor riesgo renal. Por tanto, no hay una indicación de rutina para esta combinación.

Antagonistas del receptor adrenérgico β

Efectos principales de los antagonistas β adrenérgicos. Los neurotransmisores simpáticos NE (liberados en las várices nerviosas adrenérgicas) y EPI (secretada por la médula suprarrenal) son fuertes estímulos de la función cardiaca. Aumentan la frecuencia cardiaca (efecto cronotrópico positivo) y la fuerza de la contracción (efecto inotrópico positivo) y de ese modo aumentan el gasto cardiaco. Aceleran la tasa de desarrollo de la fuerza (aumento +dP/dt, clinotropía positiva) y aceleran la relajación del músculo cardiaco (mayor –dP/dt, efecto lusitrópico positivo), que ayuda al llenado ventricular durante la diástole. La aceleración de la tasa de conducción auriculoventricular (efecto dromotrópico positivo) acorta el ciclo cardiaco y permite mayores tasas de latidos. Las catecolaminas aumentan la automaticidad del miocito cardiaco y reducen el umbral de arritmias (efecto batmotrópico positivo). Todos estos efectos agudos están mediados por los receptores β_1 y, en menor medida, por los receptores β_2. Los efectos extracardiacos incluyen broncodilatación (β_2), vasodilatación (β_2)

TABLA 29-2 Propiedades y dosis terapéuticas diarias de ACEI y ARB aprobadas y clínicamente evaluadas para la terapia de HFrEF[a]

CLASE/ Fármaco	VIDA MEDIA (h)	DOSIS INICIAL (mg)	DOSIS OBJETIVO (mg)	IMPORTANTES EFECTOS SECUNDARIOS, INTERACCIONES Y CONTRAINDICACIONES
Inhibidores de ACE				
Captopril	1.7	3 × 6.25	3 × 50	**Efectos adversos:** tos (~5%), ↑ creatinina sérica (<25% es normal, si es >50%, posibilidad de estenosis de la arteria renal), hipercaliemia, hipotensión, angioedema **Interacciones:** aumento de la tasa de hipercaliemia en combinación con diuréticos ahorradores de K^+, suplementos de K^+, ciclosporina, NSAID (PD), eficacia reducida en combinación con NSAID (PD), ↑ $[Li^+]$ en suero (PK), ↑ riesgo de hipoglucemia en combinación con insulina o antidiabéticos orales; aumento de efecto en insuficiencia renal (PK) **Contraindicaciones:** estenosis bilateral de la arteria renal
Enalapril	11	2 × 2.5	2 × 20	
Lisinopril	13	1 × 2.5-5	1 × 20-35	
Ramipril	13-17	1 × 2.5	1 × 10	
Trandolapril	15-23	1 × 0.5	1 × 4	
Receptores bloqueadores de angiotensina				
Candesartán	9	1 × 4-8	1 × 32	**Efectos adversos:** similares a ACE, pero sin tos **Interacciones y contraindicaciones:** como ACEI
Losartán	6-9	1 × 50	1 × 150	
Valsartán	6	2 × 40	2 × 160	

[a] Las vidas medias en plasma se aplican parcialmente a los metabolitos activos (p. ej., losartán). PD (*pharmacodynamic*): farmacodinámica; PK (*pharmacokinetic*): farmacocinética.

así como vasoconstricción (receptores α_1, que dominan a concentraciones más altas de catecolaminas), estimulación del metabolismo del glucógeno hepático y gluconeogénesis (β_2), y, sobre todo, estimulación de renina liberada de la mácula densa (β_1). Por tanto, la activación del SNS coactiva el RAAS y, como se indicó anteriormente, la activación de RAAS activa el SNS mediante la estimulación de la liberación NE (véanse los capítulos 12 y 26).

Los β-bloqueadores reducen competitivamente las acciones de las catecolaminas mediadas por receptores β y, según el nivel de activación del SNS, reducen la frecuencia cardiaca y la fuerza, disminuyen la relajación, disminuyen la conducción AV, suprimen las arritmias, disminuyen los niveles de renina y, dependiendo de su selectividad para el receptor β_1, permiten más o menos broncoconstricción, vasoconstricción y disminución de la producción de glucosa hepática.

¿Por qué usar β-bloqueadores en la insuficiencia cardiaca? A la luz de las acciones anteriores, la eficacia de los β-bloqueadores en la insuficiencia cardiaca fue una sorpresa y tuvo que superar la resistencia de la comunidad médica. ¿Cómo puede un fármaco con acciones cardiodepresoras en la función cardiaca ser beneficioso en una situación clínica en la que el corazón ya es disfuncional y depende de las catecolaminas para mantener el gasto cardiaco? La primera aplicación terapéutica de β-bloqueadores a dosis bajas fue a una cohorte sueca de pacientes que presentaban insuficiencia cardiaca con descompensación cardiaca y frecuencia cardiaca mayor de 120 latidos/min; el objetivo era reducir la frecuencia cardiaca y el consumo de energía cardiaca (Waagstein *et al.*, 1975). El éxito del experimento condujo a grandes ensayos clínicos que mostraron una impresionante prolongación de 35% de la esperanza de vida en pacientes tratados con β-bloqueadores (tabla 29-1), adicional a los efectos de los ACEI, los diuréticos y la digoxina.

La clave para la comprensión del éxito de los β-bloqueadores en la insuficiencia cardiaca fueron dos lecciones. En *primer lugar*, la terapia debe iniciarse en una condición clínicamente estable y en dosis muy bajas (1/8 del objetivo), y la escalada de dosis requiere tiempo (p. ej., duplicar cada 4 semanas en entornos ambulatorios; "comenzar bajo, ir lento"). En estas condiciones, el corazón tiene tiempo para adaptarse a la estimulación decreciente de las catecolaminas y para encontrar un nuevo equilibrio a un impulso adrenérgico inferior. Es importante destacar que los β-bloqueadores no bloquean completamente los receptores; más bien, son antagonistas competitivos que cambian la curva de concentración-respuesta de las catecolaminas hacia la derecha (consulte la figura 3-4).

En *segundo lugar,* aunque los efectos agudos de las catecolaminas pueden salvar vidas, ese nivel de estimulación β adrenérgica aplicada de forma crónica, como lo hace el SNS en respuesta a la insuficiencia cardiaca, es perjudicial. Los efectos positivos cronotrópicos, inotrópicos y lusitrópicos se producen a costa de un aumento desproporcionado en el consumo de energía. Esto es irrelevante en situaciones de pérdida de sangre aguda u otras tensiones, pero resulta crítico si persiste. El corazón reacciona a la estimulación simpática crónica mediante un programa génico específico para la insuficiencia cardiaca (p. ej., disminución de la densidad del receptor β adrenérgico; incremento de las proteínas G inhibitorias; y las disminuciones de la Ca^{2+} ATPasa del SR, la isoforma rápida de la cadena pesada de miosina y las corrientes de K^+ repolarizadoras), cambios que se producen a costa de un rango dinámico reducido y una mayor propensión a las arritmias. La reversión del programa del gen de insuficiencia cardiaca por los β-bloqueadores (Lowes *et al.*, 2002) probablemente contribuye al aumento paradójico de la EF ventricular izquierda después de 3-6 meses de tratamiento y a la disminución en la tasa de muerte cardiaca súbita arritmogénica observada en grandes estudios. En una visión simple, los β-bloqueadores protegen al corazón de las consecuencias adversas a largo plazo de la sobreestimulación adrenérgica, por ejemplo, un mayor consumo de energía, fibrosis, arritmias y muerte celular. Las frecuencias cardiacas más bajas no sólo ahorran energía, sino que también mejoran la función contráctil porque el corazón defectuoso, en contraste con el corazón humano sano, tiene una relación fuerza-frecuencia negativa (Pieske *et al.*, 1995). Además, los β-bloqueadores mejoran la perfusión del miocardio al prolongar la diástole, lo que reduce la isquemia.

Agentes disponibles. Cuatro β-bloqueadores se han probado con éxito en ensayos clínicos estandarizados (tabla 29-1): los agentes β_1 selectivos metoprolol (MERIT-HF Investigators, 1999) y bisoprolol (CIBIS-II Investigators, 1999) y los agentes de tercera generación con acciones adicionales, carvedilol y nebivolol. El carvedilol es un β-bloqueador no selectivo y un antagonista del receptor α_1. El nebivolol (Flather *et al.*, 2005) es β_1 selectivo y tiene acciones vasodilatadoras adicionales las cuales pueden estar mediadas por NO (figura 12-4, tabla 12-4). La evidencia temprana de superioridad de carvedilol sobre metoprolol (Poole-Wilson *et al.*, 2003) no ha sido confirmada.

Consideraciones farmacocinéticas. Existen importantes diferencias farmacocinéticas entre estos β-bloqueadores (tabla 29-3), distinciones que son relevantes porque el tratamiento exitoso de la insuficiencia cardiaca (y la mayoría de las otras enfermedades cardiovasculares crónicas) requiere concentraciones plasmáticas estables durante todo el día (niveles mínimos antes de la siguiente dosis de aplicación >50% del máximo).

El metoprolol tiene una $t_{1/2}$ demasiado corta (3-5 h) y debe prescribirse sólo como la formulación de liberación prolongada de orden cero utilizada por todos los estudios clínicos exitosos. Las formulaciones estándar de liberación prolongada probablemente no sean suficientes. Una desventaja adicional del metoprolol es su dependencia de la polimórfica CYP2D6 para su metabolismo. Los "metabolizadores lentos" CYP2D6, aproximadamente 8% de la población caucásica, muestran niveles de $C_{Pmáx}$ de metoprolol cinco veces más altos que los de los metabolizadores estándar; en un estudio longitudinal prospectivo, esa diferencia se correlacionó con disparidades de dos veces en las respuestas de la frecuencia cardiaca (Rau *et al.*, 2009). El bisoprolol tiene una $t_{1/2}$ plasmática suficientemente larga (10-12 h) para la dosificación una vez al día y no es metabolizado por CYP2D6. El carvedilol tiene una $t_{1/2}$ más corta (6-10 h) y requiere dosificación dos veces al día. Una peculiaridad ventajosa del carvedilol es que se disocia sólo lentamente de los receptores β y, por tanto, actúa más de lo que sugiere su $t_{1/2}$ plasmática. El metabolismo de carvedilol depende de CYP2D6, pero menos que el metoprolol. Las concentraciones plasmáticas de nebivolol son de 10 a 15 veces más altas en los metabolizadores lentos CYP2D6, pero esto no tiene consecuencias clínicas, probablemente porque el primer metabolito es activo de la misma manera que el compuesto original. El nebivolol no está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, pero está aprobado en 71 países de todo el mundo, incluida Europa (pacientes >70 años de edad).

Uso clínico. Todos los pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática (etapa C, NYHA II-IV) y todos los pacientes con disfunción ventricular izquierda (etapa B, NYHA I) después de un infarto de miocardio deben tratarse con un β-bloqueador. La terapia con β-bloqueadores sólo debe iniciarse en pacientes clínicamente estables a dosis muy bajas, generalmente 1/8 de la dosis objetivo final, y debe aumentarse cada 4 semanas. Incluso cuando se inicia adecuadamente existe una tendencia a retener líquido, lo que puede requerir el ajuste de la dosis diurética. La mejoría de la función del ventrículo izquierdo generalmente toma de 3 a 6 meses, y en este periodo, los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente.

Los β-bloqueadores no deben administrarse con insuficiencia cardiaca de nueva aparición o descompensada aguda. Si los pacientes son hospitalizados con una descompensación aguda bajo la terapia actual con

TABLA 29-3 Propiedades y dosis terapéuticas de β-bloqueadores aprobadas como terapia de HFrEF

β-BLOQUEADOR	β_1 SELECTIVO	VASODILATACIÓN	VIDA MEDIA (h)	DOSIS INICIAL (mg)	DOSIS OBJETIVO (mg)	METABOLISMO POR CYP[a]
Bisoprolol	Sí	No	10-12	1 × 1.25	1 × 10	Ninguno
Carvedilol	No	Sí	6-10	2 × 3.125	2 × 25	CYP2D6
Succinato de metoprolol[a]	Sí	No	>12[b]	1 × 12.5[a]	1 × 200	CYP2D6
Nebivolol	Sí	Sí	10	1 × 1.25	1 × 10	CYP2D6

[a] CYP2D6 indica dependencia del metabolismo por la polimórfica CYP2D6, probablemente menos relevante para el nebivolol porque el primer metabolito es activo.
[b] Los estudios clínicos en insuficiencia cardiaca han utilizado principalmente succinato de metoprolol en una formulación de liberación lenta (cinética de orden cero); el metoprolol, en sí mismo, tiene una $t_{1/2}$ de 3-5 h.

β-bloqueadores, las dosis a menudo tienen que reducirse o suspenderse el fármaco hasta la estabilización clínica, después de lo cual debe iniciarse nuevamente la terapia.

Precauciones. Formalmente, los β-bloqueadores tienen largas listas de respuestas adversas y contraindicaciones. Sin embargo, son bien tolerados en general si se inician adecuadamente. Si las dosis aumentan demasiado rápido, la disminución de la presión arterial, la retención de líquidos y los mareos son frecuentes y requieren una reducción de la dosis.

Las principales respuestas cardiovasculares asociadas con el uso de β-bloqueadores son las siguientes:

- *Disminución de la frecuencia cardiaca,* un efecto deseable que indica la dosificación adecuada (sin disminución indica una dosificación insuficiente). Un objetivo razonable de frecuencia cardiaca en reposo es 60-70/min.
- *Bloqueo AV* (tenga cuidado con la alteración de la conducción preexistente, tenga en cuenta la implantación del marcapasos).
- *Broncoconstricción*. El asma alérgica es una contraindicación para todo uso de β-bloqueadores; sin embargo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica no lo es, porque el rango dinámico dependiente del receptor β_2 es bajo en estos pacientes, y los estudios han documentado la seguridad. No obstante, sólo se deben usar compuestos β_1 selectivos en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- *Vasoconstricción periférica (extremidades frías)*. La vasoconstricción inicial se convierte en vasodilatación bajo terapia crónica con β-bloqueadores. Las extremidades frías generalmente no son un problema en pacientes con insuficiencia cardiaca. Sin embargo, los pacientes con enfermedad de la arteria periférica o síntomas de claudicación o enfermedad de Raynaud deben controlarse cuidadosamente y tratarse con carvedilol si se emplea un β-bloqueador.

Antagonistas del receptor de mineralocorticoide

El tercer grupo de fármacos con un efecto de prolongación de la vida documentado en pacientes con insuficiencia cardiaca es el de los MRA. Deben administrarse en dosis bajas a todos los pacientes en estadio C (clase II-IV de la NYHA), es decir, con HFrEF sintomática, a pesar de que la combinación de ACEI/ARB y MRA está contraindicada formalmente debido al riesgo de hipercaliemia. La seguridad de una dosis baja de MRA (25 mg frente a un estándar de 100 mg de espironolactona) se demostró en un gran ensayo aleatorizado en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardiaca severa (NYHA III-IV), con MRA añadido a ACEI, diuréticos y digoxina (Pitt, 2004). Estudios posteriores con eplerenona en la insuficiencia cardiaca menos grave esencialmente confirmaron la eficacia de esta clase de medicamentos.

Mecanismo de acción. Los MRA actúan como antagonistas de los receptores nucleares de la aldosterona (figura 25-6). Son diuréticos ahorradores de K^+ (véase la discusión que sigue) pero ganaron más importancia en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca por su eficacia adicional en la supresión de las consecuencias de la activación neurohumoral. La aldosterona, como segundo actor principal del RAAS, promueve la retención de líquidos y Na^+, la pérdida de K^+ y Mg^{2+}, la activación simpática, la inhibición parasimpática, la fibrosis miocárdica y vascular, la disfunción barorreceptora y el daño vascular, todos ellos efectos adversos en el contexto de la insuficiencia cardiaca. Los niveles plasmáticos de aldosterona disminuyen durante la terapia con ACEI o ARB, pero vuelven a aumentar rápidamente, un fenómeno llamado *escape de aldosterona*. Es probable que se explique por el bloqueo incompleto del RAAS (p. ej., AngI puede convertirse en AngII por quimasa, además de ACE, véase la figura 26-1) y por el hecho de que la secreción de aldosterona está regulada no sólo por AngII, sino también por plasma de sodio y potasio Na^+ y K^+. Los MRA inhiben todos los efectos de la aldosterona, de los cuales la reducción de la fibrosis es más pronunciada en los modelos animales.

Uso clínico; respuestas adversas. Actualmente, hay dos MRA disponibles, espironolactona y eplerenona. Sólo la eplerenona está aprobada por la FDA para la terapia de EF porque no existe interés económico para la aprobación de la espironolactona, que está libre de protección por patente. Sin embargo, las guías recomiendan ambas. La espironolactona es un antagonista no específico del receptor de la hormona esteroidea con afinidad similar por los receptores de progesterona y andrógeno; causa ginecomastia (hinchazón dolorosa de los senos, 10% de los pacientes) en los hombres y dismenorrea en las mujeres. La eplerenona es selectiva para el receptor mineralocorticoide y, por tanto, no causa ginecomastia.

La ADR más importante de ambos MRA es la hipercaliemia. Bajo condiciones bien controladas de los ensayos clínicos, la hipercaliemia grave (>5.5 mmol/L) ocurrió en 12% en el grupo de eplerenona y en 7% en el grupo placebo (Zannad *et al.*, 2011). Las tasas pueden ser más altas en la práctica clínica cuando las condiciones de riesgo, la comedicación y las restricciones de dosis no están bien controladas (Juurlink *et al.*, 2004). Las pautas para el uso de MRA en pacientes con EF son:

- Administrar no más de 50 mg/d.
- No usar si la GFR es menor a 30 mL/min (creatinina ~2 mg/dL).
- Tenga cuidado con pacientes de edad avanzada, en quienes la mejoría en el pronóstico puede ser menos relevante que la prevención de efectos secundarios graves.
- Tenga cuidado con los diabéticos, que tienen un mayor riesgo de hipercaliemia.
- No combine con los NSAID, que están contraindicados en la insuficiencia cardiaca, pero con frecuencia se prescriben para las enfermedades crónicas degenerativas del sistema musculoesquelético.
- No combine con otros diuréticos ahorradores de K^+.

Receptor de angiotensina e inhibidores de neprilisina

La última adición a la terapia combinada estándar de EF es sacubitril/valsartán. Se realiza cocristalizando el conocido valsartán ARB con sacubritrilo, un profármaco que, después de la desesterización, inhibe la neprilisina, una peptidasa que media la degradación enzimática y la inactivación de péptidos natriuréticos (ANP, BNP, CNP), bradicinina y sustancia P. Por tanto, el fármaco combina la inhibición del RAAS con la activación de un eje beneficioso de activación neurohumoral, los péptidos natriuréticos. Por consiguiente, se espera que el ARNI promueva los efectos beneficiosos de la natriuresis, diuresis y vasodilatación de los vasos sanguíneos arteriales y venosos, e inhiba la trombosis, la fibrosis, la hipertrofia del miocito cardiaco y la liberación de renina. El aumento de los niveles de ANP/BNP mediante la inhibición de la degradación es probablemente un mejor principio farmacológico que administrar el agonista BNP (nesiritida, véase en insuficiencia cardiaca aguda) directamente porque mejora la regulación *endógena* de los niveles plasmáticos y tisulares. El sacubitril/valsartán causa aumentos más pequeños en la bradicinina y la sustancia P que el omapatrilat, un fármaco temprano que combina un inhibidor de neprilisina y un ACEI. Esta diferencia puede explicar por qué el sacubitril/valsartán no se asocia con una mayor tasa de angioedema, el efecto adverso que detuvo el desarrollo de omapatrilat. Un gran estudio de comparación cabeza a cabeza en pacientes con insuficiencia cardiaca estable mostró una superioridad de sacubitril/valsartán sobre enalapril (McMurray *et al.*, 2014).

Principio de tratamiento II: reducción de precarga

La sobrecarga de líquidos con mayores presiones de llenado (precarga aumentada) y la dilatación de los ventrículos en la insuficiencia cardiaca es la consecuencia de la disminución de la perfusión renal y la activación del RAAS. Normalmente, el aumento de la precarga y el estiramiento de los miofilamentos aumentan la fuerza contráctil de forma autorreguladora, la relación fuerza-longitud positiva o el mecanismo de Frank-Starling. Sin embargo, el corazón que falla en la congestión opera en la porción plana de esta relación (figura 29-4) y no puede generar fuerza suficiente con el aumento de la precarga, lo que lleva a un edema en los pulmones y la periferia.

Los diuréticos aumentan la excreción de Na^+ y de agua al inhibir los transportadores en el riñón y, por tanto, mejoran los síntomas de CHF al mover a los pacientes a presiones de llenado cardiaco más bajas a lo largo de la misma curva de función ventricular. Los diuréticos son una parte integral de la terapia combinada de formas sintomáticas de insuficiencia cardiaca. La eficacia pronóstica de los diuréticos en la insuficiencia cardiaca seguirá siendo una cuestión académica, simplemente porque la aleatorización para un ensayo de diuréticos sería éticamente inadmisible. Los diuréticos *no* deben administrarse a pacientes sin congestión porque activan el RAAS y pueden acelerar una espiral descendente maligna. Por otro lado, en la insuficiencia cardiaca severa, la resistencia a diuréticos puede ocurrir por diversas razones y causar deterioro clínico (tabla 29-4).

Diuréticos de asa

Los diuréticos de asa (furosemida, torsemida, bumetanida, tabla 29-5) inhiben el simportador Na^+-K^+-2Cl en la rama ascendente del asa de Henle, donde se reabsorbe hasta 15% del filtrado primario (~150 L/d), lo que explica su fuerte acción diurética. El aumento en el Na^+ y la administración de fluidos a los segmentos de la nefrona distal tiene dos consecuencias:

- Se detecta en la mácula densa y normalmente activa la retroalimentación tubuloglomerular para disminuir la GFR. Esta autorregulación explica la rápida pérdida de eficacia de los diuréticos más antiguos de la clase de inhibidores de anhidrasa carbónica (p. ej., acetazolamida),

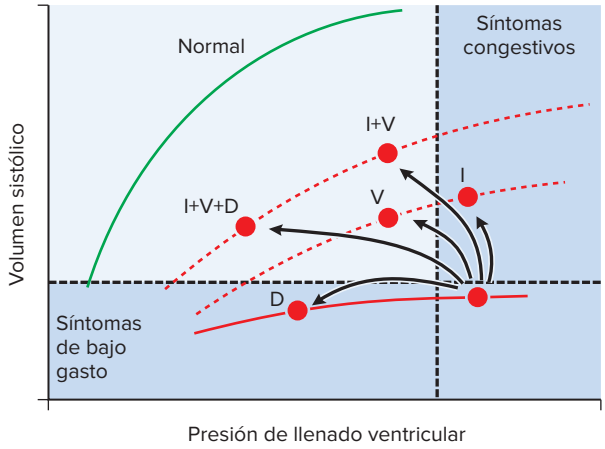


Figura 29-4 *Respuestas hemodinámicas a las intervenciones farmacológicas en la insuficiencia cardiaca.* Las relaciones entre la presión de llenado diastólica (precarga) y el volumen sistólico (rendimiento ventricular) se ilustran para un corazón normal (línea verde, la relación Frank-Starling) y para un paciente con EF con disfunción sistólica (línea roja). Tenga en cuenta que los agentes inotrópicos positivos (I), como CG o dobutamina, mueven a los pacientes a una curva de función ventricular más alta (línea punteada inferior), lo que resulta en un mayor trabajo cardiaco para un nivel dado de presión de llenado ventricular. Los vasodilatadores (V), como los ACEI o el nitroprusiato, también mueven a los pacientes hacia curvas de función ventricular mejoradas al tiempo que reducen las presiones de llenado cardiaco. Los diuréticos (D) mejoran los síntomas de CHF al mover a los pacientes a presiones de llenado cardiaco más bajas a lo largo de la misma curva de función ventricular.

que actúan en el túbulo proximal. Las tiazidas (consúltese la discusión que sigue) se derivan de esta clase y causan una pequeña disminución en la GFR. Los diuréticos de asa inhiben el mecanismo de retroalimentación porque está mediado por el simportador Na^+-K^+-2Cl; exhiben una acción estable y no afectan la GFR.

- Conduce a una mayor reabsorción de Na^+ mediada por ENaC y, a cambio, a una mayor excreción de K^+ en el túbulo distal, lo que explica el efecto secundario principal, la hipocalemia.

La biodisponibilidad de la furosemida administrada por vía oral oscila entre 40 y 70%. A menudo se requieren altas dosis del fármaco para iniciar la diuresis en pacientes con síntomas de empeoramiento o en aquellos sujetos con absorción GI alterada, como puede ocurrir en pacientes gravemente hipervolémicos con edema GI inducido por CHF. Las biodisponibilidades orales de bumetanida y de torasemida son superiores a 80%, y como resultado, estos agentes se absorben más consistentemente que la furosemida. La furosemida y la bumetanida son fármacos de acción corta.

La $t_{1/2}$ de furosemida en la función renal normal es de aproximadamente 1 h (se incrementa en la insuficiencia renal terminal a >24 h) y la retención de Na^+ de rebote normalmente requiere una dosificación de dos veces al día o más. La bumetanida alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en 0.5-2 h y tiene una $t_{1/2}$ de 1-1.5 h. La torasemida tiene un inicio de acción más lento (efecto máximo de 1-2 h después de la ingestión) y un plasma $t_{1/2}$ de 3-4 h. La insuficiencia renal no afecta críticamente la eliminación de bumetanida o torasemida.

TABLA 29-4 Causas de resistencia diurética en la insuficiencia cardiaca

Incumplimiento con el tratamiento médico; exceso de ingesta dietética de Na^+
Disminución de la perfusión renal y la tasa de filtración glomerular debido a
Depleción excesiva de volumen vascular e hipotensión debido a una terapia agresiva diurética o vasodilatadora
Disminución en el gasto cardiaco debida al empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, arritmias u otras causas cardiacas primarias
Reducción selectiva en el inicio de la presión de perfusión glomerular luego del inicio (o aumento de la dosis) de terapia con ACEI
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos
Patología renal primaria (p. ej., embolia de colesterol, estenosis de la arteria renal, nefritis intersticial inducida por fármacos, uropatía obstructiva)
Absorción diurética reducida o alterada por edema de la pared del intestino y flujo sanguíneo esplácnico reducido

Diuréticos de tiazida

Los *diuréticos tiazídicos* (hidroclorotiazida, clortalidona, tabla 29-5) tienen un papel limitado en la insuficiencia cardiaca por su bajo efecto diurético máximo y pérdida de eficacia a una GFR por debajo de 30 mL/min. Sin embargo, la terapia de combinación con diuréticos de asa es a menudo efectiva en aquellos refractarios solamente a diuréticos de asa, ya que la refractariedad a menudo es causada por la regulación positiva del cotransportador Na^+-Cl en el túbulo contorneado distal, el principal objetivo de los diuréticos tiazídicos (véase capítulo 25). Las tiazidas se asocian con un mayor grado de pérdida de K^+ por reducción de volumen de líquido que los diuréticos de asa, y la terapia de combinación requiere una monitorización cuidadosa de la pérdida de K^+.

Diuréticos ahorradores de K^+

Los diuréticos ahorradores de K^+ (véase el capítulo 25) inhiben directamente los canales apicales de Na^+ en los segmentos distales del túbulo (ENaC, p. ej., amilorida, triamtereno) o reducen su expresión génica (MRA, espironolactona y eplerenona). Estos agentes son diuréticos débiles, pero a menudo se usan en el tratamiento de la hipertensión en combinación con tiazidas o diuréticos de asa para reducir el gasto de K^+ y Mg^{2+}. La eficacia pronóstica de los MRA, que es al menos parcialmente independiente de su actividad conservadora de K^+, hace que la amilorida y el triamtereno sean ampliamente prescindibles en la terapia de la insuficiencia cardiaca. No deberían combinarse con ACEI y MRA.

Principio de tratamiento III: reducción de la poscarga

El corazón defectuoso es intensamente sensible al aumento de la resistencia arterial (es decir, poscarga) (figura 29-5). Los vasodilatadores, por tanto, deberían tener efectos beneficiosos en pacientes con insuficiencia cardiaca al reducir la poscarga y permitir que el corazón expulse la sangre contra una menor resistencia. Sin embargo, los ensayos clínicos con vasodilatadores puros fueron casi totalmente decepcionantes, mientras que los inhibidores del RAAS, los vasodilatadores con un modo de acción más amplio, tuvieron éxito. Las razones probables incluyen taquicardia y taquifilaxis refleja (prazosina, ISDN) y efectos inotrópicos negativos (antagonistas de los canales de calcio dihidropiridínicos).

Dinitrato de hidralazina-isosorbida

Una excepción notable es el efecto terapéutico de una combinación fija de hidralazina e ISDN. En un ensayo pionero, Cohn y colaboradores mostraron una eficacia moderada de esta combinación en pacientes con EF (Cohn *et al.*, 1986). El beneficio se limitó a la mejora en la cohorte de afroamericanos. En un segundo ensayo sólo en afroamericanos, la combinación confirió un beneficio de supervivencia de 43% (Taylor *et al.*, 2004). Fue aprobado por la FDA en 2006, la primera aprobación restringida étnicamente.

Como un nitrato orgánico disponible por vía oral, ISDN, al igual que GTN e ISMN, dilata preferentemente los vasos sanguíneos grandes, por ejemplo, la capacitancia venosa y los vasos de conductancia arterial (capítulo 27). El efecto principal es la "acumulación venosa" y la reducción de la presión de llenado diastólico (precarga) con poco efecto sobre la resistencia vascular sistémica (que está regulada por arteriolas pequeñas a medianas). La monoterapia sostenida se ve comprometida por la tolerancia a los nitratos (es decir, la pérdida de efecto y la inducción de un estado proconstricción con altos niveles de ROS). La hidralazina es un vasodilatador directo cuyo mecanismo de acción permanece sin resolver (capítulo 28). Se sugirió que la hidralazina previene la tolerancia a los nitratos al reducir la inactivación de NO inducida por ROS (Munzel *et al.*, 2005), una acción que podría explicar la eficacia de esta combinación de fármacos en la EF entre los afroamericanos. Una prueba de esta hipótesis en pacientes con EF clase II-III de la NYHA (Chirkov *et al.*, 2010) no pudo confirmar la hipótesis. No se han explicado las diferencias relevantes en la capacidad de respuesta entre pacientes afroamericanos y caucásicos con EF.

La formulación de combinación fija en uso contiene 37.5 mg de hidralazina y 20 mg de ISDN y se aumenta a una dosis objetivo de dos comprimidos, tres veces al día. Los pacientes también tomarán generalmente un

TABLA 29-5 Propiedades y dosis terapéuticas de diuréticos para la terapia de HFrEJ[a]

DIURÉTICO	DOSIS INICIAL (mg)	DOSIS DIARIA USUAL (mg)	TIEMPO PARA QUE COMIENCE EL EFECTO (h)	VIDA MEDIA (h)	EFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES
Diuréticos de asa					
Bumetadina	0.5-1	1-5	0.5	1-1.5	**Efectos adversos:** hipocalemia, hiponatremia, hipomagnesemia, hiperuricemia, hipocalcemia (diuréticos de asa), hipercalcemia (tiazidas), intolerancia a la glucosa **Interacciones:** ↑ [Li^+] en suero (PK) y toxicidad de glucósidos cardiacos (PD, hipocalemia), resinas intercambiadoras de aniones (PK), fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) y glucocorticoides (PD) pueden ↓ efecto de los diuréticos
Furosemida	20-40	40-240	0.5	1	
Torasemida	5-10	10-20	1	3-4	
Tiazidas					
Clortalidona	50	50-100	2	50	
Hidroclorotiazida	25	12.5-100	1-2	6-8	
Diuréticos liberadores de potasio					
Eplerenona, espironolactona	50[b]	100-200[b]	2-6	24-36	**Efectos adversos:** hipercaliemia (todos), ginecomastia, disfunción eréctil y trastornos del sangrado menstrual (espironolactona) **Interacciones:** ↑ riesgo de hipercaliemia cuando se administra con ACE o ARB (use 50% de dosis más baja), también con ciclosporina y NSAID **Contraindicación**: insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina <30 mL/min
Amilorida	5[b]	10-20[b]	2	10-24	
Triamtereno	50[b]	200[b]	2	8-16	

[a] Las recomendaciones farmacológicas fueron adaptadas a partir de las pautas de ESC (Ponikowski *et al.*, 2016).
[b] Reducción de la dosis un 50% cuando es coadministrada con un bloqueador RAS.

β-bloqueador. La hipotensión puede ser una limitante de la dosis. Los efectos adversos frecuentes incluyen mareos y dolor de cabeza. La adherencia al régimen de dosis tres veces al día puede provocar problemas prácticos (Cohn *et al.*, 1986), y las dosis de hidralazina superiores a 200 mg se han asociado con el lupus eritematoso.

Principio de tratamiento IV: aumento de la contractilidad cardiaca

El corazón que falla es incapaz de generar fuerza suficiente que permita satisfacer las necesidades del cuerpo para la perfusión de sangre oxigenada (figura 29-1). Históricamente, los médicos intentaron estimular la generación de fuerza con fármacos inotrópicos positivos. Desafortunadamente, cuando se usan crónicamente, estos agentes no mejoran la esperanza de vida o el rendimiento cardiaco. Por el contrario, el uso crónico de inotropos positivos se asocia con un exceso de la mortalidad. De los agentes inotrópicos disponibles, sólo los CG se usan en el tratamiento de la EF crónica; esto se debe a dos razones: el historial y un ensayo grande en pacientes con insuficiencia cardiaca clase II-III de la NYHA que muestra que la digoxina redujo la tasa de hospitalizaciones asociadas con EF sin aumentar la mortalidad (tabla 29-1).

Agentes inotrópicos y la regulación de la contractilidad cardiaca

Los miocitos cardiacos se contraen y desarrollan fuerza en respuesta a la despolarización de la membrana y los aumentos posteriores en las concentraciones intracelulares de Ca^{2+} (figura 29-6). Los mecanismos de este acoplamiento *excitación-contracción* son la base para comprender el modo de acción de los fármacos inotrópicos positivos y la función de los miocitos cardiacos en general. La mayoría de los inotropos positivos empleados actualmente y los nuevos compuestos en desarrollo actúan aumentando la concentración de Ca^{2+} intracelular libre ($[Ca^{2+}]_i$). Los "sensibilizadores" de Ca^{2+} (p. ej., levosimendán) sensibilizan miofilamentos a Ca^{2+}; es decir, cambian la relación sigmoidal entre la concentración de Ca^{2+} libre y la fuerza hacia la izquierda.

Inhibidores de Na^+/K^+ ATPasa. Los glucósidos cardiacos inhiben la membrana plasmática Na^+/K^+ ATPasa, una enzima clave que bombea activamente Na^+ y K^+ a la célula y de ese modo mantiene los pronunciados gradientes de concentración de Na^+ y K^+ a través de la membrana plasmática. La inhibición de esta enzima reduce ligeramente el gradiente de Na^+ a través de la membrana del miocito, reduciendo la fuerza motriz para la extrusión de Ca^{2+} por el NCX, proporcionando así más Ca^{2+} para el almacenamiento en el SR y posterior liberación para activar la contracción. Los detalles se explican en la figura 29-6 y su leyenda.

Inotropos dependientes de cAMP. La estimulación más fuerte del corazón se logra mediante la estimulación de la adenilil ciclasa mediada por el receptor. Esto explica el uso de dobutamina, EPI y NE en el choque cardiogénico (véase discusión a continuación). La inhibición de la degradación de cAMP por inhibidores de PDE tales como milrinona o enoximona eleva las concentraciones celulares de cAMP y activa la ruta cAMP-PKA y otros sistemas que responden a cAMP (véase capítulo 3). Esta acción concertada da como resultado concentraciones pico más altas de Ca^{2+} en la sístole y, por tanto, la fuerza máxima (figura 29-6). Todos los inotrópicos dependientes de cAMP aceleran la contracción (efecto clinotrópico positivo) y la relajación (efecto lusitrópico positivo), lo que permite suficiente perfusión de los ventrículos en la diástole bajo estimulación con catecolamina y con la taquicardia concomitante. En el lado negativo, la aceleración de la contracción durante la estimulación con catecolaminas, al promover la entrada neta de Ca^{2+} por unidad de tiempo, aumenta la utilización de ATP para la recaptura de Ca^{2+} en la SR a través de SERCA y restablece el potencial de membrana por la actividad del Na^+/K^+ ATPasa.

Miofilamentos sensibilizadores de Ca^{2+}. Los sensibilizadores de calcio aumentan la afinidad de los miofilamentos por Ca^{2+}, por ejemplo, al inducir un cambio conformacional en TnC. Aumentan la fuerza para un $[Ca^{2+}]_i$ dado y no elevan $[Ca^{2+}]_i$ con sus consecuencias potencialmente arriesgadas proarrítmicas y de aumento de energía. Sin embargo, el aumento de la sensibilidad al Ca^{2+} del miofilamento también causa una disociación reducida del Ca^{2+} de los miofilamentos en la diástole y la prolongación de

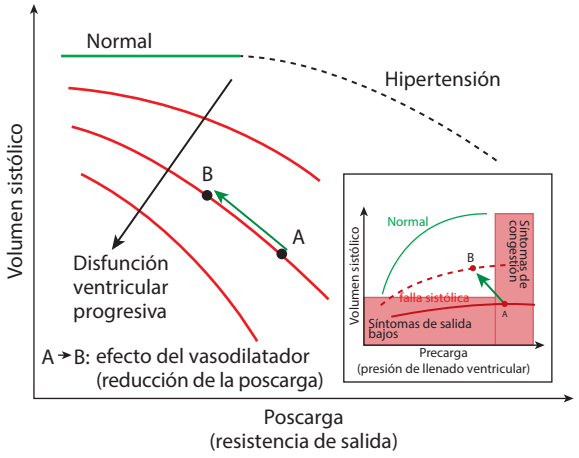


Figura 29-5 ***Volumen sistólico* versus *poscarga (resistencia al flujo): efectos de EF. El aumento de la resistencia al flujo de salida ventricular, un determinante básico de la poscarga, tiene poco efecto sobre el volumen sistólico en corazones normales hasta niveles altos de resistencia al flujo (curva superior).*** Sin embargo, en pacientes con disfunción ventricular sistólica (curvas inferiores), un aumento en la resistencia del flujo de salida provoca una disminución notable en el rendimiento cardiaco (= volumen sistólico) que es progresivo con una falla creciente. Tal aumento en la resistencia al flujo de salida puede ocurrir como una respuesta compensatoria por parte del SNS y el RAAS a la función cardiaca disminuida y presión arterial deprimida como resultado de la insuficiencia cardiaca. Una mayor resistencia a la salida ventricular aumenta el desarrollo de la presión máxima en el ventrículo izquierdo al abrir la válvula aórtica, lo que aumenta el estrés de la pared ventricular y el volumen sistólico final. Esto puede causar que el volumen diastólico final aumente. En el corazón normal, el aumento del estiramiento ventricular mejora el rendimiento contráctil cardiaco (volumen sistólico); éste es el efecto Frank-Starling (recuadro). Sin embargo, en el corazón que falla, la respuesta contráctil positiva incorporada en el efecto Frank-Starling es deficiente y proporciona sólo un pequeño aumento en el volumen sistólico. La reducción de la resistencia del flujo de salida con agentes que reducen la resistencia vascular sistémica, como los vasodilatadores arteriales, puede cambiar el rendimiento cardiaco a un mayor volumen sistólico en pacientes con disfunción miocárdica (de A a B). Tal aumento en el volumen sistólico puede proporcionar un rendimiento y un complemento suficientes para la disminución de la resistencia vascular sistémica y moderar la caída de la presión arterial sistémica debido al vasodilatador. Para detalles, véase la figura 29-4 y el trabajo de Klabunde (2015).

la relajación ("efecto lusitrópico negativo"). Este efecto puede agravar la función diastólica ya comprometida en la insuficiencia cardiaca. También podría conducir a una liberación retardada de Ca^{2+} por miofilamentos en la diástole y las arritmias (Schober *et al.*, 2012). Los sensibilizadores del calcio no mejoraron el pronóstico en ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia cardiaca crónica. Sin embargo, el levosimendán está aprobado en algunos países para el tratamiento de la EF aguda. Tiene efectos inhibidores selectivos y potentes adicionales sobre la PDE III, cuya consecuencia lusitrópica positiva parece antagonizar el efecto lusitrópico negativo de la sensibilización al Ca^{2+}. Los agonistas de los receptores acoplados a G_q (α_1, AT_1, ET_A) también aumentan la sensibilidad del miofilamento Ca^{2+}, probablemente debido al aumento de la fosforilación de la cadena ligera de la miosina. El efecto inotrópico positivo es menor que el de la estimulación del receptor β, se desarrolla más lentamente y es independiente de cAMP.

Glucósidos cardiacos

Acciones y uso terapéutico de digoxina. ***Efecto inotrópico positivo.*** Los CG en concentraciones terapéuticas inhiben levemente la Na^+/K^+ ATPasa cardiaca, causando un aumento en $[Na^+]$ intracelular. El aumento de $[Na^+]_i$ inhibe la extrusión de Ca^{2+} a través del NCX, lo que resulta en un aumento de $[Ca^{2+}]$ intracelular y una mayor contractilidad (figura 29-6). El aumento de la contractilidad y, por tanto, del gasto cardiaco proporciona alivio sintomático en pacientes con insuficiencia cardiaca (figura 29-1). Con el principal desencadenante de la activación neurohumoral eliminada, el tono nervioso simpático y, en consecuencia, la frecuencia cardiaca y la resistencia vascular periférica disminuyen. Estas disminuciones en la precarga y la poscarga reducen la dilatación de la cámara y, por tanto, el estrés de la pared, un fuerte determinante del consumo de O_2 del miocardio. El aumento de la perfusión renal disminuye la producción de renina y aumenta la diuresis, disminuyendo aún más la precarga.

Acciones electrofisiológicas. Los CG a concentraciones terapéuticas acortan los potenciales de acción al acelerar la inactivación de los canales de Ca^{2+} de tipo L debido a la mayor $[Ca^{2+}]_i$. Los potenciales de acción más cortos (= periodo refractario) favorecen las arritmias de reentrada, una razón por la que los CG promueven la fibrilación auricular. Con la pérdida de K^+ intracelular y el aumento del Na^+ intracelular, el potencial de membrana en reposo (determinado en gran medida por la corriente de K^+, ahora disminuida) se mueve a valores menos negativos con dos consecuencias. La despolarización diastólica y la automaticidad se mejoran y, debido a la inactivación parcial de los canales de Na^+, la propagación de impulsos se reduce fuertemente. Ambos fenómenos promueven las arritmias de reentrada. A concentraciones CG aún mayores, la sobrecarga de SR Ca^{2+} alcanza un punto en el cual el Ca^{2+} se libera espontáneamente en cantidades lo suficientemente grandes como para iniciar ondas de Ca^{2+} y, a través del NCX, la despolarización de la célula (figura 29-6). Los signos típicos de ECG en esta etapa de intoxicación por CG son las extrasístoles y los bigeminismos con un alto riesgo de fibrilación ventricular.

Efectos extracardiacos. Los CG también inhiben Na^+/K^+ ATPasa en otros tejidos excitables. 1) A bajas concentraciones plasmáticas, los CG estimulan eferentes vagales y sensibilizan los mecanismos reflejos de barorreceptores, causando un aumento parasimpático y un tono simpático disminuido. El efecto beneficioso de la digoxina a bajas concentraciones plasmáticas (Rathore *et al.*, 2003), en el que los efectos inotrópicos positivos son menores, sugiere que las acciones neurohumorales de los CG pueden ser de modo terapéutico más relevantes que los efectos positivos inotrópicos. 2) Los CG a altas concentraciones plasmáticas aumentan las concentraciones de Ca^{2+} en las células del músculo liso vascular y provocan vasoconstricción. En pacientes con insuficiencia cardiaca, la vasodilatación normalmente prevalece debido a la disminución del tono nervioso simpático, pero el efecto vascular directo explica la isquemia o la oclusión de la arteria mesentérica, un efecto adverso raro pero grave de los CG.

Acciones indirectas. Los efectos vagotónicos y simpaticolíticos de los CG producen bradicardia y prolongación AV (efecto dromotrópico negativo) y pueden promover el aleteo auricular y la fibrilación. La fibrilación se explica por el acortamiento inducido por la ACh de los potenciales de acción auricular, que se potencia aún más por el efecto CG directo descrito anteriormente. Por otro lado, los CG se utilizan terapéuticamente para el control de la frecuencia de la fibrilación auricular permanente debido a sus efectos dromotrópicos negativos.

Interacciones con K^+, Ca^{2+} y Mg^{2+}. La hipercaliemia se reduce y la hipocalemia aumenta la afinidad de unión de CG a la Na^+/K^+ ATPasa. Además, la hipocalemia reduce la repolarización de las corrientes de K^+, con la consecuencia de un aumento de la despolarización diastólica espontánea y la automatización. La hipocalemia es, por tanto, un factor de riesgo importante para los efectos arritmogénicos de los CG. La hipercalcemia y la hipomagnesemia favorecen la sobrecarga de SR Ca^{2+} y los eventos espontáneos de liberación de Ca^{2+}. El control de los electrolitos séricos es por tanto obligatorio.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El botánico británico William Withering (1741-1799) describió sistemáticamente las acciones de *Digitalis purpurea* en pacientes con insuficiencia cardiaca ("hidropesía") y dio recomendaciones exactas de dosificación (Skou, 1986). Oswald Schmiedeberg (1833-1921), trabajando en Estrasburgo, Francia, aisló las primeras entidades químicas de las hojas de la dedalera; una de estas entidades era la digitoxina. Hasta que los diuréticos estuvieron disponibles, los CG fueron los únicos fármacos para la insuficiencia cardiaca. Los CG abarcan muchas entidades químicas, pero sólo la digoxina, sus derivados β-acetil digoxina, metildigoxina y digitoxina se usan clínicamente en la mayoría de los países. Hasta la década de 1980, los CG se dosificaron de acuerdo con los efectos terapéuticos (p. ej., diuresis mejorada [Withering consideró los CG como diuréticos], reducción del tamaño del corazón [verificable por rayos X] o alteraciones del ECG de superficie) y síntomas de sobredosis, tales como náuseas y percepción alterada del color (amarillo-verde). Ahora, las concentraciones séricas de digoxina pueden medirse por radioinmunoensayo. La digoxina tiene eficacia terapéutica (incluido un pequeño beneficio de supervivencia) sólo a concentraciones séricas entre 0.5 y 0.8 ng/mL (Rathore *et al.*, 2003). Las concentraciones superiores a 1.2 ng/mL se asocian con un aumento de la mortalidad. Deben evitarse las concentraciones séricas de digoxina superiores a 0.8 ng/mL.

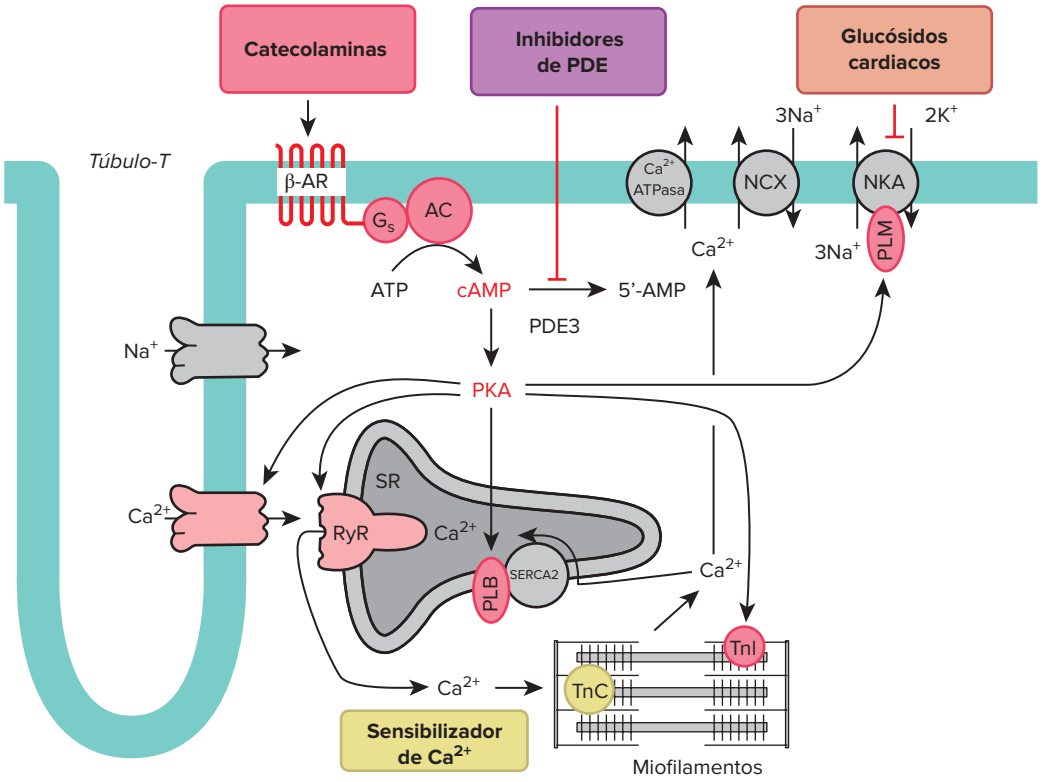


Figura 29-6 *Acoplamiento excitación-contracción cardiaca y su regulación por fármacos inotrópicos positivos.* El ciclo cardiaco se inicia por la despolarización de la membrana, lo que provoca la apertura de los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje Na^+ y tipo-L, permitiendo que el Na^+ y el Ca^{2+} disminuyan sus gradientes electroquímicos hacia el miocito. Por tanto, el Na^+ y el Ca^{2+} entran en el miocito cardiaco durante cada ciclo de despolarización de la membrana, lo que desencadena la liberación, a través del RyR, de mayores cantidades de Ca^{2+} desde las reservas internas en el SR. El aumento resultante en el Ca^{2+} intracelular interactúa con la troponina C y activa las interacciones entre la actina y la miosina que dan como resultado el acortamiento del sarcómero. El gradiente electroquímico para el Na^+ a través del sarcolema se mantiene mediante el transporte activo de Na^+ fuera de la célula por la Na^+/K^+ATPasa sarcolemal (NKA). La mayor parte del Ca^{2+} citosólico (70%) se bombea nuevamente al SR mediante una Ca^{2+}-ATPasa, SERCA2. El resto se elimina de la célula mediante una Ca^{2+}-ATPasa sarcolemal o un NCX de gran capacidad. El NCX intercambia tres Na^+ por un Ca^{2+}, utilizando el potencial electroquímico de Na^+ para impulsar la extrusión de Ca^{2+}. Los agonistas adrenérgicos β (que actúan en βAR, el receptor adrenérgico β) y los inhibidores de PDE, al aumentar los niveles intracelulares de cAMP, activan PKA, que fosforila PLB en el SR, la subunidad α del canal Ca^{2+} de tipo L y los componentes reguladores de RyR, así como TnI. Como resultado, aumentan las probabilidades de apertura del canal de Ca^{2+} de tipo L y del canal de Ca^{2+} de RyR2; se libera la inhibición de SERCA2 por PLB, con el resultado de que SERCA2 acumula Ca^{2+} en el SR más rápido, con más avidez y a una mayor concentración, y la relajación ocurre a un $[Ca^{2+}]_i$ ligeramente mayor debido a la sensibilidad ligeramente reducida del complejo de troponina al Ca^{2+}. El efecto neto de estas fosforilaciones es un efecto inotrópico positivo: una mayor velocidad de desarrollo de la tensión a un nivel más alto de tensión, seguido de una mayor velocidad de relajación. Los CG, al inhibir la Na^+/K^+ ATPasa, reducen la extrusión de Na^+ de la célula, lo que permite que $[Na^+]_{in}$ aumente, reduciendo el gradiente interno para Na^+ que impulsa la extrusión de Ca^{2+} mediante NCX. Como consecuencia, el Ca^{2+} se acumula en el SR, y se produce un efecto inotrópico positivo, como se observó anteriormente para el efecto del aumento de cAMP celular. Consulte el texto para obtener detalles sobre los efectos adicionales de los CG. Tenga en cuenta que, en condiciones de estado estable, la cantidad de Ca^{2+} que sale de la célula coincide exactamente con la cantidad que ingresa. Como el NCX intercambia tres Na^+ por cada Ca^{2+}, crea una corriente de despolarización. Esto hace que no sólo la dirección de transporte dependa de los gradientes químicos de Na^+ y Ca^{2+} a través de la membrana sino también del potencial de membrana. Por tanto, la dirección del intercambio Na^+-Ca^{2+} puede revertirse brevemente durante la despolarización, cuando el gradiente eléctrico a través del sarcolema se revierte transitoriamente. El PLM es un inhibidor tónico de la Na^+/K^+ ATPasa, que suministra la fuerza motriz (un nivel bajo apropiado de $[Na^+]_{in}$) para mantener el Ca^{2+} diastólico bajo. La fosforilación de PLM por PKA elimina esta influencia inhibidora, estimulando de ese modo la actividad de la Na^+/K^+ ATPasa y limitando $[Na^+]_{in}$ y $[Ca^{2+}]_{in}$. Esto puede reducir la tendencia a arritmias durante la estimulación adrenérgica (véase Pavlovic *et al.*, 2013).

Efectos adversos. El índice terapéutico de CG es extremadamente estrecho, a un promedio de 2, como se documentó en el ensayo DIG: las concentraciones plasmáticas entre 0.5 y 0.8 ng/mL se asocian con efectos beneficiosos, y las concentraciones de 1.2 ng/mL y mayores se asocian con una tendencia al aumento de la mortalidad (Rathore *et al.*, 2003). Los efectos adversos más frecuentes y más graves son las arritmias. En la sobredosis de CG, los pacientes presentan arritmias (90%), síntomas GI (~55%) y síntomas neurotóxicos (~12%). Las causas más frecuentes de toxicidad son la insuficiencia renal y la sobredosis.

La toxicidad cardiaca en personas sanas se presenta como bradicardia extrema, fibrilación auricular y bloqueo AV, mientras que las arritmias ventriculares son raras. En pacientes con cardiopatía estructural, los signos frecuentes de toxicidad por CG son extrasístoles ventriculares, bigeminismo, taquicardia ventricular y fibrilación. En principio, sin embargo, cada tipo de arritmia puede ser inducida por CG. Los efectos adversos GI son anorexia, náuseas y vómitos, principalmente como resultado de los efectos del CG sobre los quimiosensores en el área postrema. La contracción espástica de la arteria mesentérica raras veces puede ocasionar diarrea grave y necrosis del intestino potencialmente mortales. Dolor de cabeza, fatiga e insomnio pueden ser síntomas tempranos de toxicidad por CG.

Los efectos visuales son típicos, aunque no muy comunes (10%): percepción alterada del color y coronas (halos). Algunos han especulado que los efectos visuales a causa de la intoxicación por dedalera contribuyeron a la calidad de las últimas pinturas de Vincent van Gogh, quien pudo haber sido tratado por una enfermedad neurológica con la dedalera por el Dr. Paul Gachet, a quien unos retratos realizados por Van Gogh (pintados en junio de 1890) muestran sentado al lado de una rama de la planta, una fuente natural de CG usada ampliamente en el siglo XIX (Lee, 1981).

Terapia de toxicidad por CG. El cese de la medicación de CG normalmente es suficiente como terapia de toxicidad por CG. Sin embargo, las arritmias graves, como la bradicardia extrema o las arritmias ventriculares complejas, requieren una terapia activa.

- Bradicardia sinusal extrema, bloqueo sinoauricular o bloqueo AV grado II o III: atropina (0.5-1 mg) IV. Si no tiene éxito, puede ser necesario un marcapasos temporal.

- Arritmias ventriculares taquicárdicas e hipocalemia: infusión de K^+ (40-60 mmol/d). Tenga en cuenta que un alto K^+ puede agravar los defectos de conducción AV.
- Un antídoto efectivo para la toxicidad de la digoxina es la inmunoterapia con antidigoxina. Los fragmentos Fab purificados a partir de antisueros de antidigoxina ovina (Digibind) se dosifican generalmente mediante la dosis total estimada de digoxina ingerida para lograr un efecto completamente neutralizante.

Principio de tratamiento V: reducción de la frecuencia cardiaca

La frecuencia cardiaca es un fuerte determinante del consumo de energía cardiaca, y las frecuencias cardiacas más altas en pacientes con insuficiencia cardiaca se asocian con un pronóstico precario (Bohm *et al.*, 2010). Los agonistas parciales en los receptores β tales como xamoterol aumentan la frecuencia cardiaca nocturna (es decir, previenen la caída fisiológica) y se asocian con un exceso de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca (Grupo de Estudio del Xamoterol [*Xamoterol Study Group*], 1990). Por el contrario, los β-bloqueadores disminuyen la frecuencia cardiaca y mejoran el pronóstico de supervivencia.

Ivabradina

La evidencia circunstancial de los efectos beneficiosos de la disminución de la frecuencia cardiaca condujo al desarrollo de ivabradina, un inhibidor selectivo de los canales de marcapasos cardiacos (HCN). El compuesto está aprobado en Europa para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y la angina de pecho estable en pacientes que no toleran los β-bloqueadores o en los que los β-bloqueadores no reducen suficientemente la frecuencia cardiaca (<75/min). La aprobación se basó en un estudio que mostraba una disminución en la mortalidad por hospitalización y por insuficiencia cardiaca, pero no mortalidad total o cardiovascular (Swedberg *et al.*, 2010). Es de destacar que el efecto de la ivabradina no fue superior al de la digoxina en un estudio anterior (Grupo de investigación de la digitalis [*Digitalis Investigation Group*], 1997). En un gran estudio reciente en pacientes con angina estable (85% en β-bloqueadores), la ivabradina no confirió ningún beneficio, pero dio lugar a fosfenos (brillo transitorio típico reforzado en un área restringida del campo visual) y aumentó la tasa de bradicardia, fibrilación auricular, y la prolongación QT (Fox *et al.*, 2014), lo que arroja dudas sobre el papel del compuesto en la cardiopatía isquémica. La ivabradina no está aprobada en Estados Unidos.

Tratamiento farmacológico de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada

La insuficiencia cardiaca aguda descompensada es la principal causa de hospitalización en pacientes mayores de 65 años y representa un evento pronóstico centinela en el curso natural de la enfermedad, con una alta tasa de recurrencia y una tasa de mortalidad a un año de alrededor de 30%. Incluso en la insuficiencia cardiaca descompensada, aproximadamente 50% de los pacientes presentan una función conservada del ventrículo izquierdo (HFpEF). La cohorte HFpEF es más vieja, más probable que sea femenina e hipertensiva, y con menos enfermedad de la arteria coronaria que la cohorte HFrEF. Terapéuticamente, es importante identificar y tratar rápidamente razones específicas para la descompensación. Éstos incluyen, además de isquemia miocárdica aguda, presión arterial alta no corregida, fibrilación auricular y otras arritmias, embolia pulmonar e insuficiencia renal, así como varios motivos farmacológicos: falta de adherencia a la medicación de insuficiencia cardiaca y restricción de Na^+/líquido, fármacos inotrópicos negativos (p. ej., verapamilo, diltiazem, nifedipina, β-bloqueadores), y NSAID e inhibidores de COX-2.

La terapia de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada tiene como objetivo el alivio rápido de los síntomas, la supervivencia a corto plazo, la compensación rápida y la reducción de las tasas de readmisión. Está menos basada en la evidencia que la terapia de la insuficiencia cardiaca crónica, y no se ha demostrado que algún fármaco único administrado a pacientes que experimentan una descompensación aguda disminuya el pronóstico a largo plazo. Los principios fundamentales (además de las modalidades de tratamiento no farmacológico como el O_2 y el soporte ventilatorio no invasivo o [rara vez] invasivo) son diuréticos y vasodilatadores, con inotropos positivos en casos seleccionados y sistemas de soporte mecánico como último paso.

Diuréticos

Los pacientes con disnea y signos de sobrecarga/congestión de líquidos deben tratarse con prontitud con un diurético de asa intravenoso como la furosemida, el cual ejerce un efecto vasodilatador agudo y ligeramente retrasado, pero todavía un rápido efecto diurético. Las dosis y los regímenes óptimos deben adaptarse al cuadro clínico. Un bolo intravenoso de 40-80 mg de furosemida es una dosis inicial común, a menudo continuada con una infusión de furosemida en una dosis diaria igual a la dosis diaria (oral) prescrita antes de la hospitalización. Las dosis pueden necesitar ser escaladas según los síntomas y la diuresis. El uso adicional de un diurético tiazídico en pequeñas dosis puede romper una resistencia relativa a los diuréticos de asa, pero requiere una monitorización cuidadosa de las pérdidas de K^+. Se deben evitar las dosis excesivas de furosemida porque pueden causar hipotensión, una reducción en la GFR, alteración electrolítica y activación neurohumoral adicional.

Vasodilatadores

Los vasodilatadores como la *nitroglicerina* y el *nitroprusiato* reducen la precarga y la poscarga. La reducción en la precarga (= presión de llenado diastólica) mueve al paciente hacia la izquierda en la relación volumen sistólico-precarga, similar al efecto de la reducción de volumen inducida por diuréticos (figura 29-3). La disminución que acompaña a la dimensión de la cámara reduce el estrés en la pared y, por tanto, el consumo de O_2. La reducción adicional en la poscarga le permite al corazón expulsar sangre contra una resistencia de salida más baja (figura 29-4). Estos mecanismos explican por qué los vasodilatadores (que no tienen una eficacia inotrópica y una presión arterial inferior) aumentan el volumen sistólico. Sin embargo, faltan pruebas contundentes de beneficios sintomáticos o mejores resultados clínicos. Probablemente sean los más adecuados para pacientes con hipertensión y deben evitarse en pacientes con presión arterial sistólica inferior a 110 mm Hg (Ponikowski *et al.*, 2016). El principal riesgo es la hipotensión, que se asocia negativamente con resultados favorables en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda descompensada (Patel *et al.*, 2014).

Nesiritida, BNP humano recombinante, dilata los vasos sanguíneos arteriales y venosos estimulando la guanilil ciclasa unida a la membrana para producir más cGMP. Mediante este mecanismo, disminuye la precarga y la poscarga y reduce la presión de la cuña capilar pulmonar. Está aprobado para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada en Estados Unidos, pero no en varios países europeos. Los primeros estudios clínicos y un metaanálisis plantearon inquietudes de que el uso de nesiritida se asoció con un mayor riesgo de insuficiencia renal y muerte en comparación con un tratamiento de control no inotrópico (Sackner-Bernstein *et al.*, 2005). Este riesgo no se confirmó en un estudio más reciente (O'Connor *et al.*, 2011), pero los efectos beneficiosos (alivio de la disnea) también fueron modestos.

Agentes inotrópicos positivos

Estimular la fuerza de contracción del corazón en una situación de gasto cardiaco críticamente disminuido puede parecer la intervención más intuitiva. Sin embargo, los inotropos en la insuficiencia cardiaca aguda descompensada se asocian con un peor resultado y, por tanto, deben restringirse a pacientes con gasto cardiaco y perfusión de órganos vitales muy bajos. La hipotensión inferior a 85 mm Hg se ha sugerido como un límite práctico (Ponikowski *et al.*, 2016). Las razones de las consecuencias adversas de los inotropos positivos son probablemente complejas. Todos los agentes inotrópicos aumentan el gasto de energía cardiaca (mayor y más rápido desarrollo de la fuerza ⇒ más consumo de ATP ⇒ mayor demanda de O_2), lo que acarrea el riesgo de muerte difusa del miocito cardiaco. En la insuficiencia cardiaca aguda descompensada, el riesgo se exagera por la baja presión de perfusión, cualquier enfermedad arterial coronaria preexistente y la probable presencia de hipertrofia de miocitos cardiacos y desajuste entre miocitos y células endoteliales. La taquicardia, agravada por muchos inotropos, se suma al problema aumentando fuertemente el gasto de energía y reduciendo el tiempo para la perfusión coronaria en la diástole. Todos los inotropos positivos aumentan el riesgo de arritmias.

Dobutamina

La dobutamina es el agonista adrenérgico β de elección para el tratamiento de pacientes con CHF aguda con disfunción sistólica. La dobutamina tiene acciones cardiacas y vasculares relativamente bien balanceadas: estimulación del gasto cardiaco con menos taquicardia que EPI y con una disminución concomitante en la presión de la cuña de la arteria pulmonar. La dobutamina es una mezcla racémica de enantiómeros (–) y (+). El enantiómero (–) es un agonista potente en los receptores adrenérgicos α_1 y un agonista débil en los receptores β_1 y β_2. El enantiómero (+) es un agonista potente de β_1 y β_2 sin mucha actividad en receptores α_1 adrenérgicos. La dobutamina no tiene actividad en los receptores de dopamina. A velocidades de infusión que dan como resultado un efecto inotrópico

positivo en humanos, predomina el efecto adrenérgico β_1 en el miocardio. En la vasculatura, el efecto agonista adrenérgico α_1 del enantiómero (–) parece estar compensado por los efectos vasodilatadores del enantiómero (+) en los receptores β_2. Por tanto, el efecto hemodinámico principal de la dobutamina es un aumento en el volumen sistólico de la inotropía positiva, aumentado por una pequeña disminución en la resistencia vascular sistémica y, por tanto, en la poscarga. La disminución de la presión capilar de la arteria pulmonar se considera una ventaja en comparación con otras catecolaminas, como es el efecto cronotrópico más pequeño (aunque sus razones aún no están claras).

Las infusiones continuas de dobutamina se inician típicamente a 2-3 µg/kg/min y se aumentan hasta que se alcanza la respuesta hemodinámica deseada. La tolerancia farmacológica puede limitar la eficacia de la infusión más allá de 4 días; por tanto, la adición o sustitución de un inhibidor de PDE3 puede ser necesaria para mantener un soporte circulatorio adecuado. Los principales efectos secundarios de la dobutamina son la taquicardia y las arritmias supraventriculares/ventriculares, que pueden requerir una reducción de la dosis. El uso concomitante de β-bloqueadores es una causa común de una respuesta clínica atenuada a la dobutamina. Se puede superar con dosis más altas en el caso de bisoprolol y metoprolol, pero no tan fácilmente con carvedilol, que tiene una tasa de disociación muy lenta.

Epinefrina

El agonista simpático natural se produce principalmente por la glándula suprarrenal y se libera sistémicamente. Es un agonista adrenérgico β_1, β_2 y α_1 equilibrado y tiene un efecto hemodinámico neto similar al de la dobutamina, pero con un efecto taquicárdico más fuerte, que lo convierte en un inotropo de segunda elección en la insuficiencia cardiaca aguda descompensada.

Norepinefrina

El principal neurotransmisor simpático liberado de las terminaciones nerviosas simpáticas es un potente agonista β_1 y α_1 y un agonista débil del receptor β_2. Este perfil causa el inotropismo positivo acompañado de vasoconstricción prominente y un aumento de la poscarga. La vasoconstricción de los vasos sanguíneos coronarios promueve la isquemia; el aumento de la poscarga puede impedir el gasto cardiaco (figura 29-4). Sin embargo, es posible que se necesite un mayor efecto de aumento de la presión sanguínea de NE en la hipotensión persistente a pesar de las presiones de llenado cardiacas adecuadas. Además, el aumento en la presión arterial media conduce a un aumento reflejo en el tono nervioso parasimpático que puede antagonizar el efecto taquicárdico directo de NE y, en realidad, causa bradicardia.

Dopamina

Los efectos farmacológicos y hemodinámicos de la DA varían con la concentración. Dosis bajas (≤2 µg/kg de masa corporal magra/min) inducen vasodilatación del músculo liso vascular dependiente de cAMP por estimulación directa de los receptores D2. La activación de los receptores D2 en los nervios simpáticos en la circulación periférica también inhibe la liberación de NE y reduce la estimulación α adrenérgica del músculo liso vascular, particularmente en los lechos arteriales esplácnicos y renales. Ésta es la base farmacológica de la "infusión de DA de baja dosis" usada históricamente para aumentar el flujo sanguíneo renal y mantener una GFR y diuresis adecuadas en pacientes hospitalizados que padecen CHF con insuficiencia renal refractaria a diuréticos. Sin embargo, estudios clínicos principalmente negativos argumentan en contra de la validez de este concepto (Chen *et al.*, 2013; Vargo *et al.*, 1996). A velocidades de infusión intermedias (2-5 µg/kg/min), la dopamina estimula directamente los receptores β cardiacos para mejorar la contractilidad miocárdica. A velocidades de infusión más altas (5-15 µg/kg/min), se produce la constricción arterial y venosa periférica mediada por la estimulación del receptor adrenérgico α. El perfil complejo y los datos clínicos negativos sobre la infusión de baja dosis hacen de DA una segunda o tercera opción en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de cAMP-PDE disminuyen la degradación celular de cAMP, dando como resultado niveles elevados de cAMP. Esto ocasiona efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos en el corazón y la dilatación de los vasos de resistencia y capacitancia, disminuyendo de manera efectiva la precarga y la poscarga (de ahí, el término *inodilatador*). Los inhibidores de PDE pueden ser más ventajosos que las catecolaminas en pacientes con β-bloqueadores y en pacientes con alta resistencia sistémica o de la arteria pulmonar. La hipotensión a menudo limita la dosis; los efectos taquicárdicos y arritmogénicos son similares a los de las catecolaminas.

Milrinona y enoximona. Las formulaciones parenterales de milrinona y enoximona se usan para el soporte de la circulación a corto plazo en la CHF avanzada. La enoximona (no disponible en Estados Unidos) es un inhibidor selectivo relativo de PDE3, la PDE de cAMP inhibida por cGMP y la isoforma principal implicada en el control inotrópico en el corazón humano. La milrinona inhibe la PDE3 y la PDE4 del corazón humano con una potencia similar (Bethke *et al.*, 1992). Al aumentar las concentraciones intracelulares de cAMP, tienen acciones similares a las de los agonistas del receptor β dobutamina y EPI, pero tienden a disminuir la resistencia vascular sistémica y pulmonar más que las catecolaminas. Debe tenerse en cuenta que los inhibidores de PDE potencian las acciones de los agonistas del receptor β, tanto beneficiosas como perjudiciales. La dosis de carga de la milrinona es, por lo general, de 25-75 µg/kg, y la velocidad de infusión continua varía de 0.375-0.75 µg/kg/min. Las dosis en bolo de enoximona a 0.5-1.0 mg/kg durante 5-10 min son seguidas por una infusión de 5-20 µg/kg/min. Las vidas medias de eliminación de milrinona y enoximona en individuos normales son de 0.5-1 h y 2-3 h, respectivamente, pero pueden aumentar en pacientes con CHF grave.

Sensibilizadores de miofilamentos de calcio (levosimendán, pimobendán)

En algunos países, pero no en Estados Unidos, los sensibilizadores de calcio están aprobados para el tratamiento a corto plazo de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada (p. ej., levosimendán en Suecia, pimobendán en Japón). Los sensibilizadores del calcio aumentan la sensibilidad de los miofilamentos contráctiles al Ca^{2+} al unirse e inducir un cambio conformacional en la proteína reguladora del filamento delgado troponina C. Esto provoca una fuerza incrementada para una concentración de Ca^{2+} citosólica dada, teóricamente sin elevar el $[Ca^{2+}]_{citosol}$. Sin embargo, se han atribuido una variedad de otros efectos al pimobendán y al levosimendán, que incluyen la inhibición de PDE, la inhibición de la producción de citocinas proinflamatorias y la apertura de los canales de potasio dependientes de ATP. Los datos clínicos proporcionan evidencia de beneficios sintomáticos y reducciones en la duración de la estancia en el hospital, pero no respaldan un mejor perfil de seguridad de levosimendán en comparación con las catecolaminas o los inhibidores clásicos de la PDE (Mebazaa *et al.*, 2007). El aumento de las tasas de arritmia y muerte probablemente esté relacionado con la actividad inhibidora de PDE3 de estos compuestos.

Otros medicamentos utilizados en la insuficiencia cardiaca

El antagonista del receptor de vasopresina, tolvaptán, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiponatremia resistente a la terapia, una complicación común y difícil de tratar en la insuficiencia cardiaca descompensada. Los estudios en una cohorte más general de pacientes con insuficiencia cardiaca no mostraron efectos beneficiosos convincentes de este compuesto. La sed intensa y la deshidratación son efectos secundarios comunes. La heparina u otros anticoagulantes se usan de forma rutinaria en pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca para prevenir la tromboembolia.

Papel de la terapia de combinación estándar

La mayoría de los pacientes hospitalizados con insuficiencia cardiaca descompensada aguda tienen insuficiencia cardiaca preexistente y terapia de mantenimiento respectiva. Las pautas sugieren revisar la terapia existente de un paciente al ingreso para determinar si los cambios recientes en la medicación podrían estar relacionados causalmente con una exacerbación de una enfermedad cardiaca. De lo contrario, la medicación estándar para la insuficiencia cardiaca (ACEI, β-bloqueador, MRA, diurético) debe continuarse en ausencia de inestabilidad hemodinámica o contraindicaciones (Yancey *et al.*, 2013).

Lecciones del desarrollo de fármacos para la insuficiencia cardiaca

La insuficiencia cardiaca es un síntoma interesante pero difícil para el desarrollo de fármacos. El número de fallas en el desarrollo de medicamentos en las últimas dos décadas superó en gran medida al de éxitos, lo que indica nuestra comprensión incompleta de la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca, pero a veces también indica un diseño de ensayo problemático. Incluso los ensayos negativos han ayudado a comprender mejor la enfermedad. En la tabla 29-6 se enumeran ejemplos de fármacos que se han probado en grandes ensayos prospectivos y que no se han podido realizar.

Lecciones de medicamentos fallidos

El fracaso de los *agentes inotrópicos positivos* (inhibidores de PDE, catecolaminas, sensibilizadores de calcio, compuestos de acción mixta como

TABLA 29-6 Fallos en el desarrollo de los fármacos por insuficiencia cardiaca

FÁRMACO (tipo)	AÑO DE PUBLICACIÓN	RAZÓN DEL FALLO
Milrinona (inhibidor de PDE)	1991	Mortalidad incrementada
Pimobendán (inhibidor de PDE)	1996	Tendencia hacia el incremento de la mortalidad
Flosequinán (poco claro)	1993	Mortalidad incrementada
Vesnarinona (poco claro)	1998	Mortalidad incrementada, arritmias
Moxonidina (antisimpático central)	1998	Mortalidad incrementada
Infliximab (bloqueador TNFα)	2003	Mortalidad incrementada
Etanercept (bloqueador TNFα)	2004	Tendencia hacia el incremento de la mortalidad
Bosentán (bloqueador del receptor de ET)	2005	Toxicidad del hígado, tendencia hacia un beneficio con el tiempo (?)
Etomoxir (bloqueador de CPT1)	2007	Toxicidad del hígado
Omapatrilat (inhibidor dual de ACEI y neprilisina)	2002	Angioedema, sin un beneficio claro
ARB + ACEI	2003 y 2008	Sin beneficio, más angioedema y efectos secundarios renales
Rosuvastatina (inhibidor de HMG CoA reductasa)	2007	Sin beneficio
Tolvaptán (bloqueador del receptor de vasopresina V2)	2009	Sin beneficio
Rolofilina (bloqueador del receptor de adenosina A_1)	2009	Sin beneficio, convulsiones

flosequinan o vesnarinona; Cohn *et al.*, 1998) para mejorar el resultado a largo plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca ha inducido un cambio de paradigma hacia los fármacos que descargan el corazón y reducen la activación neurohumoral, el estándar actual. Demostró que estimular aún más el corazón defectuoso puede mejorar transitoriamente los síntomas, pero también puede aumentar la mortalidad. Por otra parte, reducir simplemente la carga sin proteger el corazón de las consecuencias adversas de SNS y RAAS activados también parece ineficaz, como se ejemplifica por el efecto neutral del antagonista del receptor α_1 *prazosina* en el ensayo VeHeFT-I (Cohn *et al.*, 1986). La *moxonidina*, un agonista de α_2/imidazol de acción central con acciones simpaticolíticas similares a la de la clonidina, debería haber tenido una eficacia similar a la de los β-bloqueadores, pero la moxonidina aumentó la mortalidad en un ensayo prospectivo más amplio (Cohn *et al.*, 2003). No está claro si las dosis y la titulación de la dosis fueron demasiado agresivas o si el principio de la simpaticólisis central no es seguro en la insuficiencia cardiaca. Múltiples enfoques de laboratorio y evidencias clínicas sugirieron que la falla cardiaca tiene un componente inflamatorio importante; sin embargo, dos bloqueadores de TNF, *infliximab* y *etanercept*, ocasionaron daño en lugar de beneficio en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (Chung *et al.*, 2003; Mann *et al.*, 2004).

La endotelina 1, un vasoconstrictor potente, está sobrerregulada en la insuficiencia cardiaca y podría jugar un papel desfavorable en la insuficiencia cardiaca, similar a la de AngII. Los antagonistas del receptor ET no selectivos como el *bosentán* tuvieron una eficacia sorprendente en los modelos posinfarto de roedores y se utilizan con éxito en la hipertensión pulmonar (capítulo 31). Sin embargo, el bosentán no mostró eficacia en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica (Packer *et al.*, 2005). El *omapatrilat*, un inhibidor dual de ACE y neprilisina, puede disminuir AngII y aumentar ANP/BNP, condiciones que promueven vasodilatación, diuresis y efectos antihipertróficos; sin embargo, las expectativas de que el omapatrilat sería más eficaz que un ACEI en la insuficiencia cardiaca no se confirmaron en un estudio prospectivo (Packer *et al.*, 2002).

Numerosos ensayos clínicos han examinado la idea de que agregar un ARB o el *aliskireno*, inhibidor de la renina, a la terapia estándar que incluye un ACEI sería beneficioso al inhibir más completamente el RAAS. Con la excepción de un ensayo (McMurray *et al.*, 2003), los estudios de estas combinaciones mostraron sistemáticamente una carencia de beneficios y un aumento de los efectos desfavorables, en particular la disminución de la función renal y la hipercaliemia. La premisa era que, si alguna inhibición del RAAS es buena, más sería mejor; probablemente la premisa era incorrecta.

Se propuso que las estatinas tienen efectos antiinflamatorios, antihipertrópicos y proangiogénicos, independientemente de su efecto reductor del colesterol (Liao y Laufs, 2005). Los ensayos que probaron esta hipótesis al agregar estatinas al tratamiento estándar de insuficiencia cardiaca crónica demostraron que la combinación era segura pero no tenía ningún efecto beneficioso adicional sobre la mortalidad (Kjekshus *et al.*, 2007). Un antagonista del receptor de vasopresina V2, tolvaptan, fue ineficaz en pacientes con insuficiencia cardiaca crónica estable (Udelson *et al.*, 2007). La discrepancia con varios estudios preclínicos positivos y clínicos iniciales sugiere que el eje de vasopresina del programa de activación neurohumoral en la insuficiencia cardiaca puede abordarse de manera suficiente mediante la terapia de combinación estándar, sin dejar lugar a mejoras adicionales.

Lecciones de tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda

Los medicamentos actualmente recomendados (furosemida, nitroglicerina, dobutamina) para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada nunca se han probado en ensayos clínicos prospectivos con una potencia adecuada. Todos los nuevos medicamentos probados, ya sea en comparación con inotropos estándar o no inotropos o como un complemento, no han podido demostrar una superioridad o beneficio convincente en términos de síntomas, duración de la hospitalización y mortalidad a los 30 días. El antagonista del receptor de adenosina A_1 *rolofilina* debe producir varios efectos benéficos sobre el riñón, incluida la inhibición de la reabsorción tubular de Na^+ y agua, la dilatación de la arteriola aferente y la inhibición de la retroalimentación tubular-glomerular, pero su adición a la terapia estándar en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda y función renal alterada no produjo efectos renales o cardiacos saludables y causó efectos adversos inaceptables tales como convulsiones, un efecto secundario típico del antagonismo de la adenosina A_1 central conocido también por la teofilina (Massie *et al.*, 2010).

Desarrollos recientes; enfoques novedosos

Numerosas opciones de tratamiento farmacológico y no farmacológico se están probando en estudios preclínicos y clínicos (https://www.Clinicaltrials.gov). Van desde terapias celulares y genéticas hasta suplementos alimenticios (vitaminas, ácidos grasos poliinsaturados) y hierro intravenoso hasta clásicas moléculas pequeñas. En el ensayo CUPID2, la terapia génica, en forma de una infusión intracoronaria de virus adenoasociado 1/SERCA2, no proporcionó ningún beneficio en HFrEF (Greenberg *et al.*, 2016). La *serelaxina*, *relaxina 2* recombinante humana es un péptido de origen natural con 53 aminoácidos descubierto en 1926 como una hormona ovárica que induce la relajación del útero durante el embarazo. Sus acciones en el sistema cardiovascular incluyen aumento de la distensibilidad arterial, gasto cardiaco y flujo sanguíneo renal, características de un fármaco prometedor para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda descompensada. Sin embargo, los resultados prometedores de un estudio anterior (Teerlink *et al.*, 2013) no se confirmaron en un ensayo más grande de fase III (anunciado en línea en marzo de 2017).

Las guanilil ciclasas son objetivos establecidos para los péptidos natriuréticos (la forma de membrana, mGC), NO y los nitratos orgánicos (la

forma soluble, sGC). El *riociguat* es un estimulador directo de sGC hemodependiente; el *cinaciguat* es un activador de sGC hemoindependiente. Se cree que la inactivación oxidativa de sGC es una patología común en la enfermedad cardiovascular y una razón para la disfunción endotelial. Los activadores sGC han mantenido (o incluso aumentado) los efectos en las enzimas sGC inactivas por oxidación. El riociguat está aprobado para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar y la hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (véase capítulo 31). Un estudio prospectivo con cinaciguat se interrumpió prematuramente porque el fármaco no sólo disminuyó la presión de cuña pulmonar y aumentó el gasto cardiaco, sino que también aumentó marcadamente la tasa de hipotensión sintomática (Erdmann *et al.*, 2013), un problema clásico del tratamiento vasodilatador en la insuficiencia cardiaca aguda.

La insuficiencia cardiaca a menudo se asocia con anemia, un predictor de un mal pronóstico. Sin embargo, la corrección de la anemia por un derivado de la eritropoyetina, *darbapoetina* alfa, no afectó ningún punto final clínico, pero aumentó la tasa de eventos tromboembólicos y accidentes cerebrovasculares isquémicos en pacientes con insuficiencia cardiaca y anemia leve a moderada (Swedberg *et al.*, 2013). Sin embargo, el hierro intravenoso se agregó al tratamiento estándar en pacientes con insuficiencia cardiaca clase II-III NYHA, deficiencia de hierro y niveles de hemoglobina de 9.5-13.5 g/dL, mejor calidad de vida, clase NYHA y capacidad de ejercicio físico (Anker *et al.*, 2009). Los efectos beneficiosos parecen ser independientes de la presencia de anemia y pueden estar relacionados con otras funciones del hierro en el cuerpo. Se necesitan estudios prospectivos más amplios para confirmar los efectos.

Reconocimiento: *Henry Ooi, Wilson Colucci, Bradley A. Maron, James C. Fang y Thomas P. Rocco han contribuido a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *fármacos para la insuficiencia cardiaca*

Fármacos	Usos terapéuticos	Toxicidad principal y perlas clínicas
Inhibidores del sistema renina-angiotensina		
Inhibidores de ACE Benazepril Captopril Enalapril Lisinopril Quinapril Ramipril	• Insuficiencia cardiaca • Hipertensión • Nefropatía diabética	• La primera opción en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca • Captopril de acción corta sólo para el inicio de la terapia; el enalapril requiere dosificación dos veces al día • Tos en 5-10% de los pacientes, angioedema • Hipotensión, hipercaliemia, erupción cutánea, neutropenia, anemia, síndrome fetopático • Contraindicado en pacientes con estenosis de la arteria renal; precaución en pacientes con insuficiencia renal o hipovolemia
Fosinopril Trandolapril Perindopril		• Eliminación hepática y renal, precaución en pacientes con insuficiencia renal o hepática
Bloqueadores del receptor de angiotensina Candesartán Eprosartán Irbesartán Losartán Olmesartán Telmisartán Valsartán	• Hipertensión • Insuficiencia cardiaca • Nefropatía diabética	• Sólo en casos de intolerancia a ACEI • Efectos no deseados como ACEI, pero sin tos o angioedema • No hay evidencia de superioridad sobre ACEI • En combinación con ACEI, más daño que beneficio
β-Bloqueadores		
Bisoprolol Carvedilol Metoprolol Nebivolol	• Insuficiencia cardiaca • Hipertensión • Ampliamente utilizado para angina, prevención de arritmias, control de frecuencia en fibrilación auricular, migraña	• Primera elección en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca • Comience despacio (1/10 dosis objetivo), vaya despacio (duplicación de dos a cuatro veces a la semana) • Efectos adversos: bradicardia, bloqueo AV, broncoespasmo, vasoconstricción periférica, empeoramiento de la insuficiencia cardiaca aguda, depresión, empeoramiento de psoriasis • Metabolismo polimórfico CYP2D6 (metoprolol)
Antagonistas del receptor de mineralocorticoides		
Eplerenona Espironolactona	• Insuficiencia cardiaca • Hipertensión • Hiperaldosteronismo, hipocalemia, ascitis	• La primera opción en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sintomática • Dosis bajas (25-50 mg) • El efecto secundario más grave es la hipercaliemia • La espironolactona causa hinchazón de pecho dolorosa e impotencia en los hombres, dismenorrea en las mujeres debido a la unión no selectiva a los receptores de hormonas sexuales
Inhibidor de neprilisina/bloqueador del receptor de angiotensina		
Sacubitril/valsartán	• Insuficiencia cardiaca	• Superior al ACEI enalapril • Puede convertirse en la primera opción en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca • ↓ degradación de péptidos natriuréticos, ↑ sus acciones beneficiosas • Hipotensión
Diuréticos		
Tipo tiazida Clorotiazida Hidroclorotiazida ***Similar a la tiazida*** Clortalidona Indapamida Metolazona	• Edema asociado con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico • Hipertensión • Diabetes insípida nefrogénica • Cálculos renales causados por cristales de Ca^{2+}	• Tratamiento sintomático de formas más leves de insuficiencia cardiaca • Pérdida de eficacia a GFR <30-40 mL/min (con excepción de indapamida y metolazona) • Efecto potenciador de los diuréticos de asa en la insuficiencia cardiaca grave (bloqueo tubular secuencial) • Riesgo de hipocalemia y arritmia cuando se combina con medicamentos que prolongan QT

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *fármacos para la insuficiencia cardiaca (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Toxicidad principal y perlas clínicas
Diuréticos de asa Bumetanida Furosemida Torasemida	• Edema pulmonar agudo (intravenoso) • Edema asociado con insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica y síndrome nefrótico • Hiponatremia • Hipercalcemia • Hipertensión con insuficiencia renal	• Tratamiento sintomático de insuficiencia cardiaca grave y descompensación aguda • A menudo se requieren en el tratamiento de insuficiencia cardiaca crónica grave, dosificación dos veces al día o más • La torasemida puede ser superior a la furosemida en la insuficiencia cardiaca • Riesgo de hipocalemia y arritmia cuando se combina con medicamentos que prolongan QT
Vasodilatadores		
ISDN/hidralazina	• Insuficiencia cardiaca en afroamericanos	• Aprobado sólo para afroamericanos • Efectos adversos: dolor de cabeza, náuseas, rubor, hipotensión, palpitaciones, taquicardia, mareos, angina de pecho; ⇒ uso en combinación con β-bloqueadores • Problemas de conformidad • Síndrome de lupus
Inotropos positivos		
Digoxina Digitoxina	• Insuficiencia cardiaca	• No es la primera opción en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca • Puede ejercer beneficios en la insuficiencia cardiaca y la fibrilación auricular • Bajo índice terapéutico: proarrítmico, náuseas, diarrea, alteraciones visuales • La digoxina depende del riñón, la digitoxina no • Vida media 1.5 (digoxina) o 7 días (digitoxina) • Concentración de plasma: 0.5-0.8 ng/mL (digoxina) o 10-25 ng/mL (digitoxina)
Reducción de la frecuencia cardiaca		
Ivabradina	• Insuficiencia cardiaca	• No es la primera opción en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca • Puede ejercer beneficios en pacientes que no toleran los β-bloqueadores o que tienen una frecuencia cardiaca >75 bajo β-bloqueadores • Efectos no deseados: bradicardia, prolongación del intervalo QT, fibrilación auricular, fosfenos
Vasodilatadores intravenosos: insuficiencia cardiaca aguda descompensada		
Nitroglicerina Nitroprusiato de sodio	• Insuficiencia cardiaca aguda descompensada	• Puede ↑ gasto cardiaco en la congestión aguda (↑ presión de llenado y dilatación) a través de ↓ precarga y poscarga • NO liberador, estimula la guanilil ciclasa soluble • Evitar si la presión arterial sistólica <110 mm Hg • Beneficio pronóstico poco claro
Nesiritida	• Insuficiencia cardiaca aguda descompensada	• BNP humano recombinante • Estimula la guanilil ciclasa unida a la membrana • Puede ↑ gasto cardiaco a través de ↓ precarga y poscarga • Beneficio terapéutico poco claro
Inotropos positivos intravenosos: insuficiencia cardiaca aguda descompensada		
Dobutamina Dopamina Epinefrina Norepinefrina	• Insuficiencia cardiaca aguda descompensada	• Estimulación mediada del gasto cardiaco por el receptor β_1 y, dependiendo del fármaco, acciones vasculares complejas • Última opción en pacientes con presión arterial sistólica <85 mm Hg • ↑ consumo de energía cardiaca y riesgo de arritmia • El uso de catecolaminas se correlaciona con un mal pronóstico; use las dosis más bajas posibles durante el menor tiempo posible • La dobutamina causa menos taquicardia que EPI y menos aumento de poscarga que NE • Papel de la dopamina en dosis bajas poco claro
Enoximona Milrinona	• Insuficiencia cardiaca aguda descompensada	• Inhibidores de PDE3/4, ↑ cAMP celular • ↑ salida cardiaca y dilatación de los vasos sanguíneos (“inodilatador”) • Puede usarse en pacientes con β-bloqueadores y con alta resistencia arterial periférica y pulmonar • La disminución de la presión arterial limita la dosis • Riesgos y efectos pronósticos: igual que las catecolaminas (arriba)
Levosimendán	• Insuficiencia cardiaca aguda descompensada	• Sensibilizador combinado de Ca^{2+} (unión de troponina C) e inhibidor de PDE3 • ↑ gasto cardiaco y ↓ resistencia vascular (“inodilatador”) • Ventajas poco claras sobre las catecolaminas o inhibidores simples de la PDE

Bibliografía

Anker SD, *et al*. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* **2009**;*361*:2436–2448.

Bethke T, *et al*. Phosphodiesterase inhibition by enoximone in preparations from nonfailing and failing human hearts. *Arzneimittelforschung* **1992**;*42*:437–445.

Bohm M, *et al*. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **2010**;*376*:886–894.

Chen HH, *et al*. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* **2013**;*310*:2533–2543.

Chirkov YY, *et al*. Hydralazine does not ameliorate nitric oxide resistance in chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther* **2010**;*24*:131–137.

Chung ES, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha, in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* **2003**;*107*:3133–3140.

CIBIS-II Investigators. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* **1999**;*353*:9–13.

Cohn JN, *et al*. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* **1986**;*314*:1547–1552.

Cohn JN, *et al*. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Engl J Med* **1998**;*339*:1810–1816.

Cohn JN, *et al*. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). *Eur J Heart Fail* **2003;***5*:659–667.

CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* **1987**;*316*:1429–1435.

Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* **1997**;*336*:525–533.

Erdmann E, *et al*. Cinaciguat, a soluble guanylate cyclase activator, unloads the heart but also causes hypotension in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* **2013**;*34*:57–67.

Flather MD, *et al*. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* **2005**;*26*:215–225.

Fox K, *et al*. Ivabradine in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* **2014;***371*:2435.

Greenberg B, *et al*. Calcium Upregulation by Percutaneous Administration of Gene Therapy in Patients With Cardiac Disease (CUPID 2): a randomised, multinational, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial. *Lancet* **2016**;*387*:1178–1186.

Hubers SA, Brown NJ. Combined angiotensin receptor antagonism and neprilysin inhibition. *Circulation* **2016**;*133*:1115–1124.

Jhund PS, *et al*. Long-term trends in first hospitalization for heart failure and subsequent survival between 1986 and 2003: a population study of 5.1 million people. *Circulation* **2009**;*119*:515–523.

Juurlink D, *et al*. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* **2004**;*351*:543–551.

Kjekshus J, *et al*. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* **2007**;*357*:2248–2261.

Klabunde RE. *Cardiovascular physiology concepts: ventricular systolic dysfunctions*; **2015**. Available at: http://www.cvphysiology.com/Heart%20Failure/HF005. Accessed February 26, 2017.

Lee TC. Van Gogh's vision: digitalis intoxication? *JAMA* **1981**;*245*:727–729.

Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* **2005**;*45*:89–118.

Lowes BD, *et al*. Myocardial gene expression in dilated cardiomyopathy treated with beta-blocking agents. *N Engl J Med* **2002**;*346*:1357–1365.

Mann DL, *et al*. Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure: results of the Randomized Etanercept Worldwide Evaluation (RENEWAL). *Circulation* **2004;***109*:1594–1602.

Massie BM, *et al*. Rolofylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* **2010**;*363*:1419–1428.

McMurray JJ, *et al*. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet **2003;***362*:767–771

McMurray JJ, *et al*. Angiotensin-neprilysin inhibition *versus* enalapril in heart failure. *N Engl J Med* **2014**;*371*:993–1004.

Mebazaa A, *et al*. Levosimendan vs dobutamine for patients with acute decompensated heart failure: the SURVIVE Randomized Trial. *JAMA* **2007**;*297*:1883–1891.

MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* **1999**;*353*:2001–2007.

Munzel T, *et al*. Explaining the phenomenon of nitrate tolerance. *Circ Res* **2005**;*97*:618–628.

O'Connor CM, *et al*. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* **2011**;*365*:32–43.

Packer M, *et al*. Comparison of omapatrilat and enalapril in patients with chronic heart failure: the Omapatrilat *Versus* Enalapril Randomized Trial of Utility in Reducing Events (OVERTURE). *Circulation* **2002**;*106*:920–926.

Packer M, *et al*. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail* **2005**;*11*:12–20.

Patel PA, *et al*. Hypotension during hospitalization for acute heart failure is independently associated with 30-day mortality: findings from ASCEND-HF. *Circ Heart Fail* **2014**;*7*:918–925.

Pavlovic D, *et al*. Novel regulation of cardiac Na pump via phospholemman. *J Mol Cell Cardiol* **2013**;*61*:83–93.

Pieske B, *et al*. Alterations in intracellular calcium handling associated with the inverse force-frequency relation in human dilated cardiomyopathy. *Circulation* **1995**;*92*:1169–1178.

Pitt B. Effect of aldosterone blockade in patients with systolic left ventricular dysfunction: implications of the RALES and EPHESUS studies. *Mol Cell Endocrinol* **2004**;*217*:53–58.

Pitt B, *et al*. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* **1999**;*341*:709–717.

Ponikowski P, *et al*. 2016 European Society of Cardiology Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* **2016**;*37*:2129–2200.

Poole-Wilson PA, *et al*. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* **2003**;*362*:7–13.

Rathore SS, *et al*. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* **2003**;*289*:871–878.

Rau T, *et al*. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther* **2009**;*85*:269–272.

Redfield MM, *et al*. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* **2013**;*309*:1268–1277.

Sackner-Bernstein JD, *et al*. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* **2005**;*293*:1900–1905.

Schober T, *et al*. Myofilament Ca sensitization increases cytosolic Ca binding affinity, alters intracellular Ca homeostasis, and causes pause-dependent Ca-triggered arrhythmia. *Circ Res* **2012**;*111*:170–179.

Skou JC. William Withering—the man and his work. En: Erdmann E, Greeff K, Skou JC, eds. *Cardiac Glycosides 1785–1985.* Berlin: Springer-Verlag; **1986**, 1–10.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* **1991;***325*:293–302.

SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* **1992**;*327*:685–691.

Strait JB, Lakatta EG. Aging-associated cardiovascular changes and their relationship to heart failure. *Heart Fail Clin* **2012**;*8*:143–164.

Swedberg K, *et al*. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* **2010**;*376*:875–885.

Swedberg K, *et al*. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* **2013;***368*:1210–1219.

Taylor AL, *et al*. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* **2004**;*351*:2049–2057.

Teerlink JR, *et al*. Serelaxin, recombinant human relaxin-2, for treatment of acute heart failure (RELAX-AHF): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* **2013;***381*:29–39.

Udelson JE, *et al*. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **2007**;*49*:2151–2159.

Vargo DL, *et al*. Dopamine does not enhance furosemide-induced natriuresis in patients with congestive heart failure. *J Am Soc Nephrol* **1996**;*7*:1032–1037.

Waagstein F, *et al*. Effect of chronic beta-adrenergic receptor blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* **1975;***37*:1022–1036.
Xamoterol Study Group. Xamoterol in severe heart failure. *Lancet* **1990**;*336*:1–6.
Yancy CW, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* **2013**;*128*:e240–e327. doi:10.1161/CIR.0b013e31829e8776. Accessed March 7, 2017.
Yancy CW, *et al*. 2016 ACCF/AHA/HFSA focused update on new pharmcological therapy for heart failure: an update of the 2013 guideline for the management of heart failure. *Circulation* **2016**;*135*:e282–e293. doi:10.1161/CIR.0000000000000435. http://circ. ahajournals.org/content/early/2016/05/18/CIR.0000000000000435. Accessed March 7, 2017.
Zannad F, *et al*. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* **2011**;*364*:11–21.

Capítulo 30

Fármacos antiarrítmicos

Bjorn C. Knollmann y Dan M. Roden

PRINCIPIOS DE LA ELECTROFISIOLOGÍA CARDIACA

- La célula cardiaca en reposo: una membrana permeable a K^+
- Potencial de acción cardiaco
- Mantenimiento de la homeostasis iónica intracelular
- Enfermedades de arritmias genéticas
- Heterogeneidad del potencial de acción en el corazón
- Propagación de impulsos y electrocardiograma
- Refractariedad y falla de la conducción

MECANISMOS DE LAS ARRITMIAS CARDIACAS

- Automaticidad mejorada
- Despolarizaciones posteriores y automaticidad desencadenada
- Reentrada
- Arritmias comunes y sus mecanismos

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

- Bloqueo de canales iónicos dependiente del estado
- Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

PRINCIPIOS DEL USO CLÍNICO DE LOS FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

- 1. Identificar y eliminar los factores precipitantes
- 2. Establecer los objetivos del tratamiento
- 3. Minimización de los riesgos
- 4. Considerar la electrofisiología del corazón como un "objetivo en movimiento"

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

- Adenosina
- Amiodarona
- Bretilio
- Digoxina
- Disopiramida
- Dofetilida
- Dronedarona
- Esmolol
- Flecainida
- Ibutilida
- Lidocaína
- Magnesio
- Mexiletina
- Procainamida
- Propafenona
- Quinidina
- Sotalol
- Vernakalant

Las células cardiacas sufren despolarización y repolarización alrededor de 60 veces por minuto para formar y propagar los potenciales de acción cardiaca. La forma y la duración de cada potencial de acción están determinadas por la actividad de los complejos proteicos del canal iónico en las membranas de células individuales; ya han sido identificados los genes que codifican la mayoría de estas proteínas y sus reguladores. Los potenciales de acción, a su vez, proporcionan las señales primarias para liberar Ca^{2+} de las reservas intracelulares y, de ese modo, iniciar la contracción. En consecuencia, cada latido cardiaco normal se origina por el comportamiento electrofisiológico altamente integrado de múltiples proteínas en la superficie y dentro de muchas células cardiacas. El ritmo cardiaco desordenado puede surgir de influencias tales como la variación heredada en el canal iónico u otros genes, isquemia, estimulación simpática o cicatrización del miocardio. Los medicamentos antiarrítmicos disponibles suprimen las arritmias al bloquear el flujo a través de canales iónicos específicos o mediante alteración de la función autónoma. El conocimiento cada vez más sofisticado de la base molecular del ritmo cardiaco normal y anormal puede conducir a la identificación de nuevos blancos para la producción de fármacos antiarrítmicos y quizás terapias mejoradas (Dobrev *et al.*, 2012; Van Wagoner *et al.*, 2015).

Las arritmias pueden variar desde hallazgos clínicos incidentales y asintomáticos hasta anormalidades que amenazan la vida. En experimentos celulares y animales se han identificado mecanismos subyacentes de las arritmias cardiacas. Se conocen los mecanismos precisos para algunas arritmias humanas, y el tratamiento puede dirigirse específicamente a esos mecanismos. En otros casos, sólo es posible inferir los mecanismos, y la elección de los fármacos se basa en gran medida en los resultados de la experiencia previa. La terapia con medicamentos antiarrítmicos tiene dos objetivos: la terminación de la arritmia en curso o la profiláctica de una arritmia. Desafortunadamente, los medicamentos antiarrítmicos no sólo pueden ayudar a controlar las arritmias sino que también pueden causarlas, incluso durante la terapia a largo plazo. Así, al recetar los medicamentos antiarrítmicos es necesario excluir o minimizar los factores precipitantes, hacer un diagnóstico preciso del tipo de arritmia (y sus posibles mecanismos) y que el médico que emite la prescripción tenga razones para creer que la farmacoterapia será beneficiosa, y que sus riesgos podrán minimizarse.

Principios de la electrofisiología cardiaca

El flujo de iones a través de las membranas celulares genera las corrientes que dan origen a los potenciales de acción cardiaca. Los factores que determinan la magnitud de las corrientes individuales y su modulación por los fármacos incluyen el potencial transmembranario, tiempo desde la despolarización o la presencia de ligandos específicos (Nerbonne y Kass, 2005; Priori *et al.*, 1999). Además, como la función de muchos canales depende del tiempo y del voltaje, incluso un fármaco que va dirigido a un solo canal de iones puede, al alterarse la trayectoria del potencial de acción, alterar la función de otros canales. La mayoría de los fármacos antiarrítmicos afectan a más de una corriente de iones, y muchos ejercen efectos secundarios, tales como la modificación de la contractilidad cardiaca o la función autónoma del sistema nervioso. Por tanto, los fármacos antiarrítmicos generalmente ejercen múltiples acciones y pueden ser beneficiosos o perjudiciales en pacientes individuales (Priori *et al.*, 1999; Roden, 1994).

La célula cardiaca en reposo: una membrana permeable a K^+

Los iones se mueven a través de las membranas celulares en respuesta a gradientes eléctricos y de concentración, y lo hacen no a través de la bicapa lipídica, sino a través de canales o transportadores iónicos específicos. La célula cardiaca normal en reposo mantiene un potencial transmembranario de aproximadamente 80-90 mV negativo para el exterior; este gradiente se establece mediante bombas, especialmente Na^+, K^+-ATPasa, y cargas aniónicas fijas dentro de las células. Hay tanto un gradiente eléctrico como uno de concentración que moverían los iones de Na^+ hacia las células en reposo (véase figura 30-1). Sin embargo, los canales Na^+, que permiten que el Na^+ se mueva a lo largo de este gradiente, se cierran en

Abreviaturas

AF: (*atrial fibrillation/flutter*) Fibrilación/aleteo auricular
4-AP: (*4-aminopyridine*) 4-aminopiridina
AV: (*atrioventricular*) Auriculoventricular
Bloqueador β: (*β adrenergic receptor antagonist*) Antagonista del receptor adrenérgico β
CPVT: (*catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia*) Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica
DAD: (*delayed afterdepolarization*) Posdespolarización tardía
DC: (*direct current*) Corriente continua
EAD: (*early afterdepolarization*) Posdespolarización temprana
ECG: (*electrocardiogram*) Electrocardiograma
ERP: (*effective refractory period*) Periodo refractario efectivo
GX: (*glycine xylidide*) Glicina xilidida
HERG: (*human ether-a-go-go related gene*) Gen relacionado con éter-a-go-go humano
ICD: (*implantable cardioverter-defibrillator*) Cardioversor desfibrilador implantable
IV: (*intravenous*) Intravenoso
LQTS: (*long QT síndrome*) Síndrome de QT largo
LV: (*left ventricle*) Ventrículo izquierdo
NCX: (*Na^+-$Ca2^+$ exchanger*) Intercambiador de Na^+-Ca^{2+}
PSVT: (*paroxysmal supraventricular tachycardia*) Taquicardia supraventricular paroxística
RV: (*right ventricle*) Ventrículo derecho
RyR2: (*ryanodine receptor type 2*) Receptor de rianodina tipo 2
SA: (*sinoatrial*) Sinoauricular
SERCA2: (*SR-Ca^{2+} ATPase*) SR-Ca^{2+} ATPasa
SR: (*sarcoplasmic reticulum*) Retículo sarcoplásmico
VF: (*ventricular fibrillation*) Fibrilación ventricular
VT: (*ventricular tachycardia*) Taquicardia ventricular
WPW: (*Wolff-Parkinson-White*) Wolff-Parkinson-White

la célula cardiaca en reposo, por lo que el Na^+ no penetra en las células cardiacas normales en reposo. Por el contrario, un tipo específico de proteína del canal K^+ (el canal rectificador de entrada) permanece en una conformación abierta en los potenciales negativos en reposo. Así, el K^+ puede moverse por estos canales a través de la membrana celular en los

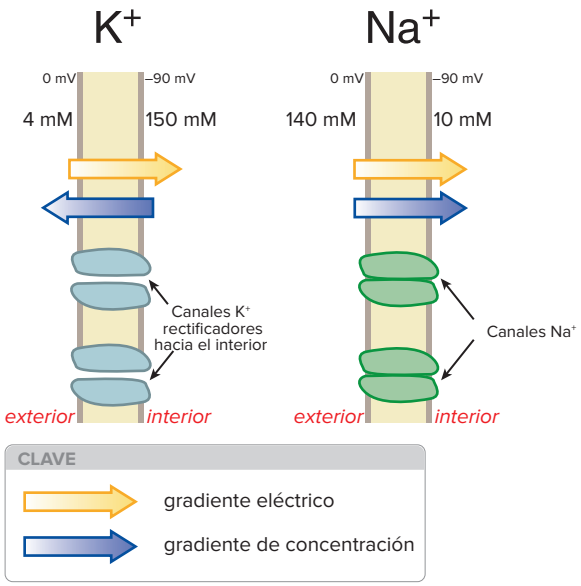


Figura 30-1 *Gradientes eléctricos y químicos para K^+ y Na^+ en una célula cardiaca en reposo.* Los canales de K^+ rectificadores hacia adentro están abiertos (izquierda), lo que permite que los iones K^+ se muevan a través de la membrana y del potencial transmembranario para acercarse a E_K. Por el contrario, el Na^+ no penetra en la célula a pesar de la gran fuerza motriz neta porque las proteínas del canal Na^+ están en la conformación cerrada (derecha) en las células en reposo.

potenciales negativos en respuesta a los gradientes eléctricos o de concentración (véase figura 30-1). Para cada ion individual, existe un potencial de equilibrio E_x en el que no hay una fuerza impulsora neta que mueva al ion a través de la membrana. El potencial E_x puede calcularse mediante la ecuación de Nernst:

$$E_x = -(RT/FZx)\ \ln([x]_i/[x]_o) \qquad (30\text{-}1)$$

donde Zx es la valencia del ion, T es la temperatura absoluta, R es la constante de gas, F es la constante de Faraday, $[x]_o$ es la concentración extracelular del ion, y $[x]_i$ es la concentración intracelular. Para los valores típicos de K^+, $[K]_o$ = 4 mM y $[K]_i$ = 150 mM, el potencial de equilibrio E_K calculado para K^+ es –96 mV. Por tanto, no hay fuerza neta que impulse los iones K^+ hacia dentro o fuera de la célula cuando el potencial transmembranario es –96 mV, el cual es cercano al potencial de reposo. Si $[K]_o$ se eleva a 10 mM, como podría ocurrir en enfermedades como la insuficiencia renal o la isquemia del miocardio, el E_K calculado se eleva a –70 mV. En esta situación, hay una excelente concordancia entre los cambios en el E_K teórico producidos por cambios en $[K]_o$ y el potencial transmembranario real medido, lo que indica que la célula cardiaca normal en reposo es permeable a K^+ (porque los canales rectificadores internos están abiertos) y que $[K]_o$ es el principal determinante del potencial de reposo.

Potencial de acción cardiaco

La corriente transmembranaria a través de canales iónicos regulados por voltaje es el principal determinante de la morfología y duración del potencial de acción cardiaco. Los canales son complejos macromoleculares que consisten en una estructura transmembranaria formadora de poros (que puede ser una sola proteína, a menudo denominada subunidad α, o un multímero), así como las subunidades β modificadoras de función y otras proteínas auxiliares. Las características comunes de la estructura formadora de poros incluyen un dominio de detección de voltaje, un filtro de selectividad, un poro conductor y una partícula de inactivación (véanse figuras 30-2 y 22-2). En respuesta a los cambios en el potencial transmembranario local, los canales iónicos sufren cambios conformacionales, lo que permite o impide el flujo de iones a través del poro conductor a lo largo de su gradiente electroquímico, generalmente en forma dependiente del tiempo, voltaje o ligando.

Para iniciar un potencial de acción, un miocito cardiaco en reposo se despolariza por encima de un potencial umbral, generalmente a través de uniones estrechas mediante un miocito vecino. Al producirse la despolarización de la membrana, las proteínas del canal de Na^+ cambian su conformación de un estado "cerrado" (reposo) al estado "abierto" (conductor) (véase figura 30-2), lo que permite la entrada a cada célula de hasta 10^7 iones de Na^+ y el movimiento del potencial transmembranario hacia E_{Na} (+65 mV). Este aumento de iones de Na^+ dura sólo alrededor de un milisegundo, luego de lo cual la proteína del canal de Na^+ cambia rápidamente la conformación del estado abierto a un estado "inactivado", no conductor (véase figura 30-2). La pendiente máxima de ascenso de la fase 0 ($dV/dt_{máx}$, o $V_{máx}$) del potencial de acción (véase figura 30-3) se rige en gran medida por la corriente de Na^+ y es un determinante principal de la velocidad de conducción del potencial de acción de propagación. En condi-

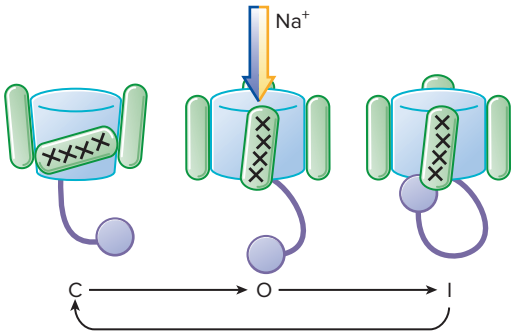


Figura 30-2 *Los cambios en la conformación dependientes del voltaje determinan el flujo de la corriente a través de los canales de Na^+.* En potenciales hiperpolarizados, el canal está en una conformación cerrada, y no puede fluir corriente (izquierda). A medida que comienza la despolarización, se mueve el sensor de voltaje (indicado aquí como ++++), lo que altera la conformación del canal y abre el poro, lo cual permite la conducción (centro). Como la despolarización se mantiene, una partícula intracelular bloquea el flujo de corriente y hace que el canal no conduzca en este estado inactivado (derecha).

ciones normales, los canales de Na^+, una vez inactivados, no pueden reabrirse mientras no se reanude la conformación cerrada. Sin embargo, una pequeña población de canales de Na^+ puede continuar abierta durante el equilibrio del potencial de acción en algunas células (véase figura 30-3), lo que proporciona corriente adicional de entrada, a menudo denominada corriente de Na^+ "tardía". A medida que la membrana celular se repolariza, el potencial de membrana negativo mueve las proteínas del canal de Na^+ de la conformación inactivada a cerrada, a partir de la cual quedan disponibles nuevamente para abrir y despolarizar la célula. La relación entre la disponibilidad del canal de Na^+ y el potencial transmembranario es un importante factor determinante de la conducción y refractariedad en muchas células, como se analiza en el material que sigue.

Los cambios en el potencial transmembranario generados por la corriente de entrada de Na^+ produce, a su vez, una serie de aperturas (y en algunos casos la consiguiente inactivación) de otros canales (véase figura 30-3). Por ejemplo, cuando una célula es despolarizada por la corriente de Na^+, los canales "transitorios de entrada de K^+" cambian rápidamente la conformación para ingresar a un estado abierto o conductor; como el potencial transmembranario al final de la fase 0 es positivo para E_K, la apertura de los canales transitorios de entrada da como resultado una corriente de salida de K^+, o repolarización (denominada I_{TO}), que contribuye a la "muesca" de fase 1 que se observa en algunos potenciales de acción (p. ej., más prominente en el epicardio que en el endocardio). Los canales transitorios de entrada de K^+, tales como los canales Na^+, se inactivan rápidamente. Durante la meseta de la fase 2 de un potencial de acción cardiaco normal, las corrientes de entrada despolarizantes, principalmente a través de los canales de Ca^{2+} de tipo L, se equilibran por corrientes de salida repolarizantes principalmente a través de los canales de K^+ ("rectificador retardado"). Las corrientes rectificadoras retardadas (denominadas colectivamente I_K) aumentan con el tiempo, mientras que las corrientes de Ca^{2+} se inactivan (y por tanto disminuyen con el tiempo); como resultado de esto, las células cardiacas se repolarizan (fase 3) varios cientos de milisegundos después de la apertura inicial del canal de Na^+.

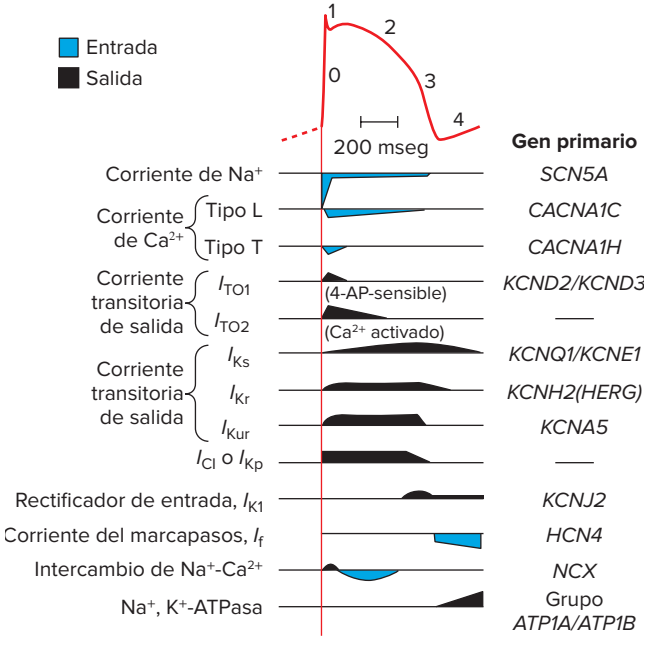


Figura 30-3 *Relación entre un potencial de acción del sistema conductor y el curso temporal de las corrientes que lo generan.* Las magnitudes actuales no son a escala; la corriente de Na^+ es generalmente 50 veces mayor que cualquiera otra corriente, aunque la parte que persiste en la meseta (fase 2) es pequeña. Se han identificado numerosos tipos de corriente de Ca^{2+}, de corriente transitoria de salida I_{TO} y corriente de rectificador retardado I_K. Cada uno representa una proteína de canal diferente, generalmente asociada a subunidades auxiliares (modificadoras de la función). La 4-AP es un bloqueador de canales de K^+ *in vitro* muy utilizado; I_{TO2} puede ser una corriente de Cl^- en algunas especies. Los componentes de I_K se han separado con base a la rapidez con que se activan: lento (I_K), rápido (I_{Kr}) o ultrarrápido (I_{Kur}). Las corrientes activadas por voltaje e independientes del tiempo pueden ser transportadas por Cl^- (I_{Cl}) o K^+ (I_{Kp}, *p* por meseta [*plateau*]). Los genes que codifican las principales proteínas formadoras de poros han sido clonados para la mayoría de los canales que se muestran aquí, y se enumeran en la columna de la parte derecha.

Un mecanismo común por el cual los fármacos prolongan los potenciales de acción cardiaca y provocan arritmias es la inhibición de la corriente de un rectificador retardado específico, I_{Kr}, generada por la expresión de *KCNH2* (anteriormente denominada *HERG*). La proteína del canal iónico generada por la expresión de *KCNH2* se diferencia de otros canales de iones por tener importantes características estructurales que la hacen mucho más susceptible al bloqueo farmacológico; comprender estas restricciones estructurales es un primer paso importante para el diseño de medicamentos que carecen de propiedades bloqueadoras I_{Kr} (Mitcheson *et al.*, 2000). Evitar el bloqueo del canal I_{Kr}/*KCNH2* se ha convertido en un tema sustancial para el desarrollo de fármacos (Roden, 2004).

Mantenimiento de la homeostasis iónica intracelular

Con cada potencial de acción, el interior de la célula gana iones de Na^+ y pierde iones de K^+. En la mayoría de las células se activa un mecanismo de intercambio de Na^+-K^+ que requiere de la presencia de ATP, o bomba para mantener la homeostasis intracelular. Esta ATPasa de Na^+,K^+ extruye tres iones de Na^+ por cada dos iones de K^+ transportados desde el exterior de la célula hacia su interior; como resultado, el acto de bombeo en sí es electrogénico, y genera una corriente neta de salida (repolarización).

Normalmente, el Ca^{2+} intracelular se mantiene a niveles muy bajos (<100 nM). En los miocitos cardiacos, la entrada de Ca^{2+} durante cada potencial de acción a través de los canales de Ca^{2+} tipo L son una señal para que el SR libere sus reservas de Ca^{2+}, y así iniciar la contracción dependiente de Ca^{2+}, un proceso denominado como acoplamiento de excitación-contracción. El eflujo de Ca^{2+} desde el SR ocurre a través de los canales de liberación del receptor de rianodina (RyR2), y la posterior eliminación de Ca^{2+} intracelular ocurre mediante SERCA2, que devuelve los iones de Ca^{2+} al SR, y un NCX electrógeno en la superficie de la célula, que intercambia tres iones de Na^+ desde el exterior por cada ion de Ca^{2+} extruido.

Enfermedades de arritmias genéticas

Las enfermedades de arritmias congénitas raras, como el SQTL y la CPVT, pueden causar muerte súbita debido a arritmias fatales, a menudo en sujetos jóvenes. La identificación de genes de enfermedades no sólo ha resultado en una mejor atención de los pacientes afectados y sus familias, sino que también ha contribuido de manera significativa a nuestra comprensión del potencial de acción normal, los mecanismos de las arritmias y los posibles fármacos blanco antiarrítmicos (Keating y Sanguinetti, 2001). Por ejemplo, las mutaciones en el gen *SCN5A* del canal cardiaco de Na^+ puede causar una forma de LQTS al desestabilizar la inactivación rápida, aumentando la corriente tardía de Na^+, prolongando así los potenciales de acción, y por consiguiente, el intervalo QT (como se analiza en el material que sigue). Los fármacos que inhiben esta corriente anormal pueden ser antiarrítmicos en esta forma de LQTS (Remme y Wilde, 2013) y los que aumentan la corriente tardía de Na^+ pueden causar arritmias (Yang *et al.*, 2014). Los inhibidores pueden incluir no sólo antiarrítmicos tales como mexiletina o flecainida analizados en este capítulo, sino también el agente antianginoso ranolazina (véase capítulo 28), que parece ser un bloqueador de corriente de Na^+ tardío.

Del mismo modo, las mutaciones en el gen *RyR2* que codifica el canal de liberación intracelular de Ca^{2+} (o menos comúnmente en otros genes que regulan la función de RyR2) causa CPVT al generar canales RyR2 "con fugas", lo que perturba la homeostasis del Ca^{2+} intracelular y provoca arritmias dependientes de la DAD como se describe más adelante en este capítulo. Los fármacos como flecainida y propafenona que inhiben estos canales RyR2 anormales parecen prevenir la CPVT en modelos de ratón y en seres humanos (Watanabe *et al.*, 2009). Curiosamente, algunas arritmias en la enfermedad cardiaca adquirida se han atribuido a aumento de la corriente de Na^+ tardía o de los canales de RyR2 con fugas. Por tanto, los estudios en los síndromes de arritmias congénitas raras pueden apuntar a nuevas vías para el desarrollo de fármacos para las arritmias más comunes en la enfermedad cardiaca adquirida (Knollmann y Roden, 2008, Priori *et al.*, 1999).

Heterogeneidad del potencial de acción en el corazón

La descripción general del potencial de acción y de las corrientes subyacentes debe ser modificada para ciertos tipos de células (véase figura 30-4), principalmente debido a la variabilidad en la expresión de los canales iónicos y de las bombas de transporte de iones electrogénicos. La diversidad resultante de los potenciales de acción en diferentes regiones del corazón juega un papel en la comprensión de los perfiles farmacológicos de los fármacos antiarrítmicos. En el ventrículo, la duración del potencial de acción varía a través de la pared de cada cámara, así como de forma apicobasal, en gran parte como consecuencia de densidades variables de las corrientes de repolarización. En el sistema vecino de conducción de His-Purkinje, los potenciales de acción son más largos, probablemente

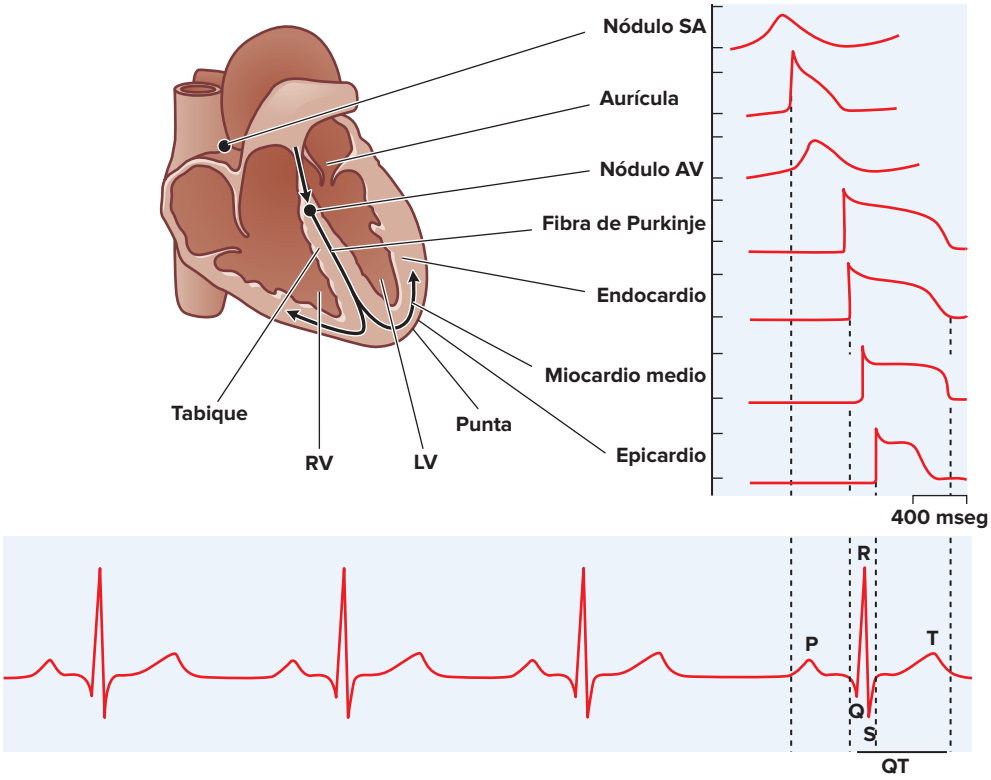


Figura 30-4 *Propagación de impulso normal.* Un esquema del corazón humano con ejemplos de potenciales de acción de diferentes regiones del corazón (arriba) para latidos normales y sus correspondientes contribuciones al ECG macroscópico (abajo). (Reproducido con permiso de Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* **2005**;85:1205-1253. Usado con permiso de la American Physiological Society).

debido a la disminución de las corrientes de K^+, el aumento de las corrientes de Na^+ "tardías", y las diferencias en el manejo intercelular de Ca^{2+} (Dun y Boyden, 2008).

Las células auriculares tienen potenciales de acción más cortos que las ventriculares debido a mayores corrientes de repolarización precoz como I_{TO}. Las células auriculares también expresan un canal de K^+ repolarizante adicional que es activado por el neurotransmisor acetilcolina y es el responsable del acortamiento del potencial de acción con estimulación vagal. Las células del seno y los nódulos AV carecen de corrientes sustanciales de Na^+, y la despolarización se logra mediante la corriente de entrada generada por la apertura de los canales de Ca^{2+}. Además, estas células, así como las del sistema conductor, normalmente muestran el fenómeno de despolarización diastólica espontánea, o fase 4, y así alcanzan espontáneamente el umbral para la regeneración de los potenciales de acción. La tasa de descargas espontáneas generalmente es más rápida en las células del nódulo sinusal que, por tanto, sirve como marcapasos natural del corazón. La despolarización diastólica lenta subyacente a la actividad del marcapasos es generada por un canal no selectivo que conduce tanto Na^+ como K^+ y se activa a potenciales de membrana hiperpolarizados (Cohen y Robinson, 2006). En las células enfermas, la actividad similar a un marcapasos puede surgir de la liberación espontánea de Ca^{2+} del SR, seguido de la despolarización de la membrana debido a la activación del NCX.

Ciertos canales de iones se expresan sólo en algunos tejidos o se activan únicamente en condiciones fisiopatológicas específicas. Por ejemplo, el canal de Ca^{2+} de tipo T puede ser importante en enfermedades como la hipertensión y juega un papel en la actividad de marcapasos (Ono e Iijima, 2010). Un antagonista del canal de Ca^{2+} de tipo T selectivo, el *mibefradil*, estuvo disponible brevemente para su comercialización a fines de la década de 1990, pero fue retirado del mercado debido a preocupaciones sobre sus interacciones farmacocinéticas con muchos otros medicamentos, potencialmente mortales. Un segundo ejemplo es un canal que transporta iones de Cl^- y produce corrientes de repolarización (I_{Cl}) (Duan, 2013); algunos de ellos se observan sólo asociados con condiciones fisiopatológicas. Un tercer ejemplo es el canal de K^+ que está inactivo cuando las reservas intracelulares de ATP son normales, y se activan cuando éstas se están agotando. Tal canal de K^+ inhibido por ATP puede resultar particularmente importante en la repolarización de las células durante los estados de estrés metabólico, tales como isquemia del miocardio (Tamargo *et al.*, 2004).

Propagación de impulsos y el electrocardiograma

Los impulsos cardiacos normales se originan en el nódulo sinusal. La propagación de los impulsos en el corazón depende de la magnitud de la corriente despolarizante (por lo general corriente de Na^+) y la geometría y la densidad de las conexiones eléctricas de célula a célula (Kleber y Saffitz, 2014). Las células cardiacas son relativamente largas y delgadas y están bien acopladas a través de proteínas especializadas de unión de huecos en sus extremos, mientras que las uniones de brecha laterales ("transversales") son más dispersas. Como resultado de ello, los impulsos se propagan a lo largo de las células dos o tres veces más rápido que a través de ellas. Esta conducción "anisotrópica" (dependiente de la dirección) puede ser un factor de la génesis de ciertas arritmias descritas en el material que se presenta a continuación (Priori *et al.*, 1999).

Una vez que los impulsos abandonan el nódulo sinusal, se propagan rápidamente a lo largo de las aurículas, dando lugar a la sístole auricular y la onda P de la superficie del ECG (véase figura 30-4). La propagación disminuye notablemente a través del nódulo AV, donde la corriente de entrada (a través de los canales de Ca^{2+}) es mucho más pequeña que la corriente de Na^+ en las aurículas, ventrículos o el sistema conductor subendocárdico. Este retraso de la conducción, representado como el intervalo PR en el ECG, permite que la contracción auricular impulse la sangre hacia el ventrículo, optimizando así el gasto cardiaco.

Una vez que los impulsos salen del nódulo AV, ingresan al sistema de conducción, donde las corrientes de Na^+ son mayores que en cualquier otro tejido, y, en correspondencia, la propagación es más rápida, hasta 0.75 m/s longitudinalmente. La activación se extiende desde el sistema His-Purkinje en el endocardio ventricular a lo largo del resto de los ventrículos, estimulando la contracción ventricular coordinada. Esta activación eléctrica se manifiesta como el complejo QRS en el ECG. La repolarización ventricular se presenta en el ECG superficial como la onda T. El tiempo transcurrido desde la despolarización inicial en el ventrículo hasta el final de la repolarización se denomina intervalo QT. El alargamiento de los potenciales de acción ventricular prolonga el intervalo QT y puede estar asociado con arritmias en LQTS y otros entornos.

Refractariedad y falla de la conducción

Si en las células auriculares, ventriculares y de His-Purkinje, se produce una reestimulación muy temprana durante la meseta de un potencial de acción, entonces no hay canales de Na^+ para abrir, ni corriente de entrada

y tampoco se generan nuevos potenciales de acción: en este punto, la célula se denomina *refractaria* (véase figura 30-5). Por otro lado, si ocurre un estímulo una vez que la célula se ha repolarizado completamente y los canales de Na^+ se han recuperado de la inactivación, se produce un trazo ascendente normal dependiente del canal de Na^+ con la misma amplitud que el anterior (véase figura 30-5A). Cuando ocurre un estímulo durante la fase 3 del potencial de acción, el trazo ascendente del potencial de acción prematuro es más lento y de menor magnitud. La magnitud depende del número de canales de Na^+ que se han recuperado de la inactivación (véase figura 30-5A), la que a su vez depende del potencial de la membrana. Por tanto, la refractariedad está determinada por la recuperación, dependiente del voltaje, de los canales de Na^+ de la inactivación.

Con frecuencia, la refractariedad se mide evaluando si los estímulos prematuros aplicados a las preparaciones de tejido (o al corazón entero) resultan en la propagación de impulsos. Si bien la magnitud de la corriente de Na^+ es uno de los principales determinantes de la propagación de latidos prematuros, la geometría celular también reviste importancia en las preparaciones multicelulares. La propagación de célula a célula requiere flujo de corriente desde el primer sitio de activación y en consecuencia puede fallar si la corriente de entrada no es suficiente para impulsar la activación en muchas células vecinas. El ERP es el intervalo más largo en el cual un estímulo prematuro no genera una respuesta propagada y a menudo se usa para describir los efectos de los fármacos en el tejido intacto.

La situación es diferente en el tejido cuya despolarización es en gran parte controlada por la corriente del canal de Ca^{2+}, como es el nódulo AV. Como los canales Ca^{2+} se recuperan más lentamente de la inactivación, a menudo estos tejidos son denominados de *respuesta lenta* (véase figura 30-5C), en contraste con la *respuesta rápida* en los demás tejidos cardiacos. Incluso después de que un potencial de acción dependiente del canal de Ca^{2+} se ha repolarizado a su potencial de reposo inicial, no todos los canales de Ca^{2+} están disponibles para la reexcitación. Por tanto, un estímulo extra aplicado poco después de completada la repolarización genera una corriente de Ca^{2+} reducida, que puede propagarse lentamente a las células adyacentes antes de su extinción. Un estímulo extra aplicado posteriormente dará como resultado una corriente de Ca^{2+} mayor y una propagación más rápida. Así, en los tejidos dependientes del canal de Ca^{2+}, que incluye no sólo el nódulo AV sino también tejidos cuyas características subyacentes han sido alteradas por factores como isquemia del miocardio, la refractariedad es prolongada, y la propagación ocurre lentamente. La conducción que exhibe tal dependencia en el momento en que se producen los estímulos prematuros se denomina *decremento*. La conducción lenta en el corazón, un factor crítico en la génesis de las arritmias reentrantes (véase el análisis posterior), también puede ocurrir cuando las corrientes de Na^+ se deprimen por enfermedad o despolarización de la membrana (p. ej., $[K]_o$ elevado), lo que da como resultado una disponibilidad reducida del canal de Na^+ en estado estable (véase figura 30-5B).

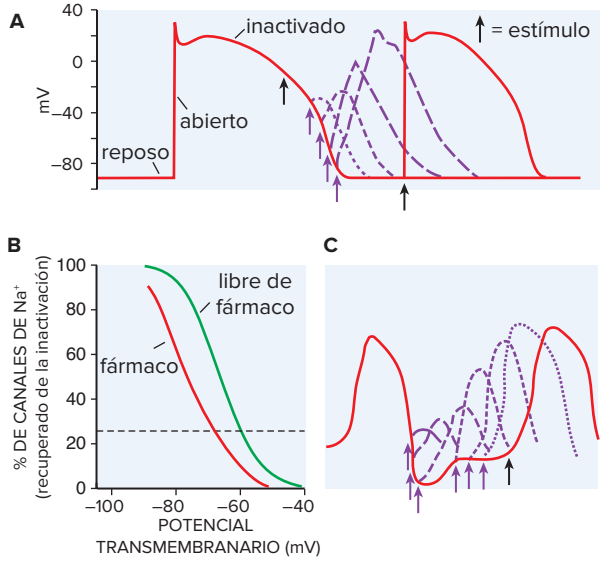


Figura 30-5 *Diferencias cualitativas en las respuestas de los tejidos nodales y conductores a los estímulos prematuros.* **A.** Con un estímulo prematuro muy precoz (flechas en negro) en el miocardio ventricular, todos los canales de Na^+ todavía se encuentran en el estado inactivado, y sin resultados de trazo ascendente. A medida que el potencial de acción se repolariza, los canales de Na^+ se recuperan del estado inactivo al de reposo, desde el cual se puede producir la apertura. Las pendientes del trazo ascendente de los potenciales de acción prematuros (púrpura) de la fase 0 son mayores con los estímulos posteriores porque la recuperación de la inactivación depende del voltaje. **B.** Relación entre el potencial transmembranario y el grado de la recuperación de los canales de Na^+ de la inactivación. La línea discontinua indica 25% de recuperación. La mayoría de los fármacos bloqueadores de Na^+ cambian esta relación a la izquierda. C. En tejidos de respuesta lenta dependientes de Ca^{2+}, como el nódulo AV, los estímulos prematuros entregados incluso después de la repolarización completa del potencial de acción están deprimidos; la recuperación de la inactivación depende del tiempo.

Mecanismos de las arritmias cardiacas

Una arritmia es, por definición, una perturbación de la secuencia normal de iniciación y propagación de los impulsos. La falla en la iniciación de los impulsos, en el nódulo sinusal, puede dar lugar a ritmos cardiacos lentos (bradiarritmias), mientras que la falla en la propagación normal de los potenciales de acción desde la aurícula al ventrículo resulta en la caída de los latidos (comúnmente conocido como bloqueo cardiaco) y generalmente refleja una anormalidad en el nódulo AV o en el sistema de His-Purkinje. Estas alteraciones pueden ser causadas por fármacos (véase tabla 30-1) o por enfermedad cardiaca estructural; en este último caso, puede ser necesario emplear la estimulación cardiaca permanente.

Los ritmos cardiacos anormalmente rápidos (taquiarritmias) son problemas clínicos comunes que pueden tratarse con medicamentos antiarrítmicos. Se han identificado tres mecanismos subyacentes principales: automaticidad mejorada, automaticidad desencadenada y reingreso. A menudo son mecanismos interrelacionados ya que los latidos anormales originados por un mecanismo pueden provocar otro; por ejemplo, un latido automático desencadenado puede iniciar la reentrada.

Automaticidad mejorada

La automaticidad mejorada puede ocurrir en las células que normalmente muestran despolarización diastólica espontánea —el seno y los nódulos AV y el sistema de His-Purkinje. La estimulación adrenérgica β, la hipocaliemia y el estiramiento mecánico de las células del músculo cardiaco aumentan la pendiente de la fase 4 y así aceleran el ritmo del marcapasos, mientras que la *acetilcolina* reduce la frecuencia del marcapasos tanto mediante la disminución de la pendiente de la fase 4 como por hiperpolarización (haciendo que el potencial diastólico máximo sea más negativo). Además, en sitios que normalmente carecen de actividad de marcapasos espontánea puede ocurrir comportamiento automático, como sucede con la despolarización de las células ventriculares (p. ej., por isquemia) que puede producir automaticidad "anormal". Cuando los impulsos se propagan desde una región de automaticidad mejorada normal o anormal para excitar el resto del corazón, se pueden producir arritmias más complejas resultantes de la inducción de la reentrada.

Despolarizaciones posteriores y automaticidad desencadenada

Bajo algunas condiciones fisiopatológicas, un potencial de acción cardiaco normal puede ser interrumpido o seguido por una despolarización anormal (véase figura 30-6). Si esta despolarización anormal alcanza el umbral, es posible que a su vez, dé lugar a trazos ascendentes secundarios que pueden propagarse y originar ritmos anormales. Estos trazos ascendentes secundarios anormales ocurren sólo después de un trazo ascendente inicial normal, o "desencadenante", y por tanto se denominan *ritmos desencadenados*.

Se reconocen dos formas principales de ritmos desencadenados. En el primer caso, en condiciones de sobrecarga intracelular o de Ca^{2+} en el SR (p. ej., isquemia del miocardio, estrés adrenérgico, intoxicación por digitálicos, o CPVT), un potencial de acción normal puede ir seguido de DAD (véase figura 30-6A); como se discutió anteriormente, se cree que la corriente de NCX mejorada es un mecanismo común subyacente a la DAD. Si esta despolarización posterior alcanza el umbral, se puede producir uno o varios latidos desencadenados secundarios. La amplitud de la DAD aumenta *in vitro* por estimulación rápida y las arritmias clínicas que se cree corresponden a los latidos desencadenados mediados por DAD son más frecuentes cuando la frecuencia cardiaca subyacente es rápida (Priori *et al.*, 1999).

En el segundo tipo de actividad desencadenada, la anomalía clave es una prolongación marcada del potencial de acción cardiaco. Cuando esto ocurre, la repolarización de fase 3 puede ser interrumpida por un EAD (véase figura 30-6B). El desencadenamiento *in vitro* mediado por EAD y las arritmias clínicas son más comunes cuando la frecuencia cardiaca subyacente es lenta, el K^+ extracelular es bajo y hay presencia de ciertos fármacos que

TABLA 30-1 Arritmias cardiacas inducidas por fármacos

ARRITMIA	FÁRMACOS	MECANISMO PROBABLE	TRATAMIENTO*	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS
Bradicardia sinusal, bloqueo AV	Digoxina	↑ tono vagal	Anticuerpos antidigoxina, estimulación temporal	La taquicardia auricular también puede estar presente
Bradicardia sinusal, bloqueo AV	Verapamilo, diltiazem	Bloqueo del canal de Ca^{2+}	Ca^{2+}, estimulación temporal	
Bradicardia sinusal	Bloqueadores β	Simpaticolítico	Isoproterenol	
Bloqueo AV	Clonidine Metildopa		Estimulación temporal	
Taquicardia sinusal Cualquier otra taquicardia	Retirada del bloqueador β	Regulación ascendente de los receptores β con terapia crónica; retirada del bloqueador β → ↑ efectos β	Bloqueo β	Hipertensión, también es posible la angina
↑ frecuencia ventricular en aleteo auricular	Quinidina Flecainida Propafenona	La conducción disminuye en la aurícula, con conducción AV mejorada (quinidina) o inalterada	Bloqueadores nodulares AV	Los complejos QRS a menudo se amplían con tasas rápidas
↑ frecuencia ventricular en fibrilación auricular en pacientes con síndrome de WPW	Digoxina Verapamilo	↓ refractariedad de la ruta accesoria	Procainamida IV Cardioversión DC	La frecuencia ventricular puede superar 300 latidos/min
Taquicardia auricular multifocal	Teofilina	↑ Ca^{2+} intracelular y DAD	Retirar la teofilina ¿Verapamilo?	A menudo en enfermedad pulmonar avanzada
VT polimórfica con ↑ intervalo QT (*torsades de pointes*)	Quinidina Sotalol Procainamida Disopiramida Dofetilida Ibutilida Medicamentos "no cardioactivos" (véase texto) Amiodarona (rara)	Actividad desencadena relacionada con EAD	Ritmo cardiaco Isoproterenol Magnesio	Frecuente hipocaliemia, bradicardia relacionada con ↑ concentraciones de plasma, excepto para quinidina
Frecuente o difícil terminar VT (VT "incesante")	Flecainida Propafenona Quinidina (rara)	La conducción disminuye en los circuitos de reentrada	En algunos casos se reporta efectividad del bolo de Na^+	Más a menudo en pacientes con cicatrices avanzadas del miocardio
Taquicardia auricular con bloqueo AV; bigemino ventricular, otros	Digoxina	Actividad (± ↑ tono vagal) desencadenada relacionada con la DAD	Anticuerpos de antidigoxina	Coexistencia de impulsos anormales con función sinusal o nodular AV anormal
Fibrilación ventricular	Uso inapropiado de verapamilo IV	Hipotensión severa y/o isquemia miocárdica	Reanimación cardiaca (cardioversión DC)	Diagnóstico erróneo de VT como PSVT y uso inapropiado del verapamilo

*En cada uno de estos casos, es obligatorio el reconocimiento y la retirada del (los) fármaco(s) ofensivo(s). ↑: aumento; ↓: disminución; ?: poco claro.

prolongan la duración del potencial de acción (antiarrítmicos y otros). Los trazos ascendentes provocados por EAD probablemente reflejen una corriente de entrada a través de los canales de Na^+ o Ca^{2+}. Debido a su potencial de acción intrínsecamente más largo, los EAD se inducen más fácilmente en las células de Purkinje y del endocardio que en las del epicardio.

Cuando la repolarización cardiaca es marcadamente prolongada, puede ocurrir taquicardia ventricular polimórfica con un intervalo QT largo, denominada *torsades de pointes*. Se cree que esta arritmia es causada por EAD, que desencadena la reinserción funcional (analizada a continuación) debido a la heterogeneidad de la duración del potencial de acción a través de la pared ventricular (Priori *et al.*, 1999). El LQTS congénito, una enfermedad en la que las *torsades de pointes* provocan síncope o la muerte, es causado a menudo por mutaciones en los genes que codifican los canales de Na^+ (10%) o los canales subyacentes a las corrientes de repolarización I_{Kr} e I_{Ks} (80-90%) (Nerbonne y Kass, 2005).

Reentrada

La reentrada ocurre cuando un impulso cardiaco viaja por una vía de forma tal que regresa a su sitio original y lo reactiva, perpetuando así la reactivación rápida independiente de la función del nódulo sinusal normal. Los aspectos clave que permiten la excitación de reentrada son: una vía; la heterogeneidad de las propiedades electrofisiológicas, principalmente la refractariedad, a lo largo de la vía, y la conducción lenta.

Reentrada definida anatómicamente

El ejemplo prototípico de reentrada es el síndrome de WPW en el que los pacientes tienen una conexión accesoria entre la aurícula y el ventrículo (véase figura 30-7). Con cada despolarización del nódulo sinusal, los impulsos pueden excitar el ventrículo a través de las estructuras normales (nódulo AV) o la vía accesoria, y esto a menudo resulta en un complejo QRS inusual y característico en el ritmo sinusal normal. Es importante destacar que las propiedades electrofisiológicas del nódulo AV y las vías accesorias son diferentes: las vías accesorias por lo general consisten en tejido no nodular con periodos refractarios más largos y sin conducción de decremento. Por tanto, con un latido auricular prematuro (p. ej., proveniente de la automaticidad anormal), la conducción puede fallar en la vía accesoria pero continua, aunque lentamente, en el nódulo AV y luego a través del sistema His-Purkinje; allí el impulso de propagación puede encontrar el extremo ventricular de la vía accesoria cuando ya no es refractario. La probabilidad de que la vía accesoria ya no sea refractaria aumenta a medida que disminuye la conducción en el nódulo AV, lo que demuestra la forma en que la conducción lenta permite la reentrada.

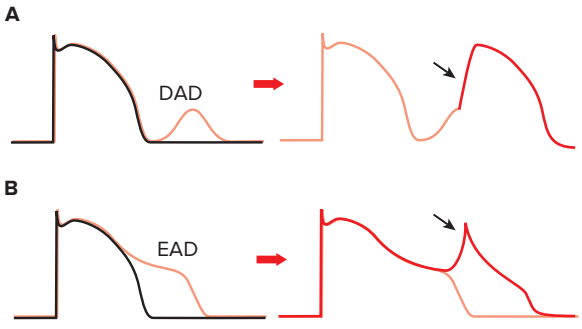


Figura 30-6 *Despolarizaciones posteriores y actividad desencadenada.* **A.** Despolarización posterior retardada que surge después de la repolarización completa. Las DAD suelen ser causadas por la liberación espontánea de Ca^{2+} en el SR bajo condiciones de sobrecarga de Ca^{2+}. El Ca^{2+} extracitosólico se elimina del citosol por el intercambiador de Na-Ca electrogénico, que produce influjo de Na^+ y causa una despolarización de la membrana celular en forma de DAD. La DAD que alcanza el umbral da como resultado un trazo ascendente (flecha negra, derecha). **B.** Despolarización posterior precoz que interrumpe la repolarización de fase 3. Múltiples canales y transportadores iónicos pueden contribuir a EAD (p. ej., canal de Na^+, canal de Ca^{2+} de tipo L, intercambiador de Na-Ca). En determinadas condiciones, la EAD (flecha negra, derecha) puede ocasionar latido(s) desencadenado(s).

Cuando el impulso vuelve a entrar en la aurícula, puede reentrar en el ventrículo a través del nódulo AV, e ingresar a la aurícula a través de la vía accesoria, y así sucesivamente (véase figura 30-7).

Este tipo de reentrada, denominado *taquicardia reentrante AV*, está determinado por lo siguiente:

1. La presencia de un circuito definido anatómicamente.
2. Heterogeneidad de la refractariedad entre las regiones del circuito.
3. Conducción lenta en una parte del circuito.

Las reentradas similares "anatómicamente definidas" ocurren comúnmente en la región del nódulo AV (*taquicardia reentrante de nódulo AV*), en la aurícula (*aleteo auricular*), y en el ventrículo cicatrizado (*taquicardia ventricular*). El término *PSVT* incluye tanto la reentrada AV como la reentrada del nódulo AV, que comparten muchas características clínicas.

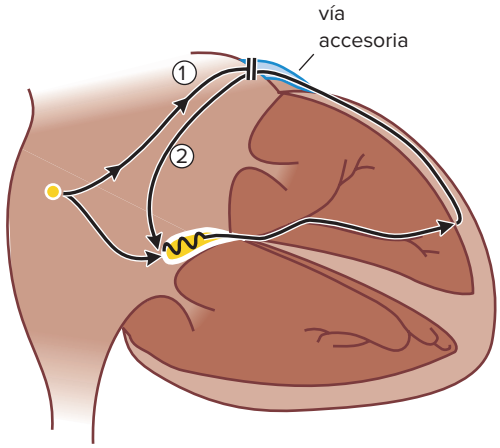


Figura 30-7 *Taquicardia de reentrada auriculoventricular en el síndrome de WPW.* En estos pacientes, hay una conexión AV accesoria (azul claro). En la vía accesoria se produce un impulso auricular prematuro (1) que se propaga lentamente a través del nódulo AV y el sistema conductor. Al llegar a la vía accesoria, el impulso (ya no es refractario) vuelve a entrar en la aurícula (2), desde donde luego puede volver a ingresar al ventrículo a través del nódulo AV y hacerse autosostenible (véase figura 30-9C). Los fármacos bloqueadores del nódulo AV ponen fin rápidamente a esta taquicardia. Las recurrencias pueden prevenirse con el uso de medicamentos que evitan los latidos auriculares prematuros, de fármacos que alteran las características electrofisiológicas del tejido en el circuito (p. ej., prolongan la refractariedad del nódulo AV), y de técnicas de ablación no farmacológicas que destruyen la vía accesoria de forma selectiva.

Mientras que los fármacos antiarrítmicos o la cardioversión eléctrica se utilizan para terminar la reentrada de forma aguda (se trata más adelante en el capítulo y en la tabla 30-2), la terapia primaria para la reentrada definida anatómicamente es la ablación de radiofrecuencia porque su ruta constante a menudo posibilita la identificación y extirpación de segmentos críticos de esta vía de manera efectiva, con lo cual se cura al paciente y se evita la necesidad de una terapia medicamentosa a largo plazo. La ablación por radiofrecuencia se realiza a través de un catéter introducido al interior del corazón y requiere una convalecencia mínima.

Reentrada definida funcionalmente

La reentrada también puede ocurrir en ausencia de una vía distintiva, definida anatómicamente (véase figura 30-8). Por ejemplo, un latido prematuro proveniente del interior de la pared ventricular puede encontrar tejido refractario en una sola dirección, que permite la conducción a través del resto de la pared hasta que el área originalmente refractaria se recupere, reexcite, y luego se propague nuevamente a través del sitio de ubicación original del latido prematuro. Otro ejemplo es la isquemia localizada u otras anormalidades electrofisiológicas que resultan en un área de conducción lo suficientemente lenta en el ventrículo que impulsa la salida de esa área, y hace reexcitable al resto del miocardio, en cuyo caso se puede producir la reentrada. La fibrilación auricular y la VF son ejemplos extremos de reentrada "funcionalmente definida": las células se reexcitan tan pronto como se repolarizan lo bastante como para permitir que un número suficiente de canales de Na^+ se recuperen de la inactivación. La vía de activación anormal proporciona posteriormente la heterogeneidad espacial anormal de la repolarización que puede causar la formación de otros circuitos de reentrada. En la fibrilación auricular, estos circuitos pueden persistir durante años, y a veces se puede registrar actividad tipo rotor, lo cual es posible que sea reflejo de circuitos de reentrada que pueden ser transitoriamente estables o serpentear alrededor de la aurícula.

Arritmias comunes y sus mecanismos

La herramienta principal para el diagnóstico de las arritmias es el ECG. A veces se usan enfoques más sofisticados, como la grabación en regiones específicas del corazón durante la inducción artificial de arritmias mediante técnicas de estimulación especializadas. La tabla 30-2 enumera las arritmias comunes, sus mecanismos probables y los enfoques que deberían considerarse para su terminación aguda y para la terapia a largo plazo dirigida a prevenir la recurrencia. En la figura 30-9 se muestran ejemplos de ciertas arritmias aquí analizadas. Algunas arritmias, especialmente la VF, no se tratan farmacológicamente sino con cardioversión DC —la aplicación de corriente eléctrica en el pecho. Esta técnica también se puede usar para restablecer inmediatamente el ritmo normal en casos menos graves; si el paciente está consciente, se requiere anestesia general por un corto periodo. Los ICD, dispositivos capaces de detectar la VF y de producir automáticamente una descarga de desfibrilación, se utilizan cada vez más en pacientes que se considera que tienen un alto riesgo de VF. A menudo se utilizan fármacos con estos dispositivos si los choques desfibrilantes, que son dolorosos, ocurren con frecuencia.

Mecanismos de acción de los fármacos antiarrítmicos

Los fármacos antiarrítmicos tienen, casi invariablemente, múltiples efectos en los pacientes, y sus acciones sobre las arritmias pueden ser complejas. Un medicamento puede modular otros blancos además de su sitio de acción principal. Al mismo tiempo, una sola arritmia puede ser el resultado de múltiples mecanismos subyacentes (p. ej., *torsades de pointes* [véase figura 30-9H] pueden resultar del aumento de las corrientes tardías del canal de Na^+ o de la disminución de las corrientes rectificadoras de entrada). Por tanto, la terapia antiarrítmica debe diseñarse para enfrentar el mecanismo subyacente más relevante de la arritmia, en los casos en que sea conocido. Los medicamentos pueden ser antiarrítmicos al suprimir el mecanismo iniciador o al alterar los circuitos de reentrada. En algunos casos, los fármacos pueden suprimir un iniciador pero, no obstante, promover la reentrada (véase el análisis que sigue a continuación).

Los fármacos pueden disminuir los ritmos automáticos al alterar cualquiera de los cuatro factores determinantes de la descarga espontánea de marcapasos (véase figura 30-10): 1) aumento del potencial diastólico máximo, 2) disminución de la pendiente de la fase 4, 3) aumento del potencial de umbral, o 4) aumento de la duración del potencial de acción. La *adenosina* y la acetilcolina pueden aumentar el potencial diastólico máximo y los bloqueadores β (véase capítulo 12) pueden disminuir la pendiente de la fase 4. El bloqueo de los canales de Na^+ o Ca^{2+} generalmente da como resultado un umbral alterado, y el bloqueo de los canales de K^+ cardiaco prolongan el potencial de acción.

TABLA 30-2 Un enfoque mecanicista de la terapia antiarrítmica

ARRITMIA	MECANISMO COMÚN	TRATAMIENTO AGUDO[a]	TRATAMIENTO CRÓNICO[a]
Despolarización prematura ventricular, auricular y nodular	Desconocido	Ninguno indicado	Ninguno indicado
Fibrilación auricular	Reentrada "funcional" desorganizada Estimulación continua del nódulo AV, y frecuencia ventricular irregular, a menudo rápida	1. Control de la respuesta ventricular: bloqueo del nódulo AV[b] 2. Restitución del ritmo sinusal: cardioversión DC	1. Control de la respuesta ventricular: bloqueo del nódulo AV[b] 2. Mantener el ritmo normal: bloqueo de canal de K^+, bloqueo de canales de Na^+, bloqueo de canal de Na^+ con $\tau_{recuperación}$ >1 seg
Aleteo auricular	Circuito estable de reentrada en la aurícula derecha Frecuencia ventricular a menudo rápida e irregular	Igual que para la fibrilación auricular Igual que para la fibrilación auricular	Igual que para la fibrilación auricular Fármacos bloqueadores de nódulo AV especialmente deseables para evitar ↑ de la frecuencia ventricular Ablación en casos seleccionados[c]
Taquicardia auricular	Automaticidad mejorada, automaticidad relacionada con la DAD, o reentrada en la aurícula	La adenosina es a veces efectiva Igual que para la fibrilación auricular	Igual que para la fibrilación auricular Ablación del "foco" de taquicardia[c]
Taquicardia reentrante en nódulo AV (PSVT)	Circuito de reentrada dentro o cerca del nódulo AV	Bloqueo del nódulo AV Menos común: ↑ del tono vagal (digitálicos, edrofonio, fenilefrina)	*Bloqueo del nódulo AV Flecainida Propafenona* Ablación[c]
Arritmias asociadas con síndrome de WPW: 1. Reentrada AV (PSVT) 2. Fibrilación auricular con conducción auriculoventricular por vía accesoria	Reentrada (véase figura 30-7) Tasa muy rápida debido a propiedades no decrecientes de la vía accesoria	Igual que la reentrada del nódulo AV *Cardioversión DC *Procainamida Lidocaína	Bloqueo de canales de K^+ Bloqueo de canal de Na^+ con $\tau_{recuperación}$ >1 seg *Ablación[c] Bloqueo de canales de K^+ Bloqueo de canal de Na^+ con $\tau_{recuperación}$ >1 seg (Los bloqueadores del nódulo AV pueden ser dañinos)
VT en pacientes con infarto remoto de miocardio	Reentrada cerca del anillo del infarto de miocardio cicatrizado	Amiodarona Procainamida Cardioversión DC Adenosina[e]	*ICD[d] Amiodarona Bloqueo de canal de K^+ Bloqueo de canal de Na^+
VT en pacientes sin enfermedad cardiaca estructural	DAD desencadenada por ↑ del tono simpático	Verapamilo[e] Bloqueadores β[e] * Cardioversión DC	Verapamilo[e] Bloqueadores β[e]
VF	Reentrada desorganizada	Lidocaína Amiodarona Procainamida Estimulación	*ICD[d] Amiodarona Bloqueo de canal de K^+ Bloqueo de canal de Na^+
Torsades de pointes, congénita o adquirida (a menudo relacionada con fármacos)	Actividad desencadenada relacionada con EAD	Magnesio Isoproterenol	Bloqueo β Estimulación

*Indica el tratamiento de elección. [a] El tratamiento medicamentoso agudo se administra por vía intravenosa; [b] el tratamiento crónico implica el uso oral a largo plazo. El bloqueo del nódulo AV se puede lograr clínicamente mediante el uso de adenosina, bloqueo del canal de Ca^{2+}, bloqueo del receptor adrenérgico β o aumento del tono vagal (un efecto antiarrítmico importante de los glucósidos digitálicos). [c] La ablación es un procedimiento en el que el tejido responsable del mantenimiento de una taquicardia se identifica mediante técnicas especializadas de registro y luego se destruye selectivamente, por lo general con ondas de radio de alta frecuencia administradas a través de un catéter colocado en el corazón. [d] ICD, desfibrilador cardioversor implantable: un dispositivo que puede detectar VT o VF y administrar descargas de estimulación y/o cardioversión para restaurar el ritmo normal. [e] Esto puede ser dañino en la VT de reentrada, por lo que debe usarse en la terapia aguda sólo si el diagnóstico es seguro.

Los fármacos antiarrítmicos pueden suprimir las arritmias ocasionadas por DAD o EAD mediante dos mecanismos fundamentales:

1. Inhibición del desarrollo de despolarizaciones posteriores.
2. Interferencia en la corriente de entrada (generalmente a través de los canales de Na^+ o Ca^{2+}), que es responsable del trazo ascendente.

Por tanto, las arritmias causadas por DAD (es decir, debido a toxicidad *digitálica* o CPVT) pueden ser inhibidas por el *verapamilo* (que bloquea el desarrollo de DAD al reducir el influjo de Ca^{2+} en la célula, lo que disminuye la carga de Ca^{2+} en el SR, y la probabilidad de liberación espontánea de Ca^{2+} en el SR) o por fármacos bloqueadores de los canales de Na^+, que elevan el umbral requerido para producir el trazo ascendente anormal. En la CPVT, la combinación de RyR2 y el bloqueo del canal de Na^+ por agentes como *flecainida* o *propafenona* son más eficaces que el *verapamilo*. Del mismo modo, en las arritmias relacionadas con latidos desencadenados por EAD (véanse tablas 30-1 y 30-2) se utilizan dos enfoques. Los EAD pueden inhibirse acortando la duración del potencial de acción; en la práctica, la frecuencia cardiaca se acelera por la infusión de *isoproterenol* o por estimulación. Los latidos desencadenados que surgen de EAD pueden inhibirse con Mg^{2+} sin normalizar la repolarización *in vitro* o el intervalo QT a través de mecanismos que no se conocen bien. En la mayoría de las formas de LQTS congénito, las *torsades de pointes* ocurren con el estrés adrenérgico; la terapia incluye bloqueo adrenérgico β (que no acorta el intervalo QT pero puede prevenir la EAD) así como también la estimulación para acortar los potenciales de acción.

En la reentrada anatómicamente determinada, los medicamentos pueden poner fin a la arritmia bloqueando la propagación del potencial de acción. La conducción generalmente falla en un "enlace débil" del circuito. En el ejemplo de la arritmia relacionada con WPW descrito previamente, el eslabón débil es el nódulo AV y es probable que los fármacos que prolongan la refractariedad del nódulo AV y desaceleran la conducción nodular en AV, tales como bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, bloqueadores β o la adenosina, resulten efectivos. Por otro lado, la desaceleración de la conducción en los circuitos de reentrada funcionalmente determina-

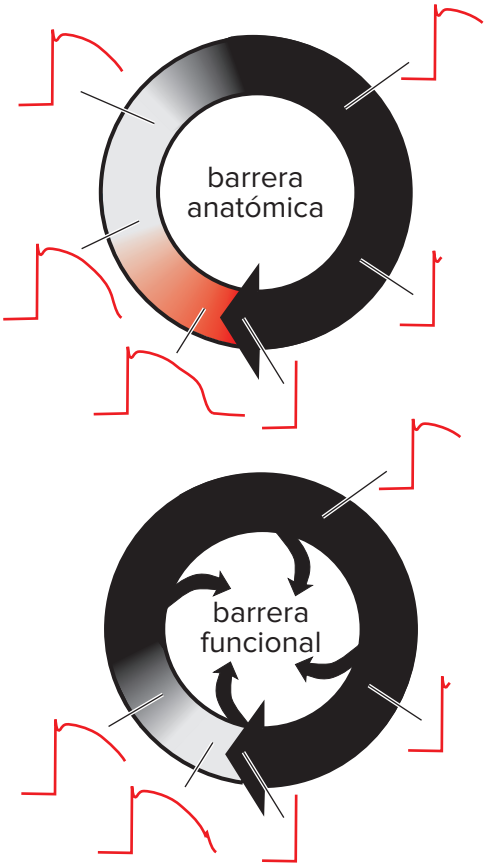


Figura 30-8 ***Dos tipos de reentrada.*** El borde de un frente de onda que se propaga se señala por la flecha negra gruesa. En la reentrada definida anatómicamente (arriba), está presente una ruta fija (p. ej., figura 30-7). El área negra denota el tejido en el circuito de reentrada que es completamente refractario debido al reciente paso del frente de onda que se propaga; el área gris denota el tejido en el que se pueden provocar trazos ascendentes deprimidos (consúltese figura 30-5A) y el área de color rojo oscuro representa el tejido en el que la reestimulación daría lugar a potenciales de acción con trazos ascendentes normales. El área de color rojo oscuro se denomina *brecha excitable*. En la reentrada (abajo) funcionalmente definida, o "círculo principal", no hay una vía anatómica ni tampoco una *brecha excitable*. Más bien, el frente de onda circulante crea un área de tejido no excitable en su núcleo. En este tipo de reentrada, el circuito no necesariamente permanece en la misma posición anatómica durante los latidos consecutivos. Durante el mapeo de las secuencias de excitación en el corazón, este tipo de actividad puede manifestarse como uno o más "rotores".

dos puede cambiar la vía sin extinguir el circuito. De hecho, la conducción lenta generalmente promueve el desarrollo de arritmias de reentrada, mientras que el enfoque más probable para poner fin a la reentrada funcionalmente determinada es la prolongación de la refractariedad (Knollmann y Roden, 2008; Priori *et al.*, 1999; Task Force, 1991). En los miocitos auriculares y ventriculares, se puede prolongar la refractariedad al retrasar la recuperación de los canales de Na^+ de la inactivación. Los fármacos que actúan bloqueando los canales de Na^+ en general cambian la dependencia del voltaje de la recuperación del bloqueo (véase figura 30-5B) y así prolongan la refractariedad (véase figura 30-11).

Los fármacos que aumentan la duración del potencial de acción sin efecto directo sobre los canales de Na^+ (p. ej., al bloquear las corrientes rectificadoras retardadas) también prolongan la refractariedad (véase figura 30-11).

El bloqueo del canal de Ca^{2+} prolonga la refractariedad, particularmente en los tejidos nodulares de SA o AV. Los fármacos que interfieren el acoplamiento célula-célula también deberían aumentar la refractariedad en las preparaciones multicelulares, al menos teóricamente; la *amiodarona*, un fármaco con multiplicidad de acciones electrofisiológicas que pueden ser antiarrítmicas, puede ejercer este efecto en el tejido enfermo. La aceleración de la conducción en un área de conducción lenta también podría inhibir la reentrada; la *lidocaína* puede ejercer tal efecto, y se han descrito péptidos que suprimen las arritmias experimentales al aumentar la conductancia de unión de las brechas. Los corazones propensos a arritmia a menudo muestran una anatomía e histología anormales, fibrosis notablemente realzada, y algunas evidencias que sugieren que las intervenciones antiinflamatorias o antifibróticas podrían ser antiarrítmicas al prevenir estos cambios (Van Wagoner *et al.*, 2015).

Bloqueo de canales iónicos dependiente del estado

El conocimiento de los determinantes estructurales y moleculares de la permeabilidad del canal iónico y del bloqueo medicamentoso ha proporcionado información clave para el análisis de las acciones de compuestos antiarrítmicos disponibles y nuevos (MacKinnon, 2003). Un concepto clave es que los medicamentos bloqueadores de los canales iónicos se unen a sitios específicos en las proteínas del canal iónico para modificar la función (p. ej., disminuir la corriente). En general, la afinidad de la proteína del canal iónico por el fármaco en su sitio blanco varía a medida que la proteína se conecta entre las conformaciones funcionales (o "estados" del canal iónico; véase figura 30-2). Las características fisicoquímicas, tales como el peso molecular y la solubilidad de los lípidos, son determinantes importantes de esta unión dependiente del estado. La unión dependiente del estado se ha estudiado más ampliamente en el caso de los fármacos bloqueadores de los canales de Na^+. Los agentes más útiles de este tipo bloquean los canales de Na^+ abiertos o inactivados y tienen poca afinidad por los canales en el estado de reposo. La mayor parte de los bloqueadores de los canales de Na^+ se unen a un sitio de unión de anestésico local en el poro de Nav1.5 (Fozzard *et al.*, 2005). Por tanto, durante cada potencial de acción, los fármacos se unen a los canales de Na^+ y los bloquean, y con cada intervalo diastólico, los fármacos se disocian, y el bloqueo se libera. También se han descrito los mecanismos alostéricos mediante los cuales los fármacos que se unen a un sitio distante del poro alteran, sin embargo, la conformación del canal y, por tanto, la penetración el poro.

Como se ilustra en la figura 30-12, la tasa de disociación es un determinante clave del bloqueo de los canales de Na^+ en el estado estable. Cuando la frecuencia cardiaca aumenta, el tiempo disponible para la disociación disminuye, y el bloqueo del canal de Na^+ en estado estable aumenta. La tasa de recuperación del bloqueo también se ralentiza a medida que las células se despolarizan, como sucede en la isquemia. Esto explica el hallazgo de que los bloqueadores del canal de Na^+ deprimen la corriente de Na^+, y de igual forma la conducción, mucho más en los tejidos isquémicos que en los tejidos normales. El bloqueo de estado abierto *versus* estado inactivado también puede ser importante para determinar los efectos de algunos fármacos. El aumento de la duración del potencial de acción, que da como resultado un incremento relativo del tiempo pasado en el estado inactivado, puede aumentar el bloqueo mediante fármacos, como lidocaína o amiodarona, que se unen a canales inactivados.

La tasa de recuperación del bloqueo a menudo se expresa como una constante de tiempo ($\tau_{recuperación}$, el tiempo requerido para completar aproximadamente 63% de un proceso determinado de forma exponencial). En el caso de fármacos tales como la lidocaína, el $\tau_{recuperación}$ es tan corto (<<1 seg) que la recuperación del bloqueo es muy rápida y el bloqueo sustancial del canal de Na^+ ocurre sólo en tejidos de impulso rápido, particularmente en la isquemia. Por el contrario, los fármacos como la *flecainida* tienen valores de $\tau_{recuperación}$ tan largos (>10 segundos) que durante la sístole y la diástole se bloquea aproximadamente la misma cantidad de canales de Na^+. Como resultado de esto, la desaceleración de la conducción ocurre incluso en tejidos normales a tasas normales.

Clasificación de los fármacos antiarrítmicos

La clasificación de los fármacos por las propiedades electrofisiológicas comunes enfatiza la conexión existente entre las acciones electrofisiológicas básicas y los efectos antiarrítmicos (Vaughan Williams, 1992). Tales esquemas de clasificación tienen mérito en la medida en que las acciones clínicas de los fármacos puedan predecirse a partir de sus propiedades electrofisiológicas básicas. Sin embargo, como cada compuesto se caracteriza mejor en una gama de sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo*, se hace evidente que las diferencias en los efectos farmacológicos ocurren incluso entre los medicamentos que comparten la misma clasificación, algunos de los cuales pueden ser responsables de las diferencias clínicas observadas en las respuestas a los fármacos de la misma "clase" amplia (véase tabla 30-3).

Una forma alternativa de abordar la terapia antiarrítmica es intentar clasificar los mecanismos de la arritmia y luego dirigir el tratamiento medicamentoso al mecanismo electrofisiológico que tiene mayor probabilidad de terminar o prevenir la arritmia (Priori *et al.*, 1999; Task Force, 1991) (véase tabla 30-2). Este enfoque se ha mejorado aún más mediante un aumento del conocimiento de los mecanismos de la arritmia en enfermedades genéticas tales como LQTS y CPVT, por lo que un marco genético representa un enfoque complementario para mejorar el desarrollo de fármacos antiarrítmicos y la terapia (Knollmann y Roden, 2008).

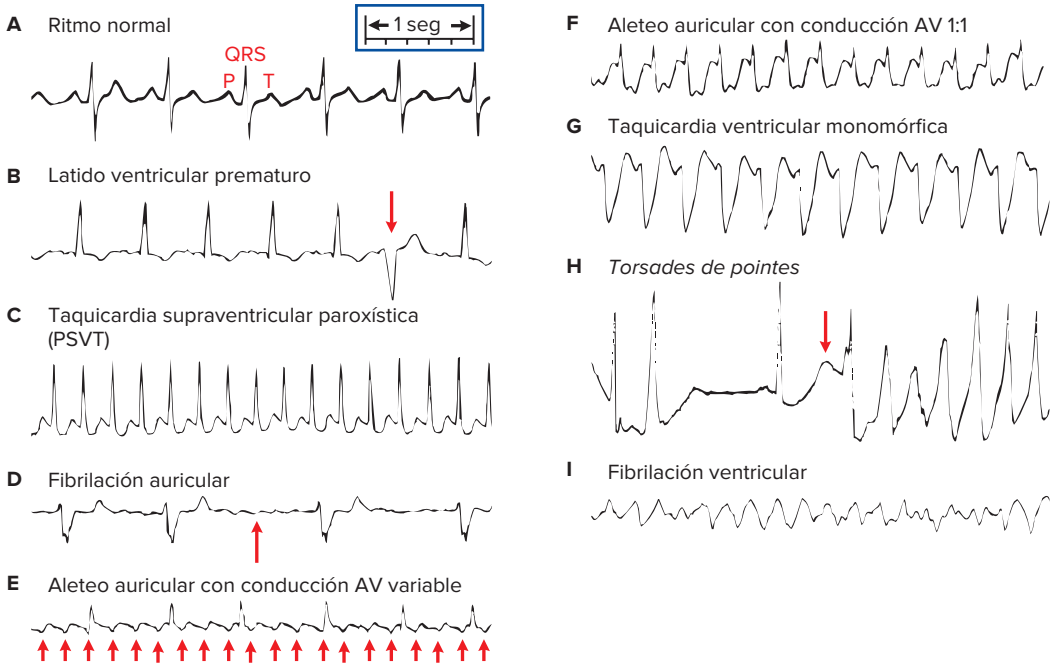


Figura 30-9 ***Electrocardiogramas que muestran los ritmos cardiacos normales y anormales.*** Las ondas P, QRS y T en ritmo sinusal normal se muestran en el panel **A**. El panel **B** muestra un latido prematuro que surge en el ventrículo (flecha). PSVT se muestra en el panel **C**; lo más probable es que vuelva a ingresar utilizando una vía accesoria (consúltese figura 30-7) o vuelva a ingresar dentro o cerca del nódulo AV. En la fibrilación auricular (panel **D**), no hay ondas P, y los complejos QRS ocurren de forma irregular (y a un ritmo lento en este ejemplo); la actividad eléctrica entre los complejos QRS muestra pequeñas ondulaciones (flecha) correspondientes a la actividad fibrilatoria en las aurículas. En el aleteo auricular (panel **E**), la aurícula late de forma rápida, aproximadamente 250 latidos/min (flechas) en este ejemplo, y la frecuencia ventricular es variable. Si se administra un fármaco que reduce la tasa del aleteo auricular, puede ocurrir conducción AV 1:1 (panel **F**). En la VT monomórfica (panel **G**), se producen complejos QRS anchos idénticos a una tasa regular, 180 latidos por minuto. Las características electrocardiográficas del síndrome de *torsades de pointes* (panel **H**) incluyen un intervalo QT muy largo (>600 ms en este ejemplo, flecha) y VT en el que cada latido sucesivo tiene una morfología diferente (VT polimórfica). El panel **I** muestra la actividad eléctrica desorganizada característica de la VF.

Bloqueo de los canales de Na^+

La extensión del bloqueo del canal de Na^+ depende fundamentalmente de la frecuencia cardiaca y el potencial de la membrana, así como de las características fisicoquímicas específicas del fármaco que determinan el $\tau_{recuperación}$ (véase figura 30-12). La descripción que sigue se aplica cuando los canales de Na^+ están bloqueados, es decir, a frecuencias cardiacas rápidas en tejido enfermo con un fármaco de recuperación rápida como la *lidocaína* o incluso a tasas normales en tejidos normales con un medicamento de recuperación lenta como la *flecainida*. Cuando los canales de Na^+ están bloqueados, el umbral de excitabilidad disminuye; es decir, se requiere una mayor despolarización de la membrana para abrir suficientes canales de Na^+ para superar las corrientes de K^+ en el potencial de membrana en reposo y provocar un potencial de acción. Este cambio en el umbral probablemente contribuya al hallazgo clínico de que los bloqueadores de los canales de Na^+ tienden a aumentar tanto el umbral de estimulación como también la energía requerida para desfibrilar el corazón fibrilante. Estos efectos nocivos pueden ser importantes si los medicamentos antiarrítmicos se utilizan en pacientes con marcapasos o desfibriladores implantados. El bloqueo del canal de Na^+ disminuye la velocidad de conducción en el tejido no ganglionar y aumenta la duración del QRS. Las dosis habituales de flecainida prolongan los intervalos QRS en 25% o más durante el ritmo normal, mientras que la lidocaína aumenta los intervalos QRS sólo a ritmos cardiacos muy rápidos. Los medicamentos con valores de $\tau_{recuperación}$ superiores a 10 segundos (p. ej, *flecainida*) también tienden a prolongar el intervalo PR; se desconoce si esto representa un bloqueo adicional del canal de Ca^{2+} (véase el análisis siguiente) o bloqueo de tejido de respuesta rápida en la región del nódulo AV. Los efectos de los fármacos en el intervalo PR también son muy modificados por los efectos autonómicos. Por ejemplo, la *quinidina* en realidad tiende a acortar el intervalo PR, en gran medida, como resultado de sus propiedades vagolíticas. La duración del potencial de acción no se ve afectada o es acortada por el bloqueo de los canales de Na^+; algunos fármacos bloqueadores de los canales de Na^+ prolongan los potenciales de acción cardiacos, pero por otros mecanismos, por lo general el bloqueo de canales de K^+ (véase tabla 30-3).

Al aumentar el umbral, el bloqueo del canal de Na^+ disminuye la automaticidad (véase figura 30-10B) y puede inhibir la actividad desencadenada que surge de la DAD o la EAD. Muchos bloqueadores de canales de Na^+ también disminuyen la pendiente de la fase 4 (véase figura 30-10A). En la reentrada anatómicamente definida, los bloqueadores de los canales de Na^+ pueden disminuir la conducción lo suficiente como para extinguir el frente de onda reentrante que se propaga. Sin embargo, como se describió anteriormente, la reducción de la conducción debido al bloqueo del canal de Na^+ puede exacerbar la reentrada. El bloqueo de los canales de Na^+ también cambia la dependencia del voltaje para la recuperación de la inactivación (véase figura 30-5B) a potenciales más negativos, tendiendo así a aumentar la refractariedad. Por tanto, si un medicamento dado exacerba o suprime la reentrada de las arritmias depende del equilibrio entre sus efectos sobre la refractariedad y la conducción en un circuito de reentrada en particular. La *lidocaína* y *mexiletina* tienen valores cortos de recuperación y no son útiles en la fibrilación o aleteo auricular, mientras que la *quinidina*, la *flecainida*, la *propafenona* y agentes similares son efectivos en algunos pacientes. Muchos de estos agentes deben parte de su actividad antiarrítmica al bloqueo de los canales de K^+.

Toxicidad de los bloqueadores de canales de Na^+

La disminución de la conducción en circuitos potenciales de reentrada puede explicar la toxicidad de los fármacos que bloquean el canal de Na^+ (véase tabla 30-1). Por ejemplo, el bloqueo del canal de Na^+ disminuye la velocidad de conducción y, por tanto, disminuye la frecuencia de aleteo auricular. La función normal del nódulo AV permite la penetración en el ventrículo de un mayor número de impulsos, y la frecuencia cardiaca en realidad puede aumentar (véase figura 30-9). De modo que, con la terapia bloqueadora de los canales de Na^+, la frecuencia de aleteo auricular puede caer de 300 por minuto, con una conducción AV de 2:1 o 4:1 (es decir, una frecuencia cardiaca de 150 o 75 latidos por minuto), a 220 por minuto, pero con transmisión 1:1 al ventrículo (o sea, una frecuencia cardiaca de 220 latidos por minuto), con consecuencias potencialmente desastrosas. Esta forma de arritmia inducida por fármacos es especialmente común durante el tratamiento con *quinidina* porque el medicamento también aumenta la conducción en el nódulo AV a través de sus propiedades vagolíticas; la flecainida, la propafenona y, ocasionalmente, la amiodarona también han sido implicadas. La terapia con bloqueadores de los canales de Na^+ en pacientes con taquicardia ventricular reentrante posterior a un infarto de miocardio puede aumentar la frecuencia y severidad de los episodios arrítmicos. Aunque el mecanismo no está claro, la lentitud de la conducción permite que el frente de onda reentrante persista dentro del circuito de

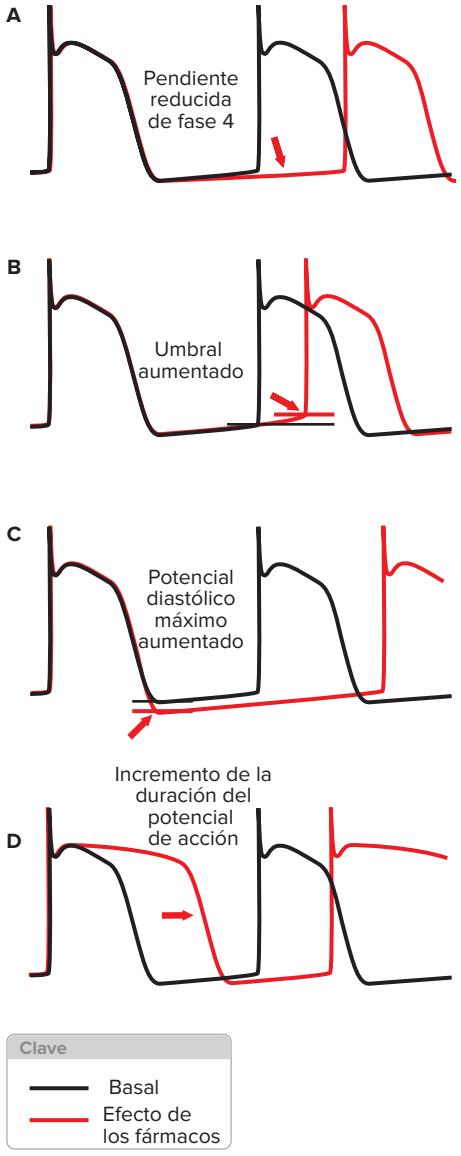


Figura 30-10 *Cuatro formas de reducir la frecuencia de una descarga espontánea.* Las líneas horizontales en los paneles B y C marcan los potenciales de umbral para la activación de un potencial de acción antes y después de la aplicación del medicamento.

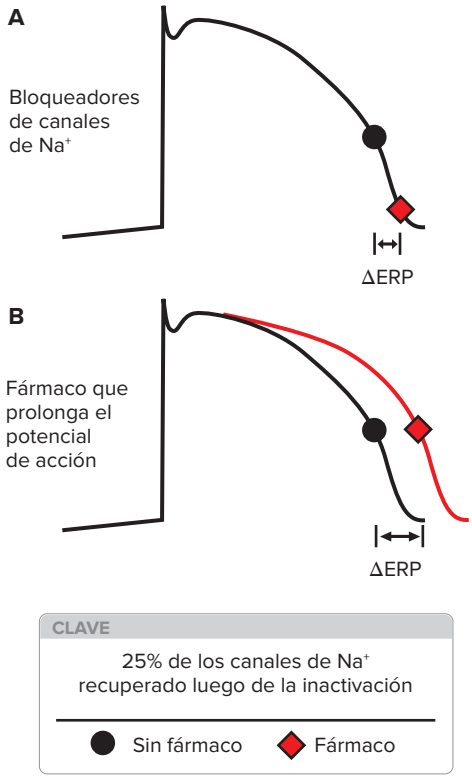


Figura 30-11 *Dos formas de aumentar la refractariedad.* En esta figura, el círculo negro indica el punto en el que un número suficiente de canales de Na^+ (25% arbitrario; véase figura 30-5B) se ha recuperado luego de la inactivación para permitir que un estímulo prematuro produzca una respuesta propagada en ausencia de un fármaco. El bloqueo de los canales de Na^+ (**A**) cambia la dependencia del voltaje de la recuperación (véase figura 30-5B) y así retrasa el punto en el cual 25% de los canales se ha recuperado (rombo rojo), prolongando el ERP. Téngase en cuenta que si el medicamento también se disocia del canal lentamente (véase figura 30-12), la refractariedad en los tejidos de respuesta rápida en realidad puede extenderse más allá de la repolarización completa ("refractariedad posrepolarización"). Los fármacos que prolongan el potencial de acción (**B**) también extienden el punto en el cual un porcentaje arbitrario de canales de Na^+ se ha recuperado de la inactivación, incluso sin que se produzca una interacción directa con los canales de Na^+.

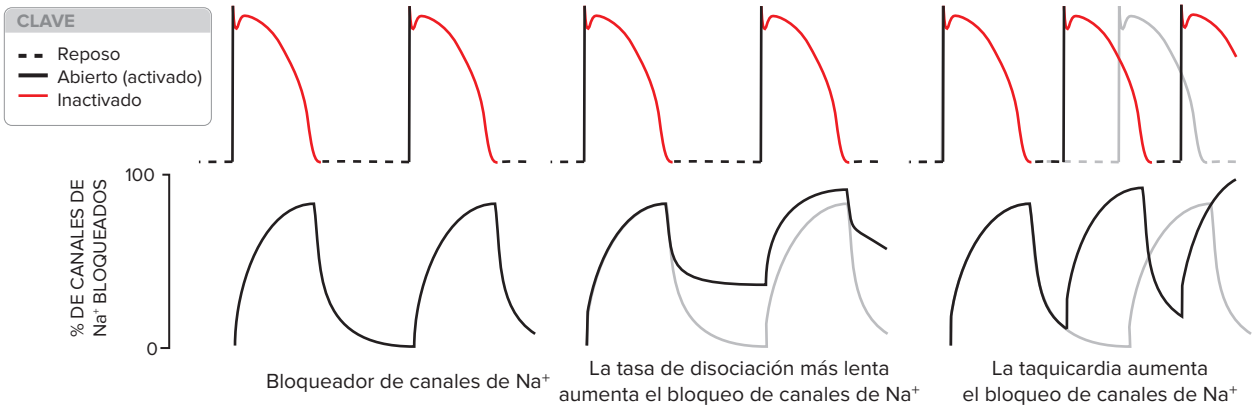


Figura 30-12 *Recuperación luego de bloqueo de canales de Na^+ durante la diástole.* Esta recuperación es el factor crítico que determina el alcance del bloqueo del canal de Na^+ en estado estable. Los bloqueadores de los canales de Na^+ se unen a (y bloquean) los canales de Na^+ en los estados abierto o inactivado, lo que resulta en cambios de fase en el alcance del bloqueo durante el potencial de acción. Como se muestra en el panel central, una disminución en la tasa de recuperación tras bloqueo aumenta el alcance del mismo. Los diferentes fármacos tienen tasas de recuperación distintas, y la despolarización reduce la tasa de recuperación. El panel de la derecha muestra que el aumento de la frecuencia cardiaca, que resulta en un tiempo de permanencia en el estado de reposo relativamente menor, también incrementa el alcance del bloqueo. (Reproducido con permiso de Roden DM, *et al.* Clinical pharmacology of antiarrhythmic agents. En: Josephson ME (ed.). *Sudden Cardiac Death*. London: Blackwell Scientific; 1993. p. 182-185).

TABLA 30-3 Principales acciones electrofisiológicas de los fármacos antiarrítmicos

FÁRMACO	BLOQUEO CANAL DE Na^+		↑APD	BLOQUEO CANAL CA^{2+}	EFECTOS AUTONÓMICOS	OTROS EFECTOS
	($\tau_{RECUPERACIÓN}$)[1], SEGUNDOS	DEPENDENCIA DE ESTADO[a]				
Lidocaína	0.1	I > O				
Fenitoína	0.2	I				
Mexiletina[a]	0.3					
Procainamida	1.8	O	√		Bloqueo ganglionar (especialmente intravenoso)	√: metabolito prolonga APD
Quinidina	3	O	√	(x)	Bloqueo α, vagolítico Anticolinérgico	
Disopiramida[b]	9	O	√		Anticolinérgico	
Propafenona[b]	11	O ≈ I	√		Bloqueo β (efecto clínico variable)	√ Bloqueo de canales RyR2
Flecainida[a]	11	O	(x)	(x)		
Bloqueadores *β*:[a] propranolol[b]					Bloqueo β	Bloqueo *in vitro* de canal de Na^+
Sotalol[b]			√		Bloqueo β	
Amiodarona, dronedarona	1.6	I	√	(x)	Bloqueo β no competitivo	Acción antitiroidea
Dofetilida			√			
Ibutilida			√			
Verapamilo[a]				√		
Diltiazem[a]				√		
Digoxina					√: estimulación vagal	√: inhibición de Na^+, ATPasa de K^+
Adenosina					√: activación del receptor de adenosina	√: activación de corriente de K^+ hacia afuera
Magnesio				?√		El mecanismo no se conoce bien

√ Indica un efecto que es importante para mediar en la acción clínica de un medicamento. (x) Indica un efecto demostrable cuya relación con la acción del fármaco en los pacientes no está bien establecida. [a] Indica medicamentos prescritos como análogos, y se cree que los enantiómeros ejercen efectos electrofisiológicos similares. [b] Indica análogos para los cuales se han reportado diferencias clínicamente relevantes en las propiedades electrofisiológicas de los enantiómeros individuales (véase texto). Un enfoque para clasificar los fármacos es:

Clase	*Acción principal*
I	Bloqueo de canales de Na^+
II	Bloqueo β
III	Prolongación del potencial de acción (generalmente por bloqueo de canal de K^+)
IV	Bloqueo de canales de Ca^{2+}

Los medicamentos se enumeran aquí de acuerdo con este esquema. Sin embargo, es importante tener en cuenta que muchos fármacos ejercen múltiples efectos que contribuyen a sus acciones clínicas. A veces es útil, desde el punto de vista clínico, subclasificar los bloqueadores de los canales de Na^+ por sus tasas de recuperación del bloqueo inducido por fármacos ($\tau_{recuperación}$) en condiciones fisiológicas. Como ésta es una variable continua y puede ser modulada por factores tales como la despolarización del potencial de reposo, estas distinciones pueden tornarse borrosas: clase Ib, $\tau_{recuperación}$ <1 s; clase Ia, $\tau_{recuperación}$ 1-10 s; clase Ic, $\tau_{recuperación}$ >10 s. Estos efectos de clase y subclase están asociados con cambios distintivos de ECG, toxicidades características de la "clase" y eficacia en síndromes específicos de arritmia (véase texto). [1] Estos datos dependen de las condiciones experimentales, incluidas las especies y la temperatura. Los valores de $\tau_{recuperación}$ citados aquí fueron tomados de Courtney (1987). O, bloqueador del estado abierto; I, bloqueador de estado inactivado.

taquicardia. Tal arritmia exacerbada por fármacos es difícil de manejar y se han reportado casos de muerte debido a taquicardia ventricular intratable inducida por medicamentos. En este contexto, la infusión de Na^+ puede ser beneficiosa. La taquicardia ventricular exacerbada por fármacos o VF probablemente también sea responsable del aumento de la mortalidad con bloqueadores de los canales de Na^+ en comparación con el placebo en pacientes convalecientes de infarto agudo de miocardio en el Ensayo de Supresión de Arritmias Cardiacas (CAST, *Cardiac Arrhythmia Suppression Trial*) (Echt *et al.*, 1991). Se ha reportado que varios bloqueadores de los canales de Na^+ (p. ej., *procainamida* y quinidina) exacerban la parálisis neuromuscular por D-tubocurarina (véase capítulo 11).

Prolongación del potencial de acción

La mayoría de los fármacos que prolongan el potencial de acción lo hacen bloqueando I_{Kr} (Roden *et al.*, 1993), aunque el aumento de la corriente tardía de Na^+ también produce este efecto (Lu *et al.*, 2012; Yang *et al.*, 2014). Los efectos de los fármacos aumentan la duración del potencial de acción y reducen la automaticidad normal (véase figura 30-10D). El aumento de la duración del potencial de acción, visto como una ampliación en el intervalo QT, incrementa la refractariedad (véase figura 30-11) y, por tanto, debiera ser un modo efectivo para tratar la reentrada (Task Force, 1991). En experimentos, el bloqueo de los canales de K^+ produce una serie de efectos deseables: reducción de los requerimientos de energía para la desfibrilación, inhibición de la VF originada por isquemia aguda, y aumento de la contractilidad (Roden, 1993; Singh, 1993). Como se muestra en la tabla 30-3, muchos fármacos bloqueadores de los canales de K^+ también interactúan con los receptores adrenérgicos β (sotalol) y otros canales (p. ej., amiodarona y quinidina). La amiodarona y el sotalol parecen ser al menos tan eficaces como los fármacos que tienen propiedades predominantemente bloqueadoras de los canales de Na^+ en las arritmias auriculares y ventriculares. También hay disponibilidad de fármacos que prolongan el potencial de acción "puro" (p. ej., dofetilida e ibutilida) (Murray, 1998; Torp-Pedersen *et al.*, 1999).

Toxicidad de los fármacos que prolongan el potencial de acción

La mayoría de estos agentes prolonga de manera desproporcionada los potenciales de acción cardiaca y el intervalo QT cuando la frecuencia cardiaca subyacente es lenta y puede causar *torsades de pointes* (véanse tabla 30-1 y figura 30-9). Si bien este efecto por lo general se observa con medicamentos antiarrítmicos que prolongan el intervalo QT, también puede ocurrir, más esporádicamente, con medicamentos que se usan para indicaciones no cardiacas. Para tales agentes, el riesgo de *torsades de pointes* puede hacerse evidente sólo después de su uso amplio una vez que se encuentran en el mercado, y el reconocimiento de este riesgo ha sido una causa común para la retirada de estos fármacos (Roden, 2004). Las hormonas sexuales modifican los canales iónicos cardiacos y ayudan a explicar el aumento en la incidencia clínicamente observada de las *torsades de pointes* inducidas por fármacos en las mujeres (Tadros *et al.*, 2014).

Bloqueo de canales de Ca^{2+}

Los principales efectos electrofisiológicos resultantes del bloqueo de los canales de Ca^{2+} cardiacos se observan en los tejidos nodulares. Las dihidropiridinas, como la nifedipina, que se usan comúnmente en la angina de pecho y la hipertensión (véanse capítulos 27 y 28), bloquean preferentemente los canales de Ca^{2+} del músculo liso vascular; sus efectos electrofisiológicos cardiacos, como la aceleración de la frecuencia cardiaca, son el resultado, sobre todo, de la activación simpática refleja secundaria a la vasodilatación periférica. Sólo el verapamilo, el diltiazem y el bepridilo (este ya no está disponible en Estados Unidos) bloquean los canales de Ca^{2+} en las células cardiacas con las dosis clínicas usadas. Estos medicamentos generalmente disminuyen la frecuencia cardiaca (véase figura 30-10A), aunque la hipotensión, si es marcada, puede causar activación simpática refleja y taquicardia. La velocidad de conducción del nódulo AV disminuye, por lo que el intervalo PR aumenta. El bloqueo del nódulo AV se produce como resultado de una conducción decreciente, así como de una mayor refractariedad del nódulo AV. Estos efectos forman la base de las acciones antiarrítmicas de los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} en las arritmias reentrantes cuyo circuito involucra el nódulo AV, como la taquicardia AV reentrante (véase figura 30-7).

Otra indicación importante para el tratamiento antiarrítmico consiste en reducir la frecuencia ventricular en el aleteo auricular o la fibrilación. El verapamilo y el diltiazem parenterales están aprobados para el control temporal de la frecuencia ventricular rápida en el aleteo auricular o fibrilación y para la conversión rápida de PSVT a ritmo sinusal (donde su uso ha sido suplantado en gran medida por la adenosina). El verapamilo o el diltiazem por vía oral pueden usarse para controlar la frecuencia ventricular en el aleteo o fibrilación auricular crónica y para la profilaxis de la repetición de PSVT. A diferencia de los bloqueadores β, no se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} reduzcan la mortalidad después del infarto de miocardio (Singh, 1990). En contraste con otros bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, el bepridilo aumenta la duración del potencial de acción en muchos tejidos y puede ejercer un efecto antiarrítmico en las aurículas y los ventrículos. Sin embargo, debido a que puede causar *torsades de pointes*, no se prescribe ampliamente y se ha descontinuado en Estados Unidos.

Verapamilo y diltiazem

El principal efecto adverso del verapamilo o del diltiazem intravenoso es la hipotensión, particularmente con la administración en bolo. Éste constituyó un problema particular cuando los medicamentos fueron utilizados por error en pacientes con taquicardia ventricular (en la cual los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} generalmente no son efectivos) diagnosticada equivocadamente como PSVT; ahora raras vez se usan para esta indicación. La hipotensión también es frecuente en pacientes que reciben otros vasodilatadores y en pacientes con disfunción ventricular izquierda subyacente, que puede ser exacerbada por los fármacos. Ocurre además bradicardia sinusal severa o bloqueo AV, especialmente en pacientes susceptibles, como aquellos que también reciben bloqueadores β. Estos efectos adversos tienden a ser menos graves con la terapia oral. El verapamilo oral puede producir estreñimiento.

El verapamilo se prescribe como un racemato. El L-verapamilo es el bloqueador de canales de Ca^{2+} más potente. Sin embargo, con terapia oral, el L-enantiómero sufre un metabolismo hepático de primer paso más extenso. Por esta razón, una concentración dada de verapamilo administrado por vía intravenosa (donde las concentraciones de los enantiómeros L y D son equivalentes) produce una mayor prolongación del intervalo PR que cuando se administra por vía oral. El diltiazem también sufre un extenso metabolismo hepático de primer paso, y ambos fármacos tienen metabolitos que ejercen acciones de bloqueo del canal de Ca^{2+}. En la práctica clínica, los efectos adversos durante el tratamiento con verapamilo o diltiazem están determinados en gran medida por la enfermedad cardiaca subyacente y la terapia concomitante; las concentraciones plasmáticas de estos agentes no se miden de forma rutinaria. Ambos medicamentos pueden aumentar la concentración sérica de digoxina, aunque la magnitud de este efecto es variable; en pacientes con fibrilación auricular puede producirse una desaceleración excesiva de la respuesta ventricular.

Bloqueo de receptores adrenérgicos β

La estimulación adrenérgica β aumenta la magnitud de la corriente de Ca^{2+} y retrasa su inactivación; aumenta la magnitud de la corriente repolarizadora de I_K; incrementa la corriente del marcapasos (lo que aumenta la frecuencia sinusal; DiFrancesco, 1993); aumenta la reserva de Ca^{2+} en el SR (aumentando así la probabilidad de liberación espontánea de Ca^{2+} y DAD), y bajo condiciones fisiopatológicas, puede aumentar las arritmias mediadas por DAD y EAD. Los aumentos de la adrenalina plasmática asociados con el estrés severo (p. ej., infarto agudo de miocardio o reanimación después de un paro cardiaco) reduce el K^+ sérico, especialmente en pacientes que reciben terapia diurética crónica. Los bloqueadores β inhiben estos efectos y pueden ser antiarrítmicos al reducir la frecuencia cardiaca, disminuir la sobrecarga intracelular de Ca^{2+} e inhibir la automaticidad mediada por la despolarización posterior. La hipocaliemia inducida por epinefrina parece estar mediada por los receptores β_2 adrenérgicos y es bloqueada por antagonistas "no cardioselectivos" como el propranolol (véase capítulo 12). En el tejido con isquemia aguda, los bloqueadores β aumentan la energía requerida para fibrilar el corazón, lo que constituye una acción antiarrítmica. Estos efectos pueden contribuir a la reducción de la mortalidad a corto y largo plazo observada en ensayos terapéuticos con bloqueadores β después del infarto de miocardio (Singh, 1990).

Al igual que con los bloqueadores y digitálicos de los canales de Ca^{2+}, los bloqueadores β aumentan el tiempo de conducción nodular de AV (aumento del intervalo PR) y prolongan la refractariedad en el nódulo AV; por tanto, son útiles para poner fin a las arritmias reentrantes que involucran el nódulo AV y en el control de la respuesta ventricular en la fibrilación o aleteo auricular. En muchos (pero no todos) los pacientes con enfermedad congénita LQTS, en todos los pacientes con el síndrome de CPVT, así como en muchos otros pacientes, las arritmias son desencadenadas por estrés físico o emocional; los bloqueadores β pueden ser útiles en estos casos (Roden y Spooner, 1999; Schwartz *et al.*, 2000). Los bloqueadores β también son eficaces para controlar las arritmias ocasionadas por los bloqueadores de los canales de Na^+; este efecto puede deberse, en parte, a la disminución de la frecuencia cardiaca, que luego disminuye el alcance del retraso de la conducción dependiente de la tasa de bloqueo del canal de Na^+. Los efectos adversos del bloqueo β incluyen fatiga, broncoespasmo, hipotensión, impotencia, depresión, agravamiento de la insuficiencia cardiaca, empeoramiento de los síntomas debidos a enfermedad vascular periférica y enmascaramiento de los síntomas de hipoglucemia en pacientes diabéticos (véase capítulo 12). En pacientes con arritmias debido al exceso de estimulación simpática (p. ej., feocromocitoma o retirada de *clonidina*), los bloqueadores β pueden dar como resultado una estimulación α-adrenérgica, sin oposición y con hipertensión severa o arritmias alfa-adrenérgicas. En dichos pacientes, las arritmias deben tratarse con bloqueadores α y β o con medicamentos como el labetalol, que combina propiedades de bloqueo α y β. La interrupción brusca de la terapia crónica con bloqueadores β puede conducir a síntomas de "rebote", que incluyen hipertensión, aumento de la angina y arritmias; por tanto, la administración de betabloqueadores se reduce durante más de 2 semanas antes de interrumpir la terapia crónica (véanse capítulos 12 y 27-29).

Bloqueadores β seleccionados

Es probable que la mayoría de los bloqueadores β compartan propiedades antiarrítmicas. Algunos, tales como el propranolol, también ejercen efectos de bloqueo del canal de Na^+ a altas concentraciones. Del mismo modo, los fármacos con actividad simpaticomimética intrínseca pueden ser menos útiles como antiarrítmicos (Singh, 1990). El acebutolol es tan efectivo como la quinidina para suprimir los latidos ectópicos ventriculares, una arritmia que muchos médicos ya no tratan. El sotalol (véase análisis en sección aparte) es más eficaz para muchas arritmias que otros bloqueadores β, probablemente debido a sus acciones de bloqueo de canales de K^+. El esmolol (refiérase a análisis posterior) es un agente selectivo β_1 que tiene una semivida de eliminación muy corta. El esmolol intravenoso es útil en situaciones clínicas en las que se desea un bloqueo adrenérgico β inmediato. Algunos betabloqueadores (p.ej., propranolol) son sustratos de CYP2D6; por tanto, la eficacia puede variar de un individuo a otro (véase capítulo 7). Actualmente, muchos clínicos prefieren el nadolol cuando se necesita el bloqueo β en las arritmias congénitas (CPVT, LQTS).

Principios del uso clínico de los fármacos antiarrítmicos

Los fármacos que modifican la electrofisiología cardiaca a menudo tienen un margen muy estrecho entre las dosis requeridas para producir un

efecto deseado y aquellas asociadas con los efectos adversos. Además, los fármacos antiarrítmicos pueden inducir nuevas arritmias con consecuencias posiblemente fatales. Los tratamientos no farmacológicos, como la estimulación cardiaca, desfibrilación eléctrica o ablación de regiones específicas, están indicados para algunas arritmias; en otros casos, no se requiere terapia, aun cuando se detecte una arritmia. Por consiguiente, los principios fundamentales de la terapéutica aquí descritos deben ser aplicados con el propósito de optimizar la terapia antiarrítmica.

1. Identificar y eliminar los factores precipitantes

Los factores que suelen precipitar las arritmias cardiacas comprenden hipoxia, alteraciones electrolíticas (en especial hipocaliemia), isquemia miocárdica, y ciertos medicamentos. Los antiarrítmicos, incluso los glucósidos cardiacos, no son los únicos fármacos que pueden precipitar las arritmias (véase tabla 30-1). Por ejemplo, la *teofilina* puede causar taquicardia auricular multifocal, que a veces se puede tratar simplemente reduciendo la dosis. Las *torsades de pointes* pueden surgir durante la terapia no sólo con antiarrítmicos que prolongan el potencial de acción sino también con otros medicamentos "no cardiovasculares" que normalmente no se clasifican como fármacos que tienen efectos sobre los canales iónicos (Roden, 2004). La incidencia puede variar de 1-3% en pacientes que reciben sotalol o dofetilida a muy rara (<1/50 000) con algunos fármacos no cardiovasculares. Se ha reportado la implicación de medicamentos con una amplia gama de indicaciones clínicas: entre ellos algunos antibióticos (incluidos antibacterianos, antiprotozoarios, antivirales y antifúngicos), antipsicóticos, antihistamínicos, antidepresivos y la metadona. El sitio web https://crediblemeds.org mantiene una lista de medicamentos (y niveles de evidencia) que se han visto implicados en este efecto adverso.

2. Establecer los objetivos del tratamiento

Algunas arritmias no deben ser tratadas: el ejemplo del CAST

Las anormalidades del ritmo cardiaco son fácilmente detectables por una variedad de métodos de registro. Sin embargo, la mera detección de una anomalía no equivale a la necesidad de terapia. Esto fue ilustrado en el CAST. La presencia de latidos ectópicos ventriculares asintomáticos es un marcador conocido del aumento del riesgo de muerte súbita debido a la VF en pacientes convalecientes de infarto de miocardio. En el CAST, los pacientes cuyos latidos ectópicos ventriculares fueron suprimidos con el potente bloqueador de canales de Na^+, encainida (retirado del mercado), fueron asignados aleatoriamente para recibir esos medicamentos o placebo. Inesperadamente, la tasa de mortalidad fue de dos a tres veces mayor entre los pacientes tratados con los medicamentos que en aquellos tratados con placebo (Echt *et al.*, 1991). Si bien no se conoce la explicación de este efecto, varias líneas de evidencia sugieren que, en presencia de estos fármacos, los episodios transitorios de isquemia miocárdica o de taquicardia sinusal pueden causar una marcada disminución de la conducción (debido a que estos fármacos tienen un $\tau_{recuparación}$ muy largo), lo que resulta en taquiarritmias ventriculares reentrantes fatales.

Una consecuencia de este ensayo clínico fundamental fue volver a enfatizar el concepto de que la terapia debe iniciarse sólo cuando se puede identificar un beneficio claro para el paciente. Cuando los síntomas son claramente atribuibles a una arritmia en curso, por lo general hay pocas dudas de que la terminación de la arritmia será beneficiosa; cuando la terapia crónica es utilizada para prevenir la recurrencia de arritmia, los riesgos pueden ser mayores (Roden, 1994). *Entre los fármacos antiarrítmicos aquí analizados, sólo los bloqueadores adrenérgicos β y, en menor medida, la amiodarona* (Connolly, 1999) *reducen de manera demostrable la mortalidad durante la terapia a largo plazo.*

Síntomas por arritmias

Algunos individuos con arritmia pueden ser asintomáticos, en cuyo caso, se hace difícil establecer cualquier beneficio del tratamiento. Es posible que algunos pacientes se presenten con presíncope, síncope o incluso paro cardiaco, que puede deberse a bradiarritmias o taquiarritmias. Otros enfermos tal vez tengan sensación de latidos cardiacos irregulares (es decir, palpitaciones) que pueden ser mínimamente sintomáticos en algunos individuos e incapacitantes en otros. Puede ser que los latidos cardiacos irregulares se deban a contracciones prematuras intermitentes o a arritmias sostenidas como la fibrilación auricular (que da lugar a una frecuencia ventricular irregular) (véase figura 30-9). Por último, los pacientes pueden presentar síntomas generados por la disminución del gasto cardiaco atribuible a arritmias. El síntoma más común es la dificultad para respirar ya sea en reposo o en el esfuerzo. Ocasionalmente, las taquicardias sostenidas o frecuentes pueden producir síntomas sin "arritmia" (como palpitaciones) pero disminuyen la función contráctil; estos pacientes pueden presentar insuficiencia cardiaca debido a "miocardiopatía inducida por taquicardia", una condición que puede controlarse mediante el tratamiento de la arritmia.

Elección entre los enfoques terapéuticos

Al elegir entre las opciones terapéuticas disponibles, es importante establecer objetivos claros de tratamiento. Por ejemplo, en pacientes con fibrilación auricular hay tres opciones disponibles: 1) reducción de la respuesta ventricular mediante agentes bloqueadores del nódulo AV tales como digitálicos, verapamilo, diltiazem o bloqueadores β (véase tabla 30-1); 2) restitución y mantenimiento del ritmo normal a través medicamentos como la flecainida o la amiodarona; o 3) decisión de no implementar la terapia antiarrítmica, sobre todo si el paciente realmente es asintomático. La mayoría de los pacientes con fibrilación auricular también se benefician de la anticoagulación para reducir la incidencia de derrame cerebral independientemente de los síntomas (Dzeshka y Lip, 2015) (véase capítulo 32).

Los factores que contribuyen a la elección de la terapia incluyen no sólo los síntomas sino también el tipo y la extensión de la cardiopatía estructural, el intervalo QT previo a la terapia medicamentosa, la coexistencia de enfermedad del sistema de conducción y la presencia de enfermedades no cardiacas (véase tabla 30-4). En el raro caso de paciente con síndrome de WPW y fibrilación auricular, la respuesta ventricular puede ser rápida en extremo y, paradójicamente, puede acelerarse con digitálicos o bloqueadores de los canales de Ca^{2+}; en estas circunstancias, se han reportado casos de muerte por tratamiento farmacológico.

Antes de iniciar la terapia debe establecerse la frecuencia y reproducibilidad de la arritmia ya que la variabilidad inherente a la ocurrencia de arritmias se puede confundir con un efecto farmacológico beneficioso o adverso. Las técnicas para esta evaluación incluyen el registro del ritmo cardiaco para periodos prolongados o la evaluación de la respuesta del corazón a latidos prematuros inducidos artificialmente. Es importante reconocer que la terapia medicamentosa puede ser efectiva sólo de forma parcial. Una marcada disminución en la duración de los paroxismos de fibrilación auricular puede ser suficiente para convertir a un paciente en asintomático, incluso si aún puede detectarse un episodio ocasional.

TABLA 30-4 Contraindicaciones de medicamentos antiarrítmicos específicas del paciente

CONDICIÓN	EXCLUIR/USAR CON PRECAUCIÓN
Cardiaco	
Insuficiencia cardiaca	Disopiramida, flecainida
Disfunción sinusal o del nódulo AV	Digoxina, verapamilo, diltiazem, bloqueadores β, amiodarona
Síndrome de Wolff-Parkinson-White (riesgo de frecuencia extremadamente rápida si se desarrolla fibrilación auricular)	Digoxina, verapamilo, diltiazem
Enfermedad de conducción infranodular	Bloqueadores de los canales de Na^+, amiodarona
Estenosis aórtica/subaórtica	Bretilio
Antecedentes de infarto de miocardio	Flecainida
Intervalo QT prolongado	Quinidina, procainamida, disopiramida, sotalol, dofetilida, ibutilida, amiodarona
Trasplante cardiaco	Adenosina
No cardiaco	
Diarrea	Quinidina
Prostatismo, glaucoma	Disopiramida
Artritis	Procainamida crónica
Enfermedad pulmonar	Amiodarona
Temblor	Mexiletina
Estreñimiento	Verapamilo
Asma, enfermedad vascular periférica, hipoglucemia	Bloqueadores β, propafenona

3. Minimización de los riesgos

Los fármacos antiarrítmicos pueden causar arritmias

Un riesgo bien reconocido de la terapia antiarrítmica es la posibilidad de provocar nuevas arritmias, con consecuencias potencialmente mortales. Los fármacos antiarrítmicos pueden provocar arritmias por diferentes mecanismos (véase tabla 30-1). Es preciso reconocer las arritmias provocadas por fármacos ya que el tratamiento posterior con fármacos antiarrítmicos a menudo agrava el problema, mientras que la retirada del agente causal es curativa. Por tanto, es fundamental establecer un diagnóstico preciso, y puede que sea necesario dirigir la terapia a los mecanismos subyacentes de las arritmias. Por ejemplo, tratar una taquicardia ventricular con verapamilo no sólo puede ser ineficaz sino que también puede causar un colapso cardiovascular catastrófico.

Vigilancia de la concentración en plasma

Algunos efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos son el resultado de una concentración excesiva del fármaco en el plasma. Medir la concentración plasmática y ajustar la dosis para mantener la concentración dentro de un rango terapéutico prescrito puede minimizar algunos efectos adversos. En muchos pacientes, las reacciones adversas graves se relacionan con interacciones que involucran fármacos antiarrítmicos (con frecuencia a concentraciones plasmáticas habituales), factores transitorios como alteraciones electrolíticas o isquemia del miocardio, y el tipo y alcance de la enfermedad cardiaca subyacente (Roden, 1994). Los factores como la generación de metabolitos activos no medidos, variabilidad en la eliminación de los enantiómeros (que pueden ejercen diferentes efectos farmacológicos), y anomalías específicas de la enfermedad o el enantiómero en la unión del fármaco a las proteínas plasmáticas pueden complicar la interpretación de las concentraciones plasmáticas de los fármacos.

Contraindicaciones específicas del paciente

Otra forma de minimizar los efectos adversos de los fármacos antiarrítmicos es evitar por completo ciertos medicamentos en algunos subconjuntos de pacientes. Por ejemplo, los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardiaca congestiva son particularmente propensos a desarrollar insuficiencia cardiaca durante la terapia con *disopiramida*. En otros casos, los efectos adversos de los medicamentos pueden ser difíciles de distinguir de las exacerbaciones de la enfermedad subyacente. La amiodarona puede causar enfermedad pulmonar intersticial; por tanto, su uso es inapropiado en pacientes con enfermedad pulmonar avanzada en quienes el desarrollo de este efecto adverso potencialmente fatal sería difícil de detectar. En la tabla 30-4 se relacionan las enfermedades específicas que constituyen contraindicaciones relativas o absolutas para medicamentos específicos.

4. Considerar la electrofisiología del corazón como un "objetivo en movimiento"

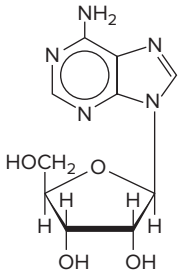
La electrofisiología cardiaca varía dinámicamente en respuesta a la influencia de factores externos tales como cambio del tono autónomo, isquemia miocárdica y dilatación del miocardio (Priori *et al.*, 1999). Por ejemplo, la isquemia miocárdica da como resultado cambios en el K^+ extracelular que hacen que el potencial de reposo sea menos negativo, inactivan los canales de Na^+, disminuyen la corriente de Na^+ y desaceleran la conducción. Además, la isquemia miocárdica genera la formación y liberación de metabolitos como la lisofosfatidilcolina, que puede alterar la función de canal iónico; la isquemia también puede activar canales que de otra manera son quiescentes, como los canales de K^+ inhibidos por ATP. Así, en respuesta a la isquemia miocárdica, un corazón normal puede mostrar cambios en el potencial de reposo, la velocidad de conducción, las concentraciones de Ca^{2+} intracelular y la repolarización, cualquiera de los cuales puede causar arritmias o alterar la respuesta a la terapia antiarrítmica.

Fármacos antiarrítmicos

En las tablas 30-3 y 30-5 se resumen importantes características electrofisiológicas y farmacocinéticas de los medicamentos aquí analizados. Los bloqueadores de los canales de Ca^{2+} y los bloqueadores β se analizan en los capítulos 12 y 27-29. Los medicamentos se presentan en orden alfabético. En las últimas décadas han cambiado los patrones de prescripción, en parte porque son menos los proveedores que comercializan medicamentos más antiguos, como quinidina o procainamida, que por tanto son cada vez más difíciles de obtener, un problema para un pequeño número de pacientes que aún pueden beneficiarse del tratamiento (Inama *et al.*, 2010; Viskin *et al.*, 2013).

Adenosina

La adenosina es un nucleósido natural que se administra como un bolo intravenoso rápido para la terminación aguda de la arritmia supraventricular reentrante (Link, 2012). Se piensa que los raros casos de taquicardia ventricular en pacientes con corazones que de otro modo serían normales están mediados por la DAD y pueden terminarse con adenosina. La adenosina también se ha usado para producir hipotensión controlada durante algunos procedimientos quirúrgicos y en el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria. El ATP intravenoso parece producir efectos similares a los de la adenosina.



ADENOSINA

Efectos farmacológicos

Los efectos de la adenosina están mediados por su interacción con los receptores de adenosina específicos acoplados a proteínas G. La adenosina activa la corriente de K^+ sensible a acetilcolina en la aurícula, el seno y los nódulos AV, lo que resulta en acortamiento de la duración del potencial de acción, hiperpolarización y torna lenta la automaticidad normal (véase figura 30-10C). La adenosina también inhibe los efectos electrofisiológicos del aumento de AMP cíclico intracelular que ocurren con la estimulación simpática. Como la adenosina reduce las corrientes de Ca^{2+}, puede ser un antiarrítmico al aumentar la refractariedad del nódulo AV e inhibir las DAD provocadas por la estimulación simpática.

La administración a seres humanos de un bolo intravenoso de adenosina vuelve transitoriamente lenta la frecuencia sinusal y la velocidad de conducción del nódulo AV, y aumenta la refractariedad de dicho nódulo. Un bolo de adenosina puede producir activación simpática transitoria al interactuar con los barorreceptores carotídeos; una infusión continua puede causar hipotensión.

Efectos adversos

Una gran ventaja del tratamiento con adenosina es que los efectos adversos son de corta duración porque el medicamento se transporta a las células y se desamina muy rápido. La asistolia transitoria (ausencia de ritmo cardiaco en absoluto) es común pero usualmente dura menos de 5 segundos y de hecho constituye el objetivo de la terapia. La mayor parte de los pacientes sienten una sensación de plenitud torácica y disnea cuando se les administran dosis terapéuticas (6-12 mg) de adenosina. En raras ocasiones, un bolo de adenosina puede precipitar la fibrilación auricular, presumiblemente por acortamiento heterogéneo de los potenciales de acción auricular, o por broncoespasmo.

Farmacocinética clínica

La adenosina se elimina tras una semivida de segundos por la captación mediada por un portador, lo que ocurre en la mayoría de las células, incluido el endotelio, seguido del metabolismo por deaminasa de adenosina. La adenosina es, probablemente, el único fármaco cuya eficacia requiere una dosis rápida en bolo, preferiblemente a través de una línea intravenosa central grande; la administración lenta da como resultado la eliminación del fármaco antes de su llegada al corazón.

Los efectos de la adenosina se potencian en los pacientes que reciben *dipiridamol*, un inhibidor de la captación de adenosina, y en pacientes con trasplantes de corazón debido a la hipersensibilidad a la denervación. Las metilxantinas (véanse tablas 14-7, 40-2 y 40-3 y figura 40-5) como teofilina y cafeína bloquean los receptores de adenosina; por tanto, se requieren dosis mayores que las habituales para producir un efecto antiarrítmico en pacientes que han consumido estos agentes en bebidas o como terapia.

Amiodarona

La *amiodarona* ejerce múltiples efectos farmacológicos, ninguno de los cuales está claramente relacionado con sus propiedades supresoras de la arritmia. La amiodarona es un análogo estructural de la hormona tiroi-

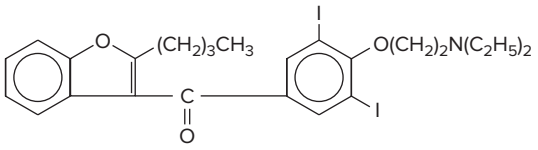
TABLA 30-5 Características farmacocinéticas y dosis de los fármacos antiarrítmicos

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDAD		ELIMINACIÓN						DOSIS USUALES[c]	
	METABOLISMO REDUCIDO DE PRIMER PASE	UNIÓN A PROTEÍNA >80%	RENAL	HEPÁTICA	OTRA	$t_{1/2}$ DE ELIMINACIÓN[a]	METABOLITO ACTIVO	CONCENTRACIÓN TERAPÉUTICA[b] EN PLASMA	DOSIS DE CARGA	DOSIS DE MANTENIMIENTO
Adenosina[d]					√	<10 s	√		6-12 mg (sólo IV) 800-1 600 mg/d × 1-3 sem (IV: 1 000 mg en 24 h)	
Amiodarona		√		√		Semana	√	0.5-2 µg/mL		100-200 mg/día IV: 0.5 mg/min
Digoxina	~80%		√			36 h		0.5-2.0 ng/mL	0.6-1 mg en 12–24 h	0.0625-0.5 mg/24 h
Diltiazem	√			√		4 h	(x)		0.25 mg/kg en 10 min (IV)	5-15 mg/h (IV); 180-360 mg/d en 3-4 dosis divididas (entrega inmediata); 120-180 mg/24 h (entrega ampliada)[e]
Disopiramida	>80%		√	√		4-10 h	(x)	2-5 µg/mL		150 mg/6 h (entrega inmediata); 300 mg (controlada)[f]
Dofetilida	>80%		√	(x)		7-10 h				0.5 mg/12 h
Dronedarona	√	>98%	√			13-19 h	√			400 mg/12 h
Esmolol					√	5-10 min			0.5 mg/kg durante 1 min (IV)	0.05-0.3 mg/kg/min por 4 min (IV)
Flecainida	>80%			√		10-18 h		0.2-1 µg/mL		50-100 mg/12 h
Ibutilida	√								1 mg (IV) durante 10 min; puede repetir una vez 10 minutos después	
Lidocaína	√	√		√		120 min	(x)	1.5-5 µg/mL	50-100 mg administrado a razón de 25-50 mg/min (IV)	1-4 mg/min (IV)
Mexiletina	>80%			√		9-15 h		0.5-2 µg/mL	400 mg	200 mg/8 h
Procainamida	>80%		√	√		3-4 h	√	4-8 µg/mL	500-600 mg (IV), dado a 20 mg/min	2-6 mg/min (IV); 250 mg cada 3 horas; 500-1000 mg cada 6 h
(*N*-acetilprocainamida)	(>80%)		(√)			(6-10 h)		(10-20 µg/mL)		

Propafenona	√			√		2-32 h	√	<1 µg/mL		150 mg/8 h (entrega inmediata); 225 mg/12 h (entrega ampliada)
Propranolol	√	√	√			4 h			1-3 mg administrados no más rápido que 1 mg/min, puede repetir después 2 min (IV)	10-30 mg cada 6-8 h (entrega inmediata)
Quinidina	>80%	−80%	(x)	√		4-10 h	√	2-5 µg/mL		648 mg (gluconato) cada 8 h
Sotalol	>80%		√			8 h		<5 µg/mL (?)		80-160 mg/12 h
Verapamilo	√	√		√		3-7 h	√		5-10 mg administrados 2 minutos o más (IV)	40-120 mg/6-8 h (entrega inmediata)

√ Indica un efecto que modifica la acción clínica del medicamento. (x): metabolito o vía de eliminación probablemente de menor importancia clínica. [a] La $t_{1/2}$ de eliminación es uno, pero no el único, determinante de la frecuencia con que debe administrarse un medicamento para mantener un efecto terapéutico y evitar la toxicidad (véase capítulo 2). Para algunos medicamentos con semivida de eliminación corta, es posible, sin embargo, la dosificación infrecuente, por ejemplo, verapamilo. Las formulaciones que permiten una liberación lenta en el tracto GI de un compuesto que se elimina rápidamente (disponible para muchos medicamentos, como procainamida, disopiramida, verapamilo, diltiazem y propranolol) también se pueden administrar esporádicamente. [b] El rango terapéutico está limitado por una concentración plasmática debajo de la cual no es probable el efecto terapéutico, y una concentración superior por encima de la cual aumenta el riesgo de efectos adversos. En individuos susceptibles pueden ocurrir muchas reacciones adversas graves a los fármacos antiarrítmicos a concentraciones "terapéuticas". Cuando sólo se cita un límite superior, el límite inferior no ha sido bien definido. La generación variable de metabolitos activos puede complicar aún más la interpretación de los datos de la concentración plasmática (véase capítulo 2). [c] La aplicación de la dosis es por vía oral a menos que se especifique lo contrario. Las dosis se presentan como rangos sugeridos en adultos de complexión promedio; las dosis menores tienen menos probabilidades de producir toxicidad. Es posible que se requieran dosis de mantenimiento más bajas en pacientes con enfermedad renal o hepática. Las dosis de carga sólo se indican cuando se desea un efecto terapéutico antes de que la terapia de mantenimiento lleve las concentraciones del fármaco a un rango terapéutico, es decir, para terapia aguda (p. ej., lidocaína, verapamilo, adenosina) o cuando la $t_{1/2}$ de eliminación es extremadamente larga (amiodarona). [d] La biodisponibilidad se reduce por absorción incompleta e indica la dosis sugerida con una formulación de liberación lenta. IV, intravenoso.

dea, y algunas de sus acciones y su toxicidad pueden ser atribuibles a la interacción con receptores nucleares de hormona tiroidea. La amiodarona es altamente lipofílica, se concentra en muchos tejidos, y su eliminación es extremadamente lenta; por consiguiente, los efectos adversos se resuelven muy lentamente. En Estados Unidos, el medicamento está indicado para la terapia oral en pacientes con taquicardia ventricular recurrente o VF resistente a otros fármacos. Además, la forma intravenosa constituye un medicamento de primera línea para el tratamiento de la taquicardia ventricular o VF causante de insuficiencia cardiaca (Dorian *et al.*, 2002). Los ensayos con amiodarona oral han mostrado un modesto efecto beneficioso sobre la mortalidad después del infarto agudo de miocardio (Amiodarona Trials Meta-Analysis Investigators, 1997). A pesar de la incertidumbre acerca de sus mecanismos de acción y el potencial de toxicidad grave, la amiodarona se usa ampliamente en el tratamiento de arritmias comunes como la fibrilación auricular (Roy *et al.*, 2000).



AMIODARONA

Efectos farmacológicos

Los estudios de los efectos agudos de la amiodarona en sistemas *in vitro* se complican por su insolubilidad en agua, por lo cual se requiere el uso de disolventes como el dimetilsulfóxido, que puede tener efectos electrofisiológicos propios. Los efectos de la amiodarona pueden estar mediados por la alteración del entorno lípido de los canales iónicos. La amiodarona bloquea los canales de Na^+ inactivados y se recupera del bloqueo relativamente rápido (constante de tiempo ≈1.6 segundos). También disminuye la corriente de Ca^{2+} y la corriente transitoria de K^+ del rectificador de salida demorado y del rectificador de entrada, y ejerce un efecto de bloqueo adrenérgico no competitivo. La amiodarona inhibe fuertemente la automaticidad anormal y, en la mayoría de los tejidos, prolonga la duración del potencial de acción. La amiodarona disminuye la velocidad de conducción mediante el bloqueo del canal de Na^+ y por un efecto poco conocido sobre el acoplamiento célula a célula que puede ser especialmente importante en el tejido enfermo. Las prolongaciones de los intervalos PR, QRS, y QT y la bradicardia sinusal son frecuentes durante la terapia crónica. La amiodarona prolonga la refractariedad en todos los tejidos cardiacos; el bloqueo del canal de Na^+, la repolarización retardada debido al bloqueo del canal de K^+, y la inhibición del acoplamiento célula a célula pueden contribuir a este efecto.

Efectos adversos

La hipotensión por vasodilatación y la depresión del rendimiento miocárdico son frecuentes con la forma intravenosa de amiodarona y pueden deberse en parte al solvente. Durante la terapia oral a largo plazo puede producirse contractilidad deprimida, pero es inusual. A pesar de la administración de altas dosis que causarían toxicidad grave si continúan por periodos largos, los efectos adversos son inusuales durante los regímenes orales de carga medicamentosa, que generalmente requieren varias semanas. Algunos pacientes desarrollan náuseas durante la fase de carga, lo que responde a la disminución de la dosis diaria.

Los efectos adversos durante la terapia a largo plazo reflejan tanto el tamaño de la dosis diaria de mantenimiento como de la dosis acumulada, lo que sugiere que la acumulación en tejido puede ser la responsable. El efecto adverso más serio durante la terapia crónica con amiodarona es la fibrosis pulmonar, que puede progresar de forma rápida y fatal. La enfermedad pulmonar subyacente, dosis de 400 mg/d o más, y los ataques pulmonares recientes como la neumonía parecen ser factores de riesgo. Las radiografías en serie del tórax o los estudios de función pulmonar pueden detectar la toxicidad precoz de la amiodarona, pero el monitoreo de las concentraciones plasmáticas no ha sido útil. Con dosis bajas, 200 mg/d o menos como se usa en la fibrilación auricular, la toxicidad pulmonar es menos frecuente (Zimetbaum, 2007). Otros efectos adversos durante la terapia a largo plazo incluyen microdepósitos en la córnea (que a menudo son asintomáticos), disfunción hepática, síntomas neuromusculares (más comúnmente neuropatía periférica o debilidad de músculos proximales), fotosensibilidad e hipo o hipertiroidismo. Los múltiples efectos de la amiodarona en la función tiroidea se discuten más adelante en el capítulo 43. El tratamiento consiste en la retirada de los medicamentos y medidas de apoyo, incluso los corticosteroides, para la toxicidad pulmonar con amenaza para la vida; la reducción de la dosis puede ser suficiente si el medicamento se considera necesario y el efecto adverso no es potencialmente mortal. A pesar de la marcada prolongación del intervalo QT y de la bradicardia típica de la terapia con amiodarona, son inusuales las *torsades de pointes* y otras taquiarritmias inducidas por fármacos.

Farmacocinética clínica

La biodisponibilidad oral de la amiodarona es de aproximadamente 30%, presumiblemente debido a la baja absorción. Esta biodisponibilidad incompleta es importante para calcular los regímenes de dosificación equivalentes cuando se hace la conversión de terapia intravenosa a oral. El medicamento se distribuye en los lípidos; se han reportado proporciones entre concentración de tejido cardiaco y plasma de más de 20:1 y entre lípidos y plasma mayores de 300:1. Después del inicio de la terapia con amiodarona, los aumentos en la refractariedad, un marcador de efecto farmacológico, requieren varias semanas para desarrollarse. La amiodarona se metaboliza en el hígado por CYP3A4 y se convierte en desetil-amiodarona, un metabolito con efectos farmacológicos similares a los del medicamento original. Cuando el tratamiento con amiodarona se retira de un paciente que ha estado recibiéndolo durante varios años, las concentraciones plasmáticas disminuyen con una semivida de semanas a meses. Los mecanismos de eliminación de la amiodarona y la desetil-amiodarona no están bien establecidos.

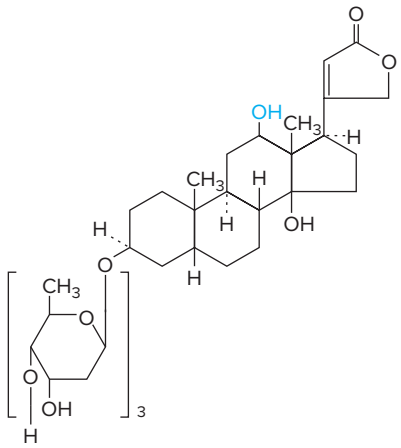
Se ha propuesto un rango de concentración terapéutica de amiodarona en plasma de 0.5-2 μg/mL. Sin embargo, la eficacia depende aparentemente tanto de la duración del tratamiento como de la concentración plasmática, y las concentraciones plasmáticas elevadas no predicen la toxicidad. Debido a la lenta acumulación de amiodarona en el tejido, generalmente se administra un régimen de carga oral de dosis alta (p. ej., 800-1 600 mg/d) durante varias semanas antes de iniciarse la terapia de mantenimiento. La dosis de mantenimiento se ajusta en función de los efectos adversos y las arritmias tratadas. Si la arritmia actual es potencialmente mortal, entonces normalmente se utilizan dosis de más de 300 mg/d a menos que se produzca toxicidad inequívoca. Por otro lado, las dosis de mantenimiento de 200 mg/d o menos se utilizan si se tolera la recurrencia de una arritmia, como en pacientes con fibrilación auricular, porque la amiodarona reduce la frecuencia ventricular durante la fibrilación auricular.

No se requieren ajustes de dosis en la disfunción hepática, renal o cardiaca. La amiodarona es un potente inhibidor del metabolismo hepático y la eliminación renal de muchos compuestos. Los mecanismos identificados hasta la fecha incluyen inhibición de CYP3A4, CYP2C9 y glucoproteína P (véanse los capítulos 5 y 6). Las dosificaciones de warfarina y otros antiarrítmicos (p. ej., flecainida, procainamida, y quinidina) o digoxina por lo general requieren reducción durante la terapia con amiodarona.

Bretilio

El *bretilio* es un compuesto cuaternario de amonio que prolonga los potenciales de acción cardiaca e interfiere en la recaptación de noradrenalina por parte de las neuronas simpáticas. En el pasado se usaba en el tratamiento de la VF para prevenir su recurrencia; actualmente el medicamento no está disponible en Estados Unidos.

Digoxina



DIGOXINA

Efectos farmacológicos

Los glucósidos digitálicos ejercen efectos inotrópicos positivos y se han usado en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca; en la actualidad, se prescriben esporádicamente (véase capítulo 29). Su acción inotrópica es el resultado del aumento de Ca^{2+} intracelular, que también forma la base de las arritmias relacionadas con la intoxicación por glucósidos cardiacos. Los glucósidos cardiacos aumentan la pendiente de la fase 4 (es decir, aumentan la tasa de automaticidad), especialmente si $[K]_o$ es baja. Estos medicamentos (p. ej., digoxina) también ejercen acciones vagotónicas prominentes, lo que resulta en la inhibición de las corrientes de Ca^{2+} en el nódulo AV y la activación de las corrientes de K^+ mediadas por acetilcolina en la aurícula. Por tanto, los principales efectos electrofisiológicos "indirectos" de los glucósidos cardiacos son hiperpolarización, acortamiento de los potenciales de acción auricular, y aumento de la refractariedad del nódulo AV. Esta última acción es la responsable de la utilidad de la digoxina en la terminación de las arritmias reentrantes que involucran al nódulo AV y en el control de la respuesta ventricular en pacientes con fibrilación auricular. Los glucósidos cardiacos pueden ser especialmente útiles en esta última situación porque muchos de esos pacientes tienen insuficiencia cardiaca, que puede ser exacerbada por otros fármacos bloqueadores del nódulo AV, como son los bloqueadores del canal de Ca^{2+} o los bloqueadores β. Sin embargo, el impulso simpático aumenta notablemente en muchos pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada, por lo que los digitálicos no son muy efectivos para disminuir su frecuencia; por otro lado, incluso una modesta disminución de la frecuencia puede mejorar la insuficiencia cardiaca.

Del mismo modo, en otras condiciones en las que el tono simpático impulsa la conducción AV rápida (p. ej., enfermedad pulmonar crónica y tirotoxicosis), la terapia con digitálicos puede ser sólo marginalmente efectiva para reducir la frecuencia. Los glucósidos cardiacos no son eficaces para el control de la frecuencia en pacientes con trasplante de corazón, a los que se les ha extirpado la inervación. El aumento de la actividad simpática y la hipoxia pueden potenciar los cambios inducidos por digitálicos en la automaticidad y las DAD, lo que aumenta el riesgo de toxicidad por digitálicos. Una complicación adicional en la tirotoxicosis es el aumento de la eliminación de digoxina.

Los principales efectos del ECG de los glucósidos cardiacos son la prolongación de la PR y una alteración inespecífica en la repolarización ventricular (manifestada por depresión del segmento ST), cuyo mecanismo subyacente no se conoce bien.

Efectos adversos

Debido al bajo índice terapéutico de los glucósidos cardiacos, su toxicidad es un problema clínico frecuente (véase capítulo 29). Las manifestaciones habituales son arritmias, náuseas, alteraciones de la función cognitiva y visión borrosa o amarilla. La concentración sérica elevada de los digitálicos, la hipoxia (p. ej., debido a una enfermedad pulmonar crónica) y las anomalías electrolíticas (como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipercalcemia) predisponen a los pacientes a las arritmias inducidas por los digitálicos. Mientras que la intoxicación por digitálicos puede causar prácticamente cualquier arritmia, ciertos tipos de arritmias son característicos. Las arritmias que debieran dar lugar a una fuerte sospecha de intoxicación por digitálicos son aquellas en las que las taquicardias relacionadas con DAD ocurren junto con el deterioro del nódulo sinusal o de la función del nódulo AV. La taquicardia auricular con bloqueo de AV es clásica, pero también puede ocurrir bigeminio ventricular (latidos sinusales que alternan con latidos de origen ventricular), taquicardia ventricular "bidireccional" (una entidad rara), taquicardias de unión AV, y varios grados de bloqueo AV. Con la intoxicación grave (p.ej., por ingestión con fines suicidas), también se observa hipercaliemia grave por envenenamiento de Na^+,K^+-ATPasa, y bradiarritmias profundas que pueden no responder a la terapia de estimulación. En pacientes con niveles elevados de digitálicos en suero, probablemente haya un aumento del riesgo de precipitación de la fibrilación ventricular por medio de la cardioversión DC; en aquellos con niveles terapéuticos en sangre, la cardioversión DC se puede utilizar de forma segura.

Las formas menores de intoxicación por glucósidos cardiacos no requieren terapia específica, a no ser la monitorización del ritmo cardiaco hasta que cesen los síntomas y signos de la toxicidad. La bradicardia sinusal y el bloqueo AV a menudo responden a la atropina intravenosa, pero el efecto es transitorio. El Mg^{2+} se ha utilizado con éxito en algunos casos de taquicardia inducida por digitálicos. Cualquier arritmia grave debe tratarse con fragmentos Fab de antidigoxina (Digibind, Digifab), que son muy efectivos para la unión de digoxina y digitoxina y en gran medida para mejorar su excreción renal (véase capítulo 29). Las concentraciones de glucósidos en suero aumentan marcadamente con el uso de anticuerpos antidigitálicos, pero éstos representan fármacos unidos (farmacológicamente inactivos). Puede requerirse estimulación cardiaca temporal para tratar la disfunción avanzada del nodo sinusal o el nódulo AV. Los digitálicos ejercen efectos vasoconstrictores arteriales directos, que pueden ser especialmente deletéreos en pacientes con aterosclerosis avanzada que reciben medicamentos por vía intravenosa; se han reportado casos de isquemia mesentérica y coronaria.

Farmacocinética clínica

La digoxina es el único glucósido digitálico utilizado en Estados Unidos. La digitoxina (varias preparaciones genéricas) también se utiliza en la terapia oral crónica fuera de Estados Unidos. Los comprimidos de digoxina norteamericana no son totalmente biodisponibles (75%). En algunos pacientes la microflora intestinal metaboliza la digoxina, lo que reduce significativamente su biodisponibilidad. En estos pacientes, se requieren dosis más altas de lo normal para alcanzar la eficacia clínica; la toxicidad es un riesgo grave si se administran antibióticos que destruyen la microflora intestinal. La inhibición de la glucoproteína P (véase análisis posterior) también participa en los casos de toxicidad. La digoxina está ligada a la proteína en 20-30%.

Los efectos antiarrítmicos de la digoxina pueden lograrse con tratamiento intravenoso u oral. Sin embargo, la distribución de la digoxina al (los) sitio(s) efector(es) es relativamente lenta; por tanto, incluso con terapia intravenosa, se produce un retraso de varias horas entre la administración del medicamento y el desarrollo de efectos antiarrítmicos medibles tales como la prolongación del intervalo PR o la disminución de la frecuencia ventricular en la fibrilación auricular. Para evitar la intoxicación, se administra una dosis de carga de aproximadamente 0.6-1 mg de digoxina en un periodo de 24 h. La medición de la concentración sérica de digoxina después de la distribución, y el ajuste de la dosis diaria (0.0625-0.5 mg) para mantener las concentraciones de 0.5-2 ng/mL son útiles durante la terapia crónica con digoxina (véase tabla 30-5). Algunos pacientes pueden requerir y tolerar concentraciones más altas, pero con mayor riesgo de efectos adversos.

La semivida de eliminación de la digoxina es de aproximadamente 36 horas, por lo que las dosis de mantenimiento se administran una vez al día. La eliminación renal de los fármacos inalterados representa alrededor de 80% de la eliminación de digoxina. Se debe reducir la dosis de digoxina (o aumentar el intervalo de dosificación) y monitorizar de cerca las concentraciones séricas en pacientes con excreción alterada debido a insuficiencia renal o en pacientes que son hipotiroideos. La digitoxina se somete principalmente a metabolismo hepático y puede ser útil en pacientes con disfunción renal fluctuante o avanzada. El metabolismo de la digitoxina se acelera con medicamentos como la fenitoína y la rifampina que son inductoras del metabolismo hepático. La semivida de eliminación de la digitoxina es aún más larga que la de la digoxina (aproximadamente 7 días); está muy unida a las proteínas, y su rango terapéutico es de 10-30 ng/mL.

La amiodarona, quinidina, verapamilo, diltiazem, ciclosporina, itraconazol, propafenona y flecainida disminuyen la eliminación de la digoxina, probablemente al inhibir la glucoproteína P, que es la vía principal de eliminación de la digoxina (Fromm *et al.*, 1999). Las nuevas concentraciones estables de digoxina se alcanzan después de cuatro a cinco semividas (es decir, aproximadamente una semana). La toxicidad de los digitálicos es tan frecuente con la quinidina y la amiodarona que se ha hecho rutina disminuir la dosis de digoxina cuando se inicia la administración de estos medicamentos. En todos los casos, deben medirse con regularidad las concentraciones de digoxina y ajustar la dosis de ser necesario. La hipocaliemia, que puede ser causada por muchos medicamentos (p. ej., diuréticos, anfotericina B, y corticosteroides), potencia las arritmias inducidas por digitálicos.

Disopiramida

La *disopiramida* ejerce efectos electrofisiológicos muy similares a los de la quinidina, pero los perfiles de los efectos adversos de ambos fármacos son diferentes. La disopiramida puede usarse para mantener el ritmo sinusal en pacientes con aleteo o fibrilación auricular y para prevenir la recurrencia de taquicardia ventricular o VF. Debido a sus efectos inotrópicos negativos, a veces se usa en el tratamiento de la cardiomiopatía hipertrófica. La disopiramida se prescribe como un racemato.

Acciones farmacológicas y efectos adversos

Las acciones electrofisiológicas *in vitro* de S-(+)-disopiramida son similares a los de la quinidina. El enantiómero R-(–) produce un bloqueo similar de los canales de Na^+, pero no prolonga los potenciales de acción cardiaca. A diferencia de la quinidina, la disopiramida racémica no antagoniza los receptores α-adrenérgicos, pero ejerce acciones anticolinérgicas prominentes que son las responsables de muchos de sus efectos adversos. Éstos comprenden precipitación del glaucoma, estreñimiento, boca seca y retención urinaria; este último efecto es más común en hom-

bres con prostatismo pero también puede ocurrir en mujeres. La disopiramida puede causar *torsades de pointes* y también suele deprimir la contractilidad y precipitar la insuficiencia cardiaca. En pacientes con cardiomiopatía hipertrófica, esta contractilidad de la depresión puede explotarse de forma ventajosa en la terapia para disminuir la obstrucción dinámica del tracto de salida (Sherrid y Arabadjian, 2012).

Farmacocinética clínica

La disopiramida se absorbe bien. La unión a proteínas plasmáticas es dependiente de la concentración, por lo que un ligero aumento en la concentración total puede representar un incremento desproporcionadamente mayor en la libre concentración del fármaco. La disopiramida es eliminada tanto por el metabolismo hepático (metabolito activo débil) como por la excreción renal de fármaco inalterado. Se debe reducir la dosis en pacientes con disfunción renal. En pacientes que reciben medicamentos que inducen el metabolismo hepático, como la fenitoína, pudieran necesitarse dosis más altas de lo habitual.

Dofetilida

La dofetilida prolonga los potenciales de acción y el intervalo QT mediante un fuerte bloqueo del canal I_{Kr}. También puede haber contribución al aumento de la corriente de Na^+ tardía, probablemente debido a la inhibición de la fosfoinositida 3-cinasa (Yang *et al.*, 2014), el medicamento prácticamente no tiene efectos farmacológicos extracardiacos. La dofetilida es efectiva para mantener el ritmo sinusal en pacientes con fibrilación auricular. En los estudios DIAMOND (Torp-Pedersen *et al.*, 1999), la dofetilida no afectó la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca avanzada o en aquellos convalecientes de infarto agudo de miocardio. En la actualidad, la dofetilida está disponible a través de un restringido sistema de distribución que incluye sólo a médicos, hospitales y otras instituciones que han recibido programas educativos especiales que cubren la dosificación adecuada y el inicio de tratamiento en el hospital.

Efectos adversos

La *torsades de pointes* se produjo en 1-3% de los pacientes incluidos en ensayos clínicos donde se aplicaron criterios estrictos de exclusión (p. ej., hipocaliemia) y se utilizó la monitorización continua mediante ECG para detectar cualquier prolongación marcada del intervalo QT en el hospital. Otros efectos adversos no fueron más comunes que con el placebo durante los ensayos clínicos previos a la comercialización.

Farmacocinética clínica

La mayor parte de una dosis de dofetilida se excreta intacta por los riñones. En pacientes con insuficiencia renal leve a moderada, debe disminuirse de la dosis con base en la depuración de creatinina para minimizar el riesgo de ocurrencia de *torsades de pointes*. El medicamento no debe usarse en pacientes con insuficiencia renal avanzada o con inhibidores del transporte de catión renal. La dofetilida también se somete a metabolismo hepático menor.

Dronedarona

La dronedarona es un derivado de benzofurano no yodado de amiodarona que está aprobado por la FDA para el tratamiento de la fibrilación y el aleteo auriculares. En ensayos aleatorios controlados con placebo, demostró su eficacia en el mantenimiento del ritmo sinusal y la reducción de la tasa de respuesta ventricular durante episodios de fibrilación auricular (Patel *et al.*, 2009). Comparado con la amiodarona, el tratamiento con dronedarona se asocia con un número significativamente menor de eventos adversos, pero también es mucho menos efectivo para mantener el ritmo sinusal. La dronedarona disminuyó el número de ingresos hospitalarios en comparación con el placebo en pacientes con antecedentes de fibrilación auricular (Hohnloser *et al.*, 2009). Sin embargo, en otros estudios el fármaco aumentó la mortalidad en los pacientes con fibrilación auricular permanente (Connolly *et al.*, 2011) y en aquellos con insuficiencia cardiaca severa (Kober *et al.*, 2008).

Efectos farmacológicos

Al igual que la amiodarona, la dronedarona es un bloqueador de múltiples corrientes iónicas, incluyendo la corriente de K^+ de activación rápida (I_{Kr}) del rectificador retardado, la corriente de K^+ de activación lenta del rectificador retardado (I_K), la corriente de K^+ del rectificador de entrada (I_{K1}), la corriente de K^+ activada por acetilcolina, la corriente máxima de Na^+, y la corriente de Ca^{2+} de tipo L. Sus efectos antiadrenérgicos son más fuertes que los de la amiodarona.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Las reacciones adversas más comunes son diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos y astenia. La dronedarona causa una prolongación, dependiente de la dosis, del intervalo QTc, pero la presencia de *torsades de pointes* es rara. La dronedarona se metaboliza por CYP3A y es un inhibidor moderado de CYP3A, CYP2D6, y glucoproteína P. Los inhibidores potentes del CYP3A4 como el ketoconazol pueden aumentar la exposición a dronedarona hasta 25 veces. Por consiguiente, no se debe administrar dronedarona junto con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., antifúngicos, antibióticos macrólidos). La coadministración con otros fármacos metabolizados por CYP2D6 (p. ej., metoprolol) o glucoproteína P (p. ej., digoxina) puede provocar un aumento de las concentraciones del fármaco. La dronedarona puede causar lesión hepática grave; la FDA recomienda la monitorización de las enzimas hepáticas.

Esmolol

El esmolol es un agente selectivo β_1 metabolizado por esterasas de eritrocitos y, por tanto, tiene una semivida de eliminación muy corta (9 min). El esmolol intravenoso es útil en situaciones clínicas en las que se desea un bloqueo adrenérgico β inmediato (p. ej., para control de la frecuencia de la fibrilación auricular de conducción rápida). Como el esmolol se elimina muy rápido, los efectos adversos debido al bloqueo adrenérgico β (si ocurre) se disipan rápidamente cuando se interrumpe la administración del medicamento. Aunque el metanol es un metabolito del esmolol, la intoxicación por metanol no ha constituido un problema clínico. La farmacología del esmolol se describe más detalladamente en el capítulo 12.

Flecainida

Se cree que los efectos de la terapia con flecainida son atribuibles al muy largo $\tau_{recuperación}$ del bloqueo del canal de Na^+ del medicamento. La supresión de DAD desencadenada por la liberación de Ca^{2+} RyR2 también puede contribuir a los efectos antiarrítmicos de la flecainida. En el CAST, la flecainida aumentó la mortalidad en los pacientes convalecientes de infarto de miocardio (Echt *et al.*, 1991). Sin embargo, sigue estando aprobada para el tratamiento de ciertas arritmias en pacientes con ausencia de enfermedad cardiaca estructural (Henthorn *et al.*, 1991); esto comprende el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con arritmias supraventriculares, incluida la fibrilación auricular, así como arritmias ventriculares potencialmente mortales, como la taquicardia ventricular sostenida. Las series de casos clínicos sugirieron la eficacia a largo plazo de la flecainida en dos síndromes de arritmias ventriculares congénitas: LQTS tipo 3 debido a mutaciones que causan corrientes tardías de Na^+ y CPVT debido a mutaciones que causan canales "permeables" de liberación de RyR2 SR Ca^{2+}. Respaldada por datos de un reciente ensayo clínico aleatorio (Kannankeril *et al.* 2017), la flecainida se ha convertido en el fármaco de elección para la prevención de arritmias en pacientes con TVPC no controlados por bloqueadores β.

Efectos farmacológicos

La flecainida bloquea la corriente del Na^+ y la corriente del K^+ rectificadora tardía (I_{Kr}) *in vitro* a concentraciones similares, 1-2 μM. También bloquea las corrientes de Ca^{2+} *in vitro*. La duración del potencial de acción se acorta en las células de Purkinje, probablemente debido al bloqueo de los canales de Na^+ de apertura tardía, pero se prolonga en las células ventriculares, probablemente como resultado del bloqueo de la corriente rectificadora tardía. La flecainida no causa EAD *in vitro*, pero se ha asociado con casos raros de *torsades de pointes*. En el tejido auricular, la flecainida prolonga de manera desproporcionada los potenciales de acción a ritmo acelerado, un efecto antiarrítmico del fármaco especialmente deseable; este efecto contrasta con el de la quinidina, que prolonga los potenciales de acción auricular hasta cierto punto a ritmos más lentos. La flecainida prolonga la duración de los intervalos PR, QRS y QT incluso a frecuencias cardiacas normales. También es un bloqueador de canal abierto de los canales de liberación de RyR2 Ca^{2+} y previene la liberación arritmogénica de Ca^{2+} del SR y por consiguiente de las DAD en miocitos aislados (Hilliard *et al.*, 2010). El bloqueo de los canales RyR2 con flecainida se dirige directamente al defecto molecular subyacente en pacientes con mutaciones en el gen RyR2 y en el gen de la calsecuestrina cardiaca, lo cual explica por qué la flecainida suprime las arritmias ventriculares en pacientes con CPVT refractaria al tratamiento con bloqueadores β (Watanabe *et al.*, 2009; Kannankeril *et al.*, 2017).

Efectos adversos

La flecainida produce pocas dolencias subjetivas en la mayoría de los pacientes; la reacción adversa no cardiaca más común es la visión borrosa relacionada con la dosis. Puede exacerbar la insuficiencia cardiaca congestiva en pacientes con depresión del rendimiento del ventrículo izquierdo. Los efectos adversos más graves son provocación o exacerbación de arritmias potencialmente letales. Incluyen aceleración de la frecuencia ventricular en pacientes con aleteo auricular, mayor frecuencia de episodios de taquicardia ventricular reentrante, y mayor mortalidad en pacientes convalecientes de infarto de miocardio. Como se analizó anteriormente,

es probable que todos estos efectos puedan atribuirse al bloqueo de los canales de Na^+. La flecainida también causa bloqueo cardiaco en pacientes con enfermedad del sistema de conducción.

Farmacocinética clínica

La flecainida es bien absorbida. La $t_{1/2}$ de eliminación es más corta con la acidificación urinaria (10 h) que con la alcalinización urinaria (17 h), pero es suficientemente larga para permitir la dosificación dos veces al día (véase tabla 30-5). La eliminación ocurre tanto por excreción renal del fármaco intacto como por metabolismo hepático a metabolitos inactivos. Este último está mediado por la enzima CYP2D6 que es distribuida de manera polimorfa. No obstante, incluso en pacientes que no presentan esta vía debido a polimorfismo genético o inhibición por otros medicamentos (p. ej., quinidina o fluoxetina), la excreción renal suele ser suficiente para evitar la acumulación de fármaco. En los raros casos de pacientes con disfunción renal y ausencia de CYP2D6 activo, la flecainida puede acumularse y alcanzar concentraciones plasmáticas tóxicas. La flecainida es un racemato, pero no hay diferencias en los efectos electrofisiológicos o en la cinética de disposición de sus enantiómeros. Algunos reportes sugieren que se eviten las concentraciones plasmáticas de flecainida superiores a 1 μg/mL para minimizar el riesgo de toxicidad; sin embargo, en pacientes susceptibles, los efectos electrofisiológicos adversos de la terapia con flecainida pueden ocurrir con concentraciones plasmáticas terapéuticas.

Ibutilida

La ibutilida es un bloqueador I_{Kr} que en algunos sistemas también activa una corriente de entrada de Na^+ (Murray, 1998). El efecto de prolongación del potencial de acción del fármaco puede surgir de cualquiera de los mecanismos. La ibutilida se administra como una infusión rápida (1 mg durante 10 min) para convertir la fibrilación o aleteo auricular en ritmo sinusal de forma inmediata. La tasa de eficacia del medicamento es mayor en pacientes con aleteo auricular (50-70%) que en aquellos con fibrilación auricular (30-50%). En la fibrilación auricular, la tasa de conversión es menor en aquellos en quienes la arritmia ha estado presente durante semanas o meses en comparación con aquellos que la han tenido sólo por días. El principal efecto de la ibutilida es *torsades de pointes*, que ocurre hasta en 6% de los pacientes y requiere cardioversión inmediata hasta en la tercera parte de ellos. El fármaco experimenta un metabolismo de primer paso extenso, por lo que no se usa por vía oral. Es eliminado por el metabolismo hepático y tiene una $t_{1/2}$ de 2-12 h (promedio 6 h).

Lidocaína

La lidocaína es un anestésico local que también es útil en el tratamiento agudo por vía intravenosa de las arritmias ventriculares. Al administrarse lidocaína a todos los pacientes con sospecha de infarto de miocardio, se redujo la incidencia de VF. Sin embargo, la supervivencia al alta hospitalaria tendió a disminuir, quizás debido a un bloqueo cardiaco exacerbado por la lidocaína o a fallo cardiaco congestivo. Por tanto, este fármaco ya no suele administrarse a todos pacientes en unidades de cuidados coronarios.

Efectos farmacológicos

La lidocaína bloquea los canales cardiacos de Na^+ tanto abiertos como inactivados. Los estudios *in vitro* sugieren que el bloqueo inducido por lidocaína refleja una mayor probabilidad de que la proteína del canal de Na^+ asuma una conformación no conductora en presencia de fármaco (Balser *et al.*, 1996). La recuperación del bloqueo es rápida, por lo que la lidocaína ejerce mayores efectos en los tejidos despolarizados (p. ej., isquémico) o impulsados rápidamente. La lidocaína no es útil en las arritmias auriculares, posiblemente porque los potenciales de acción auricular son tan cortos que el canal de Na^+ está en el estado inactivado sólo brevemente en comparación con los tiempos diastólicos (recuperación), que son relativamente largos. En algunos estudios, la lidocaína aumentó la corriente a través de los canales rectificadores de entrada, pero se desconoce el significado clínico de este efecto. La lidocaína puede hiperpolarizar las fibras de Purkinje despolarizadas por $[K]_o$ baja o por dilatación; el aumento de la velocidad de conducción resultante puede ser antiarrítmico en la reentrada.

La lidocaína disminuye la automaticidad al reducir la pendiente de la fase 4 y alterar el umbral de excitabilidad. Generalmente, la duración del potencial de acción no se ve afectada, o se acorta; tal acortamiento se debe al bloqueo de los pocos canales de Na^+ que se inactivan tardíamente durante el potencial de acción cardiaco. La lidocaína no suele ejercer un efecto significativo sobre la duración de la PR o del QRS; el QT permanece intacto o se acorta ligeramente. El fármaco ejerce poco efecto en la función hemodinámica, aunque se han reportado casos poco frecuentes de exacerbación de la insuficiencia cardiaca asociada a lidocaína, especialmente en pacientes con muy mala función ventricular izquierda. Para más información sobre la lidocaína, véase el capítulo 22 sobre anestésicos locales.

Efectos adversos

Cuando se administra con rapidez una dosis grande de lidocaína intravenosa, pueden ocurrir convulsiones. Cuando las concentraciones plasmáticas del medicamento aumentan lentamente por encima del rango terapéutico, como puede ocurrir durante la terapia de mantenimiento, se observa con mayor frecuencia la ocurrencia de temblor, disartria y niveles de conciencia alterados. El nistagmo es un signo precoz de toxicidad por lidocaína.

Farmacocinética clínica

La lidocaína se absorbe bien, pero se somete a metabolismo hepático de primer paso, extenso aunque variable; por tanto, el uso oral del fármaco es inapropiado. En teoría, las concentraciones plasmáticas terapéuticas de lidocaína pueden mantenerse mediante administración intramuscular intermitente, pero se prefiere la vía intravenosa (véase tabla 30-5). Los metabolitos de lidocaína, GX y GX monoetil, son menos potentes como bloqueadores de los canales de Na^+ que el fármaco original. El GX y la lidocaína parecen competir por el acceso al canal de Na^+, lo que sugiere que la eficacia de la lidocaína puede reducirse con infusiones durante las cuales se acumula GX. Con infusiones que duran más de 24 h, la eliminación de lidocaína cae, efecto este que puede resultar de la competencia entre el fármaco original y los metabolitos por acceder a las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos.

Las concentraciones plasmáticas de lidocaína disminuyen biexponencialmente después de una sola dosis intravenosa, lo que indica que es necesario un modelo multicompartimental para analizar la disposición de la lidocaína. El descenso inicial de lidocaína plasmática después de la administración intravenosa ocurre rápidamente, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 8 minutos, y representa la distribución desde el compartimento central a los tejidos periféricos. La $t_{1/2}$ de la eliminación terminal de aproximadamente 2 h representa la eliminación del fármaco por metabolismo hepático. La eficacia de la lidocaína depende del mantenimiento de las concentraciones plasmáticas terapéuticas en el compartimento central. Por tanto, la administración de una sola dosis de lidocaína en bolo puede dar lugar a la supresión transitoria de la arritmia que se disipa rápidamente a medida que el medicamento se distribuye y disminuyen las concentraciones en el compartimento central. Para evitar esta pérdida de eficacia relacionada con la distribución, se usa un régimen de carga de 3-4 mg/kg durante 20-30 min (p. ej., 100 mg al inicio, seguido de 50 mg cada 8 min para tres dosis). Posteriormente, se pueden mantener concentraciones estables en plasma con una infusión de 1-4 mg/min, lo que reemplaza el fármaco eliminado por metabolismo hepático. El tiempo requerido para alcanzar concentraciones estables de lidocaína es de aproximadamente 8-10 h. Si la tasa de administración de mantenimiento es demasiado baja, las arritmias pueden reaparecer horas después de la institución de la terapia aparentemente exitosa. Por otro lado, si la tasa es demasiado alta, se puede producir toxicidad. En cualquier caso, la medición rutinaria de la concentración de lidocaína en plasma al momento de producirse el estado estacionario esperado resulta útil para ajustar la tasa de la administración de mantenimiento.

En la insuficiencia cardiaca, el volumen central de distribución disminuye, por lo que debe reducirse la dosis de carga total. Como la eliminación de la lidocaína también disminuye, se debe reducir la tasa de la administración de mantenimiento. La depuración de lidocaína también se reduce en la enfermedad hepática, en el transcurso del tratamiento con *cimetidina* o bloqueadores β, y durante la administración de infusiones prolongadas. Para minimizar la toxicidad en estas situaciones es necesario medir con frecuencia la concentración de lidocaína en plasma y ajustar las dosis para asegurar que las concentraciones plasmáticas permanezcan dentro del rango terapéutico (1.5-5 μg/mL). La lidocaína está unida al reactivo de fase aguda α_1 glucoproteína ácida. Las enfermedades como el infarto agudo de miocardio están asociadas con aumentos en la α_1 glucoproteína ácida y la proteína vinculante y, por tanto, un incremento en la proporción de fármacos libres. Estos hallazgos pueden explicar por qué algunos pacientes requieren y toleran concentraciones plasmáticas totales de lidocaína superiores a lo normal para mantener la eficacia antiarrítmica.

Magnesio

Se ha reportado que la administración intravenosa de 1-2 g de $MgSO_4$ es efectiva para prevenir los episodios recurrentes de *torsades de pointes*, incluso si la concentración sérica de Mg^{2+} es normal (Brugada, 2000). Sin embargo, no se han realizado estudios controlados de este efecto. Se des-

conoce el mecanismo de acción ya que el intervalo QT no se acorta; es posible que haya un efecto sobre la corriente de entrada, quizás una corriente de Ca^{2+}, responsable del trazo ascendente desencadenada que surge de la EAD (flecha negra, véase figura 30-6B). El Mg^{2+} intravenoso también se ha utilizado con éxito en arritmias relacionadas con la intoxicación por digitálicos.

Los grandes ensayos controlados con placebo de Mg^{2+} intravenoso para mejorar el resultado en el infarto agudo de miocardio han arrojado resultados contradictorios (ISIS-4 Collaborative Group, 1995; Woods y Fletcher, 1994). Si bien los suplementos orales de Mg^{2+} pueden ser útiles para prevenir la hipomagnesemia, no hay evidencias de que la ingestión crónica de Mg^{2+} ejerza una acción antiarrítmica directa.

Mexiletina

La *mexiletin*a es un análogo de la lidocaína que se ha modificado para reducir el metabolismo hepático de primer pase y permitir la terapia oral prolongada. Sus acciones electrofisiológicas son similares a las de la lidocaína. El temblor y las náuseas, los principales efectos adversos relacionados con la dosis, se pueden minimizar tomando los fármacos con alimentos.

La mexiletina sufre metabolismo hepático, que es inducible por fármacos como la fenitoína. Está aprobada para el tratamiento de arritmias ventriculares; sus combinaciones con quinidina o sotalol pueden aumentar la eficacia y reducir los efectos adversos. Los estudios *in vitro* y las series de casos clínicos han sugerido que la mexiletina (o flecainida; véase análisis anterior) desempeña un papel en la corrección de la aberrante corriente tardía de Na^+ de entrada en LQTS congénito de tipo 3 (Napolitano *et al.*, 2006).

Procainamida

La procainamida es un análogo del anestésico local procaína (véase figura 22-1). Ejerce efectos electrofisiológicos similares a los de la quinidina pero carece de la actividad bloqueadora vagolítica y adrenérgica de la quinidina. La procainamida se tolera mejor que la quinidina cuando se administra por vía intravenosa. Las infusiones intravenosas de carga y mantenimiento se utilizan en la terapia aguda de muchas arritmias supraventriculares y ventriculares. Sin embargo, el tratamiento oral a largo plazo no se tolera mucho y, a menudo, se interrumpe debido a los efectos adversos.

Efectos farmacológicos

La procainamida es un bloqueador de canales abiertos de Na^+ con un $\tau_{recuperación}$ del bloqueo intermedio. También prolonga los potenciales de acción cardiaca en la mayoría de los tejidos, probablemente al bloquear la(s) corriente(s) de salida de K^+. La procainamida disminuye la automaticidad, aumenta los periodos refractarios y hace lenta la conducción. El metabolito principal, *N*-acetilprocainamida, no tiene la actividad bloqueadora del canal de Na^+ del fármaco original, pero es equipotente para prolongar los potenciales de acción. Como las concentraciones plasmáticas de *N*-acetilprocainamida a menudo exceden las de la procainamida, la mayor refractariedad y prolongación de QT durante la terapia crónica con procainamida puede atribuirse, en parte, al metabolito. Sin embargo, es el medicamento original el que disminuye la conducción y produce prolongación del intervalo QRS. Aunque puede ocurrir hipotensión a altas concentraciones plasmáticas, este efecto generalmente es atribuible al bloqueo ganglionar en lugar de cualquier efecto inotrópico negativo, que es mínimo.

Efectos adversos

La hipotensión y la disminución marcada de la conducción son los principales efectos adversos de las altas concentraciones (>10 μg/L) de procainamida, en especial durante su uso intravenoso. La náusea relacionada con la dosis es frecuente durante la terapia oral y puede atribuirse, en parte, a las altas concentraciones plasmáticas de *N*-acetilprocainamida. Pueden ocurrir *torsades de pointes*, particularmente cuando las concentraciones plasmáticas de *N*-acetilprocainamida aumentan a más de 30 μg/mL. La procainamida produce aplasia de médula ósea potencialmente mortal en 0.2% de los pacientes; no se conoce el mecanismo, pero no se sospecha la presencia de altas concentraciones del fármaco en el plasma.

Durante la terapia a largo plazo, la mayoría de los pacientes desarrolla evidencia bioquímica del síndrome de lupus inducido por fármacos, como la circulación de anticuerpos antinucleares. No es necesario interrumpir la terapia simplemente por la presencia de anticuerpos antinucleares. Sin embargo, 25-50% de los pacientes finalmente desarrollan síntomas del síndrome de lupus; los síntomas comunes precoces son sarpullido y artralgias de articulaciones pequeñas. Es posible la aparición de otros síntomas de lupus, incluida la pericarditis con taponamiento, aunque la afectación renal es inusual. Los síntomas parecidos al lupus se resuelven al cesar la terapia o durante el tratamiento con *N*-acetilprocainamida (véase el análisis que sigue).

Farmacocinética clínica

La procainamida se elimina con rapidez ($t_{1/2}$ ~3-4 h) por excreción renal del fármaco inalterado y metabolismo hepático. La vía principal para el metabolismo hepático es la conjugación de *N*-acetiltransferasa, cuya actividad se determina genéticamente, para formar *N*-acetilprocainamida. Esta última se elimina por excreción renal ($t_{1/2}$ ~6-10 h) y no se reconvierte de forma significativa en procainamida. Debido a la tasa de eliminación relativamente rápida tanto del fármaco original como de su principal metabolito, la procainamida oral suele administrarse como una formulación de liberación lenta. En pacientes con insuficiencia renal, la procainamida o la *N*-acetilprocainamida pueden acumularse a concentraciones plasmáticas potencialmente tóxicas. En esta situación, es necesario reducir las dosis de procainamida y la frecuencia de administración y vigilar las concentraciones plasmáticas de ambos compuestos. Debido a que el fármaco original y el metabolito ejercen efectos farmacológicos diferentes, la práctica anterior de usar la suma de sus concentraciones para guiar la terapia es inapropiada.

En individuos que son "acetiladores lentos", el síndrome de lupus inducido por procainamida se desarrolla más a menudo y más temprano durante el tratamiento que entre los acetiladores rápidos. Además, los síntomas de lupus inducido por procainamida se resuelven durante el tratamiento con *N*-acetilprocainamida. Ambos hallazgos apoyan los resultados de los estudios *in vitro* que sugieren que la exposición crónica al fármaco original (o un metabolito oxidativo) es lo que da como resultado el síndrome de lupus; estas observaciones también proporcionaron una justificación para el desarrollo futuro de la *N*-acetilprocainamida y sus análogos como agentes antiarrítmicos (Roden, 1993).

Propafenona

La *propafenona* es un bloqueador de canales de Na^+ con una constante de tiempo relativamente lenta para la recuperación del bloqueo (Funck-Brentano *et al.*, 1990). Algunos datos sugieren que, al igual que la flecainida, la propafenona también bloquea los canales de K^+. Su principal efecto electrofisiológico consiste en disminuir la conducción en los tejidos de respuesta rápida. El medicamento se prescribe como un racemato; mientras que los enantiómeros no difieren en sus propiedades bloqueadoras de canales de Na^+, la propafenona S-(+) es un antagonista adrenérgico β del receptor *in vitro* y en algunos pacientes la propafenona prolonga las duraciones de PR y QRS. Se usa terapia crónica con propafenona oral para mantener el ritmo sinusal en pacientes con taquicardias supraventriculares, incluida la fibrilación auricular. Al igual que otros bloqueadores de canales de Na^+, también puede utilizarse en arritmias ventriculares, pero con una eficacia modesta. La propafenona R-(–) bloquea los canales de RyR2 y puede ser una alternativa a la flecainida en CPVT (Hwang *et al.*, 2011).

Efectos adversos

Los efectos adversos durante la terapia con propafenona incluyen la aceleración de la respuesta ventricular en pacientes con aleteo auricular, aumento de la frecuencia o gravedad de los episodios de taquicardia ventricular reentrante, exacerbación de la insuficiencia cardiaca y los efectos adversos del bloqueo adrenérgico β, tales como bradicardia sinusal y broncoespasmo (véanse análisis previo y capítulo 12).

Farmacocinética clínica

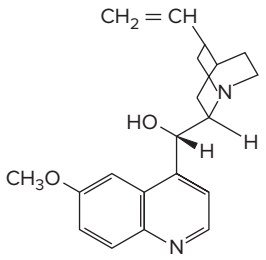
La propafenona se absorbe bien y se elimina principalmente por metabolismo hepático mediado CYP2D6 (véase capítulo 6). En la mayoría de los sujetos ("metabolizadores extensos"), la propafenona se somete a un amplio metabolismo hepático de primer paso para convertirse en 5-hidroxipropafenona, un metabolito equipotente a la propafenona como bloqueador de los canales de Na^+ pero mucho menos potente como antagonista adrenérgico β del receptor. Un segundo metabolito, *N*-desalquilpropafenona, está formado por metabolismo no mediado por CYP2D6 y es un bloqueador menos potente de canales de Na^+ y receptores adrenérgicos β. El metabolismo de la propafenona mediado por CYP2D6 es saturable, por lo que pequeños incrementos en la dosis pueden aumentar desproporcionadamente la concentración plasmática de la propafenona. En sujetos "metabolizadores pobres" en quienes la actividad de CYP2D6 es baja o está ausente, el metabolismo hepático de primer paso es mucho menor que en los metabolizadores extensos, y las concentraciones plasmáticas de propafenona son mucho más altas después de una dosis igual. La incidencia de efectos adversos durante la terapia con propafenona es significativamente mayor en los metabolizadores lentos.

La actividad de CYP2D6 puede inhibirse de forma marcada por numerosos fármacos, incluidas la quinidina y la fluoxetina. En sujetos metabo-

lizadores extensos que reciben tales fármacos o en sujetos metabolizadores lentos, las concentraciones plasmáticas de propafenona mayores de 1 μg/mL están asociadas con los efectos clínicos de bloqueo del receptor adrenérgico β, tales como la reducción de la frecuencia cardiaca del ejercicio. Se recomienda que la dosificación en pacientes con enfermedad hepática moderada a severa sea reducida a aproximadamente 20-30% de la dosis habitual, con una monitorización cuidadosa. Se desconoce si las dosis de propafenona deban reducirse en pacientes con enfermedad renal. Una presentación que se libera lentamente permite la dosificación dos veces al día.

Quinidina

Ya en el siglo XVIII, la corteza de la planta cinchona se utilizaba para tratar "palpitaciones rebeldes" (Levy y Azoulay, 1994). Estudios realizados a principios del siglo XX identificaron a la quinidina, un diastereómero del antipalúdico quinina, como la más potente de las sustancias antiarrítmicas extraídas de la planta cinchona, y en la década de 1920, la quinidina se utilizó como agente antiarrítmico. La quinidina se usa para mantener el ritmo sinusal en los pacientes con aleteo o fibrilación auricular y para prevenir la recurrencia de taquicardia ventricular o VF (Grace y Camm, 1998). La quinidina puede ser especialmente útil para prevenir la VF recurrente en arritmias congénitas inusuales como el síndrome de Brugada o el síndrome de QT corto (Inama *et al.*, 2010; Viskin *et al.*, 2013).



QUINIDINA

Efectos farmacológicos

La quinidina bloquea la corriente de Na^+ y múltiples corrientes cardiacas de K^+. Es un bloqueador de estado abierto de canales de Na^+, con un $\tau_{recuperación}$ de rango intermedio (~3 seg); como consecuencia, la duración del QRS aumenta modestamente, por lo general en 10-20%, a dosis terapéuticas. En concentraciones terapéuticas, la quinidina suele prolongar el intervalo QT hasta 25%, pero el efecto es muy variable. En concentraciones tan bajas como 1 μM, la quinidina bloquea la corriente Na^+ y el componente rápido del rectificador retardado (I_{Kr}); las concentraciones más altas bloquean el componente lento del rectificador retardado, rectificador de entrada, corriente transitoria de salida y corriente de Ca^{2+} tipo L.

Las propiedades bloqueadoras de canales de Na^+ de la quinidina aumentan el umbral de excitabilidad y disminuyen la automaticidad. Como consecuencia de sus acciones de bloqueo del canal K^+, la quinidina prolonga los potenciales de acción en la mayoría de las células cardiacas, de forma más prominentemente a ritmos cardiacos lentos. En algunas células, como las del miocardio medio y las de Purkinje, la quinidina provoca consistentemente EAD a frecuencias cardiacas lentas, en particular cuando $[K]_o$ es baja (Priori *et al.*, 1999). La quinidina prolonga la refractariedad en la mayoría de los tejidos, probablemente como resultado tanto de la prolongación de la duración del potencial de acción como del bloqueo del canal de Na^+.

En animales y seres humanos intactos, la quinidina también produce bloqueo de receptores α-adrenérgicos e inhibición vagal. Por tanto, el uso intravenoso de quinidina se asocia con hipotensión y taquicardia sinusal marcadas. Los efectos vagolíticos de la quinidina tienden a inhibir su acción depresiva directa sobre la conducción del nódulo AV, por lo que el efecto del fármaco en el intervalo PR es variable. Además, la acción vagolítica de la quinidina puede dar lugar a un aumento en la transmisión del nodo AV de taquicardias auriculares, como el aleteo auricular (véase tabla 30-1).

Efectos adversos

No cardiacos. La diarrea es el efecto adverso más común durante la terapia con quinidina, y ocurre en 30-50% de los pacientes; se desconoce el mecanismo. La diarrea generalmente ocurre dentro de los primeros días de la terapia con quinidina pero puede tener lugar más tarde. La hipocaliemia inducida por diarrea puede potenciar *torsades de pointes* debido a quinidina.

En el transcurso del tratamiento con quinidina pueden ocurrir numerosas reacciones inmunológicas. La más común es la trombocitopenia, que puede ser grave pero que se resuelve rápidamente con la interrupción del medicamento. Muy raras veces hay hepatitis, depresión de la médula ósea y síndrome de lupus. Ninguno de estos efectos se relaciona con concentraciones elevadas de quinidina en plasma. La quinidina también puede producir un síndrome que incluye cefalea y tinnitus. En contraste con otras respuestas adversas a la terapia con quinidina, el cinconismo generalmente se relaciona con concentraciones plasmáticas elevadas de la quinidina y puede ser manejado con la reducción de la dosis.

Cardiacos. El 2-8% de los pacientes que reciben terapia con quinidina desarrolla prolongación marcada del intervalo QT y *torsades de pointes*. A diferencia de los efectos del sotalol, *N*-acetilprocainamida y muchos otros fármacos, las *torsades de pointes* asociados a quinidina generalmente se producen con concentraciones plasmáticas terapéuticas o incluso subterapéuticas. No se conocen los motivos de la susceptibilidad individual a este efecto adverso.

A altas concentraciones plasmáticas de quinidina, puede ocurrir bloqueo marcado del Na^+, con taquicardia ventricular resultante. Este efecto adverso ocurre cuando se usan dosis muy altas de quinidina para tratar de convertir la fibrilación auricular a ritmo normal; este enfoque agresivo de la dosificación de quinidina ha sido abandonado, y la taquicardia ventricular inducida por quinidina es inusual.

La quinidina puede agravar la insuficiencia cardiaca o la enfermedad del sistema de conducción. Sin embargo, la mayoría de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva toleran bien la quinidina, tal vez debido a sus acciones vasodilatadoras.

Farmacocinética clínica

La quinidina se absorbe bien y está unida en 80% a proteínas plasmáticas, que incluyen albúmina y, al igual que la lidocaína, α_1 glucoproteína ácida reactiva de fase aguda. Al igual que con la lidocaína, pueden necesitarse dosis mayores de lo normal (y concentraciones plasmáticas totales de quinidina) para mantener las concentraciones terapéuticas de quinidina libre en estados de alto estrés como el infarto agudo de miocardio. La quinidina se somete a un metabolismo oxidativo hepático extenso y aproximadamente 20% es excretado de forma intacta por los riñones. Un metabolito, 3-hidroxiquinidina, es casi tan potente como la quinidina para el bloqueo de los canales de Na^+ cardiacos y la prolongación de los potenciales de acción cardiaca. Algunos pacientes toleran concentraciones de 3-hidroxiquinidina no unida iguales o superiores a las de la quinidina. Otros metabolitos son menos potentes que la quinidina, y sus concentraciones plasmáticas más bajas; de modo que es poco probable que contribuyan de forma significativa a los efectos clínicos de la quinidina.

Existe una considerable variabilidad individual en el rango de las dosis requeridas para alcanzar concentraciones plasmáticas terapéuticas de 2-5 μg/mL. Parte de esta variabilidad puede depender del ensayo porque no todos los ensayos excluyen los metabolitos de quinidina. En pacientes con enfermedad renal avanzada o insuficiencia cardiaca congestiva, la eliminación de quinidina se reduce sólo modestamente. Por tanto, los requisitos de dosificación en estos pacientes son similares a los de otros pacientes.

Interacciones medicamentosas

La quinidina es un potente inhibidor de CYP2D6. Como resultado, su administración a pacientes que reciben fármacos que sufren metabolismo mediado por CYP2D6 puede causar efectos farmacológicos alterados por la acumulación del fármaco original y al fallo en la formación de metabolitos. Por ejemplo, la inhibición del metabolismo de *codeína* mediado por CYP2D6 a su metabolito activo, *morfina*, produce una disminución de la analgesia. Por otra parte, la inhibición del metabolismo de propafenona mediado por CYP2D6 produce concentraciones elevadas de propafenona en plasma y aumenta el bloqueo del receptor adrenérgico β. La quinidina reduce la depuración de digoxina; interviene en la inhibición del transporte de digoxina mediada por glucoproteína P (Fromm *et al.*, 1999). El dextrometorfano, un sustrato de CYP2D6 que se somete a una amplia bioinactivación de primer paso, ha demostrado ser prometedor para el tratamiento de diversos trastornos neurológicos, notablemente la afectación pseudobulbar. Una combinación de dextrometorfano y dosis muy baja de quinidina (30 mg) inhibe el metabolismo de primer paso, logra mayores concentraciones sistémicas que la monoterapia, y ahora está aprobada para su uso en la afectación pseudobulbar (Olney y Rosen, 2010).

El metabolismo de la quinidina es inducido por medicamentos como el *fenobarbital* y la fenitoína. En pacientes que reciben estos agentes, pueden necesitarse dosis muy altas de quinidina para poder alcanzar concentraciones terapéuticas. Si la terapia con el agente inductor se interrumpe,

las concentraciones de quinidina pueden aumentar a niveles muy altos, y debe ajustarse su dosificación en forma descendente. La cimetidina y el verapamilo también elevan las concentraciones plasmáticas de quinidina, pero estos efectos por lo general son modestos.

Sotalol

El *sotalol* es un antagonista no selectivo del receptor adrenérgico β que también prolonga los potenciales de acción cardiaca al inhibir el rectificador tardío y posiblemente otras corrientes de K^+ (Hohnloser y Woosley, 1994). Se prescribe como un racemato; el L-enantiómero es un antagonista de receptor adrenérgico β mucho más potente que el D-enantiómero, pero los dos son equipotentes como bloqueadores de los canales de K^+. En Estados Unidos, el sotalol está aprobado para su uso en pacientes con taquiarritmias ventriculares y fibrilación o aleteo auricular. Los ensayos clínicos sugieren que es al menos tan eficaz como la mayoría de los bloqueadores de los canales de Na^+ en el tratamiento de las arritmias ventriculares.

El sotalol prolonga la duración del potencial de acción en todo el corazón y el intervalo QT en el ECG. Disminuye la automaticidad, ralentiza la conducción del nodo AV, y prolonga la refractariedad AV al bloquear tanto los canales de K^+ como los receptores adrenérgicos β, pero no ejerce ningún efecto sobre la velocidad de conducción en tejidos de respuesta rápida. El sotalol causa EAD y actividad desencadenada *in vitro* y puede causar *torsades de pointes*, especialmente cuando la concentración sérica de K^+ es baja. A diferencia de la quinidina, la incidencia de *torsades de pointes* (incidencia de 1.5-2%) parece depender de la dosis de sotalol; de hecho, la *torsades de pointes* constituye la mayor toxicidad observada con sobredosis de sotalol. Se presentan casos ocasionales con dosis bajas, a menudo en pacientes con disfunción renal, porque el sotalol es eliminado por la excreción renal del fármaco intacto. Los otros efectos adversos del tratamiento con sotalol son aquellos asociados con el bloqueo del receptor adrenérgico β (véase análisis anterior y capítulo 12).

Vernakalant

El vernakalant es un inhibidor de múltiples canales iónicos y prolonga los periodos refractarios auriculares sin afectar la refractariedad ventricular significativamente.

El vernakalant intravenoso tiene una eficacia moderada en la terminación de la fibrilación auricular (Roy *et al.*, 2008) y está disponible para esta indicación en varios países europeos, pero no en Estados Unidos. Consúltese la 12ª edición de este texto para obtener más información sobre este medicamento.

Agradecimiento: *Kevin J. Simpson y Robert S. Kass contribuyeron a este capítulo en la edición anterior del libro. Hemos conservado algunos de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antiarrítmicos*

Fármaco antiarrítmico	Usos terapéuticos	Toxicidad mayor y perlas clínicas
Clase IA: bloqueadores de canales de Na^+ • Tasa de desaceleración lenta a intermedia • Acción de clase III concomitante (prolonga QT)		
Procainamida	• Tratamiento agudo de AF, VT y VF • Tratamiento crónico para prevenir AF, VT y VF	• 40% de los pacientes suspenden dentro de los 6 meses de tratamiento debido a los efectos secundarios: hipotensión (especialmente por uso intravenoso), náuseas • Prolongación de QT y *torsades de pointes* debido a la acumulación de metabolito *N*-acetil activo • Síndrome similar al lupus (25-50% con uso crónico), especialmente en acetiladores lentos genéticos • El medicamento oral ya no está ampliamente disponible
Quinidina	• Tratamiento crónico para prevenir AF, VT y VF	• Diarrea (30-50% de los pacientes); la hipocaliemia inducida por diarrea puede potenciar *torsades de pointes* • Marcada prolongación QT y alto riesgo (~1-5%) de *torsades de pointes* en concentraciones terapéuticas o subterapéuticas • Trombocitopenia inmune (~1%) • Cinchonismo: tinnitus, rubor, visión borrosa, mareos, diarrea • Potente inhibidor de CYP2D6 y ABCB1: efectos alterados de los digitálicos, muchos antidepresivos y otros
Disopiramida	• Tratamiento crónico para prevenir AF, VT y VF	• Efectos anticolinérgicos (ojos secos, retención urinaria, estreñimiento) • QT largo (*torsades de pointes*) • La depresión de la contractilidad puede precipitar o empeorar la insuficiencia cardiaca; paradójicamente, esto puede ser útil en la cardiomiopatía hipertrófica para reducir la obstrucción del tracto de salida
Clase IB: bloqueadores de canales de Na^+ • Velocidad de desaceleración rápida • Poco efecto en el ECG		
Lidocaína	• Tratamiento agudo de VT y VF	• CNS: convulsiones y tinnitus • CNS: temblor, alucinaciones, somnolencia, coma
Mexiletina	• Tratamiento crónico para prevenir VT y VF	• Temblor y náuseas
Clase IC: bloqueadores de canales de Na^+ • Tasa de desaceleración • Prolonga PR y amplía los intervalos QRS		
Flecainida	• Tratamiento crónico para prevenir PSVT, AF, VT y VF en ausencia de la enfermedad cardiaca estructural • Disponible en algunos países para uso intravenoso en PSVT, AF • Útil en CPVT no controlado por bloqueadores β	• Se tolera mucho mejor que los agentes de clase IA o IB • Riesgo de proarritmia severa en pacientes con cardiopatía estructural; aumento de la mortalidad en pacientes con infarto de miocardio (CAST) • Visión borrosa • Puede empeorar la insuficiencia cardiaca

Clase IC: bloqueadores de canales de Na^+ • Tasa de desaceleración • Prolonga PR y amplía los intervalos QRS (*continuación*)		
Propafenona	• Tratamiento crónico para prevenir PSVT, AF, VT y VF en ausencia de enfermedad cardiaca estructural • Disponible en algunos países para uso intravenoso en PSVT, AF • Alternativa a la flecainida para CPVT	• También tiene efectos de bloqueo adrenérgico β (empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y broncoespasmo), especialmente prominente en metabolizadores lentos del CYP2D6 • Riesgo de proarritmia severa en pacientes con cardiopatía estructural
Clase II: bloqueadores β		
Nadolol Propranolol Metoprolol Muchos otros	• Tratamiento crónico para prevenir arritmias en LQTS y CPVT congénito • Control de frecuencia en AF • Ampliamente utilizado para otras indicaciones (angina, hipertensión, migraña, etcétera)	• Efectos de bloqueo adrenérgico β (empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, bradicardia, broncoespasmo) • Nadolol preferido por muchos para LQTS y CPVT
Esmolol	• Tratamiento agudo para controlar la frecuencia de fibrilación auricular	• $t_{1/2}$ ultracorta, sólo uso intravenoso
Clase III: bloqueador de canales K^+ • Aumenta el periodo refractario (prolonga el QT)		
Amiodarona	• Fármaco de elección para el tratamiento agudo de VT y VF y para disminuir la frecuencia ventricular y convertir AF • Tratamiento crónico para prevenir AF, VT y VF	• Hipotensión, función ventricular deprimida y *torsades de pointes* (raro) con administración intravenosa • Fibrosis pulmonar con terapia crónica, que puede ser fatal (requiere monitorización de la función pulmonar) • Muchos otros efectos adversos: microdepósitos corneales, hepatotoxicidad, neuropatías, fotosensibilidad, disfunción tiroidea • *Nota:* Semivida de varios meses en los tejidos • Inhibidor de muchos sistemas de metabolización y transporte de fármacos, con alto potencial para las interacciones medicamentosas
Dronedarona	• Tratamiento crónico para prevenir AF	• Análogo de amiodarona con menor eficacia que esta • Alteraciones GI, riesgo de hepatotoxicidad fatal • Aumenta la mortalidad en pacientes con insuficiencia cardiaca severa
Sotalol	• Tratamiento crónico para prevenir AF, VT y VF	• También tiene efectos bloqueadores adrenérgicos β • Alto riesgo (~1-5%) de *torsades de pointes*
Dofetilida	• Tratamiento crónico para prevenir AF	• Pocos efectos adversos excepto alto riesgo (~1-5%) de *torsades de pointes*
Ibutilida	• Tratamiento agudo para convertir AF	• Alto riesgo (~1-5%) de *torsades de pointes*
Clase IV: bloqueadores de los canales Ca^{2+} • No dihidropiridina • Inhibición de los nodos SA y AV • Prolonga PR		
Diltiazem, verapamilo	• Uso intravenoso agudo para convertir PSVT y para control de frecuencia en AF • Tratamiento crónico para prevenir PSVT y tasa de control en AF	• Hipotensión (intravenosa) • Bradicardia sinusal o bloqueo AV especialmente en combinación con bloqueadores • Estreñimiento • Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca
Medicamentos antiarrítmicos con mecanismos diversos		
Adenosina (activa los receptores A)	Fármaco de elección para el tratamiento agudo de PSVT	• $t_{1/2}$ corta (<5 seg) • Asístole transitoria • Disnea transitoria • Fibrilación auricular transitoria (rara)
$MgSO_4$	• Tratamiento agudo de *torsades de pointes*	
Digoxina (inhibidor de Na^+- K^+-ATPasa)	• Control de frecuencia ventricular en fibrilación auricular • Moderado efecto inotrópico positivo	• Los efectos adversos son comunes e incluyen síntomas gastrointestinales, disfunción visual/cognitiva, y arritmias, típicamente arritmias supraventriculares con bloqueo cardiaco o auricular o extrasístole ventricular • Las toxicidades graves (p. ej., con sobredosis) pueden tratarse con anticuerpos • Probablemente mortalidad neutral

Bibliografía

Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure—meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* **1997**;*350*:1417–1424.

Balser JR, *et al.* Local anesthetics as effectors of allosteric gating: lidocaine effects on inactivation-deficient rat skeletal muscle Na channels. *J Clin Invest* **1996**;*98*:2874–2886.

Brugada P. Magnesium: an antiarrhythmic drug, but only against very specific arrhythmias. *Eur Heart J* **2000**;*21*:1116.

Cohen IS, Robinson RB. Pacemaker currents and automatic rhythms: toward a molecular understanding. *Handb Exp Pharmacol* **2006**;*171*: 41–71.

Connolly SJ. Evidence-based analysis of amiodarone efficacy and safety. *Circulation* **1999**;*100*:2025–2034.

Connolly SJ, *et al.* Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2011**;*365*:2268–2276.

Courtney, KR. Progress and prospects for optimum antiarrhythmic drug design. *Cardiovasc Drug Ther* **1987**;*1*:117–123.

DiFrancesco D. Pacemaker mechanisms in cardiac tissue. *Annu Rev Physiol* **1993**;*55*:455–472.

Dobrev D, *et al.* Novel molecular targets for atrial fibrillation therapy. *Nat Rev Drug Discov* **2012**;*11*(4):275–291.
Dorian P, *et al.* Amiodarone as compared with lidocaine for shock-resistant ventricular fibrillation. *N Engl J Med* **2002**; *346*:884–890.
Duan DD. Phenomics of cardiac chloride channels. *Compr Physiol* **2013**;*3*: 667–692.
Dun W, Boyden PA. The purkinje cell; 2008 style. *J Mol Cell Cardiol* **2008**; *45*(5):617–624.
Dzeshka MS, Lip GY. Non-vitamin K oral anticoagulants in atrial fibrillation: where are we now? *Trends Cardiovasc Med* **2015**;*25*:315–336.
Echt DS, *et al.* Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *N Engl J Med* **1991**;*324*:781–788.
Fozzard HA, *et al.* Mechanism of local anesthetic drug action on voltage-gated sodium channels. *Curr Pharm Des* **2005**;*11*(21):2671–2686.
Fromm MF, *et al.* Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport: a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine. *Circulation* **1999**;*99*:552–557.
Funck-Brentano C, *et al.* Propafenone. *N Engl J Med* **1990**;*322*:518–525.
Grace AA, Camm J. Quinidine. *N Engl J Med* **1998**;*338*:35–45.
Henthorn RW, *et al.* Flecainide acetate prevents recurrence of symptomatic paroxysmal supraventricular tachycardia. The Flecainide Supraventricular Tachycardia Study Group. *Circulation* **1991**;*83*:119–125.
Hilliard FA, *et al.* Flecainide inhibits arrhythmogenic Ca(2+) waves by open state block of ryanodine receptor Ca(2+) release channels and reduction of Ca(2+) spark mass. *J Mol Cell Cardiol* **2010**;*48*:293–301.
Hohnloser SH, *et al.* Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2009**;*360*:668–678.
Hohnloser SH, Woosley RL. Sotalol. *N Engl J Med* **1994**;*331*:31–38.
Hwang HS, *et al.* Inhibition of cardiac Ca^{2+} release channels (RyR2) determines efficacy of class I antiarrhythmic drugs in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circ Arrhythm Electrophysiol* **2011**;*4*:128–135.
Inama G, *et al.* "Orphan drugs" in cardiology: nadolol and quinidine. *J Cardiovasc Med* **2010**;*11*:143–144.
ISIS-4 Collaborative Group. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* **1995**;*345*:669–685.
Kannankeril PJ, *et al.* Efficacy of flecainide in the treatment of catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol*. Publicado *online* [Internet] 2017 May 10. doi:10.1001/jamacardio.2017.1320.
Keating MT, Sanguinetti MC. Molecular and cellular mechanisms of cardiac arrhythmias. *Cell* **2001**;*104*:569–580.
Kleber AG, Saffitz JE. Role of the intercalated disc in cardiac propagation and arrhythmogenesis. *Front Physiol* **2014**;*5*:404.
Knollmann BC, Roden DM. A genetic framework for improving arrhythmia therapy. *Nature* **2008**;*451*:929–936.
Kober L, *et al.* Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* **2008**;*358*:2678–2687.
Levy S, Azoulay S. Stories about the origin of quinquina and quinidine. *J Cardiovasc Electrophysiol* **1994**;*5*:635–636.
Link MS. Clinical practice. Evaluation and initial treatment of supraventricular tachycardia. *N Engl J Med* **2012**;*367*:1438–1448.
Lu Z, *et al.* Suppression of phosphoinositide 3-kinase signaling and alteration of multiple ion currents in drug-induced long QT syndrome. *Sci Transl Med* **2012**;*4*:131.
MacKinnon R. Potassium channels. *FEBS Lett* **2003**;*555*:62–65.
Mitcheson JS, *et al.* A structural basis for drug-induced long QT syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* **2000**;*97*:12329–12333.
Murray KT. Ibutilide. *Circulation* **1998**;*97*:493–497.
Napolitano C, *et al.* Gene-specific therapy for inherited arrhythmogenic diseases. *Pharmacol Ther* **2006**;*100*:1–13.
Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev* **2005**;*85*:1205–1253.
Olney N, Rosen H. AVP-923, a combination of dextromethorphan hydrobromide and quinidine sulfate for the treatment of pseudobulbar affect and neuropathic pain. *I Drugs* **2010**;*13*:254–265.
Ono K, Iijima T. Cardiac T-type Ca(2+) channels in the heart. *J Mol Cell Cardiol* **2010**;*48*:65–70.
Patel C, *et al.* Dronedarone. *Circulation* **2009**;*120*:636–644.
Priori SG, *et al.* Genetic and molecular basis of cardiac arrhythmias: impact on clinical management. Study group on molecular basis of arrhythmias of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* **1999**;*20*:174–195.
Remme CA, Wilde AA. Late sodium current inhibition in acquired and inherited ventricular (dys)function and arrhythmias. *Cardiovasc Drugs Ther* **2013**;*27*:91–101.
Roden DM. Current status of class III antiarrhythmic drug therapy. *Am J Cardiol* **1993**;*72*:44B–49B.
Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. *N Engl J Med* **2004**;*350*:1013–1022.
Roden DM. Risks and benefits of antiarrhythmic therapy. *N Engl J Med* **1994**;*331*:785–791.
Roden DM, *et al.* Clinical pharmacology of antiarrhythmic agents. En: Josephson ME, ed. *Sudden Cardiac Death*. London: Blackwell Scientific; **1993**. 182–185.
Roden DM, Spooner PM. Inherited long QT syndromes: a paradigm for understanding arrhythmogenesis. *J Cardiovasc Electrophysiol* **1999**;*10*: 1664–1683.
Roy D, *et al.* Vernakalant hydrochloride for rapid conversion of atrial fibrillation: a phase 3, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* **2008**;*117*:1518–1525.
Roy D, *et al.* Amiodarone to prevent recurrence of atrial fibrillation. Canadian Trial of Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* **2000**; *342*:913–920.
Schwartz PJ, *et al.* Long QT syndrome. En: Zipes DP, Jalife J, ed. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders; **2000**. p. 615–640.
Sherrid MV, Arabadjian M. A primer of disopyramide treatment of obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Prog Cardiovas Dis* **2012**;*54*: 483–492.
Singh BN. Advantages of beta blockers *versus* antiarrhythmic agents and calcium antagonists in secondary prevention after myocardial infarction. *Am J Cardiol* **1990**;*66*:9C–20C.
Singh BN. Arrhythmia control by prolonging repolarization: the concept and its potential therapeutic impact. *Eur Heart J* **1993**;*14*(supplH): 14–23.
Tadros R, *et al.* Sex differences in cardiac electrophysiology and clinical arrhythmias: epidemiology, therapeutics, and mechanisms. *Can J Cardiol* **2014**;*30*:783–792. Errata en: *Can J Cardiol* **2014**;*30*:1244.
Tamargo J, *et al.* Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* **2004**;*62*:9–33.
Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. *Circulation* **1991**;*84*:1831–1851.
Torp-Pedersen C, *et al.* Dofetilide in patients with congestive heart failure and left ventricular dysfunction. Danish Investigations of Arrhythmia and Mortality on Dofetilide Study Group. *N Engl J Med* **1999**; *341*:857–865.
Van Wagoner DR, *et al.* Progress toward the prevention and treatment of atrial fibrillation: a summary of the Heart Rhythm Society Research Forum on the Treatment and Prevention of Atrial Fibrillation, Washington, DC, December 9–10, 2013. *Heart Rhythm* **2015**;*12*:e5–e29.
Vaughan Williams EM. Classifying antiarrhythmic actions: by facts or speculation. *J Clin Pharmacol* **1992**;*32*:964–977.
Viskin S, *et al.* Quinidine, a life-saving medication for Brugada syndrome, is inaccessible in many countries. *J Am Coll Cardiol* **2013**;*61*: 2383–2387.
Watanabe H, *et al.* Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* **2009**;*15*:380–383.
Woods KL, Fletcher S. Long-term outcome after intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* **1994**;*343*:816–819.
Yang T, *et al.* Screening for acute IKr block is insufficient to detect *torsades de pointes* liability: role of late sodium current. *Circulation* **2014**;*130*: 224–234.
Zimetbaum P. Amiodarone for atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2007**;*356*: 935–941.

Capítulo 31

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar

Dustin R. Fraidenburg, Ankit A. Desai y Jason X.-J. Yuan

INTRODUCCIÓN A LA HIPERTENSIÓN PULMONAR
- Clasificación de la hipertensión pulmonar
- Hipertensión arterial pulmonar
- Hipertensión pulmonar asociada con otras enfermedades
- Vías de administración de fármacos en la circulación pulmonar

MECANISMOS DE LA HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR

USO CLÍNICO DE MEDICAMENTOS PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR

FARMACOTERAPIA PARA LA HIPERTENSIÓN PULMONAR
- Estimuladores de señalización cGMP y PKG
- Agonistas del receptor de la prostaciclina
- Endotelina y antagonistas del receptor de la endotelina
- Inhibidores del receptor de la tirosina cinasa
- Canales de calcio y sus bloqueadores
- Una visión farmacológica sobre la integración de señal en la PAH

Introducción a la hipertensión pulmonar

La circulación pulmonar desempeña una función única y esencial en el intercambio de gases, y en particular en la oxigenación de la sangre venosa. Es un sistema circulatorio de baja resistencia y presión; la PAP media en un hombre sano es de aproximadamente 12 mm Hg. La PAP es una función del gasto cardiaco (CO, *cardiac output*) y la PVR. La PH se define como una PAP media de 25 mm Hg o mayor en reposo. En los pacientes con PH, la sobrecarga de presión (es decir, el aumento de la poscarga) provoca tensión adicional sobre el RV, lo que conduce a la disfunción y a la hipertrofia del RV, y en algunos casos a insuficiencia cardiaca derecha. Los pacientes presentan una variedad de síntomas, que incluyen disnea, fatiga, dolor en el pecho y síncope. La PH es una complicación de muchas enfermedades crónicas y se estima que afecta entre el 10-20% de la población general (McLaughlin *et al.*, 2009).

Clasificación de la hipertensión pulmonar

La hipertensión pulmonar es un trastorno primario de la vasculatura pulmonar y una complicación de otras enfermedades cardiopulmonares, vasculares e inflamatorias. En base a las características fisiopatológicas y patológicas compartidas, así como a la respuesta a las terapias, la PH puede ser clasificada en cinco grupos (Simonneau *et al.*, 2013):

1. PAH.
2. PH debido a la enfermedad cardiaca izquierda.
3. PH debido a enfermedades pulmonares o hipoxia.
4. PH tromboembólica crónica.
5. PH con mecanismos multifactoriales poco claros.

Hipertensión arterial pulmonar

La hipertensión arterial pulmonar es una enfermedad rara, progresiva y mortal en la que los cambios vasculares en las pequeñas arterias y arteriolas conducen a aumentos progresivos de la PVR, lo que resulta en un incremento de la PAP (McLaughlin *et al.*, 2009). En pacientes con PAH, la poscarga elevada aumenta el estrés en el RV, lo que lleva a la disfunción y a la insuficiencia cardiaca derecha, la principal causa de morbilidad y mortalidad en esta población. La enfermedad se define clínicamente por parámetros hemodinámicos medidos durante el cateterismo cardiaco derecho: la PAP media de 25 mm Hg, o superior, acompañada de una presión venosa pulmonar normal medida como presión de oclusión de la arteria pulmonar o una presión diastólica final del ventrículo izquierdo de 15 mm Hg, o menos. El promedio de supervivencia en la enfermedad no tratada es de 2.8 años, sin embargo, con las terapias modernas, se ha estimado que la media de supervivencia es de aproximadamente nueve años (Benza *et al.*, 2012). Este grupo de pacientes es el subconjunto mejor estudiado y el principal objetivo de la terapia disponible (Frumkin, 2012).

Hipertensión pulmonar asociada con otras enfermedades

Los otros grupos de la PH representan la mayoría de los casos reconocidos de la PH. La presencia de PH en estas enfermedades comunes augura un pronóstico mucho más precario, a menudo identificando personas con comorbilidades múltiples, presentaciones en etapas tardías, o enfermedades más graves. Si bien el reconocimiento de la PH en la enfermedad cardiaca y pulmonar conlleva importantes implicaciones pronósticas, hasta la fecha no existen terapias dirigidas aprobadas para la PH en estos otros estados de enfermedad, con excepción de la CTEPH. Mientras que la tromboendarterectomía pulmonar quirúrgica es el tratamiento de elección en la CTEPH, los pacientes no quirúrgicos, o aquellos con PH persistente después de la cirugía responden a la terapia vasodilatadora pulmonar (Fedullo *et al.*, 2011; Ghofrani *et al.*, 2013).

Vías de administración de fármacos en la circulación pulmonar

La circulación pulmonar permite la administración de los fármacos a través de múltiples vías. La circulación pulmonar corre en serie con la circulación sistémica, y recibe todo el CO en cada ciclo cardiaco. Por tanto, la exposición del tejido pulmonar a los fármacos es excelente y confiable. La infusión intravenosa continua se usa para administrar altas concentraciones de medicamentos que exhiben vidas medias cortas en la circulación pulmonar, y al mismo tiempo evitan el metabolismo de primer paso. Alternativamente, la administración de fármacos por bomba subcutánea se puede usar para reducir el riesgo de efectos adversos. La administración oral continúa siendo una vía segura, efectiva y confiable para muchas clases de medicamentos empleados para tratar la PAH. Las arterias pulmonares pequeñas y las arteriolas precapilares también son únicas en su proximidad a los alvéolos y a las vías respiratorias inferiores. De ahí que la administración inhalatoria de compuestos terapéuticos puede dirigirse directamente a la vasculatura pulmonar y a la circulación pulmonar, limita los efectos secundarios sistémicos, y afecta preferentemente las partes del pulmón bien ventiladas para mejorar la correspondencia entre la ventilación y la perfusión (véase capítulo 40).

Mecanismos de la hipertensión arterial pulmonar

Se cree que la hipertensión arterial pulmonar surge de los cambios fisiopatológicos en las arterias pulmonares y pequeñas arteriolas. Independientemente del detonante etiológico inicial, los mecanismos putativos que contribuyen a elevar la PVR y la PAP incluyen los siguientes:

- remodelación vascular pulmonar,
- vasoconstricción pulmonar sostenida,
- trombosis *in situ*,
- rigidez de la pared vascular pulmonar.

Abreviaturas

ATPasa: (*adenosine triphosphatase*) Trifosfatasa de adenosina
BMPR2: (*bone morphogenetic protein receptor type 2*) Receptor de proteína morfogenética ósea tipo 2
$[Ca^{2+}]_{cyt}$: (*cytosolic free Ca^{2+} concentration*) Concentración de Ca^{2+} libre citosólico
CCB: (*calcium channel blocker*) Bloqueador del canal de calcio
COPD: (*chronic obstructive pulmonary disease*) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CTEPH: (*chronic thromboembolic pulmonary hypertension*) Hipertensión pulmonar tromboembólica crónica
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DAG: (*diacylglycerol*) Diacilglicerol
EC: (*endothelial cell*) Célula endotelial
ECE: (*endothelin-converting enzyme*) Enzima convertidora de endotelina
EGF: (*epidermal growth factor*) Factor de crecimiento epidérmico
ERA: (*endothelin receptor antagonist*) Antagonista del receptor de la endotelina
ET: (*endothelin-1*) Endotelina-1
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
HCN: (*hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated*) Canales controlados por nucleótidos y activados por hiperpolarización
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de inmunodeficiencia humana
HPAP: (*heritable pulmonary arterial hypertension*) Hipertensión arterial hereditaria
HPV: (*hypoxic pulmonary vasoconstriction*) Vasoconstricción pulmonar hipóxica
5HT: (*serotonin*) Serotonina
IP_3: (*inositol triphosphate*) Trifosfato de inositol
IPAH: (*idiopathic pulmonary arterial hypertension*) Hipertensión arterial idiopática
IPR: (*prostacyclin receptor*) Receptor de prostaciclina
LV: (*left ventricle*) Ventrículo izquierdo
mGC: (*membrane guanylate cyclase*) Guanilil ciclasa membranal
6MWT: (*six-minute walk testing*) Prueba de marcha de seis minutos
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NO_2: (*nitric dioxide*) Dióxido de nitrógeno
NYHA: (*New York Heart Association*) Asociación del Corazón de Nueva York
PA: (*pulmonary artery*) Arteria pulmonar
PAEC: (*pulmonary arterial endothelial cell*) Célula endotelial arterial pulmonar
PAH: (*pulmonary arterial hypertension*) Hipertensión pulmonar arterial
Pao_2: (*partial pressure of arterial O_2*) Presión parcial de O_2 arterial
PAOP: (*pulmonary artery occlusion pressure*) Presión de oclusión de la arteria pulmonar
PAP: (*pulmonary arterial pressure*) Presión arterial pulmonar
PASMC: (*pulmonary artery smooth muscle cell*) Célula del músculo liso de la arteria pulmonar
PDE: (*phosphodiesterase*) Fosfodiesterasa
PDGF: (*platelet-derived growth factor*) Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PGI_2: (*prostacyclin, prostaglandin I_2*) Prostaciclina, prostaglandina I_2
PH: (*pulmonary hypertension*) Hipertensión pulmonar
PIP_2: (*phosphatidylinositol 4,5-biphosphate*) 4,5-bifosfato de fosfatidilinositol
PKA: (*protein kinase A*) Proteína cinasa A
PKG: (*protein kinase G*) Proteína cinasa G
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
PVR: (*pulmonary vascular resistance*) Resistencia vascular pulmonar
RAP: (*right atrial pressure*) Presión auricular derecha
ROC: (*receptor-operated Ca^{2+} channel*) Canal de Ca^{2+} activado por receptor
RV: (*right ventricle*) Ventrículo derecho
RVF: (*right ventricular failure*) Insuficiencia ventricular derecha
RVH: (*right ventricular hypertrophy*) Hipertrofia ventricular derecha
RVSP: (*right ventricular systolic pressure*) Presión sistólica del ventrículo derecho
sGC: (*soluble guanylate cyclase*) Guanilil ciclasa soluble
SR: (*sarcoplasmic reticulum*) Retículo sarcoplásmico
SVR: (*systemic vascular resistance*) Resistencia vascular sistémica
TKR: (*tyrosine kinase receptor*) Receptor de tirosina cinasa
TxA_2: (*thromboxane A_2*) Tromboxano A_2
VDCC: (*voltage-dependent Ca^{2+} channel*) Canal de Ca^{2+} dependiente de voltaje
VEGF: (*vascular endothelial growth factors*) Factores de crecimiento endoteliales vasculares
VIP: (*vasoactive intestinal peptide*) Péptido intestinal vasoactivo
VSM: (*vascular smooth muscle*) Músculo liso vascular

Cada uno de estos mecanismos (figura 31-1) puede contribuir al desarrollo y a la progresión de la PAH y constituyen la base de la terapia farmacológica para esta enfermedad. En consecuencia, una terapia efectiva para la PAH debería 1) causar vasodilatación pulmonar; 2) ejercer efectos antiproliferativos o proapoptóticos sobre células altamente proliferativas en la pared vascular pulmonar (p. ej., los fibroblastos, los miofibroblastos y las células musculares lisas; 3) prevenir o resolver la trombosis *in situ* en pequeñas arterias y arteriolas precapilares; 4) ejercer efectos antifibróticos para atenuar la rigidez de la matriz extracelular, y 5) reducir la rigidez de la pared vascular pulmonar debido al tono miogénico y la rigidez de la membrana asociada al colesterol (Mandegar *et al.*, 2004; Morrell *et al.*, 2009).

Aunque los mecanismos celulares y moleculares que conducen a estos cambios en la vasculatura pulmonar son complejos, un desequilibrio de los mediadores vasoactivos, factores mitogénicos y angiogénicos, y proteínas pro y antiapoptóticas desempeña un papel importante en el desarrollo de la PAH. Las deficiencias relativas de los vasodilatadores (p. ej., el NO y la prostaciclina) de manera nociva se acompañan de un exceso de vasoconstrictores (p. ej., ET-1 y TxA_2). El NO liberado por las EC vasculares normalmente promueve la producción de cGMP en las PASMC, lo que resulta en la relajación de las PASMC y la vasodilatación pulmonar. La PGI_2, también liberada del endotelio vascular, promueve la síntesis de monofosfato de adenosina cíclico (cAMP, *cyclic adenosin monophosphate*), que causa la relajación de las PASMC y la vasodilatación pulmonar. Además, el NO y la PGI_2 tienen efectos antiproliferativos y anticoagulantes que inhiben el engrosamiento concéntrico de la pared vascular pulmonar y la trombosis *in situ*. La ET-1 es un vasoconstrictor potente secretado por las EC; ejerce efectos vasoconstrictores y proliferativos en las PASMC. Otros mediadores vasoactivos, como el TxA_2, la 5HT y el VIP parecen desempeñar una función en el desarrollo de la PAH, pero el potencial terapéutico de estas sustancias no ha sido bien establecido. En la tabla 31-1 se resumen los cambios en estos mediadores vasoactivos y las probables contribuciones de esos cambios en el desarrollo de la PAH.

La vasoconstricción sostenida y la remodelación vascular pulmonar también resultan de cambios funcionales y transcripcionales en los receptores de membrana y canales iónicos en la superficie de las PASMC. Varios receptores acoplados a proteínas G (GPCR, *G protein-coupled receptors*) y los TKR están implicados en el desarrollo y progresión de la PAH. El aumento del $[Ca^{2+}]$ citosólico es una importante vía común por la cual la activación del receptor y las cascadas de señalización celular corriente abajo ejercen sus efectos en la vasculatura pulmonar. Un aumento de $[Ca^{2+}]_{cyt}$ en las PASMC es un desencadenante primordial para la contracción de las PASMC y un mediador importante para la proliferación, migración y remodelación vascular de las PASMC. Además, los canales iónicos, en particular los canales permeables al catión Ca^{2+} y los canales permeables al K^+ (p. ej., KCNA5 y KCNK3) en la membrana plasmática de las PASMC, pueden influir directamente en el $[Ca^{2+}]_{cyt}$ (Mandegar *et al.*, 2004). Los canales y los transportadores iónicos, como los VDCC, los ROC, los canales de Ca^{2+} operados por depósito y el intercambiador Na^+-Ca^{2+}, están implicados en el desarrollo de la PAH; todos son objetivos terapéuticos potenciales. La regulación a la baja de los canales permeables de K^+ en las PASMC conduce a la despolarización de la membrana y la apertura de los VDCC, potenciando la entrada de Ca^{2+}, con el consiguiente aumento del $[Ca^{2+}]_{cyt}$ y un sostenido aumento de la vasoconstricción y remodelación vascular (Kuhr *et al.*, 2012).

Uso clínico de medicamentos para la hipertensión pulmonar

El tratamiento de la PAH debe incluir una evaluación adecuada de los síntomas, la clasificación funcional y rendimiento del RV para la selección óptima de los agentes apropiados. El criterio más utilizado para iniciar el tratamiento es la presencia de síntomas y deficiencias en la capacidad funcional, medida por la clasificación funcional. Esta clasificación mide las limitaciones físicas impuestas a un paciente en particular a partir de la enfermedad, que progresa desde la clase I hasta la clase IV (desde ningún

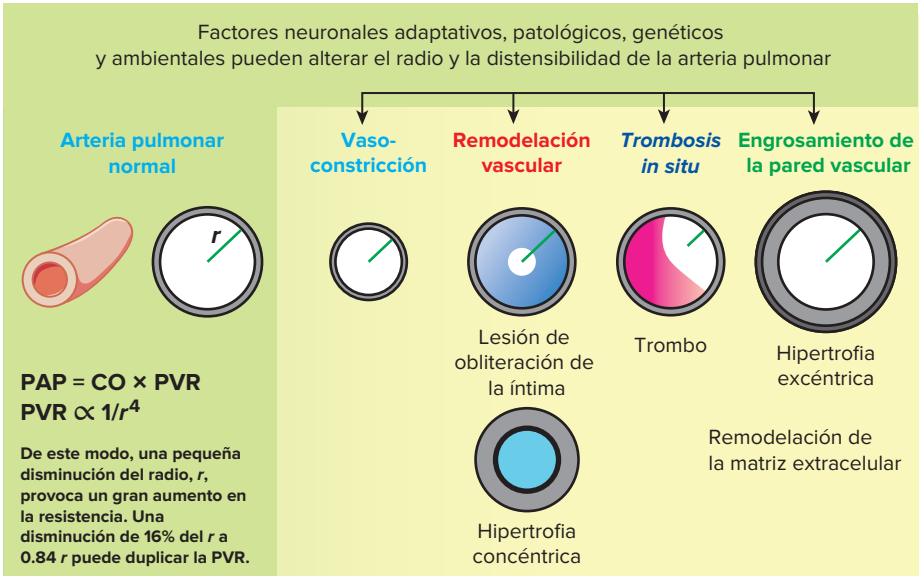


Figura 31-1 ***Principales componentes patógenos en el desarrollo de la PAH.*** La remodelación vascular se produce por cambios en el radio intraluminal con o sin cambios en el grosor de la pared vascular. Los cambios en el radio intraluminal de las arterias pulmonares pequeñas y las arteriolas tienen efectos dramáticos sobre la PVR. Los factores patogénicos que contribuyen al desarrollo y la progresión de la PAH incluyen la vasoconstricción sostenida, el remodelado vascular pulmonar, la trombosis *in situ* y la rigidez de la pared vascular.

deterioro a través del aumento de la limitación funcional hasta la incapacidad para realizar actividad física). Los ensayos clínicos sugirieron que los pacientes de la clase II pueden beneficiarse de la terapia, con un mayor beneficio observado en la clase III. Si bien el número total de pacientes es bajo, los pacientes con daños funcionales más graves, clase IV, muestran peores condiciones. La disfunción del RV se debe a una mayor PVR, en parte, y es el principal contribuyente a la morbilidad y mortalidad en esta población; por tanto, la evaluación del RV a menudo se usa junto con la evaluación funcional para guiar la terapia (figura 31-2).

Los objetivos del tratamiento incluyen la mejoría de los síntomas, como la disnea, la fatiga, el dolor en el pecho o el síncope; la mejoría de la capacidad, e incluso la distancia recorrida en seis minutos; y la mejoría en la hemodinámica pulmonar y del RV. Las formulaciones orales, como los ERA, los inhibidores de la PDE5, o los estimuladores de la sGC, se emplean generalmente como agentes de primera línea debido a la facilidad de su uso. El tratamiento de los pacientes con PAH más graves a menudo implica la terapia parenteral con epoprostenol o treprostinil, los vasodilatadores pulmonares más potentes, aunque existe controversia sobre el tratamiento inicial de pacientes con limitaciones funcionales de moderadas a graves. La terapia combinada secuencial con la adición de clases separadas de medicamentos se utiliza a menudo para la enfermedad grave o progresiva (Ghofrani y Humbert, 2014). Los efectos modestos con agentes únicos pueden mejorar con el uso de combinaciones iniciales y podrían conducir a mejoras más dramáticas tanto en los síntomas como en la hemodinámica (Sitbon *et al.*, 2014; Galie *et al.*, 2015).

TABLA 31-1 Roles de los mediadores vasoactivos en la PAH

EFECTOR	Δ EN PAH	CONSECUENCIA DE LA ALTERACIÓN [DEL EFECTOR] SOBRE		
		CONTRACCIÓN VASCULAR	FORMACIÓN DE TROMBO	PROLIFERACIÓN CELULAR
NO	↓	↑	↑	−/↑
PGI_2	↓	↑	↑	↑
TxA_2	↑	↑	↑	↑
VIP	↓	↑	↑	↑
5HT	↑	↑	↑	↑
ET	↑	↑	–[a]	↑

↑: aumentado, ↓: disminuido; -: ningún cambio.
[a]↓: en lesiones plexiformes.

La hipertensión pulmonar es una enfermedad progresiva compleja que a menudo complica enfermedades comunes del corazón y pulmones, y anuncia malos resultados. A pesar de esto, la PAH, y más recientemente la CTEPH, son los dos únicos subtipos de la PH con farmacoterapia segura y efectiva. Las terapias de cuidado de soporte descritas en otros capítulos incluyen el manejo del volumen con diuréticos (p. ej., la furosemida), los anticoagulantes (p. ej., la warfarina) para pacientes con alto riesgo de enfermedad trombótica, la oxigenoterapia suplementaria para pacientes hipóxicos y la terapia inotrópica (p. ej., la digoxina) para mejorar la contractilidad cardiaca en pacientes con disfunción del RV.

Farmacoterapia para la hipertensión pulmonar

La farmacoterapia para la PH tiene como blanco a los principales mecanismos patogénicos de la enfermedad —remodelación vascular pulmonar (p. ej., el engrosamiento vascular pulmonar concéntrico y la obliteración intraluminal), la vasoconstricción pulmonar sostenida, la trombosis *in situ* y el engrosamiento de la pared vascular pulmonar— con los objetivos de atenuar el desarrollo y la progresión de la PAH e invertir estos cambios patológicos en pacientes con la PAH establecida. Las terapias de la PAH actualmente disponibles se clasifican en función de sus mecanismos celulares y moleculares (véase Humbert y Ghofrani, 2016):

- NO y estimuladores de la señalización de cGMP y PKG;
- agonista del receptor de la membrana;
- antagonistas del receptor de la membrana;
- bloqueadores de canales iónicos y abridores.

Estimuladores de señalización de cGMP y PKG

El óxido nítrico se sintetiza principalmente en las EC vasculares y se difunde en las células musculares lisas (PASMC) para activar a la sGC. La sGC activada genera el cGMP, que a su vez se inactiva mediante el nucleótido cíclico PDE5 a 5′-GMP (figura 31-3). El cGMP es un segundo mensajero intracelular importante que se señaliza a través de 1) PKG dependiente del cGMP, el principal mediador corriente abajo del cGMP, y 2) canales controlados por nucleótidos cíclicos activados por nucleótidos y activados por hiperpolarización (HCN) (Craven y Zagotta, 2006). El aumento del cGMP celular ejerce efectos relajantes y antiproliferativos sobre las PASMC y los miofibroblastos a través de la activación de canales de K^+ regulados por el cGMP, la inhibición de los canales permeables al Ca^{2+} (p. ej., el VDCC de tipo L, los canales de cationes del receptor de potencial transitorio-TRPV), y la atenuación de varias cascadas de señalización intracelulares específicas relacionadas con la proliferación celular, el crecimiento y la migración (el cAMP [a través de la PKA activada] tiene efectos similares). Los fármacos actualmente disponibles para el tratamiento de la PAH en esta categoría incluyen al NO inhalado, estimuladores y activadores de la sGC, e inhibidores de la PDE5.

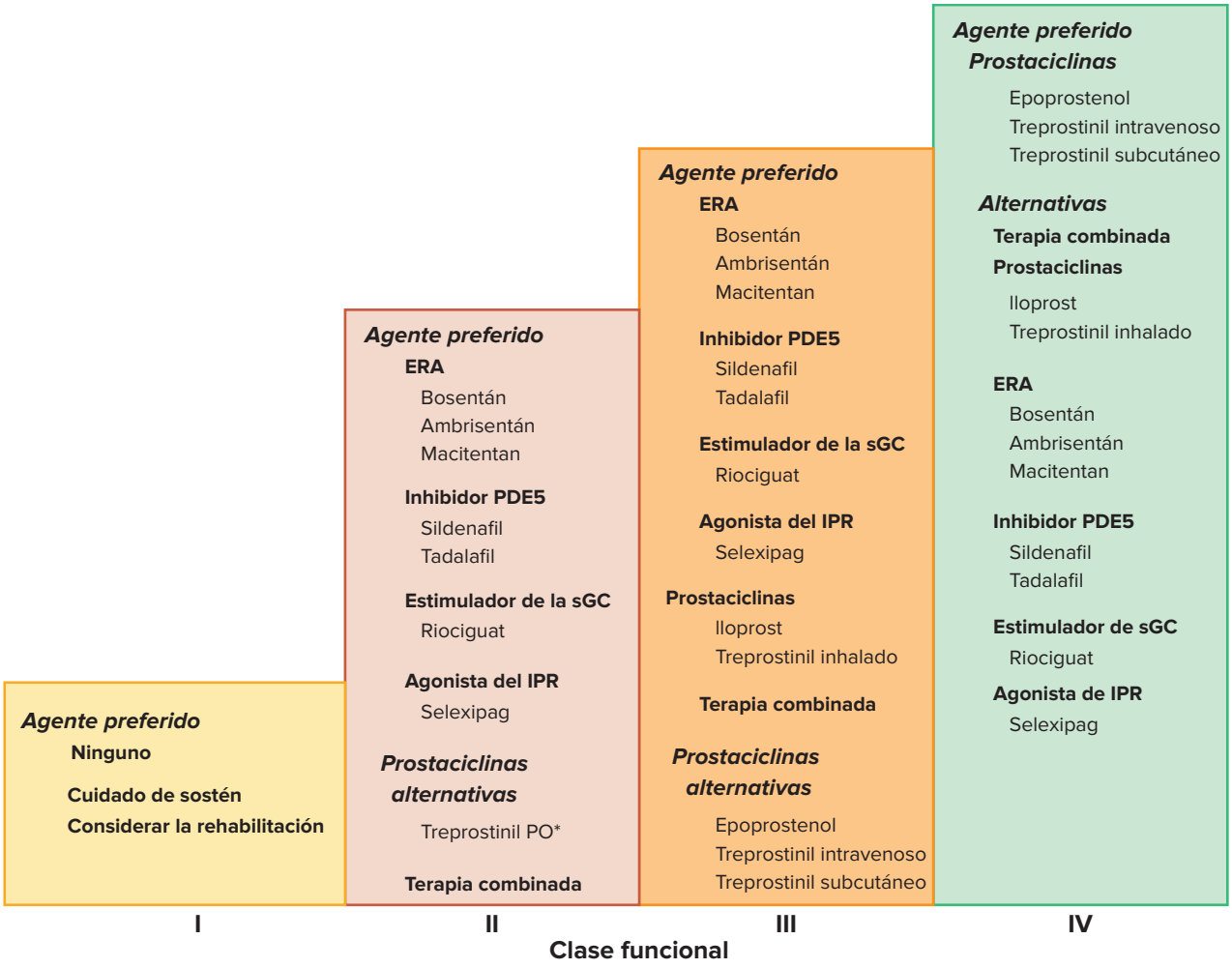


Figura 31-2 *Uso clínico de fármacos para la PAH en base a la clase funcional.* El tratamiento de la PAH, generalmente, está basado en la clasificación funcional del paciente en el momento de la presentación. Se han definido cuatro clases funcionales para la PAH: I) sin síntomas, o limitación funcional; II) ligera limitación de la actividad física; III) marcada limitación de la actividad física; y IV) síntomas con cualquier actividad o en reposo. En pacientes sin limitación funcional, no existe una terapia específica que haya mostrado beneficio en los ensayos clínicos. Las guías de expertos recomiendan sólo el cuidado de sostén y la rehabilitación física en este grupo. Los pacientes con síntomas compatibles con las clases funcionales II y III tienen la mejor evidencia de beneficios terapéuticos. Los productos terapéuticos de primera línea incluyen los agentes orales como: los ERA, los inhibidores de la PDE5, los estimuladores de la sGC y el antagonista del IPR selexipag. Los análogos de la PGI_2 inhalados también pueden ser considerados. La formulación oral del treprostinil ha sido aprobada para su uso en individuos mínimamente sintomáticos, pero debe reservarse para su uso sólo como monoterapia. Los pacientes más gravemente limitados, aquellos en clase funcional IV, o aquellos con evidencia de disfunción del corazón derecho, deben comenzar con los vasodilatadores más potentes, que incluyen las formulaciones intravenosas y subcutáneas de los análogos de la PGI_2. De forma alternativa, se ha demostrado que la terapia combinada que usa múltiples agentes es efectiva en ensayos clínicos pequeños y en un estudio clínico de fase 3 que combina el ambrisentán y el tadalafil.

* Aprobado sólo para la monoterapia.

Los catalizadores enzimáticos de la formación del cGMP en los tejidos son la sGC y la mGC particulada (membrana plasmática). El NO estimula la sGC, mientras que los péptidos natriuréticos estimulan la mGC (véase capítulo 3 para obtener información sobre la estructura y los mecanismos de activación de estas enzimas). La sGC es la fuente de la síntesis del cGMP en la que se basan los agentes terapéuticos para la PAH. En el pulmón, la activación de la vía cGMP-PKG provoca la relajación del músculo liso, inhibe la proliferación de músculo liso bronquial y las células musculares lisas vasculares, y tiene un efecto antiproliferativo (y puede inducir apoptosis) en células del músculo liso vascular pulmonar y las EC (figura 31-3).

Óxido nítrico

El óxido nítrico se biosintetiza a partir del nitrógeno terminal de la L-arginina por la enzima óxido nítrico sintasa (véase capítulo 3). Los niveles endógenos del NO se reducen en pacientes con la PAH, la PH asociada con la enfermedad del tejido conjuntivo, el COPD y la enfermedad pulmonar intersticial (Girgis *et al.*, 2005; Kawaguchi *et al.*, 2006).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). El NO es un gas soluble. El NO *inhalado* es una mezcla gaseosa del NO y el N_2 (0.01 y 99.99%, respectivamente, para 100 ppm de NO). El NO debe ser comprimido y almacenado con un gas inerte como el N_2 para minimizar la exposición al O_2, y disminuir el riesgo de la acumulación del NO_2. El NO inhalado incrementa la Pa_{O_2} por la vasodilatación preferente de las regiones pulmonares mejor ventiladas de las áreas pulmonares poco infladas (es decir, con baja relación ventilación/perfusión [$\dot{V}/\dot{Q}$]). El NO inhalado generalmente se administra en forma continua, o con un dispositivo pulsado que se dispara rápidamente con el inicio de la inspiración; se requiere una monitorización cuidadosa de la respuesta (Griffiths y Evans, 2005). El NO inhalado es un vasodilatador pulmonar selectivo. Sus efectos agudos y relativamente específicos sobre la PAP y la PVR se deben a su vía de administración y su periodo de vida media corto (2-6 segundos), que es principalmente el resultado de la inactivación rápida del NO por su unión a la hemoglobina y la oxidación a nitrito; este último interactúa con la oxihemoglobina, lo que conduce a la formación de nitrato y metahemoglobina (Bueno *et al.*, 2013). El nitrato ha sido identificado como el metabolito predominante del NO excretado en la orina, representando más de 70% de la dosis del NO inhalado (Ichinose *et al.*, 2004).

Uso clínico. El NO puede reducir intensamente la PAP y la PVR sin alterar la presión arterial sistémica. El NO inhalado se usa para el tratamiento de los neonatos a término, y casi a término, con hipertensión pulmonar persistente del recién nacido e insuficiencia respiratoria hipoxémica aguda (Abman, 2013). La prueba de vasodilatación aguda es otro uso bien establecido, pero no indicado en la etiqueta del NO inhalado en pacientes adultos con PAH. La prueba vasodilatadora se realiza para decidir si

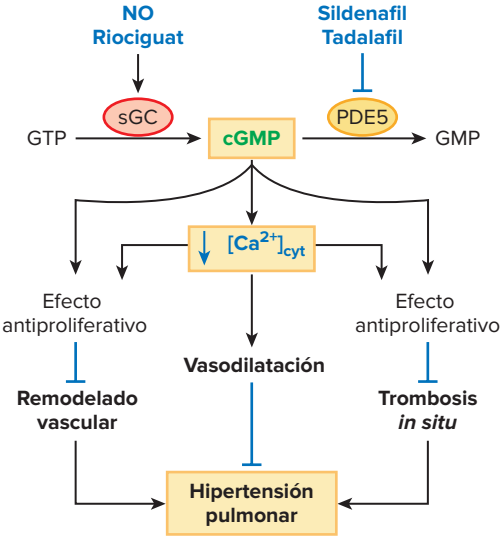


Figura 31-3 ***Estimuladores de la señalización del NO/cGMP.*** El NO estimula a la sGC para producir el cGMP, que tiene efectos vasodilatadores a través de la disminución del $[Ca^{2+}]_{cyt}$, así como efectos anticoagulantes y antiproliferativos que son tanto dependientes como independientes del $[Ca^{2+}]_{cyt}$. El cGMP se degrada principalmente por la PDE5 en las PASMC, que es el blanco de los inhibidores de la PDE5 sildenafil y tadalafil.

un paciente podría beneficiarse de la terapia de bloqueo del canal del Ca^{2+} (p. ej., la *nifedipina*) (Abman, 2013). En el tratamiento de la PH, la disminución de la PVR en un 30% durante la inhalación de NO (10 ppm durante 10 min), ha sido usada para identificar una asociación con la respuesta vascular y una respuesta favorable a los CCB en una pequeña cohorte de pacientes con PH primaria (McLaughlin *et al.*, 2009).

Efectos adversos y precauciones. Las altas dosis del NO inhalado (500-1 000 ppm) son letales. Sin embargo, las dosis de NO de menos de 40 ppm son bien toleradas crónicamente hasta seis meses, y no causan metahemoglobinemia en adultos que tienen una actividad normal de la metahemoglobina reductasa (Griffiths y Evans, 2005). En los neonatos, la acumulación de metahemoglobina ha sido investigada durante las primeras 12 horas de la exposición a 0, 5, 20 y 80 ppm de NO inhalado (Abman, 2013). Las concentraciones de la metahemoglobina aumentaron durante las primeras ocho horas de exposición al NO. El valor de la metahemoglobina media permaneció por debajo del 1% en el grupo placebo y en los grupos de 5 y 20 ppm, pero alcanzó aproximadamente el 5% en el grupo de NO inhalado de 80 ppm.

Las interacciones medicamentosas entre las dosis correctas de NO y otros medicamentos no se esperan, pero los efectos secundarios pueden incluir la respiración ruidosa, hematuria y, posiblemente, las atelectasias. La sobredosis del NO inhalado se manifiesta con elevaciones en la metahemoglobina y toxicidades pulmonares asociadas con el NO_2 inspirado, incluso el síndrome de distrés respiratorio agudo. Las elevaciones en la metahemoglobina reducen la capacidad de entrega de O_2 a la circulación. Según los estudios clínicos, los niveles de NO_2 superiores a 3 ppm, o los niveles de metahemoglobina mayores de 7% se tratan con la disminución de la dosis, o con la suspensión de la terapia con el NO inhalado (Abman, 2013). La metahemoglobinemia que no se resuelve después de la reducción, o la interrupción de la terapia con el NO inhalado, puede tratarse con vitamina C intravenosa, azul de metileno intravenoso, o transfusión de sangre, según la situación clínica.

El gas de NO inhalado tiene sus limitaciones: la dosis debe ser individualizada y frecuentemente equilibrada; la entrega es engorrosa y costosa; efectos no esperados por especies reactivas de nitrógeno son posibles; y la PH de rebote puede aparecer cuando se interrumpe la administración del NO. El producto oxidativo del metabolismo del NO, el anión inorgánico nitrito NO_2^- es relativamente estable comparado con el NO ($t_{1/2}$ = 51 minutos); el NO_2^- puede reducirse de nuevo a NO bajo la hipoxia fisiológica y patológica, por los procesos enzimáticos y no enzimáticos y, por tanto, puede servir como un reservorio endocrino intravascular de potencial bioactividad del NO (Bueno *et al.*, 2013). Otros medicamentos donantes de NO, como el nitroprusiato de sodio y la nitroglicerina ofrecen beneficios protectores en la PVR o el remodelado, pero cuando se administran por vía intravenosa, sin embargo, el uso de estos fármacos se ha limitado debido a sus efectos vasodilatadores sistémicos significativos.

Riociguat

En los pacientes con deficiencia del NO debido a la síntesis disfuncional endotelial del óxido nítrico o insuficiencia de arginina, la activación de la sGC aumenta la señalización a través de la vía del cGMP-PKG y ejerce un efecto terapéutico (Stasch y Evgenov, 2013). El uso del riociguat, un activador directo de la sGC, ha sido recientemente aprobado.

Mecanismo de acción. El riociguat es el primer estimulador de la sGC en su clase. El agente exhibe un modo de acción dual; sensibiliza la sGC a NO endógeno, y también estimula en forma directa la sGC independientemente del NO.

ADME. El fármaco tiene una excelente absorción oral, y los picos de concentración plasmática se alcanzan aproximadamente 1.5 horas después del consumo oral (Stasch y Evgenov, 2013). Los alimentos no afectan la biodisponibilidad del riociguat; su volumen de distribución es aproximadamente de 30 L. El riociguat es metabolizado por los CYP 1A1, 3A, 2C8 y 2J2. La acción del CYP1A1 forma el metabolito principal y activo, M1, que se convierte a *N*-glucurónido inactivo. El periodo de vida media de eliminación terminal es aproximadamente de 12 horas en pacientes con PAH (7 h en sujetos sanos) (Stasch y Evgenov, 2013).

Uso clínico. El riociguat en dosis de hasta 2.5 mg administradas tres veces al día durante 12 semanas incrementó la distancia recorrida y se retrasó considerablemente el tiempo de empeoramiento clínico de los pacientes con PAH (Ghofrani, 2013). El riociguat también fue eficaz en pacientes con CTEPH, en quienes la mejoría en la capacidad para caminar mayores distancias es evidente a partir de la segunda semana de tratamiento (Ghofrani *et al.*, 2013).

Reacciones adversas y precauciones. El uso concurrente de riociguat con nitroglicerina o inhibidores de la PDE5 puede causar hipotensión grave y síncope (Stasch y Evgenov, 2013). Los efectos adversos serios incluyen la toxicidad embrio-fetal, la hipotensión y el sangrado. Otras reacciones adversas comunes incluyen cefalea, dispepsia, mareo, náusea, diarrea, vómitos, anemia, reflujo, estreñimiento, palpitaciones, congestión nasal, epistaxis, disfagia, distensión abdominal y edema periférico (Ghofrani *et al.*, 2013; Ghofrani *et al.*, 2013; Stasch y Evgenov, 2013).

Inhibidores de la PDE5

Las PDE de nucleótidos cíclicos comprenden una superfamilia de enzimas que hidrolizan los nucleótidos cíclicos 3′-5′ a sus 5′ monofosfatos análogos (Omori y Kotera, 2007). La PDE5, una isoforma que es relativamente específica para el cGMP, es abundante en las PASMC (Kass *et al.*, 2007). La importancia fisiológica de la PDE5 en la regulación del tono del músculo liso se ha demostrado con mayor eficacia mediante el uso clínico exitoso de sus inhibidores específicos, en el tratamiento de la disfunción eréctil y la PAH (Galiè *et al.*, 2005; Ravipati *et al.*, 2007).

Sildenafil. ***Mecanismo de acción.*** El sildenafil, que estructuralmente imita el anillo de purina del cGMP, es un inhibidor competitivo y selectivo de la PDE5. El sildenafil tiene una selectividad relativamente alta (>1 000 veces) para la PDE5 humana sobre otras PDE. Al inhibir la hidrólisis de cGMP, el sildenafil eleva los niveles celulares de cGMP y aumenta la señalización a través de la ruta cGMP-PKG, *siempre que la guanilil ciclasa esté activa*.

ADME. El medicamento se absorbe rápidamente y alcanza una concentración plasmática máxima una hora después de la administración oral. El sildenafil se elimina por el CYP3A hepático (la ruta principal) y por el CYP2C9 (menor). El sildenafil y su metabolito activo principal, el *N*-desmetil sildenafil, tienen una vida media terminal de aproximadamente 4 horas. Tanto el compuesto original como su metabolito principal están muy unidos a las proteínas plasmáticas (96%) (Cockrill y Waxman, 2013). Los metabolitos son predominantemente excretados con las heces (73-88%) y en menor grado en la orina; el medicamento no metabolizado no se detecta en la orina o las heces (Muirhead *et al.*, 2002). La eliminación del fármaco se reduce en los ancianos (>65 años), lo que conduce a un aumento de los valores en el "área bajo la curva" para el medicamento original y el metabolito *N*-desmetil.

Uso clínico, efectos adversos y precauciones. El sildenafil, de 5 a 20 mg tres veces al día, mejora la capacidad para el ejercicio, la clase funcional y la hemodinámica. Además de la mejoría en la capacidad del ejercicio y los parámetros hemodinámicos, el sildenafil (a 20 mg de inicio tres veces al día, y ajustado hasta 40-80 mg tres veces al día) más la terapia con epoprostenol a largo plazo también provocaron retraso en el tiempo de empeoramiento clínico de la PAH en los estudios clínicos.

Los ajustes de las dosis para reducir la función renal y hepática generalmente no son necesarios, excepto si existe daño hepático y renal grave (Cockrill y Waxman, 2013). La administración concomitante de potentes inductores del CYP3A (p. ej., el bosentán) causará generalmente dismi-

nución sustancial de los niveles en el plasma del sildenafil. La reducción media en la biodisponibilidad del sildenafil (80 mg tres veces al día) cuando se administra con epoprostenol fue de un 28% (Cockrill y Waxman, 2013). Los inhibidores del CYP3A (p. ej., los inhibidores de las proteasas usados en la terapia contra el VIH, la eritromicina y la cimetidina) inhiben el metabolismo del sildenafil, lo que prolonga la vida media y los niveles sanguíneos del sildenafil. El sildenafil y otros inhibidores de la PDE5 consecuente con su mecanismo de acción, la potenciación de la señalización del cGMP, aumentan los efectos hipotensores de los nitratos vasodilatadores, produciéndose hipotensión peligrosa. Así, la administración de inhibidores de la PDE5 a pacientes que reciben nitratos orgánicos se contraindica. En todo caso, el estado cardiovascular subyacente del paciente y el uso concurrente de agentes hipotensores (p. ej., los nitratos vasodilatadores, los antagonistas alfaadrenérgicos) deben considerarse antes de usar esta clase de fármacos.

La cefalea (16%) y el rubor (10%) son los efectos secundarios más frecuentemente informados. Los pacientes que toman sildenafil o vardenafil pueden notar un tinte azul-verdoso pasajero de la visión debido a la inhibición de la PDE6 retiniana, que está involucrada en la fototransducción (véase figura 69-9).

Otros inhibidores de la PDE5. El *vardenafil* es estructuralmente similar al sildenafil y es un inhibidor potente de la PDE5. Aunque no está aprobado por la FDA para la PAH en Estados Unidos, su eficacia clínica en la PAH parece ser similar a la del sildenafil (Cockrill y Waxman, 2013). El *tadalafil*, otro inhibidor de la PDE5 usado para el tratamiento de la PAH, se diferencia estructuralmente del sildenafil y tiene un periodo de vida media más largo (Cockrill y Waxman, 2013). Véase la tabla 45-2 para los datos farmacocinéticos comparativos de los inhibidores de la PDE5.

Agonistas del receptor de la prostaciclina

La prostaciclina es principalmente sintetizada y liberada desde las EC vasculares y ejerce efectos relajantes y antiproliferativos en las células musculares lisas vasculares. Similar al NO, la PGI_2 endógena se considera un factor relajante derivado del endotelio. La disminución de la síntesis de PGI_2 ocurre en pacientes con PAH idiopática, un hallazgo que proporcionó la razón fundamental para el uso de la PGI_2 y sus análogos para el tratamiento de la PAH (Christman *et al.*, 1992).

Mecanismo de acción. La prostaciclina se une al IPR en la membrana plasmática de las PASMC y activa la vía G_S-AC-cAMP-PKA (figura 31-4). La PKA continúa la cascada de señalización por 1) disminución del $[Ca^{2+}]_{cyt}$ a través de la activación de los canales de K^+ (que causa repolarización e hiperpolarización de la membrana, llevando al cierre de los VDCC) y 2) por inhibición de la cinasa de las cadenas ligeras de miosina, lo que provoca la relajación del músculo liso y la vasodilatación (Olschewski *et al.*, 2004). La PKA activada también puede ejercer un efecto antiproliferativo en las PASMC al inhibir las cascadas de la señalización del *hedgehog*, ERK/p21 y Akt/mTOR. La inhibición de las PDE de nucleótidos cíclicos, principalmente PDE3 y PDE4, realza los efectos relajantes y antiproliferativos mediados por cAMP-PKA en las células del músculo liso vascular.

Epoprostenol (prostaciclina)

Uso clínico, efectos adversos y precauciones. La primera PGI_2 sintética, epoprostenol, tiene efectos inhibitorios dependientes de la dosis tanto en la SVR como en la PVR, emparejado con un aumento del gasto cardiaco, en pacientes con PAH (Rubin *et al.*, 1982). Por el tiempo de vida media corto del epoprostenol (3-5 minutos) se requiere de un sistema de bomba de administración de medicamentos para la infusión intravenosa continua, para garantizar la eficacia a largo plazo en el tratamiento de la PAH. En un estudio clínico, el tratamiento con epoprostenol causó mejorías significativas de la hemodinámica pulmonar, los síntomas de los pacientes y la supervivencia durante un periodo de 12 semanas (Barst *et al.*, 1996).

El epoprostenol es sensible a la temperatura y a la luz, aunque ahora se encuentra disponible una formulación termoestable más reciente, que permite su uso a temperatura ambiente (20-25 °C). Este agente sigue siendo un pilar del tratamiento de la PAH, particularmente en etapas avanzadas de la enfermedad. Los efectos adversos del epoprostenol son similares para todas las clases de análogos de la PGI_2 e incluyen mialgias y dolor en las extremidades, dolor de mandíbula, náusea, cefalea, molestia abdominal, diarrea, rubor, mareo e hipotensión sistémica. Los efectos secunda-

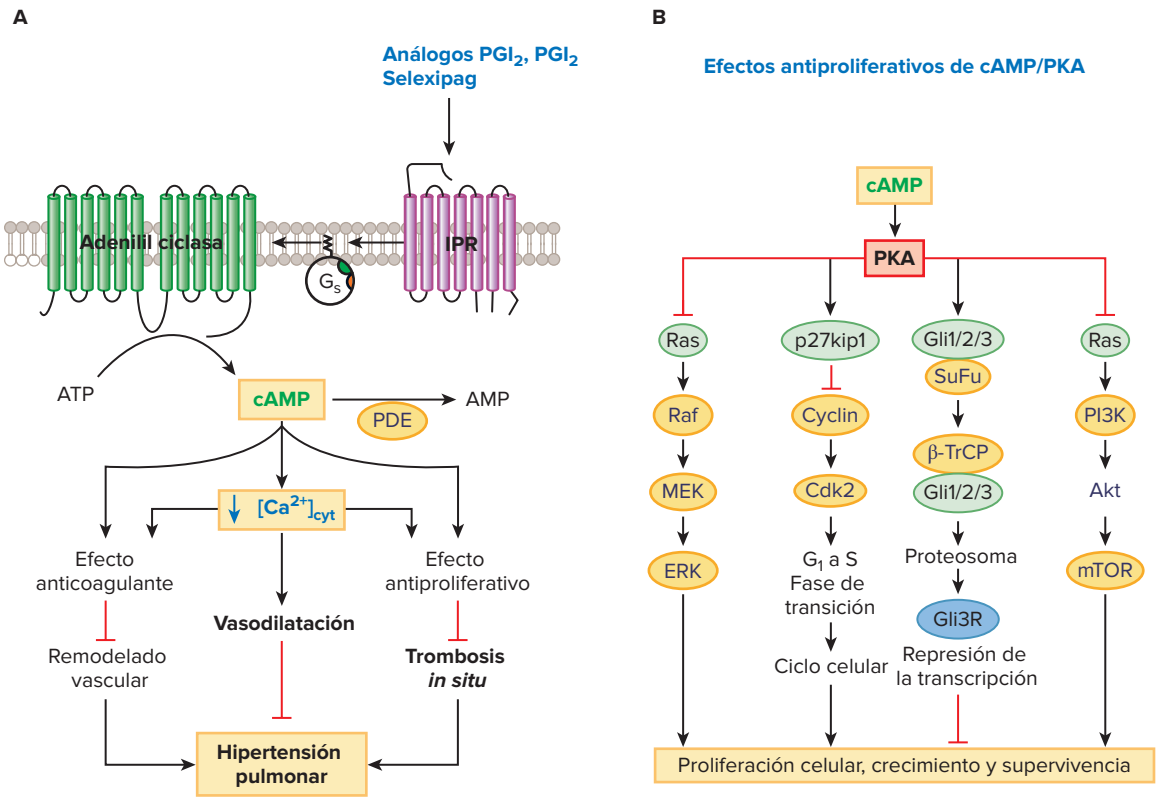


Figura 31-4 ***Agonistas del receptor de membrana que aumenta el cAMP.*** Las terapias que tienen como blanco al IPR, incluyendo la PGI_2, los análogos de la PGI_2, y el selexipag, aumentan el cAMP por el estímulo de su producción por la adenilil ciclasa (AC, *adenylyl cyclase*). Las propiedades vasodilatadoras del cAMP se producen por disminución del $[Ca^{2+}]_{cyt}$ así como sus efectos anticoagulantes y antiproliferativos que son tanto dependientes como independientes del $[Ca^{2+}]_{cyt}$. Los efectos antiproliferativos del cAMP (panel **B**) se muestran por distintas vías, muchas de las cuales están actualmente bajo investigación como terapias nuevas.

rios por lo general son dependientes de la dosis y se requiere el ajuste lento para que el medicamento sea suficientemente tolerado.

Treprostinil

Uso clínico. El treprostinil, un análogo de la PGI_2 con una vida media más prolongada que el epoprostenol, está disponible para infusión intravenosa continua, infusión subcutánea, inhalación y administración oral. El riesgo de bacteriemia u otras complicaciones relacionadas con el catéter puede ser reducido con la administración subcutánea. El treprostinil subcutáneo tiene una eficacia similar al de las formulaciones intravenosas de epoprostenol y de treprostinil (Simonneau *et al.*, 2002). Los efectos adversos relacionados con la administración en los tejidos subcutáneos del abdomen inferior son comunes, e incluye dolor y eritema en la mayoría de los pacientes; estos efectos disminuyen con el tiempo.

Comparado con el treprostinil intravenoso, la formulación inhalada tiene efectos vasodilatadores pulmonares más potentes, pero los pacientes encuentran complejo el esquema de medicación: se realizan inhalaciones múltiples a través de un nebulizador o inhalador, cuatro veces al día, y se ajustan lentamente hasta un máximo de nueve inhalaciones cuatro veces al día. El treprostinil inhalado tiene efectos hemodinámicos comparables con el iloprost inhalado con una duración más prolongada del efecto en pacientes con PAH. El efecto adverso más común relacionado con la inhalación es la tos transitoria.

La monoterapia con formulaciones orales de liberación prolongada de treprostinil es eficaz en pacientes con PAH con daños funcionales moderados (Jing *et al.*, 2013). La dosis se da dos veces al día, comenzando con 0.25 mg y se ajusta cada 3 días hasta un máximo de 21 mg dos veces al día. Las concentraciones en el suero a una dosis estable de 3.5 mg dos veces al día se acercan a los niveles terapéuticos del treprostinil intravenoso. El treprostinil oral no muestra mejoría significativa de la distancia recorrida en 6 minutos para pacientes con tratamiento de base con un ERA o con un inhibidor de la PDE5 y por tanto no se recomienda en pacientes ya tratados (Tapson *et al.*, 2012).

Iloprost

Uso clínico, efectos adversos y precauciones. El primer análogo de la PGI_2 disponible en una formulación inhalada, el iloprost fue ideado para tener como blanco la vasculatura pulmonar con efectos secundarios sistémicos mínimos. La inhalación tiene potentes efectos vasodilatadores en la circulación pulmonar, con menos vasodilatación sistémica que la PGI_2 intravenosa (Olschewski *et al.*, 1996). Los efectos de una sola inhalación disminuyen hacia la línea de base a lo largo de 60-120 minutos, y las estrategias de medicación actuales sugieren 6-9 inhalaciones diarias. La dosis es generalmente ajustada desde 2.5 mg/inhalación hasta 5 mg después de las primeras 2-4 semanas. Los efectos secundarios menores, comunes a la clase PGI_2, incluyen el dolor en la mandíbula y la cefalea. Los efectos secundarios específicos para la formulación inhalada son la tos, aunque esto parece resolverse con el tiempo.

Beraprost

El primer análogo de la PGI_2 disponible oralmente, beraprost, fue prometedor en estudios tempranos, pero en los estudios a largo plazo no mostró ningún beneficio a los 12 meses de la terapia (Barst *et al.*, 2003). Como resultado, el beraprost no está aprobado para su uso en Estados Unidos y en la Unión Europea.

Selexipag

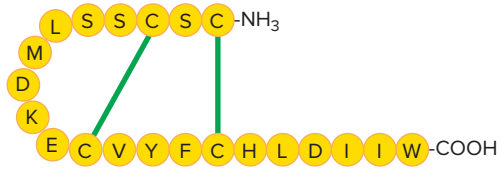
El selexipag es un agonista selectivo de los IPR, activo por vía oral, el cual es químicamente distinto y tiene propiedades cinéticas diferentes, comparado con otros análogos de la PGI_2.

ADME. El selexipag es rápidamente absorbido e hidrolizado en el hígado ($t_{1/2}$ = 1-2 horas) a un metabolito activo, el ACT-333679 (Kaufmann *et al.*, 2015). El metabolito activo tiene una vida media más prolongada, de 10-14 horas, permitiendo usarlo dos veces al día.

Uso clínico, efectos adversos y precauciones. El medicamento se toma en una dosis inicial de 200 µg y se valora el aumento semanalmente hasta una dosis máxima de 1 600 µg dos veces al día. En estudios clínicos de fase 3, el selexipag redujo el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes con PAH (Simonneau *et al.*, 2012; Sitbon *et al.*, 2015). El selexipag fue añadido a la terapia vasodilatadora pulmonar existente en la mayoría de pacientes de los estudios clínicos para este agente. Los efectos adversos del selexipag son similares al de los análogos de la PGI_2 e incluyen dolor de cabeza, dolor en la mandíbula, náusea, mareo, rubor, nasofaringitis y vómitos. Los efectos adversos parecen ser más comunes cuando el medicamento se toma en ayunas y disminuyen con el tiempo.

Endotelina y antagonistas del receptor de la endotelina

Endotelina 1



Secuencia de aminoácido de la endotelina humana 1

Biosíntesis. Las endotelinas son un trío de péptidos de 21 aminoácidos, cada uno es el producto de genes diferentes, producido a través de una secuencia pre-pro y propéptido por la actividad de las ECE (ECE-1, ECE-2). La ECE-1 es el paso que limita la síntesis de EC-1. Cada péptido de ET maduro contiene dos puentes disulfuro. La ET-1, la forma predominante, está codificada por el gen *EDN1* y se produce en las EC vasculares, aunque otros tipos de células también pueden producir endotelina. Una variedad de citocinas, la cangiotensina II, y el estrés mecánico aumentan la producción de ET-1. El NO y la PGI_2 reducen la expresión de los genes *EDN1*. Las ET se relacionan con dos GPCR, los receptores ET_A y ET_B, como se describe en el material que sigue. La ET-1 es aclarada por la interacción con el receptor ET_B y la degradación proteolítica a través de la endopeptidasa neutra NEP24.11. Davenport *et al.* (2016) han revisado conceptos claves de la biosíntesis, la señalización y la farmacología de las ET.

Señalización de la endotelina. La endotelina 1 fue descubierta como un potente factor constrictor, derivado del endotelio (Yanagisawa *et al.*, 1988). La respuesta constrictora es mediada por el receptor ET_A, localizado en las PASMC. El receptor ET_B está presente tanto en las PASMC como en las PAEC. La unión de la ET-1 al receptor ET_A activa en las PASMC las vías G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} y DAG-Ca^{2+}-PKC (figura 31-5 y capítulo 3). El IP_3 activa

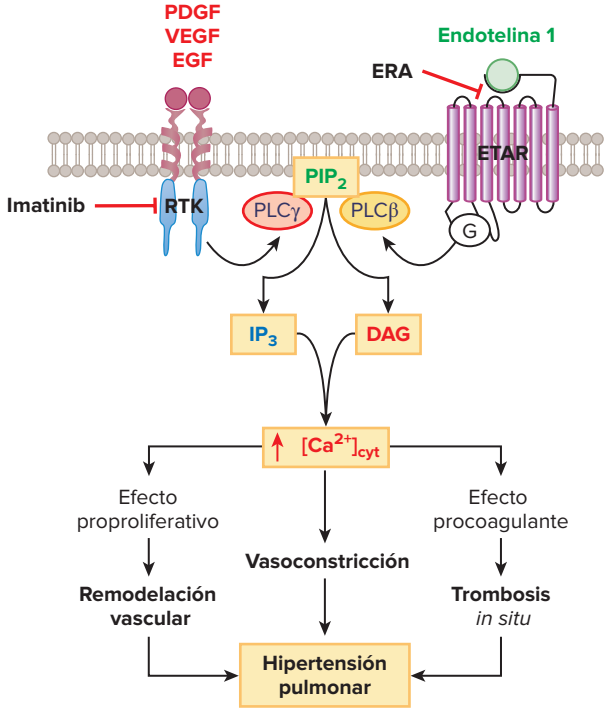


Figura 31-5 *Los agentes que inhiben la activación de la fosfolipasa C mediada por receptores.* El potente agente vasoconstrictor ET-1 ejerce un efecto sobre las PASMC principalmente a través del receptor de endotelina ET_A, un GPCR. La estimulación del receptor conduce a la activación de la PLC y a la producción del IP_3 y el DAG, ambos provocan un aumento del $[Ca^{2+}]_{cyt}$. De forma similar, los distintos receptores tirosina cinasas tales como: el PDGF, los VEGF y el EGF, pueden conducir a un incremento del IP_3 y el DAG, y posteriormente aumenta el $[Ca^{2+}]_{cyt}$ a través de una vía similar, pero distinta.

el canal de liberación de Ca^{2+} en los organelos intracelulares de almacenamiento de Ca^{2+}, movilizando el Ca^{2+} y aumentando el $[Ca^{2+}]_{cyt}$. El DAG, según los informes, puede activar los ROC en la membrana plasmática, aumentar la entrada de Ca^{2+} y contribuir al aumento del $[Ca^{2+}]_{cyt}$. La elevación del Ca^{2+} citosólico produce vasoconstricción (figura 3-14). La ET-1 es también un factor mitógeno que ejerce efectos proliferativos en muchos tipos de células, que incluyen las células del músculo vascular liso y los miofibroblastos a través de cascadas de señalización intracelular (p. ej., las vías PI3K/Akt/mTOR y Ras/ERK/p21) (Davenport *et al.*, 2016). La activación de los receptores ET_B en las EC media la vasodilatación, al aumentar la producción de NO y PGI_2, y puede inhibir la producción de ET-1.

Razón fundamental para antagonizar los efectos de las ET en la PAH. La endotelina 1 está implicada como factor contribuyente en la PAH idiopática (Giaid *et al.*, 1993): los niveles plasmáticos de ET-1 se incrementan hasta 10 veces en pacientes con PAH y se correlacionan bien con la gravedad de la enfermedad y la elevación de la presión en la aurícula derecha. No existen inhibidores específicos clínicamente disponibles de la ECE-1, el paso limitante de la velocidad en la síntesis de la ET-1, pero se han desarrollado una serie de pequeñas moléculas antagonistas de los receptores ET, oralmente eficaces. A pesar de los efectos opuestos de la activación de los receptores ET_A y ET_B, el tratamiento farmacológico específico de los receptores ET_A no ha conducido a respuestas clínicas significativamente diferentes, en comparación con el antagonismo dual (p. ej., el antagonismo de la unión de la ET-1 a los receptores ET_A y ET_B) en el tratamiento de la PAH.

Antagonistas del receptor de la endotelina

Los antagonistas del receptor de la ET (los ERA) disponibles son el bosentán, el macitentan y el ambrisentán.

Aspectos comunes. Los antagonistas de la endotelina generalmente comparten efectos adversos. Los efectos secundarios comunes de la clase incluyen cefalea, edema pulmonar y congestión nasal/faringitis, con riesgo de atrofia testicular e infertilidad. El bosentán puede aumentar las transaminasas hepáticas, que deben vigilarse de cerca y los medicamentos están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática moderada a grave; la elevación de las enzimas hepáticas generalmente se resuelve después de la interrupción del tratamiento.

Los tres antagonistas de la ET disponibles son metabolizados por el CYP3A4 y, en cierta medida, por los CYP 2C9 y 2C19. La dosificación repetida de bosentán provoca la inducción de los CYP 3A4 y 2C9, lo que reduce la exposición a fármacos que también son metabolizados por estos CYP (los anticonceptivos, la warfarina, algunas estatinas; la administración concomitante con ciclosporina y glibenclamida está contraindicada). Asimismo, se debe evitar la administración concomitante de bosentán o macitentan con un inductor del CYP como la rifampicina. Los inhibidores de estos CYP (p. ej., el ketoconazol y el ritonoavir) pueden aumentar la exposición al bosentán y macitentan (O'Callaghan *et al.*, 2011).

Los ERA son teratógenos potentes y deben usarse con precaución en mujeres en edad fértil. Estos agentes no deben emplearse en pacientes embarazadas. Se recomienda la documentación de una prueba de embarazo negativa antes del inicio de la terapia, y un plan anticonceptivo claro, y las mujeres fértiles deben usar dos métodos anticonceptivos aceptables mientras toman antagonistas de la ET.

Bosentán. El bosentán es un antagonista competitivo, no peptídico, y oralmente efectivo de los receptores ET_A y ET_B. En pacientes con PAH, con deterioro funcional leve a intenso (las clases funcionales II-IV), el bosentán mejora los síntomas, la capacidad funcional y los parámetros hemodinámicos pulmonares (Rubin *et al.*, 2002). El bosentán generalmente se inicia con dosis de 62.5 mg dos veces al día, y se aumenta a 125 mg dos veces al día después de cuatro semanas. El bosentán se metaboliza por los CYP hepáticos 2C9 y 3A4 con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 5 h, con excreción de los metabolitos en la bilis.

Macitentan. El macitentan es un antagonista competitivo del receptor ET_A y ET_B, oralmente activo. A una dosis de 10 mg diarios, el macitentan aumenta el tiempo de progresión de la enfermedad o la muerte en la PAH y mejora los síntomas, la capacidad funcional y las mediciones hemodinámicas pulmonares (Pulido *et al.*, 2013). El fármaco es relativamente bien tolerado y hasta ahora no se ha asociado con la elevación de las enzimas hepáticas, pero se recomienda precaución. El macitentan se metaboliza por los CYP a un metabolito activo; la $t_{1/2}$ del compuesto original es de aproximadamente 16 h, el del metabolito activo de unas 48 h, de forma que el metabolito contribuye alrededor de 40% de la actividad farmacológica total a lo largo del tiempo.

Ambrisentán. A diferencia del bosentán y el macitentan, el ambrisentán es un antagonista relativamente selectivo del ET_A (aproximadamente 4 000 veces mayor afinidad para el ET_A, que para el ET_B). El ambrisentán se inicia con una dosis de 5 mg diarios y se aumenta hasta un máximo de 10 mg al día. La $t_{1/2}$ es de 9 h en estado estable. Las anormalidades de las enzimas hepáticas son menos comunes que con el bosentán, sin embargo, aún se recomienda el seguimiento de la función hepática. La eliminación es en gran medida a través de las vías no renales, que no han sido extensamente caracterizadas. Existe algún metabolismo por los CYP 3A4 y 2C19, seguido de la glucuronidación; por tanto, se pueden esperar interacciones medicamentosas, aunque no se han informado interacciones clínicamente relevantes.

Inhibidores del receptor de la tirosina cinasa

Según los informes, muchos factores mitogénicos y de crecimiento se regulan hacia arriba en los tejidos de pacientes con PAH. En la PAH se han evaluado elevaciones de la ET-1, el ATP, del VIP, el PDGF, los VEGF, el EGF, el factor de crecimiento de los fibroblastos y el factor de crecimiento similar a la insulina en el tejido pulmonar, las células del músculo liso vascular y en la sangre periférica (Budhiraja *et al.*, 2004; Du *et al.*, 2003; Schermuly *et al.*, 2005). Estos innumerables factores mitogénicos pueden activar los TKR, como los receptores PDGF y EGF. La activación de estos receptores induce la proliferación celular, el crecimiento, la migración y la contracción en las PASMC, las PAEC y en los fibroblastos vasculares pulmonares. Con estas acciones como fundamento, los antagonistas de los TKR se han probado como terapéutica para la PAH (Moreno-Vinasco *et al.*, 2008; Gomberg-Maitland *et al.*, 2010).

Imatinib

El imatinib se desarrolló inicialmente como un tratamiento dirigido para leucemia mieloide crónica, al tener como blanco al ABL TKR; ahora se sabe que el compuesto tiene muchos otros blancos, uno de los cuales es el receptor del PDGF que se ha relacionado con la hipertrofia del músculo liso vascular en el desarrollo de la PAH (Humbert *et al.*, 1998). El imatinib como terapia complementaria para la PAH refractaria ha demostrado eficacia tanto en informes de casos como en ensayos clínicos, aunque las reacciones adversas graves, particularmente el hematoma subdural, son motivo de preocupación (Hoeper *et al.*, 2013). Se necesitan ensayos clínicos más grandes antes de que pueda usarse el imatinib en los regímenes de tratamiento de la PAH.

Canales de calcio y sus bloqueadores

Un incremento del $[Ca^{2+}]_{cyt}$ en las PASMC causa vasoconstricción pulmonar y es un estimulante importante de la proliferación, la migración y la

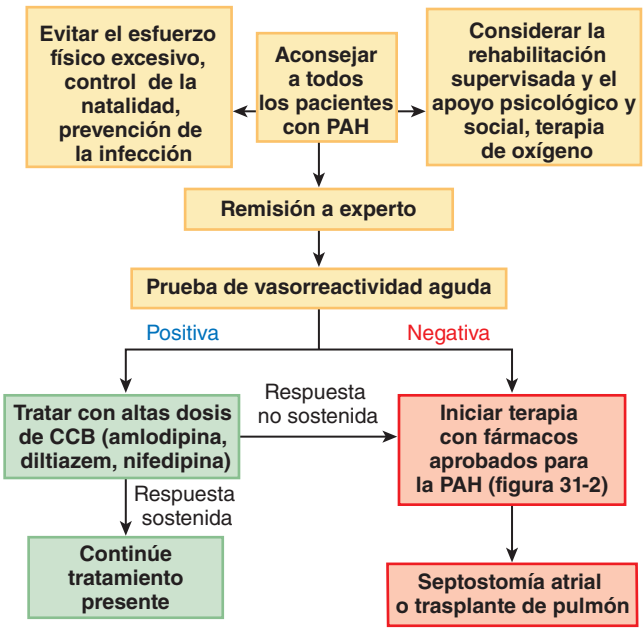


Figura 31-6 *Algoritmo de tratamiento para el uso de los CCB en la PAH.* La prueba de reactividad vascular se usa para identificar a la minoría de los pacientes que pueden obtener un beneficio sustancial de la terapia con altas dosis de CCB. Estos individuos deben ser vigilados estrechamente para asegurar una respuesta sostenida. Los pacientes sin una respuesta vasodilatadora positiva deberían comenzar potencialmente con terapias aprobadas para la PAH según los síntomas en la presentación. Los pacientes con la enfermedad más grave que no responden a la terapia pueden necesitar la remisión para la intervención quirúrgica para tratar su enfermedad.

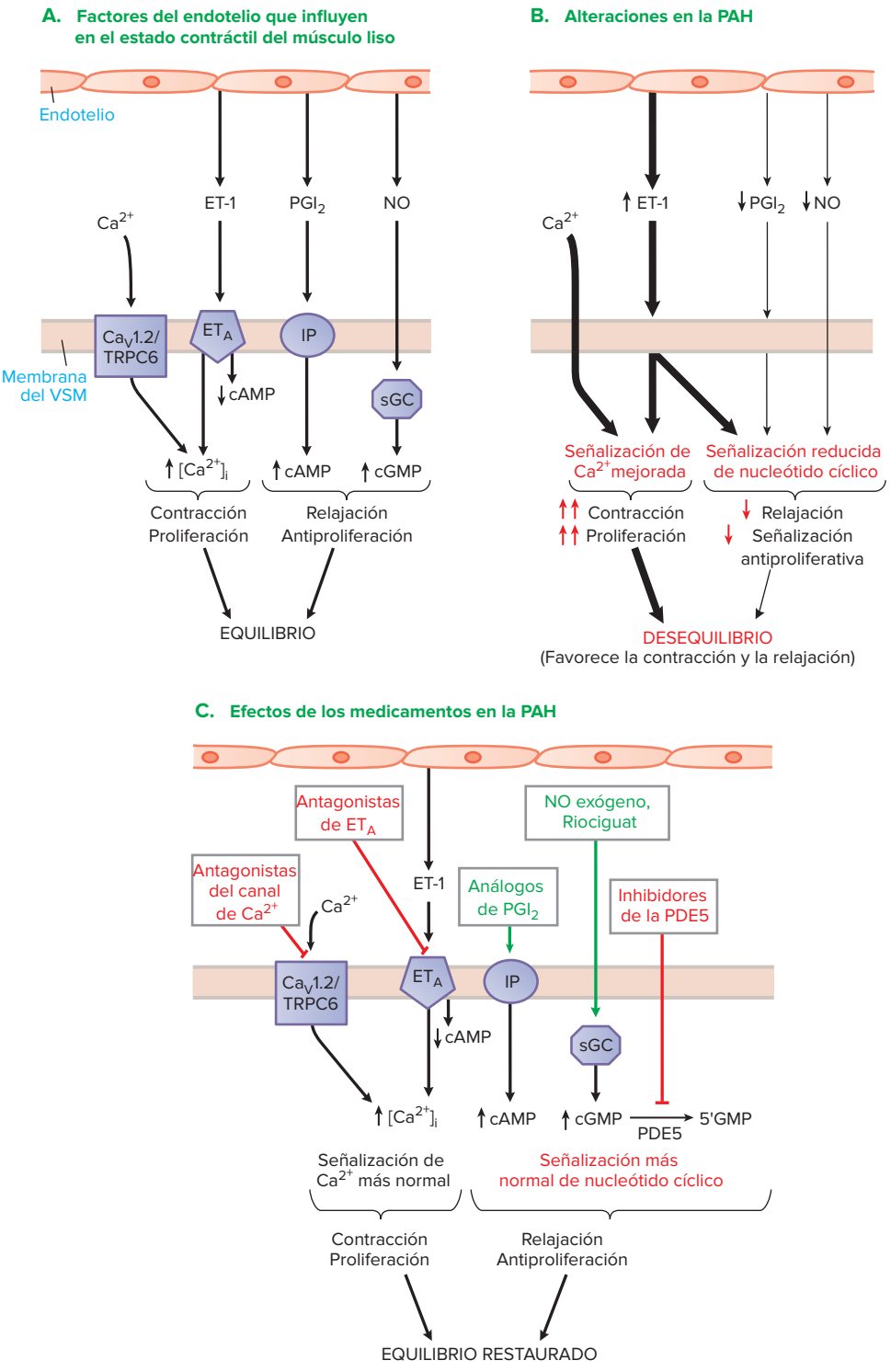


Figura 31-7 *Interacciones entre el endotelio y el músculo liso vascular en la PAH.* **A. Equilibrio.** En la arteria pulmonar normal, hay un equilibrio entre las influencias constrictoras y relajantes que pueden observarse como la competencia entre las vías de señalización de Ca^{2+} y las vías de señalización de los nucleótidos cíclicos en el VSM. La ET-1 se une al receptor de ET_A en células del VSM y activa la vía Gq-PLC-IP_3 para aumentar el Ca^{2+} citosólico; la ET-1 también puede acoplarse a G_i para inhibir la producción de cAMP. A medida que las células del VSM se despolarizan, el Ca^{2+} puede entrar a través del canal de Ca^{2+} de tipo L ($Ca_v1.2$) o del canal de cationes del receptor de potencial transitorio (TRPC6). Las EC también producen factores relajantes, la PGI_2 y el NO. El NO estimula a la sGC, causando la acumulación del cGMP en las células del VSM; la PGI_2 se une al IPR y estimula la producción de cAMP; la elevación de estos nucleótidos cíclicos promueve la relajación del VSM (véanse figuras 31-3, 40-4 y 45-6). **B. Desequilibrio.** En la PAH, la producción de ET-1 está aumentada, la producción de PGI_2 y de NO se reduce, y el equilibrio se cambia hacia la constricción y proliferación del VSM. **C. Equilibrio restaurado.** En el tratamiento de la PAH, los antagonistas del receptor de la ET_A pueden reducir los efectos constrictores de ET-1, y los antagonistas de los canales de Ca^{2+} pueden reducir aún más la contracción dependiente de Ca^{2+}. Se pueden suministrar PGI_2 y el NO exógeno para promover la vasodilatación (la relajación del VSM); la sGC puede ser activada farmacológicamente (riociguat); la inhibición de la PDE5 puede realzar el efecto relajante del cGMP elevado al inhibir la degradación del cGMP. Por tanto, estos fármacos pueden reducir la señalización de Ca^{2+} y mejorar la señalización de los nucleótidos cíclicos, lo que restablece el equilibrio entre las fuerzas de contracción/proliferación y relajación/antiproliferación. La remodelación y la deposición de la matriz extracelular por los fibroblastos adyacentes influyen de manera positiva y negativa por las mismas vías de señalización contráctil y relajante, respectivamente. Los efectos de los agonistas farmacológicos son denotados por flechas verdes y los efectos de los antagonistas por barras T rojas.

remodelación vascular. El $[Ca^{2+}]_{cyt}$ en las PASMC puede aumentar por la entrada de Ca^{2+} a través de los canales de Ca^{2+} membranales y la movilización del Ca^{2+} a través de los canales de liberación de Ca^{2+}/receptores de IP_3 en la membrana del SR. El $[Ca^{2+}]_{cyt}$ puede reducirse de tres modos: por eflujo del Ca^{2+} a través de la ATPasa Ca^{2+}/Mg^{2+} (la bomba de Ca^{2+} en la membrana plasmática), exportación de Ca^{2+} por el intercambiador de Na^+/Ca^{2+}, y por secuestro de Ca^{2+} citosólico en el SR por la Ca^{2+}-ATPasa del SR. Hay tres clases de canales permeables de Ca^{2+} expresados funcionalmente en la membrana plasmática de las PASMC: 1) VDCC, 2) ROC y 3) los canales de Ca^{2+} operados por depósito. Éstos son blancos en la terapia actual de la PAH y blancos putativos para la terapéutica del futuro.

Bloqueadores del canal de Ca^{2+} activados por voltaje

Un subconjunto raro de pacientes (típicamente menos del 5-15% de todos los pacientes del grupo I con PAH confirmada por la cateterización del corazón derecho) se considera vasorreactivo, que se define como una disminución significativa en la PAP media (un descenso >10 mm Hg de la PAP y <40 mm Hg absoluta) mientras se preserva el gasto cardiaco durante la administración del NO inhalado o inyección intravenosa de PGI_2 o adenosina (Rich y Brundage, 1987). Los pacientes vasorreactivos pueden alcanzar una supervivencia prolongada, una mejoría funcional sostenida, y una mejoría hemodinámica con la terapia con los CCB (Hemnes *et al.*, 2015; Rich y Brundage, 1987). La utilidad de la terapia con los CCB en pacientes con PAH vasorreactiva fue respaldada por una serie de estudios observacionales bien diseñados (Hemnes *et al.*, 2015; Rich y Brundage, 1987; Sitbon *et al.*, 2005).

Uso clínico. La terapia con los CCB puede iniciarse con una dosis baja de nifedipina de acción prolongada, amlodipina, diltiazem o verapamilo. La dosis se incrementa hasta la dosis máxima tolerada. La presión arterial sistémica, la frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno se deben controlar cuidadosamente durante la valoración. Las preparaciones de liberación sostenida de nifedipina, verapamilo y diltiazem están disponibles para minimizar los efectos adversos de la terapia, sobre todo la hipotensión sistémica. Los pacientes que responden (definido como asintomáticos o síntomas mínimos) a la terapia con los CCB con una dihidropiridina o el diltiazem generalmente se les evalúa la sostenibilidad de la respuesta (figura 31-6).

Efectos adversos y precauciones. Los efectos adversos son comunes con la terapia con los CCB. La vasodilatación sistémica puede causar hipotensión, mientras que la vasodilatación pulmonar puede reducir la HPV. La pérdida o la inhibición de la HPV puede empeorar el desajuste de la $\dot{V}/\dot{Q}$] y causar hipoxemia. Los CCB también se pueden asociar con el deterioro de la función del RV debido a su efecto inhibitor sobre el VDCC en los cardiomiocitos. La farmacología de los CCB se analiza detalladamente en el capítulo 27.

Medicamentos en desarrollo para la PAH

Además de los fármacos para la PAH en uso clínico, existen muchos medicamentos reutilizados y fármacos recientemente desarrollados que tienen beneficios terapéuticos en modelos experimentales de la PH. Estos agentes tienen potencial como futuras terapias para la PAH:

- antagonistas de receptores y transportadores de $5HT_{2B}$ (p. ej., LY393558);
- antagonistas alostéricos de los receptores sensores de Ca^{2+} (p. ej., NPS2143 y calhex 231);
- fármacos que abren o activan los canales de K^+ activados por voltaje y por Ca^{2+} y los canales de K^+ sensibles a ATP (p. ej., cromakalim);
- inhibidores de las cascadas de señalización PI3K/Akt1/mTOR (p. ej., la perifosina, el ipatasertib, y los derivados de la rapamicina, el sirolimús, el temsirolimús, el everolimús, el deforolimús);
- inhibidores de la vía de señalización de Notch (p. ej., DAPT y MK-0752);
- VIP;
- bloqueadores de los canales de cationes del receptor de potencial transitorio (p. ej., 2-APB, ML204, anilina-tiazol);
- inhibidores de la elastasa extracelular (p. ej., la elafina y el sivelestat);
- inhibidores de la Rho cinasa (p. ej., el fasudil); e
- inhibidores de la angiopoyetina 1 (p. ej., el trebananib).

Algunos de estos medicamentos están ya en ensayos clínicos de fase 3; los otros todavía están en desarrollo preclínico.

Una visión farmacológica sobre la integración de señal en la PAH

Como se señaló, un desequilibrio de mediadores vasoactivos, de factores mitogénicos y angiogénicos, y de las proteínas antiapoptóticas desempeñan un papel importante en el desarrollo de la PAH. Los agentes farmacológicos empleados en la PAH se centran en restablecer el equilibrio entre la contracción y la proliferación por un lado y la relajación y la antiproliferación por el otro, como se resume en la figura 31-7.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *terapéuticas de la hipertensión pulmonar*

Fármaco	Indicación	Farmacología clínica y consejos
Moduladores de señalización cGMP: inhibidores de la PDE5		
Sildenafil Tadalafil Vardenafil	• Terapia de primera línea para la PAH moderada (clase funcional II-III)	• Administración oral • Evite los nitratos y los antagonistas alfaadrenérgicos debido a la hipotensión • Principales efectos secundarios: epistaxis, dolor de cabeza, dispepsia, pérdida de visión o audición (no sildenafil), rubor, insomnio, disnea, priapismo • El vardenafil, actualmente no está recomendado debido a la evidencia limitada de eficacia en la PAH
Moduladores de señalización del cGMP: estimulador de la sGC		
Riociguat	• Terapia de primera línea para la PAH moderada (clase funcional II-III)	• Administración oral • Eficacia confirmada en pacientes con PAH y pacientes con CTEPH • Efectos secundarios: dolor de cabeza, dispepsia, edema, náuseas, mareo, síncope
Agonistas del receptor de IP: prostaciclinas y análogos de prostaciclinas		
Epoprostenol	• Terapia de primera línea para la PAH grave (clase funcional IV)	• Administración por infusión IV continua • Efectos secundarios principales: dolor de mandíbula, hipotensión, mialgia, rubor, náuseas, vómitos, mareos • Tiempo de vida media corta requiere asistencia médica inmediata por la falla de la bomba
Treprostinil	• Igual que para el epoprostenol	• Disponible como preparaciones IV, SC, inhaladas y orales • Tiempo de vida media más prolongado que el del epoprostenol con efectos secundarios similares • Los efectos adversos locales de la dosis SC puede mejorar con el tiempo • Administración oral para usarse sólo como monoterapia

Agonistas del receptor de IP: prostaciclinas y análogos de prostaciclinas (*Continuación*)		
Iloprost	• Alternativa para el epoprostenol en terapia combinada para la PAH grave (clase funcional IV)	• Administración inhalada, al menos 2 h de diferencia • Los efectos secundarios incluyen rubor, hipotensión, dolor de cabeza, náuseas, irritación de garganta, tos, insomnio
Selexipag	• Alternativa para el epoprostenol en la terapia combinada para la PAH grave (clase funcional IV)	• Administración oral • Agonista selectivo del receptor PGI_2 • Los efectos secundarios incluyen, dolor de cabeza, dolor de mandíbula, náusea, diarrea
Antagonistas del receptor de endotelina: administración oral, teratogénica		
Bosentán	• Terapia de primera línea para la PAH moderada (clase funcional II-III)	• Monitorizar la función hepática y los niveles de hemoglobina • Metabolizado por el CYP2C9 y el CYP3A4 • Efectos secundarios: insuficiencia hepática, palpitaciones, prurito, edema, anemia, infecciones respiratorias
Ambrisentán	• Terapia de primera línea para la PAH moderada (clase funcional II-III)	• Efectos secundarios: edema, congestión nasal, estreñimiento, rubor, palpitaciones, dolor abdominal • La administración con ciclosporina incrementa los niveles de fármaco • Bajo riesgo de toxicidad hepática
Macitentan	•Terapia de primera línea para la PAH moderada (clase funcional II-III)	• Metabolizado por el CYP3A4 • Los efectos secundarios incluyen nasofaringitis, cefalea, anemia • Se recomiendan pruebas de función hepática y hemoglobina antes de la terapia
Bloqueadores del canal de Ca^{2+} de tipo L		
Nifedipina (acción prolongada) Amlodipina Diltiazem	• Usar sólo en los pacientes con PAH, con pruebas de vasodilatación positivas	• Administración oral • Los efectos secundarios incluyen edema, fatiga, hipotensión • Diltiazem: efectos cronotrópicos e inotrópicos negativos significativos; evitar en la bradicardia

Abreviaturas: PAH: hipertensión arterial pulmonar; ERA: antagonista del receptor de endotelina; CTEPH: hipertensión pulmonar tromboembólica crónica; IV: intravenoso; SC: subcutáneo.

Bibliografía

Abman SH. Inhaled nitric oxide for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Handb Exp Pharmacol* **2013**;*218*:257–276.

Barst RJ, Beraprost Study Group. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2003**;*41*:2119–2125.

Barst RJ, Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **1996**;*334*:296–301.

Benza RL, *et al*. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* **2012**;*142*:448–456.

Budhiraja R. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension. *Circulation* **2004**;*109*:159–165.

Bueno M, *et al*. Nitrite signaling in pulmonary hypertension: mechanisms of bioactivation, signaling, and therapeutics. *Antioxid Redox Signal* **2013**;*18*:1797–1809.

Christman BW, *et al*. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **1992**;*327*:70–75.

Cockrill BA, Waxman AB. Phosphodiesterase-5 inhibitors. *Handb Exp Pharmacol* **2013**;*218*:229–255.

Craven KB, Zagotta WN. CNG and HCN channels: two peas, one pod. *Annu Rev Physiol* **2006**;*68*:375–401.

Davenport AP, *et al*. Endothelin. *Pharmacol Rev* 2016;68:357–418.

Du L, *et al*. Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **2003**;*348*:500–509.

Fedullo P, *et al*. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* **2011**;*183*:1605–1613.

Frumkin LR. The pharmacological treatment of pulmonary arterial hypertension. *Pharmacol Rev* **2012**;*64*:583–620.

Galiè N, Sildenafilo Use in Pulmonary Arterial Hypertension Study Group. Sildenafilo citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **2005**;*353*:2148–2157.

Galie, N, *et al*. Initial use of ambrisentano plus tadalafilo in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J* **2015**;*373*:834-844.

Ghofrani HA, *et al*. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **2013**;*369*:319–329.

Ghofrani HA, *et al*. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J* **2013**;*369*:330–340.

Ghofrani HA, Humbert M. The role of combination therapy in managing pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* **2014**;*23*:469–475.

Giaid A, *et al*. Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension. *N Engl J Med* **1993**;*328*:1732–1739.

Girgis RE, *et al*. Decreased exhaled nitric oxide in pulmonary arterial hypertension: response to bosentan therapy. *Am J Respir Crit Care Med* **2005**;*172*:352–357.

Gomberg-Maitland M, *et al*. A dosing/cross-development study of the multikinase inhibitor sorafenib in patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin Pharmacol Ther* **2010**;*87*:303-310.

Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. *N Engl J Med* **2005**;*353*:2683–2695.

Hemnes AR, *et al*. Peripheral blood signature of vasodilator-responsive pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **2015**;*131*:401–409.

Hoeper MM, *et al*. Imatinibmesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* **2013**;*127*:1128–1138.

Humbert M, *et al*. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J* **1998**;*11*:554–559.

Humbert M, Ghofrani H-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax* **2016**;*71*:73–83.

Ichinose F, *et al*. Inhaled nitric oxide: a selective pulmonary vasodilator: current uses and therapeutic potential. *Circulation* **2004**;*109*:3106–3111.

Jing ZC, *et al*. Efficacy and safety of oral treprostinilmonotherapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension: a randomized, controlled trial. *Circulation* **2013**;*127*:624–633.

Kaufmann P, *et al*. Pharmacokinetics and tolerability of the novel oral prostacyclin IP receptor agonist selexipag. *Am J Cardiovasc Drugs* **2015**;*15*:195–203.

Kawaguchi Y, *et al*. NOS2 polymorphisms associated with the susceptibility to pulmonary arterial hypertension with systemic sclerosis: contribution to the transcriptional activity. *Arthritis Res Ther* **2006**;*8*:R104.

Kass DA, *et al*. Phosphodiesterase type 5: expanding roles in cardiovascular regulation. *Circ Res* **2007**;*101*:1084–1095.

Kuhr FK, *et al*. New mechanisms of pulmonary arterial hypertension: role of Ca^{2+} signaling. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* **2012**;*302*:H1546–H1562.

Mandegar M, *et al*. Cellular and molecular mechanisms of pulmonary vascular remodeling: role in the development of pulmonary hypertension. *Microvasc Res* **2004**;*68*:75–103.
McLaughlin VV, *et al*. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol,* **2009**;53:1573–1619.
Moreno-Vinasco L, *et al*. Genomic assessment of a multikinase inhibitor, sorafenib, in a rodent model of pulmonary hypertension. *Physiol Genomics* **2008**;*33*:278-291.
Morrell NW, *et al*. Cellular and molecular basis of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2009**;*54*(suppl):S20–S31.
Muirhead GJ, *et al*. Comparative human pharmacokinetics and metabolism of single-dose oral and intravenous sildenafilo. *Br J Clin Pharmacol* **2002**;*53*(suppl 1):13S–20S.
O'Callaghan DS, *et al*. Endothelin receptor antagonists for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Expert Opin Pharmacothe* **2011**; *12*:1585–1596.
Olschewski H, *et al*. Prostacyclin and its analogues in the treatment of pulmonary hypertension. *Pharmacol Ther* **2004**;*102*:139–153.
Olschewski H, *et al*. Aerosolized prostacyclin and iloprost in severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med* **1996**;*124*:820–824.
Omori K, Kotera J. Overview of PDEs and their regulation. *Circ Res* **2007**;*100*:309–327.
Pulido T, Seraphin Investigators. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **2013**;*369*:809–818.
Ravipati G, *et al*. Type 5 phosphodiesterase inhibitors in the treatment of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Cardiol Rev* **2007**; *15*:76–86.
Rich S, Brundage BH. High-dose calcium channel-blocking therapy for primary pulmonary hypertension: evidence for long-term reduction in pulmonary arterial pressure and regression of right ventricular hypertrophy. *Circulation* **1987**;*76*:135–141.
Rossaint R, *et al*. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* **1993**;*328*:399–405.
Rubin LJ, *et al*. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **2002**;*346*:896–903.
Rubin LJ, *et al*. Frosolono M, Handel F, Cato AE. Prostacyclin-induced acute pulmonary vasodilation in primary pulmonary hypertension. *Circulation* **1982**;*66*:334–338.
Schermuly RT, *et al*. Reversal of experimental pulmonary hypertension by PDGF inhibition. *J Clin Invest* **2005**;*115*:2811–2821.
Simonneau G, *et al*. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **2013**;*62*:D34–D41.
Simonneau G, *et al*. Selexipag: an oral, selective prostacyclin receptor agonist for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* **2012**;*40*:874–880.
Simonneau G, Treprostinil Study Group. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**;*165*:800–804.
Sitbon O, Griphon Investigators. Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **2015**;*373*:2522–2533.
Sitbon O, *et al*. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* **2005**;*111*:3105–3111.
Sitbon O, *et al*. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J* **2014**;*43*:1691–1697.
Stasch JP, Evgenov OV. Soluble guanylatecyclase stimulators in pulmonary hypertension. *Handb Exp Pharmacol* **2013**;*218*:279–313.
Tapson VF, *et al*. Oral treprostinil for the treatment of pulmonary arterial hypertension in patients on background endothelin receptor antagonist and/or phosphodiesterase type 5 inhibitor therapy (the FREEDOM-C study): a randomized controlled trial. *Chest* **2012**; *142*:1383–1390.
Yanagisawa M, *et al*. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* **1988**;*332*:411–415.

Capítulo 32

Coagulación sanguínea y anticoagulantes, fibrinolíticos y antiagregantes plaquetarios

Kerstin Hogg y Jeffrey I. Weitz

VISIÓN GENERAL DE LA HEMOSTASIA: FUNCIÓN PLAQUETARIA, COAGULACIÓN SANGUÍNEA Y FIBRINÓLISIS
- Conversión de fibrinógeno en fibrina

ESTRUCTURA DE LOS FACTORES DE COAGULACIÓN

COFACTORES PROTEÍNICOS NO ENZIMÁTICOS
- El factor VIII y el factor V son procofactores

ACTIVACIÓN DE PROTROMBINA
- Inicio de la coagulación
- Fibrinólisis
- Coagulación *in vitro*
- Mecanismos anticoagulantes naturales
- Anticoagulantes parenterales: heparina, LMWH, fondaparinux
- Otros anticoagulantes parenterales

ANTAGONISTA DE LA VITAMINA K
- Warfarina

ANTICOAGULANTES ORALES DIRECTOS
- Inhibidor directo de la trombina oral
- Inhibidores directos del factor Xa oral
- Agentes de reversión para anticoagulantes orales directos

FÁRMACOS FIBRINOLÍTICOS
- Activador de plasminógeno tisular

INHIBIDORES DE LA FIBRINÓLISIS
- Ácido ε-aminocaproico y ácido tranexámico

FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS
- Ácido acetilsalicílico
- Dipiridamol
- Antagonistas del receptor $P2Y_{12}$
- Inhibidor del receptor de trombina
- Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

EL PAPEL DE LA VITAMINA K
- Funciones fisiológicas y acciones farmacológicas
- Ingesta inadecuada
- Absorción inadecuada
- Utilización inadecuada

La sangre debe permanecer fluida dentro de la vasculatura y coagularse, rápidamente, cuando se expone a superficies subendoteliales, en sitios de lesión vascular. En circunstancias normales, un delicado equilibrio entre la coagulación y la fibrinólisis, evita tanto la trombosis como la hemorragia. La alteración de este equilibrio, a favor de la coagulación, produce una trombosis. Los trombos, compuestos de agregados de plaquetas, fibrina y glóbulos rojos atrapados, se pueden formar en arterias o venas. Los fármacos antitrombóticos utilizados para tratar la trombosis incluyen fármacos antiplaquetarios, que inhiben la activación o agregación plaquetaria; anticoagulantes, que atenúan la formación de fibrina, y agentes fibrinolíticos, que degradan la fibrina. Todos los medicamentos antitrombóticos aumentan el riesgo de hemorragia.

Este capítulo estudia los agentes comúnmente usados para controlar la fluidez sanguínea, incluyendo:

- la heparina anticoagulante parenteral y sus derivados, que activan la antitrombina, un inhibidor natural de las proteasas coagulantes;
- los anticoagulantes del tipo de la cumarina, que bloquean múltiples pasos en la cascada de coagulación;
- los anticoagulantes orales directos, que inhiben el factor Xa o la trombina;
- agentes fibrinolíticos, que degradan la fibrina;
- agentes antiplaquetarios, que atenúan la activación plaquetaria (ácido acetilsalicílico, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor y vorapaxar) o la agregación (inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa); y
- vitamina K, que se requiere para la biosíntesis de factores clave de la coagulación.

Visión general de la hemostasia: función plaquetaria, coagulación sanguínea y fibrinólisis

La hemostasia es el cese de la pérdida de sangre de un vaso dañado. Las plaquetas se adhieren primero a macromoléculas en las regiones subendoteliales del vaso sanguíneo lesionado, donde se activan. Las plaquetas adherentes liberan sustancias que activan las plaquetas cercanas y las reclutan en el sitio de la lesión. Las plaquetas activadas se agregan para formar el tapón hemostático primario.

La lesión en la pared del vaso también expone el factor tisular (TF, *tissue factor*), que inicia el sistema de coagulación. Las plaquetas activadas potencian la estimulación del sistema de coagulación proporcionando una superficie sobre la cual se unen los factores de coagulación liberando los factores de coagulación almacenados. Esto da como resultado una explosión de la generación de trombina (*factor IIa*). La trombina convierte el fibrinógeno soluble en fibrina; activa las plaquetas y retroalimenta, para promover la generación adicional de trombina. Las hebras de fibrina unen los agregados de plaquetas para formar un coágulo estable.

Los procesos de activación y agregación plaquetaria y coagulación sanguínea se resumen en las figuras 32-1 y 32-2 (véase también la animación en el sitio de Goodman & Gilman en *AccessMedicine.com*). La coagulación implica una serie de reacciones de activación de zimógeno, como se muestra en la figura 32-2. En cada etapa, una proteína precursora o zimógeno se convierte en una proteasa activa por escisión de uno o más enlaces peptídicos en la molécula precursora. La proteasa final generada es trombina. Más tarde, cuando se produce la curación de la herida, el coágulo de fibrina se degrada. La ruta de la eliminación del coágulo, la fibrinólisis, se muestra en la figura 32-3, junto con los sitios de acción de los agentes fibrinolíticos.

Conversión de fibrinógeno en fibrina

El fibrinógeno, una proteína de 340 000-Da, es un dímero, cada mitad del cual consiste en tres pares de cadenas de polipéptidos (designadas como Aα, Bβ y γ). Los enlaces disulfuro enlazan, covalentemente, las cadenas y las dos mitades de la molécula. La trombina convierte el fibrinógeno en monómeros de fibrina liberando fibrinopéptido A (un fragmento de 16 aminoácidos) y fibrinopéptido B (un fragmento de 14 aminoácidos) desde los extremos amino de las cadenas Aα y Bβ, respectivamente.

La eliminación de los fibrinopéptidos crea nuevos extremos amino, que forman botones que se ajustan en orificios, preformados sobre otros

Abreviaturas

ACT: (*activated clotting time*) Tiempo de coagulación activado
ADP: (*adenosine diphosphate*) Difosfato de adenosina
α_2-AP: (*α_2-antiplasmina*) Antiplasmina-α_2
aPTT: (*activated partial thromboplastin time*) Tiempo de tromboplastina parcial activada
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
CPR: (*cardiopulmonary resuscitation*) Reanimación cardiopulmonar
CrCL: (*creatinine clearance*) Depuración de creatinina
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
EDTA: (*ethylenediaminetetraacetic acid*) Ácido etilendiaminotetraacético
EPCR: (*endothelial protein C receptor*) Receptor de proteína C endotelial
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
Gla: (*γ-carboxyglutamic acid*) Ácido γ-carboxiglutámico
Glu: (*glutamic acid*) Ácido glutámico
GP: (*glycoprotein*) Glucoproteína
INR: (*international normalized ratio*) Relación internacional normalizada
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trisfosfato de inositol
KGD: (*lysine-glycine-aspartate*) Lisina-glicina-aspartato
LMWH: (*low-molecular-weight heparin*) Heparina de bajo peso molecular
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
PAI: (*plasminogen activator inhibitor*) Inhibidor de activador del plasminógeno
PAR: (*protease-activated receptor*) Receptor activado por proteasa
PGI_2: (*prostaglandin I_2 or prostacyclin*) Prostaglandina I_2 o prostaciclina
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
PT: (*prothrombin time*) Tiempo de protrombina
RGD: (*arginine-glycine-aspartate*) Arginina-glicina-aspartato
TF: (*tissue factor*) Factor tisular
TFPI: (*tissue factor pathway inhibitor*) Inhibidor de la vía del factor tisular
t-PA: (*tissue plasminogen activator*) Activador del plasminógeno tisular
TxA_2: (*thromboxane A_2*) Tromboxano A_2
u-PA: (*urokinase plasminogen activator*) Activador del plasminógeno urocinasa
USP: (*U.S. Pharmacopeia*) Farmacopea de Estados Unidos
VKOR: (*vitamin K epoxide reductase*) Vitamina K epóxido reductasa
VKORC1: (*C1 subunit of vitamin K epoxide reductase*) Subunidad C1 de la vitamina K epóxido reductasa
vWF: (*von Willebrand factor*) factor de Von Willebrand

monómeros de fibrina para formar un gel de fibrina, que es el punto final de las pruebas *in vitro* de coagulación (véase Coagulación *in vitro*). Inicialmente, los monómeros de fibrina están unidos entre sí, de modo no covalente. Más adelante, el factor XIII, una transglutaminasa que se activa mediante la trombina, cataliza enlaces cruzados covalentes, entre los monómeros de fibrina adyacentes que refuerzan el coágulo.

Estructura de los factores de la coagulación

Además del factor XIII, los factores de coagulación incluyen factores II (protrombina), VII, IX, X, XI, XII, cininógeno de alto peso molecular y precalicreína. Un segmento de, aproximadamente, 200 residuos de aminoácidos en los extremos carboxilo, de cada uno de estos zimógenos, exhibe homología con la tripsina y contiene el sitio activo de las proteasas. Además, 9 a 12 residuos Glu cerca del extremo amino de los factores II, VII, IX y X se convierten en residuos Gla en una etapa postraduccional, dependiente de la vitamina K. Los residuos Gla se unen al Ca^{2+} y son esenciales para las actividades coagulantes de estas proteínas al permitir su interacción con la membrana de fosfolípidos aniónicos de las plaquetas activadas.

Cofactores proteínicos no enzimáticos

El TF, factor V y factor VIII son cofactores críticos en la coagulación. Un cofactor de la lipoproteína no enzimática, el TF, normalmente no está presente en las células que entran en contacto con la sangre. El TF se expresa, constitutivamente, en la superficie de las células subendoteliales del músculo liso y los fibroblastos, que se exponen cuando la pared del vaso está dañada. El TF une el factor VIIa y mejora su eficacia catalítica. El complejo TF/factor VIIa inicia la coagulación activando los factores IX y X.

El factor VIII y el factor V son procofactores

El factor VIII circula en plasma, unido al *factor de Von Willebrand*, que sirve para estabilizarlo. El factor V circula en plasma; se almacena en las plaquetas en una forma parcialmente activada y se libera cuando las plaquetas se activan. La trombina libera el factor de Von Willebrand del factor VIII y activa los factores V y VIII para producir los factores Va y VIIIa, respectivamente. Una vez activados, los cofactores se unen a la superficie de las plaquetas activadas y sirven como receptores, el factor VIIIa sirve como el receptor del factor IXa, mientras que el factor Va sirve como receptor del factor Xa. Además, de los factores de unión IXa y Xa, los factores VIIIa y Va se unen a sus sustratos, los factores X y la protrombina (factor II), respectivamente.

Activación de protrombina

Al dividir dos enlaces peptídicos en protrombina, el factor Xa lo convierte en trombina. En presencia del factor Va, una superficie fosfolípida cargada negativamente, y Ca^{2+} (el llamado complejo de protrombinasa), el factor Xa activa la protrombina con una eficacia 10^9 veces mayor. Esta tasa máxima de activación sólo ocurre cuando la protrombina y el factor Xa contienen residuos Gla en sus terminales amino, lo que les otorga la capacidad de unirse al calcio e interactuar con la superficie del fosfolípido aniónico.

Inicio de la coagulación

El TF, expuesto en sitios de lesión de la pared del vaso, inicia la coagulación a través de la *vía extrínseca*. La pequeña cantidad de factor VIIa que circula en el plasma se une al TF subendotelial y al complejo TF-factor VIIa, luego activa los factores X y IX (véase figura 32-2). Cuando se une a TF, en presencia de fosfolípidos aniónicos y Ca^{2+} (tensión extrínseca), la actividad del factor VIIa se incrementa 30 000 veces con respecto a la del factor VIIa solo.

La *vía intrínseca* se inicia, *in vitro*, cuando el factor XII, la precalicreína y el cininógeno de alto peso molecular interactúan con caolín, vidrio u otra superficie cargada, negativamente, para generar pequeñas cantidades de factor XIIa. El factor XII puede activarse, *in vivo*, por contacto de la sangre con dispositivos médicos, como las válvulas cardiacas mecánicas o círculos extracorpóreos; o por DNA libre de células trampas extracelulares de neutrófilos, que son estructuras tipo red compuestas de DNA e histonas, extruidas a partir de neutrófilos activados, o polifosfatos inorgánicos, liberados a partir de plaquetas activadas. El factor XIIa activa el factor XI y el factor resultante XIa, luego activa el factor IX. El factor IXa activa el factor X, en una reacción acelerada por el factor VIIIa, fosfolípidos aniónicos y Ca^{2+}. La generación óptima de trombina depende de la formación de este complejo de factor IXa (tensión intrínseca) porque activa el factor X, de manera más eficiente que el complejo de factor VIIa TF.

La activación del factor XII no es esencial para la hemostasia, como lo demuestra el hecho de que los pacientes, con deficiencia de factor XII, precalicreína o cininógeno de alto peso molecular, no tienen sangrado excesivo. La deficiencia del factor XI se asocia con un trastorno hemorrágico variable y comúnmente leve. Por el contrario, la deficiencia congénita de factor VIII o IX da como resultado la hemofilia A o B, respectivamente, y se asocia con hemorragia espontánea, que puede ser fatal.

Fibrinólisis

La ruta de la fibrinólisis se resume en la figura 32-3. El sistema fibrinolítico disuelve la fibrina intravascular, a través de la acción de la *plasmina*. Para iniciar la fibrinólisis, los activadores del plasminógeno convierten el plasminógeno de cadena simple, un precursor inactivo, en *plasmina* de dos cadenas, mediante la escisión de un enlace peptídico específico. Hay dos activadores de plasminógeno distintos: *t-PA* y *u-PA*, que también se conocen como urocinasa. Aunque ambos activadores son sintetizados por las células endoteliales, la t-PA predomina en la mayoría de las condiciones y conduce a la fibrinólisis intravascular, mientras que la síntesis de u-PA ocurre, principalmente, en respuesta a estímulos inflamatorios y promueve la fibrinólisis extravascular.

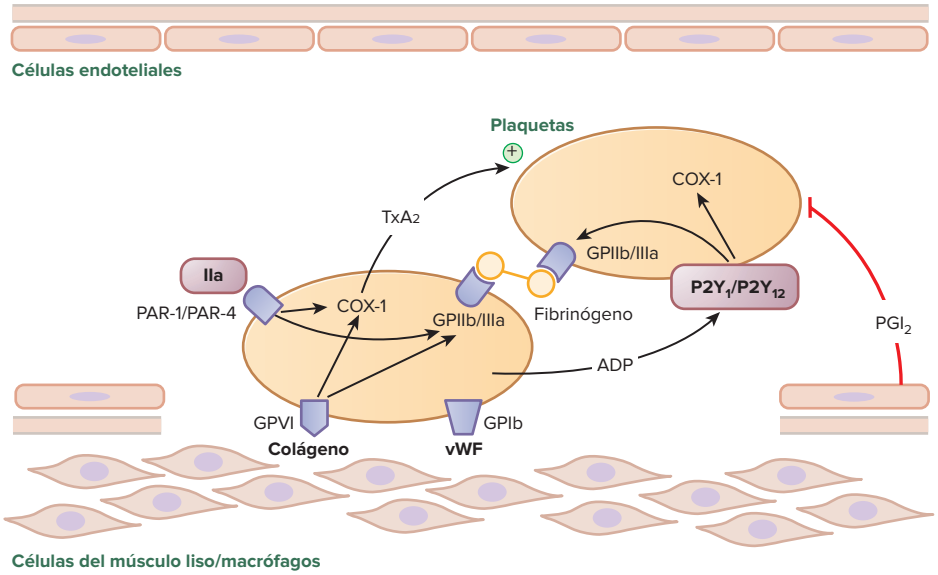


Figura 32-1 *Adherencia y agregación de plaquetas.* GPVI y GPIb son receptores de plaquetas que se unen al colágeno y al vWF, causando que las plaquetas se adhieran al subendotelio de un vaso sanguíneo dañado. PAR-1 y PAR-4 son PAR que responden a la trombina (IIa); $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$ son receptores para ADP, cuando estos receptores son estimulados por agonistas, activan la proteína de unión a fibrinógeno GPIIb/IIIa y COX-1 para promover la agregación y secreción plaquetarias. El TxA_2 es el principal producto de la COX-1 involucrada en la activación plaquetaria. La prostaciclina (PGI_2), sintetizada por las células endoteliales, inhibe la activación de plaquetas.

El sistema fibrinolítico está regulado de forma que se eliminan los trombos de fibrina no deseados, mientras que la fibrina se conserva en las heridas, para mantener la hemostasia. El t-PA se libera de las células endoteliales en respuesta a diversos estímulos. El t-PA liberado se elimina de la sangre, rápidamente, o se inhibe por *PAI-1* y, en menor medida, por *PAI-2*. Por tanto, el t-PA ejerce poco efecto sobre el plasminógeno circulante en ausencia de fibrina, y la *antiplasmina*-α_2 circulante inhibe, de forma rápida, cualquier plasmina que se genere. La eficacia catalítica de la activación de t-PA del plasminógeno aumenta más de 300 veces, en presencia de fibrina, que promueve la generación de plasmina en su superficie.

El plasminógeno y la plasmina se unen a residuos de lisina en la fibrina, a través de cinco regiones similares a asas, cerca de sus terminaciones amino, que se conocen como dominios *kringle*. Para inactivar la plasmina, la antiplasmina-α_2 se une al primero de estos dominios *kringle* y luego, bloquea el sitio activo de la plasmina. Debido a que los dominios *kringle* están ocupados cuando la plasmina se une a la fibrina, la plasmina en la superficie de la fibrina está protegida de la inhibición, por la antiplasmina-α_2 y puede digerir la fibrina. Una vez que el coágulo de fibrina sufre degradación, la antiplasmina-α_2 inhibe, rápidamente, cualquier plasmina que escapa de este medio local. Para prevenir la lisis prematura del coágulo, el factor XIIIa media la formación de enlaces cruzados covalentes, de pequeñas cantidades de antiplasmina-α_2, sobre la fibrina.

Cuando los trombos ocluyen las principales arterias o venas, a veces se administran dosis terapéuticas de activadores del plasminógeno para degradar la fibrina con rapidez, y restablecer el flujo sanguíneo. En dosis altas, estos activadores de plasminógeno promueven la generación de tanta plasmina que los controles inhibidores se ven afectados. La plasmina es una proteasa, relativamente inespecífica, además que de degradar la fibrina, degrada varios factores de coagulación. La reducción en los

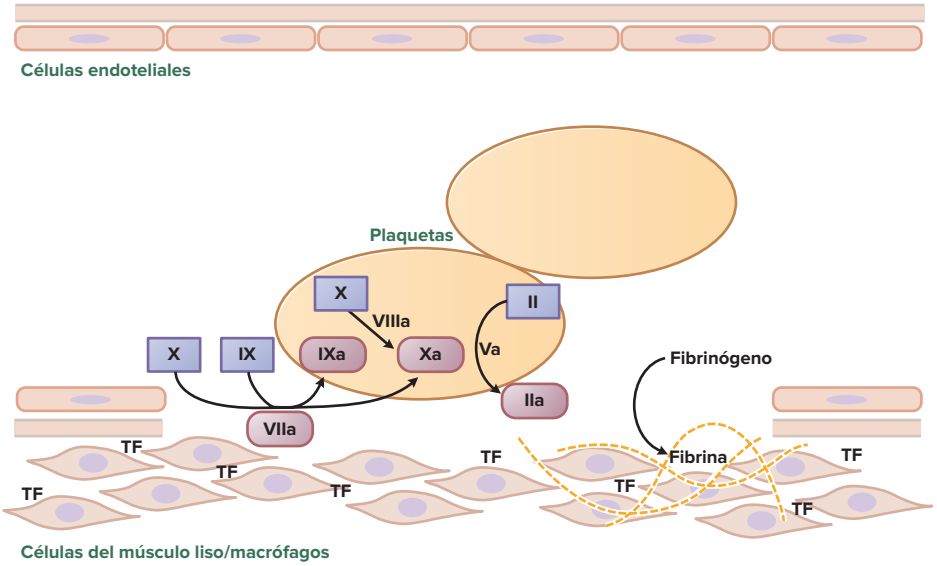


Figura 32-2 *Principales reacciones de la coagulación sanguínea.* Se muestran las interacciones entre proteínas de las vías de coagulación "extrínseca" (TF y factor VII), "intrínseca" (factores IX y VIII) y "común" (factores X, V y II) que son importantes *in vivo*. Las cajas encierran el factor de coagulación zimógenos (indicado por números romanos); los recuadros redondeados representan las proteasas activas. Los factores de coagulación activados son seguidos por la letra *a*: II, protrombina; IIa, trombina.

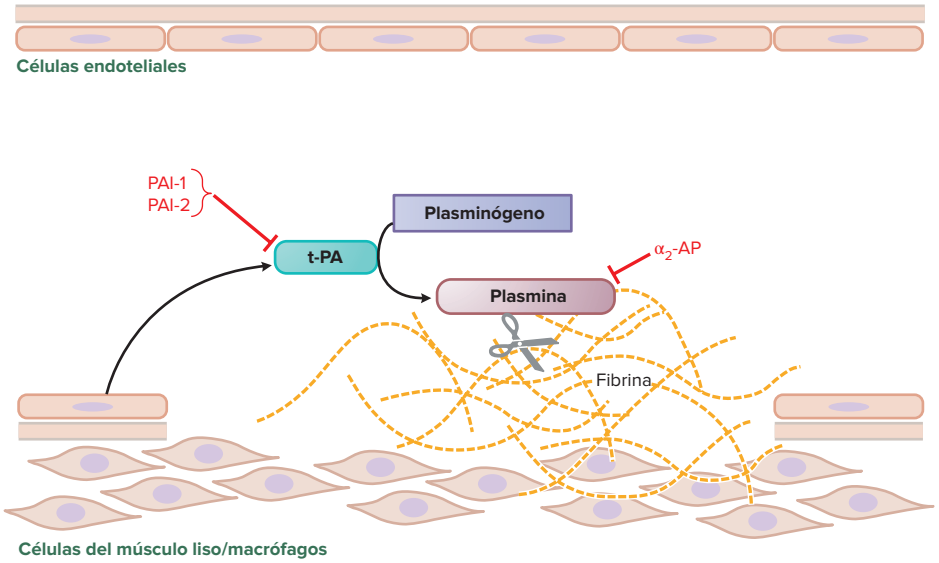


Figura 32-3 ***Fibrinólisis.*** Las células endoteliales secretan t-PA en los sitios de la lesión. El t-PA se une a la fibrina y convierte el plasminógeno en plasmina, que digiere la fibrina. PAI-1 y PAI-2 inactivan t-PA; α_2-AP inactiva la plasmina.

niveles de estas proteínas de la coagulación afecta la capacidad de generación de trombina, lo que puede contribuir a la hemorragia. Además, la plasmina sin oposición tiende a disolver la fibrina en los tapones hemostáticos, así como en los trombos patológicos, un fenómeno que también aumenta el riesgo de hemorragia. Por tanto, los fármacos fibrinolíticos pueden, como principal efecto secundario, producir hemorragia.

Coagulación *in vitro*

Normalmente, la sangre entera se coagula en 4-8 minutos, cuando se coloca en un tubo de vidrio. Bajo estas condiciones, el contacto de la sangre con el vidrio activa el factor XII, iniciando así la coagulación a través de la *vía intrínseca*. La coagulación se previene si se agrega un agente quelante tal como EDTA o citrato para unir Ca^{2+}. El plasma recalcificado, por lo general, se coagula en 2-4 minutos. El tiempo de coagulación después de la recalcificación se acorta a 26-33 segundos, mediante la adición de fosfolípidos cargados negativamente y una sustancia en partículas, como caolín (silicato de aluminio) o celita (tierra de diatomeas), que activan el factor XII; la medición de esto se denomina *aPTT*. Alternativamente, el plasma recalcificado se coagula en 12-14 segundos, después de la adición de "tromboplastina" (una mezcla de TF y fosfolípido) y calcio; la medida de esto se denomina *PT*.

Mecanismos anticoagulantes naturales

No es común que la activación y la coagulación plaquetarias ocurran dentro de un vaso sanguíneo intacto. La trombosis es prevenida por varios mecanismos reguladores que requieren un endotelio vascular saludable. El óxido nítrico y la prostaciclina sintetizados por las células endoteliales inhiben la activación plaquetaria (capítulo 37).

La antitrombina es una proteína plasmática que inhibe las enzimas de la coagulación de las vías extrínseca, intrínseca y común. Los proteoglucanos de sulfato de heparán sintetizados por las células endoteliales aumentan la actividad de la antitrombina en aproximadamente 1 000 veces. Otro sistema regulador implica la proteína C, un zimógeno del plasma que es homólogo a los factores II, VII, IX y X, su actividad depende de la unión de Ca^{2+} a los residuos Gla, dentro de su dominio amino terminal. La proteína C se une a EPCR, que la presenta al complejo trombina-trombomodulina para la activación. La proteína C activada, luego se disocia de EPCR y, en combinación con la proteína S, su cofactor que contiene Gla no enzimático, la proteína C activada degrada los factores Va y VIIIa. Sin estos cofactores activados, las velocidades de activación de la protrombina y el factor X se reducen en gran medida, y la generación de trombina se atenúa. La deficiencia congénita o adquirida de proteína C o proteína S se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa.

El inhibidor de la vía del factor tisular es un anticoagulante natural que se encuentra en la fracción de lipoproteína del plasma o se une a la superficie de la célula endotelial. El TFPI primero se une e inhibe el factor Xa, y este complejo binario luego inhibe el factor VIIa unido a TF. Por este mecanismo, el factor Xa regula su propia generación.

Anticoagulantes parenterales: heparina, LMWH, fondaparinux

Heparina y su estandarización

La heparina, un glicosaminoglicano que se encuentra en los gránulos secretores de los mastocitos, se sintetiza a partir de precursores de UDP-azúcar como un polímero de ácido D-glucurónico alternando con residuos de *N*-acetil-D-glucosamina. La heparina se extrae, habitualmente, de la mucosa intestinal porcina, que es rica en mastocitos, y las preparaciones pueden contener pequeñas cantidades de otros glicosaminoglicanos. Diversas preparaciones comerciales de heparina tienen una actividad biológica similar (~150 unidades USP/mg). Una unidad de USP refleja la cantidad de heparina que previene la coagulación de 1 mL de plasma de oveja, citrado durante 1 h después de la adición de calcio. Los fabricantes europeos miden la potencia con un ensayo antifactor Xa. Para determinar la potencia de la heparina, se compara la actividad de factor Xa residual en la muestra, con la detectada en los controles que contienen concentraciones conocidas de un patrón internacional de heparina. Cuando se evalúa de esta manera, la potencia de la heparina se expresa en unidades internacionales por miligramo. A partir del 1 de octubre de 2009, la nueva dosis unitaria de USP se armonizó con la dosis unitaria internacional. Como resultado, la nueva dosis unitaria de USP es, aproximadamente, un 10% menos potente que la anterior, lo que da como resultado un requerimiento de dosis de heparina algo mayor para alcanzar el mismo nivel de anticoagulación.

Derivados de la heparina

Los derivados de heparina en uso actual incluyen LMWH y fondaparinux (véase comparación en tabla 32-1).

Mecanismo de acción. La heparina, las LMWH y el fondaparinux no tienen actividad anticoagulante intrínseca; más bien, estos agentes se unen a la antitrombina y aceleran la velocidad a la que inhibe diversas proteasas de la coagulación. Sintetizada en el hígado, la antitrombina circula en el plasma a una concentración aproximada de 2.5 μM. La antitrombina inhibe los factores de la coagulación activados, particularmente, la trombina y el factor Xa, actuando como un "sustrato suicida". Por tanto, la inhibición ocurre cuando la proteasa ataca un enlace peptídico Arg-Ser específico, en el asa central reactiva de la antitrombina y queda atrapada como un complejo estable 1:1. La heparina se une a la antitrombina, a través de una secuencia específica de pentasacáridos que contiene un residuo de glucosamina 3-*O*-sulfatada (figura 32-4).

La unión de pentasacáridos a la antitrombina induce un cambio conformacional en la antitrombina que hace que su sitio reactivo sea más accesible a la proteasa objetivo (figura 32-5). Este cambio conformacional acelera la tasa de inhibición del factor Xa en al menos dos órdenes de magnitud, pero no tiene efecto sobre la tasa de inhibición de la trombina. Para mejorar la tasa de inhibición de la trombina por antitrombina, la heparina sirve como una plantilla catalítica a la que se unen, tanto el inhibi-

TABLA 32-1 Comparación de las características de la heparina subcutánea, la heparina de bajo peso molecular y el fondaparinux

CARACTERÍSTICAS	HEPARINA	LMWH	FONDAPARINUX
Fuente	Biológico	Biológico	Sintético
Peso molecular medio (Da)	15 000	5 000	1 500
Objetivo	Xa y IIa	Xa y IIa	Xa
Subcutáneo			
Biodisponibilidad (%)	30 (a dosis bajas)	90	100
$t_{1/2}$ (h)	1-8[a]	4	17
Excreción renal	No	Sí	Sí
Efecto antídoto	Completo	Parcial	Ninguno
Trombocitopenia	<5%	<1%	<0.1%

[a] La vida media $t_{1/2}$ depende de la dosis, y resulta de 1 h con 5 000 unidades administradas por vía subcutánea y puede extenderse a 8 h, con dosis más altas.

dor como la proteasa. Sólo las moléculas de heparina compuestas de 18 o más unidades de sacáridos (peso molecular >5 400) tienen una longitud suficiente para unir la antitrombina y la trombina. En consecuencia, por definición, la heparina cataliza las tasas de inhibición del factor Xa y la trombina en una extensión similar, expresada por una relación antifactor Xa a antifactor IIa (trombina) de 1:1 (figura 32-5A). Por el contrario, al menos la mitad de las moléculas de LMWH (peso molecular medio de 5 000, que corresponde, aproximadamente, a 17 unidades sacáridas) son demasiado cortas para proporcionar esta función puente y no tienen efecto sobre la tasa de inhibición de trombina por antitrombina (figura 32-5B). Debido a que estas moléculas más cortas todavía inducen el cambio conformacional en antitrombina, que acelera la inhibición del factor Xa, la LMWH tiene una mayor actividad antifactor Xa que la actividad antifactor IIa, y la relación varía de 3:1 a 2:1 dependiendo de la preparación. El fondaparinux, un análogo sintético de la secuencia de pentasacáridos en heparina o LMWH que media su interacción con antitrombina, tiene sólo actividad antifactor Xa porque es demasiado corta para unir la antitrombina con la trombina (figura 32-5C).

La heparina, la LMWH y el fondaparinux actúan de forma catalítica. Después de unirse a la antitrombina y promover la formación de complejos covalentes entre la antitrombina y las proteasas blanco, la heparina, la LMWH o el fondaparinux se disocian del complejo y luego pueden catalizar otras moléculas de antitrombina.

El factor plaquetario 4, una proteína catiónica liberada de los gránulos α, durante la activación plaquetaria, se une a la heparina y evita que interactúe con la antitrombina. Este fenómeno puede limitar la actividad de la heparina en la vecindad de los trombos ricos en plaquetas. Debido a que la LMWH y el fondaparinux tienen una menor afinidad por el factor plaquetario 4, estos agentes pueden retener su actividad en la vecindad de tales trombos, en mayor medida que la heparina.

Efectos farmacológicos misceláneos. Las dosis altas de heparina pueden interferir con la agregación plaquetaria y prolongar el tiempo de sangrado. En contraste, la LMWH y el fondaparinux tienen poco efecto sobre las plaquetas. La heparina "aclara" el plasma lipémico *in vivo* al causar la liberación de lipoproteína lipasa en la circulación. La lipoproteína lipasa hidroliza los triglicéridos a glicerol y ácidos grasos libres. La eliminación de plasma lipémico puede ocurrir a concentraciones de heparina, por debajo de las necesarias, para producir un efecto anticoagulante.

Uso clínico. La heparina, la LMWH o el fondaparinux pueden usarse para iniciar el tratamiento de la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. También se pueden utilizar para el tratamiento inicial de pacientes con angina inestable o infarto agudo de miocardio (Gara *et al.*, 2013; Roffi *et al.*, 2015). Para la mayoría de estas indicaciones, la LMWH o el fondaparinux han reemplazado a las infusiones de heparina continuas, debido a sus ventajas farmacocinéticas, que permiten la administración subcutánea, una o dos veces al día, en dosis fijas o ajustadas al peso, sin monitorización de la coagulación. Por tanto, la LMWH o el fondaparinux pueden usarse para el tratamiento extrahospitalario de pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.

La heparina o la LMWH se usa durante la angioplastia con balón coronario, con o sin colocación de endoprótesis, para prevenir la trombosis. El fondaparinux no se utiliza en este contexto debido al riesgo de trombosis del catéter, una complicación causada por la activación del factor XII inducida por el catéter; las moléculas más largas de heparina son mejores que las más cortas para bloquear este proceso. Los circuitos de bypass cardiopulmonar también activan el factor XII, que puede causar la coagulación del oxigenador. La heparina sigue siendo el agente de elección para la cirugía que requiere bypass cardiopulmonar. La heparina o la LMWH también se usa para tratar pacientes seleccionados, con coagulación intravascular diseminada. La administración subcutánea de dosis bajas de heparina o LMWH se usan, a menudo, para la tromboprofilaxis en pacientes inmovilizados médicamente (Kahn *et al.*, 2012) o en aquellos que se han sometido a cirugía mayor (Falck-Ytter *et al.*, 2012; Gould *et al.*, 2012).

A diferencia de los anticoagulantes orales, la heparina, la LMWH y el fondaparinux no cruzan la placenta y no se han asociado con malformaciones fetales, lo que los convierte en los fármacos de elección para la anticoagulación durante el embarazo. La heparina, la LMWH y el fondaparinux no parecen aumentar la mortalidad o inducir a un feto prematuro. Si es posible, los medicamentos deben suspenderse 24 horas antes del parto para minimizar el riesgo de hemorragia posparto.

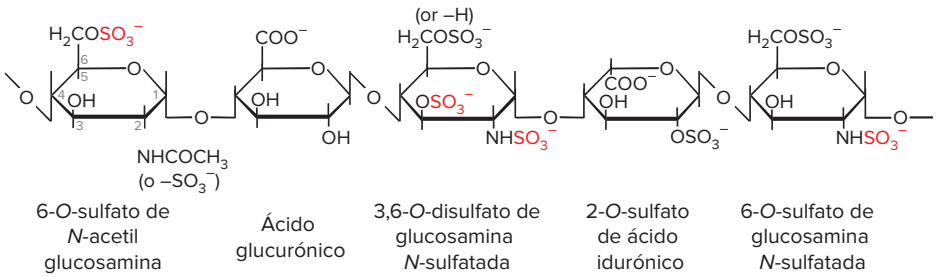


Figura 32-4 *Estructura de pentasacárido de heparina de unión a antitrombina.* Los grupos de sulfato necesarios para unirse a la antitrombina están indicados en rojo.

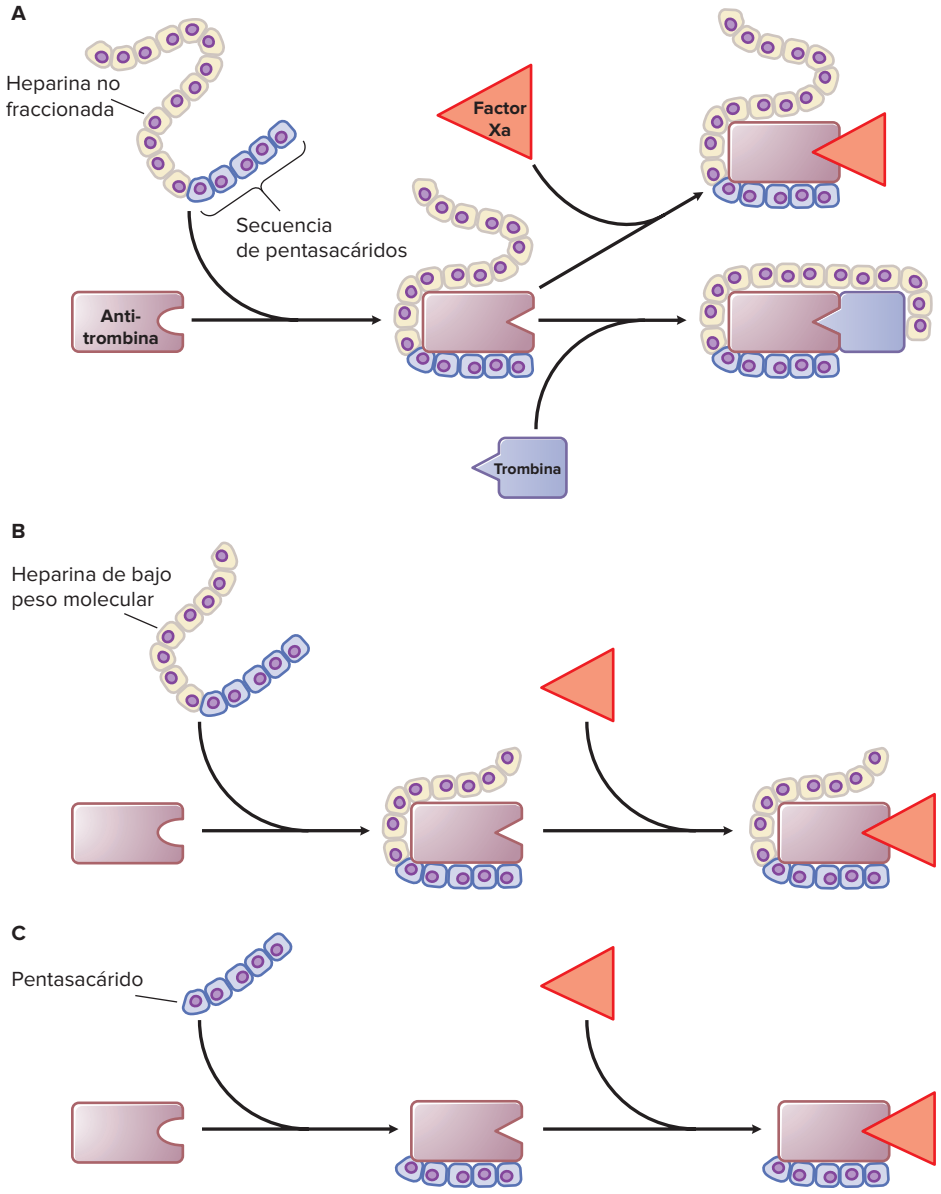


Figura 32-5 Mecanismo de acción de la heparina, la LMWH y el fondaparinux, un pentasacárido sintético. **A.** La heparina se une a la antitrombina, a través de su secuencia de pentasacáridos. Esto induce un cambio conformacional en el asa del centro reactivo de la antitrombina que acelera su interacción con el factor Xa. Para potenciar la inhibición de la trombina, la heparina debe unirse, simultáneamente, a la antitrombina y a la trombina. Sólo las cadenas de heparina compuestas de al menos 18 unidades sacáridas (MW ~5 400Da) son de longitud suficiente para realizar esta función de puente. Con un MW medio de alrededor de 15 000 Da, de modo implícito, todas las cadenas de heparina son lo suficientemente largas para hacer esto. **B.** La LMWH tiene una mayor capacidad para potenciar la inhibición del factor Xa por la antitrombina que la trombina porque al menos la mitad de las cadenas de LMWH (MW media ~4 500-5 000 Da) son demasiado cortas para unir la antitrombina con la trombina. **C.** El pentasacárido acelera sólo la inhibición del factor Xa por la antitrombina; el pentasacárido es demasiado corto para unir la antitrombina con la trombina.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). La heparina, la LMWH y el fondaparinux no se absorben a través de la mucosa GI y se deben administrar por vía parenteral. La heparina se administra por infusión intravenosa continua, infusión intermitente cada 4-6 h o inyección subcutánea, cada 8-12 h. Cuando la heparina se administra por vía intravenosa, tiene un inicio de acción inmediato. En contraste, la heparina administrada por vía subcutánea tiene una variación considerable en la biodisponibilidad y su inicio de acción se retrasa en 1-2 horas. En cambio, la LMWH y el fondaparinux se absorben, de manera más uniforme, después de la inyección subcutánea. La $t_{1/2}$ de la heparina en el plasma depende de la dosis administrada. Cuando se inyectan dosis de 100, 400 u 800 unidades/kg de heparina, por vía intravenosa, la vida media del medicamento es de, aproximadamente, 1, 2.5 y 5 h, respectivamente. La heparina parece ser eliminada y degradada, en específico, por el sistema reticuloendotelial, donde una pequeña cantidad de heparina intacta aparece en la orina.

Tanto la LMWH como el fondaparinux tienen una vida media biológica, más larga que la heparina, 4-6 y 17 h, respectivamente. Debido a que estos fragmentos de heparina más pequeños se eliminan, casi de forma exclusiva, por los riñones, los medicamentos pueden acumularse en pacientes con insuficiencia renal y provocar hemorragias. Tanto la LMWH como el fondaparinux están contraindicados en pacientes con una eliminación de creatinina inferior a 30 mL/min. Además, la tromboprofilaxis con fondaparinux está contraindicada en pacientes que tienen un peso corporal inferior a 50 kg sometidos a fractura de cadera, reemplazo de cadera, reemplazo de rodilla o cirugía abdominal.

Administración y monitorización. Habitualmente, la heparina de dosis completa se administra por infusión intravenosa continua. El tratamiento del tromboembolismo venoso se inicia con una inyección en bolo de dosis fija, de 5 000 unidades o con un bolo ajustado al peso, seguido de 800-1 600 unidades/h, administradas por una bomba de infusión. La terapia se controla midiendo el aPTT. El rango terapéutico para heparina se considera que es equivalente a un nivel de heparina en plasma, de 0.3-0.7 unidades/mL, como se determina con un ensayo antifactor Xa. Se supone que un aPTT, que es dos o tres veces el valor medio normal del aPTT,

es terapéutico. El aPTT se debe medir, inicialmente, y la velocidad de infusión debe ser ajustada cada 6 h. Una vez que se ha establecido un horario de dosificación constante, la monitorización diaria con aPTT, suele ser suficiente. Se requieren dosis muy altas de heparina para evitar la coagulación en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, o a una cirugía cardiaca con bypass cardiopulmonar. Con estas altas dosis de heparina, el aPTT se prolonga infinitamente, por lo que, para controlar el tratamiento en esta situación, se utiliza una prueba de coagulación menos sensible: el ACT.

Con fines terapéuticos, la heparina también puede administrarse por vía subcutánea, dos veces al día. Una dosis total de alrededor de 35 000 unidades, es administrada como dosis dividida cada 8 a 12 h, para alcanzar una aPTT del doble de la cifra testigo (que se mide en el momento intermedio entre dosis). Para el tratamiento con heparina, a dosis bajas (para evitar el tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados, médicos o quirúrgicos), se aplica por vía subcutánea una dosis de 5 000 unidades, dos o tres veces al día.

Resistencia a la heparina. Se considera que los pacientes que no logran un aPTT terapéutico, con dosis diarias de heparina de 35 000 unidades o más, tienen resistencia a la heparina, lo que puede reflejar pseudorresistencia o una verdadera resistencia. La medición concomitante del aPTT y el nivel antifactor Xa permite distinguir entre estas dos posibilidades. Con la pseudoresistencia a la heparina, el nivel de antifactor Xa es terapéutico, a pesar del aPTT subterapéutico, mientras que, con la verdadera resistencia a la heparina, tanto el nivel de antifactor Xa como el aPTT, son subterapéuticos. La pseudorresistencia a la heparina se produce si el aPTT es más corto que el valor de control, antes de iniciar el tratamiento con heparina, debido a las altas concentraciones de factor VIII y el fibrinógeno. La verdadera resistencia a la heparina se produce debido a los altos niveles plasmáticos de proteínas que compiten con la antitrombina por la unión a la heparina, o por la deficiencia de antitrombina. La heparina no requiere ajuste de la dosis en pacientes con pseudorresistencia porque el nivel de antifactor Xa es terapéutico. Por el contrario, ante una verdadera resistencia, la dosis de heparina debe aumentarse hasta que se alcance un nivel terapéutico de aPTT o antifactor Xa. Los pacientes, con deficiencia grave de antitrombina, pueden requerir concentrado de antitrombina para lograr una anticoagulación terapéutica con heparina.

Preparaciones de LMWH

La enoxaparina y la dalteparina son las preparaciones de LMWH comercializadas en Estados Unidos. La tinzaparina está disponible en otros países. La composición de estos agentes difiere, al igual que sus regímenes de dosificación. Debido a que la LMWH produce una respuesta anticoagulante, relativamente predecible, la monitorización no se realiza de forma rutinaria. Los pacientes con insuficiencia renal pueden requerir monitoreo con un ensayo antifactor Xa porque esta condición puede prolongar la $t_{1/2}$ y ralentizar la eliminación de LMWH. Los pacientes obesos, las mujeres embarazadas y los niños que reciben LMWH, también pueden requerir monitorización.

Fondaparinux

El fondaparinux, un pentasacárido sintético, se administra por inyección subcutánea; alcanza los niveles plasmáticos máximos en 2 h; tiene una $t_{1/2}$ de 17 h y se excreta en la orina. Debido al riesgo de acumulación y sangrado posterior, el fondaparinux no debe usarse en pacientes con una eliminación de creatinina menor a 30 mL/min. El fondaparinux puede administrarse por vía subcutánea, una vez al día, a una dosis fija o ajustada al peso, sin monitorización de la coagulación. El fondaparinux es mucho menos probable que la heparina o la LMWH para desencadenar trombocitopenia inducida por la heparina, y el fármaco se ha utilizado con éxito para tratar a pacientes con esta afección. El fondaparinux está aprobado para la tromboprofilaxis en pacientes sometidos a cirugía de cadera o rodilla, o cirugía por fractura de cadera, y para la terapia inicial de pacientes con trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. En algunos países, pero no en Estados Unidos, el fondaparinux también está autorizado como una alternativa a la heparina o la LMWH, en pacientes con síndrome coronario agudo. Para esta indicación, y para la tromboprofilaxis, el fondaparinux se administra por vía subcutánea, una vez al día, a una dosis de 2.5 mg.

Hemorragia. El principal efecto adverso de la heparina, la LMWH y el fondaparinux es la hemorragia. El sangrado mayor ocurre en 1-5% de los pacientes tratados con heparina intravenosa, por tromboembolismo venoso. La incidencia de hemorragia es algo menor en los pacientes tratados con LMWH para esta indicación. A menudo, hay una causa subyacente de hemorragia, como cirugía reciente, traumatismo, úlcera péptica o disfunción plaquetaria debido a la administración concomitante de ácido acetilsalicílico u otros medicamentos antiplaquetarios.

El efecto anticoagulante de la heparina desaparece a las pocas horas de la interrupción del fármaco. El sangrado leve debido a la heparina, por lo general, se puede controlar sin la administración de un antagonista. Si se produce una hemorragia, potencialmente mortal, la heparina puede revertirse de forma rápida, mediante la infusión intravenosa de *sulfato de protamina* (una mezcla de polipéptidos básicos, aislados del esperma de salmón), que se une a la heparina y neutraliza su efecto anticoagulante. La protamina también interactúa con las plaquetas, el fibrinógeno y otras proteínas plasmáticas y puede causar un efecto anticoagulante propio. Por tanto, se debe administrar la cantidad mínima de protamina requerida, para neutralizar la heparina presente en el plasma. Esta cantidad es de 1 mg de protamina por cada 100 unidades de heparina que quedan en el paciente; la protamina se administra por vía intravenosa, de forma lenta (hasta un máximo de 50 mg durante 10 min). La protamina se une sólo a las moléculas de heparina largas. Por tanto, la protamina sólo revierte, de forma parcial, la actividad anticoagulante de las LMWH y no tiene ningún efecto sobre el fondaparinux.

Trombocitopenia inducida por heparina. La trombocitopenia inducida por heparina (recuento de plaquetas <150 000/mL o una disminución de 50% del valor de pretratamiento) ocurre en, aproximadamente, 0.5% de los pacientes médicos, 5 a 10 días después del inicio de la terapia con heparina. Aunque la incidencia es menor, la trombocitopenia también se produce con LMWH y rara vez, con fondaparinux. Las complicaciones trombóticas, potencialmente mortales que pueden conducir a la amputación de una extremidad, que ocurren hasta en la mitad de los pacientes afectados, tratados con heparina, pueden preceder al inicio de la trombocitopenia. Las mujeres tienen el doble de probabilidades que los hombres de desarrollar esta afección, y la trombocitopenia, inducida por heparina, es más común en pacientes quirúrgicos que en pacientes médicos.

El tromboembolismo venoso ocurre con mayor frecuencia, pero también se producen trombosis arteriales que causan isquemia de las extremidades, infarto de miocardio o apoplejía. La hemorragia suprarrenal bilateral, las lesiones cutáneas en el sitio de la inyección subcutánea de heparina y una variedad de reacciones sistémicas, pueden acompañar a la trombocitopenia inducida por la heparina. El desarrollo de anticuerpos de inmunoglobulina G contra complejos de heparina con factor plaquetario 4 (o, raramente, otras cimocinas) causa la mayoría de estas reacciones.

La heparina o la LMWH debe suspenderse de manera inmediata, si se produce la trombocitopenia inexplicada o cualquiera de las otras manifestaciones clínicas mencionadas, en cinco días o más después de comenzar la terapia, independientemente de la dosis o vía de administración. El diagnóstico de trombocitopenia inducida por heparina puede confirmarse con un ensayo de activación de plaquetas, dependiente de heparina o un inmunoensayo para anticuerpos que reaccionan con complejos de heparina-factor plaquetario 4. Debido a que las complicaciones trombóticas pueden ocurrir después del cese de la terapia, se debe administrar un anticoagulante alternativo como bivalirudina o argatroban (véase la sección siguiente) o fondaparinux a pacientes con trombocitopenia inducida por heparina. Se debe evitar la LMWH ya que reacciona de forma cruzada con los anticuerpos de heparina. *La warfarina puede precipitar la gangrena de las extremidades venosas o la necrosis de la piel, en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina y no debe utilizarse hasta que el recuento de plaquetas vuelva a la normalidad.*

Otras toxicidades. Las anormalidades de las pruebas de función hepática ocurren con frecuencia en pacientes que están recibiendo heparina o LMWH. La osteoporosis ocurre, ocasionalmente, en pacientes que han recibido dosis terapéuticas de heparina (>20 000 unidades/d) durante periodos prolongados (p. ej., 3-6 meses). El riesgo de osteoporosis es menor con LMWH o fondaparinux que con la heparina. La heparina puede inhibir la síntesis de aldosterona por las glándulas suprarrenales y, en algunos casos, causar hipercaliemia.

Otros anticoagulantes parenterales

Desirudina y lepirudina

La desirudina y la lepirudina (no disponible en Estados Unidos) son formas recombinantes de la hirudina. La desirudina está indicada para la tromboprofilaxis, en pacientes sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera. Tanto la desirudina como la lepirudina se usan para tratar la trombosis en el contexto de la trombocitopenia, inducida por heparina (Kelton *et al.*, 2013). La desirudina y la lepirudina son eliminadas por los riñones, la $t_{1/2}$ es alrededor de 2 h, después de la administración subcutánea y, aproximadamente, 10 minutos después de la infusión intravenosa. Ambos medicamentos deben usarse con precaución en pacientes con función renal disminuida, además la creatinina sérica y el aPTT deben controlarse a diario.

Bivalirudina

La bivalirudina es un polipéptido sintético, de 20 aminoácidos que, directamente, inhibe la trombina. La bivalirudina se administra por vía intravenosa y se usa como una alternativa de la heparina, en pacientes sometidos a angioplastia coronaria o cirugía de bypass cardiopulmonar (Barria Pérez *et al.*, 2016). Los pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, o antecedentes de este trastorno, también pueden recibir bivalirudina en lugar de heparina durante la angioplastia coronaria. La $t_{1/2}$ de bivalirudina es de 25 minutos; es recomendable reducir la dosis para pacientes con insuficiencia renal.

Argatroban

El argatroban, un compuesto sintético basado en la estructura de la L-arginina, se une de forma reversible, al sitio activo de la trombina. El argatroban se administra por vía intravenosa y tiene una $t_{1/2}$ de 40-50 minutos. Se metaboliza en el hígado y se excreta en la bilis. Por tanto, el argatroban puede usarse en pacientes con insuficiencia renal, pero se requiere reducción de dosis para pacientes con insuficiencia hepática. El argatroban tiene licencia para la profilaxis o el tratamiento de pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, o en riesgo de desarrollarla (Grouzi, 2014). Además de prolongar el aPTT, el argatroban prolonga el PT, lo que puede complicar la transición de los pacientes de argatroban a warfarina. Se puede usar un ensayo de factor X, en lugar del PT, para controlar la warfarina en estos pacientes.

Antagonista de la vitamina K

Warfarina

La *warfarina* u otros antagonistas de la vitamina K son anticoagulantes orales usados comúnmente.

Mecanismo de acción

Los factores de la coagulación II, VII, IX y X y las proteínas C y S se sintetizan en el hígado y son biológicamente inactivos, a menos que de 9 a 13 de los residuos Glu aminoterminales estén γ-carboxilados para formar el dominio Gla, que se une a Ca^{2+}. Esta reacción de carboxilación requiere CO_2, O_2 y vitamina K reducida, y es catalizada por γ-glutamil carboxilasa (véase figura 32-6). La carboxilación está acoplada para la oxidación de la vitamina K a su correspondiente forma de epóxido. La reducción de la vitamina K debe regenerarse a partir de la forma epóxido para la carboxilación sostenida y la síntesis de proteínas funcionales. La enzima que cataliza esta reacción, VKOR, es inhibida por dosis terapéuticas de warfarina.

En dosis terapéuticas, la warfarina disminuye la cantidad funcional de cada factor de coagulación dependiente de la vitamina K, producido por el hígado de 30-70%. La warfarina no tiene ningún efecto sobre la actividad de factores completamente γ-carboxilados, que ya están en la circulación, y éstos deben ser eliminados antes de que puedan producir un efecto anticoagulante. Los valores de $t_{1/2}$ aproximados de los factores VII, IX, X y II son 6, 24, 36 y 50 h, respectivamente, mientras que los valores de $t_{1/2}$ de la proteína C y la proteína S son 8 y 24 h, respectivamente. Debido a la larga $t_{1/2}$ de algunos de los factores de la coagulación, en particular el factor II, el efecto antitrombótico total de la warfarina no se logra hasta 4 a 5 días. Por esta razón, la warfarina debe superponerse con un anticoagulante parenteral de acción rápida, como la heparina, la LMWH o el fondaparinux, en pacientes con trombosis o alto riesgo de trombosis.

ADME

La biodisponibilidad de warfarina está casi completa cuando el medicamento se administra por vía oral, intravenosa o rectal. Las tabletas genéricas de warfarina pueden variar en su velocidad de disolución, y esto puede causar alguna variación en la velocidad y el grado de absorción. Los alimentos en el tracto gastrointestinal, también pueden disminuir la tasa de absorción. Las concentraciones plasmáticas de warfarina alcan-

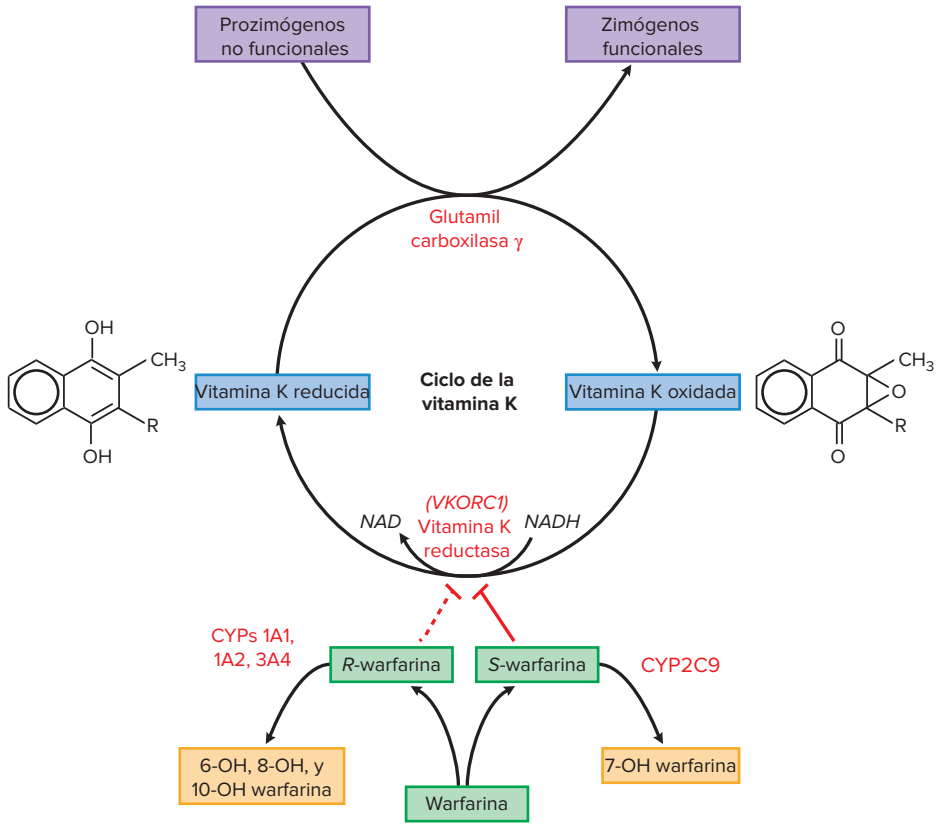


Figura 32-6 ***El ciclo de la vitamina K y el mecanismo de acción de la warfarina.*** En la mezcla racémica de enantiómeros *S* y *R*, la *S*-warfarina es más activa. Al bloquear VKOR codificado por el gen *VKORC1*, la warfarina inhibe la conversión de epóxido de vitamina K oxidado en su forma reducida, la hidroquinona de vitamina K. Esto inhibe la carboxilación γ de los factores II, VII, IX y X dependiente de vitamina K, porque la vitamina K reducida sirve como un cofactor para una γ-glutamil carboxilasa que cataliza el proceso de carboxilación γ, mediante el cual los prozimógenos se convierten en zimógenos capaces de unir Ca^{2+} e interactuar con fosfolípidos aniónicos. La warfarina-*S* es metabolizada por *CYP2C9*, los polimorfismos genéticos comunes en esta enzima incrementan el metabolismo de la warfarina. Los polimorfismos en el VKORC1 aumentan la susceptibilidad de la enzima a la inhibición inducida por warfarina. Por tanto, los pacientes que expresan polimorfismos en estas dos enzimas, requieren la reducción de la dosis de warfarina (véase tabla 32-2).

TABLA 32-2 Efecto de los genotipos *CYP2C9* y haplotipos *VKORC1*, en la dosificación de warfarina

GENOTIPO/HAPLOTICO	FRECUENCIA (%)			REDUCCIÓN DE DOSIS, COMPARADO CON TIPO NATURAL%
	CAUCÁSICOS	AFROAMERICANOS	ASIÁTICOS	
CYP2C9				
*1/*1	70	90	95	–
*1/*2	17	2	0	22
*1/*3	9	3	4	34
*2/*2	2	0	0	43
*2/*3	1	0	0	53
*3/*3	0	0	1	76
VKORC1				
No-A/no-A	37	82	7	–
No-A/A	45	12	30	26
A/A	18	6	63	50

Los polimorfismos en dos genes, *CYP2C9* y *VKORC1*, explican en gran medida, la contribución genética a la variabilidad en la respuesta a la warfarina. Las variantes de CYP2C9 afectan la farmacocinética de warfarina. *CYP2C9* metaboliza la warfarina, y las variantes no *1/*1 son menos activas que *CYP2C9* *1/*1, lo que exige una reducción de la dosis. Las variantes de *VKORC1* afectan a la farmacodinámica de la warfarina. VKORC1 es el objetivo de los anticoagulantes cumarínicos como la warfarina. Las formas no A/A y A/A tienen requisitos disminuidos para la warfarina.

Fuente: Ghimire LV, Stein CM. Farmacogenética de la warfarina. Goodman y Gilman en línea.

zan su máximo de 2 a 8 h. La warfarina se administra como una mezcla racémica de warfarina *S* y *R*. La warfarina-*S* es de 3 a 5 veces más potente que la warfarina-*R* y se metaboliza, principalmente, por CYP2C9. Los metabolitos inactivos de la warfarina se excretan en la orina y las heces. La $t_{1/2}$ varía (25 a 60 h), pero la duración de la acción de warfarina es de 2 a 5 días.

La tabla 32-2 resume los efectos de factores genéticos conocidos, sobre los requisitos de dosis de warfarina. Los polimorfismos en dos genes: *CYP2C9* y *VKORC1* representan la mayor parte de la contribución genética, a la variabilidad en la respuesta a la warfarina (*International Warfarin Pharmacogenetics Consortium*, 2009; McClain *et al.*, 2008). Las variantes de *CYP2C9* afectan la farmacocinética de warfarina, mientras que las variantes de *VKORC1* afectan su farmacodinámica. Las variaciones comunes en el gen *CYP2C9* (designadas *CYP2C9*2 y *3) codifican una enzima con actividad disminuida y, por tanto, se asocian con mayores concentraciones de fármaco y una reducción de los requerimientos de dosis de warfarina. Las variantes *VKORC1* prevalecen sobre las *CYP2C9*, particularmente en las personas asiáticas, seguidas por los estadounidenses de origen europeo y los afroamericanos (Limdi *et al.*, 2015). El requerimiento de dosis de warfarina disminuye en pacientes con estas variantes (Shi *et al.*, 2015). Los métodos de punto de atención, para el genotipo *CYP2C9* y *VKORC1* y los algoritmos que incorporan información de genotipo, se han desarrollado para facilitar la dosificación precisa de warfarina. Sin embargo, no hay certeza de que la precisión de la dosificación mejore el resultado clínico, en comparación con el tratamiento habitual con warfarina.

Uso clínico

Los antagonistas de la vitamina K se usan para prevenir la progresión o recurrencia de la trombosis venosa profunda, aguda o embolia pulmonar, después de un curso inicial de heparina, LMWH o fondaparinux (Kearon *et al.*, 2016). También son efectivos para prevenir embolias o embolizaciones sistémicas, en pacientes con fibrilación auricular, válvulas cardiacas mecánicas o dispositivos de asistencia ventricular.

Antes de iniciar la terapia, se usan pruebas de laboratorio junto con la anamnesis y el examen físico para descubrir defectos hemostáticos que pueden hacer que el uso de warfarina sea más peligroso (p. ej., deficiencia congénita de factor de coagulación, trombocitopenia, insuficiencia hepática o renal, anomalías vasculares). Desde ese momento, el INR calculado a partir del PT del paciente se usa para controlar el grado de anticoagulación y cumplimiento de las indicaciones. Los rangos terapéuticos de INR, para varias indicaciones clínicas, se han establecido y reflejan el alcance de la anticoagulación, que reduce la morbilidad de la enfermedad tromboembólica, a la vez que aumenta, de forma mínima, el riesgo de hemorragia grave. Para la mayoría de las indicaciones, se usa un rango de INR de 2-3. Se recomienda un rango de INR más alto (2.5 a 3.5) para pacientes con válvulas cardiacas mecánicas, en la posición mitral, o para pacientes con válvulas mecánicas en otra posición, que tienen fibrilación auricular concomitante, o un historial previo de accidente cerebrovascular.

Para el tratamiento del tromboembolismo venoso agudo, la heparina, LMWH o fondaparinux, por lo general, se continúa durante al menos cinco días, después de comenzar la terapia con warfarina. El agente parenteral se detiene cuando el INR está en el rango terapéutico, en dos días consecutivos. Esta superposición permite un agotamiento adecuado de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K, con larga vida media, especialmente el factor II. Las mediciones frecuentes de INR están indicadas al inicio de la terapia para garantizar que se obtenga un efecto terapéutico. Una vez que se ha identificado una dosis estable de warfarina, el INR se puede controlar cada 3 a 4 semanas.

Dosificación

La dosificación habitual de warfarina en adultos es de 2 a 5 mg/d durante 2 a 4 días, seguida de 1 a 10 mg/d según lo indicado por las mediciones del INR (consulte la definición funcional de INR en la sección sobre uso clínico). Se debe administrar una dosis inicial más baja, a los pacientes con un mayor riesgo de hemorragia, incluidos los ancianos.

Interacciones

Las interacciones con warfarina pueden ser causadas por drogas, alimentos o factores genéticos que alteran 1) la absorción o el metabolismo de la warfarina o la vitamina K; 2) síntesis, función o eliminación de factores de la coagulación, o 3) la integridad de cualquier superficie epitelial. La reducción de la eficacia de la warfarina puede producirse debido a la absorción reducida (p. ej., unión a colestiramina en el tracto GI) o a la eliminación hepática incrementada por la inducción de enzimas hepáticas (p. ej., inducción de *CYP2C9* por barbitúricos, carbamazepina o rifampicina). La warfarina tiene un volumen de distribución disminuido y una $t_{1/2}$ corta con hipoproteinemia, como ocurre con el síndrome nefrótico. La resistencia relativa a la warfarina también puede ser causada por la ingestión de grandes cantidades de alimentos o suplementos ricos en vitamina K o por mayores niveles de factores de la coagulación durante el embarazo.

Las interacciones medicamentosas, que aumentan el riesgo de hemorragia en pacientes que toman warfarina, incluyen una disminución del metabolismo debido a la inhibición de *CYP2C9* por la amiodarona, antifúngicos azoles, cimetidina, clopidogrel, cotrimoxazol, disulfiram, fluoxetina, isoniazida, metronidazol, sulfinpirazona, tolcapona o zafirlukast. La deficiencia relativa de vitamina K puede resultar de una dieta inadecuada (p. ej., pacientes posoperatorios en fluidos parenterales), especialmente cuando se combina con la eliminación de la flora intestinal por agentes antimicrobianos. Las bacterias intestinales sintetizan la vitamina K y son una fuente importante de esta vitamina. En consecuencia, los antibióticos pueden causar un aumento en el INR, en pacientes con warfarina. Las bajas concentraciones de factores de coagulación pueden ser el resultado de una función hepática alterada, insuficiencia cardiaca congestiva o estados

hipermetabólicos, como hipertiroidismo; en general, estas afecciones aumentan el efecto de la warfarina en el INR. Las interacciones graves, que no alteran el INR, incluyen la inhibición de la función plaquetaria por agentes como el ácido acetilsalicílico y la gastritis, o la ulceración franca, inducida por fármacos antiinflamatorios. Los agentes pueden tener más de un efecto (p. ej., el clofibrato aumenta la tasa de cambio de los factores de coagulación e inhibe la función plaquetaria).

Hipersensibilidad a la warfarina

Alrededor de 10% de los pacientes requieren menos de 1.5 mg/d de warfarina para lograr un INR de 2 a 3. Estos pacientes, a menudo poseen variantes de *CYP2C9* o *VKORC1*, los cuales afectan la farmacocinética o farmacodinámica de la warfarina, respectivamente. La suplementación, con dosis diarias bajas de vitamina K, hace que estos pacientes sean menos sensibles a la warfarina y puede dar lugar a una dosificación más estable.

Efectos adversos

Hemorragia. El efecto secundario más común de la warfarina es el sangrado. El riesgo de hemorragia aumenta con la intensidad y la duración de la terapia anticoagulante, el uso de otros medicamentos que interfieren con la hemostasia y la presencia de una fuente anatómica de hemorragia. La incidencia de episodios hemorrágicos mayores, generalmente es inferior a 3% por año, en pacientes tratados con un INR objetivo de 2 a 3. El riesgo de hemorragia intracraneal aumenta, dramáticamente, con un INR superior a 4, aunque hasta dos tercios de las hemorragias intracraneales con warfarina se producen cuando el INR es terapéutico.

Si el INR está por encima del rango terapéutico y el paciente no está sangrando, o necesita un procedimiento quirúrgico, la warfarina puede mantenerse por un tiempo y reiniciarse, a una dosis más baja, una vez que el INR se encuentra dentro del rango terapéutico. Si el INR es 10 o mayor, la vitamina K_1 puede administrarse por vía oral en una dosis de 2.5 a 5 mg. Estas dosis de vitamina K_1 oral, por lo general, hacen que el INR disminuya sustancialmente dentro de las 24 a 48 h, sin que el paciente se vuelva resistente a la terapia adicional con warfarina. Se pueden requerir dosis más altas o administración parenteral, si es necesaria una corrección más rápida del INR. El efecto de la vitamina K_1 se retrasa durante al menos varias horas debido a que la inversión de la anticoagulación requiere la síntesis de factores de coagulación, completamente carboxilados. Si es necesaria una competencia hemostática inmediata debido a una hemorragia grave o una sobredosis profunda de warfarina, se pueden restablecer las concentraciones adecuadas de factores de coagulación, dependientes de la vitamina K, mediante transfusión de concentrado de complejo de protrombina de cuatro factores; suplementado con 10 mg de vitamina K_1 y administrado por infusión intravenosa lenta. La vitamina K_1, administrada por vía intravenosa, conlleva al riesgo de reacciones anafilactoides. Los pacientes que reciben altas dosis de vitamina K_1 pueden dejar de responder a la warfarina durante varios días, pero se puede administrar heparina o LMWH, si se requiere una anticoagulación continua.

Defectos de nacimiento. La administración de warfarina durante el embarazo causa defectos del nacimiento y aborto. Se han informado anomalías en el CNS, después de la exposición durante el segundo y el tercer trimestres. Puede ocurrir hemorragia fetal o neonatal y muerte intrauterina, incluso cuando los valores de INR materna se encuentran dentro del rango terapéutico. Los antagonistas de la vitamina K no deben usarse durante el embarazo, pero la heparina o la LMWH se puede usar de forma segura.

Necrosis de la piel. La necrosis cutánea, inducida por warfarina, es una complicación rara que se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas de 3 a 10 días después del inicio del tratamiento. Las lesiones, generalmente, aparecen en las extremidades, pero el tejido adiposo, el pene y la mama de la mujer, también pueden estar involucrados. La necrosis de la piel ocurre en pacientes con deficiencia de proteína C o S, o en aquellos con trombocitopenia inducida por heparina.

Otras toxicidades. Una decoloración reversible, teñida de azul y a veces dolorosa, en las superficies plantares y los lados de los dedos, que palidece con la presión y se desvanece con la elevación de las piernas (síndrome del dedo morado) puede desarrollarse de 3 a 8 semanas después del inicio de la terapia con warfarina; las embolias de colesterol, liberado de las placas ateromatosas, han sido implicados como la causa. Otras reacciones infrecuentes incluyen alopecia, urticaria, dermatitis, fiebre, náuseas, diarrea, calambres abdominales y anorexia.

Anticoagulantes orales directos

Inhibidor directo de la trombina oral

Dabigatrán

El etexilato de dabigatrán es un profármaco sintético con un peso molecular de 628 Da.

Mecanismo de acción. El etexilato de dabigatrán se convierte rápidamente en dabigatrán por esterasas plasmáticas. El dabigatrán, competitiva y reversiblemente, bloquea el sitio activo de la trombina libre y coagulada. A su vez, esto bloquea la conversión de fibrinógeno mediado por trombina a fibrina, la activación por retroalimentación de la coagulación y la activación plaquetaria.

ADME. El dabigatrán tiene una biodisponibilidad oral de, aproximadamente, 6%, un pico de inicio de acción en 2 h y una $t_{1/2}$ en plasma, de 12 a 14 h. El dabigatrán se administra dos veces al día, en forma de cápsula. La biodisponibilidad del medicamento se altera si las cápsulas se mastican o se rompen antes de la ingestión. Por tanto, las cápsulas deben tragarse enteras. El dabigatrán circulante se une 35% a las proteínas plasmáticas. Alrededor del 80% del dabigatrán absorbido se excreta sin cambios en los riñones. Se requiere una reducción de la dosis cuando se administre dabigatrán a pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina de 15 a 30 mL/min). No se dispone de recomendaciones de dosificación para pacientes con una depuración de creatinina inferior a 15 mL/min.

Cuando se administra en dosis fijas, el etexilato de dabigatrán produce una respuesta anticoagulante predecible, de tal manera que la monitorización rutinaria de la coagulación es innecesaria. Aunque dabigatrán prolonga el aPTT, los valores se estabilizan con niveles más altos de fármaco. El dabigatrán tiene un efecto no confiable en el INR. El tiempo de trombina es demasiado sensible al uso, para controlar la terapia con dabigatrán porque la prueba es, marcadamente, prolongada incluso con niveles bajos de fármaco. Para evitar este problema, se ha desarrollado un ensayo de tiempo de trombina diluido. Al comparar los resultados con los obtenidos de los calibradores de dabigatrán, esta prueba se puede utilizar para cuantificar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán.

Usos terapéuticos. El dabigatrán tiene licencia para el tratamiento del tromboembolismo venoso agudo, después de al menos cinco días de la anticoagulación parenteral con heparina, LMWH, o fondaparinux (Schulman *et al.*, 2009) y para la prevención secundaria de tromboembolismo venoso (Beyer-Westendorf y Ageno, 2015; Gomez-Outes *et al.*, 2015). El dabigatrán también tiene licencia para la prevención del accidente cerebrovascular, en pacientes con fibrilación auricular no valvular (Connolly *et al.*, 2009). Está contraindicado en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas (Eikelboom *et al.*, 2013). En algunos países, los regímenes de dosis más bajas de dabigatrán, una vez al día, tienen licencia para la tromboprofilaxis después de una artroplastia de rodilla o cadera. El dabigatrán está contraindicado para la prevención del accidente cerebrovascular, en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas.

Efectos adversos. La hemorragia es el principal efecto secundario del dabigatrán. En pacientes ancianos con fibrilación auricular, el riesgo anual de hemorragia mayor con dabigatrán a 150 mg, dos veces al día, es similar al de la warfarina, alrededor de 3.0%. Sin embargo, el riesgo de hemorragia intracraneal se reduce en 70% con dabigatrán, en comparación con la warfarina. Por el contrario, el riesgo de hemorragia digestiva es mayor con dabigatrán, especialmente en los mayores de 75 años. Los riesgos adicionales de hemorragia con dabigatrán incluyen la insuficiencia renal y el uso concomitante de agentes antiplaquetarios o fármacos antiinflamatorios no esteroideos.

Interacciones medicamentosas. El dabigatrán es un sustrato para la glucoproteína P, por lo que los fármacos que inhiben o inducen la glucoproteína P tienen el potencial de aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de dabigatrán, respectivamente. Verapamilo, dronedarona, quinidina, ketoconazol y claritromicina pueden aumentar las concentraciones de dabigatrán, mientras que la rifampicina suele disminuir la concentración.

Inhibidores directos del factor Xa oral

Rivaroxaban, apixaban y edoxaban

Mecanismo de acción. Rivaroxaban, apixaban y edoxaban inhiben el factor Xa libre asociado al coágulo, lo que da como resultado una reducción en la generación de trombina. A su vez, se suprime la agregación plaquetaria y la formación de fibrina.

ADME. El rivaroxaban tiene un 80% de biodisponibilidad oral, un pico de inicio de acción en 3 h, y una $t_{1/2}$ en plasma, de 7 a 11 h. La absorción máxima de rivaroxaban se produce en el estómago y cuando se administra en dosis terapéuticas, el medicamento debe aplicarse con una comida para mejorar la absorción. El rivaroxaban se proporciona en forma de tableta, donde ésta pueda triturarse y administrarse por sonda nasogástrica. El rivaroxaban es 95% de proteína plasmática. Aproximadamente un ter-

cio del medicamento se excreta sin cambios en la orina; el resto es metabolizado por el sistema hepático CYP3A4, y los metabolitos inactivos se excretan por igual en la orina y las heces. La exposición a rivaroxaban aumenta en pacientes con insuficiencia renal o disfunción hepática grave. La dosis terapéutica de rivaroxaban se reduce de 20 mg una vez al día a 15 mg una vez al día si el aclaramiento de creatinina es de 15-50 mL/min. El medicamento no debe usarse en aquellos con una menor depuración de creatinina.

La biodisponibilidad de apixaban es de alrededor de 50% y las concentraciones máximas se alcanzan de 1 a 3 horas, después de la ingestión. Los alimentos no afectan la absorción, y el medicamento puede administrarse como una tableta completa o la tableta puede triturarse en agua y administrarse a través de una sonda nasogástrica. Apixaban tiene 87% de proteínas plasmáticas unidas, y aproximadamente 27% del fármaco se elimina, sin cambios, a través de los riñones. Apixaban se metaboliza por el sistema hepático CYP3A4 y los metabolitos se excretan en la bilis, los intestinos y la orina. La dosis habitual de apixaban es de 5 mg dos veces al día. La dosis se reduce a 2.5 mg dos veces al día en pacientes que tienen dos de las siguientes tres características: edad mayor de 80 años, peso corporal de 60 kg o menos, o concentración sérica de creatinina de 1.5 mg/dL o superior. En pacientes con tromboembolismo venoso agudo, los pacientes comienzan con apixaban a una dosis de 10 mg, dos veces al día, durante 7 días, y la dosis luego se reduce a 5 mg, dos veces al día a partir de entonces. Para aquellos que requieren tratamiento más allá de los 6 a 12 meses, la dosis de apixaban puede reducirse a 2.5 mg, dos veces al día.

La biodisponibilidad de edoxaban es 62% y las concentraciones máximas del fármaco se alcanzan de 1 a 2 h después de la ingestión. Los alimentos no afectan la absorción. Edoxaban tiene 55% de proteína unida. Del edoxaban absorbido, aproximadamente 50% se elimina como fármaco inalterado en la orina. El metabolismo hepático es mínimo y la enfermedad hepática no afecta la farmacodinámica del fármaco. La exposición al fármaco se ve aumentada por la insuficiencia renal, el bajo peso corporal y la ingesta concomitante de potentes inhibidores de la P-glucoproteína. Por tanto, la dosis de edoxaban debe reducirse de 60 a 30 mg una vez al día, en pacientes con una depuración de creatinina entre 15 y 50 mL/min, en aquellos con un peso corporal de 60 kg o menos, o en aquellos que toman quinidina, dronedarona, rifampicina, eritromicina, ketoconazol o ciclosporina. El edoxaban está contraindicado en aquellos pacientes con una eliminación de creatinina por debajo de 15 mL/min. El edoxaban tampoco se recomienda en pacientes con una alta eliminación de creatinina de más de 95 mL/min, debido a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en comparación con la warfarina.

Rivaroxaban, apixaban y edoxaban se administran en dosis fijas y no requieren un control de la coagulación de rutina. Las drogas afectan el PT más que el aPTT, pero prolongan el PT en una extensión variable, y esta prueba no proporciona una medida confiable de su actividad anticoagulante. Los ensayos de antifactor Xa, usando calibradores de fármacos específicos, se pueden usar para medir los niveles de fármaco. La función renal debe evaluarse, al menos una vez al año, en pacientes que toman inhibidores orales del factor Xa o con mayor frecuencia, en pacientes con disfunción renal.

Usos terapéuticos. Rivaroxaban, apixaban y edoxaban tienen licencia para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con fibrilación auricular (Giugliano *et al.*, 2013; Granger *et al.*, 2011; Patel *et al.*, 2011) y para el tratamiento de trombosis venosa profunda aguda o embolia pulmonar (Beyer-Westendorf y Ageno, 2015; Gómez-Outes *et al.*, 2015). Para la última indicación, el edoxaban sólo se inicia después de un ciclo mínimo de tratamiento de 5 días con heparina, LMWH o fondaparinux (investigadores Hokusai VTE, 2013). Por el contrario, el rivaroxaban y el apixaban se pueden iniciar, inmediatamente, sin la necesidad de un puente de heparina (investigadores de Einstein, 2010, 2012; Granziera *et al.*, 2016). El rivaroxaban y el apixaban también tienen licencia para la tromboprofilaxis posoperatoria en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla (Falck-Ytter *et al.*, 2012); para esta indicación, los medicamentos se administran en dosis de 10 mg, una vez al día y 2.5 mg, dos veces al día, respectivamente. Los tres medicamentos están contraindicados para la prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas.

Efectos adversos. Como con todos los anticoagulantes, el principal efecto adverso es el sangrado. Las tasas de hemorragia intracraneal con rivaroxaban, apixaban y edoxaban son al menos 50% más bajas que con warfarina. Las tasas de hemorragia en otros sitios son similares o menores que las de warfarina. La única excepción es el tracto gastrointestinal, las tasas de hemorragia digestiva con rivaroxaban y edoxaban, pero no con apixaban, son más altas que con warfarina. La explicación de esta diferencia es incierta, pero puede reflejar la capacidad del anticoagulante no absorbido por el intestino para promover el sangrado de las lesiones preexistentes. A pesar del mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal, las tasas de hemorragia fatal y mortal son menores con todos los inhibidores orales del factor Xa, que con la warfarina. Al igual que con otros anticoagulantes, el riesgo de hemorragia con rivaroxaban, apixaban o edoxaban aumenta en pacientes que toman agentes antiplaquetarios concomitantes o agentes antiinflamatorios no esteroideos.

Interacciones medicamentosas. Todos los inhibidores del factor Xa oral son sustratos para la glucoproteína P. En consecuencia, los inhibidores o inductores potentes de la glucoproteína P, aumentarán o disminuirán las concentraciones del fármaco, respectivamente. El rivaroxaban y el apixaban se metabolizan por CYP3A4, mientras que el edoxaban experimenta sólo un metabolismo mínimo, mediado por CYP3A4. Los niveles plasmáticos de rivaroxaban y apixaban se reducen por los potentes inductores tanto de la glucoproteína P como del CYP3A4, como la carbamazepina, la fenitoína, la rifampicina y la hierba de San Juan, y se incrementan con potentes inhibidores, como dronedarona, ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina, eritromicina y ciclosporina.

Agentes de reversión para anticoagulantes orales directos

El sangrado potencialmente mortal puede ocurrir con los anticoagulantes orales directos, y los pacientes que toman estos medicamentos pueden requerir cirugía o intervenciones urgentes. Por tanto, la disponibilidad de agentes de reversión específicos agiliza el manejo de dichos pacientes. El idarucizumab, agente de reversión para el dabigatrán, tiene licencia. El andexanet alfa, un agente de reversión para rivaroxaban, apixaban y edoxaban, se encuentra en fase 3 avanzada de evaluación, mientras que el ciraparag, un posible agente de reversión para todos los anticoagulantes directos, se encuentra en una etapa más temprana de desarrollo.

Si los agentes de reversión específicos no están disponibles, el complejo de protrombina, o concentrado de complejo de protrombina activado o factor recombinante VIIa se han recomendado para tratar a pacientes que toman dabigatrán, rivaroxaban, apixaban o edoxaban y presentan sangrado potencialmente mortal como hemorragia intracraneal o pericárdica. En pacientes que toman dabigatrán y presentan una hemorragia grave en caso de insuficiencia renal aguda, se puede utilizar la hemodiálisis para eliminar el dabigatrán de circulación. La diálisis no tiene ningún valor para la eliminación de rivaroxaban, apixaban o edoxaban debido a su mayor unión a las proteínas.

Idarucizumab

Un agente de reversión específico para dabigatrán, el idarucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal de ratón, humanizado, dirigido contra dabigatrán. El anticuerpo se une al dabigatrán con una afinidad 350 veces mayor que la del dabigatrán para la trombina, y el complejo idarucizumab-dabigatrán, esencialmente irreversible se elimina por los riñones. El idarucizumab se infunde en dos bolos intravenosos, cada uno de 2.5 g. Invierte, rápidamente, los efectos anticoagulantes del dabigatrán, y los pacientes se han sometido a cirugía mayor de forma segura (Pollack *et al.*, 2015).

Andexanet alfa

Diseñado como señuelo para los inhibidores del factor Xa oral, el andexanet alfa es un análogo recombinante del factor Xa, que tiene el residuo de serina del sitio activo, reemplazado por un residuo de alanina para eliminar la actividad catalítica y el dominio Gla eliminado y así impedir su incorporación en el complejo de protrombinasa. El andexanet se administra como un bolo intravenoso, seguido de una infusión de 2 h. Al secuestrar los inhibidores circulantes del factor Xa, el andexanet invierte, rápidamente, la actividad antifactor Xa, producida por estos agentes y restaura la generación de trombina (Siegal *et al.*, 2015). Se necesitan dosis más altas de andexanet para revertir el rivaroxaban o el edoxaban que apixaban. Un estudio en curso, de fase 3, está evaluando el efecto del andexanet en pacientes que toman estos agentes y que presentan hemorragias graves.

Ciraparantag

El ciraparantag es una pequeña molécula sintética catiónica que se une a dabigatrán, rivaroxaban, apixaban y edoxaban, así como a la heparina y a la LMWH. En voluntarios sanos que recibieron edoxaban, un bolo intravenoso de ciraparantag restauró el tiempo de coagulación de la sangre total a la normalidad. El ciraparantag aún no se ha evaluado en pacientes.

Fármacos fibrinolíticos

Los fármacos fibrinolíticos inician la vía fibrinolítica, que se resume en la figura 32-3. Estos agentes incluyen t-PA recombinante y sus variantes, urocinasa y estreptocinasa, aunque estas últimas rara vez se usan.

Activador de plasminógeno tisular

El activador del plasminógeno tisular es una serina proteasa y un pobre activador del plasminógeno, en ausencia de fibrina. Cuando se une a la fibrina, el t-PA activa el plasminógeno varios cientos de veces, más rápido, de lo que activa el plasminógeno en la circulación. Debido a que tiene poca actividad, excepto en presencia de fibrina, las concentraciones fisiológicas de t-PA de 5-10 ng/mL no inducen la generación sistémica de plasmina. Con la infusión terapéutica de t-PA recombinante, las concentraciones aumentan a 300-3 000 ng/mL, lo que puede inducir la degradación sistémica del fibrinógeno. La eliminación de t-PA se produce, principalmente, a través del metabolismo hepático, y su $t_{1/2}$ es de alrededor de 5 minutos. El t-PA es eficaz para el tratamiento del infarto agudo de miocardio (Gara *et al.*, 2013), accidente cerebrovascular isquémico agudo y embolia pulmonar potencialmente mortal (Meyer *et al.*, 2014).

Para la trombólisis coronaria, el t-PA se administra como bolo intravenoso de 15 mg, seguido de 0.75 mg/kg, durante 30 minutos (sin exceder 50 mg) y 0.5 mg/kg (hasta 35 mg de dosis acumulada), durante la siguiente hora. Las variantes recombinantes de t-PA incluyen *reteplasa* y *tenecteplasa*. Ellas difieren del t-PA nativo, al tener vida media plasmática más larga que permite la dosificación con bolo convencional. Además, a diferencia del t-PA, la tenecteplasa es, relativamente, resistente a la inhibición por PAI-1. A pesar de estas aparentes ventajas, estos agentes son similares a t-PA en eficacia y toxicidad.

Toxicidad hemorrágica de la terapia trombolítica

La principal toxicidad de todos los agentes trombolíticos es la hemorragia. Se debe a 1) la degradación de la fibrina en los tapones hemostáticos en los sitios de lesión vascular o, 2) el estado lítico sistémico que resulta de la generación sistémica de plasmina, que degrada el fibrinógeno y otros factores de la coagulación, especialmente los factores V y VIII. Las contraindicaciones para la terapia fibrinolítica se enumeran en la tabla 32-3.

Si la heparina se usa al mismo tiempo que el t-PA, se producirá una hemorragia grave en 2-4% de los pacientes. La hemorragia intracraneal es el problema más grave y puede ocurrir hasta en 1% de los pacientes. Por esta razón, se prefiere la reperfusión mecánica sobre la trombólisis sistémica, en pacientes con infarto agudo de miocardio, con elevación del segmento ST. En pacientes con *ictus* isquémico agudo, el estándar de atención actual es la extracción mecánica del trombo, que se puede realizar con o sin t-PA o tenecteplasa adyuvante.

TABLA 32-3 Contraindicaciones absolutas y relativas a la terapia fibrinolítica

Contraindicaciones absolutas

- Hemorragia intracraneal previa
- Lesión vascular cerebral estructural conocida
- Neoplasia intracraneal maligna conocida
- Accidente cerebrovascular isquémico, en menos de tres meses
- Sospecha de disección aórtica
- Hemorragia activa o diátesis hemorrágica (excluyendo las menstruaciones)
- Traumatismo craneal cerrado o traumatismo facial importante, en menos de tres meses

Contraindicaciones relativas

- Hipertensión no controlada (presión arterial sistólica >80 mm Hg o presión arterial diastólica >110 mm Hg)
- RCP traumática o prolongada o cirugía mayor, en menos de tres semanas
- Sangrado interno reciente (dentro de 2 a 4 semanas)
- Punciones vasculares no compresibles
- Para la estreptocinasa: exposición previa (más de cinco días) o reacción alérgica previa a la estreptocinasa
- Embarazo
- Úlcera péptica activa
- Uso actual de warfarina e INR >1.7

Inhibidores de la fibrinólisis

Ácido ε-aminocaproico y ácido tranexámico

El ácido ε-aminocaproico y el ácido tranexámico son análogos de la lisina y compiten por los sitios de unión a la lisina en el plasminógeno y la plasmina, bloqueando así su interacción con la fibrina. Por tanto, estos agentes inhiben la fibrinólisis y pueden revertir estados que están asociados con una fibrinólisis excesiva.

El principal problema con su uso es que los trombos que se forman, durante el tratamiento, no se degradan. Por ejemplo, en pacientes con hematuria, la obstrucción uretral por coágulos puede provocar insuficiencia renal, después del tratamiento con ácido ε-aminocaproico o ácido tranexámico. El ácido ε-aminocaproico se ha usado por vía intravenosa para reducir el sangrado después de la cirugía prostática y por vía oral, para reducir el sangrado después de las extracciones dentales en hemofílicos. El ácido ε-aminocaproico se absorbe, rápidamente, después de la administración oral y 50% se excreta sin cambios en la orina, dentro de las 12 h. Para uso intravenoso, se administra una dosis de carga de 4 a 5 g durante 1 h, seguida de una infusión de 1-1.25 g/h hasta que se controle la hemorragia. No se deben administrar más de 30 g en un periodo de 24 horas. En raras ocasiones, el medicamento causa miopatía y necrosis muscular.

El ácido tranexámico se administra por vía intravenosa en la reanimación de traumatismos y en pacientes con hemorragia masiva (investigadores del ensayo CRASH2, 2010). También se usa para reducir el sangrado quirúrgico en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla o cirugía cardiaca. Parece haber poco o ningún aumento del riesgo de trombosis. El ácido tranexámico se excreta en la orina, por tanto, la reducción de la dosis es necesaria en pacientes con insuficiencia renal. El ácido tranexámico oral está aprobado para el tratamiento de la hemorragia menstrual abundante y, generalmente, se administra a una dosis de 1 g, cuatro veces al día, durante 4 días.

Fármacos antiplaquetarios

Los agregados plaquetarios forman el tapón hemostático inicial en los sitios de lesión vascular. Las plaquetas también contribuyen a los trombos patológicos que conducen a infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y trombosis arterial periférica. En los últimos años se han desarrollado potentes inhibidores de la función plaquetaria. Estas drogas actúan por mecanismos discretos (figura 32-7) por tanto, en combinación, sus efectos son aditivos o incluso sinérgicos.

Ácido acetilsalicílico

En las plaquetas, el principal producto de COX-1 es TxA_2, un inductor frágil de agregación plaquetaria y un potente vasoconstrictor. El ácido acetilsalicílico bloquea la producción de TxA_2 al acetilar un residuo de serina, cerca del sitio activo de la COX-1 plaquetaria. Debido a que las plaquetas no sintetizan nuevas proteínas, la acción del ácido acetilsalicílico sobre la COX-1 plaquetaria es permanente y dura toda la vida de las plaquetas (7-10 días). Por tanto, las dosis repetidas de ácido acetilsalicílico producen un efecto acumulativo sobre la función plaquetaria.

La inactivación completa de la COX-1 plaquetaria se logra con una dosis diaria de ácido acetilsalicílico de 75 mg. Por tanto, el ácido acetilsalicílico es muy eficaz como un agente antitrombótico, en dosis mucho más bajas que las requeridas para otras acciones de la droga. Numerosos ensayos indicaron que el ácido acetilsalicílico, cuando se usa como un fármaco antitrombótico, es muy efectivo a dosis de 50-325 mg/d. Las dosis más altas no mejoran la eficacia y, potencialmente, son menos eficaces debido a la inhibición de la producción de prostaciclina, que puede evitarse, en gran medida, mediante el uso de dosis más bajas de ácido acetilsalicílico. Las dosis más altas también aumentan la toxicidad, especialmente el sangrado. Por tanto, se usan dosis diarias de ácido acetilsalicílico de 100 mg o menos para la mayoría de las indicaciones (Cohen *et al.*, 2015; Ittaman *et al.*, 2014). No se ha demostrado que los fármacos antiinflamatorios no esteroideos, que son inhibidores reversibles de la COX-1, tengan eficacia antitrombótica y, de hecho, incluso pueden interferir con los regímenes de ácido acetilsalicílico en dosis bajas (véanse capítulos 37 y 38).

Dipiridamol

El dipiridamol interfiere con la función plaquetaria al aumentar la concentración intracelular de AMP cíclico. Este efecto está mediado por la inhibición de la fosfodiesterasa o por el bloqueo de la absorción de adenosina, aumentando así el tiempo de permanencia de la adenosina en los receptores de adenosina A_2 de la superficie celular, que se unen a la esti-

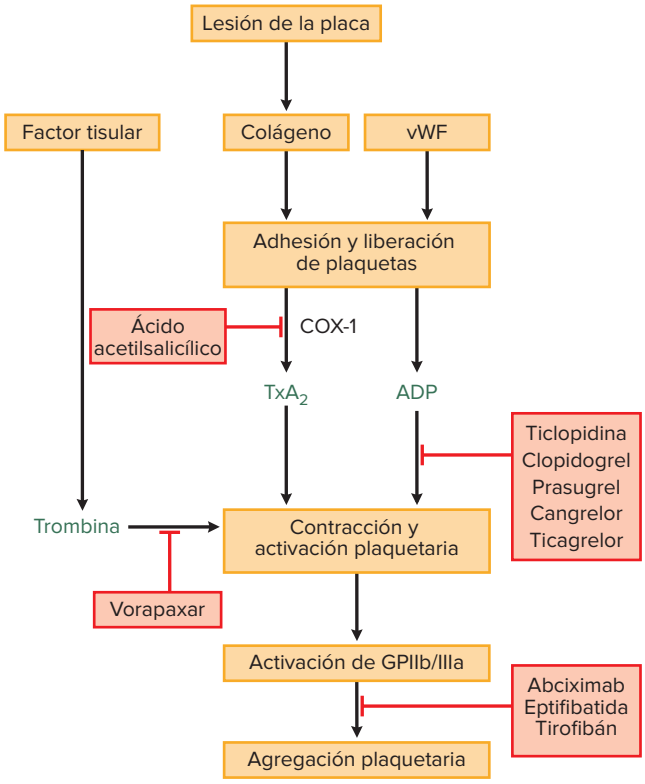


Figura 32-7 *Sitios de acción de fármacos antiplaquetarios.* El ácido acetilsalicílico inhibe la síntesis de TxA_2 acetilando, irreversiblemente, el COX-1. La liberación reducida de TxA_2 atenúa la activación y el reclutamiento de plaquetas en el sitio de la lesión vascular. La ticlopidina, el clopidogrel y el prasugrel bloquean, definitivamente, el $P2Y_{12}$, un receptor clave de ADP en la superficie de las plaquetas; el cangrelor y el ticagrelor son inhibidores reversibles de $P2Y_{12}$. El abciximab, la eptifibatida y el tirofibán inhiben la ruta común final de la agregación plaquetaria bloqueando el fibrinógeno y el vWF para que no se unan a la GPIIb/IIIa activada. El vorapaxar inhibe la activación plaquetaria, mediada por trombina, al dirigirse a PAR-1, el principal receptor de trombina en las plaquetas.

mulación de la adenilil ciclasa de las plaquetas. El dipiridamol es un vasodilatador que, en combinación con la warfarina, inhibe la embolización de válvulas cardiacas protésicas. El dipiridamol está aprobado para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular, cuando se combina con dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Antagonistas del receptor $P2Y_{12}$

Clopidogrel

El clopidogrel es un profármaco de tienopiridina que inhibe el receptor $P2Y_{12}$. Las plaquetas contienen dos receptores purinérgicos, $P2Y_1$ y $P2Y_{12}$, ambos son receptores acoplados a proteína G para ADP. El receptor $P2Y_1$ plaquetario, activado por ADP, se acopla a la ruta G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} e induce un cambio de forma y una agregación. El receptor $P2Y_{12}$ se acopla a G_i y, cuando se activa por ADP, inhibe la adenilil ciclasa, dando como resultado niveles más bajos de AMP cíclico intracelular y, por tanto, menos inhibición dependiente de AMP cíclico de la activación plaquetaria. Ambos receptores deben ser estimulados para dar como resultado una activación plaquetaria máxima.

El clopidogrel es un inhibidor irreversible de $P2Y_{12}$. Ha reemplazado, en gran medida, a la ticlopidina porque el clopidogrel es más potente y menos tóxico respecto a la trombocitopenia y la leucopenia, que se producen sólo en raras ocasiones. El clopidogrel es un profármaco que requiere activación metabólica en el hígado. Por tanto, tiene un comienzo de acción lento. También tiene una compensación de acción lenta debido a su efecto irreversible en $P2Y_{12}$. La activación metabólica de clopidogrel puede verse afectada por polimorfismos en *CYP2C19*, que producen una actividad CYP2C19 reducida o ausente. Estos polimorfismos contribuyen al efecto variable de clopidogrel sobre la agregación plaquetaria inducida por ADP. La inhibición de la activación plaquetaria se observa 2 h después de la ingestión de una dosis de carga de clopidogrel, y las plaquetas se ven afectadas durante el resto de su vida.

Usos terapéuticos. El clopidogrel es algo mejor que el ácido acetilsalicílico para la prevención secundaria del accidente cerebrovascular, y la combinación de clopidogrel más ácido acetilsalicílico es superior al ácido acetilsalicílico solo para la prevención de la isquemia recurrente, en pacientes con angina inestable. Las indicaciones aprobadas por la FDA para el clopidogrel son reducir la tasa de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio y muerte en pacientes con infarto de miocardio o accidente cerebrovascular reciente, enfermedad arterial periférica establecida o síndrome coronario agudo (Amsterdam *et al.*, 2014; Gara *et al.*, 2013; Park *et al.*, 2016; Roffi *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2015). El clopidogrel, a menudo se usa en combinación con ácido acetilsalicílico después de la implantación de la endoprótesis coronaria.

Efectos adversos. El clopidogrel aumenta el riesgo de hemorragia, especialmente cuando se combina con ácido acetilsalicílico o un anticoagulante. La púrpura trombocitopénica trombótica puede ocurrir, pero es rara.

Interacciones medicamentosas. La inhibición de CYP219 por los inhibidores de la bomba de protones (p. ej., omeprazol, lansoprazol, deslansprazol, y pantoprazol) puede reducir la conversión a un metabolito activo de clopidogrel, que puede contribuir a la menor eficacia de clopidogrel cuando se coadministra con inhibidores de la bomba de protones.

Prasugrel

El miembro más nuevo de la clase de tienopiridina, prasugrel, es un profármaco que requiere activación metabólica en el hígado. Sin embargo, debido a que la activación de prasugrel es más eficiente que la de clopidogrel, el prasugrel tiene un inicio de acción más rápido, y produce una inhibición mayor y más predecible de la agregación plaquetaria, inducida por ADP.

El prasugrel se absorbe rápida y completamente del intestino. Se hidroliza en el intestino a una tiolactona, que luego se convierte en el metabolito activo en el hígado. Prácticamente, todo el prasugrel absorbido se activa; en comparación, sólo 15% del clopidogrel absorbido experimenta una activación metabólica. Debido a que los metabolitos activos de prasugrel se unen, de forma irreversible, al receptor $P2Y_{12}$, su efecto dura la vida de las plaquetas. Este lento desplazamiento de la acción puede ser problemático si los pacientes requieren una cirugía urgente. El prasugrel se inactiva por metilación o conjugación con la cisteína. La insuficiencia renal o hepática moderada, no parece cambiar la farmacodinámica del medicamento.

Usos terapéuticos. El prasugrel está indicado para reducir la tasa de eventos cardiovasculares trombóticos (incluida la trombosis de la endoprótesis) en pacientes con síndrome coronario agudo que se manejan con intervención coronaria percutánea (Gara *et al.*, 2013; Guimaraúes y Tricoci, 2015; Lhermusier y Waksman, 2015). La incidencia de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular es, de manera significativa, menor con prasugrel que con clopidogrel, reflejando, principalmente, una reducción en la incidencia de infarto de miocardio no fatal. La incidencia de trombosis de la endoprótesis, también es menor con prasugrel que con clopidogrel.

Efectos adversos. El prasugrel se asocia con mayores tasas de hemorragia fatal y potencialmente mortal que el clopidogrel. Debido a que los pacientes con historial de accidente cerebrovascular previo o un ataque isquémico transitorio tienen un riesgo, particularmente alto de hemorragia intracraneal, el medicamento está contraindicado en tales pacientes. No se debe recetar prasugrel a pacientes mayores de 75 años debido al aumento del riesgo de sangrado. Después de una dosis de carga de 60 mg, el prasugrel se administra una vez al día, con una dosis de 10 mg. La dosis diaria debe reducirse a 5 mg en pacientes que pesen menos de 60 kg. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal. Si los pacientes presentan hemorragia grave, la transfusión de plaquetas puede ser beneficiosa. Se ha informado que el prasugrel causa púrpura trombocitopénica trombótica.

Interacciones medicamentosas. La administración concomitante de prasugrel con un anticoagulante o antiinflamatorio no esteroideo, aumenta el riesgo de hemorragia.

Ticagrelor

El ticagrelor es un inhibidor reversible, oralmente activo de $P2Y_{12}$. El medicamento se administra dos veces al día y no sólo tiene un comienzo y una compensación de acción más rápidos que el clopidogrel, sino que también produce una inhibición mayor y más predecible de la agregación plaquetaria inducida por ADP. La biodisponibilidad de ticagrelor es de, aproximadamente, 36%. Puede administrarse como una tableta completa o triturarse en agua y administrarse a través de una sonda nasogástrica. El ticagrelor es metabolizado por el CYP3A4 hepático.

Usos terapéuticos. El ticagrelor está aprobado por la FDA para reducir el riesgo de muerte cardiovascular, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, en pacientes con síndrome coronario agudo (Gara *et al.*, 2013) o antecedentes de infarto de miocardio (Dobesh y Oestreich, 2014). A diferencia del prasugrel en pacientes con síndrome coronario agudo, que sólo está indicado en quienes se someten a una intervención percutánea, el ticagrelor está indicado en los pacientes sometidos a intervención y en los que reciben tratamiento médico.

Efectos adversos. La disnea se informa en 17% de los pacientes. A menudo es transitoria y no está asociada con enfermedad pulmonar. El ticagrelor se asocia con un mayor riesgo de hemorragia intracraneal que el clopidogrel y está contraindicado en pacientes con antecedentes de sangrado intracraneal previo. La transfusión de plaquetas es inefectiva en pacientes que toman ticagrelor y presentan una hemorragia grave, y se está investigando un anticuerpo neutralizante para la reversión urgente.

Interacción medicamentosa. El ácido acetilsalicílico concomitante a una dosis mayor a 100 mg al día puede reducir la efectividad del ticagrelor. Los inhibidores potentes de CYP3A (como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, nefazodona, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir, atazanavir y telitromicina) e inductores potentes de CYP3A (como rifampicina, fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) deberían ser evitados. El ticagrelor aumenta las concentraciones séricas de simvastatina y lovastatina y puede afectar el metabolismo de la digoxina.

Cangrelor

El cangrelor es un inhibidor parenteral reversible de $P2Y_{12}$. Cuando se administra por vía intravenosa como bolo, seguido de una infusión, el cangrelor inhibe la agregación plaquetaria inducida por ADP en minutos, y su efecto sobre la agregación plaquetaria desaparece dentro de 1 h de la interrupción del fármaco. El cangrelor tiene una vida media corta porque se desfosforila, rápidamente, en la circulación, convirtiéndose en un metabolito inactivo.

Uso terapéutico. El cangrelor está indicado para reducir el riesgo de infarto de miocardio perioperatorio, revascularización coronaria repetida y trombosis de la endoprótesis, en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea que no han sido tratados con un inhibidor oral de $P2Y_{12}$ y no reciben un antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa (Keating *et al.*, 2015).

Efectos adversos. El riesgo de hemorragia con cangrelor es mayor que con el clopidogrel durante la intervención coronaria.

Interacciones medicamentosas. El clopidogrel o prasugrel coadministrado no tendrá efecto antiplaquetario. La administración de ticagrelor, prasugrel o clopidogrel debe retrasarse hasta que se detenga la infusión de cangrelor.

Inhibidor del receptor de trombina

Hay dos receptores principales de trombina en la superficie de las plaquetas, PAR-1 y PAR-4, respectivamente. La trombina se une a estos receptores acoplados a la proteína G y los escinde en sus terminales amino. Las terminales amino recién creadas sirven entonces, como ligandos unidos para activar los receptores. El PAR-1 se activa con concentraciones de trombina más bajas que las necesarias para activar PAR-4.

Vorapaxar

El vorapaxar es un antagonista competitivo de PAR-1 e inhibe la agregación plaquetaria inducida por trombina. El fármaco es biodisponible en 90% y tiene un inicio de acción rápido y una vida media circulante de 3 o 4 días. Sin embargo, debido a que vorapaxar permanece unido estrechamente a PAR-1 en las plaquetas, su efecto sobre la agregación plaquetaria inducida por trombina puede persistir hasta durante 4 semanas, después de suspendido el fármaco. El vorapaxar es metabolizado en el hígado por CYP3A4.

Usos terapéuticos. El vorapaxar se administra por vía oral, en combinación con ácido acetilsalicílico o clopidogrel. Está indicado para la reducción de eventos cardiovasculares trombóticos, en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad arterial periférica (Arif *et al.*, 2015; Moschonas *et al.*, 2015).

Efectos adversos. El vorapaxar aumenta el riesgo de hemorragia y está contraindicado en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal, accidente cerebrovascular o ataque isquémico transitorio.

Interacciones medicamentosas. Los inductores potentes del CYP3A4, como la rifampicina, reducen la exposición al fármaco, mientras que los inhibidores potentes del CYP3A4, como el ketoconazol, aumentan la exposición al fármaco. Los antiácidos y el pantoprazol reducen la exposición al medicamento.

Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa

La glucoproteína IIb/IIIa es una integrina de la superficie de las plaquetas, designada como $\alpha_{IIb}\beta_3$ por la nomenclatura de la integrina. Esta glucoproteína dimérica sufre una transformación conformacional cuando las plaquetas se activan para que sirvan como un receptor para el fibrinógeno y el factor de von Willebrand, que unen las plaquetas entre sí, mediando así la agregación (figura 32-1). Por tanto, los inhibidores de este receptor son potentes agentes antiplaquetarios que actúan por un mecanismo diferente al del ácido acetilsalicílico o los inhibidores de $P2Y_{12}$ o PAR-1. Tres agentes están aprobados para su uso en la actualidad, sus características se destacan en la tabla 32-4. El uso de estos agentes ha disminuido con la disponibilidad de potentes inhibidores de $P2Y_{12}$ como el prasugrel y el ticagrelor.

Abciximab

El abciximab es el fragmento Fab de un anticuerpo monoclonal humanizado, dirigido contra el receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$. También se une al receptor de vitronectina en plaquetas, células endoteliales vasculares y células de músculo liso.

El anticuerpo se administra a pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y, cuando se usa junto con el ácido acetilsalicílico y la heparina, se ha demostrado que previene el infarto de miocardio recurrente y la muerte (Gara *et al.*, 2013; Roffi *et al.*, 2015). La $t_{1/2}$ del anticuerpo circulante es, aproximadamente, de 30 minutos, pero el anticuerpo permanece unido al receptor $\alpha_{IIb}\beta_3$ e inhibe la agregación plaquetaria medida *in vitro* durante 18-24 h después de la infusión. Se administra como un bolo de 0.25 mg/kg seguido de una infusión de 0.125 µg/kg/min (máximo de 10 µg/kg/min) durante 12 a 24 h.

Efectos adversos. El principal efecto secundario del abciximab es la hemorragia y las contraindicaciones para su uso, son similares a las de los agentes fibrinolíticos enumerados en la tabla 32-4. La frecuencia de hemorragia mayor, en ensayos clínicos, varía de 1-10%, dependiendo de la intensidad de la anticoagulación concomitante con heparina. La trombocitopenia con un recuento de plaquetas por debajo de 50 000 ocurre en, aproximadamente, 2% de los pacientes y puede deberse a la formación de anticuerpos, dirigidos contra neoepítopos inducidos por anticuerpo unido. Debido a que la duración de la acción es larga, si se produce una hemorragia importante, la transfusión de plaquetas puede revertir el defecto de agregación porque las concentraciones de anticuerpos libres disminuyen, rápidamente, después del cese de la infusión.

Eptifibatida

La eptifibatida es un inhibidor peptídico, cíclico, del sitio de unión del fibrinógeno en $\alpha_{IIb}\beta_3$. Se administra por vía intravenosa y bloquea la agregación plaquetaria. En pacientes sometidos a intervención coronaria

TABLA 32-4 Características de antagonistas GPIIb/IIIa

CARACTERÍSTICA	ABCIXIMAB	EPTIFIBATIDA	TIROFIBÁN
Descripción	Fragmento Fab de anticuerpo monoclonal de ratón humanizado	Heptapéptido cíclico que contiene KGD	RGD-mimético no peptídico
Específico para GPIIb/IIIa	No	Sí	Sí
Plasma $t_{1/2}$	Corto (minutos)	Largo (2.5 h)	Largo (2 h)
$t_{1/2}$ ligado a plaquetas	Largo (días)	Corto (segundos)	Corto (segundos)
Depuración renal	No	Sí	Sí

percutánea, la eptifibatida se administra típicamente como un bolo intravenoso doble de 180 μg/kg (espaciado 10 min), seguido de una infusión de 2 μg/kg/min durante 18 a 24 h. La droga es eliminada por los riñones y tiene una vida media plasmática, corta, de 10 a 15 minutos. Al igual que el abciximab, la eptifibatida se utiliza, principalmente, en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, primaria, para el infarto agudo de miocardio, con elevación del segmento ST, aunque también se puede utilizar en pacientes con angina inestable.

Efectos adversos. El principal efecto secundario es el sangrado. La trombocitopenia ocurre de 0.5-1% de los pacientes y es menos frecuente que con el abciximab.

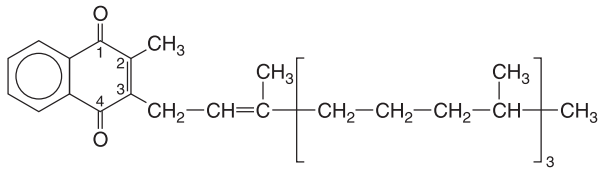
Tirofibán

El tirofibán es un inhibidor de molécula pequeña no peptídico, administrado por vía intravenosa de $\alpha_{IIb}\beta_3$. Tiene una corta duración de acción y se usa para el manejo de pacientes con síndrome coronario agudo, sin elevación del segmento ST. El tirofibán se administra como bolo intravenoso de 25 μg/kg, seguido de una infusión de 0.15 μg/kg/min por encima de 18 h. La dosis de infusión se reduce a la mitad, en pacientes con una eliminación de creatinina por debajo de 60 mL/min. Al igual que los otros agentes de esta clase, el principal efecto secundario del tirofibán es la hemorragia y puede inducir trombocitopenia.

El papel de la vitamina K

Las plantas verdes son una fuente nutricional de vitamina K para los humanos, en quienes la vitamina K es un cofactor esencial en la γ-carboxilación de múltiples residuos de glutamato, de varios factores de la coagulación y proteínas anticoagulantes. La formación de los residuos Gla, dependiente de vitamina K, permite las interacciones apropiadas de factores de coagulación, Ca^{2+}, y fosfolípidos de membrana y proteínas moduladoras (véanse figuras 32-1, 32-2 y 32-3). Los antagonistas de la vitamina K (derivados de cumarina) bloquean la formación de Gla y por tanto, inhiben la coagulación; el exceso de vitamina K_1 puede revertir los efectos.

La actividad de la vitamina K está asociada con al menos dos sustancias naturales diferentes, designadas como vitamina K_1 y vitamina K_2. La vitamina K_1 o *fitonadiona* (también denominada *filoquinona*) es 2-metil-3-fitil-1,4-naftoquinona, se encuentra en las plantas y es la única vitamina K natural disponible para uso terapéutico. La vitamina K_2 en realidad es una serie de compuestos (las *menaquinonas*) en los que la cadena lateral de fitilo de la fitonadiona ha sido reemplazada por una cadena lateral formada por 2 a 13 unidades de prenilo. Una considerable síntesis de las menaquinonas se produce en las bacterias grampositivas, de hecho, la flora intestinal sintetiza las grandes cantidades de vitamina K contenidas en las heces de humanos y animales. La menadiona es, al menos, tan activa sobre una base molar, como la fitonadiona.



FITONADIONA (vitamina K_1, filoquinona)

Funciones fisiológicas y acciones farmacológicas

La fitonadiona y las menaquinonas promueven la biosíntesis de los factores de la coagulación II (protrombina), VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes C y S y la proteína Z (un cofactor del inhibidor de Xa).

La figura 32-6 resume el acoplamiento de ciclo de la vitamina K con la carboxilación del ácido glutámico. La γ-glutamil carboxilasa y el epóxido reductasa son proteínas integrales, de membrana del retículo endoplasmático y funcionan como un complejo multicomponente. Con respecto a las proteínas que afectan a la coagulación sanguínea, estas reacciones ocurren en el hígado, pero la γ-carboxilación del glutamato, también ocurre en pulmón, hueso y otros tipos de células. Las mutaciones en γ-glutamil carboxilasa conducen a trastornos hemorrágicos.

Requisitos humanos

En pacientes que, por medio de una dieta de ayuno intenso y antibioticoterapia durante 3-4 semanas, ha surgido deficiencia de la vitamina K, cuyo requerimiento diario mínimo se estima en 0.03 μg/kg del peso corporal y, tal vez, tan alto como 1 μg/kg, que es, aproximadamente, la ingesta recomendada para adultos (70 μg/d).

Síntomas de deficiencia

La principal manifestación clínica de la deficiencia de vitamina K es la hemorragia. La equimosis, la epistaxis, la hematuria, el sangrado gastrointestinal y la hemorragia posoperatoria son frecuentes, pero también puede ocurrir hemorragia intracraneal. La hemoptisis es poco común. La presencia de proteínas dependientes de la vitamina K en los huesos, como la osteocalcina y la proteína Gla de la matriz, posibilita explicar por qué pueden ocurrir anomalías del hueso fetal con la administración de warfarina materna, en el primer trimestre del embarazo. La vitamina K desempeña un papel en el mantenimiento esquelético de los adultos y en la prevención de la osteoporosis. Las bajas concentraciones de la vitamina se asocian con la disminución de la densidad mineral ósea y las fracturas posteriores, la suplementación de vitamina K aumenta el estado de carboxilación de la osteocalcina y mejora la densidad mineral ósea, pero la relación entre estos efectos no está clara. La densidad mineral ósea en adultos no parece cambiar con el tratamiento con terapia con warfarina de larga duración, pero la nueva formación ósea puede verse afectada.

Toxicidad

La fitonadiona y las menaquinonas no son tóxicas. La menadiona y sus derivados (formas sintéticas de vitamina K) pueden producir anemia hemolítica y kernícterus en recién nacidos y no deben usarse como formas terapéuticas de vitamina K.

ADME

El mecanismo de absorción intestinal de compuestos con actividad de vitamina K varía según su solubilidad. En presencia de sales biliares, la fitonadiona y las menaquinonas se absorben, adecuadamente, en el intestino; la fitonadiona, mediante un proceso saturable dependiente de la energía en las porciones proximales del intestino delgado y las menaquinonas, por difusión en el intestino delgado distal y el colon. Después de la absorción, la fitonadiona se incorpora en los quilomicrones, en estrecha asociación con triglicéridos y lipoproteínas. Los bajos niveles de fitonadiona, en los recién nacidos, pueden reflejar, en parte, las bajas concentraciones plasmáticas de lipoproteínas al nacer y pueden llevar a una subestimación de las reservas tisulares de vitamina K. Después de la absorción, la fitotonadiona y la menaquinona se concentran en el hígado, pero la concentración de fitonadiona disminuye rápidamente. Las menaquinonas, producidas en el intestino distal, son menos activas, biológicamente, debido a su larga cadena lateral. Muy poca vitamina K se acumula en otros tejidos. Sólo hay un almacenamiento modesto de vitamina K en el cuerpo. En consecuencia, cuando la falta de bilis interfiere con la absorción de vitamina K, hay una reducción progresiva en los niveles de los factores de la coagulación dependientes de la vitamina K, a lo largo de varias semanas.

Usos terapéuticos

La vitamina K se usa, terapéuticamente, para corregir la tendencia a sangrado o la hemorragia asociada con su deficiencia. La deficiencia de vitamina K puede ser el resultado de una ingesta, absorción o utilización inadecuada de la vitamina o consecuencia de la acción de la warfarina.

La fitonadiona está disponible en forma de tabletas y en una dispersión con polisorbato y propilenglicol amortiguados o con derivados de ácidos grasos polioxietilados y dextrosa. La fitonadiona puede administrarse por cualquier ruta; sin embargo, la vía subcutánea debe evitarse en pacientes con coagulopatía, por el riesgo de sangrado. Se prefiere la vía oral, pero si se requiere una reversión más rápida, la fitonadiona puede administrarse mediante infusión intravenosa lenta, no debe administrarse rápidamente porque pueden ocurrir reacciones graves que asemejan anafilaxia.

Ingesta inadecuada

Después de la infancia, la hipoprotrombinemia, debido a la deficiencia dietética de vitamina K, es muy rara. La vitamina está presente en muchos alimentos y es sintetizada por bacterias intestinales. Ocasionalmente, el uso de un antibiótico de amplio espectro puede producir hipoprotrombinemia que responde, fácilmente, a dosis pequeñas de vitamina K y al restablecimiento de la flora intestinal normal. La hipoproteinemia puede aparecer en pacientes que reciben alimentación prolongada por vía intravenosa; para prevenir esto, se recomienda que dichos pacientes reciban 1 mg de fitonadiona por semana (el equivalente aproximado a 150 μg/d).

Hipoprotrombinemia del recién nacido

Durante algunos días, después del nacimiento, los recién nacidos sanos tienen concentraciones plasmáticas disminuidas de los factores de la coa-

gulación, dependientes de la vitamina K, y se requiere tiempo para una ingesta dietética adecuada de la vitamina y para el establecimiento de la flora intestinal normal. Las mediciones de la protrombina no γ-carboxilada sugieren que la deficiencia de vitamina K ocurre, aproximadamente, en 3% de los nacidos vivos.

La enfermedad hemorrágica del recién nacido se ha asociado con la lactancia materna, la leche humana tiene bajas concentraciones de vitamina K. Además, la flora intestinal de los bebés amamantados puede carecer de microorganismos que sinteticen la vitamina. Las fórmulas infantiles comerciales se complementan con vitamina K. En el neonato con enfermedad hemorrágica del recién nacido, la administración de vitamina K eleva la concentración de estos factores de la coagulación, a niveles normales para los recién nacidos y controlan la tendencia a la hemorragia en 6 h, aproximadamente. La administración rutinaria de 1 mg de fitonadiona, por vía intramuscular al nacer, es obligatoria por ley en Estados Unidos. Es posible que la dosis deba aumentarse o repetirse, si la madre recibió warfarina o terapia anticonvulsiva, o si el bebé desarrolla una diátesis hemorrágica. Alternativamente, algunos médicos tratan a las madres que reciben anticonvulsivantes, con vitamina K oral, antes del parto (20 mg/día durante 2 semanas).

Absorción inadecuada

La vitamina K se absorbe poco en ausencia de bilis. Por tanto, la hipoprotrombinemia puede estar asociada con una obstrucción biliar intrahepática o extrahepática, o con una absorción intestinal defectuosa de grasa, por otras causas.

Obstrucción biliar o fístula

El sangrado que acompaña a la ictericia obstructiva o una fístula biliar responde, rápidamente, a la administración de vitamina K. La administración de fitonadiona oral, con sales biliares, es segura y eficaz y debe utilizarse en el cuidado del paciente con ictericia, tanto antes, como después de la operación. En ausencia de enfermedad hepatocelular significativa, el nivel de protrombina vuelve rápidamente a la normalidad. Si la administración oral no es factible, debe usarse una preparación. La dosis diaria habitual de vitamina K es de 10 mg.

Síndromes de mala absorción

Entre los trastornos que resultan en una absorción inadecuada de vitamina K, por el tracto intestinal, se encuentran la fibrosis quística, la enfermedad celíaca, la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa, la disentería y la resección extensa del intestino. Debido a que los medicamentos que reducen la población bacteriana del intestino, se usan con frecuencia en muchos de estos trastornos, la disponibilidad de la vitamina se puede reducir aún más. Para la corrección inmediata de la deficiencia, se debe administrar vitamina K parenteral.

Utilización inadecuada

La enfermedad hepatocelular o la obstrucción biliar, de larga duración, pueden acompañarse o seguirse por hipoprotrombinemia. Si la secreción inadecuada de sales biliares contribuye al síndrome, se puede obtener algún beneficio de la administración parenteral de 10 mg de fitonadiona a diario. Paradójicamente, la administración de grandes dosis de vitamina K o sus análogos, en un intento de corregir la hipoprotrombinemia, puede asociarse con hepatitis grave o cirrosis, lo que suele contribuir a una mayor reducción en el nivel de protrombina.

Hipoprotrombinemia inducida por drogas y venenos

La warfarina y sus congéneres actúan como antagonistas competitivos de la vitamina K e interfieren con la biosíntesis hepática de los factores de la coagulación que contienen Gla. El tratamiento de la hemorragia, causada por anticoagulantes orales, se describió previamente. La vitamina K puede ser útil para combatir el sangrado y la hipoprotrombinemia que siguen a la mordedura de la víbora u otra especie tropical, cuyo veneno degrada o inactiva la protrombina.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes que modifican la coagulación sanguínea*

Medicamento	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Heparina no fraccionada		
Heparina	• Profilaxis/ tratamiento del tromboembolismo venoso • Síndrome coronario agudo • Intervención coronaria percutánea • Cirugía de derivación cardiopulmonar • Coagulación intravascular diseminada	• Administrada SC 2-3 veces al día para la tromboprofilaxis • Administrada IV para el inicio, inmediato, de la acción con la monitorización de aPTT • Puede usarse en insuficiencia renal • Puede usarse en el embarazo
Heparina de bajo peso molecular		
Enoxaparina Dalteparina Tinzaparina (no en Estados Unidos)	• Profilaxis contra la trombosis venosa • Tratamiento inicial del tromboembolismo venoso • Tratamiento de mantenimiento en pacientes con tromboembolismo venoso asociado al cáncer • Síndrome coronario agudo	• Administrado SC, una o dos veces al día • No se requiere monitorización de rutina antifactor Xa • Se requiere ajuste de dosis cuando el CrCL es <30 mL/min • Puede usarse en el embarazo
Fondaparinux		
Fondaparinux	• Profilaxis contra el tromboembolismo venoso • Tratamiento inicial del tromboembolismo venoso • Trombocitopenia inducida por heparina • Síndrome coronario agudo en algunos países	• Inyección SC una vez al día • Dosis más bajas usadas para la tromboprofilaxis y en el síndrome coronario agudo • Contraindicado si CrCl <30 mL/min • Uso en el embarazo, menos establecido que para la heparina de bajo peso molecular • No se requiere monitorización de rutina antifactor Xa
Otros anticoagulantes		
Desirudina	• Tromboprofilaxis después de la artroplastia de cadera	• Inyección SC, dos veces al día • Se requiere ajuste de la dosis, con insuficiencia renal
Bivalirudina	• Intervención coronaria percutánea • Trombocitopenia inducida por heparina	• Administrada IV • Monitorización ACT o aPTT • Requiere reducción de dosis con insuficiencia renal
Argatroban	• Trombocitopenia inducida por heparina	• Metabolismo hepático • Puede usarse en insuficiencia renal • Aumenta el INR, lo que puede complicar la transición a la warfarina

Antagonista de vitamina K		
Warfarina	• Tratamiento del tromboembolismo venoso, en combinación con anticoagulación parenteral • Prevención secundaria del tromboembolismo venoso • Prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular • Prevención del accidente cerebrovascular en pacientes con válvulas cardiacas mecánicas o dispositivos de asistencia ventricular	• Antagonista oral de vitamina K • Índice terapéutico estrecho • Requiere monitorización INR regular • Múltiples interacciones de medicamentos • Interacciones con la vitamina K en la dieta • Puede usarse en la insuficiencia renal • Contraindicado en el embarazo
Inhibidor directo de la trombina oral		
Etexilato de dabigatrán	• Tratamiento del tromboembolismo venoso agudo, después de al menos 5 días de anticoagulación parenteral • Prevención secundaria de la tromboembolia venosa • Prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular • Tromboprofilaxis después de la artroplastia de cadera o rodilla	• Dosis oral fijada, dos veces al día (una vez al día si se usa para tromboprofilaxis) • Reduzca la dosis con CrCL 15-30 mL/ min • Contraindicado si CrCl <15 mL/min • Usar con precaución, en pacientes con hemorragia reciente, en especial, sangrado GI • Se puede revertir con idarucizumab
Inhibidores directos del factor Xa oral		
Rivaroxaban	• Tratamiento del tromboembolismo venoso agudo • Prevención secundaria del tromboembolismo venoso • Prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular • Tromboprofilaxis después de artroplastia de cadera o rodilla • Prevención de la isquemia recurrente, en pacientes con síndrome coronario agudo, estabilizado (no en América del Norte)	• Dosis oral fija (una vez al día, con la excepción del tratamiento inicial del tromboembolismo venoso, que comienza con la administración, dos veces al día, durante 21 días y una vez al día, después, o para la prevención secundaria, después del síndrome coronario agudo, donde el medicamento se administra dos veces al día) • Evitar en pacientes con disfunción renal/hepática • Usar con precaución, en pacientes con hemorragia reciente, especialmente, sangrado GI
Apixaban	• Tratamiento del tromboembolismo venoso agudo • Prevención secundaria del tromboembolismo venoso • Prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular • Tromboprofilaxis, después de la artroplastia de cadera o rodilla	• Dosis oral fija (dos veces al día, una dosis más alta durante los primeros 7 días, para el tromboembolismo venoso agudo). • Reducir la dosis para la profilaxis del accidente cerebrovascular, si dos de estas características están presente: edad >80 años, peso corporal <60 kg o creatinina sérica >1.5 mg/dL • Usar con precaución en pacientes con hemorragia reciente, especialmente sangrado GI
Edoxaban	• Tratamiento del tromboembolismo venoso agudo, después de al menos 5 días de anticoagulación parenteral • Prevención secundaria del tromboembolismo venoso • Prevención del accidente cerebrovascular en la fibrilación auricular	• Dosis fijada una vez al día • Reduzca la dosis si contiene CrCl 15-50 mL/min, peso corporal <60 kg o inhibidor de la glucoproteína P potente concomitante • No recomendado para pacientes con CrCL <15 mL/min • Contraindicado si CrCl >95 mL/min • Usar con precaución en pacientes con hemorragia reciente, en especial, sangrado GI
Agentes reversibles para anticoagulantes orales directos		
Idarucizumab	• Reversión de dabigatrán	• Fragmento Fab humanizado contra dabigatrán • Administración de bolo IV • Reversión rápida y completa
Andexanet alfa	• Reversión de rivaroxaban, apixaban o edoxaban	• Análogo recombinante del factor Xa • Actúa como señuelo para los inhibidores orales del factor Xa • Dado como bolo IV seguido de infusión IV de 2 h • En fase 3 de evaluación
Ciraparantag	• Reversión de dabigatrán, rivaroxaban, apixaban o edoxaban	• Molécula sintética pequeña • Vincula drogas diana • En la fase 2 de evaluación
Fibrinolíticos		
Alteplasa	• Trombólisis en accidente cerebrovascular isquémico agudo, embolia pulmonar masiva o infarto de miocardio	• Bolo IV seguido de una infusión • Riesgo de sangrado importante, incluido sangrado intracraneal
Reteplasa	• Trombólisis en el infarto de miocardio	• Dos bolos IV • Riesgo de sangrado importante, incluido sangrado intracraneal
Tenecteplasa	• Trombólisis en embolia pulmonar e infarto de miocardio	• Bolo intravenoso individual • Riesgo de sangrado importante, incluido sangrado intracraneal
Inhibidores de la fibrinólisis		
Ácido ε-aminocaproico	• Reduce el sangrado intraoperatorio	• Inhibe la degradación de la fibrina mediada por plasmina • Infusión IV
Ácido tranexámico	• Lesión craneal mayor • Reanimación de trauma mayor • Reduce el sangrado intraoperatorio • Aplicación tópica para hemorragia dental y epistaxis • Menorragia	• Inhibe la degradación de la fibrina mediada por plasmina • Disponible en forma oral o IV • Se administra por vía oral a pacientes sometidos a procedimientos dentales o mujeres con menorragia y, por vía intravenosa, a pacientes con traumatismo grave o sometidos a cirugía ortopédica mayor

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes que modifican la coagulación sanguínea (continuación)*

Medicamento	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Medicamentos antiplaquetarios		
Ácido acetilsalicílico	• Infarto agudo de miocardio o accidente cerebrovascular isquémico agudo • Prevención secundaria en pacientes con accidente cerebrovascular, enfermedad arterial coronaria o enfermedad arterial periférica	• Inhibidor COX-1 (selectividad >100x sobre COX-2) • Efecto antitrombótico logrado con dosis bajas (<100 mg diarios) • Reducción de la toxicidad con dosis más bajas
Dipiridamol	• Prevención secundaria del accidente cerebrovascular cuando se combina con ácido acetilsalicílico	• Disponible como una tableta combinada con ácido acetilsalicílico a dosis fija
Clopidogrel	• Síndrome coronario agudo • Prevención secundaria en pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o arteriopatía periférica	• Inhibidor irreversible de $P2Y_{12}$ • Dado una vez al día • Respuesta variable porque los polimorfismos genéticos comunes atenúan la activación metabólica • Los inhibidores de la bomba de protones reducen la conversión a metabolito activo
Prasugrel	• Después de la intervención coronaria, para el síndrome coronario agudo	• Inhibidor irreversible de $P2Y_{12}$ • Dado una vez al día • Inhibición más predecible de la activación plaquetaria, inducida por ADP que el clopidogrel, debido a una activación metabólica más eficiente • Contraindicado en pacientes con enfermedad cerebrovascular, hemorragia intracraneal previa o >75 años de edad • Reducir la dosis en pacientes que pesen <60 kg • Mayor riesgo de hemorragia que clopidogrel
Ticagrelor	• Síndrome coronario agudo con o sin intervención coronaria	• Inhibidor reversible de $P2Y_{12}$ • Dadas dos veces al día • No requiere activación metabólica • Mayor riesgo de hemorragia que clopidogrel • Contraindicado en pacientes con antecedentes de hemorragia intracraneal
Cangrelor	• Intervención coronaria percutánea	• Inhibidor de $P2Y_{12}$ • Agente de inicio rápido y desplazamiento IV • Mayor riesgo de hemorragia que clopidogrel • La administración concomitante de clopidogrel o prasugrel con cangrelor no tendrá efecto antiplaquetario
Vorapaxar	• Prevención secundaria en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio o enfermedad arterial periférica	• Antagonista de PAR-1 • Contraindicado en pacientes con enfermedad cerebrovascular o hemorragia intracraneal previa
Abciximab	• Intervención coronaria para el síndrome coronario agudo	• Antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa • Hasta 10% de riesgo de sangrado • Puede causar trombocitopenia
Eptifibatida	• Intervención coronaria para el síndrome coronario agudo	• Antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa • Hasta 10% de riesgo de sangrado • Puede causar trombocitopenia • Contraindicado en la insuficiencia renal
Tirofibán	• Intervención coronaria para el síndrome coronario agudo	• Antagonista de la glucoproteína IIb/IIIa • Hasta 10% de riesgo de sangrado • Reducir la dosis si CrCL ≤60 mL/min
Suplementación de vitaminas		
Vitamina K	• Reversión de la warfarina • Hipoproteinemia del recién nacido • Obstrucción biliar • Malnutrición	• Se prefiere la administración oral o SC • Se puede administrar por infusión IV, lenta, pero alto riesgo de eventos adversos

Bibliografía

Amsterdam EA, *et al*. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2014**; *64*:e139–e228.

Arif SA, *et al*. Vorapaxar for reduction of thrombotic cardiovascular events in myocardial infarction and peripheral artery disease. *Am J Health Syst Pharm* **2015**; *72*:1615–1622.

Barria Pérez AE, *et al*. Meta-analysis of effects of bivalirudin versus heparin on myocardial ischemic and bleeding outcomes after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* **2016**; *117*:1256–1266.

Beyer-Westendorf J, Ageno W. Benefit-risk profile of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in the management of venous thromboembolism. *Thromb Haemost* **2015**; *113*:231–246.

Cohen AT, *et al*. The use of aspirin for primary and secondary prevention in venous thromboembolism and other cardiovascular disorders. *Thromb Res* **2015**; *135*:217–225.

Connolly SJ, *et al*. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2009**; *361*:1139–1151.
CRASH2 trial investigators. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomized, placebo-controlled trial. *Lancet* **2010**; *376*:23–32.
Dobesh PP, Oestreich JH. Ticagrelor: pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical efficacy, and safety. *Pharmacotherapy* **2014**; *34*:1077–1090.
Eikelboom JW, *et al*. Dabigatran *versus* warfarin in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* **2013**; *369*:1206–1214.
EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2010**; *363*:2499–2510.
EINSTEIN investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* **2012**; *366*:1287–1297.
Falck-Ytter Y, *et al*. Prevention of venous thromboembolism in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2012**; *141*:e278S–e325S.
Gara PT, *et al*. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **2013**; *127*:e362–e425.
Giugliano RP, *et al*. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2013**; *369*:2093–2104.
Gómez-Outes A, *et al*. Direct-acting oral anticoagulants: pharmacology, indications, management, and future perspectives. *Eur J Haematol* **2015**; *95*:389–404.
Gould MK, *et al*. Prevention of venous thromboembolism in nonorthopedic surgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2012**; *141*:e227S–e277S.
Granger CB, *et al*. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2011**; *365*:981–992.
Granziera S, *et al*. Direct oral anticoagulants and their use in treatment and secondary prevention of acute symptomatic venous thromboembolism. *Clin Appl Thromb Hemost* **2016**; *22*:209–221.
Grouzi E. Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II. *J Blood Med* **2014**; *5*:131–141.
Guimaraúes PO, Tricoci P. Ticagrelor, prasugrel, or clopidogrel in ST-segment elevation myocardial infarction: which one to choose? *Expert Opin Pharmacother* **2015**; *16*:1983–1995.
Hokusai VTE investigators. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* **2013**; *369*:1406–1415.
International Warfarin Pharmacogenetics Consortium. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* **2009**; *360*:753–764.
Ittaman SV, *et al*. The role of aspirin in the prevention of cardiovascular disease. *Clin Med Res* **2014**; *12*:147–154.
Kahn SR, *et al*. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis. 9th ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **2012**; *141*:e195S–e226S.
Kearon C, *et al*. Antithrombotic therapy for VTE disease: chest guideline and expert panel report. *Chest* **2016**; *149*:315–352.
Keating G. Cangrelor: a review in percutaneous coronary intervention. *Drug* **2015**; *75*:1425–1434.
Kelton JG, *et al*. Nonheparin anticoagulants for heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* **2013**; *368*:737–744.
Lhermusier T, Waksman R. Prasugrel hydrochloride for the treatment of acute coronary syndromes. *Expert Opin Pharmacother* **2015**; *16*:585–596.
Limdi NA, *et al*. Race influences warfarin dose changes associated with genetic factors. *Blood* **2015**; *126*:539–545.
McClain MR, *et al*. A rapid-ACCE review of CYP2C9 and VKORC1 alleles testing to inform warfarin dosing in adults at elevated risk for thrombotic events to avoid serious bleeding. *Genet Med* **2008;** *10*:89–98.
Meyer G, *et al*. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism. *N Engl J Med* **2014**; *370*:1402–1411.
Moschonas IC, *et al*. Protease-activated receptor-1 antagonists in long-term antiplatelet therapy. Current state of evidence and future perspectives. *Int J Cardiol* **2015**; *185*:9–18.
Park Y, *et al*. Update on oral antithrombotic therapy for secondary prevention following non-ST segment elevation myocardial infarction. *Trends Cardiovasc Med* **2016**; *26*:321–334.
Patel MR, *et al*. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* **2011**; *365*:883–891.
Pollack CV, *et al*. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med* **2015**; *373*:511–520.
Roffi M, *et al*. 2015 ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* **2015**; doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
Schulman S, *et al*. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med*, **2009**; *361*:2342–2352.
Shi C, *et al*. Pharmacogenetics-based versus conventional dosing of warfarin: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* **2015**; *10*:e0144511.
Siegal DM, *et al*. Andexanet alfa for the reversal of factor Xa inhibitor activity. *N Engl J Med* **2015**; *373*:2413–2424.
Zhang Q, *et al*. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Cerebrovasc Dis* **2015**; *39*:13–22.

Capítulo 33

Terapia medicamentosa para las dislipidemias

Holly E. Gurgle y Donald K. Blumenthal

METABOLISMO DE LAS LIPOPROTEÍNAS PLASMÁTICAS
- Quilomicrones
- Remanentes de quilomicrones
- Lipoproteínas de muy baja densidad
- Lipoproteínas de baja densidad
- Lipoproteínas de densidad alta
- Lipoproteína (a)

EVALUACIÓN DEL RIESGO DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR ATEROSCLERÓTICA

TERAPIA MEDICAMENTOSA CON ESTATINA
- Mecanismo de acción
- ADME
- Efectos terapéuticos
- Efectos adversos e interacciones medicamentosas

TERAPIAS CON FÁRMACOS SIN ESTATINAS
- Secuestradores del ácido biliar
- Niacina (ácido nicotínico)
- Derivados de ácido fíbrico
- Inhibidor de la absorción del colesterol
- Ésteres etílicos del ácido graso omega-3
- Inhibidores de PCSK9
- Inhibidor de la transferencia de triglicéridos microsomales
- Inhibidor de la síntesis de apolipoproteína B-100

La dislipidemia constituye una causa fundamental de las ASCVD, tales como CHD, enfermedad cerebrovascular isquémica y enfermedad vascular periférica. Las enfermedades cardiovasculares representan la causa número uno de muerte entre los adultos en muchas naciones desarrolladas (Mozaffarian *et al.*, 2015). Tanto los trastornos genéticos como el estilo de vida contribuyen al desarrollo de dislipidemias, incluyendo la hipercolesterolemia y niveles bajos de HDL-C.

Entre los fármacos que modifican los niveles de colesterol se incluyen los siguientes:

- Inhibidores de la reductasa HMG-CoA (*estatinas*).
- Resinas secuestradoras de ácidos biliares.
- Ácido nicotínico (*niacina*).
- Derivados de ácido fíbrico (*fibratos*).
- Inhibidor de la absorción de colesterol (*ezetimiba*).
- Ésteres etílicos de ácido graso omega-3 (aceite de pescado).
- Inhibidores de PCSK9.
- Inhibidor de MTP (*lomitapida*).
- Inhibidor de la síntesis de la apolipoproteína B-100 (*mipomersen*).

La Guía ACC/AHA del 2014 sobre el Tratamiento del Colesterol en Sangre para Reducir el Riesgo Cardiovascular Aterosclerótico en los Adultos (Stone *et al.*, 2014) recomienda un cambio sustancial en el enfoque del manejo del colesterol en comparación con el ATPIII (Grundy *et al.*, 2004; NCEP, 2002). Mientras el ATPIII abogaba por el tratamiento de objetivos de lipoproteínas específicas, la guía ACC/AHA de 2014 centra la atención en brindar dosis fijas de estatina a pacientes, en cuatro grupos beneficiarios de la estatina, con el fin de reducir la morbilidad y la mortalidad. Desde el lanzamiento en 2014 de la guía ACC/AHA, se han publicado varias recomendaciones adicionales con el consenso de los expertos, las cuales proporcionan opiniones alternativas sobre el manejo del colesterol (Jacobson *et al.*, 2015) y recomendaciones relacionadas con el papel que desempeña el tratamiento del colesterol sin el empleo de estatina (Lloyd-Jones *et al.*, 2016) en la reducción del riesgo de ASCVD (véase tabla 33–1).

Metabolismo de las lipoproteínas plasmáticas

Las lipoproteínas son ensamblajes macromoleculares que contienen lípidos y proteínas. Los componentes lípidos incluyen colesterol libre y esterificado, triglicéridos y fosfolípidos. Los componentes de proteína, conocidos como *apolipoproteínas* o *apoproteínas*, proporcionan estabilidad estructural a las lipoproteínas y, además, pueden funcionar como ligandos en la interacción lipoproteína/receptor o como cofactores en los procesos enzimáticos reguladores del metabolismo de la lipoproteína. La tabla 33–2 resume los principales tipos de lipoproteínas y sus propiedades. Las apoproteínas tienen un rol bien definido en el metabolismo de la lipoproteína plasmática (tabla 33–3). Las mutaciones en las lipoproteínas o sus receptores pueden conducir a dislipidemias familiares y muerte prematura debido a aterosclerosis acelerada.

En todas las lipoproteínas esféricas, los lípidos menos solubles en agua (ésteres de colesterol y triglicéridos) son componentes del núcleo, y los componentes solubles en agua, de mayor polaridad (apoproteínas, fosfolípidos y colesterol no esterificado) se localizan en la superficie. Exceptuando la apo(a), las regiones de unión a lípidos de todas las apoproteínas contienen hélices anfipáticas que interactúan con los lípidos hidrofílicos polares (tales como los fosfolípidos superficiales) y con el medio plasmático acuoso por el que circulan las lipoproteínas. Las diferencias en las regiones que no se unen a lípidos determinan las especificidades funcionales de las apolipoproteínas.

La figura 33–1 resume las secuencias de reacciones que intervienen en la absorción y transporte de la grasa y el colesterol dietario, secuencias de reacciones que involucran las estructuras de lipoproteínas que se describen a continuación.

Quilomicrones

Los *quilomicrones* son sintetizados a partir de los ácidos grasos de los triglicéridos de la dieta y el colesterol absorbido por las células epiteliales del intestino delgado. Los quilomicrones son las lipoproteínas plasmáticas más grandes y las de densidad más baja. En los individuos normolipidémicos, los quilomicrones están presentes en el plasma durante 3–6 h con posterioridad a la ingestión de una comida grasienta. La absorción intestinal del colesterol está mediada por *NPC1L1*, que parece ser el blanco de *ezetimiba*, un inhibidor de la absorción del colesterol.

Después de ser sintetizados en el retículo endoplasmático, los triglicéridos son transferidos por *MTP* al sitio donde la recién sintetizada apo B-48 está disponible para formar los quilomicrones. La apo B-48, sintetizada solamente por las células epiteliales intestinales, es exclusiva de los quilomicrones y funciona básicamente como componente estructural de estos. El colesterol contenido en la dieta es esterificado por ACAT-2. ACAT-2 se encuentra en el intestino y en el hígado, donde el colesterol celular libre es esterificado antes de producirse el ensamblaje de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones y *VLDL*).

Después de entrar a la circulación a través del ducto torácico, los quilomicrones son metabolizados inicialmente en la superficie luminal capilar de los tejidos que sintetizan la LPL (véase figura 33–1), incluyendo el tejido adiposo, el músculo esquelético y cardiaco, y el tejido mamario de las mujeres lactantes. Los ácidos grasos libres resultantes de este proceso son absorbidos y utilizados por los tejidos adyacentes. La interacción de los quilomicrones y la LPL necesita la apo C-II como cofactor.

Remanentes de quilomicrones

Con posterioridad a la eliminación mediada por LPL de la mayor parte de los triglicéridos de la dieta, los *remanentes de quilomicrones*, conjuntamente con todo el colesterol de la dieta, se desprenden de la superficie capilar y en

Abreviaturas

ACAT-2: (*type 2 isozyme of acyl coenzyme A: cholesterol Acyltransferase*) Isoenzima de acil coenzima A tipo 2: aciltransferasa de colesterol
ACC: (*American College of Cardiology*) Colegio Americano de Cardiología
AHA: (*American Heart Association*) Asociación Americana del Corazón
ALT: (*alanine aminotransferase*) Aminotransferasa de alanina
Apo(a): (*apolipoprotein (a)*) Apolipoproteína (a)
ASCVD: (*atherosclerotic cardiovascular disease*) Enfermedad cardiovascular aterosclerótica
AST: (*aspartate aminotransferase*) Aminotransferasa de aspartato
ATPIII: (*2002 Third Report of the Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults*) Tercer Informe del Panel de Expertos sobre la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol Sanguíneo Alto en los Adultos de 2002
CETP: (*cholesteryl ester transfer protein*) Proteína de transferencia de ésteres de colesterol
CHD: (*coronary heart disease*) Enfermedad coronaria del corazón
DHA: (*docosahexaenoic acid*) Ácido docosahexaenoico
DM: Diabetes mellitus
EPA: (*eicosapentaenoic acid*) Ácido eicosapentaenoico
ER: (*extended release*) Liberación extendida
FH: (*familial hypercholesterolemia*) Hipercolesterolemia familiar
FRS: (*Hard CHD Framingham Risk Score*) Escala de Riesgo de Framingham para los desenlaces cardiovasculares "duros"
HDL: (*high-density lipoprotein*) Lipoproteína de alta densidad
HDL-C: (*high-density lipoprotein colesterol*) Colesterol de la lipoproteína de alta densidad
heFH: (*heterozygous familial hypercholesterolemia*) Hipercolesterolemia heterocigótica familiar
HL: (*hepatic lipase*) Lipasa hepática
HMG-CoA: (*3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A*) 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
hoFH: (*homozygous familial hypercholesterolemia*) Hipercolesterolemia homocigótica familiar
HSL: (*hormone-sensitive lipase*) Lipasa sensible a las hormonas
IDL: (*intermediate-density lipoprotein*) Lipoproteína de densidad intermedia
LCAT: (*lecithin:cholesterol acyltransferase*) Lecitina: aciltransferasa de colesterol
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
LDL-C: (*low-density lipoprotein cholesterol*) Colesterol de la lipoproteína de baja densidad
LDLR: (*LDL receptor*) Receptor de LDL
LP(a): (*lipoprotein (a)*) Lipoproteína (a)
LPL: (*lipoprotein lipase*) Lipasa de lipoproteína
LRP: (*LDL receptor–related protein*) Proteína relacionada con el receptor de LDL
MTP: (*microsomal triglyceride transfer protein*) Proteína de transferencia de triglicéridos microsomales
NCEP: (*National Cholesterol Education Program*) Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol
NHLBI: (*National Heart, Lung, and Blood Institute*) Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre
NLA: (*National Lipid Association*) Asociación Nacional de Lípidos
NPC1L1: (*Niemann-Pick C1–like 1 protein*) Proteína 1 del tipo Niemann-Pick C1
OTC: (*over the counter*) Sin receta
PCE: (*pooled cohort equation*) Ecuación de cohorte agrupada
PCSK9: (*proprotein convertase subtilisin/kexin type 9*) Proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9
PPAR: (*peroxisome proliferator–activated receptor*) Receptor activado por proliferadores de peroxisoma
SR: (*scavenger receptor*) Receptor scavenger
SREBP: (*sterol regulatory element–binding protein*) Proteína de unión a elementos de respuesta a esteroles
USPSTF: (*U.S. Preventive Services Task Force*) Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de Estados Unidos
VLDL: (*very low-density lipoprotein*) Lipoproteína de muy baja densidad

unos pocos minutos son eliminados de la circulación por el hígado (véase figura 33–1). Primeramente, los remanentes son secuestrados por la interacción de la apo E con los proteoglucanos de sulfato de heparán en la superficie de los hepatocitos y son procesados por la *HL*, reduciendo aún más el contenido remanente de triglicéridos. Luego, la apo E media la captación de los remanentes al interactuar con el receptor hepático de *LDL* o la *LRP*.

En el transcurso de la hidrólisis inicial de los triglicéridos de quilomicrones por la LPL, la apo A-I y los fosfolípidos se desprenden de la superficie de los quilomicrones y se mantienen en el plasma. Éste es uno de los mecanismos de generación de HDL emergente (precursor). Los remanentes de quilomicrones no son precursores de LDL, pero el colesterol de dieta entregado al hígado por los remanentes incrementa los niveles de LDL en plasma al reducir el catabolismo de la LDL por el hígado mediado por los receptores de LDL.

Lipoproteínas de muy baja densidad

Las VLDL son producidas en el hígado cuando la producción de triglicéridos es estimulada por un incremento del flujo de ácidos grasos libres o por un aumento de síntesis *de novo* de ácidos grasos por el hígado. Las apo B-100, apo E y apo C-I, C-II y C-III son sintetizadas constitutivamente por el hígado e incorporadas a las VLDL (véase tabla 33–3). Los triglicéridos son sintetizados en el retículo endoplasmático y, conjuntamente con otros componentes lípidos, son transferidos por MTP al sitio del retículo endoplasmático donde se dispone de apo B-100 recién sintetizada para formar VLDL emergente (precursora). Pequeñas cantidades de apo E y apoproteínas C son incorporadas a las partículas emergentes en el hígado antes de que se produzca la secreción, pero el grueso de estas apoproteínas se obtiene de la HDL del plasma después de que las VLDL son secretadas por el hígado. Las mutaciones de MTP que dan lugar a la imposibilidad de transferir los triglicéridos, ya sea a la apo B-100 en el hígado o a la apo B-48 en el intestino, impiden la producción de VLDL y quilomicrones y son causantes del trastorno genético *abetalipoproteinemia*.

La VLDL plasmática es catabolizada por la LPL en los lechos capilares, en un proceso similar al procesamiento lipolítico de los quilomicrones (véase figura 33–1). Cuando la hidrólisis de los triglicéridos está casi completa, los restos de VLDL, generalmente llamados *IDL*, son liberados del endotelio capilar y vuelven a entrar en la circulación. La apo B-100-que contiene VLDL e IDL pequeñas, que posee una $t_{1/2}$ inferior a 30 min, tiene dos destinos potenciales. Alrededor de 40–60% es eliminada del plasma por el hígado a través de la interacción mediada por apo B-100 y apo E con los receptores de LDL y la LRP. La LPL y la HL convierten los remanentes de IDL en LDL mediante la eliminación de triglicéridos adicionales. Las apoproteínas C, la apo E y la apo A-V se redistribuyen en la HDL.

La apolipoproteína E desempeña un papel fundamental en el metabolismo de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (quilomicrones, restos de quilomicrones, VLDL e IDL). Casi la mitad de la apo E presente en el plasma de sujetos que ayunan está asociada a las lipoproteínas ricas en triglicéridos, y la otra mitad es un componente de la HDL.

Lipoproteínas de baja densidad

Virtualmente, todas las partículas de LDL presentes en la circulación se derivan de la VLDL. Las partículas de LDL tienen una $t_{1/2}$ de 1.5–2 días. En los sujetos sin hipertrigliceridemia, las dos terceras partes del coleste-

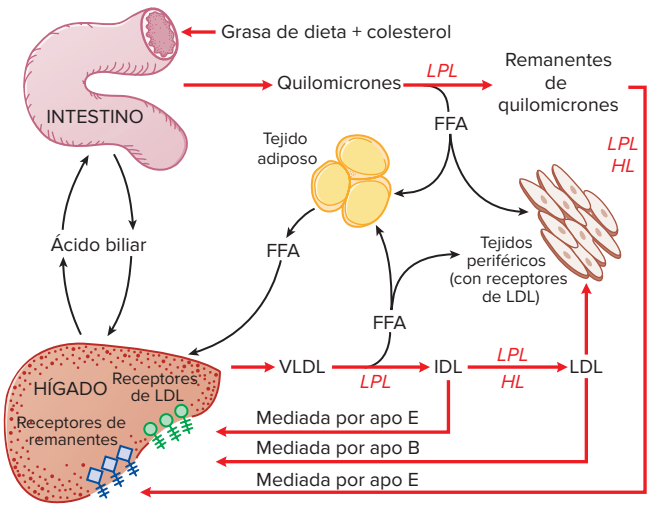


Figura 33-1 *Principales secuencias de reacciones implicadas en el metabolismo de los quilomicrones sintetizados por el intestino y la VLDL sintetizada por el hígado.* Los quilomicrones son convertidos en remanentes de quilomicrones mediante la hidrólisis de sus triglicéridos por parte de la LPL. Los remanentes de quilomicrones son eliminados rápidamente del plasma por el hígado. Los "receptores de los remanentes" incluyen la LRP, receptores de LDL, y, tal vez, otros receptores. Los FFA liberados por la LPL son utilizados por el tejido muscular como fuente de energía o son absorbidos y almacenados por el tejido adiposo.

TABLA 33-1 Comparación de las guías clínicas clave para el manejo del colesterol en los adultos

	ATPIII 2004	ACC/AHA 2014	NLA 2015	USPSTF 2016
Estrategia de evaluación del riesgo	FRS para un periodo de 10 años; factores de riesgo de CHD	PCE para un periodo de 10 años	Factores de riesgo de ASCVD usados; FRS, PCE, u otros	PCE para un periodo de 10 años
Candidatos para tratamiento	Pacientes por encima de la meta de LDL	Pacientes en cuatro grupos beneficiarios de la estatina	Pacientes por encima de la meta de LDL	Prevención primaria en pacientes con riesgo
Intensidad recomendada de estatina	Titulada para alcanzar la meta de LDL	Intensidad moderada a alta	Titulada para alcanzar la meta de LDL	Intensidad baja a moderada
Recomendaciones	*Grupos de riesgo y metas de LDL:* • Riesgo alto (meta de LDL <100, <70 opcional) si CHD, equivalente de riesgo, o FRS ≥20% • Riesgo moderado-alto (meta de LDL <130, <100 opcional) si ≥2 factores de riesgo o FRS 10% a <20% • Riesgo moderado (meta de LDL <130, inicio de terapia si LDL >160) si ≥2 factores de riesgo o FRS <10% • Riesgo menor (meta de LDL <160, inicio de terapia si LDL >190) si 0 o 1 factor de riesgo	*Cuatro grupos beneficiarios de estatina:* • Si ≥21 años, ASCVD clínica, estatina de intensidad alta (o moderada si >75 años) • Si ≥21 años y LDL ≥ 190, estatina de intensidad alta • 40-75 años con DM y LDL 70-189, intensidad moderada (o intensidad alta si ASCVD ≥7.5%) • 40-75 años con LDL 70-189, intensidad moderada a alta si ASCVD ≥7.5%	*Grupos de riesgo y meta de LDL:* • Riesgo muy alto (meta de LDL <70) si ASCVD o DM + múltiples factores de riesgo o daño orgánico terminal • Riesgo alto (meta de LDL <100) si 3 o más factores de riesgo, DM + 0-1 factor de riesgo, enfermedad renal crónica, LDL >190 o riesgo alto por calculadora • Riesgo moderado (meta de LDL <100) si ≥2 factores de riesgo o riesgo alto por calculadora • Riesgo bajo (meta de LDL <100) si 0–1 factor de riesgo	• Se recomienda estatina si el riesgo en periodo de 10 años ≥10% y 40-75 años de edad • Enfoque específico del paciente si el riesgo en periodo de 10 años 7.5% a <10% y con uno o más factores de riesgo cardiovascular • No se recomienda estatina si ≥75 años de edad

Remítase a la tabla 33-4 para el análisis de los factores de riesgo de la ASCVD.

Fuente: Datos de ATPIII (Grundy *et al.*, 2004; NCEP, 2002), ACC/AHA (Stone *et al.*, 2014), NLA (Jacobson *et al.*, 2015), USPSTF (2016).

rol plasmático se encuentran en la LDL. La eliminación de LDL del plasma está mediada, básicamente, por los receptores de LDL (la apo B-100 une la LDL a su receptor); un componente pequeño es mediado por mecanismos de eliminación independientes de receptores.

La causa más frecuente de la hipercolesterolemia autosómica dominante involucra las mutaciones del gen receptor de LDL. Los receptores de LDL defectuosos o ausentes originan niveles altos de LDL plasmático y *FH*. El tratamiento de hoFH, que está asociado con la ASCVD acelerada y muerte prematura a la edad de 30 años o antes, se realiza inhibiendo la síntesis de la apo B-100 con *mipomersen*, así como también inhibiendo la síntesis del colesterol con las estatinas. La LDL se hace aterogénica cuando es modificada por la oxidación, un paso necesario para la absorción de LDL por los SR de los macrófagos. Este proceso conduce a la formación de células espumosas en las lesiones arteriales. Al menos dos SR están implicados (SR-AI/II y CD36). SR-AI/II parece expresarse más en la aterogénesis temprana, y la expresión de CD36 es mayor a medida que se forman las células espumosas durante el avance de la lesión. El hígado expresa un complemento grande de receptores de LDL y elimina casi 75% de toda la LDL del plasma. Por consiguiente, la manipulación de la expresión del gen receptor de LDL hepática es una forma muy efectiva para modular los niveles plasmáticos de LDL-C. *El cambio dietario más eficaz (disminución del consumo de grasas saturadas y colesterol) y el tratamiento farmacológico (estatinas) para la hipercolesterolemia actúan por la potenciación de la expresión del receptor hepático de LDL.*

TABLA 33-2 Características de las lipoproteínas plasmáticas

TIPO DE LIPOPROTEÍNA	DENSIDAD g/mL	PRINCIPAL COMPONENTE LÍPIDO	TG:CHOL	APOPROTEÍNAS SIGNIFICATIVAS	SITIO DE SÍNTESIS	RUTA CATABÓLICA
Quilomicrones y remanentes	<1.006	Triglicéridos de la dieta y colesterol	10:1	B-48, E, A-I, A-IV, C-I, C-II, C-III	Intestino	Hidrólisis de triglicéridos por LPL; absorción remanente por el hígado mediada por la apo E
VLDL	<1.006	Triglicéridos "endógenos" o hepáticos	5:1	B-100, E, C-I, C-II, C-III	Hígado	Hidrólisis de triglicéridos por la LPL
IDL	1.006-1.019	Ésteres de colesterol y triglicéridos "endógenos"	1:1	B-100, E, C-II, C-III	Producto del catabolismo de VLDL	50% convertido a LDL mediada por HL; 50% absorción por hígado mediada por apo E
LDL	1.019-1.063	Ésteres de colesterol	NS	B-100	Producto del catabolismo de VLDL	Absorción por receptor de LDL mediada por apo B-100 (~75% en hígado)
HDL	1.063-1.21	Fosfolípidos, ésteres de colesterol	NS	A-I, A-II, E, C-I, C-II, C-III	Intestino, hígado, plasma	Complejo: transferencia de éster de colesterol a VLDL y LDL; captación de colesterol HDL por hepatocitos
Lp(a)	1.05-1.09	Ésteres de colesterol	NS	B-100, apo(a)	Hígado	Desconocido

CHOL, colesterol; NS, no significativo (triglicérido es <5% de LDL y HDL); TG, triglicérido.

TABLA 33-3 Apolipoproteínas

APOLIPOPROTEÍNA (MW en kDa)	CONCENTRACIÓN MEDIA (mg/dL)	SITIOS DE SÍNTESIS	FUNCIONES
apo A-I (~29)	130	Hígado, intestino	Estructural en HDL; cofactor de LCAT; ligando de receptor ABCA1; transporte reverso de colesterol
apo A-II (~17)	40	Hígado	Forma complejo -*S*-*S*- con la apo E-2 y E-3, que inhibe la unión de E-2 y E-3 con los receptores de lipoproteína
apo A-V (~40)	<1	Hígado	Modula la incorporación de triglicéridos a la VLDL hepática; activa la LPL
apo B-100 (~513)	85	Hígado	Proteína estructural de la VLDL, IDL, LDL; ligando del receptor de LDL
apo B-48 (~241)	Fluctúa en correspondencia con la ingestión de grasa en la dieta	Intestino	Proteína estructural de los quilomicrones
apo C-I (~6.6)	6	Hígado	Activador de LCAT; modula la unión de los remanentes a su receptor
apo C-II (8.9)	3	Hígado	Cofactor de lipoproteína lipasa
apo C-III (8.8)	12	Hígado	Modula la unión de los remanentes a su receptor
apo E (34)	5	Hígado, cerebro, piel, gónadas, bazo	Ligando para receptor de LDL y receptores de los remanentes; transporte reverso de colesterol (HDL con apo E)
apo (a) (variable)	Variable (bajo control genético)	Hígado	Modulador de la fibrinólisis

Lipoproteínas de densidad alta

Las HDL son lipoproteínas protectoras que disminuyen el riesgo de CHD y, por tanto, es deseable contar con niveles altos de HDL. Este efecto protector puede ser el resultado de la participación de la HDL en el transporte reverso de colesterol, proceso mediante el cual se adquiere el exceso de colesterol de las células y se transfiere al hígado para su excreción. Los efectos de la HDL incluyen, además, actividades supuestamente antiinflamatorias, antioxidantes, antiagregantes plaquetarias, anticoagulantes y profibrinolíticas. La apo A-I es la principal apoproteína HDL y su concentración plasmática constituye un pronosticador inverso del riesgo de CHD, más poderoso que el nivel de HDL-C. La síntesis de la apo A-I es necesaria para la producción normal de HDL.

Las mutaciones en el gen de la apo A-I que causan deficiencia de HDL frecuentemente están asociadas con aterogénesis acelerada. Además, hay dos subtipos fundamentales de partículas de HDL maduras en el plasma, que pueden distinguirse por su contenido de las principales apoproteínas de HDL, apo A-I y apo A-II. Las evidencias epidemiológicas en humanos sugieren que la apo A-II puede ser ateroprotectora.

El transportador de membrana ABCA1 facilita la transferencia de colesterol libre desde las células a la HDL. Una vez que el colesterol libre es adquirido por la pre-β1 HDL, éste pasa a ser esterificado por la LCAT. El colesterol recién esterificado y no polar pasa al núcleo de la partícula que, progresivamente, se hace más esférica, más grande y menos densa, con la continua adquisición y esterificación de colesterol. A medida que aumenta el contenido de los ésteres de colesterol de la partícula (ahora llamada HDL_2), los ésteres de colesterol de dichas partículas comienzan a ser intercambiados por triglicéridos derivados de las lipoproteínas que contienen triglicéridos (quilomicrones, VLDL, lipoproteínas remanentes y LDL). Este intercambio, mediado por la CETP, es el responsable de la eliminación de casi dos tercios del colesterol asociado a la HDL, en los humanos. El colesterol transferido es metabolizado posteriormente como parte de la lipoproteína a la que fue transferido. Los tratamientos dirigidos a la CETP y a los transportadores de ABC han dado resultados ambiguos en los humanos. Aunque los inhibidores de CETP reducen eficazmente la LDL, también, paradójicamente, incrementan la frecuencia de eventos cardiovasculares adversos (angina, revascularización, infarto del miocardio, fallo cardiaco y muerte).

El triglicérido transferido a la HDL_2 es hidrolizado en el hígado por la HL, este proceso regenera partículas de HDL más pequeñas y esféricas que recirculan y obtienen más colesterol libre de los tejidos que contienen exceso de colesterol libre. La actividad de la HL es regulada y modula los niveles de HDL-C. Los andrógenos aumentan la expresión/actividad del gen de HL, que es el responsable de que los valores observados de HDL-C sean más bajos en los varones que en las mujeres. Los estrógenos reducen la actividad de la HL, pero su impacto sobre los niveles de HDL-C en las mujeres es sustancialmente menor que el de los andrógenos sobre los niveles de HDL-C en los varones. La HL parece desempeñar un papel fundamental en la regulación de los niveles de HDL-C, pues se observa un incremento de su actividad en muchos pacientes con niveles bajos de HDL-C.

Lipoproteína (a)

La lipoproteína (a) [Lp(a)] está compuesta por una partícula de LDL que contiene una segunda apoproteína, apo(a), además de la apo B-100. La apo(a) de la Lp(a) está relacionada estructuralmente con el plasminógeno y parece ser aterogénica.

Evaluación del riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica

La terapia de las dislipidemias se basa en reducir el riesgo de ocurrencia de episodios cardiovasculares ateroscleróticos fatales y no fatales, incluidos el infarto del miocardio y el derrame cerebral. La figura 33-2 muestra un diagrama de flujo que ilustra la evaluación y manejo del riesgo de ASCVD.

Los principales factores convencionales de riesgo de ASCVD incluyen LDL-C elevada, HDL-C reducida, hábito de fumar, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, envejecimiento y antecedentes familiares de eventos de CHD prematura (varones <55 años; mujeres <65 años) en algún pariente de primer grado (tabla 33–4).

La prevención primaria involucra el manejo de los factores de riesgo para prevenir la ocurrencia del primer episodio de ASCVD. La prevención secundaria está dirigida a pacientes que han tenido un episodio previo de ASCVD (infarto del miocardio, derrame o revascularización) y cuyos factores de riesgo tienen que ser tratados de forma agresiva. El enfoque integral para la reducción del riesgo de ASCVD incluye, además del manejo del colesterol, el cese del hábito de fumar, manejo del peso corporal, realización de actividad física, hábitos alimentarios sanos, uso de antiplaquetarios y el control de la glucosa y la presión sanguínea. Todos los planes de tratamiento encaminados a reducir el riesgo de ASCVD tienen que incluir el apoyo psicológico a los pacientes para que cambien su estilo de vida. Las causas secundarias de las dislipidemias (tabla 33–5), incluyendo las medicaciones que afectan el colesterol, han de ser tomadas en cuenta antes de iniciar el tratamiento. También se debe hacer una evaluación del síndrome metabólico de los pacientes, el cual afecta a más de uno de cada tres adultos, e incluye resistencia a la insulina, obesidad, hipertensión, niveles de HDL-C bajos, condición procoagulante e inflamación vascular, además de que aumenta significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular.

La PCE, publicada como parte de la guía ACC/AHA de 2014 para el manejo del riesgo cardiovascular, se desarrolló con base en datos obtenidos en nueve estudios grupales financiados por el NHLBI e incluyó datos de poblaciones de pacientes geográfica y racialmente diversas. La PCE estima el riesgo individual a 10 años, de un paciente, de desarrollar ASCVD

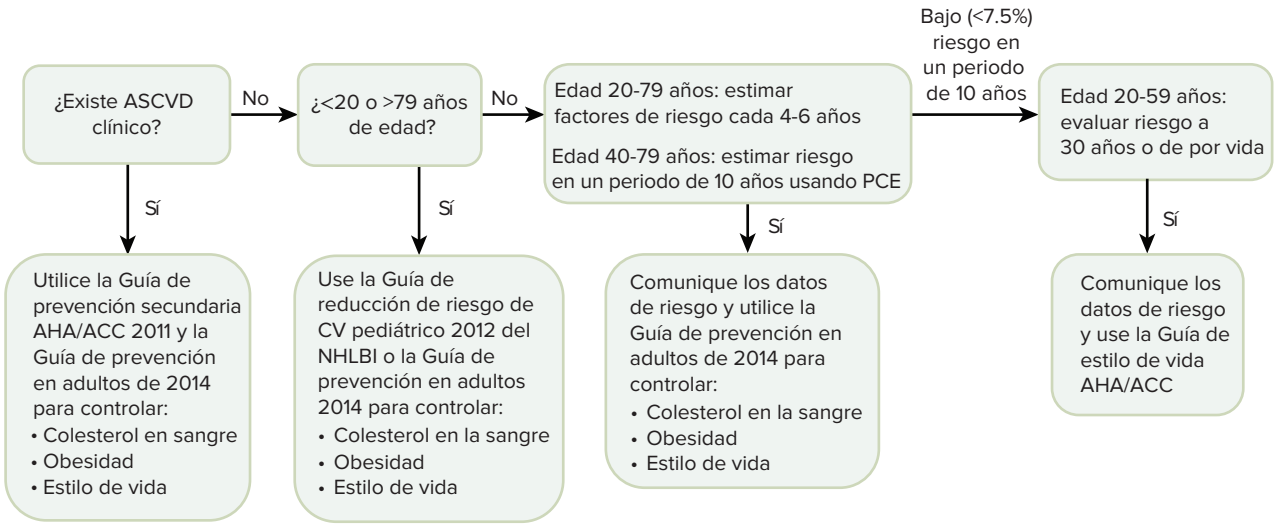


Figura 33-2 *Diagrama de flujo para la evaluación y manejo del riesgo de ASCVD.* El diagrama está basado en la guía ACC/AHA del 2014 para el análisis del riesgo cardiovascular. Para más detalles, remítase a la tabla 33-1 y la guía ACC/AHA (Stone *et al.*, 2014).

(definido como infarto no fatal del miocardio, muerte por CHD o derrame cerebral fatal o no fatal) con base en la edad, género, colesterol total, HDL-C, raza, presión sanguínea sistólica, condición de fumador y antecedentes de diabetes e hipertensión. La calculadora para la evaluación del riesgo de ASCVD utilizando la PCE está disponible en línea (https://tools.acc.org/ASCVD-Risk-Estimator/) y como aplicación para móviles. También se han desarrollado calculadoras para la evaluación del riesgo cardiovascular que pueden usarse para evaluar el riesgo de enfermedades cardiovasculares durante toda la vida.

Terapia medicamentosa con estatina

Aunque la interpretación de los niveles óptimos de lipoproteína es de ayuda (véase rangos en tabla 33–6), la guía ACC/AHA de 2014 recomienda el uso de dosis fijas de estatina para pacientes en riesgo, en lugar de la titulación para alcanzar metas específicos de las lipoproteínas. La guía ACC/AHA identifica cuatro grupos beneficiarios de estatina o poblaciones de pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse de la terapia con estatina.

A los pacientes con antecedentes clínicos conocidos de ASCVD y a los que presentan LDL-C elevada mayor o igual a 190 mg/dL se les debe ofrecer estatinas.

Para la prevención primaria en pacientes de 40-79 años de edad con LDL entre 70-189 mg/dL, se recomienda el uso de la PCE con el objeto de identificar a aquellos pacientes que tengan más probabilidad de beneficiarse con el tratamiento. La tabla 33–1 resume las recomendaciones de ACC/AHA para el empleo de las estatinas en los adultos. En noviembre de 2016, USPSTF publicó las recomendaciones para el uso de las estatinas en las poblaciones objeto de la prevención primaria (USPSTF, 2016). Estas recomendaciones fortalecen a las que aparecen en la guía ACC/AHA, al ayudar a identificar mejor a los pacientes de prevención primaria con mayor riesgo. USPSTF también cuestiona el uso de estatinas de mayor intensidad abordado en la guía ACC/AHA de 2014 y, en cambio, recomienda el empleo de estatinas de baja a moderada intensidad en los pacientes objeto de la prevención primaria.

Como el grueso de la evidencia sobre la reducción del riesgo de ASCVD mediante terapias reductoras de los lípidos proviene de ensayos con estatinas, la terapia con estatina de intensidad apropiada, basada en la evidencia, constituye el sello de garantía de la terapia medicamentosa para las dislipidemias. Estos fármacos son inhibidores competitivos de la HMG-CoA reductasa, que cataliza un paso temprano y limitante del proceso de biosíntesis del colesterol. Altas dosis de las estatinas más potentes (p. ej., atorvastatina, simvastatina y rosuvastatina) también pueden reducir los niveles de triglicéridos provocados por niveles elevados de la VLDL. La figura 33–3 ilustra una estructura representativa de estatina y la reacción catalizada por la HMG-CoA reductasa.

TABLA 33-4 Factores de riesgo de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica

Edad Hombre >45 años o mujer >55 años
Antecedentes familiares de CHD[a] prematura Pariente de primer grado (varón <55 años de edad o mujer <65 años de edad al presentarse el primer episodio clínico de CHD)
Condición de fumador actual Definido como fumador en los 30 días precedentes
Hipertensión Presión sistólica ≥140, presión diastólica ≥90, o uso de fármacos antihipertensivos, independientemente del estado de la presión sanguínea
HDL-C baja <40 mg/dL (<50 mg/dL considerado "bajo" para las mujeres)
Obesidad Índice de masa corporal >25 kg/m^2 y circunferencia de la cintura >102 cm (hombres) o >88 cm (mujeres)
Diabetes mellitus tipo 2[b]

[a] CHD definida como infarto del miocardio, muerte coronaria, o proceder de revascularización coronaria.
[b] Diabetes mellitus es considerada como una condición de riesgo alto o muy alto para ASCVD.
Fuente: Datos de 2015 NLA recommendations, part 1 (Jacobson *et al.*, 2015).

Mecanismo de acción

Las estatinas ejercen su efecto principal —reducción de los niveles de LDL— a través de una región similar al ácido mevalónico que inhibe de forma competitiva la HMG-CoA reductasa. Al reducir la conversión de HMG-CoA a mevalonato, las estatinas inhiben un paso temprano y limitante de la biosíntesis del colesterol. Las estatinas afectan los niveles de colesterol en sangre, al inhibir la síntesis del colesterol hepático, dando como resultado un incremento en la expresión del gen del receptor de LDL. Algunos estudios sugieren que las estatinas también pueden reducir los niveles de LDL, al aumentar la eliminación de precursores de LDL (VLDL y IDL) y disminuir la producción de VLDL hepática. Se cree que la reducción de la producción de VLDL hepática inducida por las estatinas está mediada por la síntesis reducida de colesterol, un componente necesario de la VLDL.

ADME

Después de la administración oral, la absorción intestinal de las estatinas es variable (30–85%). Todas las estatinas, excepto la simvastatina y la lovastatina, son administradas en forma de ácido β-hidroxilo, que es la forma que inhibe la reductasa HMG-CoA. La simvastatina y la lovastatina son administradas como lactonas inactivas que han de ser transformadas

TABLA 33-5 Causas secundarias de dislipidemia

CAUSA SECUNDARIA	LDL-C ALTO	TRIGLICÉRIDOS ALTOS
Trastornos y condiciones		
Diabetes mellitus		+
Síndrome nefrótico	+	+
Uso excesivo de alcohol		+
Embarazo	+	+
Transición a la menopausia (disminución de los niveles de estrógenos)	+	+
Enfermedad renal crónica	+	+
Hipotiroidismo	+	+
Enfermedad hepática obstructiva	+	
Síndrome metabólico		+
Infección por HIV	+	+
Trastornos autoinmunes	+	+
Síndrome de ovario poliquístico	+	+
Terapias medicamentosas		
Estrógenos orales		+
Algunas progestinas	+	
Glucocorticoides	+	+
Fármacos inmunosupresores	+	+
Diuréticos de tiazida	+	+
Esteroides anabólicos	+	
Tiazolidinedionas	+	
Rosiglitazona		+
β bloqueadores (especialmente los no β_1 selectivos)		+
Ácidos fíbricos (en caso de hipertrigliceridemia grave)	+	
Secuestradores de ácido biliar		+
Amiodarona	+	
Danazol	+	
Isotretinoína	+	
Ácidos grasos de cadena larga ω-3 (en caso de hipertrigliceridemia grave con docosahexanoato)	+	
Tamoxifeno		+
Raloxifeno		+
Interferón		+
Fármacos antipsicóticos atípicos (clozapina, olanzapina)		+
Inhibidores de proteasa		+
L-asparaginasa		+
Ciclofosfamida		+

Fuente: Datos de 2015 NLA recommendations, part 1 (Jacobson *et al.*, 2015).

TABLA 33-6 Clasificación de los niveles de lípido plasmático (mg/dL)

Sin HDL-C	
<130	Deseable
130-159	Por encima de lo deseable
160-189	En límite alto
190-219	Alto
≥220	Muy alto
HDL-C	
<40	Bajo (se considera <50 mg/dL como bajo para las mujeres)
>60	Alto (deseable por el riesgo negativo)
LDL-C	
<70	Óptimo para riesgo muy alto[a]
<100	Deseable
100-129	Por encima de lo deseable
130-159	Límite alto
160-189	Alto
≥190	Muy alto
Triglicéridos	
<150	Normal
150-199	En límite alto
200-499	Alto
≥500	Muy alto

[a] Algunos consideran que LDL <70 es el objetivo óptimo para pacientes de CHD o con equivalentes de riesgo.

Fuente: Reproducida con permiso de Jacobson TA, *et al.*, National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1—full report. *J Clin Lipidol* **2015**;*9*:129–169. Copyright© 2015 National Lipid Association. Published by Elsevier Inc. All rights.

en el hígado en sus respectivos ácidos β-hidroxilo, ácido de simvastatina y ácido de lovastatina. Se produce una extensa captación hepática de primer paso de todas las estatinas, mediada fundamentalmente por el transportador de aniones orgánicos OATP1B1 (véase capítulo 5). *La síntesis de colesterol hepático es máxima entre la medianoche y las 2:00 a.m. Por tanto, las estatinas con $t_{1/2}$ de 4 horas o menos (todas menos atorvastatina y rosuvastatina) deben tomarse por la noche*. La atorvastatina y la rosuvastatina tienen vidas medias más prolongadas y se pueden tomar a otras horas del día para optimizar la adherencia.

Debido a la extensa captación hepática de primer paso, la biodisponibilidad sistémica de las estatinas y sus metabolitos hepáticos varían entre 5 y 30% de las dosis administradas. Los metabolitos de todas las estatinas, excepto la fluvastatina y la pravastatina, tienen cierta actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa. En condiciones de estado estacionario, se pueden encontrar pequeñas cantidades del fármaco original y sus metabolitos producidos en el hígado, en la circulación sistémica. En el plasma, más de 95% de las estatinas y sus metabolitos están unidos a proteínas, con la excepción de la pravastatina y sus metabolitos, que están unidos sólo en un 50%. Las concentraciones plasmáticas máximas de estatinas se alcanzan en 1-4 h. La $t_{1/2}$ de los compuestos originales es de 1-4 h, excepto en los casos de la atorvastatina y la rosuvastatina, que tienen vidas medias de aproximadamente 20 h, y la simvastatina, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 12 h. La $t_{1/2}$ más larga de la atorvastatina y la rosuvastatina puede contribuir a su mayor eficacia para reducir el colesterol. El hígado biotransforma todas las estatinas, y más de 70% de los metabolitos de estatinas son excretados por el hígado, con eliminación posterior en las heces.

Efectos terapéuticos

Reducción de triglicéridos por estatinas

Los niveles de triglicéridos superiores a 250 mg/dL se reducen sustancialmente con las estatinas, y la reducción porcentual lograda es similar a la reducción porcentual en LDL-C.

Efectos de las estatinas sobre los niveles de HDL-C

La mayor parte de los estudios de pacientes tratados con estatinas ha excluido de manera sistemática a los pacientes con niveles de HDL-C bajos. Los estudios de pacientes con niveles elevados de LDL-C y niveles de HDL-C apropiados para el género (40-50 mg/dL para varones, 50-60 mg/dL para mujeres), revelaron un incremento en la HDL-C de 5-10%, independientemente de la dosis o el tipo de estatina empleada. Sin embargo, en los pacientes con niveles reducidos de HDL-C (<35 mg/dL), las estati-

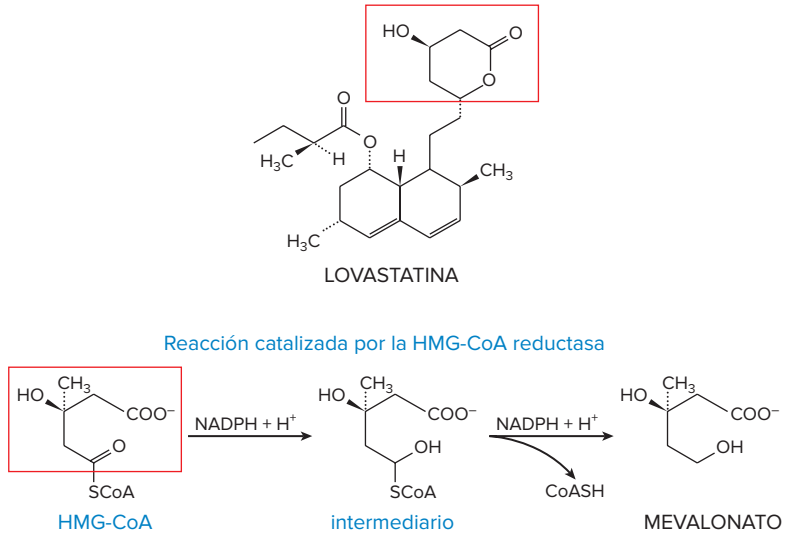


Figura 33-3 *Lovastatina y la reacción de la HMG-CoA reductasa.*

nas pueden tener efectos divergentes sobre los niveles de HDL-C. Es necesario realizar más estudios para poder determinar con certeza si los efectos de las estatinas sobre la HDL-C, en pacientes con niveles bajos de HDL-C, son clínicamente significativos.

Efectos de las estatinas sobre los niveles de LDL-C

La relación dosis-respuesta para todas las estatinas pone de manifiesto que la eficacia de la disminución de la LDL-C constituye un logaritmo lineal; la LDL-C se reduce aproximadamente un 6% (del valor base) con cada duplicación de la dosis. Los efectos máximos sobre los niveles de colesterol plasmático se alcanzan en un periodo de 7–10 días. Las estatinas son efectivas en casi todos los pacientes con niveles de LDL-C altos, con excepción de los pacientes con *hoFH*, los cuales presentan respuestas muy atenuadas a las dosis usuales de las estatinas, ya que ambos alelos del gen receptor de LDL codifican para los receptores de LDL disfuncionales.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Hepatotoxicidad

La hepatotoxicidad grave es rara e impredecible, con una tasa de casi un caso por cada millón de personas-años de uso. La guía ACC/AHA recomienda medir la ALT en el valor base, antes de iniciar la administración de estatinas. No obstante, desde 2012, la FDA no ha vuelto a recomendar la monitorización rutinaria de la ALT u otras enzimas hepáticas con posterioridad al inicio de la terapia con estatinas, porque las monitorizaciones periódicas rutinarias no parecen ser efectivos para detectar o prevenir lesiones hepáticas graves. Se debe hacer una evaluación de las enzimas hepáticas en aquellos pacientes que presenten síntomas clínicos que sugieran la presencia de lesiones hepáticas o cambios con posterioridad al inicio del tratamiento con estatinas (FDA, 2012).

Miopatía

La miopatía constituye el principal efecto adverso asociado al uso de las estatinas. La miopatía se refiere a un amplio espectro de dolencias musculares, que van desde los dolores musculares ligeros o debilidad (mialgia), hasta la rabdomiólisis que amenaza la vida. El riesgo de que se produzcan efectos musculares adversos aumenta en proporción con la dosis de estatina y las concentraciones en el plasma. Por consiguiente, los factores que inhiben el catabolismo de las estatinas están asociados con el incremento del riesgo de miopatía, incluyendo la edad avanzada (especialmente >80 años de edad), disfunción hepática o renal, periodos perioperatorios, tamaño corporal pequeño e hipotiroidismo no tratado. No es necesario realizar mediciones rutinarias de la creatinina cinasa, a menos que el paciente esté tomando también un fármaco potenciador del riesgo de miopatía. El uso concomitante de fármacos reductores del catabolismo de la estatina o que interfieren la absorción hepática está asociado al aumento del riesgo de miopatía y rabdomiólisis. Las interacciones más frecuentes de la estatina ocurren con los fibratos, especialmente *gemfibrozilo* (38%), y con la *ciclosporina* (4%), *digoxina* (5%), *warfarina* (4%), antibióticos de amplio espectro (3%) y antifúngicos azoles (1%). Otros fármacos que aumentan el riesgo de miopatía inducida por las estatinas incluyen la niacina (raro), inhibidores de la proteasa del HIV, *amiodarona* y *nefazodona*.

El gemfibrozilo, el fármaco que con mayor frecuencia se asocia con la miopatía inducida por estatina, inhibe la absorción, por la OATP1B1, de las formas activas del ácido de hidroxilo de las estatinas hacia los hepatocitos, y afecta la transformación de la mayor parte de las estatinas por las glucuronidasas. La coadministración de gemfibrozilo casi duplica la concentración en plasma de los ácidos de hidroxilo de las estatinas. Al administrar estatinas con niacina, es probable que la miopatía sea provocada por un aumento en la inhibición de la síntesis del colesterol del músculo esquelético (una interacción farmacodinámica). La FDA retiró en 2016 la aprobación para el uso de combinaciones de fármacos de estatinas que contuvieran fibratos o niacina (FDA, 2016).

Los fármacos que afectan la oxidación de las estatinas son aquellos que son metabolizados fundamentalmente por CYP3A4 e incluyen ciertos antibióticos de amplio espectro (p. ej., *eritromicina*), antifúngicos azoles (p. ej., *itraconazol*), ciclosporina, *nefazodona* —un antidepresivo de fenilpiperazina—, inhibidores de la proteasa de HIV y amiodarona. Estas interacciones farmacocinéticas están asociadas al aumento de las concentraciones en el plasma de las estatinas y sus metabolitos activos. La atorvastatina, la lovastatina y la simvastatina son metabolizadas principalmente por CYP 3A4 y 3A5. Gran parte (50-80%) de la fluvastatina es metabolizada a metabolitos inactivos por la CYP2C9, pero CYP3A4 y CYP2C8 también contribuyen a su metabolismo. La pravastatina, sin embargo, no es metabolizada de modo apreciable por el sistema CYP y es excretada sin cambios en la orina. Debido a que la pravastatina, la fluvastatina y la rosuvastatina no son metabolizadas de forma apreciable por CYP3A4, es poco probable que estas estatinas puedan provocar la miopatía al ser usadas con uno de los fármacos que predisponen a este efecto adverso. No obstante, los beneficios de la terapia combinada con cualquier estatina deben ser sopesados cuidadosamente contra el riesgo de ocurrencia de miopatía.

Otras consideraciones

La elección de estatina debe hacerse de forma específica para cada paciente y con base en factores tales como costo, interacción medicamentosa, posibles efectos adversos e intensidad deseada. Las dosis de estatina se caracterizan como de intensidad baja, moderada y alta (tabla 33–7), sobre la base del grado de disminución de LDL-C esperado (rango 30–60%).

La rosuvastatina y la pravastatina pueden tolerarse mejor que otras estatinas y su empleo debe considerarse en pacientes con antecedentes de mialgias causadas por otras estatinas. La absorción de lovastatina aumenta cuando se toma con los alimentos, y se debe estimular a los pacientes a tomarlas con su comida nocturna. Según una advertencia emitida en 2012 por la FDA, no debe usarse la simvastatina en combinación con ciclosporina, inhibidores de la proteasa del HIV, eritromicina o gemfibrozilo. La dosis diaria de simvastatina no debe exceder 20 mg en pacientes que toman amlodipina o amiodarona. No se debe usar más de 10 mg de simvastatina en combinación con diltiazem o verapamilo. Se ha expresado preocupación por los posibles daños cognitivos ocasionados por las estatinas, a pesar de que la revisión de los datos publicados no sugiere que las estatinas dañen la cognición. En cambio, otros estudios sugieren que las estatinas pueden desempeñar un papel en la prevención de la demencia. Las estatinas, especialmente en dosis más altas, pueden incrementar

TABLA 33-7 Intensidad de las estatinas por reducciones aproximadas en LDL-C con la dosificación diaria

ESTATINAS DE INTENSIDAD ALTA	ESTATINAS DE INTENSIDAD MODERADA	ESTATINAS DE INTENSIDAD BAJA
REDUCEN LDL-C UN 50% O MÁS APROXIMADAMENTE	REDUCEN LDL-C ENTRE 30% HASTA MENOS DE 50% APROXIMADAMENTE	REDUCEN LDL-C MENOS DE 30%, EN PROMEDIO
Atorvastatina 40-80 mg **Rosuvastatina 20-40 mg**	**Atorvastatina 10-20 mg** **Fluvastatina 40 mg dos veces al día** Fluvastatina XL 80 mg **Lovastatina 40 mg** Pitavastatina 2-4 mg **Pravastatina 40-80 mg** **Rosuvastatina 5-10 mg** **Simvastatina 20-40 mg**	Fluvastatina 20-40 mg **Lovastatina 20 mg** Pitavastatina 1 mg **Pravastatina 10-20 mg** Simvastatina 10 mg

El texto en negrita expresan las estatinas y dosis utilizadas en ensayos aleatorios controlados que demuestran una reducción de los principales episodios cardiovasculares y fallecimientos.
Fuente: Datos de tabla 5 en 2014 ACC/AHA guidelines (Stone *et al.*, 2014) y tabla 2 en "2016 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Role of Non-Statin Therapies" (Lloyd-Jones *et al.*, 2016).

ligeramente el riesgo de desarrollo de diabetes. Sin embargo, los efectos beneficiosos de las estatinas sobre los episodios y mortalidad por ASCVD superan cualquier aumento del riesgo de ocurrencia de diabetes. La atorvastatina es, generalmente, la estatina de elección para los pacientes con disfunción renal grave, ya que no requiere de ajuste de las dosis.

Se ha aprobado el uso de algunas estatinas en niños con heFH. Se indica el empleo de atorvastatina, lovastatina y simvastatina en niños de 11 años en adelante. Se aprueba la pravastatina para niños de 8 años en adelante. *Las estatinas están contraindicadas durante el embarazo y, de ser posible, debe interrumpirse su empleo antes de la concepción*. Los datos sobre el uso de estatinas durante la lactancia son escasos, y su uso debe ser desestimulado.

Terapias con fármacos sin estatinas

La guía ACC/AHA de 2014 centra su atención en el uso de las estatinas para reducir el riesgo de ASCVD. No obstante, varios ensayos clínicos de relevancia han evaluado si los fibratos, niacina, ezetimiba y el aceite de pescado contribuyen a reducir aún más el riesgo de ASCVD, cuando se usan conjuntamente con las estatinas (ACCORD, 2010; AIM-HIGH, 2011; Cannon *et al.*, 2015; HPS2-THRIVE, 2014; ORIGIN, 2012). La Asociación Nacional de Lípidos publicó en 2015 recomendaciones que continúan haciendo énfasis en las metas específicas de LDL y estimulan el uso de terapias sin estatinas en adición al empleo de estatinas en individuos con alto riesgo (Jacobson *et al.*, 2015). En abril de 2016, la FDA desaprobó el uso de niacina ER o fenofibrato en adición a las estatinas, citando estudios que demostraban la ausencia de reducciones adicionales en los episodios de ASCVD, en comparación con la monoterapia a base de estatinas (FDA, 2016). En julio de 2016, ACC también dio a conocer un algoritmo de decisiones aprobado por un consenso de expertos, para ayudar a los clínicos en el uso de terapias sin estatinas (secuestradores del ácido biliar, inhibidores de PCSK9 o ezetimiba) en adición al empleo de estatinas para el manejo del riesgo de ASCVD (Lloyd-Jones *et al.*, 2016). El uso de terapias sin estatinas en pacientes de alto riesgo requiere que se haga una cuidadosa y compartida toma de decisiones.

Los niveles altos de triglicéridos constituyen un factor importante de riesgo de pancreatitis. Se recomienda el tratamiento con agentes que reduzcan los niveles de triglicéridos de forma más eficaz (fibrato o aceite de pescado) en pacientes con triglicéridos muy altos (>1 000 mg/dL) para reducir el riesgo de pancreatitis. Estas terapias pueden ser utilizadas adicionalmente al tratamiento con estatinas, si el paciente tiene factores de riesgo de ASCVD que lo convierten en un candidato apropiado para la terapia con estatina.

Secuestradores del ácido biliar

Colestiramina, colestipol, colesevelam

La colestiramina y el colestipol, secuestradores del ácido biliar, están entre los fármacos hipolipidémicos más antiguos y, probablemente, sean los más seguros, ya que no se absorben en el intestino. Se recomienda también el uso de estas resinas en pacientes entre 11-20 años de edad. Aun cuando las estatinas son marcadamente efectivas como monoterapia, las resinas pudieran utilizarse como agente secundario, si la terapia a base de estatina no reduce suficientemente los niveles de LDL-C o en casos de intolerancia a las estatinas.

Mecanismo de acción. Los secuestradores de ácido biliar tienen cargas positivas altas y se fusionan con los ácidos biliares de carga negativa. Debido a su gran tamaño, las resinas no son absorbidas y los ácidos biliares adheridos se excretan en las heces. Dado que normalmente más de 95% de los ácidos biliares son reabsorbidos, la interrupción de este proceso merma el contenido de ácidos biliares y se incrementa la síntesis de ácido biliar hepático. Como resultado de esto, se reduce el contenido de colesterol hepático, estimulándose la producción de receptores de LDL, efecto similar al de las estatinas. El incremento de los receptores de LDL hepática aumenta la eliminación de LDL y reduce los niveles de LDL-C, pero este efecto es compensado parcialmente por el fortalecimiento de la síntesis de colesterol provocado por el reajuste de la HMG-CoA reductasa. La inhibición de la actividad de la reductasa por una estatina aumenta considerablemente la eficacia de las resinas. El aumento de la producción de ácido biliar inducido por las resinas va acompañado de un incremento en la síntesis de triglicéridos hepáticos, lo cual tiene consecuencia en pacientes con hipertrigliceridemia significativa (nivel base de triglicéridos >250 mg/dL). El empleo de colesevelam para reducir los niveles de LDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia debe ir acompañado de monitorización frecuente (cada 1-2 semanas) de los niveles de triglicéridos.

Efectos sobre los niveles de lipoproteínas. La reducción de LDL-C mediante las resinas depende de las dosis utilizadas. Las dosis de 8-12 g de colestiramina o 10-15 g de colestipol producen una reducción de 12-18% de la LDL-C. Con la dosis máxima, el colesevelam reduce la LDL-C un 18%. Las dosis máximas (24 g de colestiramina, 30 g de colestipol) pueden reducir la LDL-C hasta en un 25%, pero provocan efectos secundarios GI, los cuales generalmente son inaceptables. La reducción máxima de LDL-C, mediante el uso de una dosis dada de resinas, se alcanza en un periodo de 1-2 semanas. En pacientes con niveles normales de triglicéridos, se puede producir un aumento transitorio de los triglicéridos, que luego retornan a su nivel base. Las resinas, cuando se emplean con estatina, generalmente se prescriben en dosis por debajo de las dosis máximas, debido a la poca tolerabilidad.

Preparaciones y usos. La colestiramina (4 g/dosis) y el colestipol (5 g/dosis) en polvo se mezclan con un líquido (agua o jugo) y se toman como solución o se mezclan con hielo triturado en una batidora. Lo ideal es que los pacientes tomen sus resinas antes del desayuno y de la cena, comenzando con una cucharada o una bolsita dos veces al día, incrementando la dosis después de varias semanas o de periodos más largos, según la necesidad y la tolerancia. Por lo general, los pacientes no tomarán más de dos dosis (cucharada o bolsa) dos veces al día. El hidrocloruro de colesevelam está disponible en forma de tableta, que contiene 0.625 g de colesevelam, y en polvo, en bolsas de 3.75 g o 1.875 g. La dosis inicial es de 3 tabletas, dos veces al día con las comidas, o las 6 tabletas, de una sola vez con una comida, y se debe ingerir algún líquido. La dosis máxima diaria es de 7 tabletas (4.375 g).

Efectos adversos e interacciones con otros medicamentos. Por lo general, las resinas son seguras, ya que no son absorbidas por el sistema, y como se administran en forma de sales de cloruro, raras veces se reportan casos de acidosis hiperclorémica. La colestiramina y el colestipol están contraindicados en casos de pacientes con hipertrigliceridemia, ya que estas resinas aumentan los niveles de triglicéridos. En la actualidad, no hay datos suficientes acerca del efecto del colesevelam sobre los niveles de triglicéridos.

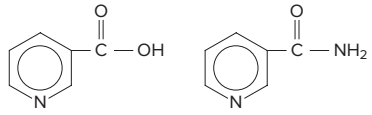
Beber una solución de colestiramina o colestipol en polvo produce una sensación arenosa que es desagradable, pero que generalmente se tolera. El colestipol está disponible como tableta. El colesevelam se presenta en forma de cápsula dura que absorbe el agua y crea un material suave y gelatinoso que, se dice, minimiza la posibilidad de irritación GI. Los pacientes que toman colestiramina y colestipol se quejan de distensión del abdomen y dispepsia. Estos síntomas pueden reducirse considerablemente manteniendo el fármaco suspendido totalmente en líquido durante varias horas, antes de ingerirlo. Se puede producir constipación que, a veces, se previene ingiriendo diariamente cantidades adecuadas de agua y *psyllium*. El colesevelam es menos propenso a causar dispepsia, distensión del abdomen y constipación que el colestipol.

No se han realizado estudios sobre el efecto de la colestiramina y el colestipol en la absorción de la mayor parte de los fármacos. La colestiramina y el colestipol se unen e interfieren en la absorción de muchos fármacos, entre ellos, algunas tiazidas, *furosemida, propranolol*, L-*tiroxina*, digoxina, warfarina y algunas de las estatinas. No parece que el colesevelam afecte

la absorción de vitaminas solubles en grasa o de fármacos, tales como digoxina, lovastatina, warfarina, *metoprolol*, *quinidina* y ácido *valproico*. El colesevelam reduce la concentración máxima y el área debajo de la curva de *verapamilo* de liberación sostenida en un 31 y 11%, respectivamente. En ausencia de información en sentido contrario, la prudencia sugiere que los pacientes tomen otros medicamentos 1 h antes o 3–4 h después de recibir una dosis de colesevelam o colestipol. No se han realizado estudios sobre la seguridad y eficacia del colesevelam en pacientes pediátricos o mujeres embarazadas.

Niacina (ácido nicotínico)

La niacina es una vitamina del complejo B, soluble en agua, que funciona como vitamina solamente después de la conversión a NAD o NADP, en la cual aparece como una amida. Tanto la niacina como su amida pueden administrarse por vía oral como fuente de niacina, para sus funciones como vitamina, pero sólo la niacina afecta los niveles de lípidos. Los efectos hipolipidémicos de la niacina demandan dosis mayores que las requeridas para sus efectos vitamínicos.



ÁCIDO NICOTÍNICO NICOTINAMIDA

Mecanismo de acción

En el tejido adiposo, la niacina inhibe la lipólisis de triglicéridos mediante la HSL y, por consiguiente, reduce el transporte de ácidos grasos libres al hígado y disminuye la síntesis de los triglicéridos hepáticos. La niacina puede ejercer sus efectos sobre la lipólisis, estimulando un receptor acoplado a proteína G (GPR109A) que se acopla a G_i e inhibe la producción de AMP cíclico en los adipocitos. En el hígado, la niacina reduce la síntesis de triglicéridos al inhibir la síntesis y la esterificación de los ácidos grasos, efectos que aumentan la degradación de la apo B. La reducción de la síntesis de triglicéridos disminuye la producción de VLDL hepática, que es la responsable de la disminución de los niveles de LDL. La niacina también fortalece la actividad de la LPL, acción que promueve la eliminación de los quilomicrones y los triglicéridos de VLDL. La niacina eleva los niveles de HDL-C, más por la disminución de la eliminación fraccional de la apo A-I en la HDL, que por el aumento de la síntesis de HDL.

ADME

Las dosis de niacina regular (cristalina) empleadas en el tratamiento de la dislipidemia son absorbidas casi completamente y las concentraciones pico en plasma (hasta 0.24 mmol) se alcanzan en 30-60 min. La $t_{1/2}$ es de casi 60 min, lo que requiere de dosis dos o tres veces al día. En dosis más bajas, la mayor parte de la niacina es absorbida por el hígado y en la orina sólo se observa su metabolito principal, el ácido nicotinúrico. Con dosis más altas, en la orina se excreta una proporción mayor del fármaco en forma de ácido nicotínico intacto.

Efectos sobre los niveles de lipoproteína plasmática

La niacina regular o cristalina en dosis de 2-6 g/d reduce los triglicéridos en un 35-50% (tan eficaz como los fibratos y las estatinas) y el efecto máximo se obtiene en 4-7 días. Con dosis de 4.5-6 g/d se pueden obtener reducciones de 25% en los niveles de LDL-C, con el efecto máximo en 3-6 semanas. La niacina es el agente disponible más eficaz para incrementar la HDL-C (30-40%), pero el efecto es menor en pacientes con niveles de HDL-C por debajo de 35 mg/dL. La niacina es, también, el único fármaco hipolipemiante que reduce de forma significativa los niveles de Lp(a). A pesar de su efecto beneficioso sobre los lípidos, los efectos secundarios de la niacina limitan su empleo (véase "Efectos adversos").

Uso terapéutico

La niacina se indica para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y LDL-C alta. Por lo común, se encuentra disponible en dos formas. La niacina cristalina (liberación inmediata o regular) se refiere a las tabletas de niacina que se disuelven rápidamente después de ser ingeridas. La niacina de liberación sostenida se refiere a las preparaciones que continuamente liberan niacina durante 6-8 h después de la ingestión. La niacina ER es la única preparación de niacina aprobada por la FDA para el tratamiento de la dislipidemia y requiere prescripción.

Las tabletas de niacina cristalina de 50-500 mg pueden adquirirse sin receta médica (OTC). La dosis puede aumentarse escalonadamente cada 7 días hasta alcanzar una dosis diaria total de 1.5-2 g. Después de 2-4 semanas con esta dosis, se deben medir los niveles de transaminasas, albúmina sérica, glucosa en ayunas y ácido úrico. Una vez alcanzada la dosis estable, se debe extraer sangre cada 3-6 meses para monitorizar la toxicidad. Preparaciones de niacina de liberación sostenida, OTC y la niacina ER son efectivas hasta una dosis diaria total de 2 g. Se ha reportado que todas las dosis de niacina de liberación sostenida, particularmente las dosis por encima de 2 g/d, causan hepatotoxicidad, lo cual puede suceder poco tiempo después del inicio de la terapia o después de varios años de uso. El potencial para la ocurrencia de daños hepáticos graves debiera prevenir el uso de preparaciones OTC en la mayoría de los pacientes. La niacina ER puede ser menos propensa a causar hepatotoxicidad.

El uso simultáneo de niacina y estatina puede provocar miopatía. Dos ensayos aleatorios, para evaluar la niacina como terapia accesoria a una estatina *versus* monoterapia de estatina, demostraron que no se producía reducción adicional del riesgo de ASCVD, a pesar de la mejoría de los parámetros de las lipoproteínas. A partir de esta evidencia, la FDA eliminó el uso de la niacina en adición a la terapia con estatina y retiró la aprobación de incluir la niacina en las formulaciones de combinaciones de estatinas (FDA, 2016). La niacina puede todavía considerarse como monoterapia en pacientes con intolerancia a las estatinas.

Reacciones adversas

Dos de las reacciones secundarias de la niacina, el enrojecimiento y la dispepsia, limitan el cumplimiento de los pacientes. Entre las reacciones cutáneas están el enrojecimiento y el prurito de la cara y el tronco superior, la erupción cutánea y la acantosis nigricans. El enrojecimiento y el prurito asociados son mediados por la prostaglandina y, por tanto, muchos pacientes pueden experimentar un alivio del enrojecimiento tomando una aspirina todos los días. El enrojecimiento es peor al inicio de la terapia o cuando se aumenta la dosis, pero en muchos pacientes cesa después de 1-2 semanas de dosis estable. Cuando se consume la niacina con bebidas calientes o alcohol, es mayor la probabilidad de que ocurra el enrojecimiento. El enrojecimiento es mínimo cuando se inicia la terapia con dosis bajas (100-250 mg dos veces al día) y tomando el fármaco después de una comida. La piel seca, una dolencia frecuente, puede tratarse con cremas hidratantes, y la acantosis nigricans con lociones que contengan *ácido salicílico*. La dispepsia y episodios más raros de náuseas, vómitos y diarrea son menos propensos a ocurrir cuando se toma el fármaco después de una comida. Los pacientes con antecedentes de úlcera péptica no deben tomar niacina.

La hepatotoxicidad, que se manifiesta como una elevación de las transaminasas séricas, y la hiperglucemia son las reacciones secundarias más frecuentes y graves desde el punto de vista médico. Se ha reportado que tanto la niacina regular (cristalina) como la niacina de liberación sostenida, que se desarrolló para reducir el enrojecimiento y el escozor, provocan toxicidad hepática grave. La niacina ER parece no ser muy propensa a provocar hepatotoxicidad grave, quizá simplemente porque se administra una vez al día. La incidencia de enrojecimiento y prurito con esta preparación no varía significativamente, en comparación con el de la niacina regular. La hepatotoxicidad grave tiene más probabilidades de presentarse cuando los pacientes toman más de 2 g de preparados de liberación sostenida adquiridos sin receta médica. Los pacientes afectados experimentan debilidad y fatiga similar a la gripe; generalmente, la transaminasa de aspartato y la ALT se elevan, los niveles de albúmina sérica caen y los niveles de colesterol total y LDL-C disminuyen considerablemente.

En pacientes con diabetes mellitus, la niacina debe utilizarse con precaución, ya que la resistencia a la insulina, inducida por la niacina, puede provocar hiperglucemia grave. Cuando se prescribe la niacina para pacientes con diabetes conocida o con sospecha de tenerla, se deben monitorizar los niveles de glucosa en sangre, al menos semanalmente, hasta que se demuestre estabilidad. La niacina también eleva los niveles de ácido úrico y puede reactivar la gota. Los antecedentes de gota son una contraindicación relativa para el uso de la niacina. La ambliopía y la maculopatía tóxicas son las reacciones secundarias reversibles más raras. En pacientes de edad avanzada se han reportado, con más frecuencia, casos de taquiarritmia y fibrilación auriculares. *La niacina, en las dosis usadas en humanos, ha sido asociada con defectos de nacimiento en animales de laboratorio y no debe administrarse a las mujeres embarazadas.*

Derivados de ácido fíbrico

El clofibrato es un derivado de ácido fíbrico halogenado. El gemfibrozilo es un ácido no halogenado que se diferencia de los fibratos halogenados. Se han desarrollado numerosos análogos de ácido fíbrico (p. ej., fenofibrato, *bezafibrato*, *ciprofibrato*) que se están utilizando en Europa y otras partes.

Mecanismo de acción

No se conoce con certeza los mecanismos mediante los cuales los fibratos reducen los niveles de lipoproteína o aumentan los niveles de HDL. Mu-

chos de los efectos de estos compuestos sobre los lípidos en sangre están mediados por su interacción con el PPAR, que regula la transcripción génica. Los fibratos se unen a PPARα y reducen los triglicéridos a través de la estimulación mediada por PPARα de la oxidación de los ácidos grasos, el incremento de la síntesis de LPL y la disminución de la expresión de la apo C-III. El aumento de la síntesis de LPL fortalecería la eliminación de lipoproteínas ricas en triglicéridos. La disminución en la producción hepática de apo C-III, la cual sirve como inhibidor de la lipólisis y de la eliminación mediada por receptor, fortalecería la eliminación de VLDL. Los incrementos de HDL-C mediados por los fibratos se deben a que el PPARα estimula la expresión de la apo A-I y apo A-II, lo cual aumenta los niveles de HDL. El fenofibrato es más efectivo que el gemfibrozilo para aumentar los niveles de HDL. La mayoría de los fibratos tiene efectos antitrombóticos potenciales, incluyendo la inhibición de la coagulación y la potenciación de la fibrinólisis.

ADME

Los fibratos se absorben rápida y eficientemente (>90%) cuando se administran con las comidas, pero cuando se toman con el estómago vacío, la eficiencia es menor. Los picos de concentraciones en plasma se alcanzan en 1-4 h. Más de 95% de estos medicamentos en plasma se unen a proteínas, casi exclusivamente a la albúmina. La $t_{1/2}$ de los fibratos varía de 1.1 (gemfibrozilo) a 20 h (fenofibrato). Los fármacos se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo y las concentraciones en hígado, riñones e intestinos exceden los niveles en el plasma. Gemfibrozilo se transfiere a través de la placenta. Los fibratos se eliminan de manera predominante como conjugados de glucurónido en la orina (60-90%), con cantidades pequeñas excretadas en las heces. La excreción de estas drogas se ve afectada en caso de fallo renal.

Efectos sobre los niveles de lipoproteínas

Los efectos de los fibratos sobre los niveles de lipoproteínas varían mucho, dependiendo del perfil inicial de las lipoproteínas, la presencia o ausencia de hiperlipoproteinemia genética, la influencia ambiental asociada y el fibrato específico utilizado. Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III (*disbetalipoproteinemia*) se encuentran entre los que responden a los fibratos de forma más sensible. Los niveles altos de triglicéridos y colesterol caen drásticamente y se puede producir una regresión completa de los xantomas tuberoeruptivo y palmar. La angina y la claudicación intermitente también mejoran.

En pacientes con hipertrigliceridemia ligera (p. ej., triglicéridos <400 mg/dL), el tratamiento con fibrato disminuye los niveles de triglicéridos hasta en un 50% e incrementa las concentraciones de HDL-C en casi un 15%, mientras que los niveles de LDL-C pueden permanecer intactos o aumentar. Los pacientes normotrigliceridémicos con heFH generalmente experimentan poco cambio en los niveles de LDL al consumir gemfibrozilo; en algunos pacientes se pueden originar reducciones de hasta 20% con el uso de otros fibratos. Habitualmente, los fibratos son los medicamentos de elección para el tratamiento de la hipertrigliceridemia y el síndrome de quilomicronemia. Mientras que la terapia primaria está dirigida a eliminar el alcohol y reducir, lo más posible, el consumo de grasa en la dieta, los fibratos ayudan a incrementar la eliminación de triglicéridos y a reducir la síntesis de los triglicéridos en el hígado. En los pacientes con síndrome de quilomicronemia, la terapia de mantenimiento con fibrato y la dieta baja en grasa mantienen los niveles de triglicéridos muy por debajo de 1 000 mg/dL y, por consiguiente, previenen los episodios de pancreatitis.

Uso terapéutico

El gemfibrozilo se administra generalmente como una dosis de 600 mg dos veces al día, tomada 30 min antes del desayuno y de la cena. El fenofibrato se puede adquirir en tabletas de 48 y 145 mg o en cápsulas de 67, 134 y 200 mg. La sal de colina del ácido fenofíbrico se presenta en cápsulas de 135 y 45 mg. Las dosis equivalentes de formulaciones de fenofibrato son 135 mg de sal de colina, tabletas de 145 mg y cápsulas de 200 mg. Los fibratos son el fármaco de elección para el tratamiento de sujetos hiperlipidémicos con hiperlipoproteinemia tipo III, así como de individuos con hipertrigliceridemia (triglicéridos >1 000 mg/dL), que corren riesgo de pancreatitis. Un ensayo clínico aleatorio con fenofibrato adicionado a la terapia base con estatina no produjo reducción adicional del riesgo de ASCVD (ACCORD, 2010). En 2016, la FDA retiró la aprobación del uso de fenofibrato adicionado a la terapia con estatina para reducir el riesgo de ASCVD.

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

Los fibratos generalmente se toleran bien. Las reacciones GI adversas se presentan en un 5% de los pacientes. El salpullido, urticaria, pérdida del cabello, mialgia, fatiga, cefalea, impotencia y anemia son reacciones poco frecuentes. Se han reportado incrementos menores en la transaminasa hepática y la fosfatasa alcalina. Se reporta que el clofibrato, bezafibrato y el fenofibrato potencian la acción de la warfarina. Puede que sea apropiado mantener un monitoreo cuidadoso del tiempo de protrombina y reducir la dosis de warfarina.

En sujetos que toman clofibrato, gemfibrozilo o fenofibrato se puede producir, ocasionalmente, un síndrome de miopatía, que también puede ocurrir hasta en un 5% de los pacientes tratados con una combinación de gemfibrozilo y dosis altas de estatinas. El gemfibrozilo inhibe la absorción hepática de las estatinas por la OATP1B1 y compite por las mismas glucuronosil transferasas que metabolizan la mayor parte de las estatinas. Por tanto, los niveles de ambos fármacos pueden elevarse cuando se coadministran. Los pacientes que toman esta combinación deben someterse a seguimiento cada 3 meses con una cuidadosa evaluación y determinación de los valores de creatina cinasa, hasta que se haya establecido un patrón estable. Los pacientes que toman fibratos con rosuvastatina deben ser seguidos muy de cerca, aun cuando se administren dosis bajas (5-10 mg) de rosuvastatina. El fenofibrato es glucuronidado por enzimas que no intervienen en la glucuronidación de las estatinas; por esa razón, las combinaciones de fenofibrato-estatina son menos propensas a causar miopatía, que la terapia de combinación de gemfibrozilo y estatinas.

Todos los fibratos incrementan la litogenicidad biliar. El uso de clofibrato se asocia con el aumento del riesgo de formación de cálculos biliares. El fallo renal, al igual que la disfunción hepática, es una contraindicación para el uso de fibratos. *Los fibratos no deben administrarse a niños o mujeres embarazadas*.

Inhibidor de la absorción de colesterol

Ezetimiba es el primer compuesto aprobado para disminuir los niveles de colesterol total y LDL-C, que inhibe la absorción del colesterol por los enterocitos en el intestino delgado. Este compuesto reduce los niveles de LDL-C casi un 20% y puede ser utilizado como terapia adicional con estatinas.

Mecanismo de acción

La ezetimiba impide la absorción del colesterol luminal por parte de los enterocitos del yeyuno, al inhibir la proteína de transportación NPC1L1. En los humanos, la ezetimiba reduce la absorción de colesterol en un 54%, precipitando un incremento compensatorio de la síntesis de colesterol, que puede impedirse con un inhibidor de la síntesis de colesterol (p. ej., una estatina). La inhibición de la absorción del colesterol trae como consecuencia una reducción en la incorporación de colesterol a los quilomicrones, lo cual reduce la entrega de colesterol al hígado por parte de los remanentes de quilomicrones. El contenido de colesterol disminuido en los remanentes puede reducir la aterogénesis directamente, ya que los remanentes de quilomicrones son lipoproteínas muy aterogénicas. La entrega reducida de colesterol intestinal al hígado, por los remanentes de quilomicrones, estimula la expresión de los genes hepáticos que regulan la expresión del receptor de LDL y la biosíntesis de colesterol. La mayor expresión de los receptores hepáticos de LDL potencia la eliminación de LDL-C del plasma. La ezetimiba reduce los niveles de LDL-C en un 15-20%.

ADME

Ezetimiba es altamente insoluble en agua, lo que impide el estudio de su biodisponibilidad. Después de la ingestión, es glucuronidado en el epitelio intestinal y absorbido, pasando a la recirculación enterohepática. Según estudios de farmacocinética, cerca de 70% es eliminado en las heces y casi 10% en la orina (como conjugado de glucurónido). Los secuestradores del ácido biliar inhiben la absorción de ezetimiba, y los dos fármacos no se deben administrar juntos.

Uso terapéutico

La ezetimiba está disponible en tabletas de 10 mg que pueden tomarse en cualquier momento del día, con o sin comidas. Puede tomarse en combinación con otros fármacos hipolipemiantes, excepto con los secuestradores del ácido biliar que impiden su absorción.

Su uso como monoterapia para pacientes con niveles altos de LDL-C se limita, generalmente, a un pequeño grupo de pacientes con intolerancia a las estatinas. La acción de la ezetimiba complementa la de las estatinas. La terapia combinada con estos dos tipos de fármacos previene tanto la síntesis ampliada de colesterol inducida por ezetimiba, como el aumento de la absorción de colesterol inducido por las estatinas, proporcionando reducciones adicionales de los niveles de LDL-C. Se ha aprobado una tableta de combinación que contiene ezetimiba (10 mg) y varias dosis de simvastatina (10, 20, 40 y 80 mg). La reducción de LDL con la dosis más alta de simvastatina más ezetimiba es similar a la obtenida con las estatinas de intensidad alta.

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

En los pacientes tratados con ezetimiba no se han observado reacciones adversas específicas, a no ser las reacciones alérgicas raras. *Como todas las*

estatinas están contraindicadas para las mujeres gestantes y lactantes, los productos combinados que contengan ezetimiba y estatina no deben utilizarse en mujeres en edad fértil en ausencia de anticoncepción.

Ésteres etílicos del ácido graso omega-3

Mecanismo de acción

Los ácidos grasos omega-3, comúnmente conocidos como ésteres etílicos EPA y DHA, reducen los triglicéridos de VLDL y se utilizan como suplementos de la dieta para tratar pacientes adultos con hipertrigliceridemia grave. La dosis oral diaria recomendada para pacientes con hipertrigliceridemia grave es de 3-4 g/d administrados con alimentos.

ADME

El intestino delgado absorbe EPA y DHA, que son oxidados principalmente en el hígado, de manera similar a los ácidos grasos derivados de las fuentes dietéticas. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 50-80 h aproximadamente.

Uso terapéutico

El aceite de pescado y otros productos que contienen ácidos grasos omega-3 se encuentran entre los suplementos nutricionales, herbales y vitamínicos OTC que con más frecuencia son adquiridos anualmente por los consumidores. Las dosis y formulaciones de los productos OTC varían de forma considerable. AHA recomienda que los consumidores coman una variedad de pescado, al menos dos veces a la semana, y que los suplementos de aceite de pescado deben considerarse solamente para individuos con enfermedades cardiacas o con niveles altos de triglicéridos, después de consultar al médico. Además de los productos con aceite de pescado OTC, existen varios productos que sólo se pueden adquirir con receta y que, generalmente, vienen en dosis más altas que las utilizadas OTC (1-1.2 g) y contienen una combinación de EPA y DHA. El icosapent etil, un éster etílico derivado de EPA, no contiene DHA. Las mezclas de EPA y DHA han aumentado el LDL-C en pacientes con hipertrigliceridemia severa, mientras que los estudios con productos a base de EPA sola sugieren que puede ser que no incrementen la LDL-C significativamente, pero que sí reduzcan los triglicéridos. Existen contradicciones en torno a cuándo se debe tratar la hipertrigliceridemia. Antes de iniciar la terapia, siempre deben abordarse las causas secundarias modificables de los triglicéridos altos, tales como diabetes no controlada y el consumo excesivo de alcohol. Mientras que los productos de prescripción con omega-3 generalmente tienen indicaciones de la FDA relativas a niveles de triglicéridos de 500 mg/dL o superiores, muchas organizaciones profesionales abogan por limitar dichos productos a pacientes con niveles de 1 000 mg/dL o mayores, quienes están expuestos a un riesgo mayor de pancreatitis. El ensayo ORIGIN no observó reducción adicional del riesgo de ASCVD asociado con el uso de ácido graso omega-3, en comparación con la terapia de base sólo con estatinas, cuestionando el uso común, por parte de los consumidores, de los suplementos de aceite de pescado para la "protección cardiaca".

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

Algunas de las reacciones adversas son artralgias, náuseas, eructo de pescado, dispepsia y aumento de LDL. Se debe monitorizar a los pacientes que toman anticoagulantes, ya que los ácidos grasos omega-3 pueden prolongar el tiempo de sangramiento.

Inhibidores de PCSK9

Mecanismo de acción

La proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 es una proteasa que se une al receptor de LDL en la superficie de los hepatocitos y potencia la degradación lisosómica del receptor de LDL, dando como resultado una mayor concentración de LDL en plasma. Las mutaciones de pérdida de función de PCSK9 están asociadas con la reducción de LDL y la disminución del riesgo de ASCVD. Por el contrario, las mutaciones que incrementan la expresión de PCSK9 aumentan los niveles de LDL y dan lugar a un riesgo mayor de episodios de ASCVD. Hay dos inhibidores de PCSK9, *alirocumab* y *evolocumab*, anticuerpos anti-PCSK9, que han sido aprobados por la FDA como terapia adicional a la dieta y terapia de tolerancia máxima a las estatinas, en pacientes adultos con hoFH y heFH o ASCVD establecida, que requieren una disminución adicional de la LDL. El evolocumab y el alirocumab son anticuerpos monoclonales completamente humanizados que se unen a PCSK9 libre, lo que interfiere con su unión al receptor de LDL, haciendo que el hígado elimine mayor cantidad de LDL de la circulación y que disminuyan los niveles de LDL séricos (véase figura 33-4).

Aunque los estudios aún están en marcha, ORION-1 describe una novedosa terapéutica de interferencia de RNA, inclisirán, dirigida al mRNA de PCSK9 y que, por tanto, bloquea la síntesis de la proteína PCSK9 (Ray *et al.*, 2017). Los ensayos clínicos iniciales resultaron promisorios para una terapia de interferencia de RNA (ALN-PCS) dirigida al mRNA de PCSK9 y que bloquea la síntesis de la proteína PCSK9. Las inyecciones subcutáneas de bajo volumen de inclisirán originaron reducciones persistentes de la LDL-C y otros lípidos aterogénicos durante 180 días, sugiriendo la posibilidad del empleo de un régimen de dosis subcutánea semestral.

ADME

Los inhibidores de PCSK9 se administran en forma de inyección subcutánea, ya sea cada 2 semanas o una vez al mes, según la dosis y las indicaciones. El evolocumab se administra como inyección de 140 mg cada 2 semanas o de 420 mg una vez al mes. Para hoFH, el evolocumab (420 mg) se administra una vez al mes o cada 2 semanas, y el alirocumab (75 mg o 150 mg) se administra cada 2 semanas. Los requerimientos de administración y almacenamiento de estos medicamentos constituyen barreras, cuando se comparan con la facilidad de las formas de dosificación oral de otros fármacos.

Los niveles de LDL-C en plasma se pueden medir cada 4-8 semanas, después del inicio de la terapia o de los cambios de dosis. Estos medicamentos inhiben la disponibilidad de PCSK9 durante 2-3 semanas posteriores a la administración (el tiempo promedio de la eliminación es 11-20 días), después de lo cual los niveles de LDL comienzan a subir. Los datos disponibles en individuos con disfunción renal o hepática son limitados, aunque se piensa que no sea necesario hacer ajustes en las dosis. *No se deben emplear los inhibidores de PCKS9 durante el embarazo, ya que puede producirse transmisión a través de la placenta. Se desconoce hasta qué punto los medicamentos están presentes en la leche materna y, por tanto, no se recomienda usarlos durante la lactancia.*

Usos terapéuticos

Los efectos de los inhibidores de PCSK9 complementan a los de las estatinas. Mientras las estatinas impiden la producción de colesterol y estimulan la producción de receptores de LDL, los inhibidores de PCSK9 facilitan la disponibilidad de más receptores de LDL en la superficie de las células del hígado. Los inhibidores de PCSK9 reducen el LDL-C, de forma dependiente de la dosis, hasta en un 70%, al usarse como monoterapia, o hasta un 60% en pacientes que ya están recibiendo terapia con estatinas. Las indicaciones y aprobaciones de estos agentes varían de un país a otro. En la actualidad, la FDA no ha aprobado el uso de los inhibidores de PCSK9 para el tratamiento de las dislipidemias en los pacientes con intolerancia a estatinas sin ASCVD conocida, a pesar de que se están utilizando en estas poblaciones en otras partes del mundo. En el ensayo FOURIER (Sabatine *et al.*, 2017), entre los pacientes con ASCVD conocida y LDL >70, a pesar del tratamiento con estatinas de intensidad moderada a alta, la adición de evolocumab redujo aún más el riesgo de los episodios de ASCVD, pero no de la muerte. Dado el alto costo del tratamiento con inhibidores de PCSK9, en comparación con el relativamente barato tratamiento con estatinas, se hace necesario realizar estudios de costo-efectividad en una variada población de pacientes, para aportar recomendaciones adicionales sobre los pacientes que más se beneficiarían con estas terapias. En la actualidad, y por cuestión de rentabilidad, se recomienda el tratamiento con las dosis de estatina y ezetimiba mejor toleradas, previo al inicio del tratamiento con inhibidores de PCKS9.

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas

En varios ensayos clínicos se ha identificado un pequeño (<1%) riesgo de efectos neurocognitivos en pacientes tratados con inhibidores de PCSK9, en comparación con el placebo. Se realizan estudios adicionales con el fin de entender mejor los efectos neurocognitivos, a largo plazo, de estos medicamentos, si es que hay alguno. A diferencia de otros fármacos utilizados en el tratamiento de las dislipidemias, aparentemente los inhibidores de PCSK9 no incrementan sustancialmente el riesgo de miopatías, al ser utilizados como monoterapia o en combinación con las estatinas. Al igual que con otros anticuerpos monoclonales, se produce un ligero aumento en el riesgo de infecciones, incluyendo la nasofaringitis, infecciones del tracto urinario o infecciones respiratorias superiores. El efecto adverso más frecuente es la reacción en el sitio de la inyección, aunque ésta se presenta en menos de 10% de los pacientes. No se espera la ocurrencia de interacción medicamentosa con los inhibidores de PCSK9.

Inhibidor de la transferencia de triglicéridos microsomales

Lomitapida

Mecanismo de acción. El mesilato de lomitapida es la primera droga que actúa inhibiendo la MTP, que es esencial para la formación de VLDL.

ADME. La lomitapida se administra con agua y sin alimentos (o al menos 2 h después de la cena), porque la administración con comida puede au-

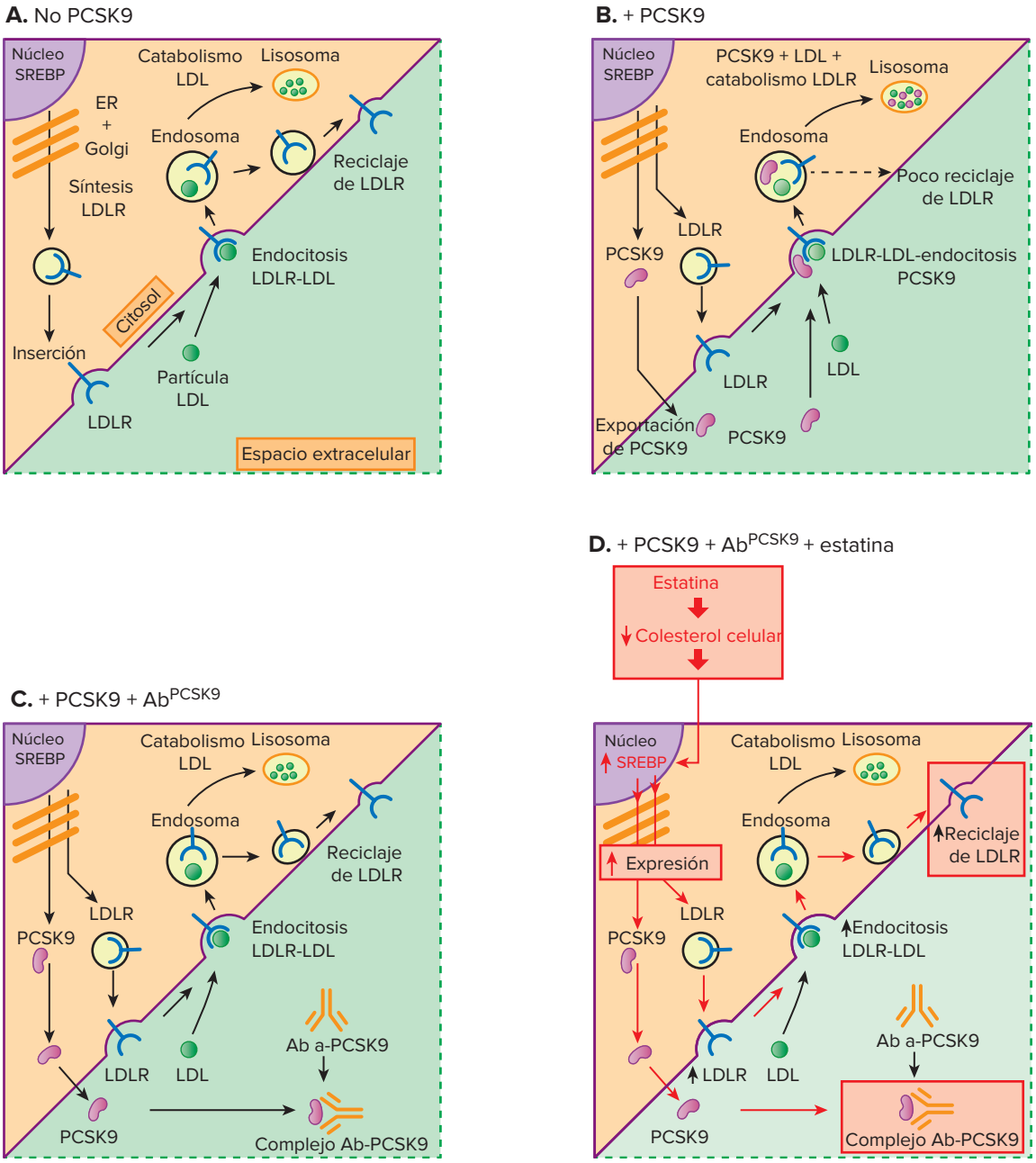


Figura 33-4 ***Catabolismo de LDL: efectos de PCSK9, anticuerpos anti-PCSK9 y estatinas.*** La absorción de LDL hepática varía con la densidad de LDLR en la membrana del hepatocito. La magnitud de la síntesis y reciclaje de LDLR afecta la disponibilidad de LDLR, variables que pueden ser influidas por PCSK9, anticuerpos anti-PCSK9 y estatinas. **A.** *En ausencia de PCSK9,* LDLR es sintetizada e insertada en la membrana plasmática, donde se adhiere a LDL. El complejo LDLR-LDL penetra los hepatocitos mediante la endocitosis. El complejo se disocia dentro del endosoma, el LDL entra en la ruta lisosómica (degradación) y el LDLR es reciclado a la membrana. **B.** Sin embargo, *en presencia de biosíntesis de PCSK9,* PCSK9 es exportada a la circulación. En la superficie del hepatocito, PCSK9 interactúa con el complejo LDLR-LDL, penetrando en el endosoma y evitando la separación de LDLR de LDL. Como consecuencia de esto, todo el complejo LDLR-LDL-PCSK9 penetra en la ruta lisosómica para la degradación. El reciclaje de LDLR es poco o nulo, y la futura captación de LDL se reduce. Hay mutaciones de ganancia de funciones que fortalecen la actividad de PCSK9 (véase texto). **C.** *En presencia de PCSK9 y de anticuerpos anti-PCSK9,* anticuerpos anti-PCSK9 (Ab^{PCSK9}) impiden la unión de PCSK9 con el complejo LDLR-LDL, haciendo que el destino del complejo LDLR-LDL retorne al descrito en **A**, degradación lisosómica de LDL y reciclaje de LDLR a la membrana. **D.** *En presencia de PCSK9, anticuerpo anti-PCSK9 y estatina,* los niveles de LDLR aumentan mediante dos mecanismos distintos. Las estatinas, al inhibir la HMG-CoA reductasa, reducen el colesterol celular y, por tanto, activan la SREBP y aumentan la transcripción de genes bajo su control, entre los que se encuentran los genes para LDLR y PCSK9. La expresión de LDLR y PCSK9 aumenta. Las moléculas de LDLR recién sintetizadas se insertan dentro de la membrana plasmática, y la recién sintetizada PCSK9 es exportada. *En ausencia de* Ab^{PCSK9}, la mayor PCSK9 extracelular se une al complejo LDLR-LDL, lo destruye y, por consiguiente, contrarresta algunos de los efectos de la estatina sobre la LDL circulante y su absorción por el LDLR hepático. No obstante, *en presencia de anticuerpo a PCSK9,* PCSK9 forma un complejo con Ab^{PCSK9}, lo que la vuelve inactiva, permitiendo un aumento de la presencia de LDLR en la membrana del hepatocito y un incremento en el reciclaje de LDLR hacia la membrana. Así, al proteger a los LDLR contra la degradación y promover la síntesis de nuevos LDLR, la combinación de una estatina y Ab^{PCSK9} puede tener un efecto reductor de LDL, mayor que la estatina sola.

mentar el riesgo de reacciones GI adversas. Es metabolizada por CYP3A4 y está contraindicada con los inhibidores de CYP3A4.

Usos terapéuticos. La lomitapida está aprobada por la FDA como complemento a la dieta para reducir LDL-C, colesterol total, apo B y lipoproteínas sin HDL-C, en pacientes con hoFH. La lomitapida reduce la LDL hasta en un 50% y debe usarse en combinación con la terapia de estatina de mayor tolerancia. La dosis oral inicial recomendada (5 mg/d) es titulada ascendentemente cada 4 semanas, hasta alcanzar la dosis máxima de 60 mg diarios. En la actualidad, se desconocen sus efectos cardiovasculares a largo plazo.

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Las reacciones adversas reportadas comúnmente incluyen diarrea significativa, vómito y dolor abdominal en la mayoría de los pacientes. La tolerabilidad se puede mejorar con una dieta rigurosa baja en grasa. Existen serias preocupaciones también en relación con la hepatotoxicidad y la esteatosis del hígado. En ensayos clínicos, un tercio de los pacientes experimentó aumento de ALT o AST de más de tres veces por encima del límite superior normal. La lomitapida también aumenta la grasa hepática, con o sin incremento concomitante en las transaminasas. Debido a su preocupante perfil de reacciones adversas, el agente se está utilizando bajo la estrategia de evaluación y mitigación de riesgo de la FDA. La lomitapida puede ser embriotóxica; las mujeres con potencial reproductivo deben someterse a una prueba de embarazo negativa, antes de iniciar el tratamiento, y deben usar contraceptivos a lo largo del tratamiento.

Inhibidor de la síntesis de apolipoproteína B-100

Mipomersen

Mecanismo de acción. Mipomersen es el primer inhibidor oligonucleótido antisentido de la síntesis de apo B-100. Se une al mRNA de apo B-100 en una secuencia específica, lo que da lugar a la degradación o alteración del mRNA de apo B-100 y, por tanto, reduce la expresión de la proteína apo B-100.

ADME. La dosis recomendada es de 1 mL de una solución de 200 mg/mL, inyectada subcutáneamente una vez a la semana. Es metabolizado por las endonucleasas en los tejidos para formar oligonucleótidos cortos que quedan disponibles para ser metabolizados nuevamente por las exonucleasas. La $t_{1/2}$ es 1-2 meses. La reducción máxima de LDL se produce después de 6 meses de tratamiento. Está contraindicado en individuos que padecen enfermedad hepática.

Uso terapéutico. Mipomersen fue aprobado en 2013 por la FDA como suplemento de las medicaciones reductoras de los lípidos y la dieta en pacientes con hoFH. Sin embargo, dado su perfil de reacciones adversas, no fue aprobado en otras regiones, incluida Europa. Con este tratamiento, los niveles de LDL se reducen de 30-50%, aunque las tasas de discontinuación con este fármaco resultaron altas en los ensayos clínicos.

Reacciones adversas e interacciones medicamentosas. Las reacciones en el sitio de la inyección son frecuentes (80%) e incluyen eritema, dolor, escozor y hematoma. Otras reacciones adversas frecuentes son síntomas parecidos a la gripe (30%), fatiga y cefalea (15%). Debido a las preocupaciones en torno a la hepatotoxicidad, está siendo utilizado en conformidad con la estrategia de la FDA para la evaluación y mitigación de riesgo. En los ensayos clínicos se observaron aumentos en las enzimas hepáticas de más de tres veces por encima del límite superior normal, en un 10-15% de los pacientes, aproximadamente.

Agradecimientos: *Thomas P. Bersot y Robert W. Mahley aportaron su contribución a este capítulo en recientes ediciones de este libro. Hemos conservado algunos de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *terapia para la dislipidemia*

Fármaco	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Inhibidores de reductasa HMG-CoA (estatinas)		
Atorvastatina Simvastatina Rosuvastatina Lovastatina Pravastatina Fluvastatina Pitavastatina	• Los agentes más efectivos y mejor tolerados para tratar las dislipidemias, especialmente la LDL-C elevada	• *No se ha determinado la seguridad de las estatinas durante el embarazo.* Las mujeres que desean tener hijos y las madres lactantes no deben tomar estatinas. Las mujeres en edad fértil que toman estatinas, deben usar contraceptivos muy eficaces • Hepatotoxicidad (un caso por millón de personas-años de uso); medir enzimas hepáticas (ALT) a nivel base y, en lo adelante, sólo cuando sea indicado clínicamente • Miopatía y rabdomiólisis (una muerte por millón de prescripciones [suministro para 30 días]); riesgo ↑ con dosis y administración concomitante de drogas que afectan el catabolismo de las estatinas o la absorción hepática
Resinas que se fijan a ácidos biliares (secuestradores de ácido biliar)		
Colestiramina Colestipol Colesevelam	• Probablemente los fármacos más seguros para reducir los lípidos (carecen de absorción sistemática) • Recomendados para pacientes de 11-20 años de edad	• Efectos secundarios GI comunes: distensión abdominal, dispepsia, constipación • Colestiramina y colestipol se unen e impiden la absorción de muchos fármacos; administrar todos los demás fármacos 1 h antes o 3-4 h después de una dosis de resina de ácido biliar • La hipertrigliceridemia es una contraindicación para el uso de colestiramina y colestipol; ellos ↑ los niveles de triglicéridos
Ácido nicotínico		
Niacina	• Afecta favorablemente todos los parámetros de los lípidos; el agente más eficaz para aumentar la HDL-C; también reduce los triglicéridos y baja la LDL-C	• *No debe administrarse a embarazadas* • El enrojecimiento, prurito e indigestión limitan la conformidad del paciente • Episodios raros de náuseas, vómitos y diarreas • Hepatotoxicidad, manifiesta como ↑ transaminasas en suero • Hiperglucemia y resistencia a insulina inducidas por la niacina; monitorizar glucosa en sangre semanalmente hasta alcanzar estabilidad, en pacientes con diabetes conocida o sospechada • El uso concurrente de niacina y estatina puede ocasionar miopatía y está contraindicado • Contraindicada en caso de antecedente de úlcera péptica • La gota es una contraindicación relativa
Ácido fíbrico (fibratos)		
Gemfibrozilo Fenofibrato *No en Estados Unidos:* Ciprofibrato Bezafibrato	• Fármaco de elección para tratar la quilomicronemia, hiperlipidemias con hiperlipoproteinemia tipo III, hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1 000 mg/dL)	• Reacciones GI adversas hasta en 5% de pacientes • *Los fibratos no deben usarse en niños o embarazadas* • Posible síndrome de miopatía en sujetos que toman clofibrato, gemfibrozilo o fenofibrato • La FDA retiró aprobación para coadministración de fibratos con estatinas • El fallo renal y la disfunción hepática son contraindicaciones relativas para el uso de fibratos

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *terapia para la dislipidemia (continuación)*

Fármaco	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Inhibidor de absorción de colesterol		
Ezetimiba	• Monoterapia en pacientes con ↑ LDL-C que no toleran la estatina • Combinación con estatina ⇒ reducciones adicionales en LDL-C	• Los secuestradores de ácido biliar inhiben la absorción de ezetimiba; evitar el uso concurrente • *Productos de combinación que contienen ezetimiba y una estatina no deben usarse en mujeres en edad fértil en ausencia de contraceptivos* • Generalmente bien tolerado
Inhibidores de PCSK-9 (anticuerpos monoclonales)		
Alirocumab Evolocumab	• Suplementos de la dieta y terapia de estatina de tolerancia máxima para adultos con hoFH, heFH o ASCVD clínica, que requieren disminución adicional de LDL-C	• La hipersensibilidad o reacciones en el sitio de inyección son posibles • Agentes más efectivos para reducir LDL-C • Al igual que con otros anticuerpos monoclonales, se pueden presentar síntomas parecidos a la gripe, nasofaringitis, infecciones respiratorias superiores • Usado como complemento de las dosis de estatinas de tolerancia máxima (mecanismo complementario; véase figura 33-4)
Ésteres etílicos de ácidos grasos omega-3		
Ácidos grasos omega-3 (EPA y DHA)	• Suplemento para el tratamiento de hipertrigliceridemia grave (triglicéridos >1 000 mg/dL)	• Las reacciones adversas pueden incluir artralgia, náusea, eructo de pescado, dispepsia y aumento de LDL • Como los ácidos grasos omega-3 pueden prolongar el tiempo de sangrado, se debe monitorizar a los pacientes que toman anticoagulantes
Inhibidor de la síntesis de apo B-100 (oligonucleótido antisentido)		
Mipomersen	• Usado como suplemento de los agentes reductores de lípidos y de la dieta en pacientes con hoFH	• Las reacciones adversas frecuentes incluyen reacciones en sitio de inyección, síntomas parecidos a la gripe, cefalea y elevación de las enzimas hepáticas • Se usa en conformidad con la estrategia de la FDA para la evaluación y mitigación del riesgo
Inhibidor de la proteína de transferencia de triglicéridos microsómicos hepáticos		
Lomitapida	• Usado como suplemento de la dieta para reducir LDL-C, colesterol total, apo B y no HDL-C en pacientes con hoFH	• En pacientes con hoFH, el tratamiento puede reducir la LDL-C un 40-50% • Reacciones adversas incluyen síntomas GI, elevación de enzimas hepáticas en el suero e incremento de la grasa en hígado, en la mayoría de los pacientes • Se usa en conformidad con la estrategia de la FDA para la evaluación y mitigación del riesgo

Bibliografía

ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **2010**;*362*:1563–1574.

AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* **2011**;*365*: 2255–2267.

Cannon CP, *et al*. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* **2015**;*372*:2387–2397.

FDA. FDA drug safety communication: important safety label changes to cholesterol-lowering statin drugs. [Internet]. **2012 January** [citado 27 Feb 2017]. Disponible en: https://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm293101.htm.

FDA. Withdrawal of approval of indications related to the coadministration with statins in applications for niacin extended-release tablets and fenofibric acid delayed-release capsules. [Internet]. **2016 April** [citado 27 Feb 2017]. Disponible en: https://www.federalregister.gov/documents/2016/04/18/2016-08887/abbvie-inc-et-al-withdrawal-of-approval-of-indications-related-to-the-coadministration-with-statins.

Grundy SM, *et al*. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *J Am Coll Cardiol* **2004**;*44*:720–732.

HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* **2014**; *371*:203–212.

Jacobson TA, *et al*. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia—full report. *J Clin Lipidol* **2015**;*9*:129–169.

Lloyd-Jones DM, *et al*. 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol* **2016**;*68*:92–125.

Mozaffarian D, *et al*. Heart disease and stroke statistics—2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* **2015**;*131*: e29–e322.

National Cholesterol Education Program (NCEP). Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* **2002**;*106*: 3143–3421.

ORIGIN Trial Investigators. n–3 Fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* **2012**;*367*:309–318.

Ray KK, *et al*. Inclisiran in patients at high cardiovascular risk with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* **2017**;*376*:1430-1440.

Sabatine MS, *et al*. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* **2017**;*376*:1713-1722.

Stone NJ, *et al*. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* **2014**;*129*(25):suppl 2:S1–S45.

USPSTF. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* **2016**;*316*:1997–2007.

Sección IV

Inflamación, inmunomodulación y hematopoyesis

Capítulo 34. Introducción a la inmunidad y la inflamación / 621
Capítulo 35. Inmunosupresores y tolerógenos / 637
Capítulo 36. Inmunoglobulinas y vacunas / 655
Capítulo 37. Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factor activador de plaquetas / 673
Capítulo 38. Farmacoterapia de inflamación, fiebre, dolor y gota / 685
Capítulo 39. Histamina, bradicinina y sus antagonistas / 711
Capítulo 40. Farmacología pulmonar / 727
Capítulo 41. Fármacos hematopoyéticos: factores de crecimiento, minerales y vitaminas / 751

Capítulo 34

Introducción a la inmunidad y la inflamación

Nancy Fares-Frederickson y Michael David

CÉLULAS Y ÓRGANOS DEL SISTEMA INMUNE
- Hematopoyesis
- Células del sistema inmune innato
- Células del sistema inmune adaptativo
- Órganos del sistema inmune

INMUNIDAD INNATA
- Barreras anatómicas
- Reconocimiento de patógenos
- Eliminación de patógenos

INMUNIDAD ADAPTATIVA
- Inicio de la respuesta inmune adaptativa
- Reconocimiento de patógenos
- Receptores de patógenos: BCR y TCR
- Procesamiento y presentación de antígenos
- Desarrollo de linfocitos y tolerancia inmunológica
- Respuestas inmunes primarias
- Extravasación de leucocitos: diapédesis
- Memoria inmunológica
- Resumen: inmunidad innata y adaptativa en enfermedades infecciosas

INFLAMACIÓN
- ¿Qué es la inflamación y para qué sirve?
- Respuesta inflamatoria aguda
- Inflamación crónica

CONDICIONES RELACIONADAS CON EL SISTEMA INMUNE
- Reacciones de hipersensibilidad
- Autoinmunidad, inmunodeficiencia y rechazo de trasplantes
- Inmunoterapia contra el cáncer

El ingreso de patógenos y proteínas extrañas en el cuerpo humano, puede estimular el reconocimiento por parte del sistema inmune, dando lugar a respuestas inflamatorias y alérgicas. Los aspectos de estas respuestas, están sujetos a modulación farmacológica. Antes de describir las acciones de los agentes farmacológicos que inhiben la respuesta inmunológica y las alergias, este capítulo describirá las bases celulares y moleculares de las respuestas alérgicas e inmunológicas y los puntos en los cuales se presenta la intervención farmacológica. Los capítulos subsecuentes de esta sección, cubren en detalle los tipos de agentes que pueden alterar las respuestas alérgicas e inmunes, así como la biología y la farmacología de la inflamación.

Células y órganos del sistema inmune

Hematopoyesis

Todas las células sanguíneas, incluidas las inmunes, se originan a partir de células madre hematopoyéticas pluripotenciales (HSC) de la médula ósea. Las HSC son una población de células progenitoras indiferenciadas que son capaces de autorrenovarse. Al exponerse a las citocinas y al contacto con las células estromales circundantes, las HSC pueden diferenciarse en megacariocitos (la fuente de las plaquetas), eritrocitos (glóbulos rojos) y leucocitos (glóbulos blancos). Este proceso se conoce como hematopoyesis (figura 34-1).

El conjunto de HSC se puede dividir en dos poblaciones: HSC de largo plazo (LT) y corto plazo (ST). Las LT-HSC son capaces de autorrenovarse durante toda la vida, lo que permite una hematopoyesis continua. Las ST-HSC tienen una capacidad limitada de autorrenovación y se diferencian en progenitores multipotenciales: el progenitor mieloide común (CMP) y el progenitor linfoide común (CLP). El CMP da lugar al linaje mieloide de células que incluyen megacariocitos, eritrocitos, granulocitos (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, mastocitos), monocitos, macrófagos y células dendríticas (DC). En contraste, el CLP da origen al linaje linfoide de células que incluyen las células asesinas naturales (NK), linfocitos B (células B) y linfocitos T (células T) (Doulatov *et al.*, 2012; Eaves, 2015).

Células del sistema inmune innato

La *inmunidad innata* se refiere a los mecanismos de defensa del hospedero que están disponibles inmediatamente después de la exposición a patógenos.

Granulocitos

Los granulocitos tienen gránulos citoplasmáticos característicos los cuales contienen sustancias que, además de eliminar a los patógenos invasores, aumentan la inflamación en el sitio de infección o lesión. Los neutrófilos son los más abundantes de los granulocitos y por lo general son las primeras células que llegan al sitio de la lesión. Están especializados en ingerir y eliminar a los patógenos, un proceso conocido como fagocitosis. Al igual que los neutrófilos, los eosinófilos también son células fagocíticas móviles. Estas células combaten a los parásitos como los helmintos al liberar el contenido de sus gránulos, que se cree que dañan la membrana del parásito. Los basófilos y los mastocitos tienen gránulos que contienen histamina y otras sustancias farmacológicamente activas. Además de su función protectora, estas células al desregularse, juegan un papel importante durante la generación de respuestas alérgicas (véase "Reacciones de hipersensibilidad").

Fagocitos mononucleares

Los fagocitos mononucleares consisten en monocitos y macrófagos. Los monocitos circulan en la sangre y luego migran a los tejidos en donde se diferencian a macrófagos, aumentan de cinco a 10 veces su tamaño y adquieren una mayor actividad fagocítica y microbicida. Los macrófagos engullen y eliminan los patógenos, las células muertas y los desechos celulares. Los macrófagos pueden permanecer móviles y viajar a través de los tejidos mediante movimientos ameboides, y también pueden establecer su residencia en tejidos específicos, convirtiéndose en macrófagos residentes de tejido. Además de su función como fagocitos, los macrófagos liberan moléculas proinflamatorias, como citocinas y eicosanoides, que reclutan otras células inmunes al sitio de la infección (véase "Inflamación").

Células asesinas naturales

Las células asesinas naturales son linfocitos granulares citotóxicos los cuales eliminan a las células tumorales y células infectadas por virus. Los receptores de las células NK identifican de manera selectiva células dañadas o infectadas del hospedero al reconocer la expresión anómala de moléculas de superficie presentes en células dañadas, pero no en células sanas.

Células dendríticas

Las células dendríticas son células especializadas que residen en los tejidos y estimulan la respuesta inmune adaptativa. Las DC inmaduras monitorizan los tejidos periféricos y muestrean su ambiente para detectar infecciones mediante la captura de patógenos a través de la fagocitosis, la

Abreviaturas

Ag: (*antigen*) Antígeno
APC: (*antigen presenting cell*) Célula presentadora de antígeno
BCR: (*B-cell receptor*) Receptor de célula B
C#: [*complement component # (e.g. C3, C5)*] Componente del complemento # (p. ej., C3, C5)
CD: (*cluster of differentiation*) Cúmulo de diferenciación
CLL: (*chronic lymphocytic leukemia*) Leucemia linfocítica crónica
CR#: (*complement receptor #*) Receptor de complemento #
CTL: (*cytotoxic T lymphocyte*) Linfocito T citotóxico
CTLA-4: (*cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4*) Proteína 4 asociada al linfocito T citotóxico
DC: (*dendritic cell*) Célula dendrítica
HLA: (*human leukocyte antigen*) Antígeno leucocitario humano
HSC: (*hematopoietic stem cell*) Célula madre hematopoyética
IFN: (*interferon*) Interferón
Ig: (*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
IL: (*interleukin*) Interleucina
INOS: (*inducible nitric oxide synthase: NOS2*) Óxido nítrico sintetasa inducible: NOS2
IRF#: (*interferon regulatory factor #*) Factor regulador del interferón #
ISG: (*interferon-stimulated gene*) Gen estimulado por interferón
ISRE: (*interferon-stimulated response element*) Elemento de respuesta estimulado por interferón
LTB_4: (*Leukotriene B_4*) Leucotrieno B_4
MADCAM-1: (*mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1*) Molécula de adhesión celular adresina mucosal vascular 1
MALT: (*mucosa-associated lymphoid tissue*) Tejido linfoide asociado a mucosa
MHC: (*major histocompatibility complex*) Complejo principal de histocompatibilidad
NK cell: (*natural killer cell*) Célula asesina natural
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
PAMP: (*pathogen-associated molecular pattern*) Patrón molecular asociado a patógenos
PD1: (*programmed cell death protein 1*) Proteína de muerte celular programada 1
PRR: (*pattern recognition receptor*) Receptor de reconocimiento de patrón
Rh: (*rhesus*) Factor Rh
ROS: (*reactive oxygen species*) Especies reactivas del oxígeno
ST: (*short term*) Corto plazo
TAP: (*transporter associated with antigen processing*) Transportador asociado con el procesamiento de antígenos
T_C: (*cytotoxic T cell*) Célula T citotóxica
TCR: (*T-cell receptor*) Receptor de células T
T_{FH}: (*follicular helper T cells*) Células T cooperadoras foliculares
T_H: (*helper T cell*) Célula T cooperadora
TLR: (*toll-like receptor*) Receptor tipo Toll
TNF-α: (*tumor necrosis factor alpha*) Factor de necrosis tumoral alfa
T_{Reg}: (*regulatory cells*) Células T reguladoras

endocitosis mediada por receptor y la pinocitosis. Después de la maduración, las DC cambian de un fenotipo que promueve la captura de antígenos a uno que respalda la presentación de antígeno. Las DC maduras migran de los tejidos periféricos a los órganos linfoides secundarios y presentan antígenos para activar a los linfocitos T cooperadores y linfocitos T citotóxicos (véase "Procesamiento y presentación de antígeno").

Células del sistema inmune adaptativo

La inmunidad adaptativa (también conocida como el sistema inmune adquirido) representa una rama del sistema inmune que se caracteriza por la especificidad de reconocimiento del antígeno y la memoria inmunológica. Está mediada por linfocitos B y T después de la exposición a antígenos específicos y es más compleja que la inmunidad innata, ya que requiere un procesamiento y reconocimiento de antígenos previos para iniciar respuestas de los linfocitos. Además, a diferencia de las respuestas inmunes innatas, que ocurren unas horas después de la infección, las respuestas de los linfocitos B y T tardan días en desarrollarse.

Células B

Los linfocitos B, también conocidos como células B, expresan receptores para patógenos en su superficie celular denominados inmunoglobulinas. Cuando una célula B vírgen (una que no ha encontrado previamente el antígeno) detecta un patógeno a través de la unión de su inmunoglobulina, ésta comienza a proliferar. Su progenie puede diferenciarse en células plasmáticas o células B de memoria. Las células plasmáticas son células efectoras de corta duración que se especializan en la secreción de anticuerpos, la forma soluble del receptor del linfocito B. Las células B de memoria son de larga duración y persisten durante años después de una infección. Debido a que las células B de memoria expresan la misma inmunoglobulina que sus células B parentales, montan una respuesta inmune secundaria potenciada a un patógeno en la reinfección y son la base de la inmunidad mediada por células B.

Células T

Los linfocitos T, también conocidos como células T, expresan los receptores para el reconocimiento de patógenos en la superficie celular llamados TCR. A diferencia de las inmunoglobulinas, que reconocen de forma independiente los antígenos, los TCR sólo reconocen los antígenos presentados en las moléculas del MHC en la superficie de las DC u otras APC. Las células T se dividen en dos subpoblaciones: células T_C y células T_H. Las células T_C o las células T citotóxicas destruyen las células del hospedero que están infectadas con patógenos intracelulares, mientras que las células T_H secretan citocinas que ayudan a mejorar la función de otras células inmunes para mediar la eliminación del patógeno. Las células T activadas se pueden diferenciar en células efectoras (células que llevan a cabo funciones inmediatas para ayudar a eliminar la infección) o células de memoria. Las células T de memoria, como las células B de memoria, persisten durante años después de una infección y aumentan la respuesta al volver a exponerse al mismo agente patógeno (véase "Memoria inmunológica").

Órganos del sistema inmune

Los órganos del sistema inmune se dividen en dos categorías según su función: *órganos linfoides primarios* y *órganos linfoides secundarios*. La maduración y el desarrollo de los linfocitos tienen lugar en los órganos linfoides primarios, mientras que los órganos linfoides secundarios proporcionan sitios para que los linfocitos maduros interactúen con las APC. Estos órganos linfoides están interconectados por los vasos sanguíneos y los vasos linfáticos.

Órganos linfoides primarios

La médula ósea y el timo constituyen los órganos linfoides primarios. Tanto los precursores de células B como los de células T se originan en la médula ósea a partir de las HSC. Las células B completan su maduración en la médula ósea, mientras que los precursores de las células T migran al timo para completar su desarrollo.

El tejido de la médula ósea está compuesto por una red de células estromales (p. ej., células endoteliales, adipocitos, fibroblastos, osteoclastos, osteoblastos y macrófagos). Las células B inmaduras proliferan y se diferencian dentro de la médula ósea con ayuda directa (contacto célula-célula) e indirecta (liberación de citocinas) de las células del estroma. Las citocinas más importantes que guían el proceso de diferenciación de las células B son la IL-1, IL-6 e IL-7 (Hoggatt *et al.*, 2016).

El timo es un órgano bilobulado que se encuentra por encima del corazón. Cada lóbulo se divide en lóbulos más pequeños que constan de un compartimento externo (corteza) y un compartimento interno (médula). Tanto la corteza como la médula contienen una red de células estromales que comprende células epiteliales, DC y macrófagos que presentan antígenos propios hacia las células T en maduración. Esta red de células estromales es responsable del proceso de maduración, y las citocinas IL-1, IL-2, IL-6 e IL-7 también juegan un papel importante en este proceso. El timo comienza a atrofiarse después de la pubertad (a medida que el estroma tímico es, con eventualidad, reemplazado por tejido adiposo), causando una disminución en la producción de células T. A los 35 años, la producción de células T cae al 20% en comparación con la de los niveles de recién nacidos, y para los 65 años este número disminuye aún más al 2% (Palmer, 2013). Es importante destacar que, una vez que la periferia se puebla con células T maduras, el hospedero está equipado con una diversidad de células T vírgenes que responderán a cualquier encuentro con patógenos, independientemente de la disminución de la liberación de linfocitos T del timo.

Órganos linfoides secundarios

Los órganos linfoides secundarios, son los sitios donde se inician las respuestas inmunes adaptativas. Incluyen el bazo, los ganglios linfáticos y el tejido linfoide asociado a las mucosas MALT. El bazo es el órgano linfoide más grande, que consiste en una pulpa roja y una pulpa blanca. La pulpa roja es un tejido tipo esponjoso donde se reciclan los eritrocitos viejos o dañados, mientras que la región de la pulpa blanca se compone de linfocitos y otros leucocitos. El bazo es el único órgano linfoide que no está

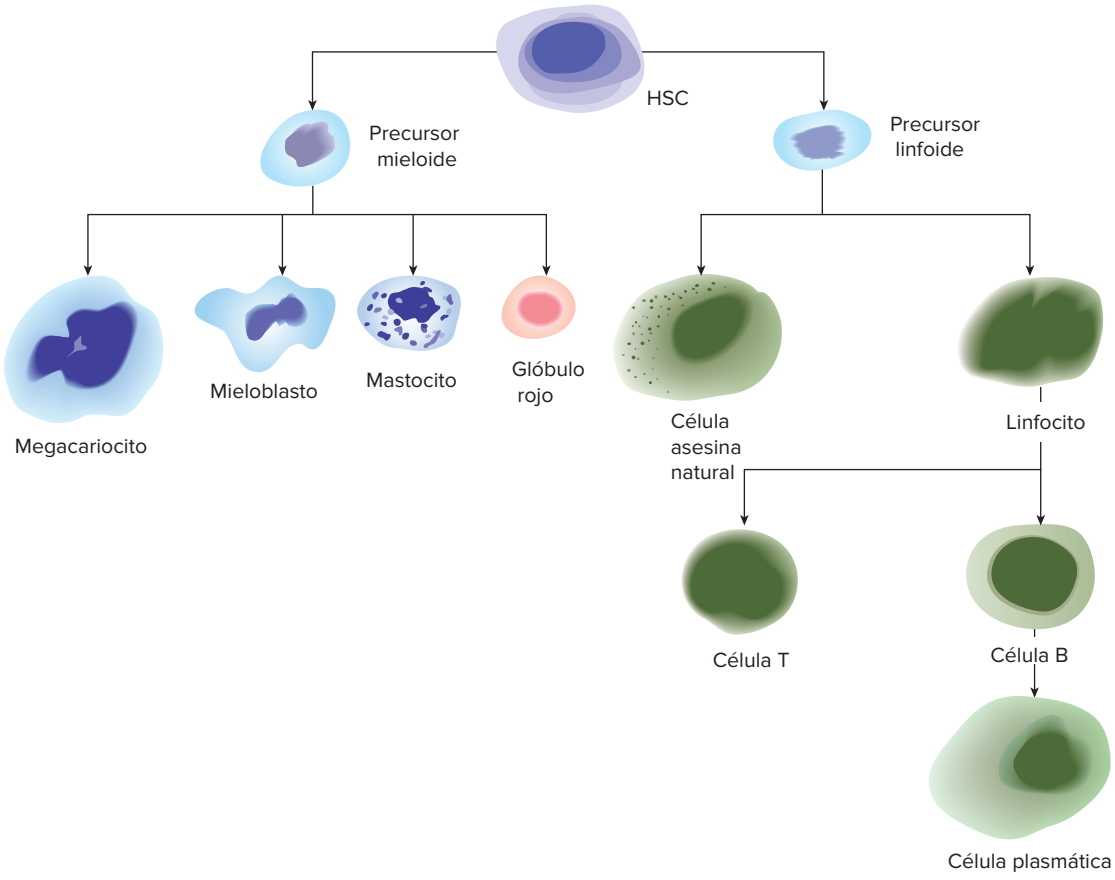


Figura 34-1 ***Desarrollo de células del linaje mieloide y linfoide a partir de HSC en la médula ósea.*** Las HSC dan lugar a precursores específicos del linaje que se diferencian en todas las células mieloides y linfoides.

conectado a los vasos linfáticos. En cambio, las células inmunes entran y salen del bazo a través de los vasos sanguíneos.

Los ganglios linfáticos son estructuras redondas y especializadas que se disponen a lo largo de los vasos linfáticos como cuentas en una cadena. Recolectan la linfa (que contiene células inmunitarias y antígenos) que drenan de la piel y los órganos internos y proporciona la ubicación física donde se produce la presentación del antígeno y la activación de los linfocitos T y B. Los MALT son tejidos linfoides poco organizados localizados en las superficies submucosas del tracto gastrointestinal (GI), del sistema respiratorio y del tracto urinario (Neely y Flajnik, 2016).

El sistema linfático

El "sistema linfático" o "linfáticos" representa una red de vasos linfáticos (similar a las venas y capilares del sistema circulatorio) que están conectados a los ganglios linfáticos. De forma similar a sus contrapartes circulatorias, los capilares linfáticos pequeños están formados por capas de células endoteliales individuales, mientras que en los vasos linfáticos más grandes las células endoteliales están rodeadas por capas de células de músculo liso. Las partes adicionales del sistema linfático son las amígdalas, las adenoides, el bazo y el timo. El sistema linfático recolecta el plasma que se filtra de manera constante desde los vasos sanguíneos a los espacios intersticiales y devuelve este líquido, ahora llamado linfa, a la sangre (después de la filtración en los ganglios linfáticos) hacia las venas subclavias ubicadas a ambos lados del cuello cerca de las clavículas. A diferencia del movimiento sanguíneo, que es impulsado por una bomba y fluye por todo el cuerpo en un ciclo continuo, la linfa fluye en una sola dirección, de manera ascendente, hacia el cuello, y el movimiento se origina en las contracciones rítmicas de las células del músculo liso, con una direccionalidad lograda mediante válvulas semilunares dentro de los vasos. Los vasos linfáticos, por tanto, tienen una función importante en la regulación de la homeostasis tanto inmune como la de flujo.

Las células B y T, a diferencia de otras células sanguíneas, atraviesan el cuerpo a través de la sangre y la linfa (de ahí el término *linfocito*). Después de completar su desarrollo en los órganos linfoides primarios, las células B y T ingresan al torrente sanguíneo. Cuando los linfocitos llegan a los capilares sanguíneos que desembocan en los tejidos linfoides secundarios, ingresan directamente a estos tejidos. Si un linfocito vírgen encuentra un antígeno, permanecerá en el tejido linfoide secundario y éste se activará. De lo contrario, si no se detecta un antígeno, el linfocito sale a través de la linfa eferente y vuelve a entrar en el torrente sanguíneo. Este patrón de movimiento entre la sangre y la linfa se conoce como recirculación de linfocitos, y permite que la población de linfocitos monitoricen de manera continua los órganos linfoides secundarios en busca de señales de infección (Masopust y Schenkel, 2013; Thomas *et al.*, 2016).

Inmunidad innata

La inmunidad innata se refiere a los mecanismos de defensa que están disponibles inmediatamente después de la exposición a patógenos. Estos mecanismos consisten en barreras anatómicas, mediadores solubles y respuestas celulares. Para llevar a cabo una infección, un patógeno primero debe penetrar en las barreras anatómicas de un hospedero las cuales incluyen la piel y las membranas mucosas. Si un patógeno logra romper estas barreras anatómicas, la respuesta inmune celular innata inicia rápidamente, en cuestión de minutos, para activar mecanismos adicionales de la respuesta inmunológica.

Barreras anatómicas

La piel y las superficies de la mucosa forman la primera línea de defensa contra los patógenos. La piel está formada por una capa externa delgada (epidermis) de células epiteliales fuertemente unidas y una capa interna (dermis) de tejido conjuntivo que contiene vasos sanguíneos, glándulas sebáceas y glándulas sudoríparas. Los tractos respiratorio, gastrointestinal y urogenital están recubiertos por membranas mucosas. Al igual que la piel, las membranas mucosas consisten en una capa externa de células epiteliales y una capa subyacente de tejido conjuntivo. Estas superficies anatómicas actúan como algo más que barreras pasivas contra los patógenos. Todas las superficies epiteliales secretan péptidos antimicrobianos llamados péptidos de defensa del hospedero (HDP, *host defense peptides*). Los HDP matan bacterias, hongos y virus al alterar sus membranas o paredes celulares (Hancock *et al.*, 2016). El sebo secretado por las glándulas

sebáceas contiene ácidos grasos y ácidos lácticos que inhiben el crecimiento de bacterias en la piel. Las superficies mucosas están cubiertas continuamente por moco (un fluido viscoso secretado por células epiteliales de las membranas mucosas) que contiene sustancias antimicrobianas que capturan microorganismos extraños y ayudan a limitar la propagación de la infección. En el tracto respiratorio, esta mucosa se elimina de forma repetitiva por la acción de los cilios en las células epiteliales. Además, todas estas superficies anatómicas albergan microorganismos comensales. Estos comensales contribuyen a la protección contra las enfermedades al evitar la colonización por microorganismos dañinos. Estas barreras físicas, mecánicas, químicas y microbiológicas impiden que la mayoría de los patógenos accedan a las células y a los tejidos del cuerpo (Belkaid y Tamoutounour, 2016).

Sin embargo, algunos patógenos logran romper estas barreras. Los microorganismos pueden entrar en la piel a través de arañazos, heridas o picaduras de insectos, como las de los mosquitos (p. ej., *Plasmodium falciparum*, las especies de protozoarios predominantemente responsables de la malaria); garrapatas (p. ej., *Borrelia burgdorferi*, la bacteria responsable de la enfermedad de Lyme), y pulgas (p. ej., *Yersinia pestis*, la bacteria responsable de la peste bubónica). Muchos patógenos ingresan al cuerpo al penetrar en las membranas mucosas. Un ejemplo es el virus de la influenza, que expresa una molécula de superficie que le permite unirse e invadir las células de las membranas mucosas del tracto respiratorio.

Una vez que un patógeno rompe estas barreras anatómicas, el sistema inmune innato responde primero al detectar el patógeno. Esto inicia una respuesta inflamatoria mediada por efectores solubles tales como el complemento, los eicosanoides y las citocinas, que da como resultado el reclutamiento de células inmunitarias en el sitio de la infección, la lisis directa o fagocitosis de patógenos y la activación eventual de la respuesta inmune adaptativa.

Reconocimiento de patógenos

La primera fase de una respuesta inmune innata implica la detección de patógenos, la cual está mediada por receptores de patógenos que pueden ser secretados o formar parte de la superficie celular. Las células inmunitarias innatas reconocen amplios patrones estructurales que se conservan dentro de las especies microbianas pero que están ausentes de los tejidos del hospedero. Estos amplios patrones estructurales se denominan *PAMP* y los receptores que los reconocen se llaman *PRR*. Los PRR se pueden dividir con amplitud en tres clases: PRR secretados, endocíticos y de señalización.

PRR secretados y el sistema de complemento

Los PRR secretados son opsoninas (moléculas que incrementan el proceso de fagocitosis) que se unen a las paredes de las células microbianas y las marcan para su destrucción por el sistema del complemento o por los fagocitos. La proteína C reactiva y la lectina unidora de manosa son dos ejemplos de PRR secretados; ambos son componentes de la respuesta de fase aguda (véase "Inflamación").

Las proteínas plasmáticas conocidas como el sistema del complemento son algunas de las primeras en actuar después de la entrada del patógeno en los tejidos del hospedero. Más de 30 proteínas componen el sistema del complemento. Estas proteínas circulan en la sangre y el líquido intersticial en formas inactivas que se activan en cascadas secuenciales en respuesta a la interacción con componentes moleculares de patógenos, lo que lleva a la activación de C3, que desempeña el papel más importante en la detección y eliminación de patógenos. La activación del complemento conduce a la escisión de C3 en fragmentos C3b y C3a. El gran fragmento C3b (una opsonina) se adhiere a las superficies del patógeno en un proceso llamado fijación del complemento y puede activar C5 y una vía lítica que puede dañar la membrana plasmática de células y microorganismos adyacentes. El fragmento C5a atrae macrófagos y neutrófilos y puede activar mastocitos. El pequeño fragmento C3a (anafilatoxina) también promueve la inflamación. Por tanto, la fijación del complemento tiene dos funciones: la formación de complejos proteicos que dañan la membrana del patógeno y el marcaje del patógeno para su destrucción por parte de los fagocitos (Morgan y Harris, 2015).

PRR endocíticos

Los PRR endocíticos se expresan en la superficie de las células fagocíticas. Estos receptores median la captura y el transporte de microbios a los lisosomas, donde éstos son degradados. Los péptidos microbianos degradados son procesados y presentados a las células T por miembros de la familia del MHC. (En humanos, el MHC también se llama *antígeno leucocitario humano* o *HLA*). Los receptores de manosa, glucano y scavenger son parte de esta clase de receptores.

PRR de señalización

En la detección de PAMP, los PRR de señalización desencadenan cascadas de señalización intracelular que de manera fortuita dan como resultado la producción de citocinas que organizan la respuesta inmune temprana. El grupo más estudiado de PRR de señalización son los TLR. Los TLR son una familia de PRR que reconocen una variedad de productos microbianos. Estas proteínas transmembranales están compuestas por un dominio extracelular que detecta patógenos y un dominio de señalización citoplasmática que transmite información al núcleo. Los TLR se expresan en las membranas plasmáticas y en los endosomas de las células inmunes.

La señalización a través de TLR conduce a la activación de dos vías de transducción de señales distintas (véase "PAMP, PRR e inducción de interferones" en la página siguiente). La mayoría de los TLR señalizan a través de una ruta que promueve la activación del factor de transcripción NF-κB y la producción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6, IL-12 y TNF-α. La excepción es TLR3, que señaliza a través de una ruta que conduce a la activación del factor de transcripción IRF3, y la producción de interferón (IFN) tipos I y III. TLR4 es única ya que señaliza a través de ambas vías (Cao, 2016).

Los IFN tipo I (IFN-α e IFN-μ) y tipo III (IFN-λ) promueven la producción de ISG en células infectadas y adyacentes, cuyos productos inducen un programa intracelular antimicrobiano que limita la propagación de patógenos infecciosos, en particular, los virus. Los IFN de tipo I también aumentan la presentación de antígenos y la producción de citocinas por las células inmunes innatas, lo que conduce a la incrementación de respuestas inmunes adaptativas (Gonzalez-Navajas *et al.*, 2012).

Eliminación de patógenos

Los patógenos varían en la forma en que viven y se replican dentro de sus hospederos. Los patógenos extracelulares se replican en las superficies epiteliales, o dentro de los espacios intersticiales, la sangre y la linfa de su hospedero. Los patógenos intracelulares establecen infecciones dentro de las células del hospedero, ya sea en el citoplasma o en las vesículas celulares. Dependiendo de la naturaleza de la infección, diferentes células inmunes y mecanismos efectores estarán involucrados en el control y la eliminación del patógeno.

Patógenos extracelulares

A diferencia de los patógenos que se replican dentro de las células del hospedero, los patógenos extracelulares son accesibles a las proteínas efectoras solubles secretadas por el sistema inmune. Los patógenos que se replican dentro de los espacios intersticiales, la sangre y la linfa son detectados por los PRR secretados y las proteínas del complemento. La fijación del complemento desencadena la lisis directa del patógeno y mejora la captura de patógenos por parte de las células fagocíticas. Las células fagocíticas implicadas en la eliminación de patógenos extracelulares son macrófagos y neutrófilos. Los macrófagos residentes en tejidos son células de vida larga que están presentes desde el comienzo de una infección. Engullen a los patógenos y liberan mediadores inflamatorios para alertar a las células del hospedero de un ataque. Los neutrófilos, por el contrario, son fagocitos circulantes de corta vida. Las señales inflamatorias, como las liberadas por los macrófagos, reclutan neutrófilos en el sitio de la infección, donde pronto se convierten en el fagocito dominante.

Al entrar en los tejidos del hospedero, las primeras células inmunes que encuentran un patógeno son los macrófagos que residen en el tejido. Los macrófagos fagocitan a los microorganismos de forma inespecífica a través de sus receptores fagocíticos. Las proteínas del sistema del complemento mejoran este proceso uniéndose a los receptores expresados por los macrófagos. Uno de estos receptores es el receptor 1 del complemento (CR1). Las moléculas de CR1 interactúan con los fragmentos C3b que se han depositado en la superficie del patógeno, lo que facilita la ingestión y la destrucción del patógeno.

Además de envolver a los patógenos invasores, los macrófagos alertan a las células del hospedero de una infección. El TLR4 que reconoce microorganismos en los macrófagos conduce a la producción de citocinas proinflamatorias tales como IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α y CXCL8 (véase "Inflamación"). Estas citocinas reclutan células inmunitarias hacia el tejido infectado, de las cuales las más prominentes son los neutrófilos (Lavin *et al.*, 2015).

Los neutrófilos circulantes tienen una vida media de menos de 2 días. Los neutrófilos maduros se mantienen en la médula ósea hasta 5 días antes de ser liberados a la circulación, lo que garantiza una gran reserva que puede ser dirigida durante una infección. Cuando los neutrófilos detectan señales inflamatorias tales como citocinas, quimiocinas, eicosanoides, ROS u NO, migran al sitio de la infección, donde engullen y destruyen al patógeno invasor.

PAMP, PRR e inducción de interferones

Las células del sistema inmune innato —con predominio de células dendríticas y macrófagos— reconocen amplios patrones estructurales que se conservan dentro de las especies microbianas pero que están ausentes en los tejidos del hospedero. Estos patrones se llaman *patrones moleculares asociados a patógenos* (PAMP); los *receptores de reconocimiento de patrón* (PRR) reconocen a los PAMP. Hay tres clases amplias de PRR: PRR secretados, endocíticos y de señalización.

La activación de los PRR de señalización da como resultado la producción de citocinas que activan la respuesta inmune temprana. El grupo más estudiado de PRR de señalización son los 11 receptores de tipo Toll (TLR), cada uno de los cuales muestra especificidad para un PAMP distinto (p. ej., TLR4 reconoce al lipopolisacárido (LPS); el TLR3 se une al RNA bicatenario [dsRNA]; el TLR9 interactúa con el DNA extraño, etc.). Otro grupo receptor, los receptores tipo lectina de tipo C, reconocen estructuras únicas de carbohidratos en microorganismos invasores. Otros PRR de señalización son citosólicos, tales como los receptores tipo RIG-I (gen inducible por ácido retinoico) o RLR que se activan por moléculas de RNA citoplasmáticas de doble cadena y 5′-trifosforiladas, y el receptor de tipo NOD de dominio de oligomerización de unión a nucleótidos (NLR) que detecta endotoxinas citosólicas. La señalización a través de la mayoría de los PRR conduce a amplias respuestas de citocinas, mediadas por el factor nuclear kappa B (NF-κB) y que da como resultado la producción de citocinas proinflamatorias tales como interleucina (IL) 1, IL-6, IL-12 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α).

En respuesta al ataque de virus, bacterias, parásitos y células tumorales, los PRR de señalización por membrana y citosólicos (endosómicos), incluidos los TLR, funcionan a través de varias vías convergentes para estimular la producción de otra clase de citocinas, los interferones (IFN). Hay tres tipos de IFN: IFN tipo I (principalmente IFN-α e IFN-β, más otras formas menores como IFN-ε o IFN-ω); IFN tipo II (IFN-γ), e IFN tipo III (IFN-λ). Los IFN son glucoproteínas de alrededor de 145 aminoácidos, con masas moleculares de casi 19-24 kDa, dependiendo del grado de glicosilación. Las infecciones virales son los principales inductores de la transcripción de genes que codifican IFN de tipo I. Las rutas que conducen a la producción de IFN son complejas. El modelo contemporáneo ahora abarca el concepto de que los PRR desencadenan cascadas de señalización intracelulares que involucran moléculas adaptadoras asociadas a receptores (p. ej., TRIM, TIRAP, MyD88, etc.) y el montaje de un señalosoma que contiene varias cinasas (p. ej., TBK1, IKKε, TAK, ASK1, etc.). La activación de estas cinasas en respuesta al reconocimiento de patógenos conduce a la fosforilación y activación de los factores de transcripción citoplasmáticos latentes denominados factores reguladores de interferón (IRF). La activación de IRF3 e IRF7, a veces en combinación con otros factores de transcripción, activa la transcripción de los genes que codifican los IFN de tipo I.

Acciones de los IFN

Los IFN son únicos entre la superfamilia de citocinas ya que producen una variedad de efectos pleiotrópicos cuando se unen a su receptor específico. Los IFN transmiten funciones antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras a sus células blanco.

Los IFN son las citocinas más decisivas en la defensa contra microorganismos invasores, en particular los virus. El IFN-α, IFN-β y el recién descubierto IFN-λ, son elementos vitales en estos mecanismos de defensa. Los IFN tipo I promueven la producción de genes estimulados por interferón (ISG) en células infectadas y vecinas, cuyos productos inducen un programa intracelular antimicrobiano que limita la propagación de patógenos infecciosos. Los IFN tipo I también aumentan la presentación del antígeno, la co-estimulación y la producción de citocinas por las células inmunes innatas, lo que conduce al incremento de las respuestas inmunes adaptativas.

El IFN-γ, producido por el linfocito T cooperador (T_H) y las células asesinas naturales (NK), aumenta la actividad microbicida de los macrófagos induciendo la producción de óxido nítrico sintetasa inducible en mamíferos (iNOS, también llamado NOS2), de ese modo amplía su producción de óxido nítrico (NO) y su capacidad para eliminar patógenos intracelulares. Además, las células T $CD8^+$ utilizan IFN-γ para destruir directamente las células y los tumores infectados. De hecho, el IFN-γ contribuye de manera significativa al sistema inmune adaptativo, donde también influye en los procesos de desarrollo como el cambio de isotipo de las inmunoglobulinas (Ig) en células B y la diferenciación de linfocitos T_H en T_H1.

Señalización celular en respuesta a IFN

La señalización del interferón es un mecanismo complejo que suscita el programa antimicrobiano apropiado en las células blanco. Los IFN se unen a distintos receptores heteroméricos de membrana. La unión de los IFN de tipo I a sus receptores de superficie celular específicos conduce a la fosforilación cruzada de tirosina, el reclutamiento y la activación de la ruta de STAT (transductor de señal/cinasa de Janus y activador de la transcripción). Varios miembros de los factores de transcripción de la familia de STAT e IRF9 forman en conjunto el complejo de proteína de unión a DNA ISGF3, que se requiere para la expresión de ISG a través de la activación del elemento de respuesta estimulado por interferón (ISRE) en sus promotores. La inducción transcripcional de estos genes inmediatos de respuesta temprana facilita el establecimiento de un estado antiviral, impide la proliferación en células normales y tumorales e influye en la respuesta inmune adaptativa (p. ej., a través de la modulación de la producción de IL-2 y la expresión de la cadena α [CD25] del complejo IL-2R, véase figura 35-2).

Numerosos genes contienen un ISRE. Sus productos génicos son componentes de la defensa antiviral: 2′-5 ′poli-A-sintetasa, la proteína cinasa dsRNA activada (PKR), proteínas de la superficie celular como ICAM y el complejo principal de histocompatibilidad (MHC) clases I y II, quimiocinas (p. ej., ISG15 y la IP10) y una miríada de genes de función desconocida. Recientemente, se han agregado numerosos micro-RNA al repertorio de genes de respuesta inducida por IFN que contribuyen al control de patógenos.

Además, los neutrófilos pueden liberar redes de DNA al espacio extracelular las cuales atrapan bacterias patógenas(Von Kockritz-Blickwede y Nizet, 2009). Los neutrófilos mueren después de 2 h de haber penetrado en los tejidos infectados, formando el pus característico que se desarrolla en los sitios de infección (Kruger *et al.*, 2015).

Patógenos intracelulares

Las células NK proporcionan una defensa temprana contra los patógenos intracelulares. Al igual que los neutrófilos, estos leucocitos circulantes migran de la sangre al sitio de infección en respuesta a señales inflamatorias. Una vez en el sitio de la infección, las células NK atacan y eliminan a las células infectadas.

Las células NK expresan receptores que dan ambas señales tanto inhibitorias como de activación. Los ligandos para los receptores que activan las células NK son de manera típica, proteínas de superficie celular cuya expresión se altera durante una infección o un traumatismo. Las células sanas están protegidas del ataque de las células NK porque las señales generadas por los receptores inhibidores de las células NK dominan las generadas por los receptores activadores. Por el contrario, la interacción entre las células NK y las células infectadas o dañadas cambia el equilibrio de las señales inhibidoras por las de activación para favorecer un ataque. Este sistema permite a las células NK discriminar entre las células sanas que deberían protegerse y las células infectadas que deberían destruirse.

Las células NK son estimuladas por citocinas, que incluyen IFN de tipo I, IL-12 y TNF-α. Los IFN-α e IFN-β potencian la citotoxicidad de las células NK y provocan la proliferación de células NK, mientras que IL-12 potencia la producción de citocinas. La citocina clave producida por las células NK es el IFN-γ, también llamada IFN tipo II. Una función de la IFN-γ es activar a los macrófagos. Los macrófagos activados con esta citocina incrmentan su actividad microbicida. Un mecanismo de su actividad microbicida es la inducción de iNOS y la producción de cantidades ingentes de NO (Bjorkstrom *et al.*, 2016).

Inmunidad adaptativa

La inmunidad adaptativa se refiere a la rama de la respuesta inmune que cambia (se adapta) con cada nueva infección. Las células responsables de la inmunidad adaptativa son células B y células T. Los mecanismos efectores utilizados por las células B y T son similares a los utilizados por las células inmunes innatas; sin embargo, la distinción importante entre inmunidad innata y adaptativa radica en su modo de reconocer a los patógenos

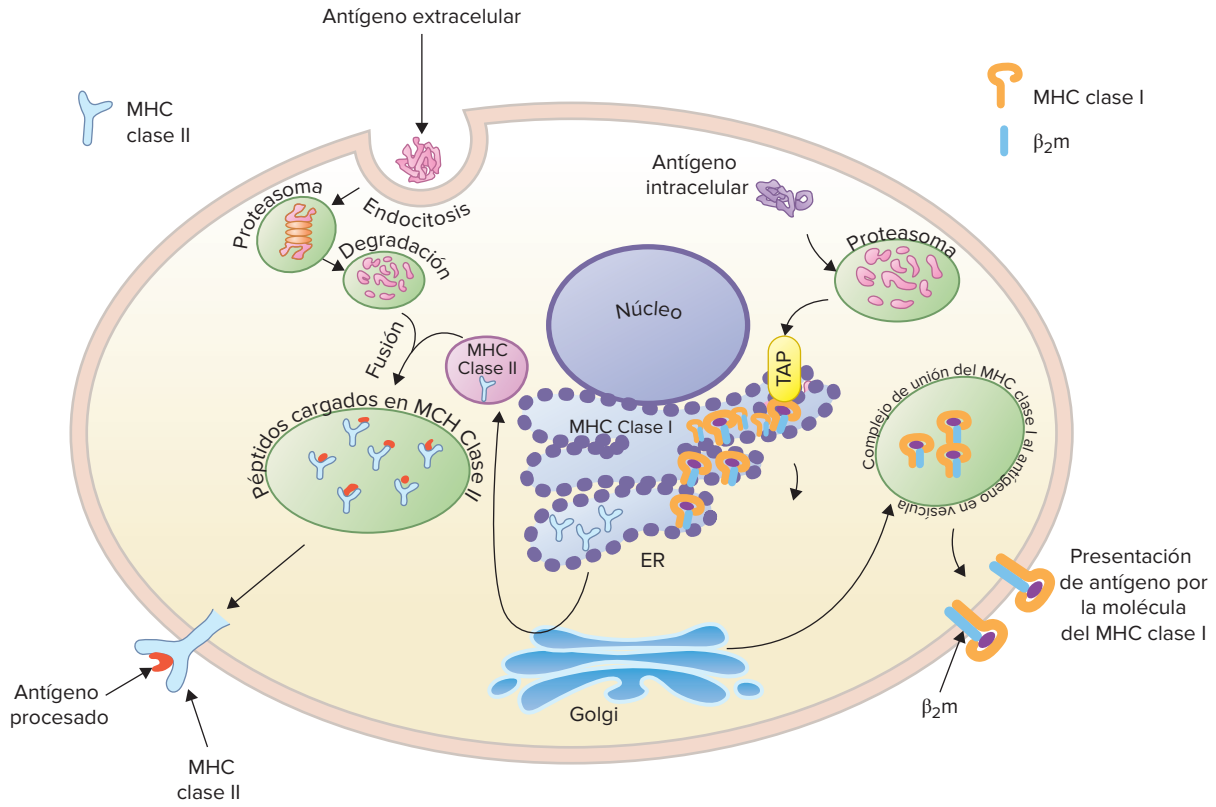


Figura 34-2 ***Procesamiento y presentación de antígenos a través de las vías MHC clase I y II.*** Los péptidos endógenos provenientes de diversas fuentes son procesados por proteasomas en el citosol; los péptidos resultantes se transportan a través del complejo TAP al ER, donde se encuentran con heterodímeros del MHC clase I-β_2M (β_2-microglobulina). Después de la carga del péptido en el complejo MHC de clase I, los complejos péptido-MHC clase I finales migran a través del aparato de Golgi y se envían a la superficie de la célula para ser reconocidos por las células T $CD8^+$. Los antígenos exógenos son endocitados y procesados por un lisosoma/proteasoma. El complejo MHC clase II se ensambla en el ER, migra a través del aparato de Golgi y posteriormente se fusiona con una vesícula que contiene fragmentos de antígeno procesados. Estos productos de escisión de péptidos se cargan en la ranura de unión a péptidos del MHC clase II, y los complejos de péptido-MHC de clase II se transportan a la superficie de la célula y se presentan a las células T $CD4^+$.

genos. Mientras que los PRR de la respuesta inmune innata reconocen varios patrones microbianos, las células B y las células T expresan receptores que reconocen estructuras moleculares altamente específicas. Después de la exposición a patógenos, las células B y T, con receptores que reconocen al patógeno invasor, proliferan y se diferencian en linfocitos efectores. Poco después de la eliminación del patógeno, una gran cantidad de células efectoras B y T mueren, pero una pequeña población de células de memoria sobrevive. Esas células tienen la capacidad de montar una respuesta rápida y específica en la reexposición al mismo patógeno. Esta respuesta de memoria, exclusiva de la inmunidad adaptativa, es la base de la vacunación (véase capítulo 36).

Inicio de la respuesta inmune adaptativa

Las superficies de la piel y las mucosas evitan que la mayoría de los patógenos entren en los tejidos del hospedero y causen infecciones. En general, las respuestas inmunitarias innatas eliminan los microorganismos que rompen estas barreras en pocos días. Sin embargo, algunos patógenos establecen una infección que no puede controlarse por completo con la respuesta inmune innata. En estos casos, la eliminación de patógenos requiere la respuesta inmune adaptativa.

Las células dendríticas proporcionan un vínculo esencial entre la inmunidad innata y la adaptativa. Las DC fagocitan a los patógenos en el sitio de la infección y viajan a los órganos linfoides. Una vez allí, activan a las células T presentándoles fragmentos del patógeno fagocitado cargado en las moléculas del MHC presente en la superficie de la DC (véase la sección sobre procesamiento y presentación de antígenos).

Reconocimiento de patógenos

El sistema inmune innato detecta patógenos mediante un repertorio fijo de receptores solubles y de superficie celular que reconocen varias estructuras compartidas por diferentes patógenos. Los genes que codifican estos receptores de patógenos se heredan de una generación a la siguiente en forma estable.

El sistema inmune adaptativo utiliza una estrategia más centrada para el reconocimiento de patógenos. Las células B y T reconocen los patógenos mediante el uso de receptores de superficie celular de un solo tipo molecular: BCR y TCR. A diferencia de los genes heredados de forma estable que codifican los receptores de patógenos innatos inmunes, los genes que codifican BCR y TCR se reorganizan durante el curso del desarrollo de los linfocitos. Esta reorganización génica permite el desarrollo de millones de receptores de patógenos con sitios de unión únicos, cada uno expresado por un pequeña subpoblación de linfocitos. En la exposición a los patógenos, sólo aquellos linfocitos con receptores que reconocen componentes específicos del patógeno invasor (referidos como *antígeno afín* del receptor) se seleccionan para proliferar y diferenciarse en células efectoras.

Receptores de patógenos: BCR y TCR

Los BCR y TCR son moléculas estructuralmente relacionadas. El BCR, también llamado inmunoglobulina, se compone de dos cadenas pesadas idénticas y dos cadenas ligeras idénticas. Cada cadena polipeptídica expresa una región variable amino-terminal, que contiene el sitio de unión al antígeno, y una región constante carboxi-terminal. Las inmunoglobulinas se anclan en la membrana de las células B por dos regiones transmembrana al final de cada cadena pesada. Las inmunoglobulinas se unen en un inicio a la superficie, pero se vuelven solubles cuando una célula B se diferencia en una célula plasmática. Las formas solubles de inmunoglobulinas también se denominan anticuerpos.

El TCR está compuesto de una cadena α (TCRα) y una cadena β (TCRβ), ambos anclados en la membrana de la célula T por una región transmembranal. Las cadenas α y β consisten en una región variable que contiene el sitio de unión al antígeno y una región constante. A diferencia de las inmunoglobulinas, los TCR permanecen unidos a la membrana y no se secretan.

Tanto los BCR como los TCR se desarrollan a través de la reorganización genética. Este proceso de recombinación genética (que las células B

completan en la médula ósea y las células T en el timo) es una característica definitoria del sistema inmune adaptativo. El BCR humano y su derivado soluble, el anticuerpo, están compuestos de genes de tres *loci*, la *cadena pesada IG*, la *cadena ligera IG κ* y la *cadena liviana IG λ*, produciendo un repertorio de más de 10^{11} combinaciones posibles. En estrecha semejanza, el TCR comprende una cadena α y una cadena β (más común) o una cadena γ y una cadena δ. Dos de las enzimas clave involucradas son RAG1 y RAG2 [(RAG, *recombination-activating gene*) gen activador de la recombinación, las deficiencias en estas enzimas resultan en una ausencia completa de linfocitos maduros] y la desoxinucleotidil transferasa terminal, aunque se requiere la completa complejidad del mecanismo de reparación del DNA para lograr un reordenamiento productivo. De lo contrario, se eliminarán las células B o T defectuosas por muerte celular programada (Nemazee, 2006). Tales recombinaciones y los eventos de hipermutación somática subsecuentes son vitales para el funcionamiento óptimo del sistema inmune adaptativo. Éstas continúan inutilizables como objetivos farmacológicos.

Procesamiento y presentación de antígenos

Las inmunoglobulinas son capaces de reconocer antígenos en su forma nativa. Por el contrario, los TCR sólo reconocen los fragmentos procesados de antígeno presentados por moléculas especializadas codificadas por el MHC (figura 34-2). El MHC se identificó por primera vez como un complejo genético que determina la capacidad de un organismo para aceptar o rechazar tejidos trasplantados. Estudios posteriores destacaron la importancia de las moléculas de MHC para generar respuestas de células T_H y T_C.

Hay dos tipos de moléculas del MHC implicadas en la presentación del antígeno: MHC clase I y MHC clase II. Estas moléculas relacionadas en su estructura se expresan en diferentes tipos de células, pero realizan funciones paralelas en la preparación de las respuestas de las células T.

MHC clase I

Las moléculas de MHC de clase I consisten en una cadena de glucoproteína α transmembranal asociada de forma no covalente a una molécula de β_2m. Las moléculas de MHC de clase I se expresan en la superficie de casi todas las células nucleadas y presentan péptidos de antígenos endógenos a las células T_C CD8.

MHC clase II

Las moléculas MHC de clase II consisten en dos glucoproteínas transmembranales asociadas no covalentemente, una cadena α y una cadena β. Los elementos MHC de clase II se expresan sobre todo en la superficie de las APC profesionales (DC, macrófagos, células B) y presentan péptidos de antígenos exógenos a células T_H CD_4.

Procesamiento de antígenos para presentación por el MHC

A diferencia de las inmunoglobulinas, que reconocen una amplia gama de estructuras moleculares en su forma nativa, los TCR sólo pueden reconocer antígenos en forma de un péptido unido a una molécula del MHC. Para que un patógeno sea reconocido por una célula T, las proteínas derivadas de patógenos deben degradarse en péptidos, un evento denominado procesamiento de antígenos (figura 34-2). Los antígenos endógenos, los derivados de patógenos intracelulares, son producidos por la ruta citosólica para su presentación por moléculas del MHC de clase I. Las proteínas en el citosol se degradan en péptidos por el proteosoma. Los péptidos resultantes son luego transportados fuera del citosol y al ER por una proteína llamada *TAP*, que está incrustada en la membrana del ER. Una vez que las cadenas α MHC de clase I recién sintetizadas y las moléculas β_2m se transfieren a la membrana del ER, las cadenas α y las moléculas β_2m se asocian y se unen al péptido, formando un complejo péptido-MHC. Estos complejos péptido-MHC se dirigen a la membrana plasmática en vesículas cerradas por membrana del aparato de Golgi.

Los antígenos exógenos, los derivados de patógenos extracelulares, se procesan por la vía endocítica para su presentación por moléculas del MHC de clase II. En esta ruta, los patógenos extracelulares son internalizados por las células del hospedero mediante endocitosis o fagocitosis y son degradados por enzimas proteolíticas dentro de las vesículas endocíticas. Las cadenas α y β del MHC de clase II recién sintetizada, se translocan en la membrana del ER en donde se asocian con una tercera cadena llamada cadena invariante. La cadena invariante impide que las moléculas MHC de clase II se unan a los péptidos en el ER y entregan las moléculas del MHC de clase II a las vesículas endocíticas. Una vez en las vesículas endocíticas, las moléculas del MHC de clase II se unen al péptido y son llevadas a la superficie de la célula mediante vesículas salientes.

Todas las células T requieren presentación del péptido MHC por las APC profesionales para su activación (véase Respuestas inmunes primarias). Si un patógeno intracelular no infecta una APC profesional, las respuestas de células T_C CD8 pueden generarse a través de una tercera vía de presentación de antígeno llamada *presentación cruzada*. La presentación cruzada implica la captura de material extracelular por las APC profesionales y son llevadas a la vía de presentación del MHC clase I en lugar de la vía de presentación de MHC clase II a través de un mecanismo que no se comprende completamente (Blum *et al*., 2013).

Observe que la degradación de proteínas se produce de forma continua, incluso en ausencia de infección. En las células no infectadas, las moléculas del MHC cargan péptidos propios, derivados de la rotación normal de proteínas celulares, a la superficie celular. Si bien estos complejos de péptido-MHC normalmente no provocan una respuesta inmune, el reconocimiento de estos péptidos propios por las células T autorreactivas puede dar como resultado el desarrollo de una *autoinmunidad* (véase "Autoinmunidad: una ruptura de la tolerancia").

Desarrollo de linfocitos y tolerancia inmunológica

Los PRR de la inmunidad innata son receptores fijos que reconocen amplias estructuras microbianas o estructuras asociadas con células dañadas del hospedero. Estos receptores raras veces, si acaso, reconocen antígenos propios expresados por células sanas. En contraste, debido a que los BCR y los TCR se desarrollan a partir de la reorganización genética, pueden surgir receptores que reconocen antígenos propios expresados por células sanas del hospedero. El objetivo del desarrollo de los linfocitos es producir células con receptores funcionales para el reconocimiento de patógenos, pero eliminando células cuyos receptores reconozcan a los antígenos propios. A continuación, describimos los procesos de desarrollo de células B y células T y destacamos los mecanismos que mantienen la tolerancia inmunológica.

Desarrollo de células B

El desarrollo de las células B tiene lugar en la médula ósea y es llevado a cabo por la interacción con las células del estroma de la médula ósea y el entorno local de las citocinas. El desarrollo de las células B se puede dividir ampliamente en etapas de células pro-B, pre-B, B inmaduras y B maduras. El reordenamiento del gen del BCR comienza en la etapa pro-B temprana y continúa a lo largo de la etapa pre-B. En la etapa de células B inmaduras, las células B expresan en su superficie inmunoglobulinas IgM completamente reordenadas. En esta etapa, las células B inmaduras abandonan la médula ósea y completan su maduración en la periferia. Las células B maduras expresan tanto inmunoglobulinas IgM como IgD en sus superficies celulares (LeBien y Tedder, 2008).

Debido a que la activación de las células B depende de la ayuda de las células T_H CD4, la selección negativa de las células T, cuyos receptores reconocen antígenos propios también aseguran que las células B, cuyos receptores se unen al mismo antígeno propio, no se activen. En consecuencia, las células B no se someten a un proceso de selección tan riguroso como las células T. Sin embargo, las células B cuyos receptores reconocen componentes de la médula ósea se seleccionan negativamente y mueren por apoptosis.

Desarrollo de células T

A diferencia de las células B, que se desarrollan en la médula ósea, los precursores de las células T completan su desarrollo en el timo. Los precursores de células T ingresan en el timo como células CD4-CD8-DN (doble negativas), que aún no se han comprometido con el linaje de células T.

Las células T DN se pueden dividir en cuatro subconjuntos— DN1 a DN4— con base a la expresión de ciertas moléculas de superficie celular. El reordenamiento genético de la cadena TCRB comienza durante la etapa DN2 y continúa a través de la etapa DN3. Después de que se completa el reordenamiento de la cadena β, ésta se combina, recién sintetizada, con una proteína conocida como cadena pre-Tα, formando el pre-TCR. Las células DN3 progresan luego a la etapa DN4 y expresan a los correceptores CD4 y CD8. Estas células ahora se denominan células $CD4^+CD8^+$ DP (doble positivas). Las células T DP proliferan muy rápido, generando clones de células que expresan la misma cadena β. Después de este periodo de rápida proliferación, las células T comienzan a reordenar sus genes de cadena α. Debido a que las células dentro de cada clon pueden reordenar una cadena α diferente, éstas generan una población más diversa a la generada si la célula original hubiera reorganizado tanto la cadena β como la cadena α antes de la proliferación. Una vez que una célula T DP expresa un TCR totalmente reorganizado, se somete a los procesos de selección positiva y negativa.

Las células T migran a la corteza tímica para someterse a una selección positiva. El propósito de la selección positiva es seleccionar células T cuyos TCR puedan interactuar con las moléculas del MHC de un individuo. En la corteza, las células T interactúan con las células epiteliales tímicas corticales que expresan moléculas del MHC de clase I y MHC de clase II. Las células T con TCR que no reconocen las propias moléculas del MHC

mueren por apoptosis. Las células T con TCR que se unen con éxito a moléculas propias del MHC llevan a cabo una señalización para sobrevivir y proceder a la médula tímica. Como resultado de la selección positiva, los timocitos DP maduran en células T positivas que expresan sólo un correceptor (CD4 o CD8). Las células T que interactúan con éxito con moléculas del MHC de clase I se desarrollan en células T CD8, mientras que las células T que interaccionan con moléculas MHC de clase II se convierten en células T CD4.

Después de la selección positiva, las células T migran a la médula tímica para someterse a la selección negativa. El propósito de la selección negativa es eliminar células T cuyos TCR reconozcan antígenos propios. Esto se logra mediante las células epiteliales tímicas medulares, que expresan péptidos propios de forma promiscua en sus moléculas del MHC. Si las células T interactúan con los péptidos propios con alta afinidad, se eliminan por apoptosis (Shah y Zuniga-Pflucker, 2014).

Los procesos de selección positivos y negativos responsables de generar células T tolerantes a lo propio y restringidas a la molécula del MHC son rigurosos. Se estima que más del 98% de los timocitos mueren por apoptosis dentro del timo, y la mayoría falla en la etapa de selección positiva. Las células T que logran completar con éxito tanto la selección positiva como la negativa abandonan el timo y se dirigen a residir en las estructuras linfoides secundarias.

Respuestas inmunes primarias

Los procesos de desarrollo de linfocitos y reordenamiento génico generan millones de linfocitos únicos que expresan receptores de una sola especificidad para patógenos. Durante una infección, sólo una pequeña porción de estas células B y T expresan receptores que pueden reconocer al patógeno invasor. Para aumentar su número, cada linfocito que reconoce al patógeno invasor se activa y prolifera, dando lugar a clonas que expresan inmunoglobulinas o TCR idénticos. Estos procesos, denominados *selección clonal* y *expansión clonal*, son características esenciales de la activación y diferenciación de los linfocitos, y facilitan los mecanismos efectores que las células B y T usan para combatir la infección.

Activación de células B y producción de anticuerpos

En la mayoría de las respuestas inmunes primarias, la activación de las células B y la subsecuente producción de anticuerpos dependen de la ayuda de las células T_H CD4. Cuando circulan las células B a los tejidos linfoides secundarios, primero entran en la zona de células T. Si una célula B encuentra su antígeno específico, la unión cruzada del BCR y el correceptor inducen una cascada de señalización transduccional la cual media cambios en la expresión de moléculas de adhesión y receptores de quimiocinas en la superficie celular, evitando que las células B salgan de la zona de células T.

Después de que las inmunoglobulinas se unen a su antígeno afín, internalizan el antígeno mediante endocitosis mediada por el receptor y procesan al antígeno para que sea reconocido por los linfocitos T mediante moléculas del MHC de clase II. Si una célula T_H CD4 reconoce su antígeno, las células B y T forman un par conjugado. Esta interacción afín facilita la liberación de citocinas derivadas de células T a las células B. La más importante de estas citocinas es IL-4, que es esencial para la proliferación de células B y la diferenciación en células plasmáticas secretoras de anticuerpos.

Los primeros anticuerpos producidos por las células plasmáticas son por lo general, de baja afinidad. Ellos ayudan a mantener la infección bajo control hasta que se genera una respuesta de anticuerpos más fuerte. La calidad de los anticuerpos mejora a lo largo de la infección debido a dos procesos: la hipermutación somática y el cambio de isotipo. La hipermutación somática introduce sustituciones de nucleótidos al azar a través de las regiones variables de la inmunoglobulina. Estos cambios pueden dar como resultado moléculas de inmunoglobulina con mayor afinidad por el patógeno. Las células B que producen estas moléculas de inmunoglobulina mejoradas compiten por la unión al patógeno invasor y son seleccionadas preferentemente para convertirse en células plasmáticas. A medida que avanza la infección, se producen anticuerpos de mayor afinidad, un proceso denominado *maduración de afinidad* (Di Noia y Neuberger, 2007).

Cambio de isotipo. Las inmunoglobulinas se pueden dividir en cinco clases (isotipos) llamadas IgA, IgD, IgE, IgG e IgM. Estos isotipos difieren en sus regiones constantes de la cadena pesada y tienen funciones efectoras especializadas. El IgM es el primer anticuerpo en ser secretado después de la activación de las células B y marca a los agentes patógenos para la destrucción por el sistema del complemento por los fagocitos. A medida que avanza la infección, los anticuerpos con funciones efectoras adicionales se generan mediante el cambio de isotipo. El cambio de isotipo es un proceso mediante el cual las células B proliferantes reorganizan su DNA para cambiar sus regiones constantes de inmunoglobulina. Este proceso está fuertemente influenciado por las citocinas secretadas por las células T que cooperaron con las células B (Xu *et al.*, 2012).

Papel de los anticuerpos en la eliminación de patógenos. Los anticuerpos pueden ayudar en la eliminación de patógenos de varias maneras. Pueden unirse a un patógeno (o toxina) y evitar que éste interactúe con las células del hospedero. Estos anticuerpos se llaman anticuerpos neutralizantes. Los anticuerpos también pueden funcionar como opsoninas: el recubrimiento de patógenos con anticuerpos puede facilitar su ingestión por las células fagocíticas, que a menudo expresan receptores para las regiones constantes de los anticuerpos. Además, el depósito de anticuerpos puede activar el sistema del complemento, lo que conlleva a la lisis directa de los patógenos.

Activación de células T

Las células T vírgenes se encuentran por primera vez con el antígeno presentado por las DC en los tejidos linfoides secundarios. Para que las células T se activen por completo, necesitan recibir dos señales (figura 34-3):

- Una señal primaria generada a través de la unión del TCR con la molécula del MHC.
- Una señal co-estimuladora generada a través de la unión de una proteína de superficie de células T llamada CD28.

Ambas señales deben ser llevadas a cabo por ligandos en la misma APC.

La señal primaria se genera cuando el TCR se acopla a un complejo péptido-MHC. El TCR se asocia con una molécula accesoria llamada CD3, que forma el complejo TCR-CD3. El CD3 no influye en la interacción del TCR con su antígeno, pero participa en la transducción de la señal que se produce después de reconocer al antígeno. Los correceptores de células T CD4 y CD8 se unen a las regiones conservadas de las moléculas del MHC, fortaleciendo y estabilizando la interacción entre el TCR y el complejo péptido-MHC. La CD4 y CD8 también participan en la transducción de señales.

La señal coestimuladora se genera cuando CD28 se une a sus ligandos, llamados B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86). Estas moléculas coestimuladoras B7 sólo se expresan en las APC profesionales activadas, destacando su importancia en la activación de las células T.

La unión del complejo del TCR activa las cascadas de transducción de señales que inducen la expresión de varios genes, incluidos NFAT, AP-1 y NF-κB. Uno de los objetivos posteriores más importantes de estos genes es IL-2, una citocina que es esencial para la proliferación y supervivencia de las células T. El receptor de la IL-2, CD25, se expresa en células T activadas. Cuando las células T se activan, comienzan a expresar una proteína de superficie celular llamada CTLA-4. Esta proteína se asemeja a CD28 y se une a las moléculas coestimuladoras B7 con mayor afinidad que CD28. Mientras que la unión CD28 promueve la activación de las células T, la unión de CTLA-4 disminuye la activación de las células T. Esta molécula inhibidora sirve para mantener las respuestas de las células T bajo control (Brownlie y Zamoyska, 2013). Además de CTLA-4, las células T aumentan la expresión de otros correceptores inhibidores tales como PD1 y PSGL-1 que ayudan a regular la respuesta de células T resultante (Attanasio *et al.*, 2016; Tinoco *et al.*, 2016).

Anergia de células T. Para que una célula T naive se active por completo, debe recibir una señal a través del TCR y el CD28. Si una célula T activa un complejo péptido-MHC en ausencia de una señal coestimuladora suficiente, entra en un estado de falta de respuesta denominado anergia clonal. La anergia se define como la incapacidad de las células T para proliferar después de ocupar un complejo péptido-MHC debido a la falta de producción y señalización de IL-2 así como de señales coestimuladoras (véase figura 35-2).

Diferenciación y funciones efectoras de las células TH CD_4. Después de la activación, las células T_H CD4 naive pueden diferenciarse en subpoblaciones de células T_H especializadas. Estas subpoblaciones de células T_H producen patrones únicos de producción de citocinas y realizan distintas funciones efectoras. Los primeros estudios sobre la diferenciación de células T_H generaron un modelo bifásico en el cual las células T_H activadas se diferencian en células T_H1, que defienden principalmente contra patógenos intracelulares, o células T_H2, que ayudan a la eliminación de patógenos extracelulares. Los modelos más recientes de diferenciación de células T_H se han ampliado para incluir a las células T_H9, T_H17, T_H22, T_{FH} y T_{Reg} (DuPage y Bluestone, 2016).

Como su nombre lo indica, las células T_H CD4 ayudan a activar otras células inmunes. Las células T_H1 secretan IFN-γ y TNF-α, que activan a los macrófagos para matar los patógenos localizados dentro de sus fagosomas. Estas citocinas también activan a las células T_C CD8 para eliminar

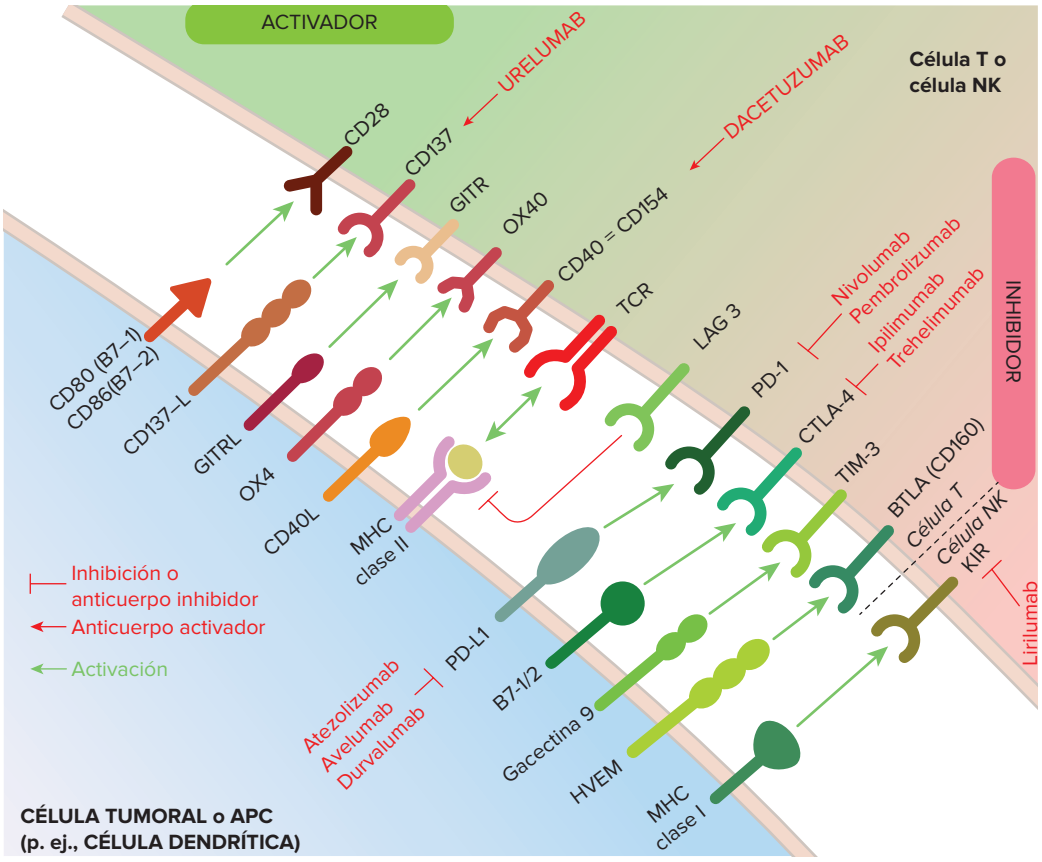


Figura 34-3 ***Señalización del receptor de células T.*** La señalización del TCR en células $CD4^+$ después del acoplamiento con un complejo péptido-MHC clase II se potencia activando a los correceptores (área sombreada verde) o es atenuada por correceptores inhibidores (área sombreada roja) después de que éstos se unen a sus respectivos ligandos en las APC o células tumorales. Numerosos anticuerpos monoclonales de activación (→) o de bloqueo (⟞) interfieren con esta fina regulación de la señalización del TCR, permitiendo así, la modulación farmacológica de la respuesta inmune resultante.

a las células infectadas en el hospedero. Las células T_H2, que producen IL-4 e IL-5, defienden contra los patógenos extracelulares potenciando la inmunidad humoral. La IL-4 activa las células B para que se diferencien en células plasmáticas secretoras de anticuerpos. Las citocinas derivadas de T_H2 también inducen el cambio de isotipo a IgA e IgE. Otra subpoblación de células T_H CD4, la célula T_{Reg}, es responsable de mantener la tolerancia periférica. A través de varios mecanismos, estas células suprimen la proliferación de células T efectoras, manteniendo la respuesta de células T bajo control.

Funciones efectoras de células T_C CD8. El papel principal de las células T_C CD8 es inducir la citólisis de células infectadas del hospedero que expresan complejos de péptido-MHC clase I. Las células T_C CD8 activadas eliminan a sus células blanco mediante dos vías distintas: la vía de la exocitosis de sus gránulos y la vía de Fas-FasL. La vía de la exocitosis de sus gránulos implica la liberación de perforina y enzimas granulares (granzimas A y B). Las moléculas de perforina forman poros en la membrana celular de la célula diana, permitiendo que las moléculas de la granzima entren en la célula. La regulación previa de FasL (CD95L) en las células T_C activadas provoca la agregación de Fas (CD95) en las células blanco. Ambas vías activan la cascada de las caspasas en la célula blanco, dando como resultado la muerte celular programada.

Además de su actividad citolítica, las células T_C CD8 activadas liberan citocinas proinflamatorias, las cuales incluyen el IFN-γ y el TNF-α. Por otra parte, estas citocinas ayudan a la eliminación de patógenos potenciando la actividad de los macrófagos y los neutrófilos (Harty *et al*., 2000).

Extravasación de leucocitos: diapédesis

Los leucocitos cumplen la mayoría de sus funciones inmunológicas fuera del torrente sanguíneo en los tejidos circundantes. En consecuencia, un paso crucial en este proceso, es atravesar la barrera de la capa de células endoteliales de la sangre. La extravasación (diapédesis) se refiere al movimiento de los leucocitos desde la sangre hacia el sitio de la infección o al daño físico del tejido (figura 34-4). En el caso de los monocitos sanguíneos, la extravasación también se produce en ausencia de eventos fisiopatológicos y facilita su diferenciación en macrófagos tisulares. A nivel molecular, la diapédesis se puede analizar en cuatro pasos mecánicos: *quimioatracción*, *adhesión que incluya el rodamiento*, *adhesión firme* y *transmigración* (Vestweber, 2015).

Aunque en un inicio se creía que desempeñaba su papel más importante en la inmunidad innata, la diapédesis ha atraído más atención en los últimos años como un objetivo farmacológico en el tratamiento de enfermedades autoinmunes crónicas (inflamatorias) como la *esclerosis múltiple* o la *enfermedad de Crohn* (véase "Autoinmunidad"). La molécula de adhesión a la superficie de la célula leucocitaria $\alpha_4\beta_1$ integrina (VLA-4) que facilita la extravasación de las células T $CD4^+$ interactúa con VCAM-1 en las células endoteliales vasculares. El natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra la integrina α_4 cuya interferencia con la interacción de la integrina $\alpha_4\beta_1$-VCAM-1 conduce a un bloqueo de la diapédesis de células T autorreactivas en el cerebro y así previene el ataque de la mielina que forma el blindaje del nervio. De forma similar, la prevención mediada por natalizumab de la integrina $\alpha_4\beta_7$ que se une a la molécula de adhesión MADCAM-1 encontrada en células endoteliales de vénulas es responsable de la eficacia del fármaco contra la enfermedad de Crohn. Otro anticuerpo monoclonal recientemente aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa es el vedolizumab, que produce menos efectos secundarios debido a su especificidad de unión restringida a $\alpha_4\beta_7$. La prevención del ingreso de células efectoras a los sitios inflamatorios a través del uso de anticuerpos neutralizantes ha demostrado un alto potencial terapéutico en múltiples etapas de la enfermedad.

Memoria inmunológica

Los números de células B y T disminuyen después de la eliminación del patógeno, dejando atrás una pequeña población de células de memoria. Estas células de memoria tienen la capacidad de montar una respuesta inmune secundaria mejorada en la reexposición al mismo patógeno.

Debido a su expresión de ciertas moléculas de la superficie celular, las células T de memoria son más sensibles a la activación mediada por TCR por los complejos péptido-MHC que las células T naive. Además, las células T de memoria tienen requerimientos menos estrictos para las seña-

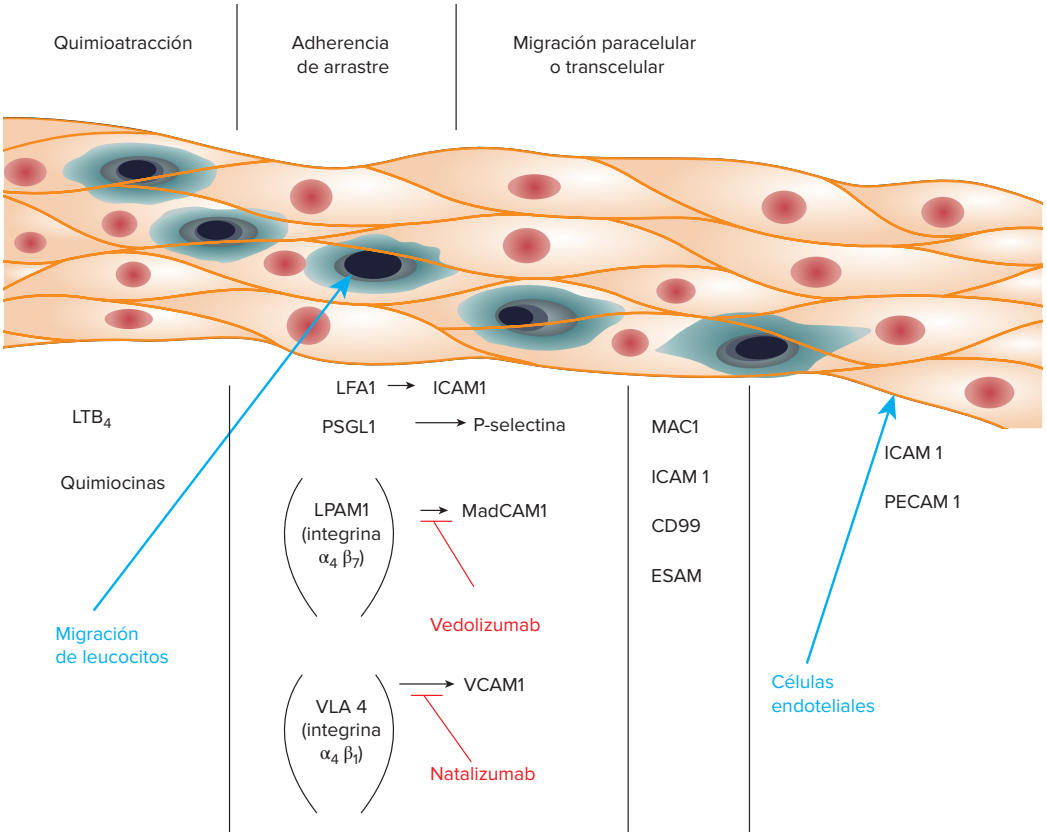


Figura 34-4 ***Diapédesis de leucocitos.*** Los leucocitos son reclutados en el sitio de la lesión o la infección por varios quimioatrayentes. La expresión de moléculas de adhesión complementarias específicas en las superficies tanto de las células endoteliales como de los leucocitos facilita la captura inicial y, posteriormente, la unión de "rodamiento" de los leucocitos. Después del acoplamiento de moléculas de adhesión adicionales, el leucocito entra en el espacio subendotelial, ya sea presionando entre células endoteliales (migración paracelular) o mediante movimiento a través de células endoteliales individuales (migración transcelular). CAM: molécula de adhesión celular; ESAM: CAM endotelial; VCAM-1: CAM vascular 1; MADCAM-1: adresina mucosal vascular CAM 1; ICAM: inter-CAM molécula de adhesión intercelular); PSGL-1: ligando de glucoproteína P-selectina 1; CD99: grupo de cúmulo de diferenciación 99; MAC-1: glucoproteína de macrófago-1.

les coestimuladoras, lo que les permite responder a los complejos péptido-MHC que se muestran en las células que carecen de las moléculas coestimuladoras B7 (Farber *et al.*, 2014). Las células B de memoria producen mejores anticuerpos que las células B naive porque expresan inmunoglobulinas que ya experimentaron hipermutación somática y cambio de isotipo durante el primer encuentro con el antígeno (Kurosaki *et al.*, 2015). Combinadas, estas propiedades permiten una respuesta inmune secundaria más rápida y fuerte, características que forman la base de la vacunación y las posteriores inoculaciones de "estimulación" o "refuerzo" (véase capítulo 36).

Resumen: inmunidad innata y adaptativa en enfermedades infecciosas

Como se describió, los sistemas inmune innato y adaptativo trabajan juntos para mantener al hospedero saludable. La respuesta inmune innata es la primera línea de defensa del cuerpo y elimina la mayoría de los patógenos por sí misma. En el caso de que el sistema inmune innato no sea suficiente para eliminar el patógeno, mantiene la infección bajo control hasta que el sistema inmune adaptativo pueda generar una respuesta. Los patógenos se eliminarán (infecciones agudas), o pueden evadir la respuesta inmune y persistir (infecciones crónicas). Las infecciones crónicas como VIH/sida y las hepatitis B y C conducen a la supresión del sistema inmune que da como resultado la susceptibilidad a infecciones secundarias o cánceres asociados con la infección.

Inflamación

¿Qué es la inflamación y para qué sirve?

La respuesta inflamatoria o inflamación es una respuesta fisiológica a una lesión e infección tisular, aunque debe quedar claro que la *inflamación* no es sinónimo de *infección*. Los romanos describieron las características de esta respuesta hace casi 2 000 años: dolor, calor, enrojecimiento (*rubor*) e hinchazón (*tumor*). A los pocos minutos de la lesión e infección del tejido, las proteínas plasmáticas median un aumento en el diámetro vascular (vasodilatación) y la permeabilidad vascular. La vasodilatación aumenta el flujo sanguíneo al área de la lesión, lo que provoca el calentamiento y el enrojecimiento del tejido. El aumento de la permeabilidad vascular permite la fuga de líquido desde los vasos sanguíneos al tejido dañado, lo que produce hinchazón (edema). A las pocas horas de estos cambios vasculares, los leucocitos llegan al sitio de la lesión. Se adhieren a las células endoteliales activadas en la región inflamada y pasan a través de las paredes capilares hacia el tejido (extravasación). Estos leucocitos fagocitan a los patógenos invasores y liberan mediadores solubles —citocinas, prostaglandinas, leucotrienos— que contribuyen aún más a la respuesta inflamatoria y al reclutamiento y activación de las células efectoras.

La inflamación puede ser aguda, como respuesta a una lesión tisular, o puede ser crónica, lo que conduce a la destrucción progresiva del tejido, como se observa en infecciones crónicas, autoinmunidades y ciertos cánceres. A continuación, discutiremos las dos formas de inflamación, incluyendo sus desencadenantes, los mediadores solubles y los tipos de células implicados, y la patología del tejido resultante.

Respuesta inflamatoria aguda

La respuesta inflamatoria aguda proporciona protección después de la lesión e infección del tejido al restringir el daño en el sitio localizado, reclutar células inmunitarias para eliminar el patógeno invasor e iniciar el proceso de reparación de la herida.

Tras el daño tisular, se activan varias proteínas del plasma, incluidas las de los sistemas de coagulación y quinina. La cascada enzimática del sistema de coagulación produce hebras de fibrina que se acumulan para formar coágulos, lo que limita la propagación de la infección a la sangre.

La cascada enzimática del sistema de quinina da como resultado la producción de bradicinina —un péptido que induce vasodilatación y una mejor permeabilidad vascular (véase capítulo 39). Además, los productos del complemento C3a y C5a se unen a los receptores en los mastocitos locales, lo que facilita su desgranulación. La liberación resultante de histamina, prostaglandinas y leucotrienos contribuye a los cambios vasculares induciendo la vasodilatación y potenciando la permeabilidad vascular. Las prostaglandinas y los leucotrienos también sirven como quimioatrayentes para los neutrófilos (véase capítulo 37).

A las pocas horas de estos cambios vasculares, los neutrófilos se unen a las células endoteliales de la región inflamada y se extravasan en el tejido (véase la sección anterior: "Diapédesis"). Estos fagocitan a los patógenos invasores y liberan mediadores inflamatorios solubles, incluidas las proteínas proinflamatorias de los macrófagos (MIP) 1α y 1β, que son quimiocinas que atraen a los macrófagos al sitio de la inflamación. Los macrófagos llegan al tejido dañado 5-6 h después del inicio de la respuesta inflamatoria. Los macrófagos activados secretan tres citocinas proinflamatorias principales: IL-1, IL-6 y TNF-α. Estas citocinas inducen el proceso de coagulación, aumentan la permeabilidad vascular y promueven la respuesta de fase aguda. La IL-1 y el TNF-α también provocan una mayor expresión de moléculas de adhesión en las células endoteliales, permitiendo que los leucocitos circulantes (neutrófilos, monocitos, granulocitos y linfocitos) interactúen con el endotelio y se extravasen en los tejidos inflamados. La inflamación aguda muestra un inicio rápido después de una lesión en el tejido y se resuelve con relativa rapidez. La patología tisular resultante es típicamente leve y localizada.

Inflamación crónica

La inflamación crónica es consecuencia de la exposición continua al antígeno invasor. Esto puede deberse a la persistencia de patógenos, enfermedades autoinmunes en las que los antígenos propios activan continuamente las células T y los cánceres. El sello distintivo de la inflamación crónica es la acumulación y activación de macrófagos y linfocitos, así como fibroblastos que reemplazan el tejido original, dañado o necrótico. Los factores solubles liberados por los macrófagos y los linfocitos juegan un papel importante en el desarrollo de la inflamación crónica. Mientras que durante la inflamación aguda los factores solubles no proteicos (p. ej., eicosanoides, bioaminas, etc.) dominan el panorama, la inflamación crónica es causada no sólo por citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento y enzimas secretadas/liberadas, sino también por ROS. Por ejemplo, las células T citotóxicas y las células Th1 liberan IFN-γ, que activan a los macrófagos y las DC. Éstos, a su vez, liberan una variedad de factores solubles, tales como IL-6 y TNF-α, que al final ocasionan daño tisular y muerte celular. La sustitución del tejido perdido de esta manera por los fibroblastos produce fibrosis —deposición excesiva de tejido fibroso que puede interferir con la función normal del tejido— debido a cantidades excesivas de factores de crecimiento (factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento transformante-β), citocinas fibrogénicas (IL-1 y TNF-α) y factores angiogénicos (factor de crecimiento de fibroblastos, factor de crecimiento del endotelial vascular). La inflamación crónica también puede conducir a la formación de granulomas —una masa de células que consta de macrófagos activados rodeados de linfocitos activados.

Se han identificado muchos mediadores de la inflamación aguda y crónica, y existen innumerables fármacos antiinflamatorios disponibles. La clase más antigua, los NSAID, incluyen el ácido acetilsalicílico, que entró en el mercado hace más de un siglo, y los agentes más recientemente introducidos, acetaminofén (1956) e ibuprofeno (1969). Los NSAID se dirigen a la ciclooxigenasa (COX), la enzima limitante de la velocidad en la producción de prostaglandinas, pero puede conducir a un aumento en la producción de leucotrienos. Por el contrario, los glucocorticoides evitan la liberación de ácido araquidónico a partir de los fosfolípidos de la membrana plasmática y, por tanto, reducen la síntesis de ambas clases de eicosanoides. El último grupo de agentes antiinflamatorios, cuyo uso se limita a las afecciones inflamatorias crónicas, tiene como objetivo eliminar las citocinas proinflamatorias mediante el uso de anticuerpos monoclonales o receptores solubles (por lo general, un receptor truncado que sólo reconoce el dominio extracelular de unión al ligando). El infliximab, adalimumab, certolizumab y elgolilumab son anticuerpos monoclonales que se unen y neutralizan el TNF-α; el etanercept es una proteína de fusión del receptor TNF-α con el mismo objetivo.

Condiciones relacionadas con el sistema inmune

Existen condiciones patológicas en las cuales contribuye el sistema inmune como reacciones exageradas (alergia, autoinmunidad, rechazo de trasplantes) o respuestas insuficientes (deficiencias inmunes, cáncer).

Reacciones de hipersensibilidad

El sistema inmune induce una serie de mecanismos efectores para la eliminación de los patógenos del cuerpo. Estos mecanismos efectores típicamente generan una respuesta inflamatoria localizada que elimina de manera eficaz el patógeno, con un mínimo daño colateral al tejido circundante. Además de los patógenos, los humanos entran en contacto con numerosos antígenos extraños, como el polen de plantas y los alimentos. El contacto con estos antígenos ambientales no provoca una respuesta inmune en la mayoría de las personas. Sin embargo, en ciertas personas predispuestas, el sistema inmune puede desarrollar una respuesta a estos antígenos por lo general inocuos, lo que da como resultado un daño tisular que va desde una leve irritación hasta un choque anafiláctico potencialmente mortal. Estas respuestas inmunes se conocen como reacciones alérgicas o reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad se pueden dividir en cuatro categorías, tipo I a tipo IV, que se distinguen por los tipos celulares y las moléculas efectoras involucradas (Burmester *et al.*, 2003).

Hipersensibilidad tipo I: reacciones de hipersensibilidad inmediata

Las reacciones de hipersensibilidad tipo I requieren que un individuo primero produzca anticuerpos IgE en el encuentro inicial con un antígeno, también denominado alérgeno. Después de la eliminación del antígeno, las moléculas específicas restantes de IgE contra el antígeno se unirán a los mastocitos, basófilos y eosinófilos los cuales expresan receptores para la región constante de la IgE (FcεR1). Este proceso se conoce como sensibilización. En la exposición posterior al antígeno, la unión cruzada de las moléculas de IgE en las células sensibilizadas induce su desgranulación inmediata. La liberación de mediadores inflamatorios tales como la histamina, leucotrienos y prostaglandinas ocasionan vasodilatación, contracción del músculo liso bronquial y producción de moco similar a la observada durante las respuestas inflamatorias a la lesión e infección del tejido. Las reacciones de hipersensibilidad tipo I pueden ser locales o sistémicas. Las reacciones sistémicas contra antígenos del veneno de la abeja o el cacahuate pueden provocar anafilaxia, una afección potencialmente mortal.

El asma alérgica es un ejemplo de hipersensibilidad de tipo I. Al exponerse a ciertos alérgenos (por lo general inhalados), las personas con asma alérgica experimentan inflamación de las vías respiratorias, que se caracteriza por hinchazón de los tejidos y producción excesiva de moco. Este estrechamiento de las vías respiratorias dificulta la respiración (véase capítulo 40).

Hipersensibilidad tipo II: reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos

Las hipersensibilidades de tipo II son reacciones citotóxicas mediadas por anticuerpos; un claro ejemplo es la inmunización a antígenos eritrocitarios durante el embarazo. En una madre Rh negativa con un feto Rh positivo (Rh heredado del padre), la madre forma anticuerpos contra el antígeno Rh cuando las células sanguíneas fetales entran en contacto con el sistema inmune materno, por lo general durante el parto. Si se produce un embarazo posterior con un feto Rh positivo, los anticuerpos IgG maternos pueden atravesar la placenta y causar hemólisis de los eritrocitos Rh positivos. Se prescriben una monitorización estrecha y tratamientos sintomáticos adecuados (p. ej., intercambio de plasma, infusión intrauterina, inmunoglobulina Rh), ya que los síntomas fetales pueden oscilar entre una muerte fetal leve a potencial por una insuficiencia cardiaca.

Hipersensibilidad tipo III: reacciones mediadas por complejos inmunes

Las reacciones de hipersensibilidad de tipo III están mediadas por complejos anticuerpo-antígeno que se forman durante una respuesta inmune (figuras 34-3 y 34-5). Cuando no se eliminan de forma adecuada, estos complejos inmunes pueden establecerse en varios tejidos donde provocan la activación del complemento. Estos complejos inmunes son de particular preocupación en el riñón, donde pueden provocar glomerulonefritis e insuficiencia renal. Mientras que en el pasado las reacciones de hipersensibilidad tipo III caían en gran medida en el ámbito de las enfermedades autoinmunes (p. ej., lupus eritematoso sistémico), su tasa de incidencia se ha incrementado significativamente con la introducción de anticuerpos monoclonales no humanos o no humanizados como agentes farmacológicos (anticuerpos humanos antirratón). Los anticuerpos monoclonales quiméricos murino-humano o murinos son "confundidos" por el sistema inmune del paciente como antígenos extraños peligrosos en potencia. La respuesta inmune resultante no sólo "desactiva" el anticuerpo terapéutico, sino que también promueve la formación de anticuerpos(mu)-anti-

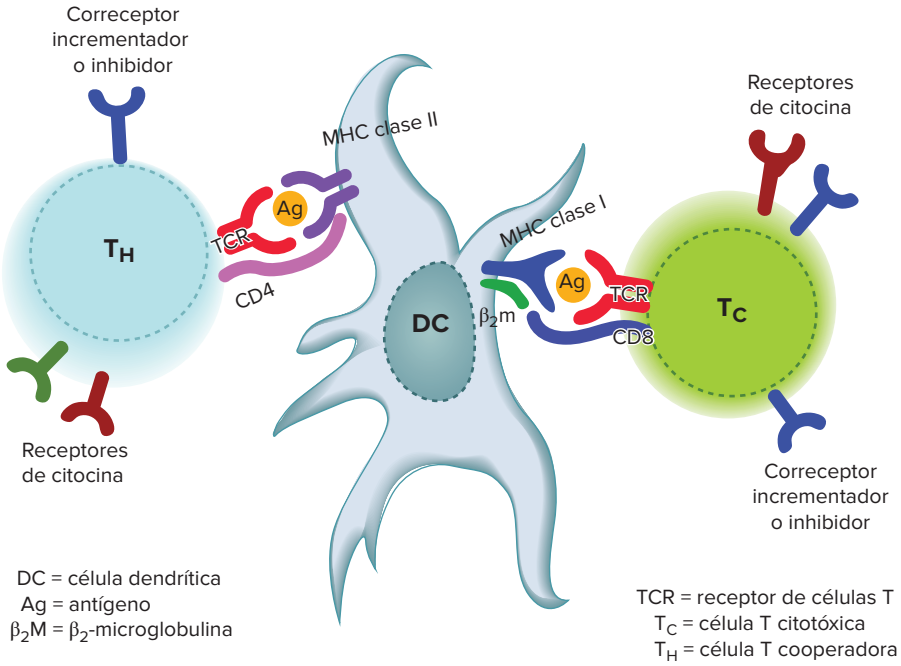


Figura 34-5 ***APC profesionales.*** Las APC, como las DC, muestran complejos MHC clase I y clase II cargados con péptidos en su superficie celular. Las células T $CD8^+$ o $CD4^+$, respectivamente, activan estos complejos MHC-antígeno, lo que conduce a la señalización a través del TCR. La unión simultánea de correceptores activadores o inhibidores, así como diversos receptores de citocinas, determinan la respuesta final de las células T.

cuerpos(hu) o anticuerpos(chim)-anticuerpos(hu) que desencadenan reacciones de hipersensibilidad tipo III.

Hipersensibilidad tipo IV: reacciones de hipersensibilidad tardía

A diferencia de las reacciones de hipersensibilidad de tipo I-III, que están mediadas por anticuerpos, las reacciones de tipo IV están mediadas por las células T. Sin embargo, todas estas reacciones de hipersensibilidad son respuestas de memoria. Los haptenos son moléculas demasiado pequeñas para funcionar como antígenos por sí mismas. Estas moléculas penetran en la epidermis y se unen a las proteínas acarreadoras en la piel. Los complejos haptenos-acarreadoras son detectados por las APC en la piel (células de Langerhans), que luego migran a los ganglios linfáticos y activan las respuestas de las células T. Cuando un individuo se reexpone al hapteno, las células T antígeno-específicas migran a la piel, causando inflamación local y edema. El níquel en la ropa y las joyas es un desencadenante común de las reacciones de hipersensibilidad de tipo IV.

Autoinmunidad, inmunodeficiencia y rechazo de trasplantes

Al igual que para una respuesta inmune regular y apropiada, la autoinmunidad se puede presentar en respuestas humorales (auto-anticuerpos) o celulares (células T). Como se describe en la sección sobre el desarrollo de los linfocitos, el proceso de tolerancia central limita el desarrollo de células B y T autorreactivas. Este proceso es imperfecto y existen mecanismos de tolerancia periférica para limitar la actividad de los linfocitos autorreactivos que logran escapar de la deleción tímica. La tolerancia periférica está principalmente mediada por dos mecanismos: la acción de las células T_{Reg} (véase la sección sobre las funciones efectoras de las células CD4 T_H) y la inducción de la anergia de las células T. Las células T naive requieren señales co-estimuladoras para activarse. En consecuencia, las células T autorreactivas no se activarán por lo general si interactúan con una molécula de MHC que expresa un autoantígeno porque la mayoría de los tejidos no expresan moléculas co-estimuladoras. La inducción de anergia hace que las células T no respondan, incluso en la exposición posterior al antígeno con co-estimulación suficiente.

Autoinmunidad: una brecha de la tolerancia

Existen varias teorías que tienen como objetivo explicar los orígenes de los trastornos autoinmunes:

- *Mimetismo molecular*. La hipótesis del "mimetismo molecular" explica que los antígenos específicos derivados de patógenos se parecen a los antígenos endógenos del hospedero. Si se produce una infección, el arsenal defensivo del sistema inmunitario (anticuerpos, CTL y células NK) no sólo ataca al antígeno derivado del patógeno, sino que también ataca al antígeno estructuralmente similar del hospedero, causando autoinmunidad en forma de "daño colateral".
- *Relación entre autoinmunidad y el sistema HLA*. Los individuos con tipos específicos de HLA tienen más probabilidades de desarrollar ciertas enfermedades autoinmunes (p. ej., diabetes tipo I, espondilitis anquilosante, enfermedad celiaca, lupus eritematoso sistémico). Una explicación razonable para esta observación podría encontrarse en el hecho de que ciertas moléculas del HLA son más "eficientes" que otras en la presentación de antígenos y, en consecuencia, podrían activar por error a las células T.
- *Alteración de la función tímica*. La selección de células T en el timo es crucial para la tolerancia central, y los IFN tipo I, que son altamente inducidos durante los eventos infecciosos, también regulan varios pasos en la selección de células T. Por tanto, las alteraciones inducidas por patógenos en los eventos tímicos podrían afectar de manera negativa la eliminación de las células T autorreactivas. Independientemente del mecanismo, la tolerancia central hasta ahora no se ha explotado para la intervención farmacológica.

Inmunodeficiencias

La *inmunodeficiencia primaria* abarca defectos genéticos o del desarrollo en el sistema inmune que dejan al individuo susceptible a las infecciones en diversos grados. Las formas graves (inmunodeficiencia combinada severa) por lo general se diagnostican en la infancia temprana y se asocian con una expectativa de vida significativamente reducida. En la actualidad, se reconocen nueve clases de inmunodeficiencia primaria, que suman más de 120 condiciones únicas. Desafortunadamente, las opciones de tratamiento actuales se limitan a la terapia de apoyo en forma de medicamentos antivirales, antifúngicos y antibacterianos.

La *inmunodeficiencia adquirida* se refiere a la pérdida de la función inmune debido a la exposición ambiental. Estas afecciones incluyen a pacientes que reciben terapia inmunosupresora para trastornos autoinmunes o para evitar rechazos de trasplantes. La inmunodeficiencia adquirida también se observa por lo común en pacientes que padecen neoplasias malignas hematopoyéticas, ya que las células tumorales superan en competencia a los leucocitos funcionales por espacio en la médula ósea o la

NOMENCLATURA ACTUAL DE LOS ANTICUERPOS MONOCLONALES

PREFIJO ÚNICO	TEJIDO BLANCO		ORGANISMO FUENTE		SUFIJO CONSERVADO
variable	*-o(s)-*	hueso	*-u-*	humano	-mab
	-vi(r)-	viral	*-o-*	ratón	
	-ba(c)-	bacteriano	*-a-*	Rata	
	-li(m)-	inmune	*-e-*	hámster	
	-le(s)-	lesiones infecciosas	*-i-*	primate	
	-ci(r)-	cardiovascular	*-xi-*	quimérico	
	-mu(l)-	musculoesquelético	*-zu-*	humanizado	
	-ki(n)-	cardiovascular	*-axo-*	rata/murino híbrido	
	-co(l)-	interleucina			
	-me(l)-	melanoma			
	-ma(r)-	tumor mamario			
	-go(t)-	tumor testicular			
	-go(v)-	tumor del ovario			
	-pr(o)-	tumor de próstata			
	-tu(m)-	tumor misceláneo			
	-neu(r)-	sistema nervioso			
	-tox(a)-	toxina como blanco			

Ejemplos:				
	Breva	ci	zu	mab
	Ri	tu	xi	mab
	Ala	ci	zu	mab
	Glemba	tum	u	mab

Figura 34-6 ***Nomenclatura actual de anticuerpos monoclonales terapéuticos.*** La nomenclatura actual incorpora información sobre la fuente de los anticuerpos, del mismo modo que el tejido blanco hacia el que se dirigen. Una nomenclatura más antigua, todavía usada por algunos investigadores, enfocó su origen en los anticuerpos (figura 34-7).

sangre. Sin embargo, probablemente el uso más común del término esté relacionado con la infección por el VIH, la causa subyacente del sida (véase capítulo 64).

Rechazo de trasplante

La "enfermedad hospedero contra injerto" o "enfermedad injerto contra hospedero" es consecuencia del rechazo inmunológico de un tejido trasplantado por el sistema inmune del receptor, o en los casos en que se trasplanta la médula ósea, el "nuevo" sistema inmune podría atacar al tejido del hospedero. La intensidad del rechazo se minimiza con una mayor compatibilidad entre el donante y el receptor; sin embargo, un régimen de medicamentos inmunosupresores de por vida es inevitable (véase capítulo 35).

En la terapia inmunosupresora clásica se emplean glucocorticoides (p. ej., la prednisona), inhibidores de la activación de células T (p. ej., la ciclosporina), inhibidores de la proliferación de células T (p. ej., ácido micofenólico) o inhibidores de mTOR (p. ej., el sirolimús) que inhiben la producción de IL-2, una citocina esencial para la activación y proliferación de las células T. El tratamiento del rechazo de trasplantes también se ha beneficiado de los avances en la terapia con anticuerpos monoclonales, y los anticuerpos dirigidos contra el receptor de IL-2 (p. ej., el daclizumab) o CD20 (p. ej., el rituximab) ahora están disponibles para prevenir el rechazo de trasplante (figura 35-2).

Inmunoterapia contra el cáncer

Como se describió previamente, las respuestas de las células T se modulan mediante un equilibrio entre las señales co-estimuladoras, ejemplificadas por la unión de CD28 y las señales contra-estimuladoras, tales como las proporcionadas por la unión de CTLA-4 o PD1. Los *puntos de control inmunológico* se refieren a vías inhibidoras (a menudo negativas) que limitan la amplitud y la duración de una respuesta inmune. Bajo condiciones fisiológicas normales, los puntos de control inmunológico protegen a los tejidos del daño durante una respuesta inmune y contribuyen al mantenimiento de la tolerancia inmunológica. En condiciones de infecciones virales crónicas y cánceres, la persistencia crónica del antígeno da como resultado el desarrollo de células T "exhaustas" disfuncionales. Las células T exhaustas se suprimen activamente mediante señales inhibidoras que limitan sus funciones efectoras y desactivan su capacidad de destrucción de células blanco. Estas vías inhibidoras que ocasionan el agotamiento de las células T se han documentado en ratones, monos y humanos, destacando su importancia en la modulación de la función de las células T.

Las células cancerosas expresan una variedad de alteraciones genéticas y epigenéticas que las distinguen de sus contrapartes normales. Estos antígenos asociados a tumores pueden ser reconocidos por el sistema inmune del hospedero; se generan células T antitumorales, que luego eliminan estas células transformadas. Sin embargo, los tumores desarrollan con frecuencia mecanismos de resistencia los cuales evaden el ataque inmune del hospedero. Una de estas estrategias de evasión implica la manipulación de vías inmunoinhibidoras o puntos de control inmunológico. Los tumores evitan ser destruidos estimulando activamente estos receptores inhibidores para desactivar las células T antitumorales. La figura 34-7 proporciona una descripción general de los correceptores activadores e inhibidores y los fármacos (anticuerpos monoclonales) que los atacan. En general, estos anticuerpos funcionan liberando el freno en las

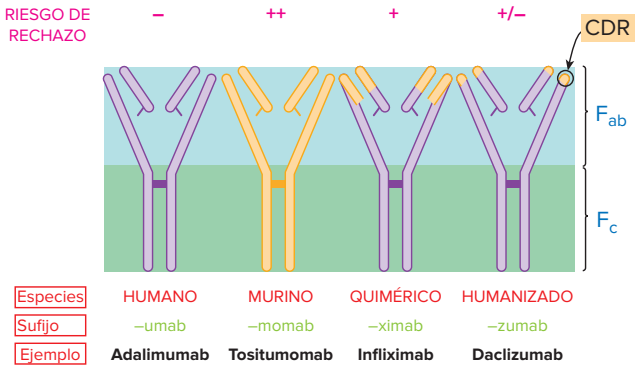


Figura 34-7 *Antigua nomenclatura de anticuerpos monoclonales terapéuticos.* Esta nomenclatura más antigua, todavía en uso por algunos investigadores, se centró principalmente en la fuente del anticuerpo (murino, humano, quimérico o humanizado). La nomenclatura actual (figura 34-6) también incorpora información sobre el tejido blanco. Fab: fragmento de unión a antígeno; Fc: fragmento cristalizable; CDR: regiones determinantes de complementariedad de los dominios variables, también llamadas regiones hipervariables.

células T antitumorales y revitalizándolas para matar tumores. Es importante tener en cuenta que mientras que algunos anticuerpos monoclonales bloquean su objetivo respectivo (PD1), otros bloquean el ligando respectivo (PD-L1). El objetivo terapéutico es interferir con esta interacción inhibidora que suprime activamente las células T en el microambiente tumoral.

Los dos receptores del punto de control inmune que se han caracterizado con amplitud en el contexto de la inmunoterapia del cáncer son CTLA-4 y PD1. Estas moléculas inhibidoras tienen una alta expresión en las células T antitumorales. Cuando están unidos por sus respectivos ligandos (CD80/86 y PD-L1/PD-L2) en las APC o células tumorales, estos receptores inhibidores amortiguan la respuesta de las células T, aunque por diferentes vías intracelulares. A medida que las células T antitumorales expresan PD1, las células tumorales las comprometen a través de su expresión de PD-L1. El tumor inactiva de forma efectiva las células T y continúa creciendo (Pardoll, 2012; Tang *et al.*, 2016). Sobre estas vías se discute con mayor profundidad en los capítulos de terapia contra el cáncer (capítulos 65-68).

La inmunoterapia contra el cáncer es una gran promesa para el tratamiento de pacientes con enfermedad avanzada, como lo demuestra el éxito de los ensayos clínicos que utilizan esta tecnología. Los productos biológicos para estimular las células T antitumorales han sido rápidamente aprobados por la FDA y se han convertido en la primera línea de tratamiento de cánceres como el melanoma metastásico, el cáncer de pulmón no microcítico y el carcinoma de células renales. Además, las terapias anti-PD1, anti-PD-L1 y anti-CTLA-4 están en la actualidad en ensayos clínicos para evaluar su eficacia en cánceres de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma de Hodgkin, cáncer gástrico, carcinoma hepatocelular, cáncer de vejiga, cáncer de ovario, cáncer de colon y carcinoma de células de Merkel. Es importante señalar que sólo una pequeña fracción de pacientes responde a la monoterapia en el punto de control, y esta frecuencia puede aumentar cuando los pacientes reciben terapia combinada, como la administración de anticuerpos anti-PD1 y anti-CTLA-4. Además, las estrategias de combinación que incluyen el bloqueo del punto de control unidas a la radiación o quimioterapia pueden aumentar aún más la capacidad de respuesta en pacientes con cáncer.

Una consecuencia del bloqueo del punto de control es que las células T autorreactivas también se desencadenan después de la terapia. Los pacientes pueden desarrollar toxicidades que incluyen patologías hepáticas, neumonitis, colitis, erupción cutánea, vitiligo y patologías endocrinas. Probablemente se logre una mayor eficacia de la inmunoterapia cuando se desarrollen fármacos para atacar otras vías inhibitorias y se utilicen en combinación, pero se debe evaluar con precaución para garantizar la seguridad del paciente (Callahan *et al.*, 2016).

Además de los tumores sólidos, los tumores líquidos como CLL también son blanco de enfoques inmunoterapéuticos. Las células T del paciente están diseñadas para expresar receptores de antígenos quiméricos (CAR) que comprenden dominios de unión a anticuerpos conectados a dominios que activan células T. En el caso de la CLL, las células T CAR reconocen a CD19 en las células B, y su receptor quimérico mantiene la activación de T. Las células T CAR son diseñadas a partir de la sangre del paciente, se expanden *in vitro*; luego, millones se infunden en el mismo paciente. Estas células circulan luego en el paciente y reconocen todas las células B que expresan CD19 y las destruyen. Esta terapia celular ha demostrado ser prometedora en pacientes con CLL con respuestas de alta duración (Kalos *et al.*, 2011).

Bibliografía

Attanasio J, Wherry EJ. Costimulatory and coinhibitory receptor pathways in infectious disease. *Immunity* **2016**;*44*:1052–1068.

Belkaid Y, Tamoutounour S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. *Nat Rev Immunol* **2016**;*16*(6):353–66.

Bjorkstrom NK, *et al*. Emerging insights into natural killer cells in human peripheral tissues. *Nat Rev Immunol* **2016**;*16*(5):310–320.

Blum JS, *et al*. Pathways of antigen processing. *Annu Rev Immunol* **2013**;*31*:443–473.

Brownlie RJ, Zamoyska R. T cell receptor signalling networks: branched, diversified and bounded. *Nat Rev Immunol* **2013**;*13*(4):257–269.

Burmester G-Rd, *et al. Color Atlas of Immunology*. New York: Thieme flexibook. Thieme; **2003**, xiv, 322.

Callahan MK, *et al*. Targeting T cell co-receptors for cancer therapy. *Immunity* **2016**;*44*:1069–1078.

Cao X. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease. *Nat Rev Immunol* **2016**;*16*(1): 35–50.

Di Noia JM, Neuberger MS. Molecular mechanisms of antibody somatic hypermutation. *Annu Rev Biochem* **2007**;*76*:1–22.

Doulatov S, *et al*. Hematopoiesis: a human perspective. *Cell Stem Cell* **2012**;*10*(2):120–136.

DuPage M, Bluestone JA. Harnessing the plasticity of CD4(+) T cells to treat immune-mediated disease. *Nat Rev Immunol* **2016**;*16*(3):149–163.

Eaves CJ. Hematopoietic stem cells: concepts, definitions, and the new reality. *Blood* **2015**;*125*(17):2605–2613.

Farber DL, *et al*. Human memory T cells: generation, compartment alization and homeostasis. *Nat Rev Immunol* **2014**;*14*(1):24–35.

Gonzalez-Navajas JM, *et al*. Immunomodulatory functions of type I interferons. *Nat Rev Immunol* **2012**;*12*(2):125–135.

Hancock RE, *et al*. The immunology of host defence peptides: beyond antimicrobial activity. *Nat Rev Immunol* **2016**;*16*(5):321–334.

Harty JT, *et al*. CD8+ T cell effector mechanisms in resistance to infection. *Annu Rev Immunol* **2000**;*18*:275–308.

Hoggatt J, *et al*. Hematopoietic stem cell niche in health and disease. *Annu Rev Pathol* **2016**;*11*:555–581.

Kalos M, *et al.* T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia. *Sci Transl Med* **2011**;*3*:95ra73.

Kruger P, *et al*. Neutrophils: between host defence, immune modulation, and tissue injury. *PLoS Pathog* **2015**;*11*(3):e1004651.

Kurosaki T, *et al*. Memory B cells. *Nat Rev Immunol* **2015**;*15*(3):149–159.

Lavin Y, *et al*. Regulation of macrophage development and function in peripheral tissues. *Nat Rev Immunol* **2015**;*15*(12):731–744.

LeBien TW, Tedder TF. B lymphocytes: how they develop and function. *Blood* **2008**;*112*(5):1570–1580.

Masopust D, Schenkel JM. The integration of T cell migration, differentiation and function. *Nat Rev Immunol* **2013**;*13*(5):309–320.

Morgan BP, Harris CL. Complement, a target for therapy in inflammatory and degenerative diseases. *Nat Rev Drug Discov* **2015**;*14*(12): 857–877.

Neely HR, Flajnik MF. Emergence and evolution of secondary lymphoid organs. *Annu Rev Cell Dev Biol* **2016**;*32*:693–711.

Nemazee D. Receptor editing in lymphocyte development and central tolerance. *Nat Rev Immunol* **2006**;*6*(10):728–740.

Palmer DB. The effect of age on thymic function. *Front Immunol* **2013**;*4*: 316.

Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* **2012**;*12*(4):252–264.

Shah DK, Zuniga-Pflucker JC. An overview of the intrathymic intricacies of T cell development. *J Immunol* **2014**;*192*(9):4017–4023.

Tang H, *et al*. Immunotherapy and tumor microenvironment. *Cancer Lett* **2016**;*370*(1):85–90.

Thomas SN, *et al*. Implications of lymphatic transport to lymph nodes in immunity and immunotherapy. *Annu Rev Biomed Eng* **2016**;*18*:207–233.

Tinoco R, *et al*. PSGL-1 is an immune checkpoint regulator that promotes T cell exhaustion. *Immunity* **2016**;*44*:1190–1203.
Vestweber D. How leukocytes cross the vascular endothelium. *Nat Rev Immunol* **2015**;*15*(11):692–704.
Von Köckritz-Blickwede M, Nizet V. Innate immunity turned inside-out: antimicrobial defense by phagocyte extracellular traps. *J Mol Med (Berl)* **2009**;*87*:775–783.
Xu Z, *et al*. Immunoglobulin class-switch DNA recombination: induction, targeting and beyond. *Nat Rev Immunol* **2012**;*12*(7):517–531.

Capítulo 35

Inmunosupresores y tolerógenos

Alan M. Krensky, Jamil R. Azzi y David A. Hafler

LA RESPUESTA INMUNE

INMUNOSUPRESIÓN

- Enfoque general para la terapia de trasplante de órganos
- Glucocorticoides
- Inhibidores de calcineurina
- Medicamentos antiproliferativos y antimetabólicos
- Otros agentes antiproliferativos y citotóxicos
- Anticuerpos de inmunosupresión y proteína del receptor de fusión
- Anticuerpos monoclonales
- Enfoque general para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes
- Inhibición de antígeno asociado a la función linfocítica
- Terapia con citocinas: interferón
- Fármacos dirigidos a los linfocitos B

TOLERANCIA

- Bloqueo coestimulatorio
- Cimerismo de las células donadas
- Antígenos
- HLA soluble

INMUNOTERAPIA PARA LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

- Características clínicas y patología

Este capítulo revisa los componentes de la respuesta inmune y los medicamentos que modulan la inmunidad a través de la inmunosupresión o tolerancia. Se discuten cuatro clases principales de fármacos inmunosupresores: glucocorticoides (véase capítulo 46), inhibidores de la calcineurina, agentes antiproliferativos y agentes antimetabólicos (véase capítulo 66) y anticuerpos. Si bien hay similitudes, el enfoque del uso de fármacos inmunosupresores en el trasplante se analiza por separado del enfoque usado para el tratamiento de la enfermedad autoinmune y por tanto se presentan separadamente. Finalmente, el capítulo termina con un breve estudio de caso de inmunoterapia para la enfermedad autoinmune de esclerosis múltiple (MS, *mutiple sclerosis*).

La respuesta inmune

El sistema inmune evolucionó para discriminar entre lo propio y lo no propio o ajeno. La *inmunidad innata* (inmunidad natural) es primitiva, no requiere estimulación, y es de afinidad relativamente pequeña, pero es ampliamente reactiva. La *inmunidad adaptativa* (inmunidad aprendida) es un antígeno específico y depende de la exposición antigénica o sensibilización del antígeno y puede tener una alta afinidad. Los dos componentes de la inmunidad trabajan de manera estrecha y el sistema inmune innato es más activo tempranamente en la respuesta inmune y en la inmunidad adaptativa, con el paso del tiempo se hace progresivamente dominante.

Los principales efectores de la *inmunidad innata* son complementos, granulocitos, monocitos/macrófagos, células NK, mastocitos y basófilos. Los principales efectores de la *inmunidad adaptativa* son los linfocitos B y T. Los linfocitos B producen anticuerpos; los linfocitos T funcionan como células auxiliares, citolíticas y reguladoras (supresoras). Estas células no sólo son importantes en la respuesta inmune normal, para infecciones y tumores, sino que también son mediadoras del rechazo de trasplantes y la autoinmunidad.

Las inmunoglobulinas (anticuerpos) en la superficie de los linfocitos B son receptores para una amplia variedad de conformaciones estructurales específicas. En contraste, los linfocitos T reconocen los antígenos como fragmentos de péptidos en el contexto de antígenos propios del complejo de histocompatibilidad (MHC, *histocompatibility complex*, llamado antígeno leucocitario humano [HLA, *human leukocyte antigen*] en los seres humanos) en la superficie de las APC, tales como células dendríticas, macrófagos y otros tipos de células que expresan los antígenos de MHC de las clase I y clase II. Una vez activado por el reconocimiento específico de antígeno, ambas, las células linfocíticas B y la T se activan para diferenciar y dividir, lo que conduce a la liberación de mediadores solubles (citocinas, linfoquinas) que actúan como efectores y reguladores de la respuesta inmune. El capítulo 34 presenta una vista más detallada del sistema inmune a los niveles de las moléculas, células y órganos involucrados en la inmunidad.

Inmunosupresión

Los medicamentos inmunosupresores se utilizan para amortiguar la respuesta inmune en el trasplante de órganos y la enfermedad autoinmune. En el trasplante, las principales clases de medicamentos inmunosupresores que se usan en la actualidad son los siguientes:

- Glucocorticoides.
- Inhibidores de calcineurina.
- Agentes antiproliferativos/antimetabólicos.
- Biológicos (anticuerpos).

En la tabla 35-1 se resumen los sitios de acción de los agentes inmunosupresores sobre la activación de las células T. Estos medicamentos son exitosos en el tratamiento de condiciones como el rechazo inmune de trasplantes de órganos y enfermedades autoinmunes. Sin embargo, muchas de tales terapias requieren el uso permanente y suprimen de manera inespecífica el sistema inmune completo, exponiendo a los pacientes en algunos casos a mayores riesgos de infección y cáncer. Los inhibidores de la calcineurina y los glucocorticoides diarios, en particular, son nefrotóxicos y diabetogénicos, respectivamente, lo que limita su utilidad en una variedad de situaciones clínicas.

Las preparaciones de anticuerpos monoclonales y policlonales dirigidas tanto a las células T como a las células B o contra las citocinas como las TNF-α son terapias importantes que proporcionan una oportunidad para las vías de objetivos inmunes más específicamente. Finalmente, las moléculas pequeñas y los anticuerpos más nuevos han expandido el arsenal de fármacos inmunosupresores. En particular los inhibidores blanco de rapamicina en mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*) (*sirolimús, everolimús, temsirolimús*) (Budde *et al*., 2011, Euvrard *et al*., 2012 y los anticuerpos (IL-2R) anti-CD25; (*basiliximab, daclizumab*) (Nashan, 2005) se dirigen a las vías del factor de crecimiento. El *belatacept* (Satyananda y Shapiro, 2014) inhibe la coestimulación de las células T. Por tanto, existen herramientas farmacológicas útiles que pueden limitar sustancialmente la expansión clonal y potencialmente promover la tolerancia (Goldfarb-Rumyantzev *et al*., 2006; Krensky *et al*., 1990).

Enfoque general para la terapia de trasplante de órganos

La terapia del trasplante de órganos se organiza en torno a cinco principios generales.

1. Prepare cuidadosamente al paciente y seleccione la mejor disponibilidad HLA compatible con el tipo de sangre ABO para la donación de órganos.
2. Emplee terapia inmunosupresora múltiple; use varios agentes simultáneamente, cada uno de los cuales se dirige a un objetivo molecular diferente dentro de la respuesta del aloinjerto. Los efectos sinérgicos

Abreviaturas

ALG: (*antilymphocyte globulin*) Globulina antilinfocítica
APC: (*antigen-presenting cell*) Célula presentadora de antígeno
ATG: (*antithymocyte globulin*) Globulina antitimocítica
AUC: (*area under the curve*) Área bajo la curva
CD: (*cluster of differentiation*) Grupo de diferenciación
CLL: (*chronic lymphocytic leukemia*) Leucemia linfocítica crónica
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CTL: (*cytotoxic T lymphocyte*) Linfocito T citotóxico
CTLA4: (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4*) Antígeno asociado a linfocitos T citotóxicos 4
FKBP-12: (*FK506-binding protein 12*) Proteína de unión a FK506 12
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
GVHD: (*graft-versus-host disease*) Enfermedad de injerto contra hospedero
HLA: (*human leukocyte antigen*) Antígeno leucocitario humano
HRPT: (*hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*) Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa
IFN-β: (*interferon type I beta*) Iterferón tipo I beta
Ig: (*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
IL: (*interleukin*) Interleucina
IL-1RA: (*IL-1 receptor antagonist*) Antagonista del receptor de IL-1
IL-2R: (*interleukin 2 receptor*) Receptor de interleucina 2
JCV: (*polyomavirus JC*) Poliomavirus JC
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
LFA: :(*lymphocyte function–associated antigen*) Antígeno asociado a la función de los linfocitos
mAb: (*monoclonal antibody*) Anticuerpo monoclonal
MHC: (*histocompatibility complex*) Complejo de histocompatibilidad
MMF: (*mycophenolate mofetil*) Micofenolato mofetilo
6-MP: (*6-mercaptopurine*) 6-mercaptopurina
MPA: (*mycophenolic acid*) Ácido micofenólico
MPAG: (*MPA glucuronide*) Glucurónido MPA
MS: (*multiple sclerosis*) Esclerosis múltiple
mTOR: (*mammalian target of rapamycin*) Blanco de rapamicina en mamíferos
NFAT: : (*nuclear factor of activated T lymphocytes*) Factor nuclear de linfocitos T activados
NHP: (*nonhuman primate*) Primate no humano
NK: (*natural killer*) Asesino natural
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
PD1: (*programmed cell death protein 1*) Proteína de muerte celular programada 1
PD-L1: (*programmed death ligand 1*) Ligando de muerte programada 1
PML: (*progressive multifocal leukoencephalopathy*) Leucoencefalopatía multifocal progresiva
RA: (*rheumatoid arthritis*) Artritis reumatoide
S1P-R: (*sphingosine-1-phosphate receptor*) Receptor de esfingosina-1-fosfato
TCR: (*T-cell receptor*) Receptor de células T
VZV: (*varicella zoster virus*) Virus de la varicela zóster
WBC: (*white blood cell*) Glóbulo blanco

permiten el uso de varios agentes a dosis relativamente bajas, y mientras limitan las toxicidades específicas maximizan el efecto inmunosupresor.
3. Emplee protocolos de fármaco de mantenimiento de dosis bajas e inducción intensiva; se requiere una mayor inmunosupresión para obtener un injerto temprano o para tratar el rechazo establecido que para mantener la inmunosupresión a largo plazo. El alto riesgo de rechazo agudo es causado por el mayor riesgo de efectos secundarios, lo que requiere una reducción lenta de los medicamentos inmunosupresores de mantenimiento.
4. Se requiere una investigación de cada episodio de disfunción del trasplante, incluyendo la evaluación de la recurrencia de la enfermedad, el rechazo, la toxicidad de los medicamentos, y la infección (teniendo en cuenta que los diversos problemas pueden y coexisten a menudo).
5. Reduzca la dosis o suspenda el medicamento si la toxicidad excede los beneficios (Danovitch *et al.*, 2007).

Terapia de inducción biológica

En muchos centros de trasplante, la terapia de inducción con agentes biológicos se utiliza para retrasar el uso de los inhibidores de la calcineurina nefrotóxica o para intensificar la terapia inmunosupresora inicial en pacientes con alto riesgo de rechazo (es decir, los trasplantes de repetición, los pacientes en términos generales presensibilizados, los pacientes afroamericanos o pacientes pediátricos). Esta estrategia ha sido un importante componente de la inmunosupresión desde 1960, cuando Starzl y sus colegas demostraron el efecto beneficioso de la globulina antilinfocítica (ALC, *antilymphocyte*) en la profilaxis del rechazo. Dos preparaciones son aprobadas por la FDA para su uso en el trasplante: inmunoglobulina de linfocitos (Atgam) y globulina antitimocítica (ATG; timoglobulina) (Brennan *et al.*, 2006; Nashan, 2005). El ATG es el agente agotador usado más frecuentemente. El alemtuzumab, un mAb humanizado anti-CD52 que produce agotamiento linfocítico prolongado, está aprobado para uso en la LLC y MS, pero se utiliza cada vez más fuera de la etiqueta como terapia de inducción en el trasplante (Jones y Coles, 2014).

La mayoría de las limitaciones de mAbs derivados de murinos generalmente fueron superadas por la introducción de mAbs quiméricos o humanizados que carecen de antigenicida y tienen una $t_{1/2}$ prolongada en el suero. Los anticuerpos derivados de ratones transgénicos que llevan genes de anticuerpos humanos se designan como "humanizados" (90-95% humanos) o "completamente humanos" (100% humano). Sin embargo, los tres tipos de anticuerpos son de igual eficacia y tolerancia. Los anticuerpos quiméricos contienen generalmente un 33% de proteína de ratón y un 67% de proteína humana y todavía pueden producir una respuesta de anticuerpo que da como resultado una disminución de la eficacia y más corta $t_{1/2}$ en comparación con los anticuerpos humanizados.

Los agentes biológicos para la terapia de inducción en la profilaxis del rechazo actualmente se utilizan en alrededor del 70% de los pacientes de trasplante *de novo*. Los agentes biológicos para la inducción se pueden dividir en dos grupos: los agentes depletores y los moduladores inmunitarios. Los agentes que agotan consisten en inmunoglobulina de linfocitos, ATG, y mAb muromonab-CD3; su eficacia se deriva de su capacidad para agotar los linfocitos CD3 positivos del receptor en el momento del trasplante y la presentación del antígeno. El segundo grupo de agentes biológicos, los mAb anti-IL-2R, no agotan los linfocitos T, pero el propósito más bien es bloquear la activación de las células T mediadas por IL-2 mediante la unión a la cadena α de IL-2R (CD25). Para los pacientes con altos niveles de anticuerpos anti-HLA y rechazo humoral, las terapias más agresivas incluyen la plasmaféresis, inmunoglobulina intravenosa y rituximab, un quimérico contra CD20 mAb (Brennan *et al.*, 2006; Chan *et al.*, 2011; Guerra *et al.*, 2011; Nashan, 2005; Sureshkumar *et al.*, 2012).

TABLA 35-1 Sitios de acción de agentes inmunosupresores seleccionados en la activación de células T

MEDICAMENTOS	SITIO (Y MECANISMO) DE ACCIÓN
Glucocorticoides	Elementos de respuesta de glucocorticoides en el ácido desoxirribonucleico (DNA) (transcripción génica reguladora)
Ciclosporina	Calcineurina (inhibe la actividad fosfatasa)
Tacrolimús	Calcineurina (inhibe la actividad fosfatasa)
Azatioprina	DNA (incorporación de nucleótidos falsos)
Micofenolato mofetilo	Inosina monofosfato deshidrogenasa (inhibe la actividad)
Sirolimús	mTOR, proteína cinasa implicada en la progresión del ciclo celular (inhibe la actividad)
Everolimús	mTOR, proteína cinasa implicada en la progresión del ciclo celular (inhibe la actividad)
Belatacept	Ligandos coestimuladores (CD80 y CD86) presentes en las células presentadoras de antígeno (inhibe la actividad)
Alemtuzumab	Proteína CD52, ampliamente expresada en las células B, células T, macrófagos, células NK (lisis inducida)
Muromonab-CD3	Complejo receptor de células T (bloquea el reconocimiento de antígenos)
Daclizumab, basiliximab	IL-2R (bloqueo de la activación de las células T mediada por IL-2)

Inmunoterapia de mantenimiento

La terapia básica inmunosupresiva utiliza múltiples fármacos simultáneamente, un inhibidor de calcineurina, glucocorticoides, y micofenolato (un inhibidor del metabolismo de las purinas), cada uno dirigido a un paso discreto en la activación de las células T (Vincenti *et al*., 2008). Los glucocorticoides, la azatioprina, la ciclosporina, el tacrolimús, el micofenolato, el sirolimús, el belatacept y varios mAb y anticuerpos policlonales son todos aprobados para su uso en el trasplante.

Terapia para el rechazo establecido

Las dosis bajas de prednisona, inhibidores de la calcineurina, inhibidores del metabolismo de la purina, sirolimús, o belatacept son eficaces en la prevención del rechazo celular agudo; son menos efectivos para bloquear los linfocitos T activados y, por tanto, no son muy eficaces contra el rechazo agudo o para la prevención total del rechazo crónico. Por tanto, el tratamiento del rechazo establecido requiere el uso de agentes dirigidos contra las células T activadas. Éstos incluyen los glucocorticoides en dosis altas (terapia de pulso), los anticuerpos policlonales antilinfocitos, o muromonab-CD3 (bajo licencia de la FDA, pero actualmente no comercializado en Estados Unidos debido al uso disminuido).

Glucocorticoides

La introducción de glucocorticoides como fármacos inmunosupresores en la década de 1960 desempeñó un papel clave en posibilitar el trasplante de órganos. La prednisona, prednisolona y otros glucocorticoides se usan solos y en combinación con otros agentes inmunosupresores para el tratamiento del rechazo de trasplantes y enfermedades autoinmunes. Las propiedades farmacológicas de los glucocorticoides se describen en el capítulo 46.

Mecanismo de acción

Los glucocorticoides tienen amplios efectos antiinflamatorios en varios componentes de la inmunidad celular, pero relativamente poco efecto sobre la inmunidad humoral. Los glucocorticoides se unen a receptores dentro de las células y regulan la transcripción de otros muchos genes (véase capítulo 46). Los glucocorticoides también reducen la activación NF-κB, suprimen la formación de citocinas proinflamatorias tales como IL-1 e IL-6, los linfocitos T se inhiben a partir de la síntesis de IL-2 y la proliferación de linfocitos T, e inhiben la activación de los CTL. Además, los neutrófilos y los monocitos tratados con glucocorticoides muestran pobres quimiotaxis y una menor liberación de enzimas lisosómicas.

Usos terapéuticos

Existen numerosas indicaciones terapéuticas para los glucocorticoides. Comúnmente se combinan con otros agentes inmunosupresores para prevenir y tratar el rechazo de trasplantes. Los glucocorticoides también son eficaces para el tratamiento de GVHD en el trasplante de médula ósea. Los glucocorticoides se usan rutinariamente para tratar trastornos autoinmunes tales como artritis reumatoide y otras artritis, lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis sistémica, psoriasis y otras afecciones de la piel, asma bronquial y otros trastornos alérgicos, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades inflamatorias oftálmicas, trastornos hematológicos autoinmunes, y exacerbaciones agudas de la MS (véase sección "Esclerosis múltiple"). Dosis más bajas de glucocorticoides orales, sin embargo, parecen tener diferentes efectos biológicos; dosis bajas de prednisona empeoran la neuritis óptica bucal en comparación con la dosis alta de solumedrol intravenosa (Beck *et al*., 1992). Además, los glucocorticoides limitan las reacciones alérgicas que se producen con otros agentes inmunosupresores y se usan en los receptores de trasplante para la primera dosis, bloquean la tormenta de citocinas de la primera dosis causada por el tratamiento con muromonab-CD3 y en menor medida por ATG (véase "Globulina antitimocitos"). La mayoría de los centros de trasplante utilizan una dosis inicial alta de solumedrol intravenosa con la reducción gradual a una dosis de mantenimiento de 5-10 mg/d en el largo plazo. Actualmente, más de un tercio de los centros de trasplante de riñón en Estados Unidos apuntan a retirar los esteroides dentro de los primeros 3 meses después de la trasplantación (Bergmann *et al*., 2012).

Toxicidad

El uso amplio de glucocorticoides a menudo da como resultado efectos adversos discapacitantes que amenazan la vida. Estos efectos incluyen el retraso del crecimiento en niños, necrosis avascular de hueso, osteopenia, aumento del riesgo de infección, mala cicatrización de las heridas, cataratas, hiperglucemia e hipertensión (véase capítulo 46). El advenimiento de los regímenes combinados de glucocorticoides e inhibidores de calcineurina ha permitido reducir las dosis o retirar con rapidez los esteroides, resultando en menor morbilidad inducidas por esteroides (Vincenti *et al*., 2008).

Inhibidores de la calcineurina

Los fármacos inmunosupresores más eficaces en el uso rutinario son los inhibidores de calcineurina *ciclosporina y tacrolimús* (figura 35-1), los cuales se orientan a las vías de señalización intracelular inducida como consecuencia de la activación de TCR (figura 35-2). La ciclosporina y el tacrolimús se unen a una inmunofilina (ciclofilina en la ciclosporina o FKBP-12 en el tacrolimús), que lleva a la interacción posterior con la calcineurina para bloquear su actividad de fosfatasa. La desfosforilación catalizada por calcineurina es necesaria para el movimiento de un componente del NFAT al núcleo. A su vez, se necesita NFAT para la inducción de diversos genes de citocinas, incluida la IL-2, que es un factor prototípico de proliferación y diferenciación de linfocitos T (Verghese *et al*., 2014).

Tacrolimús

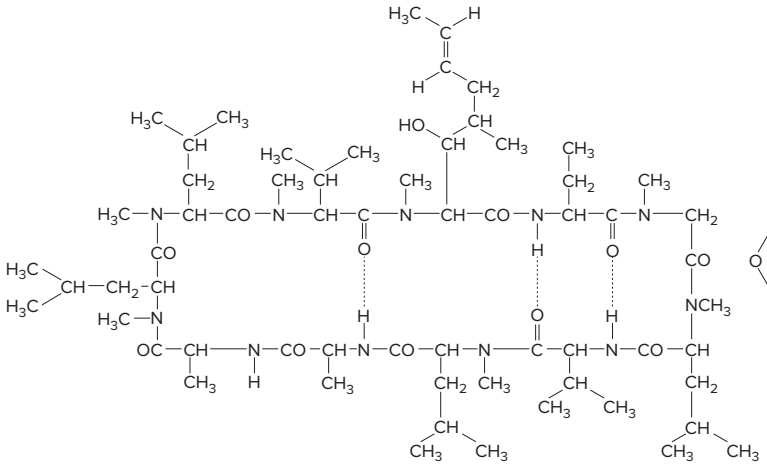
El tacrolimús es un antibiótico macrólido producido por *Streptomyces tsukubaensis*. Debido a la eficacia percibida un poco mayor y a la facilidad para vigilar las concentraciones sanguíneas, el tacrolimús se ha convertido en el inhibidor de la calcineurina preferido en la mayoría de los centros de trasplante (Ekberg *et al*., 2007).

Mecanismo de acción. Al igual que la ciclosporina, el tacrolimús inhibe la activación de las células T inhibiendo la calcineurina. El tacrolimús se une a una proteína intracelular, FKBP-12, una inmunofilina estructuralmente relacionada con la ciclofilina. Un complejo de tacrolimús-FKBP-12, Ca^{2+}, calmodulina, y calcineurina inhibe la actividad de fosfatasa de calcineurina (véase figura 35-2). La inhibición de la actividad fosfatasa evita la desfosforilación y la translocación nuclear de NFAT e inhibe la activación de las células T. Por tanto, a pesar de que los receptores intracelulares difieren, la ciclosporina y el tacrolimús se dirigen a la misma ruta para la inmunosupresión.

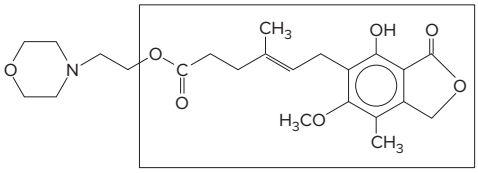
ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). El *tacrolimús* está disponible para administración oral en forma de cápsulas y cápsulas de liberación prolongada (0.5, 1 y 5 mg); tabletas de liberación prolongada (0.75, 1 y 4 mg), y una solución para inyección (5 mg/mL). El tacrolimús sublingual ha sido utilizado fuera de licencia a corto plazo para pacientes que no pueden recibir medicamentos por vía oral. Debido a la variabilidad de un sujeto a otro en la farmacocinética, se requiere una dosificación individualizada para una terapia óptima. El compartimento más adecuado para obtener muestras es la sangre entera para el tacrolimús. Las concentraciones mínimas del medicamento en la sangre entera parecen guardar una mejor relación con los episodios clínicos para el tacrolimús que para la ciclosporina. Las concentraciones elegidas como objetivo son 10-15 ng/mL en el periodo preoperatorio temprano y 6-8 ng/mL a los 3 meses después del trasplante. La absorción gastrointestinal es incompleta y variable. Las concentraciones objetivo dependen de las técnicas del muestreo y de las características de liberación del producto, las formas de liberación inmediata *versus* liberación extendida. Los alimentos disminuyen la velocidad y el grado de absorción. La unión a proteínas plasmáticas de tacrolimús es del 75-99%, y afecta principalmente a la albúmina y glucoproteína ácida-α_1. La $t_{1/2}$ de tacrolimús es de aproximadamente 12 h. El tacrolimús se metaboliza ampliamente en el hígado por CYP3A; algunos de los metabolitos son activos. La mayor parte de la excreción del fármaco original y los metabolitos es en las heces.

Usos terapéuticos. El tacrolimús está indicado para la profilaxis del rechazo de aloinjerto de órganos sólidos de una manera similar a la ciclosporina (véase "Ciclosporina") y de forma extraoficial como tratamiento de rescate en los pacientes con episodios de rechazo a pesar de las concentraciones "terapéuticas" de la ciclosporina. La dosis oral inicial recomendada es de 0.2 mg/kg/d para los pacientes adultos con trasplantes renales, 0.1-0.15 mg/kg/d para pacientes adultos con trasplante de hígado, 0.075 mg/kg/d para los pacientes adultos con trasplante de corazón, y 0.15-0.2 mg/kg/d para pacientes pediátricos con trasplante de hígado divididos en dos dosis con una separación de 12 h. Estas dosificaciones están destinadas a lograr alcanzar las concentraciones sanguíneas mínimas típicas en el rango de 5-20 ng/mL (Goring *et al*., 2014). Note que la dosis oral de tacrolimús depende de las características de liberación del producto (formulación de liberación inmediata *vs* liberación prolongada) y el cóctel específico de medicamentos seleccionado para la profilaxis.

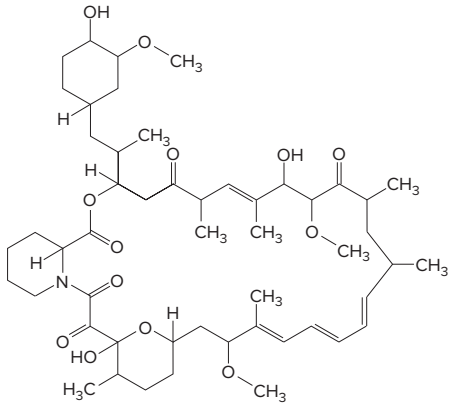
Toxicidad. La nefrotoxicidad; neurotoxicidad (p. ej., temblor, dolor de cabeza, alteraciones motoras, convulsiones); quejas GI; hipertensión; hipercaliemia; hiperglucemia; y la diabetes están asociadas con el uso de tacrolimús. El tacrolimús tiene un efecto negativo en las células β de los



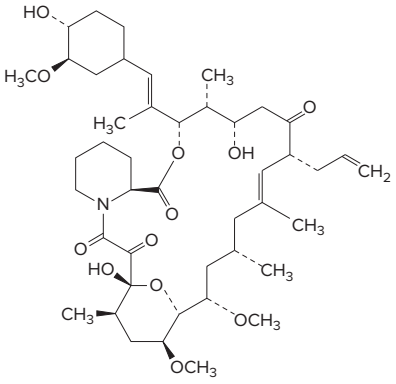
CICLOSPORINA



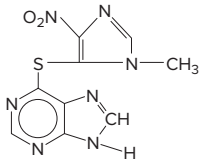
MICOFENOLATO MOFETILO
(el rectángulo encierra la fracción de micofenolato)



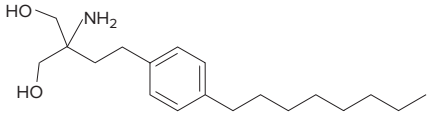
SIROLIMÚS



TACROLIMÚS



AZATIOPRINA



FTY720 (fingolimod)

Figura 35-1 *Estructura de los medicamentos inmunosupresores seleccionados.*

islotes pancreáticos, y la intolerancia a la glucosa y la diabetes mellitus son complicaciones bien reconocidas de la inmunosupresión basada en tacrolimús. Mientras que el uso combinado de inhibidores de la calcineurina y glucocorticoides es particularmente diabetogénico, la incidencia de diabetes mellitus de nueva aparición después del trasplante (NODAT) fue significativamente mayor con tacrolimús en comparación a la ciclosporina, el otro inhibidor de la calcineurina. Los pacientes obesos, afroamericanos o hispanos receptores de trasplante, o aquellos con una historia familiar de diabetes mellitus tipo 2 u obesidad están especialmente en riesgo. Al igual que con otros agentes inmunosupresores, existe un mayor riesgo de tumores secundarios e infecciones oportunistas. Notablemente el tacrolimús no afecta de modo negativo al ácido úrico o al colesterol LDL. La diarrea y la alopecia son comunes en pacientes con tratamiento concomitante con micofenolato.

Interacciones medicamentosas. Debido a su potencial para la nefrotoxicidad, las concentraciones sanguíneas de tacrolimús y la función renal deben controlarse de cerca. La administración concomitante con ciclosporina produce nefrotoxicidad aditiva o sinérgica; por tanto, se requiere un retraso de al menos 24 horas para cambiar a un paciente de ciclosporina a tacrolimús. Dado que el tacrolimús se metaboliza principalmente por CYP3A, las interacciones potenciales descritas en la sección siguiente para ciclosporina también se aplican para el tacrolimús. Por autorización, no se recomienda el uso concomitante de tacrolimús con sirolimús o ciclosporina para la profilaxis contra el rechazo del trasplante renal.

Ciclosporina

La ciclosporina (ciclosporina A) es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos, producida por el hongo *Beauveria nivea*, que inhibe la actividad de la calcineurina (Azzi *et al.*, 2013).

Mecanismo de acción. La ciclosporina forma un complejo con la ciclofilina, una proteína del receptor citoplasmático presente en las células blanco (figura 35-2). Este complejo se une a la calcineurina, inhibiendo la desfosforilación estimulada por el Ca^{2+} del componente citosólico del NFAT. Cuando el NFAT citoplasmático es desfosforilado, se transloca al núcleo y forma complejos con componentes nucleares requeridos para la activación completa de las células T, incluyendo las de transactivación de IL-2 y otros genes de linfocinas. La actividad de la fosfatasa de calcineurina se inhibe después de la interacción física con el complejo de ciclosporina con ciclofilina.

A nivel de la función del sistema inmune, la ciclosporina suprime alguna inmunidad humoral, pero es más eficaz contra los mecanismos inmunes dependientes de las células T o aquellos rechazos de trasplantes subyacentes y algunas formas de autoinmunidad. Preferentemente inhibe la transducción de señales de antígeno desencadenante en los linfocitos T,

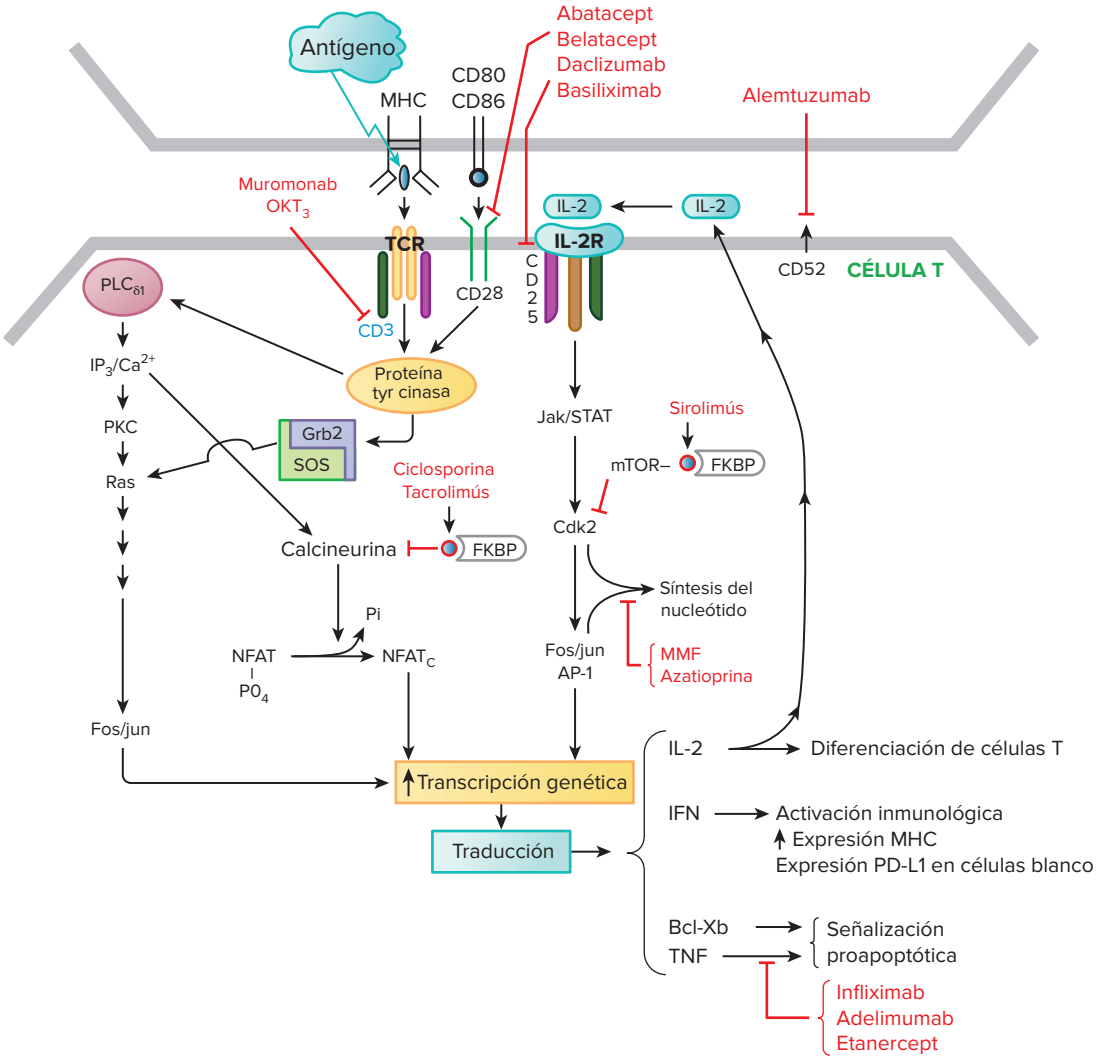


Figura 35-2 *Activación de las células T y sitios de acción de agentes inmunosupresores.* El TCR reconoce antígenos unidos al MHC. Se requiere una señal coestimuladora para la activación de las células T: la interacción CD80/CD86-CD28 de la APC a la célula T. La activación conduce a la producción de IL-2 (en un asa de retroalimentación positiva) y una serie de otros eventos, algunos de los cuales están en llaves en la esquina inferior derecha. Numerosos agentes están disponibles para suprimir la activación de células T. La ciclosporina y el tacrolimús se unen a inmunofilinas (ciclofilina y FKBP respectivamente), formando un complejo que inhibe la calcineurina fosfatasa y la desfosforilación de la calcineurina catalizada que permite la translocación de NFAT en el núcleo. Se requiere NFAT para la transcripción de IL-2 y otras citocinas relacionadas con el crecimiento y la diferenciación (linfoquinas). El sirolimús (rapamicina) funciona cadena abajo del IL-2R, se une a FKBP; el complejo sirolimús-FKBP se une e inhibe la mTOR, una cinasa implicada en la progresión del ciclo celular (proliferación). El MMF y la azatioprina inhiben la síntesis de ácidos nucleicos, inhibiendo así la proliferación de células T. El anticuerpo muromonab (OKT3) inhibe la función de TCR mediante la interacción con su componente CD3. El basiliximab y el daclizumab bloquean la señalización de IL-2 mediante la interacción con la subunidad alfa del complejo de IL-2R (CD25). Varios anticuerpos pueden bloquear los efectos sistémicos de la liberación de TNF. El alemtuzumab, al unirse a CD52, marca la célula para la destrucción, estas células $CD52^+$ se agotan.

el embotamiento franco de la expresión de muchas linfocinas, incluyendo IL-2, y la expresión de las proteínas antiapoptóticas. La ciclosporina también aumenta la expresión de TGF-β, un potente inhibidor de la proliferación de células T estimuladas con IL-2 y la generación de CTL (Colombo y Ammirati, 2011; Molnar *et al.*, 2015).

ADME. Debido a que la ciclosporina es muy lipófila e hidrofóbica, se formula para la administración clínica usando el aceite de ricino u otras estrategias para asegurar la solubilización. La ciclosporina puede administrarse por vía oral o por vía intravenosa. La preparación intravenosa se proporciona como una solución en un vehículo de aceite de ricino polioxietilado-etanol que debe ser diluido después en una solución de cloruro de sodio al 0.9% o solución de dextrosa al 5% antes de la inyección. Las formas de dosificación oral incluyen cápsulas de gelatina blanda y soluciones orales. La ciclosporina suministrada en la cápsula de gelatina blanda original se absorbe lentamente, con 20-50% de biodisponibilidad. Una formulación de microemulsión modificada, Neoral, la ha convertido en la preparación más utilizada. Tiene una biodisponibilidad más uniforme y aumentada en comparación con la formulación original. Se proporciona como cápsulas de gelatina blanda de 25 y 100 mg a solución oral de 100 mg/mL. Las formulaciones originales y de microemulsión no son bioequivalentes y no se pueden utilizar de manera indistinta sin monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco y la evaluación de la función del injerto. Una segunda formulación modificada, Gengraf, está también comercializada, como Neoral, y no es intercambiable con formulaciones de ciclosporina no modificadas. Las unidades de trasplante necesitan educar a los pacientes que la preparación de ciclosporina conocida como Sandimmune y sus genéricos no son similares al Neoral y sus genéricos, como mismo una preparación no puede ser sustituida por otra sin el riesgo de inmunosupresión inadecuada o incremento de la toxicidad. El riesgo de la sustitución no autorizada, inadvertida no controlada o sustitución inadecuada, de formulaciones no equivalentes puede dar como resultado la pérdida del injerto y otros efectos adversos del paciente.

Los niveles en sangre tomados después de 2 horas de administración de una dosis (los llamados niveles C_2) pueden correlacionarse mejor

con la AUC de otro punto único, pero ningún punto de tiempo único puede simular mejor la exposición como la monitorización frecuente del medicamento. En la práctica, si un paciente tiene signos o síntomas clínicos de toxicidad o si hay un rechazo o disfunción renal inexplicable, puede utilizarse un perfil farmacocinético para estimar la exposición sistémica de esa persona al fármaco.

La absorción de la ciclosporina es incompleta siguiendo la administración oral y varía con las formulaciones utilizadas en cada paciente. La ciclosporina se distribuye extensamente fuera del compartimento vascular. Después de la administración intravenosa, el volumen de distribución en estado estacionario reportado es tan alto como 3-5 L/kg en los receptores de trasplantes de órganos sólidos. La eliminación de la ciclosporina de la sangre es bifásica, con una $t_{1/2}$ terminal de 5-18 h. Después de la infusión intravenosa, la eliminación es de alrededor de 5-7 mL/min/kg en receptores adultos de trasplantes renales, pero los resultados difieren de acuerdo a la edad y entre poblaciones diferentes de pacientes. Por ejemplo, la eliminación es más lenta en personas que han recibido trasplante cardiaco y más rápida en niños. Por tanto, la variabilidad entre los sujetos es tan grande que se requiere una vigilancia individual.

Después de la administración oral de ciclosporina (como Neoral), el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas en sangre es de 1.5-2 h. La administración con alimentos retrasa y disminuye la absorción. Los alimentos con mucha o poca grasa consumidas dentro de los 30 minutos de la administración del fármaco disminuyen el AUC en aproximadamente un 13% y la concentración máxima en un 33%. Esto hace que sea imperativo individualizar los regímenes de dosificación para pacientes ambulatorios. La ciclosporina es ampliamente metabolizada en el hígado por el CYP3A hepático y en menor grado en el tracto gastrointestinal y en los riñones. Se han identificado al menos 25 metabolitos en la bilis humana, las heces, la sangre y la orina. Todos los metabolitos tienen actividad biológica y toxicidad reducida en comparación con el fármaco original. La ciclosporina y sus metabolitos se excretan predominantemente a través de la bilis en las heces, con aproximadamente 6% excretados en la orina. La ciclosporina también se excreta en la leche humana. En presencia de disfunción hepática, se requieren ajustes de dosis. No son necesarios para pacientes en diálisis o con insuficiencia renal.

Usos terapéuticos. Las indicaciones clínicas para la ciclosporina son el trasplante de riñón, hígado, corazón y otros órganos; artritis reumatoide; psoriasis y xeroftalmía. Sus usos en dermatología se discuten en el capítulo 70. La ciclosporina generalmente se combina con otros agentes, especialmente glucocorticoides y azatioprina o micofenolato, y más recientemente, sirolimús. La dosis de ciclosporina varía, dependiendo del órgano trasplantado y de otros fármacos utilizados en el (los) protocolo(s) de tratamiento específico(s). La dosis inicial no se administra antes del trasplante debido a la preocupación por la nefrotoxicidad. Para los pacientes con trasplante renal, se han desarrollado algoritmos terapéuticos para retrasar la introducción de ciclosporina o tacrolimús hasta que se haya alcanzado una función renal umbral. La dosificación está orientada por los signos de rechazo (dosis demasiado baja), toxicidad renal u otra (dosis demasiado alta) y una estrecha vigilancia de los niveles sanguíneos. Se debe tener mucho cuidado para diferenciar la toxicidad renal del rechazo en pacientes con trasplante de riñón. La biopsia del aloinjerto guiada por ecografía es la mejor forma de evaluar la causa de la disfunción renal. Debido a que las reacciones adversas se han informado con mayor frecuencia a la formulación intravenosa, esta vía de administración se suspende tan pronto como el paciente pueda tomar el medicamento por vía oral.

En la artritis reumatoide, la ciclosporina se utiliza en los casos graves que no respondieron al tratamiento con metotrexato. La ciclosporina se puede combinar con metotrexato, pero los niveles de ambos medicamentos deben ser controlados de cerca. En la psoriasis, la ciclosporina está indicada para el tratamiento de pacientes adultos inmunocompetentes con enfermedad discapacitante y severa para los cuales otras terapias sistémicas están contraindicadas o han fracasado. Debido a su mecanismo de acción, existe una base teórica para el uso de ciclosporina en una variedad de otras enfermedades mediadas por células T. Se informa que la ciclosporina es eficaz en el síndrome ocular agudo de Behçet, uveítis endógena, dermatitis atópica, enfermedad inflamatoria del intestino, y el síndrome nefrótico. Incluso cuando los tratamientos habituales no surten efectos.

Toxicidad. Las principales reacciones adversas a la terapia con ciclosporina son la disfunción renal y la hipertensión; temblor, hirsutismo, hiperlipidemia y la hiperplasia gingival también se encuentran con frecuencia. La hipertensión se produce en aproximadamente 50% del trasplante renal y en casi todos los pacientes con trasplante cardiaco. La hiperuricemia puede conducir a un empeoramiento de la gota, aumento de la actividad de la glucoproteína P e hipercolesterolemia (véanse capítulos 5, 33, y 38). La nefrotoxicidad ocurre en la mayoría de los pacientes y es la razón para el cese o la modificación de la terapia. El uso combinado de inhibidores de la calcineurina y glucocorticoides es particularmente diabetógena, aunque esto parece más problemático en pacientes tratados con tacrolimús (véase sección anterior: "Tacrolimús"). La ciclosporina, en contraposición al tacrolimús, es más probable que produzca elevaciones en el colesterol LDL.

Interacciones medicamentosas. La ciclosporina interactúa con una amplia variedad de fármacos de uso frecuente, y se debe prestar atención especial a las interacciones de medicamentos. Cualquier fármaco que afecte los CYP, especialmente el CYP3A, puede afectar las concentraciones sanguíneas de ciclosporina. Las sustancias que inhiben esta enzima pueden disminuir el metabolismo de la ciclosporina y aumentar las concentraciones sanguíneas. Éstas incluyen bloqueadores de los canales de Ca^{2+} (p. ej., *verapamilo, nicardipino*); agentes antifúngicos (p. ej., *fluconazol, ketoconazol*); antibióticos (p. ej., *eritromicina*); glucocorticoides (p. ej., *metilprednisolona*); inhibidores de la proteasa del HIV (p. ej., *indinavir*), y otros fármacos (p. ej., *alopurinol, metoclopramida*). El jugo de toronja inhibe el CYP3A y la bomba de salida de múltiples fármacos y la P-glucoproteína, por tanto, puede aumentar las concentraciones en sangre de ciclosporina. En contraste, los fármacos que inducen la actividad CYP3A pueden aumentar el metabolismo de la ciclosporina y disminuir las concentraciones sanguíneas. Dichos fármacos incluyen los antibióticos (p. ej., *nafcilina, rifampicina*); anticonvulsivos (p. ej., *fenobarbital, fenitoína*), y otros (p. ej., *octreótido, ticlopidina*).

Las interacciones entre ciclosporina y sirolimús requieren que la administración de los dos medicamentos esté separada por el tiempo. El sirolimús agrava la disfunción renal inducida por ciclosporina, mientras que la ciclosporina aumenta la hiperlipidemia y la mielosupresión inducida por sirolimús. Puede ocurrir nefrotoxicidad aditiva cuando la ciclosporina se administra junto con otros fármacos y NSAID que causan la disfunción renal; la elevación de los niveles de metotrexato se puede producir cuando se administran conjuntamente los dos fármacos, así como puede reducir la eliminación de otros fármacos como prednisolona, digoxina, y estatinas (Azzi *et al.*, 2013; Ekberg *et al.*, 2007).

Medicamentos antiproliferativos y antimetabólicos

Sirolimús

El sirolimús (rapamicina) es una lactona macrocíclica producida por *Streptomyces hygroscopicus*.

Mecanismo de acción. El sirolimús inhibe la activación de los linfocitos T y la proliferación en un punto posterior de los receptores de IL-2 y otros receptores del factor de crecimiento de las células T (consulte figura 35-2). Al igual que la ciclosporina y el tacrolimús, la acción terapéutica del sirolimús requiere la formación de un complejo con una inmunofilina, en este caso *FKBP-12*. El complejo *sirolimús-FKBP-12* no afecta la actividad de la calcineurina; más bien, se une e inhibe la proteína cinasa mTOR, que es una enzima clave en la progresión del ciclo celular. La inhibición de mTOR bloquea la progresión del ciclo celular en la fase de transición $G_1 \rightarrow S$.

En modelos animales, el sirolimús no sólo inhibe el rechazo del trasplante, GVHD, y una variedad de enfermedades autoinmunes, sino que también tiene efectos durante varios meses después de la suspensión del tratamiento, lo que sugiere un efecto de tolerancia (véase "Tolerancia"). Una indicación más reciente del sirolimús es evitar inhibidores de la calcineurina, incluso cuando los pacientes están estables para proteger la función renal (Schena *et al.*, 2009).

ADME. Después de la administración oral, el sirolimús se absorbe rápidamente y alcanza una alta concentración sanguínea dentro de 1 h posterior a una dosis única en sujetos sanos y dentro de las 2 h después de dosis orales múltiples en pacientes con trasplante renal. La disponibilidad sistémica es de alrededor del 15% y las concentraciones sanguíneas son proporcionales a la dosis entre 3 y 12 mg/m^2. Un alimento rico en grasas disminuye la concentración máxima en sangre en un 34%; el sirolimús, por tanto, debe tomarse con y sin alimentos y deben vigilarse cuidadosamente los niveles en sangre. Aproximadamente 40% de sirolimús en plasma está unido a proteínas, especialmente a la albúmina. El medicamento se separa de elementos formados de la sangre (proporción entre sangre y plasma = 38 en pacientes con trasplante renal). El sirolimús es ampliamente metabolizado por CYP3A4 y es transportado por la glucoproteína P. La mayor parte de la excreción total es a través de las heces. Aunque algunos de sus metabolitos son activos, el sirolimús en sí mismo es el componente más activo en la sangre entera y contribuye con más del 90% del efecto inmunosupresor. La $t_{1/2}$ en sangre después de dosis múltiples en pacientes con trasplante renal estable es de 62 h. Una dosis de

carga tres veces mayor que la dosis de mantenimiento proporcionará concentraciones casi en equilibrio al cabo de 1 día en la mayoría de los pacientes.

Usos terapéuticos. El sirolimús está indicado para la profilaxis del rechazo de trasplante de órganos, habitualmente en combinación con una dosis reducida de inhibidor de calcineurina y glucocorticoides. El sirolimús se ha usado con glucocorticoides y micofenolato para prevenir el daño renal permanente. Los regímenes de dosificación de sirolimús son relativamente complejos, y las concentraciones sanguíneas que se eligen como objetivos por lo general fluctúan entre 5 y 15 ng/mL. Se recomienda que la dosis de mantenimiento diario se reduzca en aproximadamente un tercio en los pacientes con hepatopatías. El sirolimús también se ha incorporado a los *estents* para inhibir la proliferación local de células y obstrucción de vasos sanguíneos (Moes *et al*., 2015).

Toxicidad. El uso de sirolimús en pacientes con trasplante renal se asocia con un aumento en el colesterol sérico y los triglicéridos dependiente de la dosis que pueden requerir tratamiento. Aunque la inmunoterapia con sirolimús *per se* no es considerada nefrotóxica, los pacientes tratados con ciclosporina más sirolimús tienen deterioro de la función renal en comparación con los pacientes tratados con ciclosporina sola. El sirolimús puede empeorar la proteinuria y debe usarse con precaución en pacientes con GFR por debajo del 30% o proteinuria; estas condiciones pueden empeorar la insuficiencia renal. La función renal y la proteinuria, por tanto, se deben controlar de cerca en tales pacientes. El linfocele, una conocida complicación quirúrgica asociada con el trasplante renal se incrementa de una manera dependiente de la dosis por sirolimús, lo que obliga a emprender una vigilancia posoperatoria estricta.

Otros efectos adversos comprenden anemia, leucopenia, trombocitopenia, úlcera de la boca, hipocaliemia, y efectos GI. Se puede producir una cicatrización retrasada de la herida con el uso de sirolimús. Este inhibidor de mTOR ha demostrado tener efecto anticancerígeno, especialmente en el cáncer de piel; se considera el inmunosupresor de elección en pacientes con antecedentes de enfermedad maligna. El temsirolimús está aprobado específicamente para cáncer del riñón (pero no para la piel), mientras que el everolimús está aprobado para una variedad de cánceres (pero no cáncer de piel). Al igual que con otros agentes inmunosupresores, existe un mayor riesgo de infecciones.

Interacciones medicamentosas. Debido a que el sirolimús es un sustrato para CYP3A4 y es transportado por la glucoproteína-P, se requiere mucha atención a las interacciones con otros fármacos que son metabolizados y transportados por estas proteínas (véanse capítulos 5 y 6). Puede ser necesario el ajuste de la dosis cuando el sirolimús se administra junto con inhibidores del CYP3A4 y P-glucoproteína (como diltiazem) o inductores fuertes (tales como rifampicina) (Alberú *et al*., 2011; Euvrard *et al*., 2012).

Everolimús

El everolimús [40-*O*-(2-hidroxietil)-rapamicina] está aprobado por la FDA para el tratamiento del astrocitoma, cáncer de mama, profilaxis del rechazo del trasplante de riñón e hígado, tumor neuroendocrino pancreático, angiomiolipoma renal y cáncer de células renales. Está química y estrechamente relacionado con el sirolimús, pero tiene una farmacocinética distinta. La principal diferencia es una $t_{1/2}$ más corta y por tanto un tiempo menor para alcanzar las concentraciones en equilibrio del fármaco. La dosis es un miligramo por kilogramo, similar a la del sirolimús (pero no la misma). En la profilaxis del rechazo de trasplante renal, la dosis inicial de everolimús es de 0.75 mg dos veces al día, con ajuste más tarde basado en las concentraciones séricas. Al igual que con el sirolimús, la combinación de un inhibidor de la calcineurina y un inhibidor de mTOR empeora la función renal a un año de tratamiento que con la terapia de inhibidor de calcineurina solo, lo que sugiere una interacción entre los fármacos inhibidores de mTOR y los inhibidores de la calcineurina que reduce el rechazo, pero aumenta la toxicidad. La toxicidad de everolimús y el potencial para las interacciones medicamentosas parecen ser iguales con sirolimús (Budde *et al*., 2011; Moes *et al*., 2015). Al igual que el sirolimús, se requiere la individualización de la dosis y la vigilancia terapéutica del fármaco.

Azatioprina

La azatioprina es un antimetabolito purínico. Es un derivado de imidazolil de 6-mercaptopurina, cuyos metabolitos pueden inhibir la síntesis de purinas.

Mecanismo de acción. Después de la exposición a los nucleófilos tales como glutatión, la azatioprina se desdobla a 6-MP, la que a su vez se convierte en metabolitos adicionales que inhiben la síntesis de *novo* de la de purina (véase capítulo 66). Un nucleótido fraudulento, 6-tio-IMP, se convierte a 6-tio-GMP y finalmente a 6-tio-GTP, que se incorpora en el DNA. La proliferación celular por tanto se inhibe, y con ello muy diversas funciones de los linfocitos. La azatioprina parece ser un agente inmunosupresor más potente que 6-MP (Hardinger *et al*., 2013).

ADME. La azatioprina se absorbe bien por vía oral y alcanza los niveles máximos en sangre en 1-2 h después de la administración. La $t_{1/2}$ de la azatioprina es de aproximadamente 10 minutos, y la $t_{1/2}$ de la 6-MP es de aproximadamente 1 hora. Otros metabolitos tienen una $t_{1/2}$ de hasta 5 horas. Las concentraciones sanguíneas tienen un valor diagnóstico limitado debido a un metabolismo extenso, una actividad significativa de muchos metabolitos diferentes y las altas concentraciones alcanzadas en los tejidos. La azatioprina y la mercaptopurina están unidas moderadamente a las proteínas plasmáticas y se dializan parcialmente. Ambas se eliminan rápidamente de la sangre por oxidación o metilación en el hígado o en los eritrocitos. La depuración renal tiene poco impacto en la efectividad biológica o en la toxicidad.

Usos terapéuticos. La azatioprina está indicada como un complemento para la prevención del rechazo de trasplantes de órganos y en la artritis reumatoide severa. La dosis inicial habitual de azatioprina es de 3-5 mg/kg/d. Se usan dosis iniciales más bajas (1 mg/kg/d) en el tratamiento de la artritis reumatoide. Deben controlarse las pruebas de hemograma completo y de la función hepática.

Toxicidad. El principal efecto secundario de la azatioprina es la supresión de la médula ósea, con leucopenia (frecuente), trombocitopenia (menos común), o anemia (poco común). Otros efectos adversos importantes son mayor susceptibilidad a las infecciones (especialmente varicela y virus del herpes simple), hepatotoxicidad, alopecia, toxicidad GI, pancreatitis, y un mayor riesgo de neoplasia.

Interacciones medicamentosas. La xantina oxidasa, una enzima de gran importancia en el catabolismo de los metabolitos de la azatioprina, es bloqueada por el alopurinol. Por tanto, se debe evitar la combinación de azatioprina con alopurinol. Los efectos adversos resultantes y de la coadministración de azatioprina con otros agentes mielosupresores o inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina son leucopenia, trombocitopenia y anemia como resultado de la mielosupresión.

Micofenolato mofetilo

El micofenolato mofetilo es el éster 2-morfolinoetílico del MPA (Darji *et al*., 2008; Molnar *et al*., 2015).

Mecanismo de acción. El micofenolato mofetilo es un profármaco que se hidroliza rápidamente al fármaco activo MPA, un inhibidor selectivo no competitivo, ni reversible de la monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), un enzima en la vía de la síntesis de nucleótidos de guanina *de novo*. Los linfocitos B y T son altamente dependientes de esta vía de proliferación; por tanto, el MPA inhibe selectivamente la proliferación y funciones de los linfocitos, incluidas la formación de anticuerpos, la adherencia celular y la migración.

ADME. El micofenolato mofetilo experimenta un metabolismo rápido y completo para el MPA después de la administración oral o intravenosa. El MPA se metaboliza luego en glucurónido inactivo MPAG. El fármaco original se elimina de la sangre en unos minutos. La $t_{1/2}$ de MPA es ~16 h. La mayoría (87%) se excreta en la orina como MPAG. Las concentraciones plasmáticas de MPA y MPAG aumentan en pacientes con insuficiencia renal.

Usos terapéuticos. El micofenolato mofetilo está indicado para la profilaxis del rechazo de trasplantes, y se utiliza casi siempre en combinación con glucocorticoides y un inhibidor de la calcineurina, pero no con azatioprina. El tratamiento combinado con sirolimús es posible, aunque en el potencial de las interacciones farmacológicas es necesaria una vigilancia cuidadosa de las concentraciones del fármaco. La dosis aprobada para la profilaxis de rechazo de trasplante de hígado es de 1 g dos veces al día. Para trasplantes renales, se administra 1 g por vía oral o intravenosa (durante 2 h) dos veces al día (2 g/día). Una dosis más alta, 1.5 g dos veces al día (3 g/d) puede ser recomendada para los pacientes de África y América con trasplante renal y en todos los pacientes con trasplante cardiaco y del hígado. El MMF es ampliamente utilizado con indicación extraoficial en el lupus sistémico. El MMF se ha utilizado para tratar diversos trastornos inflamatorios, que incluyen la esclerosis múltiple y la sarcoidosis. Una formulación de liberación retardada de MPA está disponible; no libera MPA en condiciones ácidas (pH <5), como en el estómago, pero es soluble en pH neutro, como en el intestino. El recubrimiento entérico ocasiona un retraso en el tiempo para alcanzar las concentraciones máximas de MPA (Darji *et al*., 2008).

Toxicidad. Las principales toxicidades de MMF son hematológicas y GI: leucopenia, aplasia eritrocítica pura, diarrea y vómitos. La formulación de MPA se ha introducido para reducir la incidencia del trastorno gastrointestinal y ha tenido resultados variables. También hay una mayor

incidencia de algunas infecciones, especialmente sepsis asociada con citomegalovirus. El tacrolimús en combinación con FMM, se ha asociado con activación de virus poliomas como el BK que puede causar nefritis intersticial. El uso de micofenolato en el embarazo se asocia con anomalías congénitas y un mayor riesgo de pérdida de embarazo.

Interacciones medicamentosas. El tacrolimús retrasa la eliminación de MMF por la conversión alterada de MPA a MPAG. Esto puede aumentar la toxicidad gastrointestinal. La administración simultánea con antiácidos que contienen aluminio o hidróxido de magnesio conduce a una disminución de la absorción de MMF; y por tanto, estos fármacos no deberían ser administrados de manera simultánea. El MMF no debe usarse con colestiramina u otros medicamentos que afecten la circulación enterohepática. Dichos fármacos disminuyen las concentraciones de MPA en plasma, probablemente al unirse MPA libre en los intestinos. El aciclovir y el ganciclovir pueden competir con MPAG por la secreción tubular, lo que posiblemente origine mayores concentraciones sanguíneas tanto del MPAG como de los agentes antivirales, un efecto que puede ser agravado en pacientes con insuficiencia renal. La vigilancia de los niveles de micofenolato en el suero no se realiza rutinariamente (Darji *et al*., 2008).

Otros agentes antiproliferativos y citotóxicos

Muchos de los agentes citotóxicos y antimetabólicos utilizados en quimioterapia del cáncer (véase capítulo 66) son inmunosupresores debido a sus acciones en los linfocitos y otras células del sistema inmune. Otros fármacos citotóxicos que han sido utilizados en forma extraoficial como agentes inmunosupresores son metotrexato, ciclofosfamida, talidomida, y clorambucilo. El metotrexato se usa para la profilaxis y tratamiento contra la GVHD, la artritis reumatoide, la psoriasis, el pénfigo bulloso, y algunos tipos de cáncer. La ciclofosfamida y el clorambucilo se usan en la leucemia y linfomas y en una variedad de otros tumores malignos. La ciclofosfamida también es aprobada por la FDA para el síndrome nefrótico en niños y se utiliza de manera generalizada en el tratamiento del lupus eritematoso sistémico grave, MS y vasculitis como la granulomatosis de Wegener. La leflunomida es un inhibidor de la síntesis de pirimidina indicado para el tratamiento de adultos con artritis reumatoide. Se ha observado un mayor uso empírico de este fármaco en el tratamiento de la nefropatía por poliomavirus que se observa en receptores de trasplante renal con inmunodepresión. No hay estudios controlados de nefropatía por poliomavirus BK que demuestren la eficacia comparada con pacientes testigos que se tratan con supresión o reducción de la inmunodepresión únicamente. El fármaco inhibe la deshidrogenasa de dihidroorotato en la vía *de novo* de la síntesis de pirimidina. Es hepatotóxico y puede causar daño al feto cuando se administra a mujeres embarazadas.

Fingolimod

El *fingolimod* es el primer agente en una nueva clase de moléculas pequeñas, agonistas S1P-R. Este profármaco S1P-R reduce la recirculación de los linfocitos procedentes del sistema linfático hacia la sangre y los tejidos periféricos, eliminando los linfocitos de las lesiones inflamatorias y trasplante de órganos.

Mecanismo de acción. El fingolimod causa el secuestro de manera específica y reversible de los linfocitos del hospedero hacia los ganglios linfáticos y placas de Peyer y por tanto se aleja de la circulación, protegiendo de esta manera las lesiones y los injertos de ataque mediados por linfocitos T. El fingolimod no deteriora las funciones de células T y B. La cinasa 2 de esfingosina fosforilato fingolimod, el producto fingolimod-fosfato es un agonista potente en S1P-R, produciendo la circulación de linfocitos alterado.

Usos terapéuticos. El fingolimod no es útil para el tratamiento del rechazo del trasplante, pero es eficaz y aprobado por la FDA como tratamiento de primera línea en la MS (véase MS en la sección; Pelletier y Hafler, 2012).

Toxicidad. La linfopenia, el efecto secundario predecible y más común del fingolimod, se revierte al suspender el medicamento. De mayor preocupación es el efecto cronotrópico negativo en el corazón, que ha sido observado con la primera dosis en hasta 30% de los pacientes (Vincenti y Kirk, 2008). En la mayoría de los pacientes, la frecuencia cardiaca vuelve a la línea de base dentro de las 48 horas, y el resto vuelve a la línea de base a partir de entonces.

Anticuerpos de inmunosupresión y proteína del receptor de fusión

Los policlonales y mAb contra los antígenos de superficie de los linfocitos son ampliamente utilizados para la prevención y el tratamiento del rechazo del trasplante de órganos. Los antisueros policlonales se generan mediante inyecciones repetidas de timocitos humanos (ATG) o contra linfocitos (ALG) en animales y purificando después la fracción de inmunoglobulina del suero. Estas preparaciones varían en eficacia y toxicidad de lote a lote.

Se ha demostrado que la capacidad de producir mAb (figura 35-3) son los problemas de eficacia y toxicidad más variables vistos con los productos policlonales, pero los mAb se limitan más a sus objetivos específicos. La primera generación de anticuerpos de murinos de mAb se ha reemplazado con los anticuerpos monoclonales humanizados o completamente humanos más recientes que carecen de antigenicidad, tienen una $t_{1/2}$ prolongada, y pueden ser objeto de mutagénesis para modificar su afinidad por los receptores Fc.

Otra clase de agentes biológicos que se están desarrollando tanto para la autoinmunidad como para el trasplante son las proteínas receptoras de fusión. Estos agentes constan de dominios de unión a ligandos de los receptores unidos a la región Fc de una inmunoglobulina (por lo general IgG1) para obtener una mayor $t_{1/2}$ (Baldo, 2015). Ejemplos de tales agentes incluyen abatacept (CTLA4-Ig) y belatacept (una segunda generación de CTLA4-Ig) discutida en la sección bloqueo coestimulante.

Globulina antitimocito

La globulina antitimocítica es una globulina gamma purificada a partir del suero de conejos con timocitos humanos inmunizados (Thiyagarajan *et al*., 2013). Se comercializa como un producto estéril liofilizado para administración intravenosa después de la reconstitución con agua estéril. El ATG es una de las muchas preparaciones de globulina inmune utilizadas terapéuticamente, para la inmunización pasiva general (véanse tabla 35-2 y capítulo 36).

Mecanismo de acción. La globulina antitimocítica contiene anticuerpos citotóxicos que se unen a CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 y HLA clases I y II en la superficie de las moléculas de los linfocitos T humanos. Los anticuerpos agotan los linfocitos circulantes por citotoxicidad directa (mediada por complemento y por mecanismos celulares) y bloquean la función de los linfocitos mediante la unión a moléculas de la superficie celular implicadas en la regulación de la función celular.

Usos terapéuticos. La globulina antitimocítica está indicada para la inducción de la inmunosupresión, aunque las indicaciones aprobadas son sólo para el tratamiento y la profilaxis del rechazo del trasplante renal agudo en combinación con otros agentes inmunosupresores y para el tratamiento de la anemia aplásica. Los fármacos eliminadores antilinfocíticos (timoglobulina, Atgam, y OKT3) no están registrados para su uso como inductores de la inmunosupresión. Una serie de globulina antitimocitos se da a menudo a los pacientes con trasplante renal con retraso en el funcionamiento del injerto para evitar el tratamiento temprano con los inhibidores de la calcineurina nefrotóxicos, ayudando de esta manera en la recuperación de la lesión isquémica por la reanudación del riego. La dosis recomendada de timoglobulina para el rechazo agudo de riñón es de 1.5 mg/kg/d (durante 4-6 h) durante 7-14 días. El recuento medio de células T disminuye al segundo día del tratamiento. La dosis recomendada de Atgam para el rechazo agudo de riñón es de 10-15 mg/kg/d durante 14 días. El ATG también se usa para el rechazo de otros tipos de trasplantes de órganos y para la profilaxis del rechazo.

Toxicidad. Los anticuerpos policlonales son proteínas xenogénicas que pueden provocar efectos secundarios importantes, que incluyen fiebre y escalofríos con el potencial para hipotensión. La premedicación con corticosteroides, acetaminofén o un antihistamínico y de la administración del antisuero por infusión lenta (más de 4-6 horas) en un vaso sanguíneo de gran diámetro minimiza tales reacciones. Pueden ocurrir la enfermedad del suero y la glomerulonefritis; la anafilaxia es rara. Las complicaciones hematológicas incluyen leucopenia y trombocitopenia. Como con otros agentes inmunosupresores existe un mayor riesgo de infección y neoplasias malignas, especialmente cuando se combinan con múltiples agentes inmunosupresores. No se han descrito interacciones con otros medicamentos; se forman anticuerpos anti-ATG pero no limitan su uso repetido.

Anticuerpos monoclonales

Inmunoterapia y la naturaleza de la coestimulación y la inhibición

Múltiples moléculas coestimuladoras e inhibidoras interactúan para regular las respuestas de las células T. La activación de la inmunización requiere dos señales que emanan de la interacción de proteínas de membrana en APC y células T (figuras 34-5A y 34-5B). Un número creciente de anticuerpos dirigidos a estas proteínas que interactúan permite la interrupción de la activación inmune para producir un estado de supresión inmune. Las

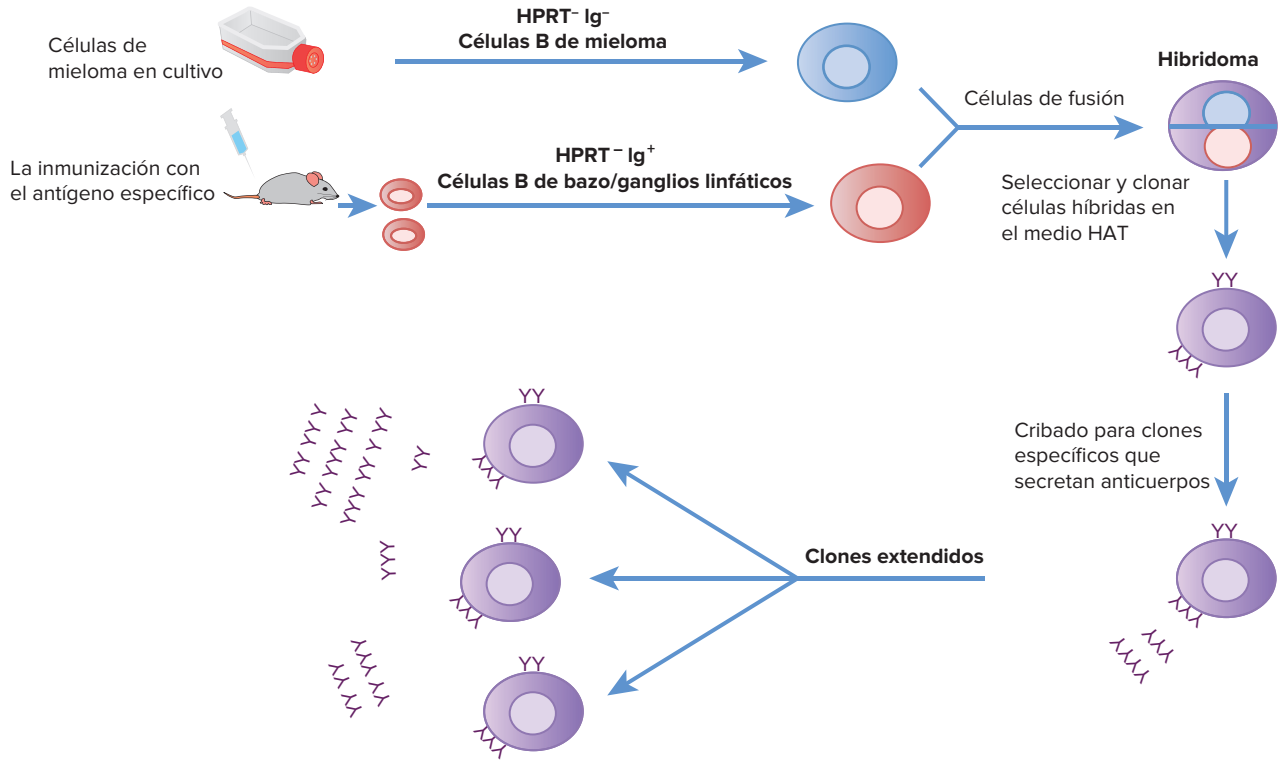


Figura 35-3 *Generación de mAb.* Los ratones se inmunizan con el antígeno seleccionado, y en el bazo o el ganglio linfático se recolectan y se separan las células B. Estas células B se fusionan con un mieloma de células B adecuado seleccionado por su capacidad para crecer en un medio suplementado con HAT (hipoxantina, aminopterina y timidina). Sólo las células de mieloma que se fusionan con las células B pueden sobrevivir en un medio suplementado con HAT. Los hibridomas se expanden en cultivo. Los hibridomas de interés se basan en una técnica de cribado específica y luego se clonan por dilución limitante. Los mAb pueden usarse directamente como sobrenadantes o fluido de ascitis para uso experimental, pero se purifican para uso clínico.

TABLA 35-2 Preparaciones de inmunoglobulina seleccionada

NOMBRE GENÉRICO	SINÓNIMOS COMUNES	ORIGEN
Globulina antitimocítica	ATG	Conejo
Inmunoglobulina intravenosa del botulismo	BIG-IV	Humano
Inmunoglobulina de citomegalovirus intravenosa	CMV-IGIV	Humano
Inmunoglobulina de la hepatitis B	HBIG	Humano
Inmunoglobulina intramuscular	Gammaglobulina, IgG, IGIM	Humano
Inmunoglobulina intravenosa	IVIG	Humano
Inmunoglobulina subcutánea	IGSC	Humano
Inmunoglobulina antilinfocítica	ALG, globulina antitimocítica (equino), ATG (equino)	Equino
Inmunoglobulina antirrábica	RIG	Humano
Inmunoglobulina Rho (D) intramuscular	Rho[D] IGIM	Humano
Inmunoglobulina Rho (D) intravenosa	Rho[D] IGIV	Humano
Inmunoglobulina Rho (D) en microdosis	Rho [D] IG en microdosis	Humano
Inmunoglobulina antitetánica	TIG	Humano
Inmunoglobulina antivariólica intravenosa	VIGIV	Humano

figuras 35-2 y 35-4 señalan algunos de estos anticuerpos, que son particularmente útiles para prevenir el rechazo después del trasplante de órganos, tal como se resume en el material que sigue.

En lo que podría considerarse un sistema antiparalelo de activación, regulación inhibitoria de la actividad de las células T, también puede ser el resultado de la interacción de ligandos de membrana pareada de APC y células T (figura 35-4C). Estos puntos de regulación negativa se llaman *puntos de control inmune*. Al dirigirse y bloquear estos puntos de control inmunológico, los anticuerpos pueden permitir que la activación de las células T proceda, sin restricciones por la regulación a la baja (figuras 35-4C y 35-4D).

La activación de los ataques inmunes de las células tumorales mediante el bloqueo de los puntos de control inmunológico está produciendo nuevas opciones terapéuticas para la terapia del cáncer (Callahan *et al.*, 2016; Topalian *et al.*, 2015). El capítulo 67 presenta el uso de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer.

Anticuerpos monoclonales anti-CD3

El CD3 es un componente del complejo de TCR en la superficie de los linfocitos T humanos (figura 35-2). Los anticuerpos dirigidos a la cadena ε de CD3 se han usado con considerable eficacia en el trasplante humano. El anticuerpo anti-CD3 es monoclonal y se dirige a la cadena CD3 del TCR, induciendo su endocitosis y la inactivación y eliminación de células T a través de la fagocitosis. El original IgG2a de ratón antihumano CD3 mAb, muromonab-CD3 (OKT3) ya no es comercializado debido a los efectos secundarios: es frecuentemente causa del síndrome de liberación de citocinas y edema pulmonar grave. Sin embargo, el muromonab sigue registrado por la FDA y podría reintroducirse en el mercado en cualquier momento.

De manera reciente se han desarrollado mAb anti-CD3 genéticamente modificados que están "humanizados" para minimizar la aparición de receptores antianticuerpos y se han mutado para evitar la unión a receptores Fc. En ensayos clínicos iniciales, un mAb anti-CD3 humanizado que no se une a los receptores de Fc revirtió el rechazo de aloinjerto renal sin el síndrome de liberación de citocina en la primera dosis. Los mAb anti-CD3 humanizados también se encuentran en ensayos de fase 3 en pacientes con diabetes autoinmune tipo 1.

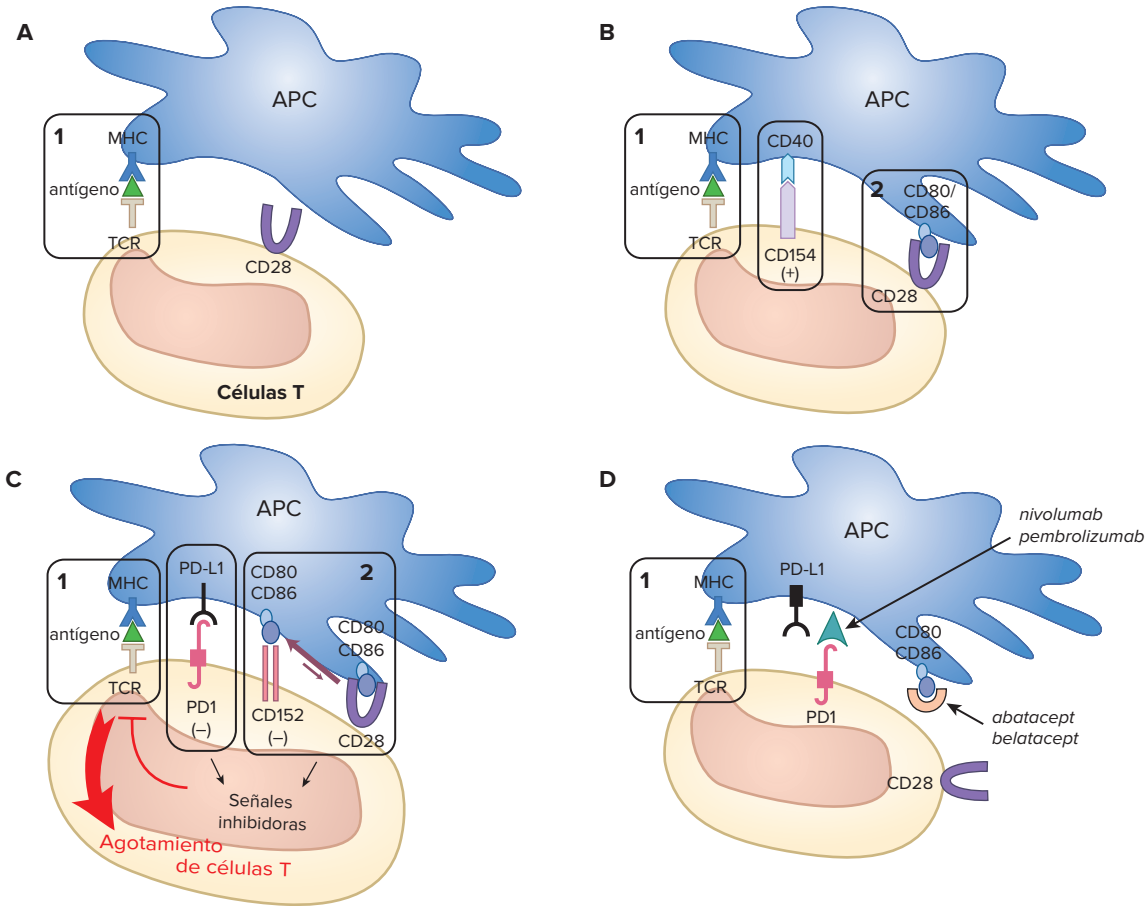


Figura 35-4 ***Activación de linfocitos T: coestimulación y puntos de verificación coinhibitorios.*** Numerosas proteínas CD de membrana pueden expresarse en APC en los linfocitos T que conducen a interacciones de señalización entre ligandos y receptores. Estas interacciones pueden mejorar o reducir el estado de activación de los linfocitos T. Se necesitan dos señales para activar el linfocito T: la presentación de un antígeno al ligando de TCR y la señalización por un "coestimulador" adicional juntos. **A.** La señal primaria, la señal 1, es la interacción del TCR con el complejo MHC-antígeno en la APC. La activación requiere una segunda interacción coestimulatoria. **B.** Señal 2, la interacción coestimulatoria entre CD28 en el linfocito T (el receptor coestimulador) y el ligando coestimulador en la APC, CD80/CD86, conduce a la activación de los linfocitos T. Las señales coestimuladoras adicionales, tales como la interacción de CD154 con CD40 sobre la APC, pueden lograr una mejoría adicional de los linfocitos T (+). En la falta de coestimulación, una célula T puede convertirse en anérgica o no respondedora. **C.** Las interacciones adicionales de células APC-T pueden ocurrir después de la activación de las células T, y algunas pueden ser inhibitorias, proporcionando inmunidad en los puntos de control que son importantes para la reducción de la autoinmunidad y para regular el tamaño y la extensión de la respuesta inmune. Por ejemplo, la interacción de CD152 (CTLA4) con CD80/86 produce señales inhibitorias que atenúan la activación y proliferación de linfocitos T (–). CD28 y CD152 compiten para unirse a CD80/CD86. Como la figura indica, la afinidad de CD152 por CD80/CD86 excede la de CD28, y el equilibrio se encuentra hacia la formación del complejo de señalización inhibitorio, CD152-CD80/CD86. Las células T pueden expresar cantidades variables de otra modificación importante, PD1 (CD279). Cuando han interactuado con ligandos por PD-L1, PD-1 produce señales inhibitorias (actividad de la fosfatasa de proteína, ↓ la señalización por la actividad de TCR y ↓ la actividad MAPK; véase figura 35-2) y reduce la proliferación de las células T, lo que conduce al agotamiento de las células T, a un estado de hiporreactividad. Cuando PD1 es altamente expresado, como durante las condiciones de la infección viral crónica y cáncer, la supresión de la actividad de los linfocitos T a través de esta vía puede ser muy eficaz; esta vía puede facilitar la replicación viral continua y la progresión tumoral. **D.** Estos puntos de control inmunológico son útiles para la regulación farmacológica de la activación de los linfocitos T. Por ejemplo, los agentes abatacept y belatacept son proteínas de fusión que contienen el dominio de CTLA4 de CD154 y actúan como señuelos. Estos agentes bloquean la coestimulación de las células T por CD80/CD86 (véanse ejemplos adicionales en la figura 35-2) de unión. El nivolumab y el pembrolizumab son anticuerpos a PD1 y bloquean la interacción de PD1 con PD-L1, bloqueando de este modo la supresión inmune que se produciría normalmente y produciendo un estado de hiperactividad inmune. Los inhibidores del punto de control que aumentan la respuesta inmune se utilizan en la terapia del cáncer (véase capítulo 67). Los anticuerpos pueden ser diseñados para ser ligandos estimuladores en los puntos de control, para ayudar en la generación de un estado de supresión inmune que podría ser útil en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes.

Anticuerpo monoclonal anti-CD52 (alemtuzumab)

El alemtuzumab es un mAb anti-CD52 humanizado que se está agotando.

Mecanismo de acción. El alemtuzumab se une a la proteína CD52 que se expresa de forma salvaje en los linfocitos B y T, así como en los macrófagos, células NK y algunos granulocitos. La unión del alemtuzumab a CD52 induce la lisis de las células dependientes del anticuerpo y una leucopenia profunda que puede durar más de un año (Jones y Coles, 2014).

Usos terapéuticos. El alemtuzumab se usa principalmente para la inducción de la terapia inmunosupresora y permite evitar las dosis altas de esteroides. Para los trasplantes, el régimen más común es una sola dosis intraoperatoria de 30 mg. El alemtuzumab también se usa para el tratamiento de rechazos refractarios agudo mediados por células y por anticuerpos con la misma dosis utilizada durante la inducción. El medicamento tiene licencia para el manejo de CLL y MS (CAMMS223 Investigators *et al.*, 2008).

Toxicidad. La neutropenia sigue siendo el efecto adverso más común observado con el alemtuzumab. Casi la mitad de los pacientes también experimentarán trombocitopenia y anemia. Otro efecto secundario importante es la anemia hemolítica autoinmune y otras enfermedades autoinmunes que se cree que son inmunes a la reconstitución después de un agotamiento profundo de los linfocitos.

Anticuerpos antirreceptores de IL-2 (anti-CD25)

El *daclizumab* es un mAb quimérico de IgG1 humana/región que determina la complementariedad, de origen murino humanizado. El *basiliximab* es un mAb quimérico murino humano. Ambos tienen licencia para su

uso conjuntamente con la ciclosporina y los corticosteroides para la profilaxis del rechazo agudo de órganos en pacientes que reciben trasplantes renales.

Mecanismo de acción. El mAb anti-CD25 se une con alta afinidad a la subunidad α del receptor de IL-2 (figura 35-2) y actúa como un antagonista del receptor, inhibiendo la activación de los linfocitos T y la proliferación sin inducir la lisis celular (tabla 35-1). El daclizumab tiene una afinidad algo menor, pero tiene una semivida más larga (20 días) que el basiliximab (Brennan *et al.*, 2006). Además, la inducción de linfocitos T $CD56^+$ y $CD4^+$ se asocia con la respuesta a la terapia en pacientes con EM (D'Amico *et al.*, 2015).

Usos terapéuticos. Los mAb anti-CD25 se usan para la terapia de inducción en el trasplante de órganos sólidos. También se encuentran en ensayos clínicos de fase 3 en pacientes con EM. La $t_{1/2}$ larga de daclizumab (20 días) da como resultado la saturación de los linfocitos circulantes de IL-2Rα hasta 120 días después del trasplante. El daclizumab se administra en cinco dosis (1 mg/kg por vía intravenosa durante 15 minutos en 50-100 mL de solución salina normal) comenzando en el preoperatorio inmediato y, posteriormente, a intervalos quincenales.

La $t_{1/2}$ del basiliximab es de 7 días. En los ensayos, el basiliximab ha sido administrado en una dosis fija de 20 mg antes de la cirugía y en los días 0 y 4 después del trasplante. Este régimen de basiliximab saturó los linfocitos circulantes IL-2R durante 25-35 días después del trasplante. Se utilizó basiliximab con un régimen de mantenimiento consistente en ciclosporina y prednisona y se encontró que era seguro y eficaz cuando se utilizaba en un régimen de mantenimiento consistente en ciclosporina, MMF y prednisona.

Si bien el daclizumab y el basiliximab son comparables en efectividad, el daclizumab tiene un régimen de dosificación más costoso. El alto costo ha reducido la demanda, y ahora se produce sólo para su uso en el tratamiento de la EM.

Toxicidad. El basiliximab y el daclizumab parecen ser relativamente seguros como agentes de inducción, y la mayoría de los ensayos clínicos informan reacciones adversas similares a las del placebo. No se ha observado ningún síndrome de liberación de citocinas, pero pueden ocurrir reacciones anafilácticas y trastornos linfoproliferativos raros e infecciones oportunistas. No se han descrito interacciones con otros medicamentos.

Belatacept, una proteína de fusión

El *belatacept* es una proteína de fusión compuesta de un fragmento Fc modificado de una inmunoglobulina humana unida al dominio extracelular del CTLA4 (CD152) que está presente en las células T (figura 35-5). Esta segunda generación de CTLA4-Ig tiene dos sustituciones de aminoácidos, aumento de su afinidad por CD80 (dos veces) y CD86 (cuatro veces), produciendo un aumento de 10 veces en la potencia *in vitro* en comparación con CTLA4-Ig (Chinen *et al.*, 2015).

Mecanismo de acción. La inducción de respuestas inmunes específicas por los linfocitos T requiere dos señales: una señal específica de antígeno a través del TCR y una señal coestimuladora proporcionada por la interacción de moléculas tales como CD28 en los linfocitos CD4 con CD80 y CD86 en APC y CD2 contratado por LFA-3 (CD58) en linfocitos CD8 (figura 35-4) (Riella y Sayegh, 2013). El belatacept es un bloqueador de la coestimulación de los linfocitos T selectivos que potentemente unen la superficie celular de ligandos coestimuladores (CD80 y CD86) presente en la APC, interrumpiendo su interacción con CD28 en los linfocitos T (señal 2). La inhibición de la señal 2 inhibe la activación de los linfocitos T, promoviendo anergia y apoptosis.

Disposición y farmacocinética. El *belatacept* es la primera terapia de mantenimiento intravenoso en el trasplante de órganos sólidos. La farmacocinética del belatacept se determina para ser lineal, con infusión intravenosa de orden cero y eliminación de primer orden dentro del rango de la dosis estándar de 5-10 mg/kg. La $t_{1/2}$ de *belatacept* es de aproximadamente 11 días.

Usos terapéuticos. Los estudios preclínicos de trasplante renal mostraron que el belatacept no inducía tolerancia, pero sí prolongaba la supervivencia del injerto. El *belatacept* es aprobado por la FDA como una alternativa a los inhibidores de la calcineurina como una estrategia para prevenir la toxicidad de los inhibidores de la calcineurina a largo plazo (Satyananda y Shapiro, 2014; Talawila y Pengel, 2015). El *belatacept* ha sido aprobado específicamente para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes adultos que reciben un trasplante de riñón en combinación con la inducción de basiliximab, MMF y corticosteroides.

El ensayo BENEFIT comparó dos regímenes basados en *belatacep* para ciclosporina y mostró una mejor función renal y perfil metabólico en los pacientes tratados con belatacept en comparación con los tratados con ciclosporina. Los pacientes fueron inducidos con basiliximab y mantenidos con MMF y prednisona disminuida gradualmente. Si bien con frecuencia se requieren infusiones de belatacept relativamente temprana después del trasplante, se convierte una vez al mes para el final del primer o tercer mes, dependiendo del régimen de dosificación elegido (Masson *et al.*, 2014).

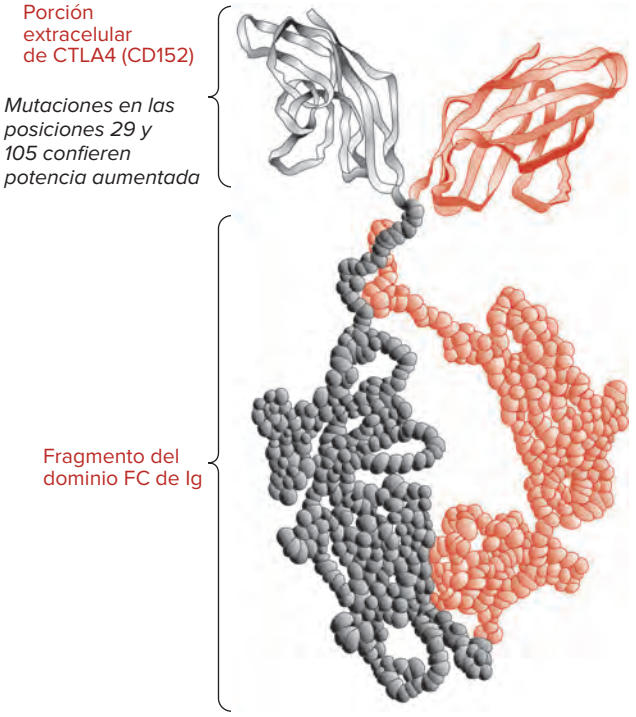


Figura 35-5 ***Estructura del belatacept, un congénere de CLTA4-Ig.*** Para más detalles, véase texto y figura 35-4.

Toxicidad. Se ha observado un aumento del riesgo de trastorno linfoproliferativo postrasplante en pacientes seronegativos al virus de Epstein-Barr con el tratamiento con *belatacept*. Por tanto, su uso está restringido a pacientes seropositivos del virus de Epstein-Barr. Las reacciones relacionadas con la infusión ocurren con poca frecuencia, y el medicamento generalmente es bien tolerado (Masson *et al.*, 2014).

Interacciones medicamentosas. No se han reportado interacciones farmacocinéticas específicas entre medicamentos con el belatacept (Pestana *et al.*, 2012).

Enfoque general para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes

La asociación del genoma amplio da una mirada en torno a las variantes genéticas agrupadas alrededor de un grupo de enfermedades que parecen estar mediadas por respuestas autoinmunes (Farh *et al.*, 2015). Terapéuticamente, estas enfermedades responden bien a la inmunosupresión y al uso de mAb dirigidos contra rutas de citocinas. Sin embargo, estas investigaciones han revelado que una variante de riesgo en una enfermedad que puede ser protectora en otra (Maier *et al.*, 2009), consistente con la observación de que la inhibición de las respuestas de citocinas en un estado de enfermedad, tales como TNF-α en la artritis reumatoide, puede provocar brotes en otra enfermedad (MS).

Anti-IL-2 receptor (anti-CD25) anticuerpos

Los mAb anti-IL-2R han sido previamente aprobados por la FDA como medicamentos de segunda línea para pacientes con MS.

Anti-CD52

Los linfocitos maduros expresan CD52 (antígeno CAMPATH-1), un dodecapéptido de membrana cargado negativamente. El alemtuzumab, discutido anteriormente, es un mAb humanizado que se une al CD52 y se dirige al linfocito para su destrucción. Además de los usos mencionados, el alemtuzumab está aprobado para su uso en CLL y MS.

Reactivos anti-TNF

El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina proinflamatoria que ha sido implicada en la patogénesis de varias enfermedades de las articulaciones, intestinales y de la piel mediadas por el sistema inmune. Varias enfermedades (artritis reumatoide, enfermedad de Crohn) se asocian con niveles elevados de TNF-α. Como resultado, se han desarrollado varios agentes anti-TNF como tratamientos.

El ***infliximab*** es un mAb IgG1 quimérico que contiene una región humana (Fc) constante y una región murina variable. Se une con alta afinidad al TNF-α y evita que la citocina se una a sus receptores. El infliximab está aprobado en Estados Unidos para tratar los síntomas de la artritis reumatoide y, por lo general, se usa en combinación con metotrexato en pacientes que no responden al metotrexato solo. El infliximab también está aprobado para el tratamiento de los síntomas moderados a severos de la enfermedad de Crohn en pacientes que no han respondido a la terapia convencional (véase capítulo 51). Otras indicaciones aprobadas por la FDA incluyen espondilitis anquilosante, psoriasis en placas, artritis psoriásica y colitis ulcerosa. Aproximadamente uno de cada seis pacientes que reciben infliximab experimenta una reacción a la infusión caracterizada por fiebre, urticaria, hipotensión y disnea dentro de las 1-2 h posteriores a la administración del anticuerpo. Se ha reportado el desarrollo de anticuerpos antinucleares, y raramente al síndrome de tipo lúpico, después del tratamiento con infliximab (Meroni *et al*., 2015).

El ***etanercept*** es una proteína de fusión que se dirige al TNF-α. El etanercept contiene la porción de unión a ligando de un receptor de TNF-α humano fusionado a la porción Fc de la IgG1 humana y se une a TNF-α y evita que interactúen con sus receptores. Está aprobado para el tratamiento de los síntomas de la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, psoriasis en placa, artritis idiopática juvenil poliarticular y la artritis psoriásica. El etanercept puede usarse en combinación con metotrexato en pacientes que no responden adecuadamente al metotrexato solo. Las reacciones en el sitio de la inyección (es decir, eritema, prurito, dolor o hinchazón) se han producido en más de un tercio de los pacientes tratados con etanercept.

El ***adalimumab*** es otro producto anti-TNF para uso intravenoso. Este mAb IgG1 humano recombinante está aprobado para uso en la artritis reumatoide, espondilitis anquilosante, enfermedad de Crohn, la artritis idiopática juvenil, la psoriasis en placa, artritis psoriásica, y la colitis ulcerosa.

El ***golimumab*** es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 (anti-TNF-α). Solo o en combinación con metotrexato el golimumab está aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide moderada a severamente activa y la artritis psoriásica activa. También está aprobado para el tratamiento de pacientes con espondilitis anquilosante y colitis ulcerativa activa de moderada a severa. El golimumab se administra mediante inyecciones subcutáneas y está disponible en dosis de 50 y 100 mg.

El ***certolizumab pegol*** es un anticuerpo específico pegilado humanizado para TNF-α. La pegilación del fragmento Fab proporciona una actividad sostenida. Este agente está aprobado para el tratamiento de adultos con enfermedad de Crohn y la artritis reumatoide, artritis psoriásica activa, y espondilitis anquilosante activa. Está disponible como polvo liofilizado de 200 mg o inyecciones estériles precargadas de 200 mg/mL para administración subcutánea.

Toxicidad. Todos los agentes anti-TNF (es decir, *infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab*) aumentan el riesgo de infecciones graves, linfomas, y otros tumores malignos. Por ejemplo, linfomas hepatoesplénicos de células T mortales notificados en pacientes adolescentes y adultos jóvenes con enfermedad de Crohn tratados con infliximab en combinación con azatioprina o 6-MP.

Inhibición de IL-1

Los niveles plasmáticos de IL-1 se incrementan en pacientes con inflamación activa (véase capítulo 34). Además del origen natural de IL-1RA, varios IL-1RA están en desarrollo, y unos pocos han sido aprobados para uso clínico.

La *anakinra* es un recombinante aprobado por la FDA, forma no glucosilada de IL-1RA humano para el tratamiento de las enfermedades de articulaciones en la artritis reumatoide. La *anakinra* también está aprobada para los síndromes periódicos asociados a la criopirina (CAPS), un grupo de enfermedades inflamatorias hereditarias raras asociadas con sobreproducción de IL-1 que incluye los síndromes autoinflamatorio frío familiar y de Muckle-Wells y para el tratamiento de inicio de la enfermedad neonatal multisistémica inflamatoria. Puede ser utilizado en solitario o en combinación con agentes anti-TNF, tales como etanercept, infliximab, adalimumab.

El *canakinumab* es un mAb IL-1β que es aprobado por la FDA para CAPS y la artritis juvenil idiopática sistémica activa. El *canakinumab* está siendo evaluado para uso en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

El *rilonacept* es una proteína de fusión que se une a IL-1, está siendo evaluada para la gota. IL-1 es un mediador inflamatorio del dolor en las articulaciones asociado con cristales de ácido úrico elevados.

Otros antagonistas de interleucina

El *tocilizumab,* un IL-6R, que es aprobado por la FDA para el tratamiento de la artritis reumatoide y la artritis idiopática juvenil sistémica; el *siltuximab*, otro antagonista de IL-6, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la enfermedad de Castleman multicéntrica si el paciente es negativo al HIV y al herpevirus 8 humano. El *ustekinumab* es un antagonista a IL-12 e IL-23 humano indicado para el tratamiento de la psoriasis en placas y la artritis psoriásica.

El *secukinumab* es un antagonista anti-IL-17A humano indicado para el tratamiento de la psoriasis en placa.

Inhibición de antígeno asociado a la función linfocítica

El **efalizumab** es un mAb de IgG1 humanizado dirigido a la cadena CD11a de LFA-1. Se une a LFA-1 en los linfocitos y evita la interacción de LFA-1 con la molécula de adherencia intercelular (ICAM), inhibiendo de este modo la adherencia, el transporte y la activación de los linfocitos T. El efalizumab fue aprobado para su uso en pacientes con psoriasis, pero ha sido retirado del mercado debido a leucoencefalopatía progresiva multifocal (Prater *et al*., 2014).

El **alefacept** es una proteína de fusión LFA-3-IgG1 humana. La porción de LFA-3 de alefacept se une a CD2 en los linfocitos T, bloqueando la interacción entre LFA-3 y CD2 e interfiriendo con la activación de los linfocitos T. El alefacept está aprobado para su uso en la psoriasis. El tratamiento con alefacept ha demostrado que produce una reducción en los linfocitos T dependiente de la dosis, efectores de memoria (CD45, RO^+) pero no en los linfocitos no sensibilizados (CD45, RA^+) (Vincenti y Kirk, 2008). Este efecto se ha relacionado con su eficacia en la enfermedad psoriásica y su significante interés en el trasplante porque los linfocitos T efectores con memoria se asocian al rechazo resistente al bloqueo de la coestimulación y la inducción de agotamiento. El alefacept retrasa el rechazo en el trasplante cardiaco en NHP y tiene un potencial sinérgico cuando se usa con bloqueo de coestimulación o regímenes basados en sirolimús en NHP (Vincenti y Kirk, 2008). Un estudio multicéntrico de fase II para evaluar la seguridad y eficacia del tratamiento de mantenimiento con receptores de trasplante renal no mostró diferencias de los controles con placebo (Rostaing *et al*., 2013).

Terapia con citocinas: interferón

Para una descripción de la inducción por IFN y su señalización y las acciones principales del IFN, véase el capítulo 34. El interferón-β (IFN-β) fue una de las primeras citocinas utilizadas para el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, en particular la EM. Los IFN son citocinas reguladoras endógenas que aumentan o disminuyen la iniciación transcripcional de cientos de genes en las células dependientes con múltiples mecanismos de acción, incluida la inducción de IL-10. Las diferentes formulaciones de IFN-β tienen una eficacia terapéutica modesta, disminuyendo la tasa de exacerbación en la EM en aproximadamente un 30%. Ellos son relativamente seguros; la fatiga es el principal efecto secundario. Existen múltiples preparaciones de IFN-β en el mercado que se usan por vía intramuscular o subcutánea. Las preparaciones de IFN-β se usan generalmente para la EM y las preparaciones de IFN-α/γ se usan para las infecciones. Tres preparaciones de IFN-β están actualmente en el mercado: Avonex y Rebif son formulaciones de 1α para MS; Betaseron, Extavia (preparaciones de 1β) y *peginterferón* (1α) están indicadas para EM recidivante. No existen diferencias significativas entre estas preparaciones, y es más probable que estén disponibles; no deben considerarse fármacos de primera línea para el tratamiento de la MS.

Fármacos dirigidos a los linfocitos B

La mayoría de los avances en el trasplante se pueden atribuir a los medicamentos designados para inhibir la respuesta de los linfocitos T. Como resultado, el rechazo agudo mediado por linfocitos T ha sido convertido y ocasiona cada vez menos problemas, mientras que las respuestas mediadas por linfocitos B, como el rechazo mediado por anticuerpos y otros efectos de anticuerpos específicos del donador se han vuelto más evidentes. Tanto las moléculas pequeñas como los biológicos con efectos específicos en los linfocitos B están ahora en desarrollo para utilizarse en el trasplante, incluyendo mAb humanizados contra CD20 e inhibidores de los dos factores de activación de los linfocitos B, BLYS y APRIL, y sus respectivos receptores. El *belimumab*, un mAb dirigido a BLYS, recientemen-

te se ha aprobado para su uso en pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Los anticuerpos CD20 *rituximab* y *ocrelizumab* agotan los linfocitos B maduros circulantes (aunque pueden permanecer en cierto grado en los ganglios linfáticos), y los resultados positivos de los ensayos clínicos en pacientes con artritis reumatoide y MS sugieren fuertemente que los linfocitos B desempeñan un rol crítico en la patogénesis de la enfermedad. Estudios de mapeo finos genéticos han demostrado el papel potencialmente patogénico de los linfocitos B en la MS y en la artritis reumatoide que no se limitan a la producción de anticuerpos. En particular, un estudio de modelación genética definitiva señaló el papel crucial de los linfocitos B como APC (Farh *et al*., 2015).

Tolerancia

La inmunosupresión tiene riesgos concomitantes de infecciones oportunistas y tumores secundarios. Por tanto, el objetivo fundamental de la investigación en trasplante de órganos y enfermedades autoinmunes sería inducir y mantener la tolerancia inmunológica, que es el estado activo de la falta de respuesta específica a un antígeno (Krensky y Clayberger 1994). La tolerancia, de ser posible, representaría una cura verdadera para los trastornos discutidos previamente en esta sección sin los efectos de varias terapias inmunosupresoras. Los inhibidores de la calcineurina evitan la inducción de tolerancia en algunos, pero no en todos, modelos preclínicos. En los mismos sistemas de modelo, el *sirolimús* no impidió la tolerancia y pudo incluso promover su inducción (Kawai *et al*., 2014, Krensky y Clayberger 1994). En animales experimentales, el *sirolimús* promueve los linfocitos T reguladores, un subtipo de linfocitos T que se ha demostrado que suprime toda inmunidad y promueve la tolerancia. Los estudios realizados en receptores de trasplante renal mostraron que el *sirolimús* aumentó los linfocitos T reguladores en la periferia, a diferencia de los inhibidores de la calcineurina, los cuales reducen su porcentaje (Segundo *et al*., 2006).

Bloqueo coestimulatorio

Se ha demostrado que la inhibición de la señal coestimuladora induce tolerancia (figura 35-4).

El ***abatacept*** es una proteína de fusión (véase la discusión anterior). Esa zona contiene la unión de CTLA4 (CD152), que es un homólogo de CD28, y la región Fc de la IgG1 humana. La CTLA4-Ig inhibe competitivamente la unión de CD28 a CD80 y CD86 y, por tanto, la activación de los linfocitos T. La CTLA4-Ig es eficaz en el tratamiento de la artritis reumatoide en pacientes resistentes a otros medicamentos.

Una segunda vía coestimuladora implica la interacción de CD40 en los linfocitos T activados con el ligando CD40 (CD154) en los linfocitos B, el endotelio, o APC (véase figura 35-4). Entre las supuestas actividades del tratamiento con anticuerpos anti-CD154 está el bloqueo de la expresión de B7 inducida por la activación inmune. Se han usado dos mAb anti-CD154 humanizados en ensayos clínicos de trasplantes renales y enfermedades autoinmunes. El desarrollo de estos anticuerpos, sin embargo, está asociado con eventos tromboembólicos. Un enfoque alternativo para bloquear la ruta CD154-CD40 es dirigir CD40 con mAb. Estos anticuerpos están en fase de ensayo en el linfoma no Hodgkin, pero también es probable que puedan desarrollarse para la autoinmunidad y el trasplante.

Cimerismo de las células donadas

Un enfoque prometedor es la inducción de cimerismo (coexistencia de células de las dos líneas genéticas en un mismo individuo) humedeciendo primero o eliminando la función inmunológica en el receptor con radiación ionizante, fármacos tales como ciclofosfamida, o tratamiento de anticuerpos y entonces proporcionando una nueva fuente de la función inmune por transferencia adoptiva (transfusión) de médula ósea o células madre hematopoyéticas. En la reconstitución de la función inmune, el receptor no distingue los viejos de los nuevos antígenos proporcionados durante el periodo crítico como no propio. Esta tolerancia es duradera y es menos probable que se complique con el uso de inhibidores de la calcineurina.

Antígenos

Los antígenos específicos inducen tolerancia inmunológica en modelos preclínicos de diabetes mellitus, artritis y esclerosis múltiple. Los estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que pueden inhibir selectivamente las respuestas inmunes a antígenos específicos sin terapias inmunosupresoras asociadas a toxicidad. Los nuevos conocimientos han traído consigo la posibilidad de terapias inmunológicas específicas para tratar una variedad de trastornos del sistema inmune de la autoinmunidad al rechazo del trasplante (Riedhammer y Weissert, 2015). Hasta la fecha, este enfoque sólo se ha trabajado en modelos animales de enfermedades autoinmunes.

HLA soluble

En la era de la preciclosporina, se ha demostrado que las transfusiones de sangre se asocian con resultados exitosos en pacientes con trasplante renal. Estos hallazgos dieron lugar a protocolos de transfusión específicos del donante que mejoraron los resultados. Después de la introducción de la ciclosporina, sin embargo, estos efectos de las transfusiones de sangre desaparecieron, presumiblemente debido a la eficacia de este fármaco en el bloque de la activación de las células T. Sin embargo, la existencia de efectos promotores de la tolerancia de las transfusiones es irrefutable. Es posible que este efecto se deba a moléculas de HLA en la superficie de las células o en formas solubles. El HLA soluble y péptidos correspondientes a secuencias lineales de moléculas de HLA puede inducir tolerancia inmunológica en modelos animales a través de una variedad de mecanismos (Murphy y Krensky, 1999).

Inmunoterapia para la esclerosis múltiple

Características clínicas y patología

La esclerosis múltiple es una enfermedad inflamatoria desmielinizante de la materia blanca del CNS mediada genéticamente, caracterizada por infiltración de células mononucleares en la materia blanca con la relativa desmielinización y la pérdida axonal. Los infiltrados meníngeos densos se encuentran en los espacios subaracnoideos de los pacientes, y estos infiltrados están íntimamente asociados con desmielinización subpial, daño neuronal y neurítico, la pérdida de oligodendrocitos, atrofia cortical y la activación del parénquima microglial en las capas corticales externas. La desmielinización cortical inflamatoria en la MS se produce al principio, antes de la aparición de placas clásicas de la sustancia blanca con intercambio neurodegenerativo, incluyendo la pérdida de oligodendrocitos, astrocitosis reactiva, y la lesión neuronal y axonal dentro de estas placas corticales en un resumen de la inflamación. La MS puede ser episódica y progresiva con una prevalencia creciente desde la adolescencia hasta los 35 años de edad y luego disminuye. La MS es tres veces más común en las mujeres que en los hombres y se produce principalmente en las latitudes más altas de los climas templados. Los estudios epidemiológicos sugieren un papel de los factores ambientales en la patogénesis de la MS, incluyendo la disminución de la vitamina D, el tabaquismo, el aumento de índice de masa corporal y la ingesta elevada de sal (Ransohoff *et al*., 2015).

Estudios de asociación amplia al genoma han identificado variantes genéticas asociadas con la susceptibilidad a la MS (Consorcio Genética Internacional de Esclerosis Múltiple, *et al.*, 2007), ahora con 200 variantes identificadas. Aunque cada uno de éstos contribuye sólo a un pequeño incremento en el complejo fenotípico del riesgo de la enfermedad, las funciones biológicas asociadas con variantes alélicas individuales han sido llamativas. Muchas de estas variantes caen dentro de cascadas de señalización específicas, lo que sugiere que las alteraciones en las vías, más que en los genes individuales, pueden ser útiles para predecir la respuesta a la terapia. Más de la mitad de las variantes genéticas asociadas al riesgo de la MS también se asocian con enfermedades autoinmunes y los alelos de riesgo generalmente están asociados a genes que regulan la función inmune. Aproximadamente 60% de las variantes causales probables están mapeadas para elementos potenciadores con conexión preferencial a los estímulos dependientes de potenciadores de células T $CD4^+$. Por la superposición de variantes causales con mapas de factor de transcripción de un solo nucleótido de unión generados por ENCODE, las variantes de un solo nucleótido fueron fuertemente enriquecidas dentro de sitios de unión para los factores de transcripción relacionados con la inmunidad (Farh *et al*., 2015). En los pacientes con MS, hay células T activadas que son reactivas a diferentes antígenos de mielina, incluyendo la proteína básica de la mielina, y estas células T secretan citocinas proinflamatorias, mientras que, en controles sanos, células T secretan citocinas IL-10 antiinflamatorias (Cao *et al*., 2015). Es difícil encontrar autoanticuerpos contra los antígenos de mielina en pacientes con MS, lo que distingue a la MS de otras enfermedades autoinmunes. Los daños se clasifican por tipos y severidad y es posible se correspondan con grados específicos de daños del CNS y a procesos patológicos. Por tanto, los médicos se refieren a recaída y remisión de MS (la forma en 85% de los pacientes más jóvenes), MS progresiva secundaria (deterioro neurológico progresivo después de un largo periodo de enfermedad de recaída y remisión) y MS

progresiva primaria (~15% de pacientes, con relativamente poca inflamación evidente al inicio).

Farmacoterapia

Ha habido avances importantes en el tratamiento de la MS. La tabla 35-3 resume las terapias inmunomoduladoras actuales para la MS. Las terapias específicas están dirigidas a resolver ataques agudos, reducir las recurrencias y las exacerbaciones, y retrasar la progresión de la discapacidad. Las exacerbaciones de la MS se tratan con 3 a 5 días de 1 000 mg de metilprednisolona por vía intravenosa, ya que la prednisona oral sola es un tratamiento ineficaz que aumenta el riesgo de nuevos ataques. Los denominados fármacos de primera generación (pero no necesariamente "de primera línea") incluyen una variedad de *IFN-β* (discutido previamente en la terapia con citocinas) y polímeros aleatorios que contienen los aminoácidos comúnmente utilizados como anclas MHC, y TCR en contacto con residuos que han sido propuestos como posibles "ligandos de péptidos universalmente alterado". El acetato de gluciramer (GA), un polipéptido de secuencia aleatoria que consta de cuatro aminoácidos (alanina [A], lisina [K], glutamato [E] y tirosina [Y]) con una longitud promedio de 40 a 100 aminoácidos, se une de forma eficiente a las moléculas MHC clase II DR *in vitro*. En ensayos clínicos, la GA, por vía subcutánea a pacientes con MS remitente recidivante, disminuyó la tasa de exacerbaciones en aproximadamente 30%, similar a la eficacia de IFN-β. La administración *in vivo* de GA induce una alta reacción cruzada de las células T CD4 que son inmunes a las citocinas Th2 antiinflamatorias secretoras tales como IL-4 e IL-13. La administración de GA también previene la aparición de nuevas lesiones detectables por MRI (Duda *et al.*, 2000). Esto representa uno de los primeros usos exitosos de un agente que mejora la enfermedad autoinmune al alterar las señales a través del complejo de TCR.

El tratamiento a largo plazo de los pacientes con MS está en transición, pasando de las primeras terapias de IFN-β y GA a tratamientos más efectivos. La terapia de depleción de células anti-CD20 con *ocrelizumab* es actualmente el tratamiento más efectivo (Hauser *et al.*, 2017) y debe considerarse como una terapia de primera línea. No es necesario el uso de terapia transitoria con IFN-β y GA antes de usar una droga más efectiva como *ocrelizumab* y *natalizumab*.

El mAb *natalizumab* dirigido contra la integrina α4 molécula de adhesión, antagoniza la interacción con la integrina heterodímeros que contienen la integrina α_4, tal como la integrina $\alpha_4\beta_1$ que se expresa en la superficie de linfocitos y monocitos activados. Una interacción de la integrina $\alpha_4\beta_1$ con la molécula 1 de adhesión de células vasculares es crítica para el tráfico de células T desde la periferia al CNS; el bloqueo de esta interacción ha sido muy eficaz para inhibir las exacerbaciones de la enfermedad.

Del mismo modo, el *fingolimod* agonista S1P (mecanismo previamente discutido) es aprobado por la FDA como una terapia de primera línea en la MS, disminuye la tasa de exacerbación en aproximadamente un 50%. El uso de *natalizumab* está asociado con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva, y su disponibilidad está limitada a un programa de distribución especial (*Touch*) administrado por el fabricante que dicta la medición de anticuerpos contra JCV. A los pacientes que son negativos para JCV a menudo se les recomienda comenzar con *natalizumab*, mientras que a los pacientes con JCV positivo se les realiza una prueba de VZV para evaluar el tratamiento con *fingolimod*. Si el resultado es positivo, lo que indica la inmunidad de VZV, se puede iniciar con el fingolimod. De lo contrario, el tratamiento con fingolimod debería seguir a la inmunización con VZV. Con respecto a la seguridad, el natalizumab parece ser seguro en pacientes con anticuerpos contra JCV negativos. En pacientes con problemas cardiacos, particularmente con bloqueos de rama, se debe evitar la administración de fingolimod.

El *fumarato dimetilo* parece tener múltiples efectos inmunomoduladores y es un activador de nrf2 que media la respuesta antioxidante. En dos ensayos esenciales de fase 3, el fumarato dimetilo redujo las tasas de recaída en cerca de un 50% en comparación con el placebo, con una reducción significativa de las lesiones potenciadas con gadolinio y las lesiones T2 en la MRI. El medicamento parece ser seguro a pesar de los efectos secundarios gastrointestinales que ocasionalmente pueden causar dificultades.

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra CD52 (*alemtuzumab*) se aprobaron recientemente para la MS recidivante-remitente (discutida pre-

TABLA 35-3 Clasificación de la eficacia de las terapias aprobadas para la esclerosis múltiple[a]

MEDICAMENTOS	ERA DE DESARROLLO	MECANISMO DE ACCIÓN	CONSIDERACIONES CLAVE
Más efectivo			
Natalizumab	Segundo	Anticuerpo monoclonal contra integrina α4	El riesgo de PLM debe evaluarse mediante la presencia de anticuerpos contra JCV
Ocrelizumab	Tercer	mAB contra CD20 (células B)	Bajo riesgo de PLM, aumento ligero de las infecciones
Alemtuzumab	Tercer	mAB contra CD52	Alto riesgo de 2º tiroiditis y otras enfermedades autoinmunes
Muy efectivo			
Fingolimod	Segundo	Modulador de esfingosina S1P-R	Las complicaciones cardiacas impiden el uso en pacientes mayores de 50 años y en aquellos con antecedentes de enfermedad cardiaca Debe tener una prueba de anticuerpos VZV para mitigar el riesgo de herpes zóster diseminado
Fumarato dimetilo	Tercer	Inmunomodulador	Necesario controlar el recuento de linfocitos como mitigación del riesgo de PLM. Las complicaciones gastrointestinales pueden limitar el uso
Moderadamente efectivo			
IFN-β	Primer	Inmunomodulador	Seguridad y perfil de eficacia bien caracterizada a largo plazo Los pacientes no deben requerir como fallo antes de recibir tratamientos alternativos
Acetato de glatiramer	Primer	Inmunomodulador	Mejor perfil de seguridad para mujeres embarazadas con enfermedad leve. No se debe exigir que los pacientes "fallen" antes de recibir tratamientos alternativos
Teriflunomida	Tercer	Inhibidor de la síntesis de pirimidina	Riesgo de teratogenicidad impide su uso en las mujeres que son, o piensan quedarse embarazadas

[a] La clasificación se estima sobre la base de ensayos clínicos, estudios posteriores a la aprobación, y pocas comparaciones de cabeza a cabeza. Los factores que determinan la eficacia del fármaco en cualquier individuo son en gran medida indefinidos, y un buen juez clínico es esencial para la selección del tratamiento. Para más detalles, véase Ransohoff *et al.*, 2015.

viamente). Si bien parece ser altamente efectivo y de larga vida en términos de respuesta, la respuesta autoinmune que emerge en pacientes con MS, pero no en aquellos con CLL son tiroiditis, y más raramente, púrpura trombocitopénica idiopática. El anticuerpo anti-CD20 *ocrelizumab* ha completado recientemente un ensayo de fase 3 y tiene el rendimiento más espectacular en el tratamiento de la MS, lo que lleva a la aprobación de la FDA. Ahora se considera un medicamento de primera línea en el tratamiento de la MS remitente recidivante.

Con todos estos agentes, cuanto más temprano en el curso de la MS se utilicen, más eficaces son para prevenir las recaídas de la enfermedad. Lo que no está claro es cuál de estos agentes evitará o conducirá a una discapacidad más severa.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *inmunosupresores y tolerógenos*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Glucocorticoides		
• Prednisolona	Prevenir y tratar el rechazo de trasplante, el tratamiento de GVHD en trasplante de médula ósea, enfermedad autoinmune, artritis reumatoide, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico	• Amplios efectos sobre la inmunidad celular • Afecta la transcripción de muchos genes; activación ↓ NF-kB, ↓ proinflamatorias citocinas IL-1 e IL-6 • La proliferación de células T ↓, citotóxico activación de los linfocitos T y los neutrófilos y la función de monocitos • Puede ↑ la glucosa en sangre, la presión arterial, hábito cushingoide, ↑ de peso, ↑ riesgo de infección, la osteoporosis, glaucoma, cataratas, depresión, ansiedad, y psicosis • El tratamiento a largo plazo ⇒ supresión suprarrenal; retirarse lentamente en días alternos
• Prednisolona	Artritis reumatoide, uveítis, colitis ulcerosa, esclerosis múltiple, vasculitis, sarcoidosis, lupus eritematoso sistémico	• Como el anterior
• Metilprednisolona	El lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple	• Como el anterior
• Dexametasona	Artritis reumatoide, púrpura trombocitopénica idiopática	• Como el anterior
Inhibidores de calcineurina		
• Ciclosporina	Profilaxis de rechazo de trasplantes, terapia de rescate del rechazo de trasplantes, artritis reumatoide, psoriasis y otras enfermedades de la piel, xeroftalma	• Use algoritmos para retrasar la dosificación hasta la función renal en pacientes con trasplante renal OK • Controle C_p para evitar efectos secundarios • Efectos secundarios: temblor, alucinaciones, somnolencia, coma, nefrotoxicidad, hipertensión, hirsutismo, hiperlipidemia, hiperplasia gingival • Metabolizado por CYP3A ⇒ interacciones medicamentosas • Interacciones severas con antiarrítmicos
• Tacrolimús	Profilaxis de rechazo de trasplantes, terapia de rescate del rechazo de trasplante	• La absorción GI es incompleta y variable • Los efectos secundarios incluyen nefrotoxicidad, neurotoxicidad, quejas gastrointestinales e hipertensión • Intolerancia a la glucosa y diabetes mellitus • Controle los niveles sanguíneos para evitar la nefrotoxicidad
Agentes antiproliferativos y antimetabólicos		
• Azatioprina	Inhibidor del metabolismo de la purina, adjunto para la prevención del rechazo de órganos trasplantados, artritis reumatoide	• La depuración renal tiene poco efecto en eficacia o toxicidad • Los efectos secundarios incluyen supresión de la médula ósea (leucopenia > trombocitopenia > anemia) • Susceptibilidad a las infecciones, hepatotoxicidad, alopecia, toxicidad GI • Evite el alopurinol
• Micofenolato mofetilo	Inhibidor de metabolismo de la purina, profilaxis de rechazo de trasplantes, utilizado fuera de la etiqueta para el lupus eritematoso sistémico, esclerosis múltiple, sarcoidosis	• Los efectos secundarios incluyen problemas GI (diarrea y vómitos) y hematológicos (leucopenia, aplasia pura de glóbulos rojos) • Contraindicado en el embarazo
• Sirolimús	Inhibidor mTOR, profilaxis del rechazo del trasplante de órganos, incorporados en *estents* para inhibir la oclusión	• Monitoreo de los niveles sanguíneos • Hiperlipidemia • Anemia, leucopenia, trombocitopenia • Efectos gastrointestinales, úlceras bucales, hipercaliemia • Efectos contra el cáncer • Metabolizado por CYP3A; requiere mucha atención a las interacciones de drogas
• Everolimús	Inhibidor de mTOR, astrocitoma, cáncer de mama, de riñón y profilaxis de recepción, trasplante de hígado, tumor neuroendocrino pancreático, angiomiolipoma renal, cáncer de células renales	• Farmacocinética distinta del sirolimús • Toxicidad similar a sirolimús
• Temsirolimús	mTOR inhibidor	
Bloqueador coestimulatorio de células T		
• Belatacept	Prevención del rechazo del trasplante renal	• Debido a un mayor riesgo de trastorno linfoproliferativo postrasplante predominantemente involucrando al CNS, leucoencefalopatía multifocal progresiva, y las infecciones del CNS graves, la administración de dosis mayores que las recomendadas o con mayor frecuencia de dosificación no se recomienda

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *inmunosupresores y tolerógenos (continuación)*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Anticuerpos		
Globulina antilinfocítica • ATGAM • Timoglobulina	Prevención y tratamiento del rechazo del trasplante de órganos, anemia aplásica	• Contiene numerosos anticuerpos contra la superficie de las moléculas de las células T • Puede provocar fiebre, escalofríos, y potencialmente hipotensión; usar premedicación: esteroide, acetaminofén, antihistamínico • Enfermedad del suero, glomerulonefritis, anafilaxia: rara • Esté atento a la leucopenia, trombocitopenia
Muromonab-CD3	En ensayos para enfermedades autoinmunes	• Depleta las células CD3-positivas
Anti-CD25 (anticuerpos del receptor anti-IL-2) • Basiliximab • Daclizumab	Profilaxis del rechazo del trasplante de órganos agudo, esclerosis múltiple (en ensayo clínico)	• Efectos de betabloqueo adrenérgico (empeoramiento de la insuficiencia cardiaca y broncoespasmo) • Activación del bloqueo de las células TI • No depleta • Buen perfil de seguridad
• Abetacept • Belatacept	Profilaxis del rechazo de trasplante de órganos, ensayos de autoinmunidad	• Proteína de fusión CTLA4-Ig • Riesgo para el trastorno linfoproliferativo postrasplante
Anti-CD52 • Alemtuzumab	La leucemia linfocítica crónica, la esclerosis múltiple, la prevención y el tratamiento del rechazo del trasplante	• Depleción linfocítica prolongada (neutropenia, trombocitopenia y efectos adversos secundarios) • Autoinmunidad secundaria
Anti-CD154 • (ligando CD40)	El trasplante renal, enfermedades autoinmunes	• El bloqueo de la expresión de proteínas B7 • En sostén debido a eventos tromboembólicos
Anti-CD20 • Rituximab • Ocrelizumab	Artritis reumatoide, esclerosis múltiple	• Disminuidos los linfocitos B maduros circulantes
Anti-TNF • Infliximab • Etanercept • Adalimumab • Golimumab • Certolizumab	Artritis reumatoide, enfermedad de Crohn, espondilitis anquilosante, psoriasis en placa, artritis psoriásica, colitis ulcerativa	• Reacción de infusión con fiebre, urticaria, hipotensión y disnea puede ocurrir • Riesgo de infecciones graves, linfoma, otros tumores malignos
Anti-IL-1 • Anakinra • Canakininumab • Rilonacept	Artritis reumatoide, síndromes asociados a criopirina, evaluación de la gota	
Anti-LFA-1 • Efalizumab	Psoriasis	• Suspensión: leucoencefalopatía multifocal progresiva excesiva
Anti-CD2 • Alefacept	Psoriasis	
• Belimumab (anti-BLYS)	Lupus eritematoso sistémico	
Anti-VLA-4 • Natalizumab	Esclerosis múltiple, enfermedad de Crohn	• Dirigida a la integrina 4 alfa bloquea el tráfico de células T a órgano • Terapia de la leucoencefalopatía multifocal progresiva
Terapia para MS (en la tabla 35-2 se muestran más detalladas las terapias para MS)		
• Ocrelizumab • Natalizumab • Alemtuzumab	Esclerosis múltiple	• Las células β depletadas. Fármaco de primera línea. Altamente eficaz • Anti-VLA-4, bloquea el tráfico de células T. Muy eficaz • Anti-CD52. Altamente eficaz. Fármacos de segunda línea debido a los efectos secundarios
• IFN-β	Esclerosis múltiple	• Modesta eficacia, pero seguro • No más drogas de primera línea
• Fingolimod	Esclerosis múltiple	• Agonistas S1P-R • Posibles complicaciones cardiacas
• Tecfidera	Esclerosis múltiple	• Monitorización de glóbulos blancos; riesgo ligero de leucoencefalopatía multifocal progresiva
• Acetato de glatiramer	Esclerosis múltiple	• Potencialmente seguro en el embarazo pero menos eficaz
• Teriflunomida	Esclerosis múltiple	• Inhibidor de la síntesis de pirimidina; riesgo durante el embarazo

Bibliografía

Alberú J, *et al*. Lower malignancy rates in renal allograft recipients converted to sirolimus-based, calcineurin inhibitor-free immunotherapy: 24-month results from the CONVERT trial. *Transplantation* **2011**;*92*:303–310.

Azzi JR, *et al*. Calcineurin inhibitors: 40 years later, can't live without. *J Immunol* **2013**;*191*:5785–5791.

Baldo BA. Chimeric fusion proteins used for therapy: indications, mechanisms, and safety. *Drug Saf* **2015**;*38*:455–479.

Beck RW, *et al*. A randomized controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Group. *N Engl J Med* **1992**;*326*:581–588.

Bergmann TK, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet* **2012**;*51*:711–741.

Brennan DC, *et al*., and The Thymoglobulin Induction Study Group. Rabbit antithymocyte globulin *versus* basiliximab in renal transplantation. *N Engl J Med* **2006**;*355*:1967–1977.

Budde K, *et al*. Everolimus-based, calcineurin-inhibitor-free regimen in recipients of de-novo kidney transplants: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* **2011**;*377*:837–847.

Callahan MK, *et al*. Targeting T cell co-receptors for cancer therapy. *Immunity* **2016**;*44*:1079–1078.

CAMMS223 Investigators, *et al*. Alemtuzumab *vs*. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *N Engl J Med* **2008**;*359*:1786–1801.

Cao Y, *et al.* Functional inflammatory profiles distinguish myelin-reactive T cells from patients with multiple sclerosis. *Sci Transl Med* **2015**;*7*:287ra274.

Chan K, *et al*. Kidney transplantation with minimized maintenance: alemtuzumab induction with tracolimus monotherapy—an open label, randomized trial. *Transplantation* **2011**;*92*:774–780.

Chinen J, *et al*. Advances in basic and clinical immunology in 2014. *J Allergy Clin Immunol* **2015**;*135*:1132–1141.

Colombo D, Ammirati E. Cyclosporine in transplantation—a history of converging timelines. *J Biol Regul Homeost Agents* **2011**;*25*:493–504.

D'Amico E, *et al*. A critical appraisal of daclizumab use as emerging therapy in multiple sclerosis. *Expert Opin Drug Saf* **2015**;*14*:1157–1168.

Danovitch GM, *et al*. Immunosuppression of the elderly kidney transplant recipient. *Transplantation* **2007**;*84*:285–291.

Darji P, *et al*. Conversion from mycophenolate mofetil to enteric-coated mycophenolate sodium in renal transplant recipients with gastrointestinal tract disorders. *Transplant Proc* **2008**;*40*:2262–2267.

Duda PW, *et al*. Glatiramer acetate (Copaxone) induces degenerate, Th2-polarized immune responses in patients with multiple sclerosis. *J Clin Invest* **2000**;*105*:967–976.

Ekberg H, *et al*. Reduced exposure to calcineurin inhibitors in renal transplantation. *N Engl J Med* **2007**;*357*:2562–2575.

Euvrard S, *et al*. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med* **2012**;*367*:329–339.

Farh KK, *et al.* Genetic and epigenetic fine mapping of causal autoimmune disease variants. *Nature* **2015**;*518*:337–343.

Goldfarb-Rumyantzev AS, *et al*. Role of maintenance immunosuppressive regimen in kidney transplant outcome. *Clin J Am Soc Nephrol* **2006**;*1*:563–574.

Goring SM, *et al*. A network meta-analysis of the efficacy of belatacept, cyclosporine and tracolimus for immunosuppression therapy in adult renal transplant recipients. *Curr Med Res Opin* **2014**;*30*:1473–1487.

Guerra G, *et al*. Randomized trial of immunosuppressive regimens in renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1758–1768.

Hardinger KL, *et al.* Selection of induction therapy in kidney transplantation. *Transpl Int* **2013**;*26*:662–672.

Hauser SL, *et al*., and The OPERA I and OPERA II Clinical Investigators. Ocrelizumab *versus* Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* **2017**;*376*:221–234.

International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, *et al*. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* **2007**;*357*:851–862.

Jones JL, Coles AJ. Mode of action and clinical studies with alemtuzumab. *Exp Neurol* **2014**;*262*(pt A):37–43.

Kappos KG, *et al*. Wide-QRS-complex tachycardia with a negative concordance pattern in the precordial leads: are the ECG criteria always reliable? *Pacing Clin Electrophysiol* **2006**;*29*:63–66.

Kawai T, *et al*. Tolerance: one transplant for life. *Transplantation* **2014**;*98*: 117–121.

Krensky AM, Clayberger C. Prospects for induction of tolerance in renal transplantation. *Pediatr Nephrol* **1994**;*8*:772–779.

Krensky AM, *et al*. T-lymphocyte-antigen interactions in transplant rejection. *N Engl J Med* **1990**;*322*:510–517.

Maier LM, *et al*. IL2RA genetic heterogeneity in multiple sclerosis and type 1 diabetes susceptibility and soluble interleukin-2 receptor production. *PLoS Genet* **2009**;*5*:e1000322.

Masson P, *et al*. Belatacept for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;*11*:CD010699.

Meroni PL, *et al*. New strategies to address the pharmacodynamics and pharmacokinetics of tumor necrosis factor (TNF) inhibitors: a systematic analysis. *Autoimmunol Rev* **2015**;*14*:812–829.

Moes DJ, *et al*. Sirolimus and everolimus in kidney transplantation. *Drug Discov Today* **2015**;*20*:1243–1249.

Molnar AO, *et al*. Generic immunosuppression in solid organ transplantation: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2015**;*350*:h3163.

Murphy B, Krensky AM. HLA-derived peptides as novel immunomodulatory therapeutics. *J Am Soc Nephrol* **1999**;*10*:1346–1355.

Nashan B. Antibody induction therapy in renal transplant patients receiving calcineurin-inhibitor immunosuppressive regimens: a comparative review. *Bio Drugs* **2005**;*19*:39–46.

Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* **2012**; *366*:339–347.

Pestana JO, *et al*. Three-year outcomes from BENEFIT-EXT: a phase III study of belatacept *versus* cyclosporine in recipients of extended criteria donor kidneys. *Am J Transplant* **2012**;*12*:630–639.

Polman CH, *et al*. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* **2006**;*354*:899–910.

Prater EF, *et al*. A retrospective analysis of 72 patients on prior efalizumab subsequent to the time of voluntary market withdrawal in 2009. *J Drugs Dermatol* **2014**;*13*:712–718.

Ransohoff RM, *et al*. Multiple sclerosis-a quiet revolution. *Nat Rev Neurol* **2015**;*11*:134–142.

Riedhammer C, Weissert R. Antigen presentation, autoantigens, and immune regulation in multiple sclerosis and other autoimmune diseases. *Front Immunol* **2015**;*6*:322.

Riella LV, Sayegh MH. T-cell co-stimulatory blockade in transplantation: two steps forward one step back! *Expert Opin Biol Ther* **2013**;*13*:1557–1568.

Rostaing L, *et al*. Alefacept combined with tracolimus, mycophenolate mofetil and steroids in de novo kidney transplantation: a randomized controlled trial. *Am J Transplant* **2013**;*13*:1724–1733.

Satyananda V, Shapiro R. Belatacept in kidney transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* **2014**;*19*:573–577.

Schena FP, *et al*., and The Sirolimus CONVERT Trial Study Group. Conversion from calcineurin inhibitors to sirolimus maintenance therapy in renal allograft recipients: 24-month efficacy and safety results from the CONVERT trial. *Transplantation* **2009**;*87*:233–242.

Segundo DS, *et al*. Calcineurin inhibitors, but not rapamycin, reduce percentages of $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ regulatory T cells in renal transplant recipients. *Transplantation* **2006**;*82*:550–557.

Sureshkumar KK, *et al*. Influence of induction modality on the outcome of deceased donor kidney transplant recipients discharged on steroid-free maintenance immunosuppression. *Transplantation* **2012**;*93*:799–805.

Talawila N, Pengel LH. Does belatacept improve outcomes for kidney transplant recipients? A systematic review. *Transpl Int* **2015**;**28**:1251–1264.

Thiyagarajan UM, *et al*. Thymoglobulin and its use in renal transplantation: a review. *Am J Nephrol* **2013**;*37*:586–601.

Topalian SL, *et al*. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell* **2015**;*4*:450–461.

Verghese PS, *et al*. Calcineurin inhibitors in HLA-identical living related donor kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* **2014**;*29*:209–218.

Vincenti F, Kirk AD. What's next in the pipeline. *Am J Transplant* **2008**;*8*: 1972–1981.

Vincenti F, *et al*. A randomized, multicenter study of steroid avoidance, early steroid withdrawal or standard steroid therapy in kidney transplant recipients. *Am J Transplant* **2008**;*8*:307–316.

Capítulo 36

Inmunoglobulinas y vacunas

Roberto Tinoco y James E. Crowe, Jr.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

LA VACUNACIÓN ESTIMULA EL DESARROLLO DE LA MEMORIA INMUNOLÓGICA

ESTRATEGIAS DE INMUNIZACIÓN
- Pasiva
- Activa

TIPOS DE VACUNAS
- Atenuadas vivas
- Inactivadas
- Vacunas de subunidades
- Vacunas de DNA
- Vectores recombinantes

INMUNOGLOBULINAS
- Estructura
- Clases y funciones de anticuerpos

VACUNAS CONVENCIONALES ESPECÍFICAS RECOMENDADAS EN ESTADOS UNIDOS
- Vacunas para bacterias
- Vacunas para virus

INMUNIZACIÓN MATERNA

VACUNAS PARA VIAJAR
- Vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa
- Vacuna contra el virus de la fiebre amarilla
- Vacuna contra la fiebre tifoidea
- Vacuna contra el virus de la rabia

VACUNAS ESPECIALES
- Vacuna contra el ántrax
- Virus vacuna (vacuna antivariólica)
- Otras vacunas para biodefensa y patógenos especiales

VACUNAS INTERNACIONALES
- Vacuna contra el virus del dengue
- Vacuna contra el paludismo
- Vacuna BCG

EL FUTURO DE LA TECNOLOGÍA DE LAS VACUNAS

SEGURIDAD DE LAS VACUNAS: MITOS, VERDADES Y CONSECUENCIAS
- Adyuvantes y seguridad de las vacunas
- Las vacunas no causan autismo
- Los conservantes, incluido tiomersal
- Eventos adversos con vacunas
- Mitos acerca de las vacunas y sus consecuencias para la salud pública

LICENCIAS Y EVALUACIÓN DE LAS VACUNAS
- Correlatos y mecanismos inmunes
- Organismos reguladores y asesores

Perspectiva histórica

El impacto histórico de las enfermedades infecciosas es evidente en las altas tasas de mortalidad en niños pequeños y adultos y la repercusión que estas enfermedades han tenido en las sociedades emergentes. El surgimiento de la civilización junto con el empleo de plantas y la domesticación de animales permitió a las personas vivir en comunidades más densas entre sí y con sus animales. Dicha proximidad proporcionó un caldo de cultivo ideal para los patógenos infecciosos, y su propagación dio lugar a epidemias en todo el mundo. A medida que las personas comenzaron a cuestionar las causas subyacentes de la enfermedad y la aparente protección frente a la reinfección a la que se exponen los sobrevivientes de una enfermedad, surgieron ideas de inmunidad y prevención de enfermedades, aparentemente ya en el siglo V.

El concepto de inmunidad se remonta al menos al siglo XVII cuando el emperador K'ang de China documentó su práctica de variolación o inoculación de sus tropas y sus propios hijos con la viruela para conferir protección contra la enfermedad (Hopkins, 2002). La variolación implicaba tomar líquido de una pústula de viruela de un paciente infectado, cortar la piel de una persona no infectada y luego introducir el inóculo. Los registros del siglo XVIII señalan que los africanos traídos a Estados Unidos como esclavos tenían cicatrices de la variolación de la viruela y estaban convencidos de que eran inmunes a la enfermedad. La variolización contra la viruela también fue reportada por Lady Mary Montagu durante su estancia en Constantinopla (1716-1718). Lady Montagu, sobreviviente de viruela, informó que ciertas mujeres turcas abrían una herida en individuos sanos e introducían el contenido de una vesícula de viruela con una aguja grande, proporcionando así un nivel de protección contra la viruela. Alrededor de 2-3% moría después de la variolación, mientras que el 20-30% moría a causa de una infección natural. Lady Montagu se hizo variolar a ella misma y a su hijo; y más tarde tuvo una hija variolada con éxito en Londres bajo los auspicios de los médicos de la Royal Society. A pesar de los resultados positivos, el miedo al procedimiento persistió.

Por la misma época, en Boston, Cotton Mather y el Dr. Zabdiel Boylston comenzaron un programa de variolación contra la viruela. El programa tuvo éxito general pero muchos médicos se opusieron, temerosos de que la inoculación propagara la enfermedad y se preocupaban por las muertes después de la inoculación (~2% de los inoculados). Un líder religioso puritano, Edmund Massey, predicó contra la inoculación, citando del libro de Job (Job 2: 7: "Entonces Satanás salió de la presencia del Señor y golpeó a Job con llagas dolorosas") y argumentó que Satanás era el principal practicante de la inoculación y que enfermedades como la viruela eran una prueba necesaria de fe o castigo por los pecados, ante la que el temor "es un refrenamiento feliz para muchas personas" (Gross y Sepkowitz, 1998). La práctica médica en Boston ha recorrido un largo camino desde aquellos tiempos.

En 1796, Edward Jenner, quien acuñó el término *vacunación*, de *vacca*, en latín, "vaca", ayudó a avanzar en la seguridad de las vacunas. Probó la hipótesis de que la protección contra la viruela podría lograrse mediante el uso de la viruela bovina, una enfermedad no mortal y autolimitada en humanos causada por un virus de la familia Poxviridae que incluye la viruela del simio y la viruela y que puede transmitirse de las vacas a los humanos. Jenner infectó a un niño con pus de viruela de una vaca lechera infectada; el niño se enfermó levemente por la viruela bovina, se recuperó y, cuando se le puso en contacto con la viruela recogida de las pústulas de un paciente de viruela, no se vio afectado, no mostró sínto-

Abreviaturas

ACIP: (*advisory Committee on Immunization Practices*) Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización
ADCC: (*antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity*) Citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos
AID: (*activation-induced cytidine deaminase*) Citidina desaminasa inducida por activación
aP: (*acellular tosferina*) Tosferina acelular
APC: (*antigen-presenting cell*) Célula presentadora de antígenos
ASD: (*autism spectrum disorder*) Trastorno del espectro autista
AVA: (*anthrax vaccine adsorbed*) Vacuna adsorbida contra el ántrax
BCG: (*bacille Calmette-Guérin*) Bacilo de Calmette-Guérin
BCR: (*B cell receptor*) Receptor de células B
CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y Prevención de Enfermedades
CoP: (*correlate of protection*) Correlación de protección
CRM: (*cross-reactive material*) Material de reacción cruzada
DTaP: (*diphtheria and tetanus toxoids and acellular tosferina*) Toxoides diftérico y tetánico y tosferina acelular
DTP: (*diphtheria and tetanus toxoids and tosferina*) Toxoides diftérico y tetánico y tosferina
EMA: (*european Medicines Agency*) Agencia Europea de Medicamentos
Fab: (*fragment, antigen-binding*) Fragmento de unión a antígeno
Fc: (*fragment crystallizable*) Fragmento cristalizable
GBS: (*guillian-Barré syndrome*) Síndrome de Guillian-Barré
H1N1: (*hemagglutinin type 1 and neuraminidase type 1*) Hemaglutinina tipo 1 y neuraminidasa tipo 1
H2N2: (*hemagglutinin type 2 and neuraminidase type 2*) Hemaglutinina tipo 2 y neuraminidasa tipo 2
H3N2: (*hemagglutinin type 3 and neuraminidase type 2*) Hemaglutinina tipo 3 y neuraminidasa tipo 2
HA: (*hemagglutinin)* Hemaglutinina
HbOC: (*haemophilus influenzae type b oligosaccharide conjugate*) *Haemophilus influenzae* tipo b conjugado de oligosacárido
Hib: (*haemophilus influenzae type b*) *Haemophilus influenzae* tipo b
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
HPV: (*human papillomavirus*) Virus del papiloma humano
IgG: (*immunoglobulin, class G*) Inmunoglobulina clase G
IIV: (*inactivated influenza vaccine*) Vacuna inactivada contra la influenza
IOM: (*Institute of Medicine*) Instituto de Medicina
IPV: (*inactivated poliovirus*) *(vaccine*) Poliovirus inactivado (vacuna)
JE: (*Japanese encephalitis*) Encefalitis japonesa
JE-MB: (*Japanese encephalitis mouse brain*) Encefalitis japonesa obtenida del cerebro de ratón
JE-VC: (*Japanese encephalitis-Vero cell*) Célula vero de encefalitis japonesa
mCoP: (*mechanistic correlates of protection*) Correlación de protección mecánica
MCV4: (*meningococcal vaccine 4*) Vacuna meningocócica 4
MeV: (*measles virus*) Virus del sarampión
MMR: (*measles-mumps-rubella*) Rubéola-paperas-sarampión
MMRV: (*measles-mumps-rubella-varicella*) Varicela-rubéola-paperas-sarampión
MVA: (*modified vacuna Ankara*) Vacuna modificada de Ankara
NA: (*neuraminidase*) Neuraminidasa
nCoP: (*nonmechanistic correlates of protection*) Correlación no mecánica de protección
PCV13: (*pneumococcal conjugate vaccine 13 valent*) Vacuna pneumocócica conjugada 13 valente
PRP: (*polyribosylribitol phosphate*) Polirribosilribitol fosfato
PRP-OMPC: (*polyribosylribitol phosphate outer membrane protein conjugate)* Polirribosilribitol fosfato-proteína de membrana externa conjugada
PRP-T: (*polyribosylribitol phosphate tetanus)* Polirribosilribitol fosfato del tétano
RAG:(*recombination-activating gene*) Gen activador de recombinación
RSV: (*respiratory syncytial virus)* Virus sincicial respiratorio
SAE: (*serious adverse event*) Evento adverso grave
SAGE: (*Strategic Advisory Group of Experts*) Grupo Asesor Estratégico de Expertos
SIDS: (*sudden infant death syndrome*) Síndrome de muerte súbita del lactante
TB: (*Mycobacterium tuberculosis*) *Mycobacterium tuberculosis*
Td: (*tetanus toxoid and reduced diphtheria toxoid*) Toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido
Tdap: (*tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, acellular tosferina)* Toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido, tosferina acelular
VDJ: (*variable, diversity, joining*) Variable, diversidad, unión
VLP: (*virus-like particle*) Partícula similar al virus
VZV: (*varicella zoster virus*) Virus varicela zóster
WHO: (*World Health Organization*) Organización Mundial de la Salud

mas y estaba completamente protegido contra la enfermedad. Por tanto, fue posible inocular contra una enfermedad utilizando material de una enfermedad relacionada pero menos dañina.

Desde principios hasta mediados del siglo XIX, la vacunación fue aceptada ampliamente, y los gobiernos en Estados Unidos y Europa comenzaron a exigir la vacunación de los niños. Como en nuestros tiempos, hubo una resistencia organizada de los grupos antivacunación. También había una sensación de que la inmunidad disminuía con el tiempo, y se introdujeron revacunaciones, lo que produjo una disminución sostenida de la viruela.

El trabajo de Pasteur y Koch estableció un vínculo entre los microorganismos y la enfermedad y proporcionó la comprensión científica para desarrollar vacunas más específicas. Los conservantes (el glicerol fue un aditivo temprano) y la refrigeración aumentaron la vida útil de las vacunas y permitieron su distribución más amplia. Las células del sistema inmune comenzaron a identificarse alrededor de 1890, seguidas por el descubrimiento de los anticuerpos y el suero hiperinmune y la demostración de la eficacia de los adyuvantes (el aluminio fue el primero) para aumentar la inmunogenicidad (Marrack *et al.*, 2009). En la década de 1950, la liofilización se convirtió en una práctica estándar, permitiendo la distribución mundial de vacunas purificadas. A través de los esfuerzos de coordinación de la WHO, la viruela fue declarada "eliminada" en 1979.

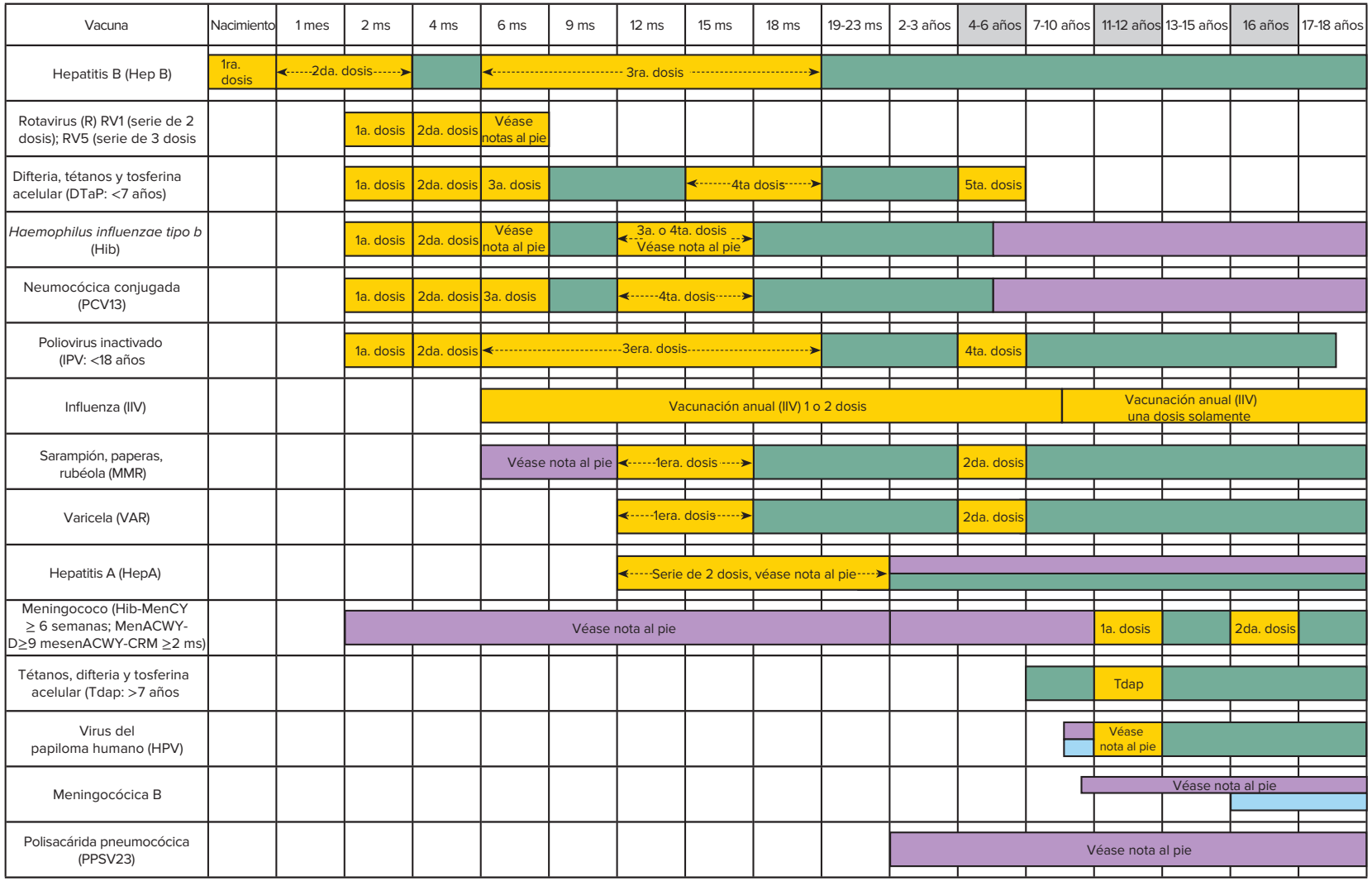
Otros flagelos fueron atacados por la vacunación a mediados del siglo XX. Uno era la polio, una enfermedad neurológica incurable que causa desgaste muscular, parálisis y muerte si el diafragma se ve afectado. En 1955, Jonas Salk lanzó una vacuna contra el poliovirus. La vacuna de Salk, una preparación de virus inactivado administrada por inyección, fue seguida en 1961 por la vacuna oral Sabin, que emplea un poliovirus atenuado que proporciona inmunidad a los tres tipos de poliovirus. Como resultado de las vacunas contra la polio, el número anual de casos en Estados Unidos cayó a 161 en 1961, de 35 000 en 1955 (Hinman, 1984). La erradicación de la polio depende de la interrupción de la transmisión de persona a persona, lo que requiere que un alto porcentaje de la población susceptible sea inoculada. La mayoría de los adultos en los países desarrollados son inmunes, pero cuando una fracción significativa de los niños no está vacunada, existe la posibilidad de un brote debido a que circulan poliovirus salvajes.

Estas observaciones y experimentos fundamentales allanaron el camino para las vacunas modernas que han reducido las tasas de mortalidad y morbilidad de patógenos infecciosos en todo el mundo. Las modernas tecnologías de laboratorio han hecho que las vacunas sean seguras y altamente efectivas contra los patógenos infecciosos y los cánceres que transforman los virus y contra los neoantígenos en las células cancerosas. Las estrategias de vacunación son un éxito para la salud pública, como lo demuestra la completa erradicación mundial de la viruela y la eliminación de la poliomielitis en las Américas en 1994, Europa en 2002 y el sudeste asiático en 2014, con casos endémicos restantes sólo en Pakistán, Afganistán y Nigeria en 2016 según la WHO. En 2016, la WHO y la Organización Panamericana de la Salud (Pan American Health Organization), declararon a las Américas libres de sarampión endémico, acreditado por las campañas de inmunización. Las recomendaciones actuales para vacunas infantiles se resumen en la tabla 36-1. El tema de no vacunadores se analiza más adelante en el capítulo.

La vacunación estimula el desarrollo de la memoria inmunológica

Las características de una respuesta inmune a los patógenos son el reconocimiento y la activación de la respuesta inmune innata que limita la propagación del patógeno cuando los microbios rompen las barreras protectoras naturales del huésped, como la piel, el epitelio respiratorio o el

TABLA 36-1 Programa de inmunización recomendado para niños y adolescentes menores de 18 años, Estados Unidos; 2017.



Rango de edades recomendadas para todos los niños

Rango de edades recomendadas para la inmunización de recuperación

Rango de edades recomendadas para ciertos grupos de alto riesgo

Rango de edades recomendadas para grupos de alto riesgo que pueden recibir vacunas, sujeto a la toma de decisiones clínicas individuales

Sin recomendación

Estas recomendaciones se reimprimen del sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) y se deben leer con las notas a pie provistas en el sitio web de los CDC: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/. Para aquellos que se retrasen o comiencen tarde, proporcione vacunación de actualización lo más pronto posible, como lo indican las barras verdes. Para determinar los intervalos mínimos entre las dosis, consulte el programa de puesta al día en el sitio web de los CDC. La entrada a la escuela y los grupos de edad de la vacuna para adolescentes están sombreados en gris.

epitelio gastrointestinal. Si el patógeno no está controlado, el sistema inmune innato recluta los brazos humorales (células B secretoras de anticuerpos) y celulares (células T) de la respuesta inmune adaptativa para apuntar específicamente y destruir el patógeno invasor. Una vez que el microbio se elimina durante esta respuesta primaria, un pequeño número de células B y T específicas del patógeno sobreviven a largo plazo, a veces durante toda la vida del huésped, *como células B y T de memoria*. Estas células de memoria confieren protección al huésped contra la reinfección con el mismo agente patógeno. Durante una segunda respuesta, las células de memoria usan sus receptores de antígeno específicos para reconocer el patógeno invasor. Esto da como resultado su activación y expansión para matar directamente a las células infectadas (a través de células T) o generar anticuerpos (a través de células B) que neutralizarán el patógeno.

La tecnología de vacunación aprovecha este paradigma, como un medio para generar memoria inmunológica, los individuos no infectados reciben una infección controlada o se exponen a un antígeno que provoca una respuesta inmune. Cuando estos individuos vacunados se infectan posteriormente con estos patógenos en su entorno, las respuestas de sus células T y B de memoria superan a los microbios invasores para neutralizar y prevenir su propagación en una respuesta secundaria mucho más rápida y de mayor magnitud.

La expansión clonal de las células B, da como resultado la diferenciación de las células B de memoria de vida larga y la aparición de células plasmáticas de vida más corta, que producen anticuerpos. Durante la respuesta primaria, después de la vacunación, las células B se someterán a este proceso de diferenciación e inicialmente segregarán anticuerpos IgM. Los anticuerpos IgM son grandes y proporcionan cierta protección. Días después del inicio de la respuesta, las células B se someterán a selección clonal y producirán IgG, que es un anticuerpo de mayor afinidad con una capacidad mejorada de neutralización de patógenos.

Las células plasmáticas diferenciadas también pueden producir otras clases de anticuerpos, como IgA, IgD e IgE, que tienen funciones únicas. IgD puede expresarse en la superficie de las células B; su función continúa siendo investigada. Los anticuerpos IgA se concentran en las secreciones mucosas, la leche materna y las lágrimas. Los anticuerpos IgE son importantes en la eliminación de infecciones parasitarias. *Debido a que los anticuerpos IgG se han sometido a un proceso de selección que aumenta su afinidad, estos tipos de anticuerpos son el objetivo del diseño de la vacuna.* Por tanto, las respuestas secundarias después de la vacunación provocan una respuesta de células B más rápida y más grande, y estas células B producen principalmente anticuerpos IgG (Clem, 2011).

La inmunidad celular que involucra a las células T $CD4^+$ y $CD8^+$ también es un objetivo del diseño de la vacuna. A diferencia de las células B, las células T se dirigen a los patógenos intracelulares que tienen células hospedadoras infectadas. Las células T $CD4^+$ o las células T auxiliares estimulan las células B para producir anticuerpos. Las células T $CD8^+$ matan las células infectadas. Al igual que las células B, las células T con memoria antigénica sobreviven a largo plazo y brindan protección para encuentros futuros con su antígeno específico.

Estrategias de inmunización

La inmunidad puede lograrse a partir de métodos pasivos o activos que implican la exposición a una infección natural o mediante antígenos artificiales hechos por los humanos. Los individuos pueden desarrollar anticuerpos a partir de una infección natural o después de la vacunación.

Pasiva

La *inmunidad pasiva* implica la transferencia de anticuerpos preformados de un individuo inmune a un individuo no inmune para conferir inmunidad temporal. Un ejemplo de inmunidad pasiva natural es la transferencia de anticuerpos de la madre al feto durante el embarazo y a través de la leche materna y el calostro que consume el bebé. Estos anticuerpos ingresan al cuerpo y proporcionan una primera línea de defensa para el feto o bebé, que de otro modo no tiene inmunidad contra ningún patógeno.

Un ejemplo de *inmunización pasiva artificial* es la inyección de anticuerpos antídotos. Los animales se inmunizan con antígeno de veneno y su suero hiperinmunizado se transfunde al paciente. El antídoto puede ser monovalente, efectivo contra un tipo de veneno, o polivalente y efectivo contra el veneno de múltiples especies. Un antídoto se une y neutraliza a una toxina. La administración temprana después de una lesión es esencial porque el antídoto puede detener, pero no revertir, el daño del veneno. Aunque el antídoto es purificado, quedan trazas de proteínas que pueden desencadenar la anafilaxis o la enfermedad del suero en los pacientes. La mayoría de los antídotos se administran por vía intravenosa, pero también se pueden inyectar por vía intramuscular contra el pez piedra y el veneno de araña de espalda roja. Se han desarrollado antídotos contra arañas venenosas, ácaros, insectos, escorpiones, animales marinos y serpientes. La inmunización pasiva se usa para una variedad de toxinas e infecciones; una lista de inmunoglobulinas disponibles se muestra en la tabla 36-2.

TABLA 36-2 Inmunoglobulinas disponibles

Inmunoglobulina intravenosa humana
Inmunoglobulina humana subcutánea
Globulina humana hiperinmune
Inmunoglobulina del ántrax, intravenosa
Inmunoglobulina del botulismo, intravenosa
Inmunoglobulina del citomegalovirus, intravenosa
Inmunoglobulina de la hepatitis B, intravenosa
Inmunoglobulina Rho (D), intravenosa
Inmunoglobulina vacuna, intravenosa
Globulina inmune de la varicela zóster, intravenosa
Productos de inmunoglobulina de origen animal
Equino
Inmunoglobulina de linfocito, globulina antitimocítica
Inyección inmunitaria $F(ab')_2$ de *Centruroides* (escorpión)
Inmunoglobulina $F(ab')_2$ de Crotalidae
Antiveneno de araña viuda negra
Antitoxina bivalente tipos A y B del botulismo
Antitoxina heptavalente (A, B, C, D, E, F, G) del botulismo
Ovino
Inmunoglobulina Fab polivalente de Crotalidae
Inmunoglobulina Fab de digoxina
Conejo
Globulina antitimocítica

Activa

Una infección natural que estimula la respuesta inmune en individuos no infectados puede conducir al desarrollo de la memoria inmunológica y la protección contra la reinfección, como en el caso de la infección con el MeV. Esto sólo ocurre si el individuo sobrevive a la infección primaria, que no siempre es el caso para virus como el sarampión, la influenza o el ébola. La inmunización activa a través de la inyección de antígenos artificiales provoca una respuesta inmune controlada que conduce la generación de memoria inmunológica. Este tipo de inmunización, en comparación con la infección natural, no causa enfermedades infecciosas o compromete la vida del individuo. Por tanto, las tecnologías de vacuna a través de la estimulación activa del sistema inmune aseguran que el individuo sobreviva y tenga protección contra el patógeno en el ambiente natural.

Tipos de vacunas

Las tecnologías avanzadas se utilizan en la actualidad para generar vacunas que previenen muchas enfermedades infecciosas y para detener a los patógenos infecciosos que causan cáncer, como los virus de hepatitis que pueden conducir al carcinoma hepatocelular y a los HPV, que pueden causar cáncer cervical, anal, vaginal y del pene. Las vacunas efectivas activan tanto el sistema inmune innato como el adaptativo. Hay muchos tipos diferentes de vacunas, cada una con sus ventajas y desventajas. El diseño de la vacuna implica una comprensión de la naturaleza del microbio, el tropismo del patógeno y la necesidad práctica en ciertas regiones del mundo. La siguiente sección resume los métodos actuales utilizados en el diseño de las vacunas. Para obtener una lista de las vacunas aprobadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos, véase la tabla 36-3.

Atenuadas vivas

Las vacunas atenuadas vivas, utilizan una forma debilitada de un virus que contiene antígenos que estimulan de manera apropiada una respuesta inmune. Dichos virus se han sometido a pasajes para reducir su virulencia, pero retienen antígenos inmunogénicos que provocan fuertes

TABLA 36-3 Vacunas aprobadas en Estados Unidos

Toxoides
- Toxoides tetánico y diftérico absorbidos para el uso de adultos
- Toxoide tetánico absorbido
- Toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y vacuna de la tosferina acelular, absorbida

Polisacáridos bacterianos
- Vacuna meningocócica polisacárida, grupos A, C, Y y W-135 combinados
- Vacuna pneumocócica, polivalente
- Vacuna polisacárida tifoidea Vi

Vacunas conjugadas bacterianas
- Vacuna conjugada *Haemophilus* b (conjugado proteínico meningocócico)
- Vacuna conjugada *Haemophilus* b (conjugado con toxoide tetánico)
- Vacuna conjugada pneumocócica 7 valente (proteína diftérica CRM_{197})
- Vacuna conjugada pneumocócica 13 valente (proteína diftérica CRM_{197})
- Vacuna conjugada meningocócica oligosacárida diftérica CRM_{197} (grupos A, C, Y y W-135)
- Grupos meningocócicos C y Y y vacuna conjugada a toxoide tetánico *Haemophilus* b
- Vacuna conjugada meningocócica polisacárida a toxoide diftérico (grupos A, C, Y y W-135)
- Vacuna meningocócica grupo B

Bacteriana viva
- Viva BCG
- Vacuna tifoidea viva oral Ty21a
- Vacuna viva oral contra el cólera

Bacteriana inactivada
- Vacuna contra la peste

Viral viva
- Vacuna contra virus de sarampión y paperas, viva
- Vacuna contra virus del sarampión, paperas y rubéola, viva
- Vacuna contra virus del sarampión, paperas, rubéola y varicela, viva
- Vacuna contra virus de varicela, viva
- Vacuna contra zóster, viva
- Vacuna contra el rotavirus, viva, oral
- Vacuna contra el rotavirus, viva, oral, pentavalente
- Vacuna contra la influenza, viva, intranasal, (tetravalente, tipos A y B)
- Vacuna contra el adenovirus tipo 4 y tipo 7, viva, oral
- Vacuna contra la fiebre amarilla
- Vacuna contra la viruela (vacuna), viva

Viral inactivada o de subunidad
- Vacuna inactivada contra el poliovirus (células diploides humanas)
- Vacuna inactivada contra el poliovirus (células de riñón de mono)
- Vacuna contra la hepatitis A, inactivada
- Vacuna contra la hepatitis B (recombinante)
- Vacuna contra la hepatitis A, inactivada, y contra la hepatitis B (recombinante)
- Vacuna monovalente contra la influenza A (H1N1) 2009
- Vacuna contra el virus de la influenza, H5N1 ((para reserva nacional)
- Vacuna monovalente contra el virus de la influenza A(H5N1), adyuvante
- Vacuna contra el virus de la influenza (trivalente, tipos A y B)
- Vacuna contra el virus de la influenza (tetravalente, tipos A y B)
- Vacuna bivalente contra el papilomavirus humano (tipos 16, 18), recombinante
- Vacuna tetravalente contra papilomavirus humano (tipos 6, 11, 16, 18), recombinante
- Vacuna 9 valente contra papilomavirus humano, recombinante
- Vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, inactivada
- Vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, inactivada, absorbida
- Vacuna contra la rabia
- Vacuna absorbida contra la rabia

respuestas humorales y celulares y el desarrollo de células de memoria después de una o dos dosis. Un virus, por ejemplo, puede aislarse de humanos y luego utilizarse para infectar células de mono. Después de varios pasajes, el virus ya no puede infectar las células humanas, pero conserva la capacidad inmunogénica. Estos virus atenuados pueden provocar una respuesta inmune intensa porque son similares al patógeno natural.

Existen varios inconvenientes con estas vacunas. Debido a que son virus vivos, por lo general deben ser refrigerados para retener su actividad. En áreas remotas del mundo donde la refrigeración no está disponible, la obtención y el almacenamiento de este tipo de vacunas pueden ser limitantes. Debido a que los virus pueden mutar y cambiar en el huésped, es posible que los virus vuelvan a ser virulentos y causen enfermedades, aunque la frecuencia de reacciones adversas con estas vacunas es muy baja. Además, las vacunas atenuadas no pueden utilizarse en individuos inmunodeprimidos (p. ej., pacientes con HIV o cáncer). Además, estas vacunas generalmente no se administran durante el embarazo. Los virus del sarampión, la polio, el rotavirus, la fiebre amarilla y la varicela son ejemplos de patógenos para los que se han generado vacunas atenuadas vivas. Las vacunas atenuadas para las bacterias son más difíciles de generar que para los virus porque las bacterias tienen genomas más complejos; sin embargo, la tecnología de DNA recombinante puede utilizarse para eliminar la virulencia y retener la inmunogenicidad. Una vacuna contra *Vibrio cholera* se ha generado de esta manera (actualmente no está aprobada en Estados Unidos). También se ha desarrollado una vacuna atenuada viva para la tuberculosis.

Inactivadas

Los virus de la polio, la influenza y la rabia inactivados y las bacterias tifoideas y de la peste se han utilizado para generar vacunas inactivadas. La eliminación de patógenos mediante el uso de calor, radiación o productos químicos para inactivarlos genera los materiales de partida antigénicos. Los patógenos muertos ya no pueden replicarse o mutar a su estado causante de enfermedad y por tanto son seguros. Estos tipos de vacunas son útiles porque se pueden liofilizar y transportar sin refrigeración, una consideración importante para tener en cuenta en los países en desarrollo. Un inconveniente con las vacunas inactivadas es que inducen una respuesta inmune que es mucho más débil que la inducida por la infección natural; por tanto, los pacientes requieren dosis múltiples para mantener la inmunidad al patógeno. En regiones donde las personas tienen acceso limitado a la atención médica, garantizar que estas dosis múltiples se entreguen a tiempo puede ser problemático y puede dar como resultado una inmunidad reducida al patógeno, como en el caso de la enfermedad endémica por poliovirus.

Vacunas de subunidades

Al igual que las vacunas inactivadas, las vacunas de subunidad no contienen patógenos vivos; más bien, las vacunas de subunidades usan un componente del microorganismo como un antígeno vacunal para imitar la exposición al organismo en sí. Las vacunas de subunidades típicamente contienen *polisacáridos* o proteínas (*proteínas de superficie* o *toxoides*). En comparación con las vacunas atenuadas vivas, las vacunas de subunidades inducen una respuesta inmune menos intensa. La selección de la subunidad antigénica y el diseño y desarrollo de la vacuna pueden ser largos y costosos debido a que los antígenos de la subunidad del patógeno y su combinación deben probarse minuciosamente para garantizar que desencadenen una respuesta inmune efectiva. Los científicos pueden identificar los antígenos más inmunogénicos en el laboratorio y fabricar estas moléculas de antígeno a través de la tecnología de DNA recombinante, produciendo *vacunas de subunidades recombinantes*. Por ejemplo, la vacuna contra la hepatitis B se genera mediante la inserción en la levadura de pan de genes de hepatitis B que codifican antígenos seleccionados. Las células de levadura expresan estos antígenos, que luego se purifican y se usan para fabricar una vacuna. Un inconveniente de estas vacunas es que a pesar de que provocan una respuesta inmune, la inmunidad no está garantizada. Por lo general, las vacunas de subunidades se consideran seguras porque no tienen presente un agente patógeno vivo.

Polisacáridos. Las vacunas de subunidades de polisacáridos utilizan antígenos de polisacáridos (azúcar) para inducir una respuesta inmune. Las paredes de las células bacterianas están compuestas de polisacáridos peptidoglucanos que ayudan a los patógenos a evadir el sistema inmune. Este mecanismo de evasión es altamente efectivo en bebés y niños pequeños, haciéndolos más susceptibles a la infección. Desafortunadamente, estos polisacáridos no son muy inmunogénicos. Además, las vacunas producidas frente a antígenos de azúcar causan respuestas inmunes subóptimas que dan como resultado sólo inmunidad a corto

plazo. La infección meningocócica causada por *Neisseria meningitidis* (grupos A, C, W-135 y Y) y la enfermedad *pneumocócica* son vacunas de subunidades de polisacáridos contra patógenos bacterianos. Las vacunas de subunidades conjugadas usan una tecnología para unir polisacáridos de la cápsula bacteriana a una proteína transportadora, a menudo toxoide diftérico o tetánico. Este tipo de combinación de antígenos puede inducir protección a largo plazo en niños y adultos. Estas vacunas brindan protección contra los agentes patógenos cuando las vacunas simples de polisacáridos no funcionan en los bebés y también brindan una mayor protección a largo plazo en niños pequeños y adultos. *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y el *pneumococo* (PCV7 valente, PCV10 valente, PCV13 valente) son vacunas de subunidades conjugadas recomendadas para niños (véase tabla 36-1). La vacuna *meningocócica A* utilizada en África también es un ejemplo de una vacuna de subunidad conjugada.

Vacunas de subunidad proteica superficial. Las vacunas de subunidades basadas en proteínas T utilizan proteínas purificadas del patógeno para inducir una respuesta inmune. Debido a que estas proteínas pueden no presentarse en forma originaria (es decir, como en el patógeno vivo), los anticuerpos generados contra estos antígenos pueden no unirse de manera eficiente al patógeno vivo. Las vacunas de la tosferina acelular(aP) y la hepatitis B son ejemplos de vacunas de subunidad basadas en proteínas. La vacuna de la hepatitis B contiene la proteína de la envoltura del virus de la hepatitis B producida como un antígeno producido en el cultivo de células de levadura.

Toxoides. Las bacterias patógenas como *Clostridium tetani* y *Corynebacterium diphtheria* provocan enfermedades (tétanos o difteria, respectivamente) a través de la producción de sus toxinas. Las vacunas contra estas toxinas, conocidas como vacunas de toxoide, son eficaces porque provocan una respuesta inmune que da como resultado la producción de anticuerpos que pueden unirse a estas toxinas y neutralizarlas, previniendo el daño celular en el paciente. Las toxinas inactivadas o eliminadas se usan como inmunógeno; sin embargo, debido a que no son altamente inmunogénicas, deben ser adsorbidas a adyuvantes (sales de aluminio o calcio) para aumentar su capacidad de estimular la respuesta inmune. Las vacunas de toxoides son seguras porque no contienen patógenos vivos. Además, son estables en un amplio rango de temperaturas y humedades (Baxter, 2007).

Vacunas de DNA

La secuenciación del genoma de un patógeno proporciona información que permite la producción de una vacuna de DNA contra material genético seleccionado. Los genes antigénicos de un microbio se seleccionan e incorporan en DNA sintético. La inyección intramuscular o intradérmica libera este DNA modificado a los APC, que captan el DNA y lo transcribe y traduce para producir proteínas antigénicas. Estos APC presentan estos antígenos a los componentes del sistema inmune humoral y celular para generar inmunidad. Este tipo de vacuna no presenta ningún riesgo de infección, puede desarrollarse y producirse fácil, es rentable, es estable y proporciona protección a largo plazo (Robinson *et al.*, 2000). Las desventajas incluyen su límite para los antígenos proteicos y la posibilidad de generar tolerancia a ese antígeno debido a su baja inmunogenicidad, lo que hace que la inmunidad sea ineficaz.

Muchas de estas vacunas se encuentran en la actualidad en fases experimentales, pero ninguna ha sido autorizada en las vacunas de DNA de Estados Unidos para el virus de la influenza, herpesvirus, flavivirus como el virus Zika, y otras están en las primeras etapas de desarrollo. Una vacuna de DNA contra el virus del Nilo Occidental ha sido aprobada para uso veterinario. Se están desarrollando plataformas de entrega para mejorar la eficacia de las vacunas de DNA (como la electroporación). También existe un campo de investigación emergente para utilizar el RNA como plataforma de administración de vacunas.

Vectores recombinantes

Un vector es un virus o bacteria que se usa para administrar genes microbianos heterólogos a células para su expresión en la vacunación para provocar una respuesta inmune. Una vez que el vector infecta o transduce las células anfitrionas, los antígenos seleccionados se presentarán durante la respuesta inmune para generar inmunidad. Tanto los virus como las bacterias se están investigando como vectores recombinantes para vacunas candidatas. Los vectores de virus que se han usado en vacunas candidatas incluyen muchos poxvirus (virus vacuna, vacuna modificada Ankara, poxvirus aviar y otros), una gran cantidad de adenovirus (de origen humano y de primates) y otras familias de virus.

Inmunoglobulinas

Estructura

La vacunación da como resultado la expansión y diferenciación de las células B en células de memoria de vida larga que proporcionan protección a largo plazo a la provocación secundaria, y células plasmáticas, que son células generadoras de inmunoglobulina (anticuerpo) que producen grandes cantidades de estas proteínas. Los anticuerpos en el cuerpo se encuentran en dos formas, ya sea en la membrana de las células B como en BCR que pueden proporcionar señales para activar e inducir la diferenciación de las células B después de la ligadura del antígeno o como moléculas efectoras solubles que neutralizan los antígenos en todo el cuerpo. Los anticuerpos son proteínas heterodiméricas compuestas por dos cadenas, la ligera y la pesada. Tanto las cadenas ligeras como pesadas contienen regiones variables en la región N-terminal de la proteína que se unen a los antígenos. Las células B vírgenes expresan BCR con baja afinidad por el antígeno. Estos BCR se pueden seleccionar a través de la recombinación VDJ a través de la actividad de las enzimas RAG. La diversidad de anticuerpos se logra mediante la variación de la región del sitio de unión al antígeno, la diversidad combinatoria de segmentos génicos y la combinación de regiones ligeras y pesadas, un programa de diversidad global que puede dar como resultado un repertorio de anticuerpos de potencialmente 10^{16} a 10^{18} moléculas diferentes, asegurando que una célula B única en el cuerpo esté presente para reconocer cualquier antígeno extraño. Además de esta diversidad, los anticuerpos también pueden experimentar recombinación de cambio de clase en la que la región constante de la cadena pesada se puede conmutar, basándose en las señales de citocinas por las células T, para adaptar la especificidad y la función del anticuerpo. Es esta porción del anticuerpo la que determina los cinco isotipos principales: IgM, IgD, IgG, IgA e IgE. Estos isotipos difieren en tamaño, unión al receptor Fc, capacidad para fijar el complemento e isotipos apropiados para patógenos específicos (Schroeder y Cavacini, 2010).

La diversidad de anticuerpos se puede mejorar aún más en el reconocimiento de antígenos por las células B y la ayuda de las células T $CD4^+$. Las células B pueden fortalecer aún más su afinidad por el anticuerpo al mutar sus regiones variables, y con la estimulación repetitiva del antígeno, la afinidad de la unión al antígeno puede aumentar aún más. Este mecanismo explica por qué algunas vacunas, como la de la hepatitis B, son más inmunogénicas cuando se administran en tres dosis. Esta estimulación repetida del antígeno induce la hipermutación somática de los genes variables del anticuerpo para aumentar la eficacia del anticuerpo. La AID es una enzima clave en la mediación de la recombinación de cambio de clase y la hipermutación somática. Los pacientes humanos con AID defectuosa sufren del síndrome de hiper-IgM y no pueden cambiar sus clases de anticuerpos, lo que los hace más susceptibles a ciertas infecciones.

Los anticuerpos fabricados pueden usarse para la inmunización pasiva; para obtener una lista de anticuerpos disponibles, véase la tabla 36-4. Dichos anticuerpos monoclonales son productos biológicos que se han convertido en algunos de los fármacos más importantes de nuestra era. Hasta la fecha, los anticuerpos monoclonales se han implementado de manera más eficaz para su uso en la inmunoterapia del cáncer y el tratamiento de enfermedades autoinmunes. El palivizumab es un anticuerpo monoclonal murino humanizado que está autorizado para su uso en bebés de alto riesgo para evitar la hospitalización por RSV. A medida que el costo de producción de anticuerpos monoclonales continúa disminuyendo, es probable que se usen más de estos productos biológicos para la profilaxis o el tratamiento de enfermedades infecciosas.

Clases y funciones de anticuerpos

Inmunoglobulina M

La primera clase de anticuerpos expresada por las células B es IgM. Las moléculas de IgM son monómeros unidos a la membrana que se encuentran en las células B maduras circulantes. Cuando las células B maduras son estimuladas por antígenos, generan pentámeros IgM que se segregan. Los anticuerpos IgM, también llamados anticuerpos naturales, tienen baja afinidad como monómeros, pero su avidez puede aumentar en su estructura pentamérica, lo que mejora la unión de los epítopos a los antígenos que se repiten en patógenos. Estos anticuerpos se encuentran en las superficies de la mucosa y constituyen el 10% del contenido de anticuerpos del suero. Estos anticuerpos están asociados con una respuesta inmune primaria. Las moléculas de IgM funcionan recubriendo su antígeno específico para dirigirse al patógeno para su destrucción a través de la fagocitosis o para inducir la fijación del complemento para matar al patógeno (Schroeder y Cavacini, 2010).

TABLA 36-4 Anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados en la UE y en Estados Unidos

ANTICUERPO	OBJETIVO; tipo Ab	USO TERAPÉUTICO
Abciximab	GPIIb/IIIa; *Fab IgG1 quimérico*	Prevención de coágulos sanguíneos en angioplastia
Adalimumab	TNF;*IgG1 humanizado*	Artritis reumatoide
Ado-trastuzumab emtansina	HER2;*IgG1 humanizado; immunoconjugado*	Cáncer de mama
Alemtuzumab	CD52;*IgG1 humanizado*	Esclerosis múltiple
Alirocumab	PCSK9; *IgG1 humano*	Colesterol bajo
Alirocumab[a]	PD-L1;*IgG1 humanizado*	Cáncer de vejiga
Avelumab	PD-L1/ *IgG1 humano*	Carcinoma celular de Merkel
Basiliximab	IL-2R;*IgG1 quimérico*	Prevención del rechazo del trasplante de riñón
Belimumab	BLyS; *IgG1 humano*	Lupus eritematoso sistémico
Bevacizumab	VEGF;*IgG1 humanizado*	Cáncer colorrectal
Bezlotoxumab	Toxina B *Clostridium difficile/IgG1 humano*	Infecciones por *Clostridium difficile*
Blinatumomab	CD19, CD3; *murino biespecífico tandem scFv*	Leucemia linfoblástica aguda
Brentuximab vedotina	CD30;*IgG1 quimérica; immunoconjugado*	Linfoma de Hodgkin, linfoma sistémico anaplásico de células grandes
Brodalumab	IL-17RA/*IgG2 humano*	Psoriasis en placas
Canakinumab	IL-1β; *IgG1 humano*	Síndrome de Muckle-Wells
Catumaxomab[b]	EPCAM/CD3;*mAb bioespecífico rata/ratón*	Ascitis maligna
Certolizumab pegol	TNF;*Fab humanizado, pegilado*	Enfermedad de Crohn
Cetuximab	EGFR;*IgG1 quimérico*	Cáncer colorrectal
Daclizumab	IL-2R;*IgG1 humanizado*	Esclerosis múltiple
Daratumumab	CD38;*IgG1 humano*	Mieloma múltiple
Denosumab	RANK-L;*IgG2 humano*	Pérdida ósea
Dinutuximab	GD2;*IgG1 quimérico*	Neuroblastoma
Dupilumab	IL-4Rα/*IgG4 humano*	Eccema
Durvalumab	PD-L1/*IgG1 humano*	Carcinoma urotelial
Eculizumab	C5;*IgG2/4 humanizado*	Hemoglobinuria nocturna paroxística
Efalizumab	CD11a;*IgG1 humanizado*	Psoriasis
Elotuzumab	SLAMF7;*IgG1 humanizado*	Mieloma múltiple
Evolocumab	PCSK9;*IgG2 humano*	Colesterol bajo
Gemtuzumab ozogamicin[a]	CD33;*IgG4 humanizado*	Leucemia mieloide aguda
Golimumab	TNF;*IgG1 humano*	Artritis reumatoide y psoriásica, espondilitis anquilosante
Ibritumomab tiuxetan	CD20; *IgG1 murino*	Linfoma no Hodgkin
Idarucizumab	Dabigatrán;*Fab humanizado*	Exceso de dabigatrán (anticoagulación reversible)
Infliximab	TNF;*IgG1 quimérico*	Enfermedad de Crohn
Ipilimumab	CTLA-4;*IgG1 humano*	Melanoma metastásico
Ixekizumab	IL-17a;*IgG4 humanizado*	Psoriasis
Mepolizumab	IL-5; *hIgG1*	Asma grave eosinofílica
Muromonab-CD3	CD3;*IgG2a murino*	Reversión del rechazo de trasplante de riñón
Natalizumab	Integrina a4;*IgG4 humanizado*	Esclerosis múltiple
Necitumumab	EGFR;*IgG1 humano*	Cáncer de pulmón de células no pequeñas
Nivolumab	PD1;*IgG4 humano*	Melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células renales, carcinoma de células no pequeñas
Obiltoxaximab[a]	Antígeno protector de exotoxina[c] *de B. Anthracis,IgG1 quimérico*	Prevención del ántrax inhalatorio
Obinutuzumab	CD20;*IgG1 humanizado; elaborado con glicol*	Leucemia linfocítica crónica
Ocrelizumab	CD20/*IgG1 humano*	Esclerosis múltiple
Ofatumumab	CD20; *IgG1 humano*	Leucemia linfocítica crónica

(*continúa*)

TABLA 36-4 Anticuerpos monoclonales terapéuticos aprobados en la UE y en Estados Unidos (*continuación*)

ANTICUERPO	OBJETIVO; TIPO AB	USO TERAPÉUTICO
Olaratumab	PDGFR/ *IgG1 humano*	Sarcoma del tejido blando
Omalizumab	IgE;*IgG1 humanizado*	Asma
Palivizumab	RSV;*IgG1 humanizado*	Prevención de la infección respiratoria del virus sincicial
Panitumumab	RSV;*IgG1 humanizado*	Cáncer colorrectal
Pembrolizumab	PD1;*IgG4 humanizado*	Melanoma, carcinoma de células no pequeñas
Pertuzumab	HER2;*IgG1 humanizado*	Cáncer de mama
Ramucirumab	VEGFR2;*IgG1 humano*	Cáncer gástrico
Ranibizumab	VEGF;*Fab IgG1 humanizado*	Degeneración macular
Raxibacumab[a]	Antígeno protector de *B. anthrasis* ; *IgG1 humano*	Prevención del ántrax inhalatorio
Reslizumab	IL-5;*IgG4 humanizado*	Asma
Rituximab	CD20;*IgG1 quimérico*	Linfoma no Hodgkin
Sarilumab	IL-6R/ *IgG1 humano*	Artritis reumatoide
Secukinumab	IL-17a;*IgG1 humano*	Psoriasis
Siltuximab	IL-6;*IgG1 quimérico*	Enfermedad de Castleman
Tocilizumab	IL-6R;*IgG1 humanizado*	Artritis reumatoide
Tositumomab-I^{131}[a]	CD20; *IgG2a murino*	Linfoma no Hodgkin
Trastuzumab	HER2; *hIgG1*	Cáncer de mama
Ustekinumab	IL-12/23;*IgG1 humano*	Psoriasis
Vedolizumab	Integrina α4β7 ; *IgG1 humanizado*	Colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn

[a] No aprobado en Estados Unidos.
[b] No aprobado en Estados Unidos.
[c] Inhibe la unión del antígeno protector a sus receptores de membrana, lo que impide la entrada intracelular del factor letal de ántrax y el factor de edema, los componentes enzimáticos de la toxina responsables de los efectos patogénicos de la toxina del ántrax.

Inmunoglobulina D

Al igual que las moléculas de IgM, las moléculas de IgD también se expresan en células B vírgenes que no han sido activadas por su antígeno específico y, por tanto, no se han sometido a hipermutación somática. Se expresan como monómeros en la superficie de las células B y también se pueden segregar; representan menos de 0.5% del anticuerpo en el suero (Schroeder y Cavacini, 2010). La función exacta de este anticuerpo no se conoce completamente, pero puede unir proteínas bacterianas a través de la región constante (Riesbeck y Nordstrom, 2006).

Inmunoglobulina G

Los anticuerpos IgG existen como monómeros, representan aproximadamente 70% del anticuerpo en circulación y han sido los más estudiados. Tienen la $t_{1/2}$ más larga en suero y se generan con alta afinidad después de la maduración de afinidad. La región constante de la cadena pesada puede conducir además a la diversidad en la estructura de estos anticuerpos para generar cuatro subclases: IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Estas subclases se nombran en función de sus concentraciones en suero, siendo IgG1 la más abundante e IgG4 la menos. Las subclases IgG1, IgG2 e IgG3 pueden activar el complemento para opsonizar patógenos, pero IgG4 no. Estos anticuerpos también pueden diferir en su capacidad y afinidad para activar los receptores Fc, lo que mejora aún más sus funciones efectoras. Todas las subclases de IgG atraviesan la placenta para proporcionar inmunidad pasiva al feto.

Las vacunas inducen predominantemente estos tipos de anticuerpos, que se vuelven importantes durante la respuesta inmune secundaria para inactivar los patógenos. Se seleccionan diferentes subclases durante la respuesta secundaria de anticuerpos. Al diseñar las vacunas, los científicos deben determinar qué subclase de anticuerpos proporcionará la respuesta óptima. Además del complemento y la opsonización, los anticuerpos IgG pueden neutralizar directamente toxinas y virus (Schroeder y Cavacini, 2010).

Inmunoglobulina A

La clase de anticuerpos IgA se expresa como monómeros o dímeros y representa aproximadamente 15% de los anticuerpos en suero, un poco más altos que los anticuerpos IgM. Sin embargo, en las superficies de las mucosas, la saliva y la leche materna, los anticuerpos IgA se encuentran en las concentraciones más altas (Woof y Mestecky, 2005). Al final del embarazo y al inicio del periodo postnatal, las glándulas mamarias femeninas producen calostro; más de la mitad del contenido proteínico del calostro que consumen los recién nacidos que están siendo amamantados son anticuerpos IgA. La IgA es principalmente un monómero en el suero pero un dímero en los sitios de la mucosa.

Los anticuerpos IgA tienen dos subclases, IgA1 e IgA2, que difieren sólo ligeramente en sus estructuras. Los anticuerpos IgA1 son más largos que los anticuerpos IgA2 y, por tanto, son más sensibles a la degradación. IgA2 es más estable y se encuentra principalmente en las secreciones de la mucosa, en contraste con IgA1, que predomina en el suero. Los anticuerpos IgA funcionan a través de la neutralización directa de virus, bacterias y toxinas para proteger los tejidos de la mucosa. Impiden que el antígeno se una a las células del huésped y que las dañe o las infecte. Los anticuerpos IgA dentro de las células también pueden prevenir el tropismo de los patógenos. Aunque los anticuerpos IgA no conducen a la fijación del complemento, los neutrófilos pueden tomarlos para mediar en ADCC (Schroeder y Cavacini, 2010).

Inmunoglobulina E

La clase de anticuerpos IgE está presente en la concentración sérica más baja, menos de 0.01% de los anticuerpos circulantes, y tiene la $t_{1/2}$ más corta. IgE se une a los receptores de Fcγ con una afinidad muy alta. Las células de Langerhans y los mastocitos, los basófilos y los eosinófilos expresan los receptores Fcγ que se unen a los anticuerpos IgE. El compromiso del receptor de Fc también da como resultado la regulación positiva de FcγR en las células unidas. Estos anticuerpos reconocen antígenos en gusanos parásitos cuando están reticulados en granulocitos; las células se degranulan para liberar mediadores inflamatorios para destruir el parásito. Los anticuerpos IgE también son relevantes en la mediación de reacciones alérgicas mediante el reconocimiento de antígenos inocuos, como el veneno de abeja y el antígeno de maní.

Los pacientes que desarrollan reacciones alérgicas, generan células B de memoria que producen anticuerpos IgE contra antígenos específicos. Los granulocitos se recubren con anticuerpos IgE y en la reexposición a antígenos, como la picadura de una abeja o los cacahuates, el antígeno se

pone en contacto con las IgE, lo que conduce a la desgranulación de los granulocitos, que puede provocar un choque anafiláctico. Se están desarrollando terapias para generar y usar anticuerpos contra moléculas de IgE solubles para evitar su absorción por los granulocitos. Para obtener una lista de anticuerpos monoclonales aprobados, véase la tabla 36-4.

Vacunas convencionales específicas recomendadas en Estados Unidos

El CDC establece tablas que enumeran las vacunas actualmente recomendadas para diversas susceptibilidades a lo largo de la vida. A continuación se presenta un análisis sobre las propiedades y el programa de administración de las vacunas recomendadas desde el nacimiento hasta la ancianidad. Las vacunas se agrupan por tipo de blanco (bacteria, virus, etc.) y después por tipo de vacuna, como se explicó en la sección anterior. Véase la tabla 36-1 para conocer los programas de vacunación de bebés y niños. Para obtener una lista completa del programa de vacunación recomendado para adultos, véanse las tablas 36-5 y 36-6.

Vacunas para bacterias

Vacunas toxoide bacterianas: difteria y tétanos

Vacuna toxoide antitetánica. El tétanos es una enfermedad caracterizada por espasmos prolongados y tetania causada por la toxina segregada por la bacteria *C. tetani*, que ingresa a través de heridas desde fuentes ambientales. La toxina tetánica se integra al sistema nervioso y por transporte retrógrado alcanza las interneuronas inhibitorias de la médula espinal, donde el fragmento activo se adhiere a la proteína de la vesícula sináptica (véanse figuras 8-3 a 8-6), inhibiendo así la exocitosis del neurotransmisor de estas células nerviosas, y dando como resultado la contracción desinhibida del músculo esquelético. El toxoide se produce por desactivación de la toxina aislada de la bacteria usando formaldehído. La inmunización por lo general comienza alrededor de los 2 meses de edad, con un componente de la vacuna combinada DTaP que se administra a los bebés. El toxoide tetánico está incluido en varias formulaciones de vacunas combinadas. DTaP es la vacuna utilizada en niños menores de 7 años; Tdap y Td, administrados en edades posteriores, son vacunas de refuerzo que ofrecen protección continua para adolescentes y adultos contra esas enfermedades. En estas designaciones, las letras mayúsculas y minúsculas representan la cantidad comparativa de antígeno presente. Por tanto, la *T* mayúscula compartida indica que hay aproximadamente la misma cantidad de toxoide tetánico en DTaP, Tdap y Td. La *D* y la *P* mayúsculas en la formulación infantil indican que hay más antígenos de difteria y de tosferina en DTaP que en Tdap o Td.

Vacunas toxoides diftéricas. La difteria es una enfermedad causada por una toxina segregada de la bacteria aeróbica grampositiva *C. diphtheria*; la producción de toxinas está bajo el control de los sistemas bacterianos, pero el gen estructural para la producción de toxinas es contribuido por un fago β que infecta todas las cepas patógenas de *C. diphtheria*. La subunidad A de la toxina es una ADP-ribosilasa; después de su entrada en una célula, ADP ribosila el factor 2 de elongación eucariota (eEF-2) y por tanto inhibe la traducción de proteínas en células humanas (Gill *et al.*, 1973). La garganta de la víctima se hincha y duele durante la infección, y la toxina causa daños a las vainas de mielina en el sistema nervioso, lo que lleva a la pérdida de la sensibilidad o del control motor. La vacuna, que se ha utilizado durante casi 80 años, es un toxoide que se produce al tratar la toxina con formalina. El toxoide se usa para inmunizar recién nacidos comenzando aproximadamente a los dos meses, típicamente como parte de la vacuna DTaP combinada. La toxina diftérica también se ha destoxificado genéticamente mediante la introducción de mutaciones puntuales que derogan la actividad enzimática pero permiten la retención de la actividad de unión; por ejemplo, la proteína mutante de la toxina diftérica CRM_{197} es el transportador de proteínas para una vacuna Hib autorizada.

Vacunas contra la tosferina. La tosferina, o tos ferina, es una enfermedad del tracto respiratorio caracterizada por tos paroxística prolongada y, a veces, insuficiencia respiratoria; es causada por el cocobacilo gramnegativo *Bordetella pertussis*. La toxina tosferina segregada tiene una subunidad A que, una vez en el citosol celular, ADP ribosila la subunidad α de la proteína G_i que acopla la señalización GPCR inhibitoria a adenilil ciclasa para reducir la producción de AMP cíclico. Después de la ribosilación de ADP, $G_{i\alpha}$ se vuelve inactiva, y se suprime la reducción mediada por GPCR de la producción de AMP cíclico. Se cree que las secuelas fisiológicas de esta acción de la toxina tosferina contribuyen a la combinación de los síntomas de la tos ferina. La vacunación de rutina generalmente comienza como parte de la serie de vacunas de combinación DTaP infantiles. También es apropiado inmunizar a adultos sanos, adolescentes y madres embarazadas ya que la tos ferina ocurre a lo largo de la vida debido a la disminución de la inmunidad. Existen dos vacunas autorizadas contra la tosferina, la histórica vacuna de "células enteras" inactivada del organismo utilizada en el pasado en Estados Unidos y todavía en muchos otros países y una segunda formulación "acelular" que incorpora fragmentos de antígenos derivados del organismo. Ambas vacunas son inmunogénicas y protectoras. La vacuna de células enteras parece inducir una inmunidad más duradera, pero la vacuna acelular causa una tasa de efectos secundarios aproximadamente 10 veces menor, como fiebre o dolor en el sitio de la inyección y eritema. La mayoría de los países desarrollados ahora usan la vacuna tosferina acelular para reducir el perfil de reactividad, pero muchos otros países continúan utilizando la vacuna de células enteras con éxito porque la respuesta es igualmente eficaz y más duradera, y la vacuna es económica.

Vacunas polisacáridas bacterianas conjugadas

Vacuna Haemophilus influenzae tipo B. *Haemophilus influenzae* es una causa importante de enfermedades bacterianas infantiles que ponen en peligro la vida, incluidas la celulitis bucal, preseptal y orbital, la epiglotitis, la bacteriemia con sepsis y la meningitis. La vacunación universal con la vacuna Hib casi ha eliminado estas enfermedades en Estados Unidos. La vacuna Hib es un conjugado de polisacáridos y proteínas que confiere inmunidad a la enfermedad al inducir anticuerpos hacia el polisacárido capsular PRP. El polisacárido Hib se ha conjugado con diversas proteínas, incluida la proteína mutante de la difteria CRM^{197} (una vacuna denominada HbOC); la proteína C de la membrana externa del grupo B meningocócica (una vacuna denominada PRP-OMPC); y tetanospasmina, que es un toxoide de la neurotoxina de *C. tetani* (una vacuna denominada PRP-T). Todas las vacunas exhiben un alto nivel de seguridad e inmunogenicidad. Curiosamente, la inmunización generalizada no sólo reduce la enfermedad en los vacunados, sino que también disminuye el transporte nasal de la bacteria, lo que reduce la transmisión incluso a los no vacunados y proporciona evidencia de la inmunidad colectiva.

Vacunas contra Streptococcus pneumoniae. La bacteria grampositiva encapsulada *S. pneumoniae* causa enfermedades invasivas en bebés y niños pequeños, incluyendo meningitis, bacteriemia, sepsis y neumonía. Hay miles de tipos de *S. pneumoniae*, basados en el polisacárido capsular; por tanto, se necesitan vacunas polivalentes. Las vacunas confieren inmunidad al inducir anticuerpos antipolisacáridos de tipo específico. Hay dos tipos de vacunas disponibles, *polisacáridos* y vacunas *conjugadas*. La vacuna polisacárida 23 valente contiene cadenas largas de polisacáridos capsulares que se obtienen de bacterias inactivadas. La vacuna polisacárida se usa en niños mayores de 2 años y en adultos en riesgo. Se han desarrollado PCVs y se han incorporado un número creciente de serotipos a lo largo del tiempo. Los 13 serotipos combinados en PCV13 protegen contra la mayoría de las enfermedades invasivas en Estados Unidos. Los bebés reciben una serie primaria de PCV13 a las edades de 2, 4 y 6 meses, con un refuerzo entre los 12 y 15 meses.

Vacunas de Neisseria meningitidis. *Neisseria meningitidis* es una causa importante de enfermedad bacteriana invasiva en la infancia, que causa sepsis y meningitis. Al igual que con *S. pneumoniae*, existen diversos tipos de polisacáridos; por tanto, los anticuerpos polisacáridos anticapsulares de tipo específico median la protección contra la enfermedad invasiva. Por tanto, se requieren vacunas multivalentes. Una vacuna de polisacárido tetravalente autorizada protege contra cuatro subtipos de meningococo, designados A, C, Y y W-135. La vacuna de polisacáridos sólo funciona en niños mayores de 2 años. Una vacuna tetravalente conjugada meningocócica, que también contiene los subtipos A, C, Y y W-135, se usa en personas de 9 meses a 55 años de edad. En 2013, la Comisión Europea autorizó una vacuna B meningocócica basada en proteínas de cuatro componentes (que incorpora las proteínas fHbp, NadA, NHBA y PorA P1.4) para prevenir la septicemia y la meningitis.

Vacunas para virus

Vacunas contra poliovirus

La polio se caracteriza por una parálisis flácida aguda, contra la cual la WHO y otros están llevando a cabo una campaña mundial de erradicación. Hay dos tipos de vacunas de poliovirus en uso. La primera es una *vacuna atenuada viva oral* en uso desde principios de la década de 1960 (la "vacuna Sabin"), que contiene poliovirus atenuados tipos I, II y III, producidos en cultivos de células de riñón de mono. La vacuna se replica en el intestino e induce la inmunidad sistémica y de la mucosa, pero también se elimina en las heces, a veces transmitiéndose a contactos cerca-

TABLA 36-5 Programa de inmunización recomendado para adultos mayores de 19 años, Estados Unidos, 2017

Vacuna	19-21 años	22-26 años	27-59 años	60-64 años	≥65 años
Influenza*	1 dosis anualmente				
Td/Tdap*	Sustituya Tdap por Td una vez, luego aumente Td cada 10 años				
MMR*	Una o dos dosis dependiendo de la indicación				
VAR*	2 dosis				
HZV*				1 dosis	
HPV–Femenino*	3 dosis				
HPV–Masculino*	3 dosis				
PCV13*	1 dosis				
PPSV23*	1 o 2 dosis dependiendo de la indicación				1 dosis
HepA*	2 o 3 dosis dependiendo de la vacuna				
HepB*	3 dosis				
MenACWY o MPSV*	1 o 2 dosis dependiendo de la indicación				
MenB*	2 o 3 dosis dependiendo de la vacuna				
Hib*	1 o 3 dosis dependiendo de la indicación				

Recomendado para adultos que cumplen con los requisitos de edad, carecen de documentación de vacunación o carecen de evidencia de infección pasada

Recomendado para adultos con condiciones médicas adicionales u otras indicaciones

Sin recomendación

Nota: **Las recomendaciones anteriores se encuentran reimpresas en el sitio web de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, Centers for Disease Control and Prevention), y deben leerse junto con las notas a pie de página de este programa disponibles en el sitio web de los CDC: https://www.cdc.gov/vaccines/horarios/**

TABLA 36-6 Programa de inmunización recomendado para adultos mayores de 19 años por condición médica y otras indicaciones, Estados Unidos; 2017

Vacuna	Embarazo*	Inmunocomprometido (excluyendo infección por HIV)	Infección por HIV CD4+ conteo (células /μL*)		Asplenia, deficiencias persistentes del complemento*	Insuficiencia renal, enfermedad renal terminal, en hemodiálisis*	Enfermedad cardiaca o pulmonar, alcoholismo crónico*	Enfermedad hepática crónica*	Diabetes	Personal de salud	Hombres que tienen sexo con hombres
			< 200	≥ 200							
Influenza*	1 dosis anualmente										
Td/Tdap*	1 dosis Tda en cada embarazo	Sustituya Tdap por Td una vez, luego aumente Td cada 10 años									
MMR*	Contraindicada	1 o 2 dosis dependiendo de la indicación									
VAR*	Contraindicada	2 dosis									
HZV*	Contraindicada				1 dosis						
HPV–Femenino*		3 dosis hasta los 26 años									
HPV–Masculino*		3 dosis hasta los 26 años			3 dosis hasta los 21 años						3 dosis hasta los 26 años
PCV13*		1 dosis									
PPSV23*		1, 2 o 3 dosis dependiendo de la indicación									
HepA*	2 o 3 dosis dependiendo de la vacuna										
HepB*	3 dosis										
MenACWY o MPSV4*	1 o más dosis dependiendo de la indicación										
MenB*	2 o 3 dosis dependiendo de la vacuna										
Hib*	3 dosis sólo para receptores post- HSCT				1 dosis						

Recomendada para adultos que cumplen con los requisitos de edad, carecen de documentación de vacunación o carecen de evidencia de infección pasada

Recomendada para adultos con condiciones médicas adicionales u otras indicaciones

Contraindicada

Sin recomendación

*_Nota:_ Las recomendaciones anteriores se encuentran reimpresas en el sitio web de los CDC y deben leerse junto con las notas a pie de página de este programa disponibles en el sitio web de los CDC: https://www.cdc.gov/vaccines/horarios/.

nos. La infección de la mayoría de los contactos cercanos contribuye a la inmunidad de la manada en la población humana. En raras ocasiones (alrededor de un caso por millón de dosis), se producen virus revertidos parciales que causan poliomielitis paralítica asociada a la vacuna en los contactos. En muchas partes del mundo, todavía se usa la vacuna contra el poliovirus vivo. El último caso conocido de enfermedad de poliovirus adquirida naturalmente en Estados Unidos ocurrió en 1979; en Estados Unidos se suspendió el uso de la vacuna viva en 2000. La vacuna contra el poliovirus vivo está contraindicada en sujetos con inmunodeficiencia primaria. Las mujeres embarazadas y los niños con infección por HIV sintomática deben recibir la vacuna IPV.

El segundo tipo de vacuna es una preparación de *virus muerto* llamada *IPV* (la "vacuna Salk"). La vacuna muerta induce principalmente inmunidad humoral pero aún muestra una excelente eficacia contra la enfermedad. IPV no transmite virus a los contactos y no causa parálisis asociada a la vacuna. Una vacuna de IPV de potencia mejorada ha estado disponible desde 1998, y esta preparación de IPV ahora es un componente de algunas vacunas combinadas.

Vacunas contra el virus del sarampión

La actual vacuna contra el sarampión es una cepa viva atenuada administrada por vía subcutánea. Una preparación viva, "más atenuada" de la cepa del virus Enders-Edmonston (designada cepa "Moraten") es la vacuna MeV actualmente utilizada en Estados Unidos. La vacunación se inicia a los 12 a 15 meses de edad en Estados Unidos debido a que los anticuerpos maternos adquiridos transplacentariamente inhiben la inmunogenicidad de la vacuna en el primer año de vida.

Vacuna contra el virus de la parotiditis

El virus de las paperas produce una enfermedad febril asociada con la inflamación de las parótidas y, a veces, con afecciones más graves, incluida la meningitis aséptica. Una vacuna de virus vivo atenuado se ha utilizado exclusivamente desde la década de 1970. La vacuna Jeryl-Lynn (de una mezcla de dos cepas) se aisló de la garganta de la hija de Maurice Hilleman, un notable desarrollador de vacunas. Por lo general, la vacuna se administra como un componente de la combinación de vacuna MMR o MMRV a los 12 a 15 meses de edad.

Vacuna contra el virus de la rubéola

El virus de la rubéola, miembro de la familia Togaviridae, se transmite por gotas respiratorias y causa una infección leve con viremia. La rubéola es dañina sólo para los fetos, y los efectos pueden ser devastadores. Una infección por rubéola durante el embarazo puede causar un aborto espontáneo, nacimiento prematuro, muerte fetal o varios defectos de nacimiento. Los riesgos disminuyen a medida que progresa el embarazo. El objetivo principal de la inmunización contra la rubéola es prevenir el síndrome de rubéola congénita. La vacuna del virus de la rubéola atenuada viva se administra por vía subcutánea, ahora por lo general como un componente de la vacuna MMR o MMRV, que comienza entre los 12 y 15 meses de edad. La cepa de vacuna viva del virus de la rubéola RA 27/3 se cultiva en cultivo de células diploides humanas. En Estados Unidos, la inmunización universal (tanto niños como niñas) se usa para reducir la infección en mujeres embarazadas. Como resultado, la rubéola y el síndrome de rubéola congénita se han eliminado en Estados Unidos. La vacuna contra la rubéola forma parte de las vacunas combinadas MMR o MMRV para inmunización universal que comienza a los 12 a 15 meses, seguida de una dosis de refuerzo al ingresar a la escuela (~5 a 6 años).

Vacuna contra el virus Varicella zóster

El virus *Varicella zoster* es uno de los agentes más infecciosos que afectan a los humanos. Se disemina por la ruta respiratoria con pequeñas partículas de aerosol (tos, estornudo, etc.). La infección causa un síndrome febril con erupción vesicular, a veces complicada por neumonía o enfermedad invasiva bacteriana de la piel. El síndrome de varicela congénita puede ocurrir si la infección de varicela ocurre durante el embarazo. La vacuna utilizada es la cepa Oka del VZV vivo atenuado por pase secuencial en cultivos de monocapas celulares; se autorizó para inmunización universal en Estados Unidos en 1995. El virus en la vacuna de Oka/Merck en uso actual en Estados Unidos se sometió a pasajes adicionales en cultivos de células diploides humanas MRC-5. La vacuna a menudo se administra como parte de la vacuna combinada MMRV.

Vacunas contra el virus de la hepatitis A

La infección del virus de la hepatitis A provoca una enfermedad hepática aguda después de la transmisión por vía fecal-oral. Se recomienda una vacuna inactivada para todos los niños, comenzando al primer año de edad. Dos vacunas contra la hepatitis A y una vacuna combinada contra la hepatitis A/hepatitis B combinada están autorizadas en Estados Unidos. La vacuna se administra como una serie de dos dosis.

Vacunas contra el virus de la hepatitis B

El virus de la hepatitis B se transmite entre las personas por contacto con sangre u otros fluidos corporales, incluso por contacto sexual y transferencia materna al feto o al bebé. El virus de la hepatitis B puede causar una enfermedad hepática potencialmente mortal y algunas veces crónica. Todos los bebés reciben la vacuna contra la hepatitis B. Cuando la madre tiene una infección activa, el neonato se trata con la vacuna y la inmunoglobulina contra la hepatitis B. La vacuna es una proteína recombinante producida en levadura que es el antígeno protector, el antígeno de superficie de la hepatitis B (véase también el capítulo 63).

Vacunas contra el rotavirus

En todo el mundo, el rotavirus es la causa más común de diarrea deshidratante en los bebés. Cuatro o cinco tipos (basados en las proteínas de superficie) causan una enfermedad grave. Una vacuna temprana viva atenuada (Rotashield) fue retirada después de que se asoció con la invaginación intestinal (un colapso segmentario y telescópico del intestino). Ahora se usan dos vacunas similares que son seguras e inmunogénicas. Una es una vacuna de rotavirus reordenante pentavalente humano-bovino (que contiene cinco rotavirus reordenados desarrollados a partir de cepas de rotavirus progenitores bovinos Wistar Calf 3) con licencia por primera vez en Estados Unidos en 2006 (RotaTeq). Esta vacuna se administra en un programa de tres dosis, a los 2, 4 y 6 meses de edad. Otra vacuna de rotavirus vivo atenuado oral con licencia en Estados Unidos se basa en una única cepa humana atenuada (Rotarix) que usa un programa de dos dosis, comenzando a los 2 meses de edad. Las vacunas de rotavirus se utilizan para la inmunización universal durante la infancia, con cuidado de mantener la iniciación de la serie de dos o tres dosis a una edad temprana, ya que el raro riesgo de intususcepción asociado a rotavirus con infección parece ser ligeramente mayor a edades más avanzadas.

Vacunas contra el virus de la influenza

El virus de la influenza ortomixovirus es un virus respiratorio que se propaga de persona a persona mediante aerosoles y fómites de partículas grandes. El virus circula en humanos en dos serotipos principales (tipos A y B); dos subtipos A distintos, designados H1N1 y H3N2, actualmente causan enfermedades ("la gripe") en humanos. Las vacunas actuales contra la influenza estacional son trivalentes, incluidos los antígenos A/H1N1, A/H3N2 y B, o cuadrivalentes con un segundo antígeno de tipo B. Las vacunas experimentales se están probando para detectar algunos virus de influenza aviar (como A/H5N1 y A/H7N9) que han infectado a humanos y tienen potencial pandémico. Durante cada epidemia estacional anual, se producen mutaciones puntuales en los genes que codifican las proteínas hemaglutinina y neuraminidasa, que son los objetivos principales de los anticuerpos protectores. Esta deriva antigénica en las cepas circulantes de influenza ha conducido a un proceso en el cual los funcionarios reguladores y los fabricantes ajustan los antígenos del virus en las vacunas contra la influenza todos los años. Ocasionalmente, el genoma del virus segmentado se reafirma durante la coinfección de un animal con un virus humano y uno aviar, surge un nuevo virus (cambio antigénico) y se produce una pandemia. Las principales pandemias mundiales ocurrieron en 1918 (H1N1), 1957 (H2N2), 1968 (H3N2) y 2009 (un nuevo H1N1). Se deben realizar ajustes importantes de las vacunas en tales casos.

En la actualidad, se han autorizado dos tipos principales de vacunas contra la influenza: vacuna inactivada y vacuna con virus vivo atenuado. La vacuna inactivada se prepara tratando virus de tipo salvaje preparados en huevos o cultivo celular con un agente de inactivación. La vacuna inactivada a menudo previene más de la mitad de las enfermedades graves relacionadas con la influenza cuando los virus elegidos para la vacuna estacional coinciden antigénicamente con el virus epidémico eventual. La vacuna es más efectiva para prevenir la enfermedad respiratoria grave y las hospitalizaciones relacionadas con la influenza.

Todas las personas de 6 meses o más deben ser vacunadas. Los que corren el mayor riesgo de sufrir una enfermedad grave y que más necesitan la vacuna son bebés, niños pequeños, personas mayores de 65 años, mujeres embarazadas y personas con enfermedades crónicas o inmunodeficiencia. Esta vacuna está contraindicada en personas que han tenido una reacción alérgica potencialmente mortal después de una dosis de vacuna contra la influenza o que tienen una alergia grave a algún componente de la vacuna, algunos de los cuales contienen una pequeña cantidad de proteína de huevo. Algunas personas con un historial de síndrome de Guillain-Barré no deben recibir esta vacuna. La vacuna generalmente se administra en una sola dosis cada año, aunque los niños de 6 meses a

8 años de edad pueden necesitar dos dosis durante una sola temporada de influenza. Algunos IIV contienen una pequeña cantidad del conservante tiomersal (véase conservantes, incluido el tiomersal). Aunque se ha desmentido cualquier asociación con trastornos del desarrollo, la preocupación pública sobre este tema ha llevado al desarrollo de IIV libres de tiomersal.

El segundo tipo principal de vacuna contra la influenza es una vacuna trivalente o cuadrivalente de virus vivo atenuado que se administra por vía tópica mediante aerosol nasal. Se preparan nuevas vacunas cada año para abordar la deriva antigénica mediante la reafirmación de genes que codifican los antígenos HA y NA actuales con un fondo genético viral que contiene genes virales internos con mutaciones atenuantes bien definidas. La vacuna tiene licencia en Estados Unidos para personas de 2 a 49 años de edad. En algunos estudios pediátricos, la vacuna atenuada viva parecía proporcionar un mayor nivel de protección que la vacuna inactivada; sin embargo, los datos de efectividad de la vacuna CDC de las temporadas de influenza en 2013-2016 en Estados Unidos indicaron que la vacuna cuadrivalente con virus vivos atenuados no demostró efectividad estadísticamente significativa en niños de 2 a 17 años de edad. Por tanto, el CDC proporcionó una recomendación provisional de que la vacuna no se debe usar en ningún entorno en Estados Unidos para la temporada de influenza 2016-2017. Los profesionales deben consultar regularmente las pautas actualizadas del CDC sobre este punto.

Vacunas contra el virus del papiloma humano

Los virus del papiloma humano causan casi todos los casos de cáncer cervicouterino y anal y la mayoría de los cánceres orofaríngeos. La mayoría de estos cánceres son causados sólo por dos de los muchos serotipos del HPV, tipos 16 y 18. Sorprendentemente, aunque el virus no se puede cultivar de manera eficiente en cultivo, se desarrollaron vacunas efectivas contra el HPV que utilizan VLP formadas por componentes de la superficie del HPV. Todas las vacunas con licencia de HPV protegen contra al menos estos dos tipos y algunas protegen contra cuatro o nueve tipos de HPV, con efectividad contra el cáncer vaginal y bulbar en mujeres, así como en la mayoría de los casos de cáncer anal y verrugas genitales en mujeres y hombres. Las vacunas contra el HPV se recomiendan para todos los niños de 11 y 12 años para proteger contra la infección por HPV, y para las mujeres de 13 a 26 años y los hombres de 13 a 21 años que no han sido vacunados previamente. La vacuna contra el HPV también se recomienda para cualquier hombre que tenga sexo con un hombre. Las vacunas se administran en un régimen de tres dosis en un programa de 0, 1-2 y 6 meses.

Inmunización materna

La inmunización materna durante el embarazo puede mejorar la protección del recién nacido después del nacimiento al proporcionarle inmunidad pasiva. Inmunizar a las madres embarazadas es seguro y protege al niño de patógenos infecciosos letales en una etapa temprana de la vida cuando el sistema inmunitario no está completamente desarrollado. Uno de los protocolos de inmunización materna más exitoso consiste en la inyección de toxoide tetánico para estimular la producción de anticuerpos IgG que tienen una alta capacidad de neutralización y pueden atravesar la placenta. Las vacunas para *Streptococcus* del grupo B, Hib, RSV, *Streptococcus pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y *IIV* trivalentes se han probado en mujeres embarazadas. Para obtener una lista completa de las vacunas maternas, véase la tabla 36-7.

Vacunas para viajar

Los viajeros internacionales deben garantizar que su estado de vacunación sea actual para las vacunas convencionales, incluidas la difteria, el tétanos, tosferina, la hepatitis A y B y el poliovirus; la exposición a estos agentes puede ser más común en algunos entornos internacionales. Existen vacunas adicionales que pueden ser beneficiosas como vacunas preventivas; éstas se enumeran a continuación.

Vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa

La encefalitis japonesa es una infección grave por flavivirus transmitida por mosquitos (no se transmite de persona a persona) que puede causar infecciones leves con fiebre y dolor de cabeza, graves secuelas neurológicas e incluso la muerte. Los viajeros que pasan un mes o más en algunas partes rurales de Corea, Japón, China y áreas orientales de Rusia deben considerar la vacunación. Dos vacunas JE están autorizadas en Estados

TABLA 36-7 Vacunas que pueden utilizarse en madres, antes, durante o después del embarazo[a]

VACUNA	ANTES DEL EMBARAZO	DURANTE EL EMBARAZO	DESPUÉS DEL EMBARAZO	TIPO DE VACUNA
Influenza	Sí	Sí, durante la temporada	Sí	Inactivada
Tdap	Puede ser recomendado; es mejor vacunar durante el embarazo cuando sea posible	Sí, en cada embarazo	Sí, inmediatamente después del parto, si nunca ha recibido Tdap; es mejor vacunar durante el embarazo	Toxoide, inactivada
Td	Puede ser recomendada	Puede ser recomendada, pero es preferible Tdap	Puede ser recomendada	Toxoide
Hepatitis A	Puede ser recomendada	Puede ser recomendada	Puede ser recomendada	Inactivada
Hepatitis B	Puede ser recomendada	Puede ser recomendada	Puede ser recomendada	Inactivada
Meningocócica	Pueder ser recomendada	La decisión basada sobre la base riesgo *vs.* beneficio; información inadecuada para recomendación específica	Puede ser recomendada	Inactivada
Pneumocócica	Puede ser recomendada	La decisión basada sobre la base riesgo *vs.* beneficio; información inadecuada para recomendación específica	Puede ser recomendada	Inactivada
HPV	Puede ser recomendada (hasta los 26 años de edad)	No	Puede ser recomendada (hasta los 26 años de edad)	Inactivada
MMR	Puede ser recomendada, una vez recibida evitar la concepción durante 4 semanas	No	Puede ser recomendada	Viva
Varicela	Puede ser recomendada, una vez recibida evitar la concepción durante 4 semanas	No	Puede ser recomendada	Viva

[a] Adaptado de la guía de los CDC: http://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/downloads/immunizations-preg-chart.pdf

Unidos: una vacuna inactivada JE derivada del cerebro de ratón (JEMB) para su uso en viajeros de un año o más y una vacuna JE inactivada derivada de cultivo de células Vero (JE-VC) para personas mayores de 17 años.

Vacuna contra el virus de la fiebre amarilla

La fiebre amarilla es una enfermedad flaviviral transmitida por mosquitos con una amplia gama de síntomas sistémicos. En casos graves, la enfermedad causa hepatitis, fiebre hemorrágica y muerte. El CDC recomienda esta vacuna para niños mayores de 9 meses y adultos que viajan a áreas de alto riesgo. En general, se exige la documentación de la vacunación para viajar hacia y desde las áreas infectadas. Se trata de una vacuna de virus vivo atenuado que se ha utilizado con éxito durante muchas décadas. Para viajes internacionales, la vacuna contra el virus de la fiebre amarilla debe ser aprobada por la WHO y debe ser administrada por un centro aprobado de vacunación contra la fiebre amarilla que pueda proporcionar tanto la vacuna como un certificado internacional de vacunación validado. La vacuna debe administrarse al menos 10 días antes de viajar a un área endémica. Por lo general, una sola dosis es suficiente.

Vacuna contra la fiebre tifoidea

La fiebre tifoidea es una enfermedad aguda causada por la bacteria *S. typhi*, que se transmite por la ingestión de agua o alimentos contaminados. La vacunación tifoidea se recomienda para viajeros internacionales que visitarán áreas rurales o aldeas que tienen un saneamiento inadecuado. Los síntomas incluyen fiebre, dolor de cabeza, anorexia y malestar abdominal; la enfermedad puede ser fatal. El tratamiento es un reto, y ha habido un aumento en el número de cepas de *S. typhi* resistentes a los medicamentos en las últimas décadas. Hay dos vacunas disponibles para prevenir la infección: una dosis única, inyectable, vacuna antitifoidea inactivada y una vacuna oral contra la fiebre tifoidea que se toma en un curso de cuatro dosis.

Vacuna contra el virus de la rabia

La rabia es causada por un lisavirus transmitido a los humanos por la picadura de los mamíferos infectados; la infección no tratada casi siempre es mortal en humanos. La vacunación contra la rabia se usa de dos maneras: primero como vacuna preventiva antes de la exposición y luego como intervención posexposición para prevenir la progresión a una enfermedad mortal. Los candidatos para la vacunación previa a la exposición son personas con alto riesgo de exposición a la rabia natural (veterinarios, manipuladores de animales, espeleólogos, y otros) o a cepas o tejidos de laboratorio (como aquellos involucrados en la producción de productos biológicos contra la rabia). La vacunación preventiva se debe ofrecer a los viajeros internacionales que puedan entrar en contacto con animales en partes del mundo donde la rabia es común (véase el sitio web de los CDC). La vacuna se administra en series de tres dosis los días 0, 7 y 28. Para aquellos que pueden estar expuestos repetidamente al virus de la rabia, se recomiendan pruebas periódicas de inmunidad, y se pueden administrar dosis de refuerzo según sea necesario para mantener la inmunidad. La vacunación posterior a la exposición se usa en situaciones de urgencia después de una mordedura o exposición cercana a un animal que puede estar rabioso. En este contexto, la vacuna se administra en series de cuatro dosis los días 0, 3, 7 y 14, junto con dos inyecciones de inmunoglobulina antirrábica en el día 0, una localmente en el sitio de mordedura y una segunda en una inyección intramuscular para la administración sistémica de anticuerpos. Una víctima de mordedura que haya sido previamente vacunada debe recibir dos dosis de vacuna contra la rabia los días 0 y 3, pero no necesita inmunoglobulina contra la rabia.

Vacunas especiales

Existen vacunas de uso limitado que se ofrecen en circunstancias especiales a personas en riesgo.

Vacuna contra el ántrax

La vacuna contra el ántrax se ofrece a ciertos adultos en riesgo de 18 a 65 años de edad, incluidos algunos militares de Estados Unidos, empleados de laboratorio que trabajan con ántrax y algunos veterinarios u otras personas que manipulan animales o productos de origen animal. El ántrax es una enfermedad grave en animales y humanos causada por *Bacillus anthracis*. Las personas pueden contraer ántrax por contacto con animales infectados o productos de origen animal. Usualmente, la infección cutánea causa úlceras en la piel y síntomas sistémicos, incluyendo fiebre y malestar general; hasta 20% de los casos no tratados son fatales. Las esporas inhaladas de *B. anthracis* generalmente causan una infección mortal. AVA, administrada como inyecciones de refuerzo múltiples, protege contra el ántrax cutáneo y por inhalación adquirido por exposición en la piel o por inhalación. El CDC recomienda inyecciones de refuerzo intramusculares con ántrax durante 4 semanas, 6 meses, 12 meses, 18 meses y luego anualmente.

Virus vacuna (vacuna antivariólica)

El virus vacuna es una vacuna atenuada viva contra el ortopoxvirus desarrollada por múltiples pasajes en cultivos celulares para aislar variantes virales que causan sólo una infección limitada en humanos. El virus se produce a partir de linfa de ternera purificada y se administra por vía percutánea con una aguja bifurcada. Esta vacuna se usó en los primeros esfuerzos mundiales exitosos para erradicar un virus humano, variola o viruela. La inmunización universal de rutina con vacuna se interrumpió alrededor de 1980, tras la declaración de la WHO de que se había erradicado la variola (viruela), pero la vacuna todavía está disponible. El uso de virus vacuna que no es de urgencia incluye la vacunación de trabajadores de laboratorio y de atención médica expuestos a virus vacuna, virus vacuna recombinantes u otros ortopoxvirus que pueden infectar a humanos, como el virus de la viruela del simio y el virus de la viruela bovina. Debido a que todavía hay existencias de variola en laboratorio para su uso en varios países, incluido Estados Unidos, el ACIP de Estados Unidos ha elaborado recomendaciones para el uso del virus vacuna en caso de que el virus variólico sea utilizado como agente de terrorismo biológico o en caso de que se produzca un brote de viruela accidentalmente. El uso a gran escala en el ejército y la consideración del uso en los primeros socorristas médicos en Estados Unidos se ha implementado en las últimas décadas. Se ha desarrollado un derivado de vacuna de virus vacuna convencional que tiene propiedades deseables. El virus MVA es una cepa altamente atenuada de virus vacuna aislada después de más de 500 pases en fibroblastos de embrión de pollo, durante la cual el virus perdió aproximadamente 10% del genoma de vacuna y la capacidad de replicarse de manera productiva en células humanas y otras células de primates.

Otras vacunas para biodefensa y patógenos especiales

Hay una serie de vacunas de uso limitado, como las de los trabajadores en instalaciones de alta contención que realizan investigaciones sobre agentes altamente patógenos que son enfermedades infecciosas emergentes o agentes potenciales para uso en bioterrorismo o guerra biológica. Típicamente, estas vacunas se usan sólo bajo el estatus de Nueva Droga en Investigación. Los ejemplos incluyen vacunas contra el virus de la encefalitis equina del este (EEE, *Eastern equine encephalitis*), el virus de la encefalitis equina venezolana (VEE, *Venezuelan equine encephalitis*), el virus de la fiebre del Valle del Rift, la toxina botulínica y otros.

Vacunas internacionales

Hay vacunas adicionales pertinentes a las exposiciones en otros países con licencia en algunas áreas, pero aún no en Estados Unidos.

Vacuna contra el virus del dengue

La fiebre del dengue es otra enfermedad flaviviral transmitida por mosquitos causada por cuatro serotipos virales diferentes y afecta anualmente a unos 400 millones de personas en todo el mundo. La enfermedad puede ser una enfermedad febril sistémica leve durante la infección primaria, pero puede causar una enfermedad grave por dengue y la muerte durante una segunda infección con virus de un serotipo diferente. Se cree que los anticuerpos no neutralizantes de reacción cruzada inducidos por una infección potencian la enfermedad causada por la infección posterior con un virus de serotipo heterólogo. Este problema en relación con la mejoría dependiente de anticuerpos ha sido una barrera importante para los esfuerzos de desarrollo de vacunas. No obstante, recientemente se ha avanzado mucho en el desarrollo de la vacuna contra el dengue.

En la actualidad no hay una vacuna contra el dengue aprobada para su uso en Estados Unidos; sin embargo, CYD-TDV desarrollada por Sanofi Pasteur es una vacuna de virus atenuados vivos tetravalente (cuatro serotipos) recombinante que fue autorizada por primera vez en México en diciembre de 2015 para su uso en individuos de 9 a 45 años de edad que viven en áreas endémicas. Se administra como una serie de tres dosis en un programa de 0, 6 y 12 meses. Los candidatos adicionales a vacunas contra el dengue están en desarrollo clínico.

Vacuna contra el paludismo

La vacuna RTS,S es una vacuna recombinante contra el paludismo a base de proteínas con adyuvante AS01 contra *Plasmodium falciparum* desarrollada por un gran consorcio público-privado internacional y es la primera vacuna contra el paludismo que completa las pruebas de eficacia con una revisión positiva del resultado. Es relevante para *P. falciparum*, que es común en el África subsahariana, pero no protege contra el paludismo por *Plasmodium vivax*, que es más común en muchos países fuera de África. La EMA emitió una "opinión científica europea" sobre la vacuna, y la WHO y su SAGE han abogado por su uso en pruebas piloto de implementación a gran escala en África.

Vacuna BCG

La vacuna BCG se usa para prevenir la enfermedad grave causada por *Mycobacterium tuberculosis* (TB). La vacuna BCG se produce utilizando una cepa de bacilo bovino atenuado vivo, *Mycobacterium bovis*, que ha perdido su capacidad de causar una enfermedad grave en humanos. La vacuna generalmente se administra como una sola dosis intradérmica a los bebés poco después del momento del nacimiento. La eficacia de la vacuna BCG contra la TB es incierta en muchos entornos, pero el consenso es que la vacuna protege contra las formas más graves de TB diseminadas, como la enfermedad miliar y la meningitis tuberculosa. La vacuna es un medicamento esencial de la WHO para áreas endémicas, pero no se usa para la vacunación universal en Estados Unidos.

El futuro de la tecnología de las vacunas

La tecnología de la vacunación y los métodos mejorados para generar vacunas han llevado a la prevención de muchas enfermedades infecciosas. Las personas ya no mueren con las altas tasas que prevalecían antes de que se desarrollaran las vacunas. En el mundo en desarrollo, sin embargo, según los informes de la WHO, más del 40% de las muertes se deben a enfermedades infecciosas, lo que pone de manifiesto la necesidad continua de mejorar las vacunas existentes, desarrollar nuevas vacunas y mejorar los métodos de administración para aumentar la eficacia. Los virus, las bacterias, los parásitos y los antígenos de las células cancerosas son objetivos futuros de las vacunas. Nuevas vacunas para madres embarazadas estarán disponibles para prevenir enfermedades que pueden volverse crónicas si el feto se infecta en el útero, como es el caso con el paludismo. Además, una población envejecida en aumento necesitará acceso a mejores vacunas que puedan estimular su envejecido sistema inmunológico, que es susceptible a infecciones como la influenza y los virus de la varicela. Se están explorando métodos de administración para utilizar nanopartículas y coadyuvantes alternativos para mejorar la inmunogenicidad de la vacuna, por lo que las personas sólo necesitarán una dosis de vacuna en lugar de varias. La administración sin aguja ya es posible, como en el caso de la vacuna oral contra la polio o mediante el uso de aerosoles nasales para la influenza. La investigación continúa en el desarrollo de nuevas vacunas comestibles utilizando plantas, microagujas y parches dérmicos sin agujas.

La mayoría de las vacunas funcionan mediante la prevención de enfermedades causadas por infecciones agudas; el desafío sigue siendo desarrollar vacunas contra infecciones virales crónicas en las que el huésped está inmunosuprimido. Estos patógenos evaden el sistema inmune y persisten en las propias células del huésped. Para superar estos patógenos crónicos, las vacunas necesitan provocar respuestas tanto de anticuerpos como de células T, donde las células B pueden neutralizar el patógeno y las células T pueden matar y destruir activamente las células infectadas. Las vacunas contra los virus del HPV y la hepatitis B protegen no sólo contra la infección viral sino también contra el desarrollo de cánceres asociados con la infección.

Se necesitan nuevas vacunas para otros patógenos virales que pueden causar complicaciones adicionales. Por ejemplo, la infección con estreptococos del grupo A puede provocar fiebre reumática, *Helicobacter pylori* puede provocar cáncer de estómago y la infección por clamidia puede causar ceguera e infertilidad. Las vacunas proporcionan una profilaxis efectiva; sin embargo, la frontera en la tecnología de vacunas involucrará vacunas como terapias para enfermedades ya establecidas. Las vacunas se pueden utilizar contra patógenos que se vuelven crónicos, como en el herpes zóster, y también en condiciones de autoinmunidad y cáncer, donde la respuesta inmune está desregulada. En el caso del cáncer, las vacunas pueden utilizarse para aumentar la inmunidad a los tumores para prevenir su crecimiento y metástasis. En el caso de la autoinmunidad, el objetivo de esta "vacunación negativa" es usar vacunas para amortiguar la función inmune para prevenir la destrucción del propio tejido (Nossal, 2011).

Seguridad de las vacunas: mitos, verdades y consecuencias

Adyuvantes y seguridad de las vacunas

Los adyuvantes son sustancias que se agregan a las vacunas para mejorar la magnitud, la calidad y la duración de la respuesta inmune protectora. Los adyuvantes son útiles en las vacunas porque estimulan el sistema inmune innato que posteriormente activa una fuerte respuesta inmune adaptativa para garantizar la protección inmune. Debido a que muchas vacunas modernas no contienen patógenos vivos, deben incluir adyuvantes para garantizar la eficacia de la vacuna. Los adyuvantes son en particular útiles en vacunas de subunidades de proteínas, que a menudo son inadecuadamente inmunogénicas sin potenciación.

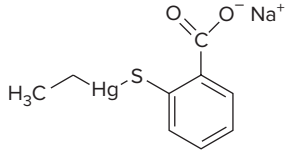
Existe una amplia experiencia en vacunas humanas con dos adyuvantes, aluminio y monofosforil lípido A. El aluminio, en forma de alumbre, se ha utilizado durante casi 90 años en vacunas; el hidróxido de aluminio [$Al(OH)_3$] y el fosfato de aluminio ($AlPO_4$) se usan actualmente. El aluminio se utiliza en muchas vacunas infantiles en Estados Unidos contra la difteria, el tétanos, tosferina, Hib y neumococo, hepatitis A y B y HPV. El monofosforil lípido A (aislado de bacterias) se ha utilizado en la vacuna contra el HPV Cervarix desde 2009. Una nueva vacuna contra la gripe autorizada para la temporada 2016-2017 incluía el adyuvante MF59, una emulsión de aceite en agua de aceite del esqualeno. Otra nueva vacuna contra la gripe dirigida contra la gripe H5N1 contiene un nuevo adyuvante denominado AS03 (un "sistema adyuvante" que contiene α-tocoferol y escualeno en una emulsión de aceite en agua) y fue autorizado para su inclusión en la reserva de vacunas antigripales pandémicas de Estados Unidos. Las vacunas de virus vivos atenuados no contienen adyuvantes; por tanto, las vacunas sin adyuvante incluyen las dirigidas contra el sarampión, las paperas, la rubéola, la varicela, el rotavirus, la polio y el virus atenuado vivo de la influenza estacional.

Las vacunas no causan autismo

Las tasas de trastornos del espectro autista han aumentado en Estados Unidos y otras partes del mundo paralelamente con la expansión de los criterios diagnósticos de autismo que ahora incluyen trastornos del espectro con una gama más amplia de síntomas (Hansen *et al.*, 2015). El CDC encontró que 1 de 68 niños en Estados Unidos tiene ASD. Los pacientes con este trastorno tienen deficiencias de desarrollo que afectan su comunicación, comportamiento e interacciones sociales. Aunque algunas personas se han preocupado por un vínculo causal entre las vacunas y el autismo, muchos estudios científicos no han podido detectar ningún vínculo de este tipo (Hviid *et al.*, 2003; Madsen *et al.*, 2002; Schechter y Grether, 2008; Taylor *et al.*, 2014). El IOM, ahora denominado Academia Nacional de Medicina (National Academy of Medicine) llevó a cabo revisiones exhaustivas y concluyó que las vacunas actuales para niños y adultos son muy seguras. En 2014, un estudio de los CDC agregó a los informes en todo el mundo que las vacunas no causan ASD. Llegaron a la conclusión de que la cantidad total de antígeno recibido de las vacunas no difería entre los niños con ASD y los que no tenían el trastorno. La vacunación con la vacuna MMR tampoco está asociada con el desarrollo de ASD en niños.

Los conservantes, incluido tiomersal

Los conservantes añadidos a las preparaciones de vacunas, están diseñados para matar o inhibir el crecimiento de bacterias y hongos que podrían contaminar el vial de una vacuna. Existen informes históricos de eventos adversos graves o muerte debido a la contaminación bacteriana de viales de multidosis que carecen de conservante. El mayor riesgo de contaminación probablemente se deba a la punción repetitiva de un vial de vacuna multidosis que se almacena a lo largo del tiempo. Por tanto, el *Código de Regulaciones Federales de Estados Unidos* exige la adición de un conservante a los viales multidosis de vacunas. Los conservantes eliminan o reducen la contaminación en este entorno. Se han incorporado



TIOMERSAL (thimerosal-Na⁺)

varios conservantes en vacunas autorizadas, que incluyen 2-fenoxietanol, cloruro de bencetonio, fenol y tiomersal.

El tiomersal, conocido por muchos con el nombre comercial de mertiolato, ha sido uno de los conservantes más comúnmente utilizados; es un organomercurial, un compuesto orgánico que contiene mercurio. El tiomersal se ha utilizado con seguridad desde principios del siglo XX como conservante en productos biológicos, incluidas muchas vacunas, y tiene una larga historia de uso. Con el tiempo, surgieron inquietudes sobre su seguridad debido a que algunos organomercuriales fueron asociados cada vez más con la neurotoxicidad y los niños comenzaron a recibir un número cada vez mayor de vacunas autorizadas. La FDA optó por trabajar con los fabricantes para reducir o eliminar el tiomersal de las vacunas infantiles debido a estas *preocupaciones teóricas*. Como resultado, el tiomersal se ha eliminado o reducido para rastrear cantidades en casi todas las vacunas infantiles, excepto en algunos IIV.

En términos de toxicidad del mercurio, la mayoría de los datos en el campo de la investigación se relaciona con el metilmercurio, mientras que el tiomersal es un derivado de etilmercurio, que se aclara más rápidamente. El tiomersal no tiene efectos tóxicos significativos en las concentraciones utilizadas en las formulaciones de vacunas. Sin embargo, se han planteado preguntas sobre la asociación potencial de las vacunas que contienen tiomersal en los niños y la aparición de trastornos del neurodesarrollo, especialmente el autismo. Se ha revelado una historia bastante sórdida de fraude, conflicto de intereses y otras irregularidades relacionadas con los estudios de asociación de tiomersal y autismo ahora desacreditados; décadas de estudios se han llevado a cabo en revisiones de seguridad en este asunto.

El Comité Asesor Nacional sobre Vacunas, el ACIP del CDC y el Comité de Revisión de Seguridad de Inmunización de la IOM (IOM's Immunization Safety Review Committee), han llevado a cabo extensas revisiones de los estudios de asociación, y la conclusión es que el autismo no está asociado con la cantidad de tiomersal en las vacunas infantiles. En cualquier caso, reconociendo la preocupación pública, entre 2001 y 2003 se eliminó o redujo el tiomersal en las vacunas infantiles (excepto en la vacuna de la gripe) para los niños menores de 6 años con la esperanza de fomentar la vacunación infantil. El CDC ha compilado una revisión exhaustiva y una lista de artículos relacionados con este tema (CDC, 2015).

Eventos adversos con vacunas

Para vacunas inyectables, los efectos adversos comunes incluyen *reacciones locales* menores a las vacunas en el sitio de la inyección (dolor, inflamación y enrojecimiento). Los efectos más extendidos, denominados *reacciones sistémicas*, pueden incluir fiebre, erupción cutánea, irritabilidad, somnolencia y otros síntomas, según la vacuna. El perfil de las reacciones observadas en los ensayos a gran escala está cuidadosamente documentado en los prospectos. Durante la prueba del candidato a vacuna, cualquier aparición de eventos adversos graves (SAE) se examina cuidadosamente. Los SAE son eventos posteriores a la vacunación que implican hospitalización, eventos que amenazan la vida, muerte, discapacidad, daño permanente, anomalía congénita/defecto de nacimiento u otras afecciones que requieren intervención médica. Las vacunas con una clara asociación con los SAE generalmente no tienen licencia. En algunos casos, para aumentar la probabilidad de detectar SAE raros, la FDA requiere estudios de fase 4 (vigilancia posterior a la comercialización) para seguir el rendimiento de las vacunas a medida que el uso se expande más allá de la extensión de los ensayos que conducen a la obtención de la licencia. El gobierno también recopila información después de la licencia a través del sistema de notificación de eventos adversos de vacunas (VAERS). Las vacunas pueden retirarse del mercado si surgen dudas. Por ejemplo, la licencia para el uso de la vacuna contra rotavirus oral vivo Rotashield, que se recomendó para la inmunización rutinaria de los bebés estadounidenses en 1998, se retiró en 1999 cuando los informes en VAERS sugirieron una asociación entre la vacuna y la invaginación intestinal, una forma de obstrucción intestinal.

Reacciones alérgicas

La alergia a los componentes de las formulaciones de vacunas también puede causar reacciones. Las cantidades rastreadas de antibióticos como la neomicina, que se utilizan para asegurar la esterilidad en algunas vacunas (p. ej., MMR, IPV trivalente y la vacuna contra la varicela), pueden causar reacciones adversas. Un historial de reacción anafiláctica (pero no de reacción local) a la neomicina es una contraindicación para la futura inmunización con esas vacunas. Las personas con antecedentes de alergia al huevo no deben recibir una vacuna contra la influenza preparada en huevos. La gelatina, que se usa como estabilizante en algunas vacunas de virus como la varicela y las vacunas MMR, puede causar reacciones alérgicas en algunos.

Desmayos

El desmayo, o síncope, también se ha informado en personas después de la vacunación. El desmayo es más común en adolescentes que en niños o adultos y, por tanto, es más común después de la vacunación con HPV, MCV4 y Tdap. Los episodios de desmayos inmediatos posteriores a los procedimientos de vacunación se desencadenan por dolor o ansiedad, más que por el contenido de las vacunas. Si bien los desmayos no son graves, las caídas debidas a desmayos pueden causar lesiones, siendo las más graves las del cráneo. Los médicos pueden darle a los pacientes bebidas y refrigerios para evitar desmayos y pueden evitar caídas haciendo que los pacientes se acuesten o se sienten durante el procedimiento. Los pacientes que se desmayan después de la vacunación se recuperan después de unos minutos, y los médicos deben observar a los pacientes durante al menos 15 minutos después de la vacunación (una recomendación del CDC).

Convulsión febril

La fiebre de 102°F (38.9°C) o más puede causar que los niños experimenten convulsiones febriles, que se caracterizan por espasmos corporales y movimientos espasmódicos que pueden durar hasta dos minutos. Alrededor de 5% de los niños experimentarán una convulsión febril en su vida, la mayoría de los cuales ocurre a los 14-18 meses de edad. Los niños que experimentan convulsiones febriles simples se recuperan rápidamente sin daño a largo plazo. Estas convulsiones comunes también son causadas por enfermedades febriles asociadas con infecciones virales, especialmente roséola, infecciones de oído y otras enfermedades infantiles comunes. Las vacunas actuales a veces provocan fiebre, generalmente de bajo grado en la naturaleza, pero rara vez provocan convulsiones febriles. Aunque la fiebre después de la vacunación con la mayoría de las vacunas rara vez causa convulsiones febriles, hay un pequeño aumento en el riesgo después de las vacunas MMR y MMRV. El CDC también ha reportado un pequeño aumento en las convulsiones febriles después de que un niño recibe el IIV junto con la vacuna PCV13 o en combinación con vacunas contra la difteria, el tétanos o DTaP. El aumento de las convulsiones febriles cuando se combinan estas vacunas es pequeño, y el CDC no recomienda administrarlas en días separados. Es importante destacar que el uso de la vacuna puede ayudar a prevenir las convulsiones febriles al proporcionar a los niños vacunados protección contra el sarampión, las paperas, la rubéola, la varicela, la influenza y los patógenos infecciosos neumocócicos que pueden provocar convulsiones febriles.

Síndrome de Guillain-Barré

El síndrome de Guillian-Barré es una enfermedad rara que afecta el sistema nervioso. Los pacientes con GBS muestran debilidad muscular y, a veces, parálisis que se produce cuando su propio sistema inmune lesiona sus neuronas. El GBS a menudo ocurre después de una infección con bacterias o virus; la mayoría de los pacientes con GBS se recuperan por completo. Sin embargo, algunos sujetos pueden tener daño nervioso permanente. La incidencia de GBS en Estados Unidos actualmente es de alrededor de 3 000-6 000 casos por año; por tanto, es raro en una población de aproximadamente 350 millones. El GBS es más común en adultos mayores, con personas mayores de 50 años en mayor riesgo. El GBS puede tener varias causas subyacentes, pero los científicos informan que dos tercios de los casos de GBS ocurrieron después de que los pacientes se enfermaron con gastroenteritis o infecciones del tracto respiratorio. La infección con *Campylobacter jejuni* es el factor de riesgo más común para la enfermedad, pero también se ha informado de GBS comúnmente después del virus de la influenza, el citomegalovirus o la infección viral por Epstein-Barr. El GBS después de la vacunación ha sido reportado pero es raro.

Un estudio de la IOM informó que el uso generalizado de la vacuna del virus de la influenza porcina 1976 se asoció con un pequeño aumento en el riesgo de GBS, con un caso adicional de GBS por cada 100 000 personas que fueron vacunadas, aunque una revisión estadística posterior cuestionó esta asociación. Las evaluaciones actuales plantean que no existe un riesgo significativo de GBS después de obtener una vacuna contra la influenza estacional, o si existe una asociación, el riesgo es de aproximadamente un caso por cada millón de individuos vacunados, una tasa baja que es difícil de detectar con certeza. Los estudios han demostrado que una persona tiene más probabilidades de contraer GBS después de la infección de influenza que de la vacunación. Es importante destacar que la morbilidad y la mortalidad graves son un riesgo significativo después de la infección por influenza, y la prevención de complicaciones y la muerte se pueden lograr mediante la vacunación.

Síndrome de muerte súbita

El síndrome de muerte súbita del lactante alcanza su punto máximo cuando los bebés tienen entre 2 y 4 meses de edad, y también reciben muchas vacunas durante este periodo. La superposición temporal de la

incidencia máxima de SIDS y el periodo de iniciación de la serie de vacunación infantil llevó a preguntas sobre cualquier relación causal entre las vacunas y el SIDS. Numerosos estudios no han podido detectar una asociación causal para las vacunas y el SIDS (Silvers *et al.*, 2001). El informe de la IOM de 2003 revisó la relación entre el SIDS y las vacunas y concluyó que las vacunas no causan SIDS. La muerte infantil por SIDS ha disminuido drásticamente debido a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría (American Academy of Pediatrics) de 1992 sobre la colocación de los bebés para dormir y los esfuerzos de campaña del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (National Institute of Child Health and Human Development) de 1994.

Seguridad de las vacunas múltiples

Los niños están expuestos a una gran cantidad de bacterias y virus en su entorno a través de la comida, los objetos para la dentición y la exposición a las mascotas y a otros seres humanos. La infección viral típica da como resultado la exposición del sistema inmune a una docena o más de antígenos; algunas bacterias expresan cientos de antígenos durante la infección. Cada vacuna infantil recomendada protege contra 1 a 69 antígenos. Cuando a los niños se le administran las vacunas completas recomendadas según el cronograma de 2014, están expuestos a hasta 315 antígenos a los dos años, lo que les brinda una protección esencial contra los patógenos en el medio ambiente (CDC, 2016). Se ha demostrado que la vacunación de pacientes contra múltiples antígenos es segura cuando se administran en combinación al mismo tiempo. Esta estrategia es ventajosa para los pacientes, en especial los niños, porque carecen de inmunidad a la mayoría de las enfermedades prevenibles por vacunación, por lo que es importante recibir esta protección durante el periodo relativamente vulnerable de desarrollo temprano. El paciente también tiene menos visitas al médico con vacunas combinadas o múltiples, lo que reduce el costo en términos de dinero y tiempo para los padres y en trastornos para los niños. Numerosos estudios han demostrado que dar varias combinaciones de vacunas no causa enfermedades crónicas. Además, cada vez que se autoriza una combinación de vacuna o un programa de vacunación múltiple, esa intervención ya se ha probado en cuanto a seguridad y eficacia en combinación con las vacunas recomendadas previamente para ese grupo de edad. El ACIP y la Academia de Pediatría (Academy of Pediatrics) recomiendan recibir múltiples vacunas al mismo tiempo (CDC, 2016).

Mitos acerca de las vacunas y sus consecuencias para la salud pública

El éxito en la salud pública de las vacunas se demuestra por la disminución de las tasas de mortalidad y morbilidad debido a enfermedades infecciosas contraídas en la infancia y la edad adulta. Un ejemplo impactante de éxito es la erradicación mundial de la viruela, un patógeno responsable de epidemias que causaron la muerte de entre 300 y 500 millones de personas en el siglo XX y desfiguraron a muchos sobrevivientes. En el siglo XX, el poliovirus y el MeV también incapacitaron y mataron a las personas infectadas, especialmente a los niños pequeños. Las nuevas generaciones nunca han visto los efectos debilitantes de estas enfermedades infecciosas, gracias a décadas de exitosas estrategias de vacunación de salud pública. Las enfermedades infecciosas, sin embargo, continúan afectando las vidas de muchas personas en el mundo en desarrollo que tienen menos acceso a la atención médica o se ven afectadas por las guerras o la hambruna. Recientemente, las enfermedades prevenibles han surgido una vez más en el mundo desarrollado debido a los mitos de las vacunas que han reducido las tasas de vacunación en estos países.

Uno de estos mitos se refiere al autismo. Un estudio que se ha retractado y desacreditado afirmó que había un vínculo entre la vacunación en niños y el autismo (Wakefield *et al.*, 1998). A pesar de las deficiencias importantes y las interpretaciones incorrectas, este estudio cambió las percepciones del público con respecto a la seguridad de las vacunas, y su influencia persiste. Los estudios experimentales en diferentes partes del mundo con grandes cohortes, poder estadístico y rigor no han encontrado evidencia de que las vacunas causen autismo (Academia Americana de Pediatría, 2017; Madsen *et al.*, 2002). Los investigadores han descubierto que el autismo ocurre en familias, puede tener un componente genético y puede verse afectado por desencadenantes ambientales como los insecticidas, ciertos fármacos y el virus de la rubéola. Las causas exactas de los ASD son desconocidas y continúan siendo investigadas (Landrigan, 2010).

No obstante, el movimiento antivacunación ha ganado impulso, con celebridades, políticos y redes sociales que continúan propagando información errónea sobre vacunas y teorías de conspiración. Según los CDC, las tasas de vacunación han disminuido en muchas partes de Estados Unidos. En nueve estados del país; menos de dos tercios de los niños de 19 a 35 meses han sido vacunados con el régimen recomendado de siete vacunaciones. Este descarte de evidencia científica sobre vacunas puede tener consecuencias mortales. Las epidemias infecciosas debidas a agentes prevenibles como poliovirus y MeV pueden reaparecer. Los niños no vacunados serán más susceptibles a la infección, y muchos de ellos no sobrevivirán. Además, los sujetos no vacunados contribuyen a reducir los beneficios de la inmunidad colectiva que protege a las personas que no pueden ser vacunadas por razones médicas, como cáncer, infección por HIV y otros tipos de inmunodeficiencia.

Las enfermedades debidas a tosferina, la poliomielitis, el sarampión, *H. influenzae* y el virus de la rubéola llegaron a a cientos de miles de personas y mataron a miles. Después de la introducción de las vacunas universales, las tasas de estas enfermedades disminuyeron a niveles cercanos a cero en Estados Unidos. Algunos creen que debido a que estas enfermedades casi se han eliminado en Estados Unidos la vacunación ya no es necesaria. Este pensamiento es incorrecto. Las enfermedades prevenibles por vacunación son enfermedades, que se transmiten de persona a persona, y los virus y bacterias causantes sobreviven en la naturaleza. Las personas, especialmente las no vacunadas, pueden infectarse, y las personas infectadas transmitirán la enfermedad a las no vacunadas. Una mayor fracción de individuos vacunados en una población conduce a menos oportunidades para que la enfermedad se propague (inmunidad colectiva).

Las consideraciones acerca de las vacunas parentales deben tomarse en serio, y los conceptos erróneos deben discutirse a fondo por los proveedores para garantizar que los pacientes tengan información científica y estén informados sobre los riesgos asociados con la falta de vacunación. Al proporcionar educación a los padres, los pediatras y otros proveedores de atención médica primaria pueden ayudar a reducir las dudas ante la vacuna.

Licencias y evaluación de las vacunas

Correlatos y mecanismos inmunes

Durante el proceso de desarrollo y prueba de vacunas, los fabricantes buscan definir pruebas y parámetros de laboratorio que están asociados con la eficacia, y que han sido designados CoP inmunes. En primer lugar, es importante comprender teóricamente algunas características del mecanismo biológico de protección para optimizar el desarrollo y el uso de vacunas. A nivel práctico, la identificación de un correlato permite el seguimiento de la reproducibilidad de las vacunas durante la fabricación repetitiva, monitorizando el impacto esperado de nuevas combinaciones de antígenos vacunales sobre la inmunogenicidad de las vacunas existentes y otros problemas esenciales.

Plotkin y otros han desarrollado la terminología para los principales tipos de correlatos (Plotkin y Gilbert, 2012). Una *CoP* es un marcador de la función inmune que se correlaciona estadísticamente con la protección. Dichos marcadores se pueden asociar simplemente a la protección (denominado nCoP) o, como alternativa, se puede conocer para medir directamente los efectores inmunitarios que median la protección (mCoP). Desde un punto de vista práctico, un nCoP o un mCoP pueden permitir el seguimiento y la predicción de una vacunación efectiva.

La CoP ideal es una que es cuantitativa y se deriva de una prueba de laboratorio reproducible que ha sido validada en buenas condiciones de laboratorio. El tipo de protección sugerida para un correlato específico puede variar porque las vacunas suelen diseñarse para prevenir diferentes clases de infección, como infección local *versus* infección sistémica o enfermedad grave *versus* a cualquier enfermedad. Los ejemplos de CoP cuantitativos en uso incluyen un umbral de 10 mIU/ml en suero de anticuerpos antihepatitis B detectados en un ELISA estandarizado (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas), concentración de neutralización de toxina sérica diftérica de 0.01 a 0.1 IU/mL, una neutralización del virus sérico en disolución concentrada de 1/5 para el virus de la fiebre amarilla, o una dilución 1/40 de suero en concentración de inhibición de la hemaglutinación de la influenza.

Organismos reguladores y asesores

El Centro de Evaluación e Investigación Biológicas (Center for Biologics Evaluation and Research, CBER), de la FDA regula los productos de vacunas en Estados Unidos con recomendaciones de su Comité Asesor sobre Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee). La EMA realiza esta regulación en Europa. Los fabricantes realizan la fase 1 (estudios de seguridad e inmunogenicidad) en un pequeño número de sujetos estrechamente monitorizados; estudios de fase 2 (estudios de dosis-rango) generalmente en varios cientos de sujetos; y luego ensayos de fase 3 (estudios de eficacia) habitualmente en miles de sujetos. Si tiene éxito, el patrocinador presen-

ta una Solicitud de Licencia de Biología (BLA, Biologics License Application) a la FDA, que puede conducir a la obtención de la licencia. La licencia permite el uso, pero las decisiones sobre si las vacunas se recomiendan para poblaciones específicas o para uso universal se toman por medio de órganos asesores adicionales. El CDC alberga el ACIP, un comité de médicos y expertos en salud pública, que hace recomendaciones para el uso de vacunas en Estados Unidos. Varias sociedades médicas profesionales también publican recomendaciones, por ejemplo, la Academia Estadounidense de Pediatría publica el *Libro Rojo de AAP* o "Informe del Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría", que contiene recomendaciones sobre vacunas. Finalmente, los terceros pagadores, como las compañías de seguros, afectan el uso a través de políticas de reembolso; por tanto, las cuestiones de costo, beneficio y rentabilidad se convierten en consideraciones, como se analizó en el capítulo 1.

Bibliografía

American Academy of Pediatrics. Vaccine safety: examine the evidence. January 26, **2017**. Disponible en: https://www.healthychildren.org/English/safety-prevention/immunizations/Pages/Vaccine-StudiesExamine-the-Evidence.aspx. Consultado en marzo 4, 2017.

Baxter D. Active and passive immunity, vaccine types, excipients and licensing. *Occup Med* (Lond) **2007**;*57*:552–556.

CDC. Vaccines do not cause autism. Actualización de noviembre 23, **2015**. Disponible en :https://www.cdc.gov/vaccinesafety/concerns/autism.html. Consultado en marzo 7, 2017.

CDC. Safety Information About Specific Vaccines. Actualización de enero 21, **2016**. Disponible en: https://www.cdc.gov/vaccinesafety/vaccines/index. html. Consultado en junio 15, 2017.

Clem AS. Fundamentals of vaccine immunology. *J Glob Infect Dis* **2011**; *3*:73–78.

Gill DM, *et al*. Diphtheria toxin, protein synthesis, and the cell. *Fed Proc* **1973**;*32*:1508–1515.

Gross CP, Sepkowitz KA. The myth of the medical breakthrough: smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered. *Int J Infect Dis* **1998**;*3*: 54–60.

Hansen SN, *et al*. Explaining the increase in the prevalence of autism spectrum disorders: the proportion attributable to changes in reporting practices. *JAMA Pediatr* **2015**;*169*:56–62.

Hinman A. Landmark perspective: mass vaccination against polio. *JAMA* **1984**;*251*:2994–2996.

Hopkins DR. The Greatest Killer: *Smallpox in History*. Chicago: University of Chicago Press; 2002.

Hviid A, *et al.* Association between thimerosal-containing vaccine and autism. *JAMA* **2003**;*290*:1763–1766.

Madsen KM, *et al*. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *N Engl J Med* **2002**;*347*:1477–1482.

Marrack P, *et al*. Towards an understanding of the adjuvant action of aluminium. *Nat Rev Immunol* **2009**;*9*:287–293.

Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr Opin Pediatr* **2010**;*22*:219–225.

Nossal GJ. Vaccines of the future. *Vaccine* **2011**;*29* (suppl 4):D111–D115.

Plotkin SA, Gilbert PB. Nomenclature for immune correlates of protection after vaccination. *Clin Infect Dis* **2012**;*54*:1615–1617.

Riesbeck K, Nordstrom T. Structure and immunological action of the human pathogen *Moraxella catarrhalis* IgD-binding protein. *Crit Rev Immunol* **2006**;*26*:353–376.

Robinson HL, *et al*. DNA vaccines for viral infections: basic studies and applications. *Adv Virus Res* **2000**;*55*:1–74.

Schechter R, Grether JK. Continuing increases in autism reported to California's developmental services system: mercury in retrograde. *Arch Gen Psychiatry* **2008**;*65*:19–24.

Schroeder HW Jr, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol* **2010**;*125*:S41–S52.

Silvers LE, *et al*. The epidemiology of fatalities reported to the vaccine adverse event reporting system 1990–1997. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **2001**;*10*:279–285.

Taylor LE, *et al*. Vaccines are not associated with autism: an evidence based meta-analysis of case-control and cohort studies. *Vaccine* **2014**;*32*:3623–3629.

Wakefield AJ, *et al*. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet* **1998**;*351*:637–641. Artículo retirado de: *Lancet* **2010**;*375*:445.

Woof JM, Mestecky J. Mucosal immunoglobulins. *Immunol Rev* **2005**;*206*: 64–82.

Capítulo 37

Autacoides derivados de los lípidos: eicosanoides y factor activador de plaquetas

Emer M. Smyth, Tilo Grosser y Garret A. Fitzgerald

EICOSANOIDES
- Biosíntesis
- Inhibidores de la biosíntesis de los eicosanoides
- Degradación de los eicosanoides
- Propiedades farmacológicas
- Acciones fisiológicas y efectos farmacológicos
- Usos terapéuticos

FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS
- Química y biosíntesis
- Sitios de síntesis del PAF
- Mecanismo de acción del PAF
- Funciones fisiológicas y patológicas del PAF
- Receptores antagonistas del PAF

Los lípidos de la membrana suministran el sustrato para la síntesis de *eicosanoides* y *PAF*. Los metabolitos del ácido araquidónico (AA, *arachidonic acid*), incluidos prostaglandina (*PG*), prostaciclina (PGI_2), tromboxano A (TxA_2), leucotrieno (*LT*) y *productos de epoxigenasa* de los citocromos P450 (CYP), los eicosanoides en su conjunto, no se almacenan sino que son producidos por la mayoría de las células cuando varios estímulos físicos, químicos y hormonales activan acilhidrolasas que hacen disponible el araquidonato. Los derivados de *glicerofosfocolina de membrana* pueden modificarse enzimáticamente para producir PAF. El PAF está formado por un número menor de tipos de células, principalmente leucocitos, plaquetas y células endoteliales. Los lípidos de eicosanoides y el PAF funcionan como moléculas de señalización en muchos procesos biológicos, tales como la regulación del tono vascular, la función renal, la hemostasia, el parto, la integridad de la mucosa gastrointestinal y la función de la célula madre. También son importantes mediadores de la inmunidad e inflamación innatas. Varias clases de fármacos, especialmente los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) (véase capítulo 38), incluido el ácido acetilsalicílico, deben sus principales efectos terapéuticos (alivio del dolor inflamatorio y antipiresis) al bloqueo de la formación de prostaglandina PG.

Eicosanoides

Los *eicosanoides*, del griego *eikosi* ("veinte") se forman a partir de precursor de ácidos grasos esenciales que contienen 20 carbonos y 3, 4 o 5 enlaces dobles: ácido 8,11,14-eicosatrienoico (ácido dihomo-γ-linolénico), ácido 5,8,11,14-eicosatetraenoico (AA; véase figura 37-1) y EPA. El AA es el precursor más abundante, derivado del ácido graso omega-6 dietético, ácido linoleico (ácido 9,12-octadecadienoico), o ingerido directamente como un componente dietético. El EPA es un componente principal de aceites de pescados grasos como el salmón.

HISTORIA

En 1930, los ginecólogos estadounidenses Kurzrok y Lieb observaron que tiras de miometrio uterino se relajaban o contraían cuando se exponían a semen. Posteriormente, Goldblatt, en Inglaterra, y von Euler, en Suecia, informaron de forma independiente sobre la contracción del músculo liso y las actividades vasodepresoras en el líquido seminal y las glándulas reproductivas accesorias. En 1935, von Euler identificó el material activo como un ácido soluble en lípidos, que denominó *prostaglandina*. Samuelsson, Bergström y sus colegas elucidaron las estructuras de PGE1 y PGF1α en 1962. En 1964, Bergström y colaboradores y Van Dorp y asociados lograron, independientemente, la biosíntesis de PGE_2 de AA. Siguieron los descubrimientos de TxA_2, PGI_2 y los LT. Vane, Smith y Willis en 1971 informaron que el ácido acetilsalicílico y los AINE actúan inhibiendo la biosíntesis de PG. Este notable periodo de descubrimiento vinculó el Premio Nobel de Von Euler en 1970 con el de Bergström, Samuelsson y Vane en 1982.

Biosíntesis

La biosíntesis de eicosanoides está limitada por la disponibilidad de AA y depende principalmente de la liberación de AA esterificado de los fosfolípidos de membrana u otros lípidos complejos por acilhidrolasas, especialmente PLA_2. Una vez liberado, el AA se metaboliza rápidamente a productos oxigenados por *COX*, *LOX* y CYP (véase figura 37-1).

Los estímulos químicos y físicos activan la translocación dependiente de Ca^{2+} del grupo IV_A fosfolipasa citosólica A_2 ($cPLA_2$) a la membrana, donde hidroliza el enlace éster *sn*-2 de la fosfatidilcolina y la fosfatidiletanolamina de la membrana, liberando AA. Se han caracterizado múltiples isoformas adicionales de PLA_2 (forma secretora [s] e independientes de Ca^{2+} [i]). En condiciones basales, el AA liberado por $iPLA_2$ se reincorpora a las membranas celulares. Durante la estimulación, la $cPLA_2$ domina la liberación aguda de AA, mientras que una $sPLA_2$ inducible contribuye a la liberación de AA en condiciones de estimulación sostenida o intensa. La $sPLA_2$ contribuye a la generación de micropartículas de plaquetas de eicosanoides que luego dirigen la internalización de micropartículas por parte de los neutrófilos que impulsan la inflamación (Duchez *et al.*, 2015).

Productos de ciclooxigenasas (sintasas de prostaglandina G/H)

La prostaglandina endoperóxido G/H sintasa se llama *ciclooxigenasa* o COX coloquialmente. Los productos de esta vía son PG, PGI_2 y TxA_2, denominados en su conjunto prostanoides. La vía se describe en la figura 37-1 y su leyenda.

Los prostanoides se distinguen por sustituciones en sus anillos de ciclopentano del número de dobles enlaces en sus cadenas laterales, como lo indican los subíndices numéricos (el ácido dihomo-γ-linolénico es el precursor de la $serie_1$, el AA para la $serie_2$ y el EPA para la $serie_3$). Los prostanoides derivados de AA tienen el subíndice 2 y son las principales series en mamíferos.

Hay dos isoformas COX distintas, COX-1 y COX-2 (Rouzer y Marnett, 2009; Smith *et al.*, 2011). La COX-1, expresada constitutivamente en la mayoría de las células, es la fuente dominante de prostanoides para las funciones de limpieza, como la citoprotección del epitelio gástrico (véase capítulo 49). La COX-2 en cambio, está regulada positivamente por citocinas, estrés por cizallamiento y factores de crecimiento, y es la principal fuente de formación de prostanoides en la inflamación y el cáncer. Sin embargo, esta distinción no es absoluta; ambas enzimas pueden contribuir a la generación de prostanoides autorreguladores y homeostáticos durante los procesos fisiológicos y fisiopatológicos.

Con 61% de identidad de aminoácidos, la COX-1 y la COX-2 tienen estructuras cristalinas notablemente similares. Ambas isoformas se expresan como dímeros insertados homotípicamente en la membrana reticular endoplásmica. A través de la actividad secuencial de COX y POX, ambas COX convierten AA a dos intermedios inestables que luego se convierten

Abreviaturas

AA: (*arachidonic acid*) Ácido araquidónico
ACTH: (*corticotropin, [formerly adrenocorticotrophic hormone]*) Corticotropina (antiguamente hormona adrenocorticotrópica)
BLT1/2: (*LTB4 receptors*) Receptores LTB4
cAMP: (*cyclic adenosine monophosphate*) Monofosfato de adenosina cíclica
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
CysLT: (*cysteinyl leukotriene*) Leucotrieno cisteinil
CysLT1/2: (*CysLT receptors*) Receptores CysLT
DP_2: (*a member of the fMLP-receptor superfamily, CRTH2*) Un miembro de la superfamilia receptora-fMLP, $CRTH_2$
DP: (PGD_2 *receptor*) Receptor PGD_2
EDHF: (*endothelium-derived hyperpolarizing fator*) Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
EET: (*epoxyeicosatrienoic acid*) Ácido epoxieicosatrienoico
EP: (PGE_2 *receptor*) Receptor PGE_2
EPA: (*5,8,11,14,17-eicosapentaenoic acid*) Ácido 5,8,11,14,17-eicosapentaenoico
FLAP: (*5-LOX–activating protein*) Proteína activadora de 5-LOX
FP: (*receptor* $PGF_{2\alpha}$) Receptor $PGF_{2\alpha}$
fMLP: (*formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine*) Formil-metionil-lencil-fenilalanina
GPCR: (*G protein–coupled receptor*) Receptor de proteína G acoplada
HETE: (*hydroxyeicosatetraenoic acid*) Ácido hidroxieicosatetraenoico
HPETE: (*hydroxyperoxyeicosatetraenoic acid*) Ácido hidroxiperoxieicosatetraenoico
IL: (*interleukin*) Interleucina
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trifosfato de inositol
IP: (PGI_2 *receptor*) Receptor PGI_2
$iPLA_2$: (*independent* PLA_2) PLA_2 independiente
IsoP: (*isoprostane*) Isoprostano
LOX: (*lipoxygenase*) Lipoxigenasa
LT: (*leukotriene*) Leucotrieno
LX*: (*lipoxin*, e.g., LXA, LXB*) Lipoxina*, p. ej., LXA, LXB
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) AINE (Antiinflamatorios no esteroideos)
PAF: (*platelet activating factor*) Factor activador de plaquetas
PAF-AH: (*PAF acetylhydrolyase*) Acetilhidroliasa PAF
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PGDH: (*PG 15-OH dehydrogenase*) 15-OH PG deshidrogenasa
PGI_2: (*prostacyclin*) Prostaciclina
PL*: (*phospholipase*, e.g., PLA, PLC*) Fosfolipasa*, p. ej., PLA; PLC
PMN: (*polymorphonuclear leococyte*) Leucocito polimorfonuclear
POX: (*peroxydase*) Peroxidasa
TNF: (*tumor necrosis factor*) Factor de necrosis tumoral
TP: (TXA_2 *receptor*) Receptor TXA_2
TxA: (*thromboxane A*) Tromboxano A

en prostanoides por sintasas, expresadas de una manera relativamente específica de la célula. Por ejemplo, TxA_2 derivado de COX-1 es el producto dominante en plaquetas, mientras que PGE_2 y TxA_2 derivadas de COX-2 dominan en macrófagos activados. Los prostanoides se liberan de las células por difusión, aunque puede facilitarse la transferencia por medio del transportador de proteínas asociadas a la resistencia a múltiples fármacos (MRP, *multidrug-resistance protein*)(Schuster, 2002).

Productos de las lipoxigenasas

Los principales productos de las vías LOX son los derivados de ácidos grasos hidróxidos conocidos como HETE, LT, y LX (véase figura 37-2) (Haeggström y Funk, 2011; Powell y Rokach, 2015). Los LT juegan un papel fundamental en el desarrollo y persistencia de la respuesta inflamatoria.

Las LOX son una familia de enzimas que contienen hierro no hemático; las LOX catalizan la oxigenación de ácidos grasos poliénicos en los correspondientes lípidos hidroperóxidos. Las enzimas requieren un sustrato ácido graso con dos cis de doble enlace separados por un grupo metileno. El AA, que contiene varios enlaces dobles en su configuración, se metaboliza en HPETE, los cuales varían en el sitio de inserción del grupo hidroperóxido. Los HPETE son convertidos en sus correspondientes HETE no enzimáticamente o por la POX.

Existen cinco LOX activas en el ser humano —5(*S*)-LOX, 12(*S*)-LOX, 12(*R*)-LOX, 15(*S*)-LOX-1 y 15(*S*)-LOX-2— clasificadas de acuerdo con el lugar de inserción del grupo hidroperóxido. Su expresión es frecuentemente específica de la célula; las plaquetas tienen sólo 12(*S*)-LOX, mientras que los leucocitos contienen 5(*S*) y 12(*S*)-LOX (véase figura 37–2). La 12(*R*)-LOX se restringe en su expresión sobre todo a la piel. Las LOX epidérmicas, que constituyen un subgrupo diferente de LOX, también incluyen 15-LOX-2 y eLOX-3, el miembro de la familia más recientemente identificado. Se ha reportado que la eLOX-3 metaboliza mucho más 12(*R*)-HETE, el producto de 12(*R*)-LOX, a un producto específico de epoxialcohol.

El camino de LOX-5 lleva a la síntesis de los LT. Cuando los eosinofilos, los mastocitos, los PMN o monocitos se activan, las LOX-5 se trasladan a la membrana nuclear y se asocian con la FLAP, una proteína integral de la membrana que facilita la interacción del AA a la 5-LOX (Evans *et al.*, 2008). Los fármacos que inhiben la FLAP bloquean la producción de LT. La 5-LOX cataliza una reacción de dos pasos: la oxigenación de AA para formar 5-HPETE seguida por la deshidratación de un epóxido inestable, el LTA_4. El LTA_4 se transforma por enzimas diferentes en LTB_4 o LTC_4. El metabolismo extracelular del componente péptido de LTC_4 genera LTD_4 y LTE_4 (Peters-Golden y Henderson, 2007). Colectivamente los LTC_4, LTD_4 y LTE_4 son CysLT. Los LTB_4 y LTC_4 son transportados activamente fuera de la célula. El LTA_4, el producto primario de la vía de 5-LOX se metaboliza por 12-LOX para formar LXA_4 y LXB_4. Estos mediadores también pueden surgir a través del metabolismo de 5-LOX de 15-HETE.

Productos de CYP

Las epoxigenasas CYP, principalmente CYP2C y CYP2J metabolizan el AA en EET (Fleming, 2014). En las células endoteliales los EET funcionan como EDHF, particularmente en la circulación coronaria. La biosíntesis se altera por factores genéticos, nutricionales y farmacológicos, que afectan la expresión de CYP.

Otras vías

Los eicosanoides, una familia de los isómeros eicosanoides, se generan por la oxidación catalizada radical libre no enzimática de AA. Estos compuestos, diferente de la PG, se forman inicialmente esterificados en fosfolípidos y liberados por las PL; los eicosanoides entonces circulan y se metabolizan y se excretan por la orina. Su producción no está inhibida *in vivo* por inhibidores de COX-1 o COX-2, sino que su formación se suprime por los antioxidantes. Los isoprostanos guardan correlación con los factores de riesgo cardiovasculares, y en un gran número de condiciones clínicas se encuentran niveles elevados (Milne *et al.*, 2015). Su importancia como mediadores activos biológicamente no está clara. Cuando se sintetiza una serie de componentes, como las *LX*, las *maresinas*, las *resolvinas*, y se administran a ciertos modelos de inflamación, aceleran su resolución. Todavía queda por establecer si los componentes endógenos se forman en cantidades suficientes para ejercer su efecto *in vivo* (Skarke *et al.*, 2015).

Inhibidores de la biosíntesis de los eicosanoides

La inhibición de PLA_2 disminuye la liberación del ácido graso precursor y la síntesis de todos sus metabolitos. Las PLA_2 pueden ser inhibidas por fármacos que reduzcan la accesibilidad de Ca^{2+}. Los glucocorticoides inhiben la PLA_2 indirectamente al inducir la síntesis de un grupo de proteínas llamadas *anexinas* que modulan la actividad de PLA_2. Los glucocorticoides también regulan la disminución de la expresión inducida de COX-2 pero no de COX-1 (véase capítulo 46). El ácido acetilsalicílico y los NSAID inhiben la COX, pero no la POX, mitad de ambas enzimas COX y, por tanto, la formación de prostanoides. Estos fármacos no inhiben las LOX y pueden causar la formación aumentada de LT por la desviación del sustrato a la vía de la LOX. Los inhibidores duales de COX y 5-COX han demostrado ser efectivos en algunos modelos de inflamación y de heridas en los tejidos (Minutoli *et al.*, 2015; Oak *et al.*, 2014). Los LT pueden contribuir a los efectos GI colaterales asociados con NSAID (Janusz *et al.*, 1998; Xu *et al.*, 2009).

Las diferencias en la sensibilidad de la COX-1 y la COX-2 a la inhibición de ciertos fármacos antiinflamatorios llevó al desarrollo de inhibidores selectivos de COX-2, incluyendo los coxib (Grosser *et al.*, 2010) (véase capítulo 38). Estos fármacos fueron planteados como una hipótesis para ofrecer ventajas terapéuticas sobre NSAID más antiguos (muchos de los cuales no son inhibidores selectivos de COX) porque se pensó que COX-2 era la fuente principal de las PG en la inflamación, mientras que COX-1 es la fuente principal de las PG citoprotectoras en el tracto GI. Pruebas aleatorias de inhibidores selectivos de COX indicaron su superioridad en la seguridad GI sobre los comparadores NSAID no selectivos.

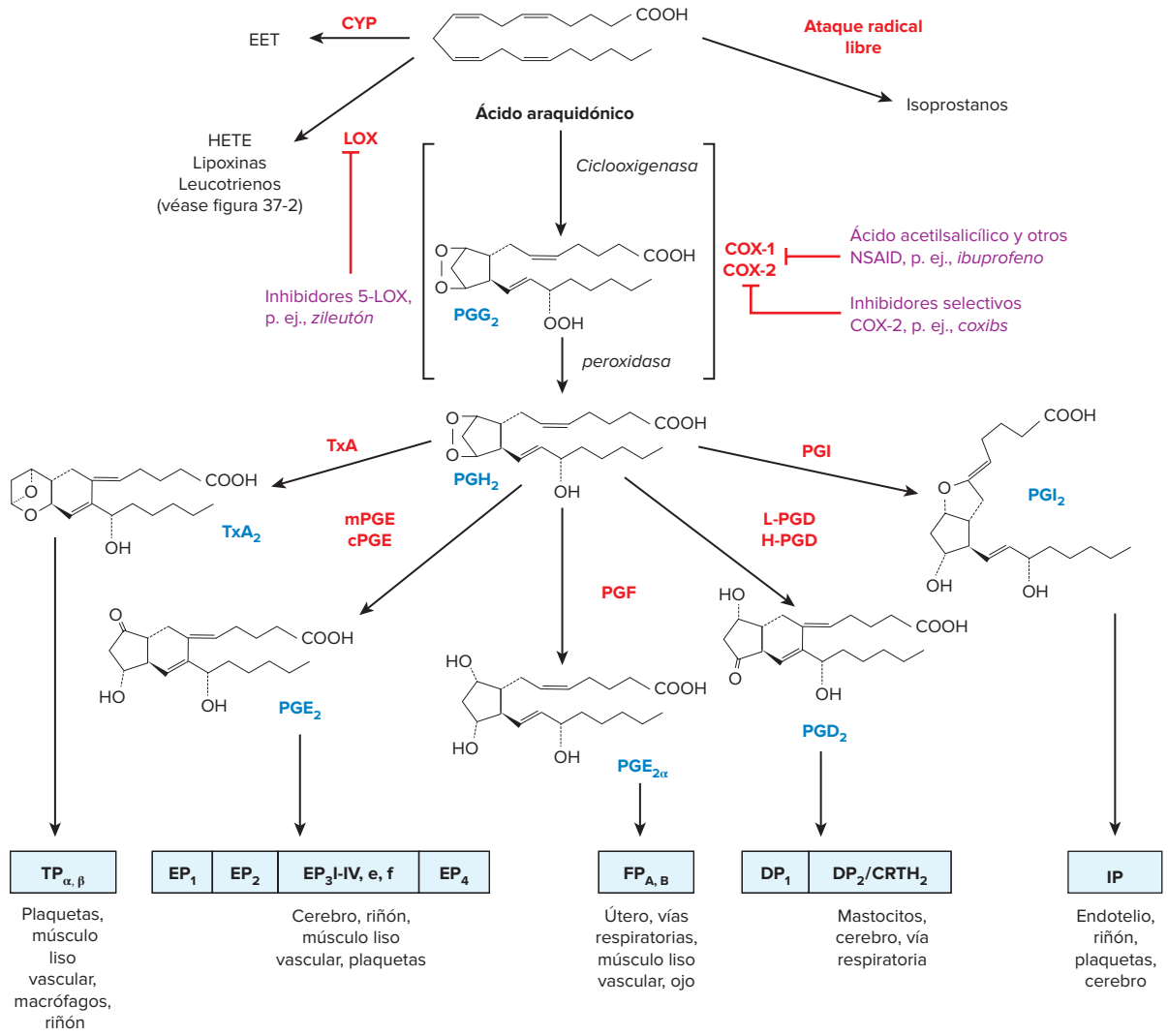


Figura 37-1 ***Metabolismo de AA.*** Los endoperóxidos cíclicos (PGG_2 y PGH_2) surgen de las acciones secuenciales de COX e hidroperoxidasa de COX-1 o COX-2 sobre los AA liberados de los fosfolípidos de membrana. Los productos subsiguientes se generan por sintasas específicas de los tejidos y transducen sus efectos a través de receptores unidos a membranas (cuadros azules). Los EET e isoprostanos se generan por medio de la actividad de CYP y el ataque de radicales libres no enzimáticos, respectivamente. El ácido acetilsalicílico y los NSAID no selectivos son inhibidores no selectivos de COX-1 y COX-2 pero no afectan la actividad de LOX. Véase texto y lista de abreviaturas para más definiciones.

Sin embargo, hay evidencias convincentes de que los inhibidores COX-2 confieren un espectro de riesgos cardiovasculares (infarto de miocardio, embolia, hipertensión pulmonar y sistémica, fallo cardiaco por congestión y muerte súbita del corazón) (Grosser *et al.*, 2010). Los riesgos pueden explicarse suficientemente por la supresión de las PG derivadas de la COX-2 que son cardioprotectores, y los efectos incontrolados de estímulos endógenos, tales como las plaquetas TxA_2 derivadas de la COX-1, sobre la activación de las plaquetas, la proliferación vascular y la restructuración, la hipertensión y la aterogénesis.

Puesto que los LT son mediadores de la inflamación, los esfuerzos se han concentrado en el desarrollo de antagonistas del receptor LT e inhibidores selectivos de LOX. El *zileutón*, un inhibidor de 5-LOX, y antagonistas selectivos del receptor CysLt1 (*zafirlukast, pranlukast* y *montelukast*) han establecido la eficacia en el tratamiento del asma leve a moderada (véase capítulo 40). Sin embargo estos tratamientos continúan siendo menos efectivos que los corticosteroides que se inhalan. Un polimorfismo común en el gen para la sintasa LTC_4 que se correlaciona con la generación aumentada del LTC_4 puede estar asociado con un riesgo mayor de asma en algunas poblaciones y con la eficacia de la terapia antiLT. Es muy interesante que aunque los polimorfismos en los genes que codifican la 5-LOX o la FLAP todavía deben ser vinculados con el asma, los estudios han demostrado una asociación de estos genes con el infarto de miocardio, la trombosis y la ateroesclerosis (Peters-Golden y Henderson, 2007); por tanto, la inhibición de la biosíntesis de LT pudiera probar eventualmente su utilidad en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Degradación de los eicosanoides

La mayoría de los eicosanoides son inactivados rápida y eficientemente (figura 37-3). Las reacciones catabólicas enzimáticas son de dos tipos:

- Un paso inicial rápido, catalizado por enzimas PG específicas ampliamente distribuidas, en el que las PG pierden la mayoría de su actividad biológica.
- Un segundo paso en el que estos metabolitos se oxidan, probablemente por enzimas idénticas a aquellas responsables de la oxidación β y ω de los ácidos grasos.

El pulmón, el riñón y el hígado juegan papeles destacados en las reacciones catalizadas enzimáticamente. La eliminación metabólica requiere un transportador de PG de respuesta celular dependiente de la energía y posiblemente otros transportadores (Schuster *et al.*, 2002). El paso inicial es la oxidación del grupo 15-OH a la correspondiente cetona por PGDH. Sin embargo, PGI_2 y TxA_2 sufren una hidrólisis espontánea como un primer paso degradante. La degradación de LTC_4 también ocurre en los pulmones, el riñón y el hígado, pero también pudiera ocurrir en LTC_4 vía enzimas CYP4F. La inactivación de la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa, que aumenta la capacidad de los tejidos para formar PGE_2, mejora la regeneración tisular después del trasplante de la célula madre hematopoyética y después de la hemihepatectomía (Zhang *et al.*, 2015).

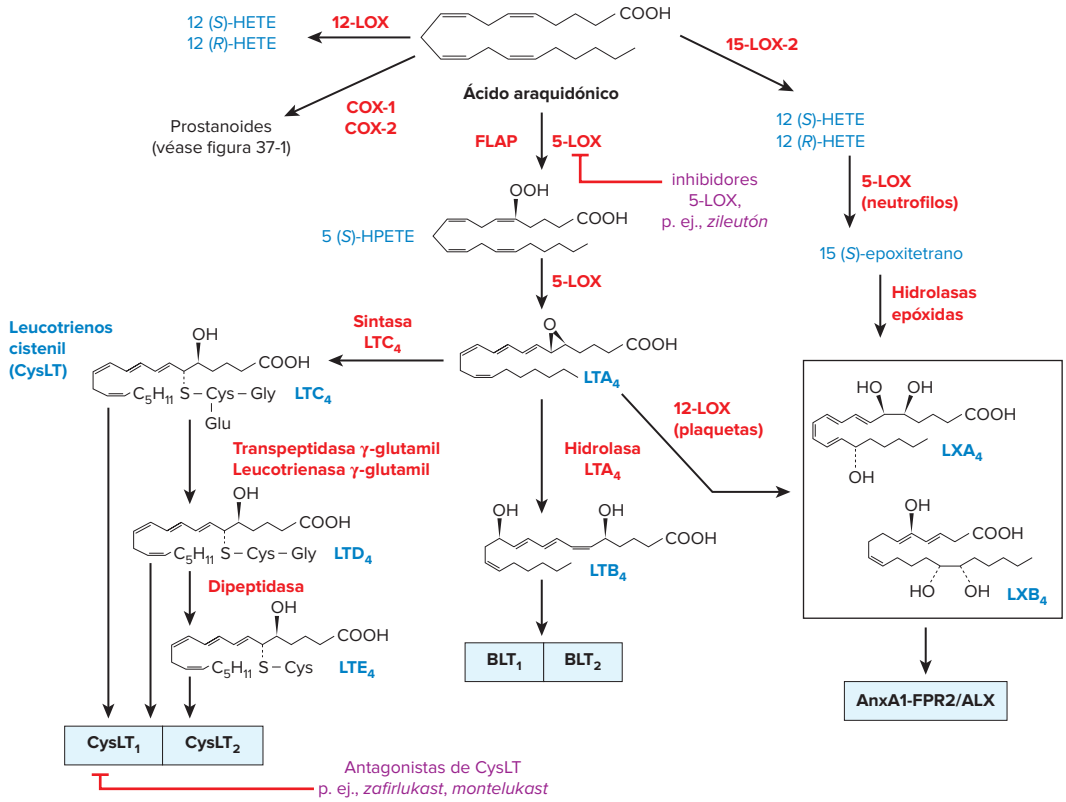


Figura 37-2 *Vías lipoxigenasas del metabolismo de AA.* Las FLAP presentan AA a 5-LOX, lo que lleva a la generación de LT y CysLt. Las LX (en el cuadro) se deben a la interacción celular por medio de una vía de 5-LOX-12LOX o por medio de una vía 15-LOX-5-LOX. Los efectos biológicos se transducen por medio de los receptores vinculados a las membranas (cuadros azules). Si bien su importancia biológica todavía es controvertida, la LXA_4 puede activar un GPCR también activado por anexina A1 y por el péptido formilo. Este GPCR es llamado péptido receptor AnxA1-Formil receptor 2/Alx (AnxA1-FPR2/ALX) para reflejar el rango de sus supuestos ligandos. El zileutón inhibe el 5-LOX pero no las vías COX (ampliadas en la figura 37-1). Los antagonistas de CysLT evitan la activación del receptor $CysLT_1$. Véase texto y lista de abreviaturas para más definiciones.

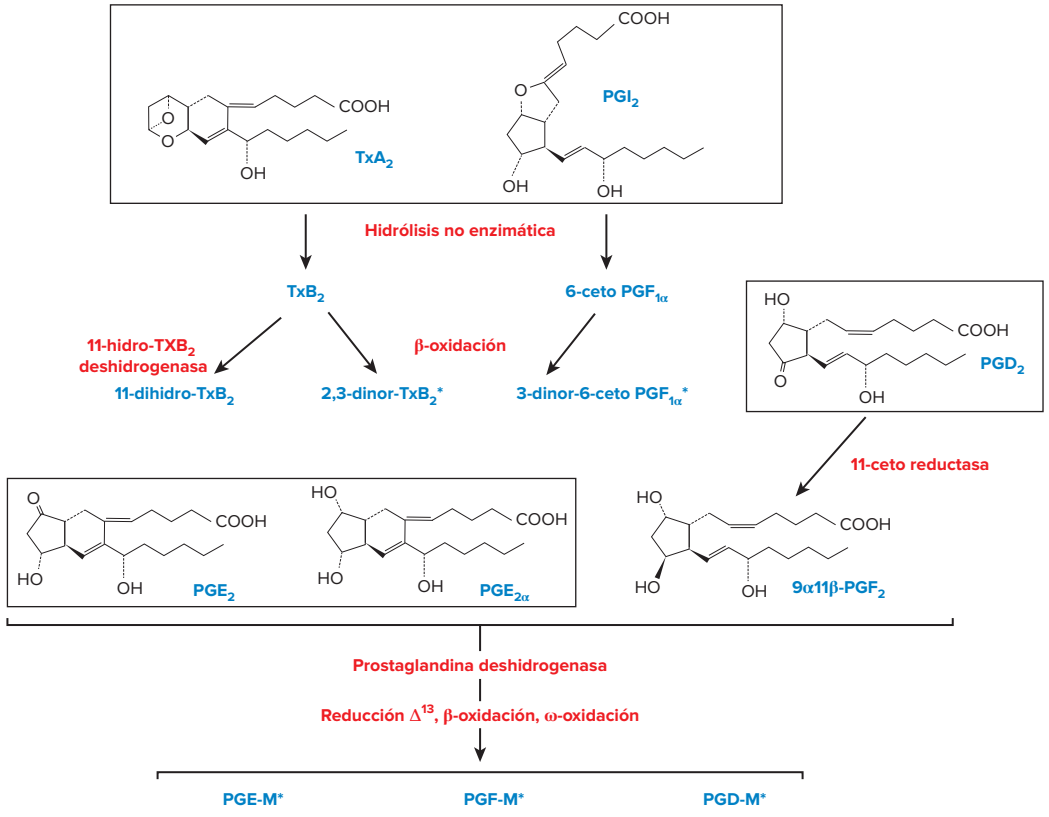


Figura 37-3 *Principales vías de la degradación de la prostaglandina.* Los metabolitos activos están dentro de los cuadros. *Principales metabolitos urinarios (M). Véase texto y lista de abreviaturas para más definiciones.

TABLA 37-1 Receptores eicosanoides humanos

RECEPTOR	LIGANDOS 1° (2°)	ACOPLAMIENTO PRIMARIO	FENOTIPO PRINCIPAL EN RATONES CON BLOQUEO GÉNICO
DP_1	PGD_2	G_s	↓ asma alérgica
DP_2/$CHRT_2$	PGD_2 (15d-PGJ_2)	G_i	↑ o ↓ inflamación de las vías respiratorias
EP_1	PGE_2 (PGI_2)	G_q	↓ respuesta del colon a carcinógenos
EP_2	PGE_2	G_s	Ovulación y fertilización defectuosas Hipertensión por sensibilidad a la sal
EP_3 I–VI, e, f	PGE_2	G_i; G_s; G_q	Resistencia a los pirógenos ↓ inflamación cutánea aguda
EP_4	PGE_2	G_s	Ductos arteriosos persistentes ↓ masa/densidad ósea en ratones adultos ↑ respuesta inflamatoria de los intestinos ↓ carcinogénesis del colon
$FP_{A,B}$	$PGF_{2\alpha}$(IsoPs)	G_q	Falla del trabajo de parto
IP	PGI_2 (PGE_2)	G_s	↑ respuesta trombótica ↓ respuesta a daño vascular ↑ ateroesclerosis ↑ fibrosis cardiaca Hipertensión por sensibilidad a la sal ↓ inflamación de las articulaciones
$TP_{\alpha\beta}$	TxA_2 (IsoPs)	G_q, G_i, $G_{12/13}$, G_{16}	↑ hemorragia ↓ respuesta a herida vascular ↓ ateroesclerosis ↑ sobrevivencia después de aloinjerto cardiaco
BLT_1	LTB_4	G_{16}, G_i	Alguna supresión de la respuesta inflamatoria
BLT_2	LTB_4 [12(*S*)-HETE, 12(*R*)-HETE]	G_q-like, G_i-like, G_z-like	¿? (Informes de procesos inflamatorios)
$CysLT_1$	LTD_4 (LTC_4/LTE_4)	G_q	↓ respuesta de permeabilidad vascular inmune adaptiva e innata ↑ respuesta pulmonar inflamatoria y fibrótica
$CysLT_2$	LTC_4/LTD_4 (LTE_4)	G_q	↓ respuesta pulmonar inflamatoria y fibrótica

Esta tabla es la lista de casos principales de receptores eicosanoides y sus signos característicos. Se indican las variantes combinadas para EP_3, TP y FP.

Propiedades farmacológicas

Los eicosanoides funcionan a través de GPCR específicos (véase tabla 37-1) que se acoplan a los sistemas de segundo mensajero intracelulares para modular la actividad celular (véase figura 37-4).

Receptores de prostaglandina

Las PG activan receptores de membrana localmente cerca de sus lugares de formación. Los receptores de eicosanol interactúan con G_s, G_i y G_q para modular las actividades de adenilil ciclasa y PLC (véase capítulo 3). Los productos de un solo gen han sido identificados por los receptores de PGI_2 (el IP), $PGF_{2\alpha}$ (el FP) y TxA_2 (el TP). Cuatro diferentes receptores PGE_2 ($EP_{1\text{-}4}$) y dos receptores PGD_2 (DP_1 y DP_2 –también conocidos como $CRTH_2$)– han sido clonados. Las formas adicionales de TP (α y β), FP (A y B), y receptores EP_3 (I-VI, e, f) pueden surgir a través de la unión de mensajeros diferenciales RNA (Smyth *et al.*, 2009; Woodward *et al.*, 2011). Los receptores prostanoides parecen derivar de un receptor EP ancestral y comparten una alta homología. La comparación filogenética de la familia de este receptor revela tres subgrupos (véase figura 37-4):

- Los receptores relajantes EP_2, EP_4, IP y DP_1, que aumentan la generación cíclica celular de AMP.
- Los receptores contráctiles EP_1, FP y TP, que aumentan los niveles citosólicos de Ca^{2+}.
- EP_3, que se puede acoplar tanto a la elevación de niveles citosólicos [Ca^{2+}] como a la inhibición de la adenilil ciclasa.

El receptor DP_2 es una excepción y no está relacionado a los otros receptores prostanoides; más bien, es un miembro de la superfamilia receptora fMLP.

Receptores leucotrienos

Existen dos receptores para LTB_4 (BLT_1 y BLT_2) y $CysLT_1$ y $CysLT_2$ (Bäck *et al.*, 2011, 2014). El receptor fMLP-2 también se une a LXA_4, pero la importancia funcional de este ligando *in vivo* todavía es controvertida. Todos son GPCR y combinan con G_q y otras proteínas G, en dependencia del contexto celular. La BLT_1 se expresa predominantemente en los leucocitos, el timo y el bazo, mientras que BLT_2, el receptor de baja afinidad para LBT_4, se encuentra en el bazo, los leucocitos, el ovario, el hígado y el intestino.

$CysLT_1$ se une a LTD_4 con mayor afinidad que LTC_4, mientras que $CysLT_2$ muestra igual afinidad para ambos LT. Los dos receptores combinan con LTE_4 con baja afinidad. La activación de G_q, que lleva a la movilización de la Ca^{2+} intracelular, es la vía de señalización primaria reportada. Los estudios también han colocado Gi más abajo de $CysLT_2$. El $CysLr_1$ se expresa en el pulmón y la musculatura lisa intestinal, el bazo, y los leucocitos periféricos de la sangre, mientras que $CysLT_2$ se encuentra en el corazón, el bazo, los leucocitos periféricos de la sangre, la médula suprarrenal y el cerebro.

Otros agentes

Otros productos derivados de AA (p. ej., isoprostanos, EET) tienen actividades biológicas potentes, y existe evidencia para distintos receptores para algunas de estas sustancias. Un receptor huérfano, GPR31, ha sido identificado como receptor para 12(S)-HETE (Powell y Rokach, 2015). Han sido propuestos receptores específicos para los HETE y EET, y se ha suministrado evidencia de que el receptor huérfano GPR75 funciona como receptor para 30-HETE (García *et al.*, 2017).

Acciones fisiológicas y efectos farmacológicos

La amplia biosíntesis y múltiples acciones farmacológicas de los eicosanoides se reflejan en su compleja fisiología y fisiopatología. El conocimiento de la distribución de los principales receptores eicosanoides ayuda a poner en perspectiva esta complejidad (véase figura 37-1). El desarrollo de los ratones con trastornos dirigidos de genes que regulan la biosíntesis de los eicosanoides y de los receptores de eicosanoides ha revelado roles inesperados para estos autacoides y ha aclarado las hipótesis

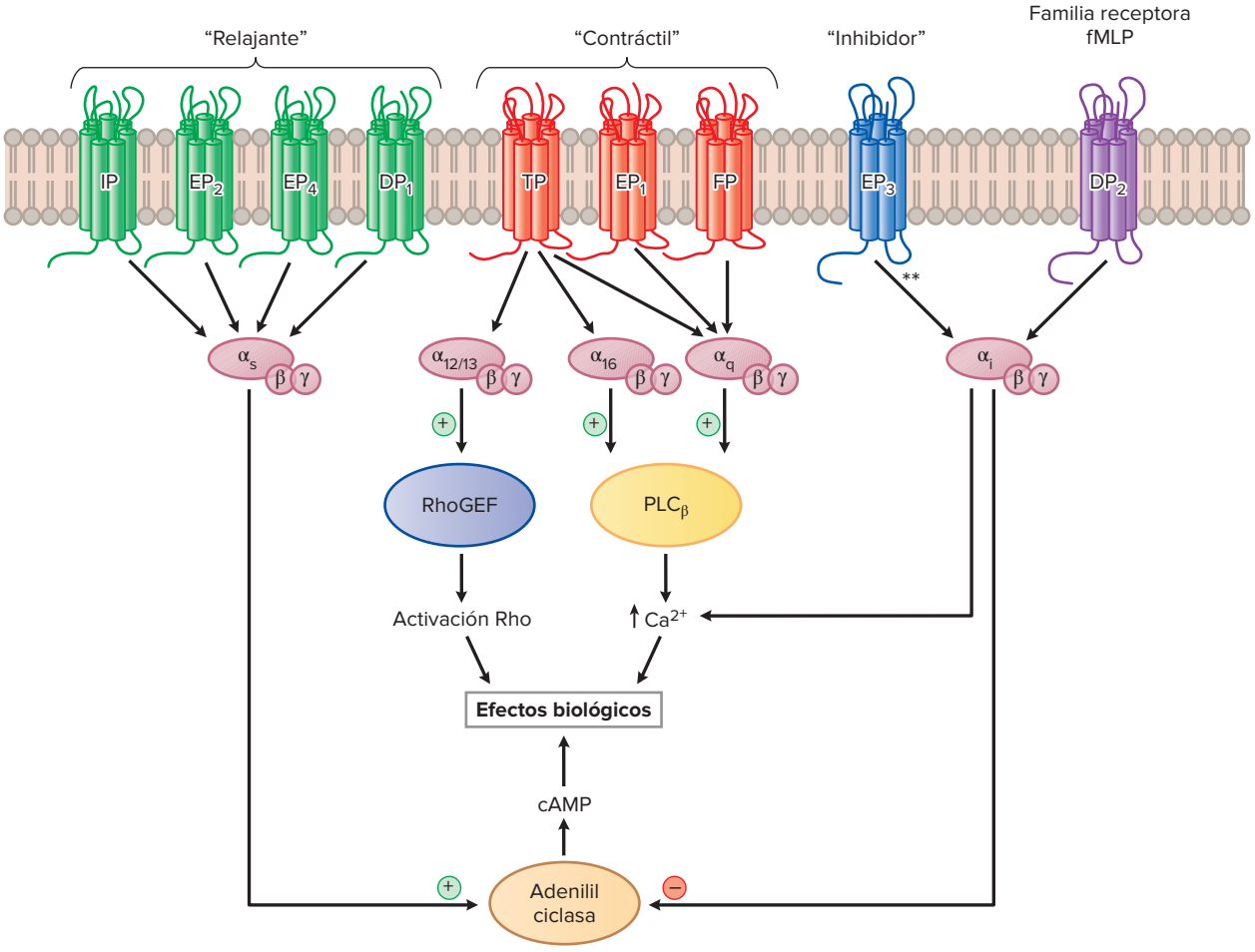


Figura 37-4 ***Receptores de prostanoides y sus vías de señalización primarias.*** Los receptores prostanoides son heptaextensores GPCR. Los términos *relajante*, *contráctil* e *inhibidor* se refieren a la caracterización filogenética de otros efectos primarios. Todas las isoformas EP_3 se combinan a través de G_i; algunas pueden activar también las vías G_s o $G_{12/13}$. RhoGEF (Rho *Guanine nucleotide Exchange Factor*): factor de intercambio nucleótido Rho guanina.

sobre su función (véase tabla 37-1). Los tópicos aquí resumidos fueron revisados en su totalidad por Smyth *et al.* (2011).

Sistema cardiovascular

Debido a su corta $t_{1/2}$, los prostanoides actúan localmente y por lo general se considera que no afectan el tono sistémico vascular en forma directa. Pueden modular el tono vascular localmente en sus sitios de biosíntesis o a través de efectos renales u otros efectos indirectos. La PGI_2, el metabolito araquidonato más importante liberado del endotelio vascular se deriva en primera instancia de COX-2 en seres humanos. La generación y liberación de PGI_2 se regula por tensión de cizallamiento y por autacoides vasoconstrictores y vasodilatadores. En la mayoría de los lechos vasculares, PGE_2, PGI_2 y PGD_2 provocan vasodilatación y una caída de presión sanguínea; fisiológicamente, estas respuestas son muy locales porque los prostanoides endógenos son mediadores paracrinos que no circulan (Smyth *et al.*, 2009). Las respuestas a $PGF_{2\alpha}$ son un potente constrictor de las venas y arterias pulmonares. El TxA_2 es un potente vasoconstrictor y un mitógeno en las células del músculo liso.

La prostaglandina E_2 también puede causar vasoconstricción a través de la activación de EP_1 y EP_3. La infusión de PGD_2 en seres humanos resulta en rubor, congestión nasal e hipotensión. La liberación local subcutánea de PGD_2 contribuye a la dilatación de la vascularización de la piel, lo que causa el enrojecimiento facial asociado con el tratamiento con niacina en seres humanos. La subsiguiente formación de metabolitos de anillo F de PGD_2 puede provocar hipertensión. La PGI_2, el principal prostanoide del endotelio vascular, relaja la musculatura lisa vascular, lo que causa hipotensión y taquicardia reflejo cuando se administra por vía intravenosa. La PGI_2 limita la hipertensión pulmonar inducida por hipoxia y la tensión sistémica inducida por AngII y reduce la resistencia pulmonar en pacientes con hipertensión pulmonar.

La PGE_2 derivada de la ciclooxigensa -2, actuando vía EP_4 mantiene el conducto arterioso permeable hasta el nacimiento, cuando los niveles reducidos de PGE_2 (una consecuencia del aumento del metabolismo de PGD_2) permiten el cierre. Los NSAID tradicionales inducen el cierre del conducto permeable en recién nacidos (véase capítulo 38). Contrario a lo esperado, los animales que no tienen EP_4 mueren con un conducto permeable durante el periodo perinatal (véase tabla 37-1) porque el mecanismo de control de los conductos en el útero, y su remodelación en el nacimiento, está ausente.

La infusión de PG de las series E y F generalmente incrementa el rendimiento cardiaco. Se han notado los efectos inotrópicos débiles y directos en varias preparaciones aisladas. Sin embargo, el incremento en la fuerza de contracción y del ritmo cardiaco en el animal sano, son en gran medida la consecuencia reflejo de una caída en la resistencia periférica total. La PGI_2 y la PGE_2, actuando en el IP o el EP_3, respectivamente, protegen contra la herida oxidativa en el tejido cardiaco.

Los estudios sugieren el papel para COX-2 en la función cardiaca. La eliminación del IP aumenta el daño por reperfusión o isquemia de miocardio, y tanto la supresión de la sintasa-1 mPGE (mPGES-1) como la supresión cardiomiocito específica del EP_4 exacerban el declive en la función cardiaca después del infarto de miocardio experimental. El TxA_2 derivado de COX-2 contribuyó a la tensión oxidante, la generación de isoprostano y a la activación del TP, y también posiblemente el FP, a incrementar la apoptosis miocárdica y la fibrosis en un modelo de fallo cardiaco. La supresión selectiva del COX-2 en cardiomiocitos tiene como consecuencia la insuficiencia cardiaca ligera y una predisposición a la arritmogénesis (Wang *et al.*, 2009).

El leucotrieno C_4 y LTD_4 pueden restringir o relajar las preparaciones de la musculatura lisa vascular aislada, en dependencia de las concentraciones utilizadas y el lecho vascular (Bäck *et al.*, 2011). Aunque LTC_4 y LTD_4 tienen un efecto menor en la mayoría de las arterias o venas de grueso calibre, las concentraciones nanomolares de estos agentes contraen las arterias coronarias y los segmentos próximos de la arteria pulmonar. La vasculatura renal es resistente a esta acción constrictora, pero

no así la vasculatura mesentérica. Los LTC_4 y LTD_4 actúan en la microvasculatura para incrementar la permeabilidad de pequeñas venas poscapilares; son aproximadamente 1 000 veces más potentes que la histamina en este sentido. En concentraciones mayores los LTC_4 y LTD_4 pueden ocasionar constricción de las arteriolas y reducir la exudación de plasma. Existe evidencia del papel de los LT en las enfermedades cardiovasculares (Peters-Golden y Henderson, 2007). Los estudios genéticos en seres humanos han demostrado un vínculo entre la enfermedad cardiovascular y los polimorfismos en las enzimas biosintéticas LT y FLAP.

Los EET causan vasodilatación en diversos lechos vasculares por activación de los conductos de K^+ activados por Ca^{2+} de gran conductancia en las células de músculo liso y que causa relajación. Los EET probablemente también funcionan como EDHF, particularmente en la circulación coronaria. La biosíntesis endógena de los EET se incrementa en los síndromes humanos de la hipertensión.

Plaquetas

El agregado de plaquetas conduce a la activación de la fosfolipasa de membrana, con la liberación de AA y la consecuente biosíntesis eicosanoide. En las plaquetas humanas, TxA_2 y 12-HETE son los dos principales eicosanoides formados, aunque los eicosanoides de otras fuentes (p. ej., la PGI_2 derivada del endotelio vascular) también afecta la función de las plaquetas. Las plaquetas maduras expresan sólo COX-1. El producto principal de COX-1 en las plaquetas, la TxA_2, induce la agrupación de plaquetas y amplifica la señal para otros agonistas de plaquetas más potentes, como trombina y ADP. La importancia de la vía TxA_2 es evidente por la eficacia de la inhibición de la plaqueta COX-1 con dosis bajas de ácido acetilsalicílico en la prevención secundaria de infarto de miocardio y la embolia isquémica. La biosíntesis total de TxA_2, según se determina por la excreción de sus metabolitos urinarios, se aumenta en los síndromes clínicos de la activación de plaquetas, incluyendo la angina inestable, el infarto de miocardio y la embolia. La eliminación del TP en el ratón prolonga el tiempo de sangrado, resulta en plaquetas que no responden a los agonistas de TP, y mitiga la respuesta a los vasotensores y la respuesta proliferativa al daño vascular (Smyth *et al.*, 2009). La TxA_2 induce un cambio de forma plaquetario, regulación de la fosforilación de la cadena ligera de miosina dependiente de Rho/Rho cinasa mediada por G_{12}/G_{13} y agregación a través de PKC dependiente de G_q. Las acciones de TxA_2 sobre las plaquetas están contenidas por su $t_{1/2}$ corta (~30 seg), por la rápida desensibilización de TP y por inhibidores endógenos de la función de plaquetaria, que incluyen NO y PGI_2.

Las bajas concentraciones de PGE_2, vía del EP_3, amplían la concentración de plaquetas. Por el contrario, las mayores concentraciones de PGE_2, que actúan por vía del IP o posiblemente de EP_2 o EP_4 inhiben la concentración de plaquetas. Tanto la PGI_2 como la PGD_2 inhiben la concentración de plaquetas. La PGI_2 limita la activación de plaquetas por TxA_2 y desagrega los aglutinados de plaquetas preformados. La incidencia aumentada de infarto de miocardio y embolia en pacientes que reciben inhibidores selectivos de COX-1, explicado por la inhibición de formación de PGI_2 COX-2-dependiente, apoya este concepto (Grosser *et al.*, 2010).

Inflamación e inmunidad

Los eicosanoides tienen un papel importante en las respuestas inflamatorias e inmunes. Por lo general los LT son proinflamatorios e interactúan con las PG para promover y mantener la inflamación (Ricciotti y FitzGerald, 2011), aunque hay algunas excepciones, como las acciones inhibitorias de PGE_2 en la mayoría de la activación de los mastocitos. Los PG y LX y los compuestos relacionados pueden contribuir a la resolución de la inflamación (Buckley *et al.*, 2014). La COX es la fuente principal de prostanoides formados durante y después de la respuesta inflamatoria.

La prostaglandina E_2 y la PGI_2 son prostanoides proinflamatorios predominantes como resultado del aumento de la permeabilidad vascular y el flujo sanguíneo en la región inflamada. Las TxA_2 pueden incrementar la interacción entre plaquetas y leucocitos. La PGD_2 es una ayuda para la resolución de la inflamación. Los linfocitos tienen una capacidad mínima de formas PG, pero son el blanco primario de su acción. La PG por lo general inhibe la función de los linfocitos y su proliferación, suprimiendo la respuesta inmune. La PGE_2 deprime la respuesta humoral de anticuerpos al inhibir la diferenciación de los linfocitos B en las células del plasma secretoras de anticuerpos. La PGE_2 actúa en los linfocitos T para inhibir la proliferación de estimulación mitogénica y la liberación de linfocina por las células sensibilizadas. Las PGE_2 y TxA_2 también podrían tener un papel en el desarrollo de linfocitos T por la regulación de apoptosis de los timocitos inmaduros. Se ha mostrado que la PGE_2, actuando por vía EP_2 y EP_4, interactúa con el ligando de muerte celular programada para restringir la función de la célula T citotóxica y la supervivencia durante la infección crónica en ratones (Chen *et al.*, 2015). La vía COX-2/mPGES-1/PGE_2 puede regular la expresión de PD-L1 en células mieloides que infiltran el tumor (Prima *et al.*, 2017). Dada la eficacia del bloqueo de la vía en un rango de cánceres, se ha sugerido la posibilidad de que el bloqueo de la síntesis o la acción de PGE_2 podrían aumentar este efecto. La PGD_2 es un potente quimioatrayente leucocitario, principalmente a través de DP_2.

Los LT son mediadores potentes de la inflamación. La eliminación de 5-LOX o FLAP reduce las respuestas inflamatorias en sistemas modelo. LTB_4 es un agente quimiotáctico potente para neutrófilos, linfocitos T, eosinófilos, monocitos, células dendríticas y posiblemente también mastocitos (Bäck *et al.*, 2011). El LTB_4 estimula la concentración de eosinófilos y promueve la desgranulación y la generación de superóxido. El LTB_4 promueve la adhesión de neutrófilos a las células endoteliales vasculares y su emigración transendotelial y estimula la síntesis de los citocinas proinflamatorias de macrófagos y linfocitos.

Los CysLT son quimiotaxinas para los eosinófilos y monocitos. También inducen la generación de citocina en eosinofilófilos, los mastocitos y las células dendríticas. A concentraciones más altas, estos LT también promueven la adherencia de eosinófilos, desgranulación, liberación de citocinas o quimiocinas y formación de radicales de oxígeno. Además, los CysLt contribuyen a la inflamación por el incremento de la permeabilidad endotelial, con lo que promueven la migración de las células inflamatorias hacia lugar de la inflamación.

El músculo bronquial y traqueal

Una mezcla compleja de autacoides se libera cuando el tejido del pulmón sensibilizado es afrontado por el antígeno apropiado, incluyendo el broncodilatador derivado de COX y sustancias constrictoras de los bronquios. Entre estas, la TxA_2, la $PGF_{2\alpha}$ y la PGD_2 contraen, y la PGE_2 y la PGI_2 relajan el músculo bronquial y traqueal. La PGI_2 causa broncodilatación en la mayoría de las especies; el tejido bronquial humano es particularmente sensible. La PGI_2 antagoniza la broncoconstricción inducida por otros agentes. La PGD_2 parece ser el prostanoide broncoconstrictor de principal relevancia en seres humanos. Los polimorfismos en los genes para la sintasa de PGD_2 y el TP han sido asociados con el asma en humanos.

Aproximadamente 10% de las personas a las que se administra ácido acetilsalicílico o NSAID desarrolla broncoespasmos. Esto parece atribuirse a un cambio en el metabolismo de AA para la formación de LT. Esta desviación parece involucrar a COX-1, pero no a COX-2. Los CysLT son broncoconstrictores que actúan principalmente en el músculo liso en las vías respiratorias y son mil veces más potentes que la histamina. También estimulan la secreción del moco bronquial y causan edema mucoso.

Los CysLt probablemente dominen durante la constricción alérgica de las vías respiratorias. La deficiencia de 5-LOX lleva al influjo reducido de eosinófilos en las vías respiratorias y atenúa la broncoconstricción. Además, a diferencia de los inhibidores de COX y antagonistas histaminérgicos, los antagonistas de receptor CysLT y los inhibidores 5-LOX son efectivos en el tratamiento del asma en humanos (véase Inhibidores de la biosíntesis eicosanoide). El metabolismo de LT relativamente lento en el pulmón contribuye a la broncoconstricción duradera que sigue al desafío con el antígeno y puede ser un factor en el tono bronquial alto que se observa en pacientes asmáticos en periodos entre ataques agudos (véase capítulo 40).

Músculo liso GI

Las prostaglandinas E_2 y PGF_2 estimulan la contracción del músculo longitudinal principal del estómago y el colon. Los endoperóxidos PG, TxA_2, PGI_2 también producen contracción pero son menos activos. El músculo circular generalmente se relaja en respuesta a la PGE_2 y se contrae en respuesta a $PGF_{2\alpha}$. Los LT tienen potentes efectos contráctiles. Los PG reducen el tiempo de tránsito en el intestino delgado y el colon. Se han observado diarreas, calambres y reflujo de la bilis en respuesta al PGE oral. Los PGE y PGF estimulan el movimiento del agua y los electrolitos en la cavidad intestinal. Tales efectos pueden subyacer en la diarrea líquida que sigue a su administración oral o parenteral. La PGE_2 parece contribuir a la pérdida de agua y electrolitos en el cólera, una enfermedad que responde en cierta medida a la terapia con NSAID.

Secreción GI

La PGE_2 y la PGI_2 contribuyen, en el estómago, al incremento de la secreción de mucus (*citoprotección*), a la secreción reducida de ácido y del contenido de pepsina. La PGE_2 y sus análogos también inhiben el daño gástrico causado por una variedad de agentes ulcerogénicos y promueven la cura de las úlceras gástricas y duodenales (véase capítulo 49). Aunque la COX-1 llega a ser la fuente dominante de tales PG citoprotectivos bajo condiciones fisiológicas, la COX-2 predomina durante la cura de la úlcera. Los inhibidores selectivos de COX-2 y la eliminación de la enzima retardan la cura de úlceras en roedores, pero el impacto de inhibidores de COX-2 en humanos no está claro. Al restringir los vasos sanguíneos gás-

tricos y ampliar la producción de citocinas proinflamatorias, los CysLT pueden contribuir al daño gástrico.

Útero

Los fragmentos del útero humano no grávido se contraen por $PGF_{2\alpha}$ y TxA_2 pero se relajan por las PGE. La sensibilidad a la respuesta contráctil es más prominente antes de la menstruación, mientras que la relajación es mayor a mitad del ciclo. La PGE_2, junto a la oxitocina, es esencial para el comienzo del parto. La PGI_2 y las altas concentraciones de PGE_2 producen relajación. La infusión intravenosa de bajas concentraciones de PGE_2 o $PGF_{2\alpha}$ a mujeres embarazadas produce un incremento dependiente de las dosis en el tono uterino y en la frecuencia e intensidad de las contracciones rítmicas uterinas. Las PGE y PGF se utilizan para terminar el embarazo. La respuesta uterina a las PG aumenta mientras el embarazo progresa, pero permanece más bajo que la respuesta a la oxitocina.

Riñón

Las PGE_2 y PGI_2 derivadas de la ciclooxigenasa-2 incrementan el flujo sanguíneo medular, lo que resulta en diuresis por presión, e inhibe la reabsorción del sodio tubular (Hao y Breyer, 2007). La expresión del COX-2 medular se incrementa durante la ingestión alta de sal. Los productos derivados de la COX promueven la excreción de la sal en los conductos recolectores. Las PGE_2 y PGI_2 derivadas del COX-2 cortical aumentan el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular a través de sus efectos vasodilatadores locales y como parte del mecanismo de retroalimentación tubuloglomerular que controla la liberación de renina. La expresión del COX-2 en células de la mácula densa incrementa en condiciones de bajo flujo tubular proximal durante una dieta baja en sal o disminución del volumen. La PGE_2 derivada de la COX-2, y también posiblemente la PGI_2, provoca el aumento de liberación de renina, lo que conduce a la retención de sodio y a un incremento de la presión sanguínea.

Generada a bajos niveles en el riñón normal, la TxA_2 tiene efectos vasoconstrictores potentes que reducen el flujo sanguíneo renal y el ritmo de la filtración glomerular. La infusión de $PGF_{2\alpha}$ causa natriuresis y diuresis. Por el contrario, $PGF_{2\alpha}$ puede activar el sistema renina-angiotensina, lo que contribuye a la presión arterial elevada. Los productos de CYP epoxigenasa pueden regular la función renal. Tanto 20-HETE como los EET son generados en el tejido renal; el 20-HETE restringe las arterias renales, mientras que los EET median la vasodilatación y la natriuresis.

El síndrome de Bartter es un rasgo recesivo autosómico que se manifiesta como alcalosis metabólica hipocaliémica. La variante prenatal del síndrome de Bartter se debe a la ROMK2 disfuncional (Kir1.1), el canal K^+ que recicla K^+ en el fluido tubular. Este síndrome también se conoce como *síndrome hiperPGE.* La relación entre el ROMK2 disfuncional y la síntesis elevada de PGE_2 no está claro; sin embargo, en los pacientes con síndrome de Bartter prenatal, la inhibición del COX-2 alivia muchos de los síntomas clínicos.

Ojo

La prostaglandina $F_{2\alpha}$ provoca la constricción del músculo del esfínter del iris, pero su efecto global en el ojo es disminuir la presión intraocular al incrementar la salida de humor acuoso. Una variedad de agonistas de FP han demostrado ser efectivos en el tratamiento del glaucoma de ángulo abierto, una condición asociada con la pérdida de la expresión de COX-2 en el epitelio pigmentado del cuerpo ciliar (véase capítulo 69).

Sistema nervioso central

La prostaglandina E_2 produce fiebre. El hipotálamo regula el nivel normal de la temperatura corporal, que se eleva por pirógenos endógenos como el IL-1β, IL-6, TNF-α e interferones (Morrison y Nakamura, 2011). La respuesta está mediada por la inducción coordinada de COX-2 y mPGES-1 en el endotelio de los vasos sanguíneos en el área hipotalámica preóptica para formar PGE_2. Esta última puede cruzar la barrera hematoencefálica y actuar sobre EP_3 (y quizás sobre EP_1) en las neuronas termosensibles, lo cual dispara al hipotálamo para elevar la temperatura corporal. Los exógenos $PGF_{2\alpha}$ y PGI_2 inducen fiebre pero no contribuyen a la respuesta pirética endógena. La PGD_2 parece actuar en las células trabeculares aracnoides en la región basal del prosencéfalo, para mediar un incremento en la adenosina extracelular que, a su vez, facilita la inducción del sueño. Los prostanoides derivados de COX-2 también han estado implicados en la patogénesis de varios trastornos degenerativos del sistema nervioso central (CNS, *central nervous system*) (p. ej., enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson; véase capítulo 18).

Dolor

Los mediadores inflamatorios, que incluyen LT y PG, aumentan la sensibilidad a los nociceptores y potencian la percepción del dolor. Centralmente, COX-1 y COX-2 están expresados en la columna vertebral bajo condiciones basales y liberan PG en respuesta a estímulos dolorosos periféricos. Tanto la PGE_2, a través de los EP_1 y EP_4, como la PGI_2, vía los IP, reducen el umbral de la estimulación de nociceptores, lo que causa "sensibilidad periférica". La PGE_2, y quizás PGD_2, PGI_2 y $PGF_{2\alpha}$, pueden incrementar la excitabilidad en la transmisión neuronal del dolor a través de vías en la médula espinal, lo que causa hiperalgesia y alodinia. El LTB_4 también produce hiperalgesia. La liberación de estos eicosanoides durante el proceso inflamatorio sirve de esta forma como un sistema amplificador para el mecanismo del dolor. El papel de PGE_2 y PGI_2 en el dolor inflamatorio se discute con más detalle en el capítulo 38.

Sistema endocrino

La administración sistémica de PGE_2 aumenta las concentraciones de circulación de ACTH, la hormona del crecimiento, la prolactina y las gonadotropinas. Otros efectos incluyen la estimulación de la producción de esteroides en las glándulas suprarrenales, la estimulación de la liberación de insulina, y efectos similares a la tirotropina en la tiroides. La PGE_2 trabaja como parte de un lazo de retroalimentación positiva para inducir la maduración del oocitos requerida para la fertilización durante y después de la ovulación. El papel fundamental de la $PGF_{2\alpha}$ en el parto descansa en su capacidad para inducir una disminución dependiente de la oxitocina en los niveles de la progesterona. El 12-HETE estimula la liberación de aldosterona de la corteza suprarrenal y media en parte la liberación de aldosterona estimulada por AngII, pero no aquella que ocurre en respuesta a la ACTH.

Hueso

Las prostaglandinas son moduladores potentes del metabolismo óseo. COX-1 se expresa en el hueso sano, mientras que COX-2 es regulada en escenarios como la inflamación y durante la tensión mecánica. La PGE_2 estimula la formación de hueso al incrementar la osteoblastogénesis y la resorción ósea vía activación de osteoclastos.

Cáncer

La inhibición farmacológica o eliminación genética de COX-2 refrena la formación de tumores en modelos de colon, mama, pulmón y otros cánceres. Amplios estudios epidemiológicos en seres humanos informaron que el uso incidental de NSAID se asocia a reducciones significativas en el riesgo relativo de desarrollar estos y otros cánceres. La PGE_2 ha sido implicada como el prostanoide prooncogénico primario en múltiples estudios.

Usos terapéuticos

Inhibidores y antagonistas

Los NSAID son muy usados como fármacos antiinflamatorios, mientras que el ácido acetilsalicílico en dosis bajas se emplea frecuentemente para la cardioprotección (véase capítulo 38). Los antagonistas de LT son clínicamente útiles en el tratamiento del asma, y los de FP se usan para tratar el glaucoma de ángulo abierto (véase capítulo 69). Los agonistas de EP son útiles para inducir el trabajo de parto y para aliviar la irritación gástrica debido a los NSAID. Los antagonistas de DP_1 podrían ser útiles para suprimir el rubor facial asociado con la niacina. Los antagonistas oralmente activos de LTC_4 y D_4, que bloquean el $CysLT_1$ se usan en el tratamiento del asma leve a moderadamente grave (véase capítulo 40). También se ha demostrado su efectividad en pacientes con asma inducida por el ácido acetilsalicílico.

Prostanoides y sus análogos

Los prostanoides tienen una corta $t_{1/2}$ en la circulación, y su administración sistemática produce efectos adversos significativos. Sin embargo, varios prostanoides son de utilidad clínica en las siguientes situaciones.

Trabajo de parto y aborto terapéutico. Las prostaglandinas E_2, $PGF_{2\alpha}$ y sus análogos se utilizan para inducir el trabajo de parto a término y poner fin al embarazo en cualquier etapa al promover las contracciones uterinas. Sus agentes facilitan la labor de parto al promover la maduración y dilatación de la cérvix. Se utilizan dinoprostona o misoprosol, análogos sintéticos de PGE_2 y PGE_1, para la maduración e inducción del trabajo de parto y como abortivos en el segundo trimestre del embarazo. El misoprostol, en combinación con la antiprogesterona mifepristona (RU486), es altamente efectivo en la terminación del embarazo. Un análogo de $PGF_{2\alpha}$, el carboprost trometamina, se utiliza para inducir los abortos en el segundo trimestre y para controlar la hemorragia postparto que no responde a métodos convencionales.

Mantenimiento del conducto arterioso persistente. El conducto arterioso en recién nacidos es altamente sensible a la vasodilatación por PGE_1.

Mantener un conducto persistente puede ser termodinámicamente importante en algunos recién nacidos con enfermedad cardiaca congénita. El PGE_1 (alprostadil) es altamente efectivo para terapia paliativa para mantener la evidencia temporal hasta que se pueda realizar la cirugía. Se observa apnea en alrededor de 10% de los recién nacidos tratados, particularmente aquellos que pesan menos de 2 kg al nacer.

Citoprotección gástrica. Varios análogos de PG se utilizan para suprimir la ulceración gástrica. El misoprostol, un análogo de PGE_1, está aprobado para la prevención de úlceras gástricas inducidas por NSAID y es casi tan efectivo como el inhibidor de bomba de protones omeprazol (véase capítulo 49).

Impotencia. La prostaglandina E_1 (alprostadil), suministrada como inyección intracavernosa o supositorio uretral, es un tratamiento de segunda línea para la disfunción eréctil. Los inhibidores fosfodiesterasa 5 (p. ej., sildenafil, tadalafil, vardenafil y avanafil; véase capítulo 45) han sustituido al PGE_1 como el tratamiento preferido para esta condición.

Hipertensión pulmonar. La terapia a largo plazo con PGI_2 (epoprostenol), vía infusión intravenosa, mejora los síntomas y puede retardar o prevenir la necesidad de trasplante pulmonar o de corazón y pulmón en muchos pacientes. Se han utilizado clínicamente varios análogos de PGI_2 oralmente disponibles con una $t_{1/2}$ más larga. El iloprost puede ser inhalado o administrado por vía intravenosa (la forma inyectable no está disponible en Estados Unidos). El treprostinil ($t_{1/2}$ ~4 h) puede administrarse por infusión intravenosa o subcutánea continua. El capítulo 31 presenta un cuadro que abarca el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

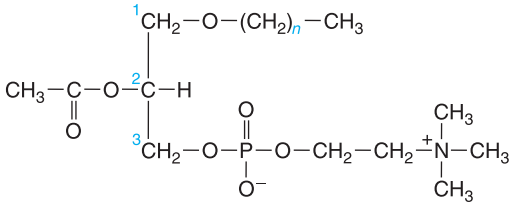
Glaucoma. El latanoprost, un derivado de $PGF_{2\alpha}$ estable y de acción prolongada, fue el primer prostanoide utilizado para el glaucoma. El bimatoprost, el tafluprost y el travoprost son prostanoides similares con efectos hipotensivos oculares. Estos fármacos actúan como agonistas de FP y se administran como gotas oftálmicas (véase capítulo 69).

Factor activador de plaquetas

En 1971, Henson demostró que un factor soluble liberado por los leucocitos causaba agregación plaquetaria. Benveniste y colaboradores caracterizaron el factor como un lípido polar y lo demoninaron *factor activador de plaquetas*. Durante este periodo, Muirhead describió un lípido renal polar antihipertensivo (APRL, *antihypertensive polar renal lipid*) producido por células intersticiales de la médula renal que resultó ser idéntico a PAF. Hanahan y colaboradores sintetizaron acetil gliceril éter fosforilcolina (AGEPC, *acetyl glyceryl ether phosphorylcholine*) y determinaron que este fosfolípido tenía propiedades químicas y biológicas idénticas al factor de activación de las plaquetas (PAF). La determinación independiente de las estructuras de PAF y APRL mostró que en cuanto a su estructura son idénticos a AGEPC. El nombre comúnmente aceptado para esta sustancia es PAF; sin embargo, sus acciones se extienden mucho más allá de las plaquetas.

Química y biosíntesis

El factor activador de plaquetas (1-*O*-alquil-2-acetil-*sn*-glicerol-3-fosfocolina) representa una familia de fosfolípidos porque el grupo alquilo en posición 1 puede variar en longitud de 12 a 18 átomos de carbono (Prescott *et al.*, 2000). En los neutrófilos humanos, el PAF consiste principalmente en una mezcla de éteres de 16 y 18 carbonos, pero su composición puede cambiar cuando las células se estimulan.



FACTOR ACTIVADOR DE PLAQUETAS (n = 11 a 17)

La síntesis de eicosanoides y de PAF depende de la actividad de PLA_2. La mayor ruta biosintética para el PAF, la vía de remodelación, implica el precursor 1-*O*-alquil-2-acil-glicerofosfocolina, un lípido de membrana; los sustituyentes 2-acilo incluyen AA. El PAF se sintetiza a partir de este sustrato en dos pasos (véase figura 37-5). El paso limitante es el segundo, acetil-coenzima-A-liso-PAF acetil transferasa. La síntesis de PAF puede estimularse durante las reacciones antígeno-anticuerpo o por una variedad de agentes, que incluyen péptidos quimiotácticos, trombina, colágeno y otros autacoides; el PAF también puede estimular su propia formación. Tanto el PL como la cetiltransferasa son enzimas dependientes de Ca^{2+}; por tanto, la síntesis de PAF está regulada por la disponibilidad de Ca^{2+}. La inactivación de PAF está catalizada por PAF-AHs. El PAF se inactiva por hidrólisis catalizada por PAF-AH del grupo acetilo, que genera Liso-PAF, que luego se convierte en una 1-*O*-alquil-2-acil-glicerofosfocolina por una aciltransferasa (McIntyre *et al.*, 2009; Stafforini *et al.*, 2003).

La síntesis de PAF también puede ocurrir *de novo* mediante la transferencia de un sustituyente de fosfocolina a alquil acetil glicerol por una acetil-coenzima A transferasa de lisoglicerofosfato. Esta vía puede contribuir a los niveles fisiológicos de PAF para las funciones celulares normales. Las moléculas similares a PAF pueden formarse a partir de fosfolípidos oxidados (oxPLs) (Stafforini *et al.*, 2003). Estos compuestos se incrementan en entornos de estrés oxidativo, como el tabaquismo, y difieren estructuralmente del PAF en que contienen un ácido graso en la posición *sn*-1 del glicerol unido a través de un enlace éster y varios grupos acilo de cadena corta en la posición *sn*-2. Los oxPL imitan la estructura del PAF, se unen a su receptor y provocan las mismas respuestas. A diferencia de la síntesis de PAF, que está altamente controlada, la producción de oxPL no está regulada. De este modo, la degradación de oxPL por PAF-AH es necesaria para suprimir la toxicidad. Se han reportado niveles elevados de PAF-AH plasmático en cáncer de colon, enfermedad cardiovascular y embolia.

Sitios de síntesis del PAF

El factor activador de plaquetas no se almacena en las células sino que se sintetiza en respuesta a la estimulación. El PAF se sintetiza mediante plaquetas, neutrófilos, monocitos, mastocitos, eosinófilos, células mesangiales renales, células medulares renales y células endoteliales vasculares. En dependencia del tipo de célula, el PAF permanecerá asociado a la célula o se secretará. Por ejemplo, el PAF se libera de los monocitos pero se conserva en leucocitos y células endoteliales. En estas últimas, el PAF se expresa en la superficie para la señalización yuxtacrina y estimula los leucocitos adherentes.

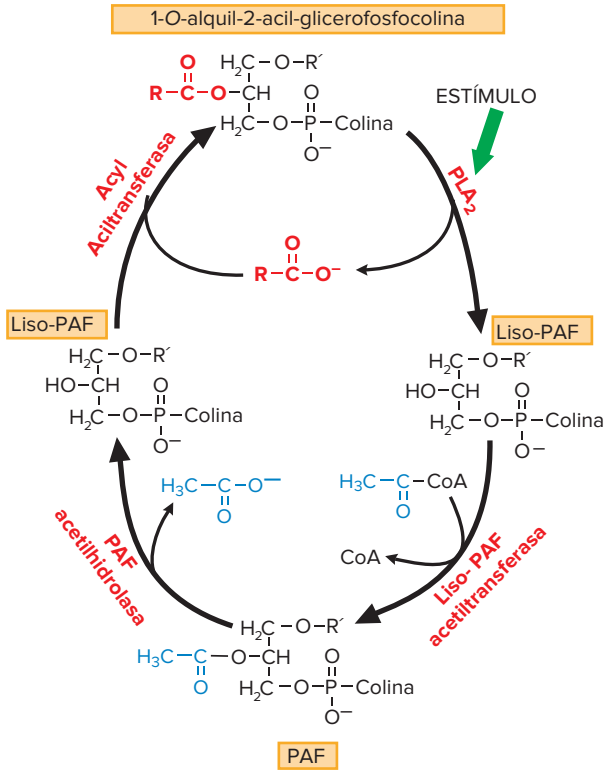


Figura 37-5 ***Síntesis y degradación de PAF.*** $RCOO^-$ es una mezcla de ácidos grasos pero está enriquecida con AA que puede metabolizarse en eicosanoides.

Mecanismo de acción del PAF

El PAF extracelular ejerce su acción al estimular un GPCR específico (Honda *et al.*, 2002). El receptor de PAF se acopla a G_q (para activar la vía de PLC-IP_3-Ca^{2+}) y a G_i (para inhibir la adenilil ciclasa). La activación consecuente de los PLA_2, C y D dan lugar a segundos mensajeros, que incluyen PGs, TxA_2 o LT derivados de AA, que pueden funcionar como mediadores de los efectos de PAF.

Además, la proteína cinasa activada por mitógeno p38 se activa después de la interacción de receptor de PAF y G_q, mientras que la activación de cinasa regulada por señal extracelular puede ocurrir a través de la interacción del receptor de PAF activado con G_q, Go o sus subunidades βγ, o mediante transactivación del receptor de EGF, lo que lleva a la activación del factor nuclear kappa B. El PAF ejerce muchas de sus importantes acciones proinflamatorias sin abandonar su célula de origen. Por ejemplo, el PAF se sintetiza de forma regulada por células endoteliales estimuladas por mediadores inflamatorios. Este PAF se presenta en la superficie del endotelio, donde activa el receptor de PAF en las células yuxtapuestas, incluidas las plaquetas, los PMN y los monocitos, y actúa de manera cooperativa con selectina P para promover la adhesión. Esta función del PAF es importante para organizar la interacción de plaquetas y células inflamatorias circulantes con el endotelio inflamado.

Funciones fisiológicas y patológicas del PAF

El factor activador de plaquetas suele considerarse como un mediador de eventos patológicos y se le ha implicado en el asma alérgica, choque endotóxico, pancreatitis aguda, ciertos cánceres, inflamación dérmica y enfermedades cardiovasculares inflamatorias tales como aterosclerosis.

Respuestas inflamatorias y alérgicas

La administración experimental de PAF reproduce muchos de los signos y síntomas en el choque anafiláctico. Sin embargo, los efectos de los antagonistas de PAF en el tratamiento de trastornos inflamatorios y alérgicos han sido decepcionantes. En pacientes con asma, los antagonistas de PAF inhiben parcialmente la broncoconstricción inducida por la exposición al antígeno, pero no por la exposición a metacolina, ejercicio o inhalación de aire frío. Tales resultados pueden reflejar la complejidad de dichas condiciones patológicas y la probabilidad de que otros mediadores contribuyan a la inflamación asociada con estos trastornos.

Sistema cardiovascular

El factor activador de plaquetas es un vasodilatador potente en la mayoría de los lechos vasculares; cuando se administra por vía intravenosa, causa hipotensión. La vasodilatación inducida por PAF es independiente de los efectos sobre la inervación simpática, el sistema renina-angiotensina o el metabolismo de AA, y probablemente sea el resultado de una combinación de acciones directas e indirectas. De forma alternativa, el PAF puede inducir vasoconstricción en dependencia de la concentración, el lecho vascular y la participación de plaquetas o leucocitos. Por ejemplo, la administración intracoronaria de concentraciones muy bajas de PAF aumenta el flujo sanguíneo coronario por un mecanismo que implica la liberación de un vasodilatador derivado de plaquetas. El flujo sanguíneo coronario disminuye con dosis más altas por la formación de agregados intravasculares de plaquetas o la formación de TxA_2. La vasculatura pulmonar también se contrae por PAF, y al parecer está involucrado un mecanismo similar.

La inyección intradérmica de PAF causa una vasoconstricción inicial seguida de ronchas y erupciones típicas. El FAP aumenta la permeabilidad vascular y el edema de la misma manera que la histamina y la bradicinina. El aumento en la permeabilidad se debe a la contracción de las células endoteliales venulares, pero el PAF es más potente que la histamina o la bradicinina en tres órdenes de magnitud.

Plaquetas

El receptor de PAF se expresa de manera constitutiva en la superficie de las plaquetas. El PAF estimula con potencia la agregación de plaquetas. La inyección intravenosa de PAF causa la formación de agregados plaquetarios intravasculares y trombocitopenia. Aunque esto se acompaña de la liberación de TxA_2 y el contenido granular de la plaqueta, el PAF no requiere la presencia de TxA_2 u otros agentes agregantes para producir este efecto. Los antagonistas de PAF no bloquean la agregación inducida por trombina, a pesar de que prolongan el tiempo de sangrado y previenen la formación de trombos en algunos modelos experimentales. Así, el PAF puede contribuir a la formación de trombos, pero no funciona como un mediador independiente de la agregación de plaquetas.

Leucocitos

El factor activador de plaquetas es un potente y común activador de células inflamatorias. El PAF estimula una variedad de respuestas en PMN (eosinófilos, neutrófilos y basófilos). Estimula los PMN para agregar, desgranular y generar radicales libres y LT. Es un quimiotáctico potente para los eosinófilos, neutrófilos y monocitos y promueve la adhesión del endotelio a los PMN y contribuye, junto con otros sistemas moleculares de adhesión, al enrollamiento de los leucocitos, a la adhesión firme y a la migración a través de la monocapa endotelial. El PAF también estimula los basófilos para liberar histamina, activa los mastocitos e induce la liberación de citocinas de los monocitos. Además, promueve la agregación de monocitos y la desgranulación de eosinófilos.

Músculo liso

El factor activador de plaquetas contrae el músculo liso GI, uterino y pulmonar. El PAF aumenta la amplitud de las contracciones uterinas espontáneas; estas contracciones son inhibidas por inhibidores de la síntesis de PG. El PAF no afecta el músculo liso traqueal, pero produce contracción del músculo liso de las vías respiratorias. Cuando se administra en aerosol, el PAF aumenta la resistencia de las vías respiratorias y la capacidad de respuesta a otros broncoconstrictores. El PAF también aumenta la secreción de moco y la permeabilidad de los microvasos pulmonares.

Estómago

Además de contraer el fondo del estómago, el PAF es el más potente ulcerógeno conocido. Cuando se administra por vía intravenosa, causa erosiones hemorrágicas de la mucosa gástrica que se extienden hacia la submucosa.

Riñón

El factor activador de plaquetas disminuye el flujo sanguíneo renal, la tasa de filtración glomerular, el volumen urinario y la excreción de Na^+ sin cambios en la hemodinámica sistémica. El PAF ejerce un efecto bifásico mediado por el receptor sobre las arteriolas aferentes, las dilata en concentraciones bajas y las contrae en concentraciones más altas. El efecto vasoconstrictor parece estar mediado, al menos en parte, por productos de COX, mientras que la vasodilatación es una consecuencia de la estimulación de la producción de NO por el endotelio.

Otros

El factor activador de las plaquetas, un potente mediador de la angiogénesis, ha sido implicado en el cáncer de mama y de próstata. La deficiencia de PAF-AH se ha asociado con pequeños incrementos en una variedad de enfermedades cardiovasculares y trombóticas en algunas poblaciones humanas.

Receptores antagonistas del PAF

Existen varios antagonistas del receptor de PAF experimentales que inhiben selectivamente las acciones de PAF *in vivo* e *in vitro*. Ninguno ha demostrado ser clínicamente útil. Por tanto, el PAF sintético, cuando se administra en cantidades suficientes, ejerce un amplio espectro de efectos. Sin embargo, la evidencia de su importancia como mediador endógeno aún no se ha establecido. Curiosamente, se buscó la inhibición de PAF-AH, que se esperaría que elevara los niveles endógenos de PAF, ya que la proteína también funciona como una PLA_2 asociada a lipoproteínas. Los ensayos de un inhibidor, darapladib, no lograron establecer la eficacia clínica atribuible a la supresión de eicosanoides, ni un perfil de efectos adversos potencialmente atribuible al aumento de los niveles de PAF (O'Donoghue *et al.*, 2014).

***Reconocimientos**: Jason D. Morrow, L. Jackson Roberts II y Anne Burke contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *eicosanoides*

Medicamento	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Prostanoides y análogos prostanoides: PGE_1		
Alprostadil (PGE_1)	• Disfunción eréctil • Mantenimiento temporal del conducto arterioso persistente en neonatos	• Metabolizado rápidamente • Erección prolongada (4-6 h) en 4% de los pacientes • Apnea en 10-12% de recién nacidos con defectos cardiacos congénitos; la asistencia del ventilador debe estar disponible durante el tratamiento
Misoprostol (análogo de PGE_1)	• Protección contra la toxicidad gástrica inducida por NSAID	• Contraindicado para uso en mujeres embarazadas; las mujeres que pueden quedar embarazadas deben usar un método anticonceptivo cuando tomen misoprostol • Combinado con mifepristona para interrumpir el embarazo temprano
Dinoprostona (PGE_2)	• Inducción del parto	• Metabolizado rápidamente
Prostanoides y análogos prostanoides: PGI_2 (prostaciclina)		
Epoprostenol (PGI_2)	• Hipertensión arterial pulmonar	• Metabolizado rápidamente • Administrado por infusión intravenosa • Los efectos adversos más comunes que limitan la dosis son náuseas, vómitos, dolor de cabeza, hipotensión y rubor
Iloprost (análogo de PGI_2)	• Hipertensión arterial pulmonar	• Administrado por inhalación • Análogo sintético de PG_{I2} con $t_{1/2}$ más prolongada • Puede aumentar el riesgo de hemorragia cuando se usa con anticoagulantes o inhibidores plaquetarios
Treprostinil (análogo de PGI_2)	• Hipertensión arterial pulmonar	• Puede administrarse por vía subcutánea • Eventos adversos similares a iloprost
Prostanoides y análogos prostanoides: $PGF_{2\alpha}$		
Carboprost trometamina	• Abortivo (segundo trimestre) • Hemorragia posparto	• Los efectos adversos comunes son vómitos, diarrea, náuseas, fiebre, rubor
Bimatoprost	• Hipertensión ocular • Glaucoma de ángulo abierto • Hipotricosis de las pestañas	• Infecciones del tracto respiratorio superior en aproximadamente 10% de los pacientes • Puede causar cambios en la pigmentación y el crecimiento del cabello
Latanoprost	• Hipertensión ocular • Glaucoma de ángulo abierto	• Aumento de la pigmentación del iris con el tiempo
Tafluprost	• Hipertensión ocular • Glaucoma de ángulo abierto	• Se metaboliza el medicamento en el ojo • Aumento de la pigmentación del iris con el tiempo
Travoprost	• Hipertensión ocular • Glaucoma de ángulo abierto	• Aumento de la pigmentación del iris con el tiempo
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos		
Enumerados en el capítulo 38		
Antagonistas del receptor de leucotrieno cisteinil		
Enumerados en el capítulo 40		

Bibliografía

Bäck M, *et al*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIV: leukotriene receptor nomenclature, distribution, and pathophysiological functions. *Pharmacol Rev* **2011**;*63*:539–584.

Bäck M, *et al*. Update on leukotriene, lipoxin and oxoeicosanoid receptors: IUPHAR Review 7. *Br J Pharmacol* **2014**;*171*:3551–3574.

Buckley CD, *et al*. Proresolving lipid mediators and mechanisms in the resolution of acute inflammation. *Immunity* **2014**;*40*:315–327.

Chen JH, *et al*. Prostaglandin E2 and programmed cell death 1 signaling coordinately impair CTL function and survival during chronic viral infection. *Nat Med* **2015**;*4*:327–334.

Duchez AC, *et al*. Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA. *Proc Natl Acad Sci USA* **2015**;*112*:E3564–E3573.

Evans JF, *et al*. What's all the FLAP about? 5-Lipoxygenase-activating protein inhibitors for inflammatory diseases. *Trends Pharmacol Sci* **2008**;*29*:72–78.

Fleming I. The pharmacology of the cytochrome P450 epoxygenase/soluble epoxide hydrolase axis in the vasculature and cardiovascular disease. *Pharmacol Rev* **2014**;*66*:1106–1140.

Garcia, V *et al*. 20-HETE signals through G-protein–coupled receptor GPR75 (G_q) to affect vascular function and trigger hypertension. *Circ Res* **2017**;*120*:1776–1788.

Grosser T, *et al*. Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med* **2010**;*61*:17–33.

Haeggström JZ, Funk CD. Lipoxygenase and leukotriene pathways: biochemistry, biology, and roles in disease. *Chem Rev* **2011**;*111*:5866–5898.

Hao CM, Breyer MD. Physiologic and pathophysiologic roles of lipid mediators in the kidney. *Kidney Int* **2007**;*71*:1105–1115.

Honda Z, *et al*. Platelet-activating factor receptor. *J Biochem* **2002**;*131*:773–779.

Janusz JM, *et al*. New cyclooxygenase-2/5-lipoxygenase inhibitors. 1. 7-tert-buty1–2,3-dihydro-3-dimethylbenzofuran derivatives as gastrointestinal safe antiinflammatory and analgesic agents: discovery and variation of the 5-keto substituent. *J Med Chem* **1998**;*41*:1112–1123.

McIntyre TM, *et al*. The emerging roles of PAF acetylhydrolase. *J Lipid Res* **2009**;*50*(suppl):S255–S259.

Milne GL, *et al*. The isoprostanes-25 years later. *Biochim Biophys Acta* **2015**;*1851*:433–445.

Minutoli L, *et al*. A dual inhibitor of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase protects against kainic acid-induced brain injury. *Neuromolecular Med* **2015**;*17*:192–201.

Morrison SF, Nakamura K. Central neural pathways for thermoregulation. *Front Biosci* **2011**;*16*:74–104.

Oak NR, *et al*. Inhibition of 5-LOX, COX-1, and COX-2 increases tendon healing and reduces muscle fibrosis and lipid accumulation after rotator cuff repair. *Am J Sports Med* **2014**;*42*:2860–2868.
O'Donoghue ML, *et al*. Effect of darapladib on major coronary events after an acute coronary syndrome: the SOLID-TIMI 52 randomized clinical trial. *JAMA* **2014**;*312*:1006–1015.
Peters-Golden M, Henderson WR Jr. Leukotrienes. *N Engl J Med* **2007**;*357*:1841–1854.
Prima V, *et al*. COX2/mPGES1/PGE_2 pathway regulates PD-L1 expression in tumor-associated macrophages and myeloid-derived suppressor cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **2017**;*114*:1117–1122.
Powell WS, Rokach J. Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxoeicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. *Biochim Biophys Acta* **2015**;*1851*:340–355.
Prescott SM, *et al*. Platelet-activating factor and related lipid mediators. *Annu Rev Biochem* **2000**;*69*:419–445.
Ricciotti EI, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **2011**;*5*:986–1000.
Rouzer CA, Marnett LJ. Cyclooxygenases: structural and functional insights. *J Lipid Res* **2009**;*50*(suppl):S29–S34.
Schuster VL. Prostaglandin transport. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* **2002**;68–69:633–647.
Skarke C, *et al*. Bioactive products formed in humans from fish oils. *J Lipid Res* **2015**;*56*:1808–20.
Smith WL, *et al*. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev* **2011**;*111*:5821–5865.
Smyth EM, *et al*. Lipid-derived autacoids. In: Brunton L, Chabner B, Knollmann B (eds.). *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 12th ed. New York: McGraw-Hill; **2011**. p. 942–948.
Smyth EM, *et al*. Prostanoids in health and disease. *J Lipid Res* **2009**;*50*(suppl):S423–S428.
Stafforini DM, *et al*. Platelet-activating factor, a pleiotrophic mediator of physiological and pathological processes. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2003**;*40*:643–672.
Wang D, *et al*. Cardiomyocyte cyclooxygenase-2 influences cardiac rhythm and function. *Proc Natl Acad Sci USA* **2009**;*109*:7548–7552.
Woodward DF, *et al*. International Union of Basic and Clinical Pharmacology. LXXXIII: classification of prostanoid receptors, updating 15 years of progress. *Pharmacol Rev* **2011**;*63*:471–538.
Xu GL, *et al*. Anti-inflammatory effects and gastrointestinal safety of NNU-hdpa, a novel dual COX/5-LOX inhibitor. *Eur J Pharmacol* **2009**;*611*:100–106.
Zhang Y, *et al*. Tissue regeneration. Inhibition of the prostaglandin-degrading enzyme 15-PGDH potentiates tissue regeneration. *Science* **2015**;*348*:aaa2340.

Capítulo 38

Farmacoterapia de inflamación, fiebre, dolor y gota

Tilo Grosser, Emer M. Smyth y Garret A. FitzGerald

INFLAMACIÓN, DOLOR Y FIEBRE
- Inflamación
- Dolor
- Fiebre

FÁRMACOS ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS
- Mecanismo de acción
- Usos terapéuticos
- Efectos adversos de la terapia con NSAID
- Interacciones farmacológicas
- Uso pediátrico y geriátrico

PROPIEDADES ESPECÍFICAS DE LOS NSAID INDIVIDUALES
- Ácido acetilsalicílico y otros salicilatos
- Paracetamol
- Derivados de ácido acético
- Derivados de ácido propiónico
- Fenamatos
- Ácidos enólicos (oxicams)
- Propósito de NSAID desarrollados selectivos de COX-2

FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

FARMACOTERAPIA DE LA GOTA
- Colchicina
- Alopurinol
- Febuxostat
- Uricasa
- Agentes uricosúricos

Este capítulo describe los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) utilizados para tratar la inflamación, el dolor y la fiebre y los medicamentos para hiperuricemia y gota. Los NSAID primero se consideran por clase, luego por grupos de agentes químicamente similares descritos con más detalle. Muchas de las propiedades básicas de estos medicamentos se resumen en las tablas 38-1, 38-2 y 38-3.

Los NSAID actúan mediante la inhibición las enzimas prostaglandina (PG) G/H sintasa, coloquialmente conocidas como ciclooxigenasas (COX) (véase capítulo 37). Hay dos formas, COX-1 y COX-2. Se piensa que la inhibición de la COX-2 es mediadora de gran parte de las acciones antipiréticas, analgésicas y antiinflamatorias de los NSAID. Las reacciones adversas son, sobre todo, causadas por la inhibición de COX-1 y COX-2 en los tejidos en los que cumplen funciones fisiológicas, como en el tracto gastrointestinal, el riñón y el sistema cardiovascular. El ácido acetilsalicílico es el único inhibidor irreversible de las enzimas COX en el uso clínico. Todos los demás NSAID se unen a las COX de manera reversible y actuan compitiendo directamente con el ácido araquidónico (AA) en el sitio activo de COX-1 y COX-2 o al cambiar su confirmación estérica de una manera que altera su capacidad para unir el ácido araquidónico. El acetaminofén (paracetamol) es efectivo como agente antipirético y analgésico en dosis típicas que inhiben parcialmente la COX; es un antiinflamatorio débil. Los inhibidores selectivos diseñados a propósito de COX-2 (celecoxib, etoricoxib) son una subclase de NSAID; muchos de los NSAID tradicionales más antiguos, como diclofenaco y meloxicam (véase figura 38-1) también inhiben selectivamente COX-2 a dosis terapéuticas.

Inflamación, dolor y fiebre

Inflamación

El proceso inflamatorio es la respuesta protectora del sistema inmune a un estímulo perjudicial. Puede ser provocada por agentes nocivos, infecciones y lesiones físicas, que liberan moléculas asociadas a daños y patógenos que se reconocen por células encargadas de la vigilancia inmune (Tang *et al.*, 2012). La capacidad de organizar una respuesta inflamatoria es esencial para la supervivencia frente a patógenos y lesiones ambientales. En algunas situaciones y enfermedades, la inflamación se acentúa y persiste sin beneficio aparente e incluso con graves consecuencias adversas

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La historia del ácido acetilsalicílico proporciona un ejemplo interesante de la traducción de un compuesto del ámbito del folclore herbolario a la terapéutica contemporánea. El uso de corteza de sauce y hojas para aliviar la fiebre ha sido atribuido a Hipócrates, pero fue documentado con más claridad por Edmund Stone en una carta de 1763 al presidente de la Royal Society. Propiedades similares se atribuyeron a las pociones de reina de los prados (*Spiraea ulmaria*), de donde se derivó el nombre de ácido acetilsalicílico. La salicilina fue cristalizada en 1829 por Leroux, y Pina aisló el ácido salicílico en 1836. En 1859, Kolbe sintetizó el ácido salicílico, y en 1874, fue producido industrialmente. Muy pronto fue utilizado para la fiebre reumática, la gota y como un antipirético general. Sin embargo, su sabor desagradable y los efectos GI adversos lo hicieron difícil de tolerar por más de cortos periodos. En 1899, Hoffmann, un químico de los Laboratorios Bayer, buscó mejorar las características de los efectos adversos del ácido salicílico (que su padre estaba tomando para la artritis). Hoffmann se encontró con el trabajo reciente del químico francés Gerhardt, quien había acetilado el ácido salicílico en 1853, y mitigado, aparentemente, su perfil de efectos adversos, pero sin mejorar la eficacia, razón por la cual había abandonado el proyecto. Hoffmann reanudó la búsqueda, y Bayer comenzó, en 1899, a probar el ácido acetilsalicílico (ASA) en animales y poco después procedió a desarrollar estudios en seres humanos y a la comercialización del ácido acetilsalicílico.

El paracetamol se usó por primera vez en medicina por von Mering en 1893. Sin embargo, ganó popularidad sólo después de 1949, cuando se reconoció como el principal metabolito activo de la acetanilida y la fenacetina. La acetanilida es el miembro principal de este grupo de fármacos. Fue introducida en la medicina en 1886 bajo el nombre de antifebrina por Cahn y Hepp, quienes habían descubierto, por accidente, su acción antipirética. Sin embargo, la acetanilida demostró ser excesivamente tóxica. Se desarrollaron y estudiaron diversos derivados químicos. Uno de los más satisfactorios de estos fue la fenacetina. Se introdujo en la terapia en 1887 y fue empleada de manera generalizada en mezclas analgésicas hasta que estuvo implicada en nefropatía por abuso de analgésicos, anemia hemolítica y cáncer de vejiga; por lo que fue retirada en la década de 1980.

Abreviaturas

AA: (*arachidonic acid*) Ácido araquidónico
ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina
ASA: (*acetylsalicylic acid/aspirin*) Ácido acetilsalicílico/aspirina
AUC: (*area under the curve*) Área debajo de la curva
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
G6PD: (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) Glucofosfato de deshidrogenasa
GSH: (*glutathione*) Glutatión
15(R)-HETE: (*15[R]-hydroxyeicosatetraenoic acid*) Ácido 15(*R*)–hidroxieicosatetraenoico
5-HIAA: (*5-hydroxyindoleacetic acid*) Ácido 5-hidroxiindolacético
5HT: (*5-hydroxytryptamine/serotonin*) 5-hidroxitriptamina/serotonina
Ig: (*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
IL: (*interleukin*) Interleucina
IM: (*intramuscular*) Intramuscular
IV: (*intravenous*) Intravenoso
LOX: (*lipooxygenase*) Lipooxigenasa
LT: (*leukotriene*) Leucotrieno
MI: (*myocardial infarction*) Infarto de miocardio
NAC: (*N-acetylcysteine*) *N*-acetilcisteína
NAPQI: (*N-acetyl-p-benzoquinone imine*) Imina *N*-acetil-*p*-benzoquinona
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
OAT: (*organic anion transporter*) Transportador de aniones orgánicos
OTC: (*over the counter*) Medicinas sin receta médica
PAF: (*platelet-activating factor*) Factor activador de plaquetas
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PGI_2: (*prostacyclin*) Prostaciclina
PPI: (*proton pump inhibitor*) Inhibidor de la bomba de protones
TNF: (*tumor necrosis factor*) Factor de necrosis tumoral
Tx: (*thromboxane*) Tromboxano
UGT: (*uridine diphosphate glucuronosyltransferase*) Uridina difosfato glucuronosiltransferasa
URAT: (*urate transporter*) Transportador de urato
XO: (*xanthine oxidase*) Xantina oxidasa

(p. ej., hipersensibilidad, enfermedades autoinmunes, inflamación crónica). La respuesta inflamatoria se caracteriza mecánicamente por:

- Vasodilatación local transitoria y aumento de la permeabilidad capilar.
- Infiltración de leucocitos y células fagocíticas.
- Resolución con o sin degeneración tisular y fibrosis.

Muchas moléculas intervienen en la promoción y resolución del proceso inflamatorio. Histamina, bradicinina, 5HT, prostanoides, LT, PAF y una serie de citocinas son mediadores importantes (véanse capítulos 34, 37 y 39). La biosíntesis de prostanoide aumenta significativamente en el tejido inflamado. La PGE_2 y la prostaciclina (PGI_2) son los principales prostanoides que median la inflamación. Aumentan el flujo sanguíneo local, la permeabilidad vascular y la infiltración de leucocitos mediante la activación de sus respectivos receptores, EP_2 e IP. La PGD_2, un producto principal de mastocitoma contribuye a la inflamación en las respuestas alérgicas, de forma muy particular en el pulmón.

La activación de las células endoteliales desempeña un papel clave en el reclutamiento de células circulantes a sitios inflamatorios (Muller, 2011). La activación endotelial da como resultado la laminación y adhesión de leucocitos a medida que los leucocitos reconocen las recién expresadas selectinas, integrinas y moléculas de adhesión. La PGE_2 y TxA_2 mejoran la quimioatracción de leucocitos y la adhesión endotelial.

El reclutamiento de células inflamatorias a los sitios de la lesión también implica las interacciones concertadas de los factores del complemento PAF y eicosanoides como LTB_4 (véase capítulo 37). Todos pueden actuar como agonistas quimiotácticos. Las citocinas desempeñan un papel esencial en la organización del proceso inflamatorio, en especial TNF e IL-1. Varias terapias antiinflamatorias biológicas dirigen estas citocinas o sus vías de señalización (véase capítulo 35). Otras citocinas y factores de crecimiento (p. ej., IL-2, IL-6, IL-8, factor estimulante de colonias de granulocito y macrófagos) contribuyen a las manifestaciones de la respuesta inflamatoria. Las concentraciones de muchos de estos factores aumentan en la sinovia de pacientes con artritis inflamatoria. Los glucocorticoides interfieren con la síntesis y las acciones de las citocinas, como IL-1 o TNF-α (véase capítulo 35). Aunque algunas de las acciones de estas citocinas son acompañadas de la liberación de PG y TxA_2, los inhibidores de COX parecen bloquear principalmente sus efectos pirogénicos.

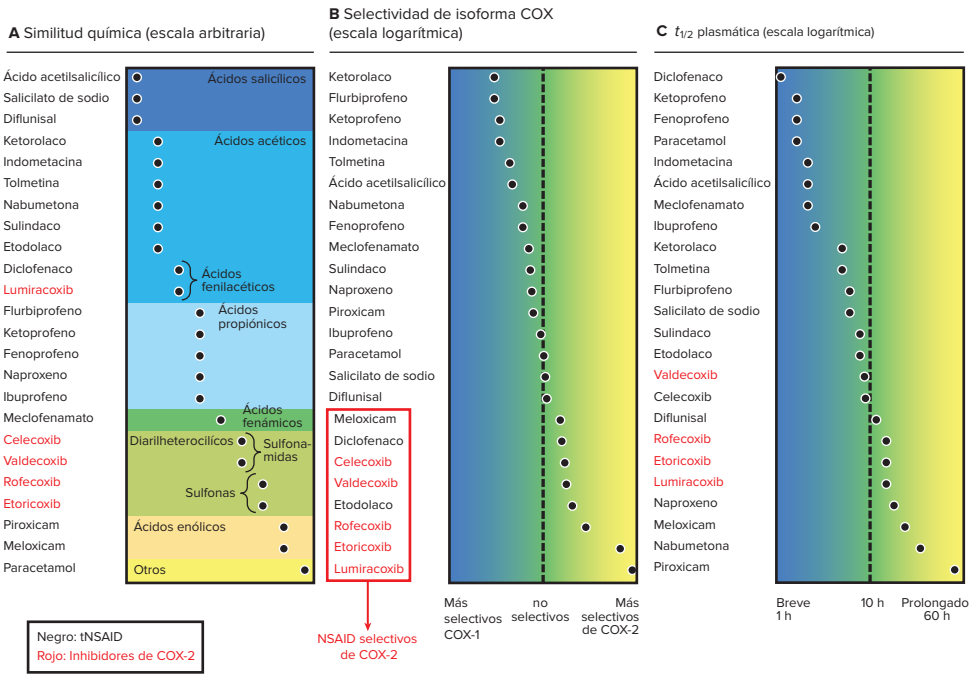


Figura 38-1 ***Clasificación de los NSAID por similitud química* (A), *selectividad para isoforma de COX* (B) *y $t_{1/2}$ en plasma* (C).** El gráfico de selectividad para COX se traza a partir de datos publicados en Warner T, *et al*. Nonsteroid drug selectivities for cyclooxygenase-1 rather than cyclooxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* **1999**;*96*:7563–7568; y FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* **2001**;*345*:433-442.

Dolor

Los nociceptores, las terminaciones periféricas de fibras aferentes primarias que detectan dolor, pueden activarse por varios estímulos, como calor, ácidos o presión. Los mediadores inflamatorios liberados desde las células no neuronales durante la lesión del tejido aumentan la sensibilidad de los nociceptores y potencian la percepción del dolor. Entre estos mediadores están la bradicinina, H^+, 5HT, ATP, neurotrofinas (factor de crecimiento nervioso), LT y PG. Las PGE_2 y PGI_2 reducen el umbral a la estimulación de nociceptores, lo cual causa *sensibilización periférica*. La reversión de la sensibilización periférica se considera para representar la base mecanicista del componente periférico de la actividad analgésica de los NSAIDs. Los NSAID también pueden ser importantes en acciones centrales en la médula espinal y el cerebro. Tanto la COX-1 como la COX-2 se expresan en la médula espinal en condiciones basales y liberan PG en respuesta a estímulos de dolor periféricos.

La PGE_2 centralmente activa y quizás también la PGD_2, PGI_2 y $PGF_{2\alpha}$ contribuyen a la *sensibilización central*, un aumento en la excitabilidad de las neuronas de la espina dorsal que causan hiperalgesia y alodinia en parte por desinhibición de las vías glicinérgicas (Chen *et al.*, 2013). La sensibilización central refleja la plasticidad del sistema nociceptivo que se invoca por la lesión. Esto es reversible en cuestión de horas o días después de las respuestas adecuadas del sistema nociceptivo (p. ej., en el dolor posoperatorio). Sin embargo, las enfermedades inflamatorias crónicas pueden causar una modificación persistente de la arquitectura del sistema nociceptivo, que puede conducir a cambios duraderos en su receptividad. Estos mecanismos contribuyen al dolor crónico.

Fiebre

El hipotálamo regula el punto de equilibrio en el que se mantiene la temperatura corporal. Este punto de equilibrio está elevado en fiebre, lo que refleja una infección o como resultado del daño del tejido, inflamación, rechazo del injerto o malignidad. Todas estas condiciones mejoran la formación de citocinas tales como IL-1β, IL-6, TNF-α e interferones, que actúan como pirógenos endógenos. La fase inicial de la respuesta termorreguladora a tales pirógenos puede estar mediada por la liberación de ceramida en las neuronas del área preóptica en el hipotálamo anterior (Sánchez-Alavez *et al.*, 2006). La segunda fase está mediada por la inducción coordinada de COX-2 y la formación de PGE_2 (Engblom *et al.*, 2003). La PGE_2 puede cruzar la barrera hematoencefálica y actúa sobre los receptores EP_3 y quizás en neuronas EP_1 termosensibles. Esto activa el hipotálamo para elevar la temperatura corporal al promover un aumento en la generación de calor y una disminución en la pérdida de calor. Los NSAID suprimen esta respuesta al inhibir la COX-2 dependiente de la síntesis de PGE_2.

Fármacos antiinflamatorios no esteroideos

Los NSAID se clasifican mecánicamente como NSAID *no selectivos de isoforma*, que inhiben la COX-1 y la COX-2, y los NSAID *selectivos de COX-2* (FitzGerald y Patrono, 2001). Por lo general los NSAID son competitivos, no competitivos o inhibidores reversibles combinados de las enzimas COX. El ácido acetilsalicílico (ASA) es un inhibidor no competitivo e irreversible porque acetila las isozimas en el canal de unión al AA. El acetaminofén, que es antipirético y analgésico pero en gran parte desprovisto de actividad antiinflamatoria, actúa como un inhibidor reversible no competitivo mediante la reducción del sitio de peróxido de las enzimas.

La mayoría de los NSAIDs son ácidos orgánicos con valores de pK_a relativamente bajos. Como ácidos orgánicos, los compuestos suelen absorberse bien por vía oral, se unen en alto grado a proteínas plasmáticas, y son excretados por filtración glomerular o por secreción tubular. También se acumulan en sitios de inflamación, donde el pH es más bajo, lo que puede confundir la relación entre las concentraciones plasmáticas y la duración del efecto del fármaco. La mayoría de los NSAID selectivos de COX-2 tienen un grupo lateral relativamente voluminoso, que se alinea con una gran bolsa lateral el canal de unión AA de COX-2, pero dificulta su orientación óptima en el canal de enlace más pequeño de COX-1 (Smith *et al.*, 2011). Ambos NSAID no selectivos de isoforma y los NSAID selectivos de COX-2 en general son fármacos hidrofóbicos, una característica que les permite acceder a la canal fóbico de unión a AA y da como resultado una caraterística compartida con la farmacocinética. Nuevamente, el ácido acetilsalicílico y el paracetamol son excepciones a esta regla.

Mecanismo de acción

Inhibición de la ciclooxigenasa

Los principales efectos terapéuticos de los NSAID derivan de su capacidad para inhibir la producción de PG. La primera enzima en la ruta sintética de la PG es la COX, también conocida como PG G/H sintasa. Esta enzima convierte AA en los intermediarios inestables PGG_2 y PGH_2 y conduce a la producción de los prostanoides, TxA_2 y una variedad de PG (véase capítulo 37). La COX-1, expresada constitutivamente en la mayoría de las células, es la fuente dominante de prostanoides para funciones de mantenimiento, como la hemostasia. Por el contrario, la COX-2, inducida por citocinas, tensión por cizallamiento y promotores tumorales, es la fuente más importante de formación de prostanoides en la inflamación y tal vez en el cáncer (véase capítulo 37). Sin embargo, ambas enzimas contribuyen a la generación de prostanoides autorreguladores y homeostáticos con funciones principales en la fisiología normal (véase capítulo 37). La indiscriminada inhibición de prostanoides inflamatorios y homeostáticos por los NSAID explica mecánicamente la mayoría de las reacciones adversas a esta clase de fármacos. Por ejemplo, la inhibición de las cuentas COX-1 en gran parte para eventos adversos gástricos y sangrados que complican la terapia porque la COX-1 es la isoforma citoprotectora dominante en las células epiteliales gástricas y forma TxA_2 en plaquetas, lo cual amplifica la activación plaquetaria y contrae los vasos sanguíneos en el sitio de la lesión. Del mismo modo, los productos derivados de COX-2 juegan un papel importante la regulación de la presión arterial y actúan como inhibidores endógenos de hemostasia. La inhibición de la COX-2 puede causar o agravar la hipertensión y aumenta la probabilidad de eventos trombóticos.

Mientras que las enzimas COX funcionales son homodímeros de secuencia, se configuran como heterodímeros conformacionales en los que una de las funciones de monómeros como la subunidad catalítica con hemo unido y el otro sin hemo, sirve como la subunidad alostérica. La mayoría de los NSAID inhiben las subunidades catalíticas de COX-1 y COX-2. Sin embargo, la inhibición de COX-2 por naproxeno y flurbiprofeno se produce principalmente en la subunidad alostérica (Dong *et al.*, 2011; Zou *et al.*, 2012).

Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por el ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico acetila covalentemente las subunidades catalísticas de los dímeros de la COX-1 y de la COX-2, que inhiben irreversiblemente la actividad de la COX. Ésta es una importante distinción de todos los demás NSAID porque la duración de los efectos del ácido acetilsalicílico se relaciona con la tasa de rotación de COX en diferentes objetivos histícos.

La importancia del cambio enzimático en la recuperación de la acción del ácido acetilsalicílico es más notable en las plaquetas, que, al ser anucleadas, tienen una limitada capacidad para la síntesis de las proteínas. Por tanto, las consecuencias de la inhibición de COX-1 de la plaqueta persisten durante la vida de la misma. La inhibición de la formación de TxA_2 dependiente de la COX-1 de la plaqueta es acumulativa con dosis repetidas de ácido acetilsalicílico (apenas 30 mg/d) y toma 8-12 días (el tiempo de recambio plaquetario) para recuperarse por completo una vez que se ha detenido la terapia. Es importante destacar que incluso un grupo de plaquetas recuperado de forma parcial, sólo unos días después de la última dosis de ácido acetilsalicílico puede permitir la recuperación de la integridad hemostática suficiente para realizar algunos tipos de cirugía electiva. Sin embargo, tal función parcial de las plaquetas también puede predisponer a pacientes no cumplidores en dosis bajas de ácido acetilsalicílico para la terapia antiplaquetaria a eventos trombóticos. La única sensibilidad de las plaquetas a la inhibición por dosis bajas de ácido acetilsalicílico está relacionada con su inhibición presistémica en la circulación portal antes de que el ácido acetilsalicílico sea desacetilada a salicilato en el primer lugar a través del hígado (Pedersen y FitzGerald, 1984). A diferencia del ácido acetilsalicílico, el ácido salicílico no tiene capacidad de acetilación. Es un inhibidor reversible relativamente débil de COX. Los derivados del ácido salicílico, así como el ácido, están disponibles para uso clínico.

Las COX se configuran de modo que el acceso al sitio activo del sustrato AA es a través de un canal hidrófobo. El ácido acetilsalicílico acetila serina 529 de la COX-1, ubicada en lo alto del canal hidrófobo. El residuo de acetilo voluminoso impide la unión de AA al sitio activo de la enzima y por tanto impide la capacidad de la enzima para hacer PG. El ácido aceltilsalicílico acetila una serina homóloga en la posición 516 en la COX-2. A pesar de que la modificación covalente de la COX-2 por el ácido acetilsalicílico también bloquea la actividad de la COX de esta isoforma, una propiedad interesante no compartida por COX-1 es que COX-2 acetilado sintetiza 15(*R*)-HETE. Esto puede ser metabolizado, al menos *in vitro*, mediante 5-LOX para producir epilipoxin-15 A_4, que tiene propiedades antiinflamatorias en sistemas modelos (véase capítulo 37).

Inhibición selectiva de la ciclooxigenasa 2

El uso crónico de los NSAID está limitado por su poca tolerancia GI. Los inhibidores selectivos de COX-2 se desarrollaron para proporcionar una

eficacia similar a los tradicionales NSAID con mejor tolerancia GI (FitzGerald y Patrono, 2001). Seis de estos inhibidores de COX-2, los coxibs, fueron aprobados inicialmente para uso clínico: celecoxib, rofecoxib, valdecoxib (aprobado en Estados Unidos) y profármaco parecoxib, etoricoxib y lumiracoxib. La mayoría de los coxibs han sido restringidos en su uso o retirado del mercado en vista de su perfil adverso de riesgo cardiovascular (Grosser *et al.*, 2010). El celecoxib es actualmente el único inhibidor de COX-2 autorizado para su uso en Estados Unidos. Algunos compuestos más antiguos de NSAID como el diclofenaco, etodolaco, meloxicam y la nimesulida (este último no disponible en Estados Unidos) muestra la selectividad para la COX-2 que está cerca del celecoxib (consúltese figura 38-1).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Absorción. Los NSAID se absorben muy rápido después de la ingestión oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 2-3 h. La escasa solubilidad acuosa de la mayoría de los NSAID a menudo se refleja por un aumento menos proporcional en el AUC de las curvas de tiempo de concentración plasmática, debido a la disolución incompleta, cuando se aumenta la dosis. El consumo de alimentos puede retrasar la absorción y la disponibilidad sistémica (es decir, fenoprofeno, sulindaco). Los antiácidos, comúnmente prescritos a pacientes en terapia de NSAID, varían el retraso de la absorción. Algunos compuestos (p. ej., diclofenaco, nabumetona) se someten al primer paso o a la eliminación presistémica. El ácido acetilsalicílico comienza a acetilar las plaquetas minutos después de alcanzar la circulación presistémica (Pedersen y FitzGerald, 1984).

Distribución. La mayoría de los NSAID están extensamente unidos a las proteínas sanguíneas (95-99%), por lo general albúmina. Las condiciones que alteran las concentraciones de las proteínas sanguíneas pueden dar como resultado una mayor fracción de fármaco libre con efectos potenciales tóxicos. Los NSAID altamente unidos a proteínas tienen el potencial de desplazar a otros medicamentos si compiten por los mismos sitios de unión. La mayoría de los NSAID son distribuidos ampliamente por todo el cuerpo y penetran muy fácil en las articulaciones artríticas, produciendo concentraciones de líquido sinovial en el orden de la mitad de la concentración plasmática (p. ej., ibuprofeno, naproxeno, piroxicam) (Day *et al.*, 1999). Muchos de los NSAID alcanzan concentraciones suficientes en el CNS para tener un efecto analgésico central. El celecoxib es en particular lipófilo y se mueve muy fácil en el CNS. Múltiples NSAID se comercializan en fórmulas para la aplicación epecífica en articulaciones inflamadas o lesionadas. Sin embargo, el transporte directo de los NSAID aplicados específicamente en articulaciones y tejidos inflamados parece ser mínimo y las concentraciones detectables en el líquido sinovial de algunos agentes (p. ej., el diclofenaco) después del uso en el área específica se logra principalmente mediante la absorción dérmica y la circulación sistémica. Los métodos diseñados para mejorar la administración dérmica, como iontoforesis o potenciadores de la penetración química, están bajo investigación. La aplicación tópica también se está explorando como una vía de administración para la combinación de medicamentos que contienen narcóticos y NSAID.

Metabolismo y excreción. La biotransformación hepática y la excreción renal son las principales vías de metabolismo y eliminación de la mayoría de los NSAID. La $t_{1/2}$ plasmática varía de manera considerable entre estos fármacos. El ibuprofeno, el diclofenaco y el paracetamol tienen una $t_{1/2}$ de 1-4 h, mientras que la del piroxicam es de casi 50 h en estado estacionario. El naproxeno tiene una duración comparativamente larga, pero una $t_{1/2}$ muy variable que está entre 9 a 25 h. La variación genética en las principales enzimas metabolizantes y la variación en la composición de la microbiota intestinal puede contribuir a la variabilidad en el metabolismo y la eliminación. Las vías de eliminación con frecuencia implican oxidación o hidroxilación. El paracetamol, en dosis terapéuticas, se oxida sólo en un grado pequeño para formar trazas del metabolito NAPQI altamente reactivo. Sin embargo, después de una sobredosis se saturan las principales vías metabólicas y pueden formarse concentraciones de NAPQI hepatotóxicas (véase figura 4-5). Varios NSAID o sus metabolitos son glucuronizados o conjugados. En algunos casos, como los derivados del ácido propiónico, naproxeno y ketoprofeno, los metabolitos glucurónidos pueden hidrolizarse de nuevo para formar el fármaco original activo cuando el metabolito no se elimina eficientemente debido a la insuficiencia renal o la competencia por la excreción renal con otros fármacos. Esto puede prolongar la eliminación de los NSAID de manera significativa. En general, los NSAID no se recomiendan en el contexto de enfermedad hepática o renal avanzada debido a sus efectos farmacodinámicos adversos. Los NSAID no suelen eliminarse mediante hemodiálisis debido a la unión de las proteínas sanguíneas; el ácido salicílico es una excepción a esta regla.

Usos terapéuticos

Los NSAID son antipiréticos, analgésicos y antiinflamatorios, con excepción del paracetamol, que es antipirético y analgésico, pero está desprovisto en gran medida de actividad antiinflamatoria.

Inflamación

Los NSAID proporcionan un alivio sintomático del dolor y la inflamación asociada con trastornos musculoesqueléticos, como la artritis reumatoide y la osteoartritis. Algunos NSAID están aprobados para el tratamiento de espondilitis anquilosante y la gota. Los pacientes con una enfermedad más debilitante no pueden responder adecuadamente a dosis terapéuticas completas de NSAID y requieren de una terapia agresiva con agentes de segunda línea.

Dolor

Los NSAIs son efectivos contra el dolor inflamatorio de intensidad baja a moderada. Aunque su eficacia máxima es generalmente menor que la de los opiáceos, los NSAID carecen de los efectos adversos no deseados de aquellos en el CNS, incluyendo la depresión respiratoria y el potencial para el desarrollo de la dependencia física. La coadministración de NSAID puede reducir la dosis de opiáceos necesaria para controlar el dolor y reducir la probabilidad de los efectos adversos de los opiaceos. Por ejemplo, el paracetamol se puede prescribir en combinación con hidrocodona. Los NSAID no cambian la percepción de modalidades sensoriales distintas del dolor. Son en particular efectivos cuando la inflamación ha causado la sensibilización de la percepción del dolor (véase en este apartado otra discusión sobre inflamación, dolor y fiebre). Por ello, el dolor posoperatorio o el que se origina por inflamación, como el dolor artrítico, se controla bien con NSAID, mientras que el dolor que surge de las vísceras huecas no suele aliviarse. Una excepción a esto es el dolor menstrual. El tratamiento para el dolor menstrual con NSAID ha tenido un éxito considerable porque los calambres y otros síntomas de dismenorrea se producen por el lanzamiento de PGs por el endometrio durante la menstruación. Los NSAID se usan comúnmente para tratar los ataques de migraña y se pueden combinar con medicamentos como los triptanos o con antieméticos para ayudar al alivio de las náuseas asociadas. En general, los NSAID carecen de eficacia en el dolor neuropático.

Fiebre

La terapia antipirética está reservada para pacientes en quienes la fiebre en sí misma puede ser perjudicial y para aquellos que experimentan un alivio considerable cuando la fiebre está bajando. Los NSAID reducen la fiebre en la mayoría de las situaciones, pero no las variaciones circadianas en la temperatura o el aumento en respuesta al ejercicio o al aumento de la temperatura ambiente.

Sistema circulatorio fetal

Las PG están implicadas en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto arterial y la indometacina, el ibuprofeno y otros NSAID han sido utilizados en neonatos para cerrar el conducto que no tiene permeabilidad apropiada. A la inversa, la infusión de análogos de prostanoides mantiene la permeabilidad del conducto después del nacimiento (véase capítulo 37).

Cardioprotección

El consumo de ácido acetilsalicílico prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto se debe a la acetilación irreversible de la COX de las plaquetas y a la consecuente inhibición de la función de las estas últimas. Se considera que la supresión permanente de la formación de TxA_2 plaquetario es la base del efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico.

El ácido acetilsalicílico reduce en 20-25% el riesgo de eventos vasculares graves en pacientes de alto riesgo (p. ej., aquellos con infarto de miocardio previo). La reducción de los ictus trombóticos subsecuentes es de alguna forma menor, alrededor de 10-15% (Antithrombotic Trialists' Collaboration *et al.*, 2009). La dosis baja de ácido acetilsalicílico (≤100 mg/d) se asocia con un menor riesgo de eventos adversos GI que en dosis más altas (p. ej., 325 mg/d) y se usa a menudo después de la intervención percutánea coronaria (Xian *et al.*, 2015). Las dosis bajas de ácido acetilsalicílico están asociadas con un pequeño (casi el doble) pero detectable aumento de incidentes de hemorragias GI graves y hemorragias intracraneales en ensayos controlados con placebo. El beneficio del ácido acetilsalicílico, sin embargo, supera estos riesgos en el caso de la prevención secundaria de las enfermedades cardiovasculares. La cuestión es mucho más problemática en pacientes que nunca han tenido un evento aterotrombótico importante (primera prevención); aquí, la prevención de infarto de miocardio por el ácido acetilsalicílico se equilibra en forma numérica con las hemorragias GI graves (Patrono, 2015). Dada su $t_{1/2}$ relativamente

corta y la inhibición reversible de la COX, la mayoría de los otros NSAID no permiten la cardioprotección. Los datos sugieren que la cardioprotección se pierde cuando se combinan dosis bajas de ácido acetilsalicílico con NSAID a través de una interacción medicamentosa en el sitio blanco del ácido acetilsalicílico en la COX-1 plaquetaria (Catella-Lawson *et al.*, 2001; Farkouh *et al.*, 2004; Li *et al.*, 2014). Los NSAID selectivos para COX-2 carecen de actividad antiplaquetaria, ya que las plaquetas maduras no expresan COX-2.

Otros usos clínicos

Mastocitosis sistémica. La mastocitosis sistémica es una condición en la cual hay exceso de mastocitos en la médula ósea, el sistema reticuloendotelial, el sistema GI, los huesos y en la piel (Theoharides *et al.*, 2015). En pacientes con mastocitosis sistémica, la PGD_2 liberada de los mastocitos es el principal mediador de episodios graves de rubor, vasodilatación e hipotensión; este efecto de la PGD_2 es resistente a los antihistamínicos. La adición de ácido acetilsalicílico o ketoprofeno (uso fuera de etiqueta) puede ser beneficioso en pacientes con altos niveles de metabolitos urinarios de PGD que tienen enrojecimiento y angioedema. Sin embargo, los NSAID pueden causar la desgranulación de los mastocitos, de manera que antes de iniciar los NSAID se debe establecer el bloqueo con los antagonistas del receptor de histamina.

Tolerabilidad a la niacina. Grandes dosis de niacina (ácido nicotínico) reducen de manera efectiva los niveles de colesterol sérico, disminuyen las lipoproteínas de baja densidad y aumentan la lipoproteína de alta densidad (véase capítulo 33). Sin embargo, la niacina induce el enrojecimiento facial intenso mediado en gran medida por la liberación de PGD_2 de la piel, que puede inhibirse por el tratamiento con ácido acetilsalicílico (Song *et al.*, 2012).

Síndrome de Bartter. El síndrome de Bartter incluye una serie de trastornos raros (la frecuencia ≤1/100 000 personas) caracterizados por alcalosis metabólica hipoclorémica, hipocaliémica, con presión arterial normal e hiperplasia del aparato yuxtaglomerular. Los principales síntomas son fatiga, debilidad muscular, diarrea y deshidratación. Las variantes distintivas son causadas por mutaciones en un cotransportador Na^+-K^+-$2Cl^-$, un canal K^+ apical regulado por ATP, un canal basolateral de Cl^-, una proteína (bartina) que interviene en el tráfico del cotransportador, y el receptor de detección extracelular Ca^{2+}. La COX-2 renal se induce y aumenta la biosíntesis de PGE_2. El tratamiento con indometacina, combinada con el potasio y la espironolactona, se asocia con una mejoría en los trastornos bioquímicos y de los síntomas. También se han usado inhibidores selectivos de COX-2 (Nusing *et al.*, 2001).

Quimioprevención del cáncer. Los estudios epidemiológicos sugieren que el uso diario de ácido acetilsalicílico se asocia con una deficiencia de 24% en la incidencia de cáncer de colon (Rothwell *et al.*, 2010). Se han realizado observaciones similares con el uso de NSAID en este y otros tipos de cáncer. Los NSAID se han usado en pacientes con poliposis adenomatoso familiar, un trastorno hereditario que se caracteriza por múltiples pólipos ademotosos del colon que se desarrollan durante la adolescencia y la aparición inevitable de cáncer de colon en la sexta década.

Efectos adversos de la terapia con NSAID

Los eventos adversos comunes al ácido acetilsalicílico y los NSAID se describen en la tabla 38-1. Para minimizar los posibles eventos adversos de los NSAID se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el tiempo más corto posible. Por lo general, la edad se correlaciona con una mayor probabilidad de desarrollar reacciones adversas graves a los NSAID, y se debe tener precaución al elegir una dosis inicial más baja para los pacientes de edad avanzada. Los NSAID están etiquetados con una advertencia de caja negra relacionada con los riesgos cardiovasculares y están específicamente contraindicados después de la cirugía de revascularización coronaria (CABG, *coronary artery bypass graft*).

Gastrointestinal

Los síntomas más comunes asociados con estos medicamentos son GI (~40% de los pacientes), incluyendo dispepsia, dolor abdominal, anorexia, náuseas y diarrea. Sin embargo, estos síntomas no son predictivos de lesiones gástricas o intestinales tales como hemorragias subepiteliales, erosiones y úlceras, que pueden ser detectadas por endoscopia en aproximadamente 30-50% de las personas que usan NSAID con regularidad, pero a menudo son asintomáticos y tienden a curarse espontáneamente.

TABLA 38-1 Algunos efectos adversos de los NSAID[a]

SISTEMA	MANIFESTACIONES
Gastrointestinal	Dolor abdominal, sangrado, estreñimiento, diarrea, dispepsia, disfagia, eructos,[b] estenosis esofágica/ulceración, esofagitis, flatulencia, gastritis, hematemesis,[b] melena,[b] náuseas, odinofagia, perforación, pirosis, estomatitis, úlceras, vómitos, xerostomía[b]
Plaquetas	Activación de la plaqueta inhibida,[b] propensión a hematomas,[b] aumento del riesgo de hemorragia,[b] disfunción de las plaquetas,[b] trombocitopenia[b]
Renal	Azotemia,[b] cistitis,[b] disuria,[b] hematuria, hiponatremia, nefritis intersticial, síndrome nefrótico,[b] oliguria,[b] poliuria,[b] insuficiencia renal, necrosis papilar renal, proteinuria, retención de sal y agua, hipertensión, empeoramiento de la función renal en pacientes cardiacos/cirróticos, ↓ efectividad de antihipertensivos y diuréticos, hipercaliemia,[b] ↓ excreción de urato (especialmente con ácido acetilsalicílico)
Cardiovascular	Edema,[b] insuficiencia cardiaca,[c] hipertensión, MI,[c] palpitaciones,[b] cierre prematuro del conducto arterioso, taquicardia sinusal,[b] accidente cerebrovascular,[b] trombosis,[c] vasculitis[b]
Neurológico	La anorexia,[b] ansiedad,[b] meningitis aséptica, confusión, depresión, mareos, somnolencia,[b] dolor de cabeza, insomnio,[b] malestar general,[b] parestesias, tinnitus, convulsiones,[b] síncope,[b] vértigo[b]
Reproductivo	Prolongación de la gestación, inhibición del trabajo de parto, retraso de la ovulación
Hipersensibilidad	Reacciones anafilactoides, angioedema, broncoespasmo grave, urticaria, rubor, hipotensión, choque
Hematológico	Anemia, agranulocitosis, anemia aplásica,[b] anemia hemolítica,[b] leucopenia[b]
Hepático	Enzimas elevadas, hepatitis, insuficiencia hepática,[b] ictericia
Dermatológico	Diaforesis,[b] dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad,[b] prurito, púrpura,[b] erupción, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis tóxica de la epidermis, urticaria
Respiratorio	Disnea,[b] hiperventilación (salicilatos)
Otro	Alopecia,[b] visión borrosa,[b] conjuntivitis,[b] epistaxis,[b] fiebre,[b] pérdida de la audición,[b] pancreatitis,[b] parestesias, alteraciones visuales,[b] aumento de peso[b]

[a] Consúltese la etiqueta del producto para mayor información.
[b] Reportado para la mayoría, pero no para todos los NSAID.
[c] Con la excepción de las dosis bajas de ácido acetilsalicílico.

Graves complicaciones de hemorragia, perforación u obstrucción ocurren a una tasa anual de 1-2% en usuarios regulares de NSAID. Muchos pacientes que desarrollan un evento adverso GI grave mientras reciben tratamiento con NSAID son asintomáticos antes del diagnóstico. El riesgo es alto en aquellos con infección por *Helicobacter pylori,* consumo de alcohol, u otros factores de riesgo por lesión de la mucosa, incluyendo el uso concurrente de glucocorticoides. Todos los inhibidores selectivos de COX-2 son menos propensos a inducir úlceras gástricas que las dosis igualmente eficaces de NSAID no selectivos de isoforma (Sostres *et al.*, 2013).

Varios mecanismos contribuyen a las complicaciones GI inducidas por NSAID (véase capítulo 37). La inhibición de COX-1 en células epiteliales gástricas deprime las PG citoprotectoras de la mucosa, especialmente PGI_2 y PGE_2. Estos eicosanoides inhiben la secreción de ácido por el estómago, mejoran el flujo sanguíneo de la mucosa y promueven la secreción del moco citoprotector en el intestino. La COX-2 también contribuye a la formación constitutiva de estas PG por el epitelio gástrico del humano, y los productos de la COX-2 pueden contribuir a la curación de la úlcera. Otro factor que puede jugar un papel en la formación de úlceras es la irritación local debido al contacto de los NSAID administrados por vía oral, la mayoría de los cuales son ácidos orgánicos, con la mucosa gástrica. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos GI graves no se reduce significativamente con formulaciones diseñadas para limitar el contacto del fármaco con la mucosa gástrica, como cubierta entérica o soluciones eferentes, lo que sugiere que la contribución de la irritación directa al riesgo global es menor. La inhibición plaquetaria por NSAID aumenta la probabilidad de hemorragias cuando se producen daños en la mucosa. La administración de inhibidores de la bomba de protones o antagonistas de H_2 en combinación con NSAID reduce la tasa de ulceración duodenal y gástrica (consúltense capítulo 49, figura 49-1).

Cardiovascular

Los NSAID selectivos para COX-2 se desarrollaron para mejorar la seguridad GI. Sin embargo, los inhibidores de COX-2 deprimen la formación de PGI_2 pero no inhiben la formación de TxA_2 en plaquetas catalizada por COX-1. La PGI_2 inhibe la agregación de plaquetas y restringe el efecto de los estímulos protrombótico y aterogénico por TxA_2 (Grosser *et al.*, 2006, 2010, 2017), y la PGI_2 renal y la PGE_2 formadas por COX-2 contribuyen a la homeostasis de la presión arterial (véase capítulo 37). La eliminación genética del receptor PGI_2, IP, en ratones aumenta la respuesta trombótica al daño endotelial, acelera la aterogénesis experimental, aumenta la proliferación vascular y e incrementa el efecto de los estímulos hipertensivos (Cheng *et al.*, 2002, 2006; Egan *et al.* al., 2004; Kobayashi *et al.*, 2004). La eliminación genética específica de tejido de COX-2 en la vasculatura acelera la respuesta a estímulos trombóticos y aumenta la presión sanguínea (Yu *et al.*, 2012). Se esperaría que estos mecanismos juntos alteren el riesgo cardiovascular en seres humanos, ya que la inhibición de la COX-2 en humanos deprime la síntesis de PGI_2 (Catella-Lawson *et al.*, 1999; McAdam *et al.*, 1999). De hecho, una mutación humana de IP, que interrumpe su señalización, se asocia con un mayor riesgo cardiovascular (Arehart *et al.*, 2008).

Los ensayos clínicos —con celecoxib, valdecoxib (suprimido) y rofecoxib (suprimido)— revelaron un aumento en la incidencia de infarto del miocardio, ictus y muerte vascular en alrededor de 1.4 veces (Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration *et al.*, 2013). El riesgo se extiende al diclofenaco, que es casi tan selectivo para la COX-2 como el celecoxib y para algunos de los otros NSAID más antiguos. Una excepción en algunas personas puede ser el naproxeno. Existe una considerable variación entre personas en cuanto a la $t_{1/2}$ del naproxeno, y la inhibición plaquetaria podría anticiparse durante el intervalo de dosificación en algunos, pero no en todos, los individuos con naproxeno (Capone *et al.*, 2005). Si bien esto se respalda por ensayos controlados aleatorios (Coxib y Traditional NSAID Trialists' Collaboration *et al.*, 2013), la identificación de individuos que pertenecen al grupo de acción prolongada en la actualidad no es práctica en la rutina clínica. La FDA ha determinado que los datos que diferencian el riesgo entre los distintos NSAID son insuficientes para distinguir entre los medicamentos en el nivel reglamentario; además, se incluye una advertencia de riesgo cardiovascular en la etiqueta de todos los NSAID (U.S. Food and Drug Administration, 2015). Del mismo modo, todos estos fármacos tienen una advertencia de recuadro negro que contraindica su uso para el tratamiento del dolor perioperatorio en el contexto de la cirugía CABG.

Los NSAID con selectividad para COX-2 deben reservarse para pacientes con alto riesgo de complicaciones GI. El riesgo cardiovascular aparece para estar condicionado por factores que influyen en la exposición al fármaco, tales como dosis, $t_{1/2}$, grado de selectividad COX-2, fuerza y duración del tratamiento. Por tanto, se debe prescribir la dosis más baja posible durante el periodo más breve posible.

Presión arterial y eventos adversos renales

Todos los NSAID han sido asociados con eventos adversos renales y renovasculares. Se puede esperar que hasta 5% de los usuarios regulares con NSAID desarrollen hipertensión. Los estudios clínicos sugieren que las complicaciones hipertensivas son más comunes en pacientes tratados con COX-2 selectiva que con NSAID no selectivos. El riesgo de insuficiencia cardiaca es más o menos el doble.

Los NSAID tienen poco efecto sobre la función renal o la presión arterial en humanos sanos debido a la cantidad de sistemas que regulan la función renal. En situaciones que desafían los sistemas de regulación, tales como la deshidratación, hipovolemia, insuficiencia cardiaca congestiva, cirrosis hepática, enfermedad renal crónica, y otros estados de activación de los sistemas simpatoadrenales o renina-angiotensina, la regulación de la función renal por formación PG se vuelve crucial (véase capítulo 37). Los NSAID perjudican la inhibición inducida por PG tanto de la reabsorción de Cl^- como de la acción de la hormona antidiurética, que puede resultar en la retención de sal y agua. La inhibición de PG derivadas de COX-2 que contribuyen a la regulación del flujo sanguíneo medular renal puede conducir a un aumento en la presión arterial, lo cual incrementa el riesgo de eventos trombóticos cardiovasculares y de insuficiencia cardiaca. Los NSAID promueven la reabsorción de K^+ como resultado de la disminución de la disponibilidad de Na^+ en los sitios tubulares distales y la supresión de la secreción inducida por PG de la renina. El último efecto puede considerar, en parte, la utilidad de los NSAID en el tratamiento del síndrome de Bartter (consúltese sección Síndrome de Bartter).

Nefropatía analgésica. La nefropatía por analgésicos es una condición de insuficiencia renal lentamente progresiva, con disminución de la capacidad de concentración del túbulo renal y piuria estéril. Los factores de riesgo son el uso crónico de altas dosis de combinaciones de NSAID y las infecciones frecuentes del tracto urinario. Si se reconoce a tiempo, la interrupción de los NSAID permitirá la recuperación de la función renal.

El embarazo

La expresión de COX-2 miometrial y los niveles de PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ aumentan en el miometrio durante el trabajo de parto. Está demostrada la prolongación de la gestación por NSAID en humanos. Algunos NSAID, en particular la indometacina, se han utilizado fuera de etiqueta para detener el trabajo de parto prematuro. Sin embargo, este uso está asociado con el cierre del conducto arterioso y alteración de la circulación fetal en el útero, en particular en los fetos que tienen más de 32 semanas de gestación. Se han usado inhibidores selectivos de la COX-2 fuera de etiqueta como agentes tocolíticos; este uso se ha asociado con estenosis del ductus arterioso y oligohidramnios. La aspiración en dosis baja (81 mg/d) reduce el riesgo de preeclampsia en 24% cuando se usa como medicamento preventivo (fuera de etiqueta) después de las 12 semanas de gestación en mujeres que están en alto riesgo (LeFevre y Force, 2014).

Hipersensibilidad

Los síntomas de hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico y los NSAID van desde rinitis vasomotora, urticaria generalizada y asma bronquial hasta edema laríngeo, broncoconstricción, rubor, hipotensión y choque. La intolerancia al ácido acetilsalicílico (incluido el asma asociado a dicho fármaco) es una contraindicación para el tratamiento con cualquier otro NSAID debido a la sensibilidad cruzada. A pesar de que es menos común en los niños, dicha sensibilidad puede ocurrir en 10-25% de los pacientes con asma, pólipos nasales o urticaria crónica y en 1% de individuos que parecen sanos. Es provocada incluso por dosis bajas (<80 mg) de ácido acetilsalicílico y al parecer involucra a la inhibición de la COX. El tratamiento de la hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico es similar al de otras reacciones de hipersensibilidad graves, con el apoyo de la función del órgano vital y la administración de epinefrina.

Resistencia al ácido acetilsalicílico

Todas las formas de ineficacia del tratamiento con ácido acetilsalicílico se han denominado en conjunto *resistencia al ácido acetilsalicílico*, pero la resistencia farmacológica al ácido acetilsalicílico es rara. La pseudorresistencia, que refleja la absorción retrasada y reducida del fármaco, complica la administración de ácido acetilsalicílico con cubierta entérica, pero no la de liberación inmediata (Grosser *et al.*, 2013).

Hepatotoxicidad

La lesión hepática ocurre en 17% de los adultos con sobredosis accidental de paracetamol (Blieden *et al.*, 2014). La toxicidad hepática a partir de dosis terapéuticas de paracetamol es muy rara (consúltese sección "Paracetamol"). Por el contrario, la dosificación terapéutica de diclofenaco puede complicarse por hepatotoxicidad. Mientras que la clase completa de NSAID

tiene una tasa de menos de una lesión hepática por cada 100 000 pacientes, el consumo crónico de diclofenaco se asocia con un riesgo de 6-11 lesiones hepáticas por cada 100 000 usuarios (Bjornsson *et al.*, 2013; de Abajo *et al.*, 2004) (consúltese sección "Diclofenaco"). Los NSAID no se recomiendan en la enfermedad hepática o renal avanzada.

Síndrome de Reye

Debido a la posible asociación con el síndrome de Reye, el ácido acetilsalicílico y otros salicilatos están contraindicados en niños y en jóvenes menores de 20 años de edad con fiebre asociada a enfermedad viral (Schrör, 2007). El síndrome de Reye, una enfermedad grave y a menudo mortal, se caracteriza por el inicio agudo de encefalopatía, disfunción hepática e infiltración grasa del hígado y otras vísceras. Aunque no existe una comprensión mecanicista, la asociación epidemiológica entre el uso del ácido acetilsalicílico y el síndrome de Reye es muy fuerte como para que las etiquetas de ácido acetilsalicílico y subsalicilato de bismuto indiquen el riesgo. Como el uso de ácido acetilsalicílico en niños ha disminuido drásticamente, también lo ha hecho la incidencia del síndrome de Reye. El paracetamol y el ibuprofeno no están implicados en el síndrome de Reye y son los agentes elegidos para la antipiresis en niños y jóvenes.

Interacciones farmacológicas

Deben consultarse las etiquetas de los productos individuales para obtener una lista completa de interacciones de medicamentos de NSAID.

NSAID concomitantes y ácido acetilsalicílico de baja dosis

Muchos pacientes consumen tanto NSAID para el dolor crónico como una dosis baja de ácido acetilsalicílico para la prevención cardiovascular. Los estudios epidemiológicos sugieren que esta terapia de combinación aumenta significativamente la probabilidad de eventos adversos GI sobre cualquier clase de NSAID. Además, la ocupación previa de la COX-1 plaquetaria por el NSAID puede impedir el acceso del ácido acetilsalicílico a su objetivo de acetilación Ser 529 y prevenir la inhibición irreversible de la función de las plaquetas (Catella-Lawson *et al.*, 2001). Está demostrado que esto ocurre con el ibuprofeno y el naproxeno y también puede afectar a otros NSAID no selectivos de isoforma (Li *et al.*, 2014). Esta interacción medicamentosa puede socavar el efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. Es poco probable que el celecoxib cause esta interacción *in vivo*, pero confiere un riesgo cardiovascular directo (Grosser *et al.*, 2017). Por tanto, para el tratamiento de pacientes con enfermedad cardiovascular preexistente sigue siendo un desafío particular debido a los efectos adversos cardiovasculares de los NSAID y el riesgo de interacciones de medicamentos que podrían socavar los efectos antiplaquetarios del ácido acetilsalicílico.

Otras interacciones de medicamentos

Los inhibidores de la ACE actúan, al menos en parte, al evitar la descomposición de las quininas que estimulan la producción de PG (véase figura 39-4). Por tanto, los NSAID pueden atenuar la efectividad de los inhibidores de ACE al bloquear la producción de vasodilatadores y PG natriuréticas. La combinación de NSAID e inhibidores de la ACE también puede producir hipercaliemia marcada, que conduce a la arritmia, en especial en los ancianos y en pacientes con hipertensión, diabetes mellitus o cardiopatía isquémica. Los corticosteroides y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina pueden aumentar la frecuencia o la gravedad de las complicaciones GI cuando se combinan con NSAID.

Los NSAID pueden aumentar el riesgo de sangrado en pacientes que reciben warfarina porque casi todos estos medicamentos suprimen de forma temporal la función plaquetaria normal durante la administración de la dosis y, algunos, también aumentan los niveles de warfarina al interferir con su metabolismo. Por lo que debe evitarse la administración concurrente.

Muchos NSAID están muy ligados a las proteínas sanguíneas, por lo que pueden desplazar a otros fármacos de sus sitios de unión. Dichas interacciones pueden ocurrir en pacientes que reciben salicilatos u otros NSAID junto con warfarina, agentes hipoglucémicos de sulfonilureas o metotrexato; la dosificación de tales agentes puede requerir un ajuste para prevenir la toxicidad. Se debe controlar a los pacientes que toman litio porque los NSAID, incluido el ácido acetilsalicílico, reducen la excreción renal de este fármaco y pueden provocar toxicidad.

Uso pediátrico y geriátrico

Usos terapéuticos en niños

Los usos terapéuticos de NSAID en niños incluyen fiebre (paracetamol, ibuprofeno), dolor (paracetamol, ibuprofeno), dolor posoperatorio (inyección de ketorolaco [dosis única]), trastornos inflamatorios, tales como artritis juvenil (celecoxib, etodolaco, meloxicam, naproxeno, oxaprozina, tolmetina) y la enfermedad de Kawasaki (dosis altas de ácido acetilsalicílico fuera de la etiqueta), y alivio de prurito ocular debido a rinitis alérgica estacional e inflamación posoperatoria después de la extracción de catarata (solución oftálmica de ketorolaco).

Enfermedad de Kawasaki. El ácido acetilsalicílico por lo general se evita en poblaciones pediátricas debido a su asociación potencial con el síndrome de Reye (véase Síndrome de Reye). Sin embargo, se usan altas dosis de ácido acetilsalicílico (30-100 mg/kg/d) para tratar a los niños durante la fase aguda de la enfermedad de Kawasaki, a lo que sigue una terapia antiplaquetaria de dosis baja en la fase subaguda.

Farmacocinética en niños

Las recomendaciones de dosificación de NSAID con frecuencia se basan en la extrapolación de datos farmacocinéticos de adultos y niños mayores de 2 años, y a menudo los datos son insuficientes para la selección de dosis en los lactantes más pequeños. Por ejemplo, la farmacocinética del NSAID más utilizado en niños, el paracetamol, difiere entre el periodo neonatal y niños mayores o adultos. La biodisponibilidad sistémica de las formulaciones del paracetamol rectal en neonatos y bebés prematuros es más alta que en pacientes mayores. La depuración del paracetamol se reduce en neonatos prematuros, probablemente debido a su inmaduro sistema de conjugación de glucurónido (la sulfatación es la vía principal de biotransformación a esta edad). Por tanto, los intervalos de dosificación del paracetamol deben extenderse (8-12 h) o las dosis diarias deben reducirse para evitar la acumulación y la toxicidad hepática.

La eliminación de ácido acetilsalicílico también se retrasa en los recién nacidos y niños pequeños en comparación con los adultos, lo que aumenta el riesgo de acumulación. La enfermedad también puede afectar la disposición de los NSAID en los niños. Por ejemplo, la concentración plasmática de ibuprofeno se reduce y la depuración aumenta (~80%) en niños con fibrosis quística. Esto está muy relacionado con patologías GI y hepáticas asociadas con esta enfermedad. La cinética del ácido acetilsalicílico se alteró notablemente durante la fase febril de la fiebre reumática o la vasculitis de Kawasaki. La reducción en la albúmina sérica asociada con estas condiciones causa una elevación de la concentración de salicilato libre, que puede saturar la excreción renal y dar como resultado la acumulación de salicilato en niveles tóxicos. Además de la reducción de la dosis, en estas situaciones puede justificarse la vigilancia del medicamento libre.

Farmacocinética en ancianos

La depuración de muchos NSAID se reduce en los ancianos debido a los cambios en el metabolismo hepático y la depuración de creatina. Los NSAID con una prolongada $t_{1/2}$ y metabolismo oxidativo (es decir, piroxicam, tenoxicam, celecoxib) tienen concentraciones plasmáticas elevadas en pacientes de edad avanzada. Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas después de la misma dosis de celecoxib pueden aumentar hasta dos veces más en pacientes mayores de 65 años que en pacientes menores de 50 años, lo que justifica el ajuste de la dosis. En pacientes mayores disminuye la capacidad de la albúmina plasmática para unir fármacos y puede dar como resultado concentraciones más altas de NSAIDs no unidas. Por ejemplo, las concentraciones de naproxeno libre aumentan en pacientes de mayor edad, aunque las concentraciones plasmáticas totales permanecen sin cambios, y la susceptibilidad más alta a complicaciones GI en los pacientes mayores se debe, en parte, a concentraciones elevadas de NSAID total o libre. Por lo general, es aconsejable comenzar la mayoría de los NSAID a una dosis baja en los ancianos e incrementar la dosificación sólo si la eficacia terapéutica es insuficiente.

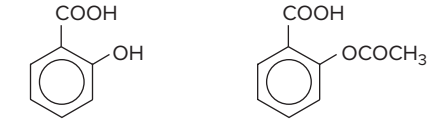
Propiedades específicas de los NSAID individuales

Las propiedades generales compartidas por los NSAID fueron consideradas en la sección "Fármacos antiinflamatorios no esteroideos". En esta sección, se discuten características importantes de sustancias individuales. Los NSAID se agrupan por su similitud química, como se muestra en la figura 38-1.

Ácido acetilsalicílico y otros salicilatos

Los salicilatos incluyen ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, salicilato de metilo, diflunisal, salsalato (fármaco comercializado sin aprobación en Estados Unidos), olsalazina, sulfalazina, balsalazida, trisalicilato de colina y magnesio (fármaco comercializado sin aprobación en Estados Unidos), el silicato de magnesio, mesalamina y salicilamina (derivado carboxamida del ácido salicílico contenido como un ingrediente en algunas combinaciones de analgésicos OTC). El ácido alicíclico es tan irri-

tante que sólo se puede utilizar de manera externa; por tanto, se han sintetizado diversos derivados de este ácido para uso sistémico. Por ejemplo, el ácido acetilsalicílico es el éster de acetato del ácido salicílico (ASA). El ácido acetilsalicílico es un agente analgésico, antipirético y antiinflamatorio ampliamente consumido. Debido a que el ácido acetilsalicílico está disponible, la posibilidad de uso indebido y toxicidad grave no se ha evaluado suficientemente, y sigue siendo una causa de intoxicación mortal en los niños.



ÁCIDO SALICÍLICO ÁCIDO ACETILSALICÍLICO

La tabla 38-2 resume las propiedades clínicas farmacocinéticas de dos salicilates, ácido acetilsalicílico y diflunisal.

Mecanismo de acción

Los efectos del ácido acetilsalicílico son causados en gran parte por la capacidad de esta para acetilar proteínas, como se describe en Inhibición irreversible de la ciclooxigenasa por ácido acetilsalicílico. Otros salicilatos por lo general actúan en virtud de su ácido salicílico, que es un inhibidor relativamente débil de las enzimas COX purificadas. El ácido salicílico también puede suprimir la regulación inflamatoria de la COX-2 al interferir con la unión del factor de transcripción al promotor de COX-2.

ADME

Absorción. Los salicilatos ingeridos por vía oral se absorben muy rápido, partiendo del estómago, pero sobre todo de la parte superior del intestino delgado. El nivel plasmático máximo se alcanza alrededor de 1 h. La velocidad de absorción se determina por la disgregación y las velocidades de disolución de las tabletas administradas, el pH en la superficie de la mucosa y el tiempo de vaciado gástrico. Aunque el salicilato está más ionizado a medida que aumenta el pH, un incremento en el pH también aumenta la solubilidad del salicilato y, por tanto, la disolución de la tableta. El efecto general es mejorar la absorción. La presencia de alimentos retrasa la absorción de salicilatos. La absorción rectal de salicilato suele ser más lenta que la absorción oral y es incompleta e inconsistente.

El ácido salicílico se absorbe muy rápido de la piel intacta, especialmente cuando se aplica en linimentos o pomadas aceitosas; se ha producido envenenamiento sistémico por su aplicación a grandes áreas de la piel. El salicilato de metilo se absorbe de igual forma cuando se aplica en la piel; sin embargo, su absorción GI puede demorarse muchas horas, lo que hace que el lavado gástrico sea efectivo para la eliminación, incluso en envenenamientos que ocurren después de la ingestión oral. El recubrimiento entérico retrasa y reduce la biodisponibilidad del ácido acetilsalicílico en casi la mitad y hace que la absorción sea más variable en presencia de alimentos (Bogentoft *et al*., 1978), lo cual es muy probable que sea la causa de la "pseudorresistencia" al ácido acetilsalicílico (véase "Resistencia al ácido acetilsalicílico").

Distribución. Después de la absorción, los salicilatos se distribuyen a lo largo de la mayoría de los tejidos corporales y fluidos transcelulares, principalmente por procesos de pH dependiente. Los salicilatos se transportan de forma activa fuera del CSF a través del plexo coroideo. Los medicamentos atraviesan fácilmente la barrera placentaria. El ácido acetilsalicílico ingerido se absorbe como tal, pero algunos entran en la circulación sistémica como ácido salicílico después de la hidrólisis por esterasas en la mucosa GI y el hígado. Alrededor de 80-90% del salicilato en el plasma está unido a las proteínas, en especial albúmina; la proporción del total que se une disminuye a medida que aumentan las concentraciones plasmáticas. La hipoalbuminemia, como puede ocurrir en la artritis reumatoide, se asocia con un nivel más alto en proporción que el salicilato libre en el plasma. El salicilato compite con una variedad de compuestos para sitios de unión a proteínas plasmáticas; éstos incluyen tiroxina, triyodotironina, penicilina, fenitoína, sulfinpirazona, bilirrubina, ácido úrico y otros NSAID, como el naproxeno. El ácido acetilsalicílico se reduce en una medida más limitada; sin embargo, acetila el plasma humano albúmina *in vivo* por reacción con el grupo de la lisina ε-amino y puede suprimir la unión de otros fármacos a la albúmina. El ácido acetilsalicílico también acetila otras proteínas de plasma y tejido, pero no hay evidencia de que esto contribuya a la eficacia clínica o eventos adversos.

Metabolismo y excreción. El ácido acetilsalicílico se desacetiliza muy rápido para formar ácido salicílico por hidrólisis espontánea o esterasas situadas en la pared intestinal, las células rojas de la sangre y el hígado. Los tres principales productos metabólicos son el ácido salicilúrico (el conjugado de glicina, el éter o glucurónido fenólico y el éster o glucurónido de acilo). Los salicilatos y sus metabolitos se excretan en la orina. La excreción de salicilatos libre es variable y depende de la dosis y del pH urinario. Por ejemplo, la eliminación de salicilato es casi cuatro veces mayor a pH 8 que a pH 6, y está muy por encima de la tasa de filtración glomerular a pH 8. Las tasas de flujo de orina disminuyen la reabsorción tubular, mientras que lo contrario es cierto en oliguria. La $t_{1/2}$ en plasma para el ácido acetilsalicílico es de alrededor de 20 minutos, y para los salicilatos es de 2-3 horas en dosis antiplaquetarias, que aumenta a 12 horas en dosis antiinflamatorias habituales. La $t_{1/2}$ del salicilato puede aumentar a 15-30 h en dosis terapéuticas altas o cuando se trata de intoxicación. Esta eliminación dependiente de la dosis es el resultado de la capacidad limitada del hígado para formar ácido salicilúrico y glucurónido fenólico, lo que resulta en una mayor proporción de fármaco inalterado que se excreta en la orina en dosis más altas. El metabolismo del salicilato muestra una alta variabilidad interindividual debido a la contribución variable de diferentes vías metabólicas. Las mujeres con frecuencia muestran concentraciones plasmáticas más altas, debido tal vez a una menor actividad intrínseca de la esterasa y diferencias de género en el metabolismo hepático. La depuración de salicilato se reduce y su exposición aumenta significativamente en los ancianos. La concentración de salicilato del plasma se incrementa por las condiciones que disminuyen la tasa de filtración glomerular o reducen la secreción de túbulo, tales como la enfermedad renal, o la presencia de inhibidores que compiten por el sistema de transporte (p. ej., probenecid). En caso de sobredosis, la hemodiálisis y las técnicas de hemofiltración eliminan con eficacia el ácido salicílico de la circulación.

Seguimiento de concentraciones de salicilato en plasma. El ácido acetilsalicílico es uno de los NSAID para los que el salicilato en plasma puede proporcionar un medio para controlar la terapia y toxicidad. Las dosis intermitentes analgésicas y antipiréticas del ácido acetilsalicílico suelen producir niveles de ácido acetilsalicílico en plasma de menos de 20 μg/mL y niveles de salicilato en plasma de menos de 60 μg/mL. El consumo diario de dosis antiinflamatorias de 4-5 g de ácido acetilsalicílico produce niveles de salicilato en plasma en el rango de 120-350 μg/mL. Los efectos máximos antiinflamatorios para los pacientes con enfermedades reumáticas requieren concentraciones de salicilato en plasma de 150-300 μg/mL. Se pueden observar efectos adversos significativos a niveles superiores a 300 μg/mL. En concentraciones más bajas la eliminación del medicamento es casi constante (a pesar de que se aborda la saturación de la capacidad metabólica) porque la fracción del fármaco que está libre, y por tanto disponible para el metabolismo o la excreción, aumenta a medida que los sitios de unión en proteínas sanguíneas están saturados. La concentración total de salicilato en el plasma es una función relativamente lineal de la dosis a concentraciones más bajas. Sin embargo, a concentraciones más altas, como las vías metabólicas de disposición se saturan, pequeños incrementos en la dosis pueden aumentar de forma desproporcionada la concentración del salicilato de plasma. La falta de anticipación a este fenómeno puede conducir a la toxicidad.

Usos terapéuticos

Usos sistémicos. Las dosis *analgésicas* y *antipiréticas* del ácido acetilsalicílico para adultos es 325-1 000 mg por vía oral cada 4-6 h. Rara vez se usa para enfermedades inflamatorias tales como la *artritis,* las *espondiloartropatías,* y el *lupus eritematoso sistémico;* se recomiendan los NSAID con un mejor perfil de seguridad GI. Las dosis antiinflamatorias de ácido acetilsalicílico, como podrían administrarse en la fiebre reumática, varían de 4 a 8 g/d en dosis divididas. La dosis diaria máxima de ácido acetilsalicílico recomendada para adultos y niños de 12 años o más es de 4 g. En bebés, o en aquellos casos en los que no está disponible la vía oral, es preferible la administración rectal de supositorios de ácido acetilsalicílico. El ácido acetilsalicílico suprime los signos clínicos y mejora la inflamación tisular en la fiebre reumática aguda. Otros salicilatos disponibles para el uso sistémico incluyen salsalato (ácido salicilsalicílico), salicilato de magnesio, diflunisal y una combinación de salicilato de colina y salicilato de magnesio (trisalicilato de colina y magnesio).

El *diflunisal* es un derivado difluorofenilo de ácido salicílico que no se convierte en ácido salicílico *in vivo*. Es un inhibidor competitivo de la COX y un fármaco antiinflamatorio potente, pero en gran medida desprovisto de efectos antipiréticos, tal vez debido a la poca concentración en el CNS. El fármaco se ha utilizado principalmente como analgésico en el tratamiento de la osteoartritis y distensiones o esguinces musculoesqueléticos; en estas circunstancias, es casi de tres a cuatro veces más potente que el ácido acetilsalicílico. Para la artritis reumatoide o la osteoartritis, se administran 250-1 000 mg/d en dos dosis divididas; la dosis de mantenimiento no debe exceder 1.5 g/d. El diflunisal puede producir menos

TABLA 38-2 NSAID: salicilatos, paracetamol y derivados del ácido acético

CLASE/ FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Salicilatos				
Ácido acetilsalicílico	Máximo C_p, 1 h Unión a proteínas, 80-90% Metabolito, ácido salicilúrico $t_{1/2}$ terapéutica, 2-3 h $t_{1/2}$ dosis tóxica, 15-30 h	Antiplaquetario, 40-80 mg/día Dolor/fiebre, 325-650 mg 4-6 h Fiebre reumática, niños 1 g/4-6 h o 10 mg/kg 4-6 h	Permanente inhibición de la COX-1 plaquetaria Efectos adversos: GL, ↑ hipersensibilidad a tiempo de coagulación Evitar en niños con enfermedad febril aguda (síndrome de Reye)	
Diflunisal	Máximo C_p, 2-3 h Unión a proteínas, 99% Metabolito, glucurónido $t_{1/2}$, 8-12 h	250-500 mg cada 8-12 h (máximo = 1 g/dosis y 4 g/d); niños <12 años: 10-15 mg/kg cada 4 h (máximo 5 dosis/24 h) IV (>50 kg): 1 000 mg cada 6 h o 650 mg cada 4 h; (<50 kg): 15 mg/kg cada 6 horas o 12.5 mg/kg cada 4 horas	No metabolizado a salicílico, inhibidor competitivo de COX, excretado en la leche materna	Analgésico y antiinflamatorio, 4-5 × más potente Antipirético, más débil Menos efectos secundarios GI y plaquetarios
Derivado de paraaminofenol				
Paracetamol	Máximo C_p, 30-60 min Unión a proteínas, 20-50% Metabolitos, glucurónidos (60%); sulfatos (35%) $t_{1/2}$, 2 h	650 mg o menos cada 4 h (máximo de 4 000 mg/24 h)	Débil inhibidor no específico de la COX en dosis comunes La potencia puede modularse por peroxidasa Sobredosis ⇒ metabolito tóxico, (NAPQI) necrosis hepática	Equivalente analgésico/antipirético Antiinflamatorio, efectos plaquetarios y GI < ácido acetilsalicílico a 1 000 mg/día
Derivados del ácido acético				
Indometacina	Máximo C_p, 1-2 h Unión a proteínas, 99% Metabolitos, *O*-desmetilo (50%); sin cambios (20%) $t_{1/2}$, 2 h	25 mg 2-3 veces/día; 75-100 mg por la noche	Efectos secundarios (3-50%); cefalea frontal, neutropenia, trombocitopenia; 20% discontinuo	10-40 × más potente; la intolerancia suele limitar la dosis
Sulindaco (sulfóxido profármaco)	Máximo C_p 1-2 h; metabolito activo 8 h, circulación enterohepática extensiva Metabolitos, sulfona/conjugados (30%); sulindaco (25%) $t_{1/2}$, 7 h; 18 h para metabolito de sulfona activo	150-200 mg dos veces/día	20% de efectos secundarios GI; 10% de efectos secundarios en el CNS (dolor de cabeza, salpullido)	Eficacia comparable
Etodolaco	Máximo C_p, 1 h Unión a proteínas, 99% Metabolismo, $t_{1/2}$ hepática, 7 h	200-400 mg 3-4 veces/día, max: 1 200 mg/día o 1 000 mg/día (liberación prolongada) >6 años (versión extendida): 400 mg/d (20-30 kg); agregar 200 mg/15 kg más wgt	Alguna selectividad de COX-2 *in vitro* Efectos adversos similares a sulindaco, pero ~la mitad de frecuente	Eficacia de 100 mg de etodolaco ≈650 mg de ácido acetilsalicílico, puede ser mejor tolerado
Tolmetina	Máximo C_p , 20-60 min Unión a proteínas, 99% Conjugados de metabolito, carboxilato $t_{1/2}$, 5 h	Adultos: 400-600 mg 3 veces/d Niños >2 años: 20 mg/kg/d en 3-4 dosis divididas	Retrasos en los alimentos contra la disminución absorción máxima Puede persistir en fluido sinovial ⇒ eficacia biológica > $t_{1/2}$ en plasma	Eficacia similar; 25-40% desarrolla efectos secundarios; 5-10% suspende el medicamento
Ketorolaco	Máximo C_p, 30-60 min Unión a proteínas, 99% Metabolito, glucurónido (90%) $t_{1/2}$, 4-6 h	Véase prospecto de la FDA en el paquete	Parenteralmente (60 mg IM, luego 30 mg cada 6 h, o 30 mg IV cada 6 h) Disponible como preparación ocular	Potente analgésico, pobre antiinflamatorio

(*continúa*)

TABLA 38-2 NSAID: salicilatos, paracetamol y derivados del ácido acético (*continuación*)

CLASE/FÁRMACO	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Diclofenaco	Máximo C_p, 1 h; versión extendida, 5 h Unión a proteínas, 99% Metabolito, glucurónido y sulfuro (renal 65%, bilis 35%) $t_{1/2}$ 1.2-2 h (tabletas de liberación inmediata); 12 h (parche de epolamina tópica)	50 mg 3 veces/día o 75 mg dos veces al día	Como gel tópico, solución ocular, tabletas orales combinado con misoprostol Efecto de primer paso; biodisponibilidad oral, 50%	Más potente; 20%, efectos secundarios; 2% discontinua; 15%, enzimas hepáticas elevadas Sustrato para CYP 2C9 es 3A4
Nabumetona (ácido 6-metoxi-2-naftilacético)	Máximo C_p, ~3 h Unión a proteínas, 99% Metabolitos, conjugados $t_{1/2}$, 19-26 h; 22-38 h (ancianos)	500-1 000 mg 1-2 veces/d (máximo 2 000 mg/d); Los pacientes <50 kg menos propensos a requerir más de 1 000 mg/d	Efectos de primer paso, 35% conversión de profármaco al metabolito activo; inhibición preferencial de COX-2 en dosis bajas; efectos adversos (13%): malestar GI, dolor abdominal	Menos pérdida de sangre fecal durante la terapia a corto plazo

El tiempo para la concentración máxima del fármaco en plasma (C_p) es después de una dosis. En general, los alimentos retrasan la absorción pero no disminuyen la concentración máxima. La mayoría de los NSAID son sometidos a metabolismo hepático, y los metabolitos se excretan en la orina. Se enumeran los principales metabolitos o vías de eliminación. La $t_{1/2}$ típica está listada para dosis terapéuticas; en caso de que la $t_{1/2}$ sea muy diferente de la dosis tóxica, también se indica. Se enumeran las dosis orales en adultos a menos que se indique lo contrario. Consúltese la etiqueta actual del producto para obtener información completa sobre la prescripción, incluidas las indicaciones pediátricas actualizadas.

efectos secundarios auditivos (consúltese Efectos ototóxicos) y parece causar menos, y de menor intensidad, efectos antiplaquetarios y GI que el ácido acetilsalicílico.

Usos locales. La *mesalamina* (ácido aminosalicílico-5) es un salicilato que se utiliza por sus efectos locales en el tratamiento de la *enfermedad inflamatoria intestinal* (véase figura 51-4). Las formulaciones orales que administran el medicamento al intestino delgado son eficaces en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (en particular, colitis ulcerosa). Estas preparaciones se basan en recubrimientos sensibles a pH y otros mecanismos de liberación retardada tales como el enlace a otra fracción para crear un compuesto original poco absorbido que debe escindirse por las bacterias en el colon para formar el fármaco activo. La mesalamina está disponible como enema rectal para el tratamiento de la colitis ulcerosa leve a moderada, la proctitis y la proctosigmoiditis, y como supositorio rectal para el tratamiento de la proctitis ulcerosa activa. Los derivados de la mesalamina de uso clínico incluyen *balasalazida*, *sulfasalazina* y *olsalazina.* La sulfasalazina (salicilazosulfapiridina) contiene mesalamina unida covalentemente a sulfapiridina, y la balsalazida contiene mesalamina unida a la molécula portadora inerte 4-aminobenzoil-β-alanina. La sulfasalazina y la olsalazina se han usado en el tratamiento de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante. Algunos medicamentos OTC para aliviar la indigestión y los agentes de diarrea contienen subsalicilato de bismuto y tienen el potencial de causar intoxicación por salicilato, particularmente en niños.

La acción queratolítica del ácido salicílico libre se emplea para el tratamiento local de verrugas, callos, infecciones fúngicas y ciertos tipos de dermatitis eccematosas. Después del tratamiento con ácido salicílico, las células del tejido se hinchan, ablandan y descaman. El salicilato de metilo (aceite de gaulteria) es un ingrediente común de los ungüentos y los linimentos de calentamiento profundo utilizados en el tratamiento del dolor musculoesquelético; también está disponible en hierbas medicinales y como agente aromatizante. La aplicación cutánea de salicilato de metilo puede dar como resultado concentraciones de salicilato sistémico farmacológicamente activas, e incluso tóxicas, y se ha informado que aumenta el tiempo de protrombina en pacientes que reciben warfarina.

Efectos adversos y toxicidad

Respiración. Los salicilatos aumentan el consumo de O_2 y la producción de CO_2 (en especial en el músculo esquelético) a dosis antiinflamatorias, como resultado del desacoplamiento de la fosforilación oxidativa. El aumento de la producción de CO_2 estimula la respiración. Los salicilatos también imitan el centro respiratorio directamente en la médula. La frecuencia respiratoria y la profundidad aumentan, la tensión de CO_2 en plasma (P_{CO_2}) cae y se produce una alcalosis respiratoria.

Equilibrio acidoábasico y electrolítico y efectos renales. Las dosis terapéuticas de salicilato producen cambios definidos en el equilibrio acidobásico y el patrón de electrolitos. La compensación para el evento inicial, la alcalosis respiratoria, se consigue por el aumento de excreción renal de bicarbonato, que está acompañado por un aumento de la excreción de Na^+ y K^+; por tanto, el bicarbonato de plasma disminuye y el pH sanguíneo se normaliza. Esta etapa de acidosis renal compensadora se observa a menudo en adultos que reciben terapia intensiva de salicilato antes del desarrollo de alternativas más seguras. Hoy en día, es un indicador de intoxicación (véase Intoxicación con salicilato). Los salicilatos pueden causar retención de sal y agua, así como reducción aguda de la función renal en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva, enfermedad renal o hipovolemia. Aunque el uso a largo plazo de salicilatos por sí solo no suele asociarse con nefrotoxicidad, la ingestión prolongada y excesiva de mezclas analgésicas que contienen salicilatos en combinación con otros NSAID puede producir necrosis papilar y nefritis intersticial (véase Nefropatía analgésica).

Efectos cardiovasculares. El ácido acetilsalicílico en dosis baja (≤100 mg por día) reduce el riesgo cardiovascular y se recomienda para la prevención de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular en pacientes con riesgo elevado (véase sección Cardioprotección) (Patrono, 2015). A dosis terapéuticas elevadas (≥3 g diarios), la retención de sal y agua puede conducir a un aumento (≤20%) en el volumen plasmático circulante y a una disminución del hematócrito (a través de un efecto dilucional). Hay una tendencia de los vasos periféricos a dilatarse debido a un efecto directo sobre músculo liso vascular. El fallo cardiaco y el trabajo aumentan. Aquellos con carditis o función cardiaca comprometida no tienen suficiente reserva cardiaca para satisfacer las mayores demandas, y puede ocurrir insuficiencia cardiaca congestiva y edema pulmonar. Las dosis altas de salicilatos pueden producir edema pulmonar no cardiogénico, en especial en pacientes mayores que ingieren salicilatos con regularidad durante un periodo prolongado.

Efectos GI. El consumo de salicilatos puede causar malestar epigástrico, ardor de estómago, dispepsia, náuseas y vómitos. Los salicilatos también pueden causar gastritis erosiva y ulceración y hemorragia GI. Estos efectos ocurren en su mayoría con salicilatos acetilados (es decir, ácido acetilsalicílico). Puesto que los salicilatos no acetilados carecen de la capacidad de acetilar la COX y, por tanto, de inhibir de forma irreversible su actividad, son inhibidores más débiles que el ácido acetilsalicílico.

La hemorragia gástrica inducida por ácido acetilsalicílico a veces es indolora y, si no se diagnostica, puede provocar anemia por deficiencia de hierro. El consumo diario de dosis antiinflamatorias de ácido acetilsalicílico (3-4 g) da como resultado una pérdida promedio de sangre fecal de entre 3 y 8 mL/d, comparada con alrededor 0.6 mL/d en sujetos no tratados. La exploración gastroscópica de los individuos tratados con ácido acetilsalicílico a menudo revela discretas lesiones ulcerosas y hemorrágicas de la mucosa gástrica; en muchos casos, se observan múltiples lesiones hemorrágicas con áreas claramente demarcadas de necrosis focal.

Efectos hepáticos. Los salicilatos pueden causar daño hepático, en su mayoría después de altas dosis que resultan en concentraciones de salicilato plasmático superiores a 150 µg/mL. La lesión no es un efecto agudo; más bien ocurre después de varios meses de tratamiento de dosis elevada. La mayoría de los casos ocurren en pacientes con trastornos del tejido conectivo. No suele haber síntomas, sólo un aumento en los niveles séricos de transaminasas hepáticas, pero algunos pacientes notan malestar abdominal y sensibilidad en el cuadrante superior derecho. La manifestación de ictericia es poco común. Por lo general, la lesión es reversible al suspender los salicilatos. Sin embargo, el uso de salicilatos está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática crónica. Una evidencia considerable implica el uso de salicilatos como factor importante en la lesión hepática grave y la encefalopatía observadas en el síndrome de Reye. Grandes dosis de salicilatos pueden causar hiperglucemia y glucosuria y reducir el glucógeno hepático y muscular.

Efectos uricosúricos. Los efectos de los salicilatos en la excreción de ácido úrico dependen mucho de la dosis. Las dosis bajas (1 o 2 g/d) pueden disminuir la excreción de urato y sus concentraciones plasmáticas; las dosis intermedias (2 o 3 g/d) en general no alteran la excreción de urato. Las dosis mayores que las recomendadas (>5 g/d) inducen uricosuria y niveles más bajos de urato en plasma; sin embargo, tales dosis grandes son pobremente toleradas. Incluso dosis de salicilato pueden bloquear los efectos del probenecid y otros agentes uricosúricos que disminuyen la reabsorción tubular del ácido úrico.

Efectos hematológicos. La inhibición irreversible de la función plaquetaria es la base del efecto cardioprotector del ácido acetilsalicílico. De ser posible, debe suspenderse la terapia con ácido acetilsalicílico al menos una semana antes de una cirugía; sin embargo, a menudo se recomienda ácido acetilsalicílico preoperatorio antes de la cirugía cardiovascular y las intervenciones percutáneas. Los pacientes con daño hepático grave, hipoprotrombinemia, deficiencia de vitamina K o hemofilia deben evitar el ácido acetilsalicílico porque la inhibición de la hemostasia de las plaquetas puede provocar una hemorragia. Los salicilatos por lo general no alteran el conteo de leucocitos o plaquetas, el hematócrito ni el contenido de hemoglobina. Sin embargo, las dosis de 3-4 g/d reducen la concentración plasmática de hierro y acortan el tiempo de supervivencia de los eritrocitos. El ácido acetilsalicílico puede causar un grado leve de hemólisis en individuos con una deficiencia de G6PD.

Efectos endocrinos. La administración a largo plazo de salicilatos disminuye la captación tiroidea y la depuración del yodo, pero aumenta el consumo de O_2 y la tasa de desaparición de tiroxina y triyodotironina de la circulación. Es probable que estos efectos se deban al desplazamiento competitivo del salicilato de tiroxina y la triyodotironina de la transtiretina y la globulina fijadora de tiroxina en el plasma (véase capítulo 43).

Efectos ototóxicos. La alteración auditiva, las alteraciones de los sonidos percibidos y el tinnitus suelen ocurrir durante el tratamiento con salicilato de alta dosis y algunas veces se observan en dosis bajas. Los síntomas ototóxicos son causados por el aumento de la presión laberíntica o un efecto sobre las células ciliares de la cóclea, quizás secundario a la vasoconstricción en la microvasculatura auditiva. Por lo general los síntomas se resuelven en un lapso de 2 o 3 días después de retirar el medicamento. Puesto que la mayoría de los inhibidores competitivos de la COX no se asocian con la pérdida de audición o el tinnitus, es probable que se produzca un efecto directo del ácido salicílico en lugar de la supresión de la síntesis de PG.

Salicilatos y embarazo. Los lactantes nacidos de mujeres que ingieren salicilatos durante periodos prolongados pueden tener pesos significativamente reducidos al nacer. Cuando se administran durante el tercer trimestre, también hay un aumento de la mortalidad perinatal, la anemia, la hemorragia preparto y posparto, la gestación prolongada y de los partos complicados; por consiguiente, debe evitarse su uso durante este periodo. Los NSAID durante el tercer trimestre del embarazo también pueden causar el cierre prematuro del conducto arterioso y deben ser evitados.

Efectos irritantes locales. El ácido salicílico es irritante para la piel y la mucosa y destruye las células epiteliales.

Intoxicación por salicilato. El envenenamiento o intoxicación grave por salicilato es más frecuente en niños y algunas veces es fatal. Los efectos sobre el CNS, la hiperpnea intensa y la hiperpirexia son síntomas prominentes. Se ha presentado deceso por el uso de 10-30 g de salicilato de sodio o ácido acetilsalicílico en adultos, pero se han ingerido cantidades mucho mayores (130 g de ácido acetilsalicílico en un caso) sin un resultado fatal. La dosis letal de salicilato de metilo (también conocido como aceite de gaulteria, aceite de abedul dulce, aceite de betula) es menor que la del salicilato de sodio. Apenas 4 mL (4.7 g) de salicilato de metilo pueden causar toxicidad sistémica grave en niños. La intoxicación crónica por salicilato leve se llama *salicilismo*. Cuando se desarrolla por completo, el síndrome incluye dolor de cabeza, mareos, tinnitus, dificultad auditiva, disminución de la visión, confusión mental, lasitud, somnolencia, sudoración, sed, hiperventilación, náuseas, vómitos y, en ocasiones, diarrea.

Efectos neurológicos. En dosis altas, los salicilatos tienen efectos tóxicos sobre el CNS, que consisten en estimulación (incluidas convulsiones) seguida de depresión. Puede ocurrir confusión, mareos, tinnitus, sordera para tonos altos, delirio, psicosis, estupor y coma. Los salicilatos inducen náuseas y vómitos, que resultan de la estimulación de sitios que son accesibles desde el CSF, muy probable en la zona de activación del quimiorreceptor medular.

Respiración. Los efectos respiratorios de los salicilatos contribuyen a las graves alteraciones del equilibrio acidobásico que caracterizan la intoxicación por esta clase de compuestos. Los salicilatos estimulan de forma indirecta la respiración mediante el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa y de forma directa mediante la estimulación del centro respiratorio en la médula (descrito con anterioridad). El desacoplamiento de la fosforilación oxidativa también conduce a una producción excesiva de calor, y la toxicidad de salicilato se asocia con hipertermia, muy particular en niños. La exposición prolongada a altas dosis de salicilatos se adscribe a la depresión de la médula, con depresión respiratoria central y colapso circulatorio, seguido de depresión vasomotora. Debido a que continúa la producción mejorada de CO_2, se produce acidosis respiratoria. La deficiencia respiratoria es la causa habitual de muerte en casos fatales de intoxicación con salicilato. Los pacientes ancianos con intoxicación crónica con salicilato a menudo desarrollan edema pulmonar no cardiogénico, lo cual se considera una indicación para la hemodiálisis.

Equilibrio acidobásico y electrolitos. Las altas dosis terapéuticas de salicilatos se asocian con una alcalosis respiratoria primaria y una acidosis metabólica compensatoria. La fase de alcalosis respiratoria primaria rara vez se reconoce en niños con toxicidad por salicilato. Por lo general, se presentan en un estado de acidosis respiratoria y metabólica mixta, caracterizada por una disminución en el pH sanguíneo, una baja concentración plasmática de bicarbonato y normal o casi normal P_{CO_2} en plasma. La depresión directa de la respiración inducida por salicilato evita la hiperventilación respiratoria adecuada para que coincida con la mayor producción periférica de CO_2. En consecuencia, aumenta la P_{CO_2} plasmática y el pH de la sangre disminuye. Puesto que la concentración plasmática de bicarbonato ya es baja por al aumento de la excreción renal de bicarbonato, el estado acidobásico en esta etapa es en esencia una acidosis respiratoria descompensada.

Sin embargo, se superpone una verdadera acidosis metabólica causada por la acumulación de ácidos como resultado de tres procesos. Primero, las concentraciones tóxicas de salicilatos desplazan al bicarbonato plasmático. En segundo lugar, la depresión vasomotora causada por dosis tóxicas de salicilatos deteriora la función renal, con la consecuente acumulación de ácidos sulfúrico y fosfórico; puede producirse una insuficiencia renal. En tercer lugar, los salicilatos en dosis tóxicas pueden disminuir el metabolismo aeróbico como resultado de la inhibición de diversas enzimas. Esta alteración del metabolismo de hidratos de carbono conduce a la acumulación de ácidos orgánicos, en especial ácidos pirúvico, láctico y acetoacético.

La misma serie de acontecimientos también provoca alteraciones del equilibrio hídrico y electrolítico. Los bajos valores plasmáticos de P_{CO_2} conducen a una reabsorción tubular renal disminuida de bicarbonato y una mayor excreción renal de Na^+, K^+ y agua. También se pierde agua por la sudoración inducida por salicilato (en especial en presencia de hipertermia) y la hiperventilación. La deshidratación, que puede ser intensa, sobre todo en niños, ocurre de forma rápida. Debido a que se pierde más agua que electrolitos a través de los pulmones y sudoración, la deshidratación se asocia con hipernatremia.

Efectos cardiovasculares. Las dosis tóxicas de salicicilatos conducen a una exageración de las respuestas cardiovasculares desfavorables observadas a altas dosis terapéuticas, y ocurre una parálisis vasomotora central. Pueden observarse petequias debido a una función plaquetaria defectuosa.

Efectos metabólicos. Grandes dosis de salicilatos pueden causar hiperglucemia y glucosuria y agotar el glucógeno hepático y muscular; estos efectos se explican en parte por la liberación de adrenalina. Tales dosis también reducen el metabolismo aeróbico de la glucosa, aumentan la actividad de la glucosa-6-fosfatasa y promueven la secreción de glucocorticoides. Existe un mayor riesgo de hipoglucemia y posterior traumatismo cerebral permanente en los niños. Los salicilatos en dosis tóxicas causan un significativo balance de nitrógeno negativo, caracterizado por una aminoaciduria. La activación adrenocortical puede contribuir al balance de nitrógeno negativo al mejorar el catabolismo proteico. Los salicilatos reducen la lipogénesis al bloquear de manera parcial la incorporación de

acetato en los ácidos grasos; también inhiben la lipólisis estimulada por adrenalina en los adipositos y desplazan los ácidos grasos de cadena larga de los sitios de unión en las proteínas plasmáticas humanas. La combinación de estos efectos conduce a una mayor entrada y una mayor oxidación de los ácidos grasos en el músculo, el hígado y otros tejidos y a la disminución de las concentraciones plasmáticas de ácidos grasos libres, fosfolípidos y colesterol; también aumenta la oxidación de los cuerpos cetónicos.

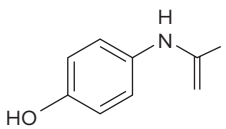
Tratamiento de sobredosis de salicilato. La intoxicación por salicilatos representa una urgencia médica grave, y la muerte puede resultar a pesar de la terapia máxima. El seguimiento de los niveles de salicilato es una guía útil para el tratamiento, pero se debe usar junto con una evaluación del estado clínico general del paciente, el equilibrio acidobásico, la formulación del salicilato ingerido, el momento y la dosis. No existe un antídoto específico para el envenenamiento por salicilato.

Interacciones farmacológicas

La concentración plasmática de salicilatos se ve en general poco afectada por otros medicamentos, pero la administración concurrente de ácido acetilsalicílico reduce las concentraciones de indometacina, naproxeno, ketoprofeno y fenoprofeno, al menos en parte por el desplazamiento de las proteínas plasmáticas. Las interacciones adversas importantes del ácido acetilsalicílico con warfarina, sulfonilureas y metotrexato han sido mencionadas con anterioridad (véase "Interacciones farmacológicas"). Otras interacciones del ácido acetilsalicílico incluyen el antagonismo de la natriuresis inducida por espironolactona y el bloqueo del transporte activo de penicilina desde el CSF hasta la sangre. Los antiácidos de hidróxido de aluminio y magnesio pueden alcalinizar la orina suficiente para aumentar la eliminación de ácido salicílico de forma muy significativa y reducir las concentraciones del estado seguro. Por el contrario, la interrupción de la terapia antiácida puede aumentar las concentraciones plasmáticas a niveles tóxicos.

Paracetamol

El paracetamol (*N*-acetil-*p*-aminofenol) es el metabolito activo de la fenacetina.



PARACETAMOL

El paracetamol eleva el umbral a estímulos de dolor, con lo cual ejerce un efecto analgésico contra el dolor debido a una variedad de etiologías. El paracetamol está disponible sin receta médica y se usa como un analgésico común para niños y adultos. También está disponible en combinados de dosis fijas que contienen analgésicos narcóticos y no narcóticos (incluyendo ácido acetilsalicílico y otros salicilatos), barbitúricos, cafeína, remedios para la cefalea vascular, somníferos, remedios para el dolor de muelas, antihistamicos, antitusígenos, descongestionantes, expectorantes, preparaciones para el resfriado y la gripe y tratamientos para la garganta irritada. El paracetamol es bien tolerado; sin embargo, la sobredosis —dos tercios de esta son inducidos intencionalmente— puede causar daño hepático grave (véase figura 4-4) y conduce a casi 80 000 visitas al departamento de emergencias y 30 000 hospitalizaciones anuales en Estados Unidos (Blieden *et al*., 2014). La dosis máxima de paracetamol recomendada por la FDA es de 4 g/d.

Mecanismo de acción

El paracetamol tiene efectos analgésicos y antipiréticos similares a los del ácido acetilsalicílico, pero sólo efectos antiinflamatorios débiles. Es un inhibidor de COX no selectivo, que actúa en el sitio de peróxido de la enzima y se distingue por ello entre los NSAID. La presencia de altas concentraciones de peróxidos, como ocurre en los sitios de inflamación, reduce su actividad inhibidora de la COX.

ADME

El paracetamol oral tiene una excelente biodisponibilidad. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren en un lapso de 30-60 minutos, y la $t_{1/2}$ en plasma es de casi dos horas. Se distribuye de manera uniforme en la mayoría de los fluidos corporales. La unión del fármaco a proteínas plasmáticas es variable, pero menor que con otros NSAID. Alrededor de 90-100% del fármaco puede recuperarse en la orina en el primer día a una dosis terapéutica, principalmente después de la conjugación hepática con ácido glucurónico (~60%), ácido sulfúrico (~35%) o cisteína (~3%); pequeñas cantidades de hidroxilados y metabolitos deacetilados también han sido detectados (véase tabla 38-2). Los niños presentan menor capacidad de glucuronidación del medicamento que los adultos. Una pequeña proporción de paracetamol se somete a *N*-hidroxilación mediada por CYP para formar NAPQI, un intermedio con reactivos muy elevados. Este metabolito por lo regular reacciona con grupos sulfhídrilo en GSH y por tanto se vuelve inofensivo. Sin embargo, después del consumo de grandes dosis de paracetamol, el metabolito se forma en cantidades suficientes para reducir el GSH hepático y contribuye significativamente a los efectos tóxicos de la sobredosis (consúltese "Intoxicación con paracetamol").

Usos terapéuticos

El paracetamol es adecuado para usos analgésicos o antipiréticos; es muy valioso, en especial para pacientes con contraindicación de ácido acetilsalicílico (p. ej., aquellos con hipersensibilidad al ácido acetilsalicílico, niños con una enfermedad febril, pacientes con trastornos hemorrágicos). La dosis oral convencional de paracetamol es 325-650 mg cada 4-6 h; las dosis diarias totales no deben exceder 4 g (2 g/d) para alcohólicos crónicos. Las dosis únicas para niños de 2 a 11 años dependen de la edad y el peso (~10-15 mg/kg); no se deben administrar más de cinco dosis en 24 h. Está disponible una preparación inyectable. Se justifica atención especial debido a la disponibilidad de una amplia variedad de prescripciones y medicamentos de ingredientes múltiples sin receta que representan fuentes de paracetamol superpuestas potencialmente tóxicas.

Efectos adversos y toxicidad

El paracetamol por lo general es bien tolerado. Sus dosis terapéuticas no tienen efectos clínicos relevantes en los sistemas cardiovascular y respiratorio, las plaquetas o la coagulación. Los efectos adversos GI son menos comunes que con dosis terapéuticas de NSAID. Las erupciones y otras reacciones alérgicas ocurren en ocasiones, pero algunas veces son más serias y pueden estar acompañadas de fiebre medicamentosa y lesión mucosal. Los pacientes que presentan reacciones de hipersensibilidad a los salicilatos sólo rara vez presentan sensibilidad al paracetamol. El efecto adverso más grave de la sobredosis de paracetamol es una necrosis hepática potencialmente mortal (Graham *et al*., 2005). La lesión hepática con paracetamol implica su conversión al metabolito tóxico NAPQI. Las conjugaciones de glucurónido y sulfato llegan a saturarse, y soportan grandes aumentos de hidroxilación *N* mediante CYP para formar NAPQI. Esto se elimina de forma rápida por conjugación con GSH y luego se metaboliza a un ácido mercaptúrico y se excreta en la orina. En el contexto de la sobredosis de paracetamol, los niveles hepatocelulares de GSH se agotan. El metabolito NAPQI altamente reactivo se une de manera covalente a las macromoléculas de las células, lo que lleva a la disfunción de los sistemas enzimáticos y el desorden estructural y metabólico. Además, el agotamiento de GSH intracelular hace que los hepatocitos sean muy susceptibles al estrés oxidativo y la apoptosis. También puede ocurrir necrosis tubular renal y coma hipoglucémico.

En adultos, la hepatotoxicidad puede ocurrir después del consumo de una dosis única de 10-15 g (150-250 mg/kg) de paracetamol; dosis de 20-25 g o más son potencialmente letales. Las condiciones de inducción de CYP (p. ej., consumo excesivo de alcohol) o agotamiento de GSH (p. ej., ayuno o malnutrición) aumentan la susceptibilidad a la lesión hepática, que se ha documentado, aunque de manera poco frecuente, con dosis en el rango terapéutico. Las transaminasas plasmáticas se vuelven elevadas, a veces muy notables, comenzando alrededor de 12-36 h después del consumo. Los síntomas que ocurren durante los primeros dos días de intoxicación aguda por paracetamol reflejan los trastornos gástricos (p. ej., náuseas, dolor abdominal, anorexia) y son indicio de la potencial gravedad de la intoxicación. Las indicaciones clínicas de daño hepático se manifiestan al cabo de 2-4 días del consumo de dosis tóxicas, con dolor subcostal derecho, hepatomegalia, ictericia y coagulopatía. Pueden presentarse alteración renal o insuficiencia renal declarada. Las anomalías enzimáticas del hígado, en general, alcanzan un máximo a 72-96 h después del consumo. La biopsia hepática revela necrosis centrolobulillar sin afectar el área periportal. En los casos no mortales, las lesiones hepáticas son reversibles durante un periodo de semanas o meses.

Tratamiento de la intoxicación por paracetamol. El daño hepático grave ocurre en 90% de los pacientes con concentraciones plasmáticas de paracetamol superiores a 300 µg/mL a las 4 horas, o 45 µg/mL a las 15 horas, después del consumo del medicamento. El carbón activado, si se administra en las primeras 4 h después de la ingestión, disminuye la absorción de paracetamol en un 50-90% y debe administrarse si se sospecha que la dosis ingerida excede los 7.5 g. Se indica NAC para aquellos pacientes en riesgo de lesión hepática. La NAC actúa por destoxificación de NAPQI. Restituye las reservas de GSH y también puede conjugarse de forma directa con NAPQI sirviendo como sustituto de GSH. Además de la terapia

con NAC, debe garantizarse una atención de apoyo agresiva. Esto incluye el tratamiento de la insuficiencia hepática y renal, si ocurren, así como la intubación si el paciente presenta obstrucción. La hipoglucemia puede ser resultado de insuficiencia hepática y debe vigilarse de cerca la concentración plasmática de glucosa. La insuficiencia hepática fulminante es una indicación para el trasplante de hígado.

Derivados de ácido acético

Diclofenaco

El diclofenaco, un derivado del ácido fenilacético, se encuentra entre los NSAID más utilizados en Europa. El diclofenaco es analgésico, antipirético y actúa como antiinflamatorio. Su potencia es mucho mayor que la de otros NSAID. Aunque no se desarrolló para ser un fármaco selectivo para la COX-2, la selectividad del diclofenaco para ésta se asemeja a la del celecoxib (véase figura 38-1).

ADME. El diclofenaco muestra una absorción rápida, una unión a proteínas extensa y una $t_{1/2}$ de 1-2 h (véase tabla 38-2). La corta $t_{1/2}$ hace que sea necesario administrar dosis de diclofenaco mucho más altas de lo que se requeriría para inhibir por completo la COX-2 en las entradas de concentrados máximos en plasma para proporcionar una inhibición sostenida de la COX a lo largo del intervalo de dosificación. Por tanto, ambas isoformas COX se inhiben para la primera fase del intervalo de dosificación. Sin embargo, a medida que disminuyen los niveles plasmáticos, el diclofenaco se comporta como un inhibidor de la COX-2 en la última fase del intervalo de dosificación. Existe un efecto secundario de primer paso, de modo que sólo alrededor de 50% del diclofenaco está disponible sistémicamente. El medicamento se acumula en el líquido sinovial después de la administración oral, lo que puede explicar por qué la duración de su efecto terapéutico es mucho más prolongada que su $t_{1/2}$ plasmática. El diclofenaco se metaboliza en el hígado por un miembro de la subfamilia CYP2C a 4-hidroxidiclofenaco, al metabolito principal y otras formas hidroxiladas; después de la glucuronidación y la sulfatación, los metabolitos se excretan en la orina (65%) y la bilis (35%).

Usos terapéuticos. El diclofenaco está aprobado en Estados Unidos para el tratamiento sintomático a largo plazo de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, el dolor, la dismenorrea primaria y la migraña aguda. Están disponibles múltiples formulaciones orales, que proporcionan una variedad de tiempos de liberación; la dosificación oral diaria es de 50-150 mg, administrada en varias dosis divididas. Para el dolor agudo, como migraña, se disponen una forma en polvo para la disolución en agua y una solución para inyección intravenosa. El diclofenaco también está disponible en combinación con misoprostol, un análogo de PGE_1; esta combinación conserva la eficacia del diclofenaco, mientras que reduce la frecuencia de úlcera GI y erosiones. Para el tratamiento a corto plazo del dolor debido a torceduras menores, esguinces y hematomas existe un gel tópico a 1%, una solución tópica y un medicamento transdérmico. Una formulación de gel a 3% está indicada para el tratamiento tópico de la queratosis actínica. Además, está disponible una solución oftálmica de diclofenaco para el tratamiento de la inflamación posoperatoria debido a la extracción de catarata y para el alivio del dolor temporal y fotofobia en pacientes sometidos a cirugía refractiva de la córnea.

Efectos adversos. El diclofenaco produce efectos secundarios (en particular GI) en alrededor de 20% de los pacientes. La incidencia de efectos adversos graves GI, hipertensión e infarto del miocardio es similar a la de los inhibidores selectivos de la COX-2 (Cannon *et al.*, 2006). Han ocurrido reacciones de hipersensibilidad después de aplicación tópica y administración sistémica. Las lesiones hepáticas graves se producen en 6-11 por cada 100 000 usuarios habituales en el año (Bjornsson *et al.*, 2013; de Abajo *et al.*, 2004). La elevación de las transaminasas hepáticas en plasma en más de tres veces el límite normal superior, que indica daño hepático significativo, se produce en casi 4% de los pacientes (Rostom *et al.*, 2005). Las transaminasas deben controlarse durante las primeras ocho semanas de tratamiento con diclofenaco. Otras respuestas adversas al diclofenaco incluyen efectos del CNS, erupciones, retención de líquidos, edema y deterioro de la función renal. El medicamento no se recomienda para niños, madres lactantes o mujeres embarazadas.

El diclofenaco se metaboliza de manera muy amplia. Un metabolito, el 4′-hidroxidiclofenaco, puede formar iminas de benzoquinona reactivas (similar al metabolito de la acetamina, NAPQI) que destruyen el GSH hepático. Otro metabolito muy reactivo, el diclofenaco acil glucurónido, es catalizado principalmente por UGT2B7 (King *et al.*, 2001). La variabilidad genética que causa una mayor actividad catalítica de UGT2B7 se asocia con un aumento del riesgo de hepatotoxicidad entre los pacientes que consumen diclofenaco (Daly *et al.*, 2007).

Indometacina

La indometacina es un derivado del indol metilado indicado para el tratamiento de la artritis reumatoide de moderada a grave, la osteoartritis y la espondilitis anquilosante, la artritis gotosa aguda y el hombro doloroso agudo. Aunque la indometacina todavía tiene uso clínico, principalmente como agente para evitar esteroides, su toxicidad y la disponibilidad de alternativas más seguras han limitado su uso.

La indometacina es un potente inhibidor no selectivo de las COX. También inhibe la movilidad de los leucocitos polimorfonucleares, deprime la biosíntesis de los mucopolisacáridos, y puede tener un efecto directo vasoconstrictor independiente de COX. La indometacina tiene propiedades antiinflamatorias y analgésico-antipiréticas prominentes similares a las de los salicilatos.

ADME. La indometacina oral tiene una excelente biodisponibilidad. Las concentraciones máximas se producen 1-2 h después de la dosificación (véase tabla 38-2). La concentración del fármaco en el CSF es baja, pero su concentración en líquido sinovial es igual a la del plasma al cabo de las 5 h de la administración. Los metabolitos de la indometacina experimentan un ciclo enterohepático y es probable que la indometacina también. La $t_{1/2}$ plasmática es variable, tal vez debido al ciclo enterohepático, pero se promedia alrededor de 2.5 h.

Usos terapéuticos. Si bien se estima que la indometacina es casi 20 veces más potente que el ácido acetilsalicílico, una alta tasa de intolerancia limita su uso. Una formulación intravenosa de indometacina es una prueba para el cierre de la persistencia del ductus arterioso permeable en bebés prematuros. El régimen implica administración intravenosa de 0.1-0.25 mg/kg cada 12 h para tres dosis, con el curso repetido una vez si es necesario. El cierre exitoso se puede esperar en más de 70% de los neonatos tratados. La principal limitación para tratar neonatos es la toxicidad renal, y el tratamiento se interrumpe si la producción de orina disminuye significativamente (<0.6 mL/kg/h). Una formulación inyectable de ibuprofeno es una alternativa para el tratamiento del ductus arterioso permeable.

Efectos adversos. Un alto porcentaje (35-50%) de pacientes que recibe indometacina experimenta reacciones adversas. Los eventos adversos GI son comunes y pueden ser fatales; los pacientes de edad avanzada son los de mayor riesgo. Puede ocurrir diarrea, a veces asociada con lesiones ulcerativas del intestino. Se ha informado sobre pancreatitis aguda, así como raros, pero muy fatales, casos de hepatitis. El efecto sobre el CNS más frecuente es la cefalea frontal grave. Puede causar mareos, vértigo, aturdimiento y confusión mental. Se han reportado convulsiones, al igual que depresión grave, psicosis, alucinaciones y suicidio. Se recomienda precaución cuando se administra indometacina a pacientes de edad avanzada o a personas con epilepsia subyacente, trastornos psiquiátricos o enfermedad de Parkinson, porque tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos graves del CNS. Las reacciones hematopoyéticas incluyen neutropenia, trombocitopenia y, rara vez, anemia aplásica.

La concentración plasmática total de indometacina más sus metabolitos inactivos se incrementan mediante la administración simultánea de probenecid. La indometacina antagoniza los efectos antihipertensivos y natriuréticos de la furosemida y los diuréticos tiazídicos y contrarresta el efecto antihipertensivo de los antagonistas del receptor β, los antagonistas del receptor AT_1 y los inhibidores de la ACE.

Sulindaco

El sulindaco es un congénere de la indometacina. Es un profármaco cuya actividad antiinflamatoria reside en su metabolito de sulfuro, que es 500 veces más potente que el sulindaco como inhibidor de la COX, pero menos de la mitad de potente que la indometacina (véase figura 38-1). Los datos de ADME se resumen en la tabla 38-2. El sulindaco se usa para el tratamiento de la artritis reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, el hombro doloroso y la artritis gotosa. Sus efectos analgésicos y antiinflamatorios son comparables a los logrados con el ácido acetilsalicílico. La dosis más común para adultos es de 150 a 200 mg dos veces al día. Aunque la incidencia de la toxicidad es menor que con la indometacina, las reacciones adversas al sulindaco son comunes. Los efectos secundarios GI típicos de los NSAID se observan en casi 20% de los pacientes. Los efectos secundarios sobre el CNS como se describen para la indometacina se observan en 10% o menos de los pacientes. El salpullido ocurre en 3-9% de los pacientes, y el prurito en 1-3%. Las elevaciones transitorias de las transaminasas hepáticas en el plasma son menos comunes. Las mismas precauciones que se aplican a otros NSAID con respecto a los pacientes con riesgo de toxicidad GI, riesgo cardiovascular e insuficiencia renal también se aplican para el sulindaco.

Etodolaco

El etodolaco es un derivado de ácido acético con cierto grado de selectividad para la COX-2 (véanse tabla 38-2 y figura 38-1). Una sola dosis oral (200-400 mg) de etodolaco proporciona analgesia posoperatoria que dura de 6-8 h. El etodolaco también es efectivo en el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y el dolor leve a moderado, y parece ser uricosúrico. Las preparaciones de liberación sostenida están disponibles. El etodolaco es relativamente bien tolerado. Casi 5% de los pacientes que han tomado el medicamento durante un año o menos suspenden el tratamiento debido a los efectos secundarios GI, erupciones cutáneas y efectos en el sistema nervioso central.

Tolmetina

La tolmetina está aprobada para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide y la artritis reumatoide juvenil y se ha utilizado en la espondilitis anquilosante. Su ADME en comparación con el ácido acetilsalicílico está en la tabla 38-2. Las dosis recomendadas de tolmetina para adultos (200-600 mg tres veces/d) suelen administrarse con comidas, leche o antiácidos para disminuir la incomodidad abdominal. Sin embargo, cuando el medicamento se toma con alimentos se reducen las concentraciones máximas en plasma y la biodisponibilidad. Los efectos secundarios ocurren en 25-40% de los pacientes que toman tolmetina. Los efectos secundarios GI son los más comunes (~15%), y se ha observado ulceración gástrica. Los efectos secundarios sobre el CNS son similares a los que se observan con la indometacina y el ácido acetilsalicílico, pero son menos comunes y menos graves.

Ketorolaco

El ketorolaco es un potente analgésico, pero sólo moderadamente eficaz como fármaco antiinflamatorio. El uso de ketorolaco se limita a 5 días o menos para el dolor agudo y puede administrarse por vía oral, intravenosa, intramuscular o intranasal. Las dosis típicas son 30-60 mg (intramuscular), 15-30 mg (intravenoso), 10-20 mg (oral) y 31.5 mg (intranasal). Los pacientes pediátricos de entre 2 y 16 años de edad pueden recibir una sola dosis intramuscular (1 mg/kg hasta 30 mg) o intravenosa (0.5 mg/kg hasta 15 mg) de ketorolaco para el dolor agudo grave. El ketorolaco actúa de manera rápida en corta duración (véase tabla 38-2). Suele usarse en pacientes posoperatorios, pero no debe usarse para la rutina de una obstrucción obstétrica. El ketorolaco tópico (oftálmico) está aprobado para el tratamiento de la cojuntivitis alérgica e inflamación ocular posoperatoria. En una dosis fija de combinación con fenilefrina está indicado como un riego durante la cirugía de reemplazo de la lente intraocular o cataratas para mantener el tamaño de la pupila, prevenir miosis y reducir el dolor posoperatorio. Los efectos secundarios de ketorolaco sistémico incluyen somnolencia (6%), mareo (7%), dolor de cabeza (17%), dolor GI (13%), dispepsia (12%), náuseas (12%) y dolor en el sitio de la inyección (2%). Pueden ocurrir graves reacciones adversas GI, renales, hemorrágicas e hipersensibles al ketorolaco. Al parecer tienen alto riesgo los pacientes que reciben dosis superiores a las recomendadas o los que reciben terapia concomitante con NSAID, así como los ancianos.

Nabumetona

La nabumetona es el profármaco del ácido 6-metoxi-2-naftilacético. Está aprobada para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Sus propiedades farmacocinéticas comparativas se resumen en la tabla 38-2. La nabumetona se asocia con dolor abdominal inferior espasmoso (12%) y diarrea (14%). Otros efectos secundarios incluyen salpullido (3-9%); dolor de cabeza (3-9%); mareos (3-9%); acidez estomacal, tinnitus y prurito (3-9%).

Derivados de ácido propiónico

Los derivados del ácido propiónico: *ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, ketoprofeno* y *oxaprozina* están disponibles en Estados Unidos (véase tabla 38-3). El ibuprofeno es el NSAID más utilizado en Estados Unidos y está disponible con o sin receta médica. El naproxeno, también está disponible con o sin prescripción médica, tiene una $t_{1/2}$ más prologada, pero variable. La oxaprozina también tiene una prolongada $t_{1/2}$ y puede administrarse una vez al día.

Mecanismo de acción

Los derivados de ácido propiónico son inhibidores no selectivos de la COX con acciones y efectos secundarios comunes a otros NSAID. Algunos de los derivados del ácido propiónico, en particular el naproxeno, tienen efectos inhibidores sobre la función de los leucocitos, y algunas pruebas sugieren que el naproxeno puede tener una eficacia ligeramente mayor con respecto a la analgesia y al alivio de la rigidez matutina. Este indicio de beneficio concuerda con la $t_{1/2}$ más prolongada del naproxeno en comparación con otros derivados de ácido propiónico.

Usos terapéuticos

Los derivados del ácido propiónico están aprobados para su uso en el tratamiento sintomático de la artritis reumatoide, la artritis juvenil y la osteoartritis. Algunos también están aprobados para el dolor, la espondilitis anquilosante, la artritis gotosa aguda, la tendinitis, la bursitis, el dolor de cabeza, el dolor y la hinchazón dental posoperatoria y la dismenorrea primaria. Estos agentes se comparan en eficacia con el ácido acetilsalicílico para el control de los signos y síntomas de la artritis reumatoide y la osteoartritis.

Interacciones farmacológicas

Se ha demostrado que el ibuprofeno y el naproxeno interfieren en los efectos antiplaquetarios de ácido acetilsalicílico (Catella-Lawson *et al.*, 2001; Li *et al.*, 2014). No se ha demostrado que los derivados del ácido propiónico alteren la farmacocinética de los medicamentos orales hipoglucémicos o de la warfarina. Consúltese la etiqueta completa del producto para obtener una lista exhaustiva de otras interacciones farmacológicas.

Ibuprofeno

ADME. La tabla 38-3 resume la farmacocinética comparativa del ibuprofeno. El ibuprofeno se absorbe de forma muy rápida, se une ávidamente a la proteína, y se somete a metabolismo hepático (90% se metaboliza a derivados de hidroxilatos o carboxilatos) y excreción renal de los metabolitos. La $t_{1/2}$ es de alrededor de 2 h. El equilibrio lento con el espacio sinovial significa que sus efectos antiartríticos pueden persistir después de que descienden los niveles plasmáticos. En animales de experimento, el ibuprofeno y sus metabolitos cruzan muy fácil la placenta.

Usos terapéuticos. El ibuprofeno se suministra en forma de tabletas, tabletas masticables, cápsulas, cápsulas de gelatina que contienen 50-600 mg; como gotas orales; y como una suspensión oral. Se aprobó una formulación inyectable de ibuprofeno para cerrar el ductus arterioso persistente en bebés prematuros. Las formas sólidas de dosificación oral que contienen 200 mg o menos están disponibles sin receta médica. El ibuprofeno tiene licencia para comercializarse solo y en combinaciones de dosis fijas con antihistamínicos, descongestionantes, famotidina, oxicodona e hidrocodona. Es de acción corta, con una $t_{1/2}$ de casi 2 h. La dosis habitual para el dolor leve a moderado es de 400 mg cada 4-6 h según sea necesario.

Efectos adversos. El ibuprofeno se tolera mejor que el ácido acetilsalicílico y la indometacina y se ha utilizado en pacientes con una historia de intolerancia GI a otros NSAID. Sin embargo, de 5 a 15% de los pacientes experimentan efectos secundarios GI. Los efectos adversos menos frecuentes del ibuprofeno incluyen erupciones (3-9%), trombocitopenia (<1%), cefalea (1-3%), mareos (3-9%), visión borrosa (<1%) y, en algunos casos, ambliopía tóxica (<1%), retención de líquidos (1-3%) y edema (1-3%). Los pacientes que desarrollan trastornos oculares no deben continuar el uso de ibuprofeno y deben someterse a una evaluación oftálmica. En ocasiones puede usarse ibuprofeno en mujeres embarazadas; sin embargo, las preocupaciones van dirigidas a los efectos del tercer trimestre, incluida la demora del parto. Se cree que la excreción en la leche materna es mínima, por lo que el ibuprofeno también puede usarse con precaución en mujeres que lactan.

Naproxeno

El naproxeno se presenta en forma de tabletas, tabletas de liberación retardada, tabletas de liberación prolongada, cápsulas de gel y comprimidos que contienen 200-500 mg de naproxeno o naproxeno sódico y como suspensión oral y supositorios. Las formas sólidas de dosificación oral que contienen 200 mg o menos están disponibles sin receta médica. El naproxeno se permite para la comercialización solo y en combinaciones de dosis fijas con pseudoefedrina, difenhidramina, esomeprazol y sumatriptán; está empacado con lansoprazol. El naproxeno está indicado para la artritis juvenil y reumatoide, la osteoartritis, la espondilitis anquilosante, el dolor, la dismenorrea primaria, la tendinitis, la bursitis y la gota aguda.

ADME. El naproxeno se absorbe por completo después de la administración oral. También se absorbe por vía rectal pero mucho más lento después de la administración oral. Se une casi por completo (99%) a las proteínas plasmáticas después de las dosis terapéuticas normales. La $t_{1/2}$ del naproxeno en plasma es variable, de 9 a 25 h. La edad juega un papel en la variabilidad de la $t_{1/2}$ debido a la disminución relacionada con el envejecimiento en la función renal (y por consiguiente $t_{1/2}$ más prolongada) (véase tabla 38-3). Deben prescribirse dosis bajas en los ancianos. El naproxeno se metaboliza extensamente en el hígado. Alrededor de 30%

TABLA 38-3 Comparación de los NSAID representativos: fenamatos y derivados de ácido propiónico

CLASE/ FÁRMACOS	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Fenamatos				
Ácido mefenámico	Máximo C_p, 2-4 h Unión a proteínas, >90% Metabolismo, oxidación de CYP2C9; glucuronidación de fármaco original y metabolitos $t_{1/2}$, 2-4 h	500 mg de carga, luego 250 mg cada 6 h	La terapia generalmente no debería superar los 7 días o 2-3 días (dismenorrea); 15% de enzimas hepáticas elevadas; excretado en la leche materna	Eficacia similar
Meclofenamato	Máximo C_p, 0.5-2 h; 3-4 h (con comida) Unión a proteínas, 99% Metabolismo, oxidación a 3-OH (~20% de actividad del fármaco original) $t_{1/2}$, 0.8 a 2.1 h (del fármaco original); 0.5-4 h (metabolito activo)	50-100 mg 4-6 veces/d (máximo 400 mg/d)	Efectos secundarios: CNS, GI, y erupción (todo >10%); administración con comida ↓ tasa/grado de absorción	Eficacia similar
Derivados del ácido propiónico				
Ibuprofen	Máximo C_p, 2 h (tabletas), 1 h (tabletas masticables), 0.75 h (líquido) Unión a proteínas, 99% Metabolito, oxidación de CYP2C9 a 2- y 3-hidroxilatos; conjugación a acil glucurónidos $t_{1/2}$, 2-4 h (adultos); 23-75 h (bebés prematuros); 0.9-2.3 h (niños)	200-800 mg 3-6 veces/d con comida (máximo 3.2 g/d); Pediátrica canadiense y estadounidense max 2.4 g/d Niños: 4-10 mg/kg/dosis, 3-4 veces/d	10-15% discontinua; puede aumentar el riesgo de meningitis aséptica; excretado en la leche materna Racemato: 60% de enantiómero R se convierte en ibuprofeno-S	Igual de potente
Naproxeno	Máximo C_p, 2-4 h (valor base); 1-4 h (líquido); 1-2 h (sal de sodio); 4-12 h (liberación retardada) Unión a proteínas, 99% (↑ fracción libre en ancianos) Metabolismo, oxidación de CYP 2C9, 1A2, 2C8 a 6-*O*-desmetil y otros metabolitos $t_{1/2}$, 9-25 h	250 mg 3-4 veces/d; 250-550 mg 2 veces/d; 750-1 000 mg al día (liberación prolongada) Niños: 5 mg/kg 2 veces/d (máximo 15 mg/kg/d)	Los efectos máximos antiinflamatorios después de 2-4 semanas; ↑ libre fracción y ↓ excreción ⇒ ↑ riesgo de toxicidad en personas mayores; puede aumentar el riesgo de meningitis aséptica; excretado en la leche materna; $t_{1/2}$ de duración variable puede permitirse cardioprotección en algunos individuos	Usualmente mejor tolerado
Fenoprofeno	Máximo C_p, 2 h Unión a proteínas, 99% Metabolitos, metabolito 4-OH; conjugados de glucurónido $t_{1/2}$, 2.5-3 h	200 mg 4-6 veces/d 300-600 mg 3-4 veces/d (máximo 3.2 g/d)	Efectos máximos antiinflamatorios después de 2-3 semanas; 15% experimenta efectos secundarios; pocos discontinuan el uso; excretado en la leche materna	En general mejor tolerado
Ketoprofeno	Máximo C_p, 1.2 h; 6.8 h (liberación prolongada) Unión a proteínas, 99% Metabolitos, conjugados de glucurónido; ¿recirculación enterohepática? $t_{1/2}$, 0.9-3.3 h	25-50 mg 3-4 veces/d; 75 mg 3 veces/d; 200 mg diarios (liberación prolongada); max 300 mg/d Antiinflamatorio, 50-75 mg, 3-4/d	30% desarrolla efectos secundarios (por lo general GI, generalmente leve); ~13% alteración de función hepática; sin consolidar fracción, exposición sistémica, y $t_{1/2}$ ↑ con la edad en personas mayores; excretado en la leche materna	En general mejor tolerado; eficacia biológica > $t_{1/2}$ plasmática
Flurbiprofeno	Máximo C_p, ~2 h Unión a proteínas, 99% Metabolismo, oxidación de CYP2C9, glucuronidación UGTB7 del metabolito parental y 4′-OH $t_{1/2}$, 7.5 h	200-300 mg/d en 2-4 dosis divididas (máximo 100 mg/dosis)	Racemato; excretado en la leche materna; disponible para uso oftálmico	En general mejor tolerado

(*continúa*)

TABLA 38-3 Comparación de los NSAID representativos: fenamatos y derivados de ácido propiónico (*continuación*)

CLASE/ FÁRMACOS	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Oxaprozina	Máximo C_p, 2.4-3 h Unión a proteínas, 99% Metabolismo, 65% oxidados, 35% de glucurónidos $t_{1/2}$, 41-55 h	600-1 200 mg al día (máximo 1 800 mg); niños >21 kg: 600-1 200 mg diarios basados en peso (máximo 1 200 mg)	Al inicio lento; no indicado para la fiebre o el dolor agudo; dosis en ancianos ajustadas en función del peso; se espera sea excretado en la leche materna	En general mejor tolerado

El tiempo para la concentración plasmática máxima del fármaco (C_p) es después de una sola dosis. En general, los alimentos retrasan la absorción pero no disminuyen la concentración máxima. La mayoría de los NSAID experimentan metabolismo hepático y los metabolitos se excretan en la orina. Se enumeran los principales metabolitos o vías de eliminación. La $t_{1/2}$ típica está listada para dosis terapéuticas; en caso de que la $t_{1/2}$ sea muy diferente de la dosis tóxica, también se indica. Se enumeran las dosis orales en adultos a menos que se indique lo contrario. Consúltese la etiqueta actual del producto para obtener información completa de prescripción, incluidas las indicaciones pediátricas actuales etiquetadas.

del fármaco absorbe 6-desmetilación, y la mayoría de este metabolito, así como el naproxeno en sí mismo, se excreta como el glucurónido u otros conjugados. Los metabolitos de naproxeno se excretan casi por completo en la orina. El naproxeno cruza la placenta y aparece en la leche de las mujeres lactantes a casi 1% de la concentración plasmática materna.

Efectos adversos. Aunque los mejores datos disponibles fueron consistentes con la sugerencia de que el naproxeno es un NSAID que no está asociado con un aumento del índice de infarto del miocardio (Coxib y Traditional NSAID Trialists' Collaboration *et al.*, 2013), la FDA en 2015, basándose en recomendaciones del comité asesor, emitió la advertencia de que los NSAID pueden causar ataques cardiacos y accidentes cerebrovasculares, y que no hay pruebas concluyentes sobre si el riesgo particular de un NSAID es definitivamente más alto o más bajo que otro NSAID (https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm).

Alrededor de 1 a 10% de los pacientes que toman naproxeno experimentan efectos GI adversos que incluyen acidez estomacal, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, náuseas, dispepsia y estomatitis. Los efectos adversos con naproxeno ocurren casi a la misma frecuencia que con indometacina y otros NSAIDs (véase tabla 38-1). Los efectos secundarios sobre el CNS incluyen somnolencia (3-9%), dolor de cabeza (3-9%), mareos (≤9%), vértigo (<3%) y depresión (<1%). Otras reacciones comunes incluyen prurito lumbar (3-9%) y diaforesis (<3%). Se han informado casos raros de ictericia, deterioro de la función renal, angioedema, trombocitopenia y agranulocitosis.

Fenamatos

Los fenamatos (ácidos antranílicos) incluyen *ácido mefenámico*, *meclofenamato* y *ácido flufenámico*. Las propiedades farmacológicas de los fenamatos corresponden a las de los NSAID típicos, y no tienen ventajas terapéuticas, sobre otros del grupo (véase tabla 38-3). El ácido mefenámico y meclofenamato de sodio se usan en el tratamiento a corto plazo del dolor en lesiones de tejidos blandos, dismenorrea, y artritis reumatoide y osteoartritis. No se recomienda el uso de estos medicamentos en niños o mujeres embarazadas. Alrededor de 5% de los pacientes desarrollan una elevación reversible de las transaminasas hepáticas. También es muy común la diarrea, que puede ser grave y estar asociada con esteatorrea e inflamación del intestino. La anemia hemolítica autoimmune es un efecto secundario muy grave pero poco frecuente.

Ácidos enólicos (oxicams)

El oxicam derivado del *piroxicam* es el inhibidor no selectivo de la COX con la $t_{1/2}$ más prolongada. El *meloxicam* muestra modos de selectividad COX-2 comparables a celecoxib (véase figura 38-1) y en algunos países ha sido aprobado como NSAID selectivo para la COX-2. Estos agentes tienen similar eficacia al ácido acetilsalicílico, la indometacina o el naproxeno para el tratamiento a largo plazo de la artritis reumatoide o la osteoartritis. La principal ventaja señalada para estos compuestos es su larga $t_{1/2}$, que permite la dosificación una vez al día (véanse los datos comparativos farmacocinéticos y de dosificación en la tabla 38-4).

Piroxicam

El piroxicam puede inhibir la activación de neutrófilos, aparente e independientemente de su capacidad para inhibir la COX; por tanto, se han propuesto modos adicionales de acción antiinflamatoria, que incluyen la inhibición de la proteoglucanasa y la colagenasa en el cartílago.

El piroxicam está aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide y la osteoartritis. Debido a su lento inicio de acción y el retraso en el logro del estado estable, es menos adecuado para analgesia aguda, pero se ha utilizado para tratar la gota aguda.

ADME. La farmacocinética del piroxicam se describe en la tabla 38-4. La dosis diaria habitual es de 20 mg. El piroxicam se absorbe por completo después de la administración oral y se somete a recirculación enterohepática. Los estimados de la $t_{1/2}$ en plasma han sido variables; el promedio es de casi 50 h. Los niveles sanguíneos en estado estable se alcanzan en 7-12 días. Menos de 5% del fármaco se excreta en la orina sin cambios. La principal transformación metabólica en humanos es la hidroxilación del anillo de piridilo (predominantemente por una isozima de la subfamilia CYP2C), y este metabolito inactivo y su conjugado glucurónido representan alrededor de 60% del fármaco excretado en la orina y las heces.

Efectos adversos. Alrededor de 20% de los pacientes experimentan efectos secundarios con piroxicam, y cerca de 5% suspenden el uso debido a estos efectos. El piroxicam puede estar asociado con más reacciones cutáneas graves y GI que otros NSAID no selectivos. En 2007, la Agencia de Medicina Europea revisó la seguridad de un piroxicam administrado por vía oral y concluyó que sus beneficios superan sus riesgos, pero recomendó que ya no se considere un agente de primera línea y que se use para el tratamiento del dolor agudo (a corto plazo) y la inflamación.

Meloxicam

El meloxicam está aprobado para su uso en osteoartritis, artritis reumatoide y artritis reumatoide juvenil. La dosis recomendada de meloxicam en adultos es de 7.5-15 mg una vez al día. El meloxicam demuestra algo de selectividad de la COX-2 (véase figura 38-1). Existe lesión gástrica significativa en comparación con el piroxicam (20 mg/d) en sujetos tratados con 7.5 mg/d de meloxicam, pero se pierde la ventaja con una dosis de 15 mg/d (Patoia *et al.*, 1996).

Propósito de NSAID desarrollados selectivos de COX-2

Los inhibidores selectivos de la COX-2 son moléculas con cadenas laterales que se ajustan dentro de su bolsillo hidrofóbico pero son demasiado grandes para bloquear la COX-1 con igual y alta afinidad. El celecoxib es el único inhibidor de la COX-2 desarrollado con intención que aún está aprobado en Estados Unidos (consúltense sus propiedades farmacocinéticas y precauciones clásicas en la tabla 38-4). Como se ha dicho, se ha encontrado, retrospectivamente, que otros compuestos más antiguos (diclofenaco, etodolaco, meloxicam, nimesulida) tienen un cierto grado de selectividad para COX-2 (véase figura 38-1). El etoricoxib está aprobado en varios países, pero con indicaciones restringidas; el rofecoxib, el valdecoxib y el lumiracoxib se retiraron en todo el mundo debido a las complicaciones cardiovasculares causadas por la supresión de las PG cardioprotectoras derivadas de las COX-2, en especial PGI_2 , y los efectos sin restricciones de estímulos endogenosos, como el TxA2 derivado de la COX-1 plaquetaria, en la activación plaquetaria, la proliferación y remodelación vascular, la hipertensión y la aterogénesis. Deben evitarse los NSAID selectivos de la COX-2 en pacientes propensos a enfermedad cardiovascular o cerebrovascular. Mientras que los inhibidores de la COX-2 desarrollados intencionalmente han demostrado que por lo general reducen las complicaciones GI graves en comparación con los compuestos no isofóricos de la isoforma, ninguno de los NSAID selectivos para COX-2 ha establecido una eficacia superior.

TABLA 38-4 NSAID representativos: derivados de ácido enólico y coxibs

CLASE/ FÁRMACOS	FARMACOCINÉTICA	DOSIFICACIÓN	COMENTARIOS	COMPARADO CON ÁCIDO ACETILSALICÍLICO
Derivados del ácido enólico				
Piroxicam	Máximo C_p, 3-5 h Unión a proteínas, 99% Metabolitos, hidroxilación CYP2C9, conjugación, *N*-desmetilación $t_{1/2}$, ~50 h	20 mg al día	20% de efectos secundarios; 5% discontinua; lento al inicio, no indicado para la fiebre o dolor agudo; excretado en la leche materna	Igual de potente con menor incidencia de efectos GI menores
Meloxicam	Máximo C_p , 4-5 h (y 12-14 h debido a reciclaje biliar) Unión a proteínas, 99% Metabolismo, hidroxilación $t_{1/2}$, 15-20 h	7.5 mg al día (máximo 15 mg/d); Niños ≥2: dosis efectiva más baja, 0.125 mg/kg al día (máximo 7.5 mg al día)	Alguna selectividad de la COX-2, en especial en dosis más bajas; las mujeres mayores tienen mayor exposición sistémica y las mayores concentraciones máximas plasmáticas que los hombres y que las jóvenes; se desconoce si hay excreción en la leche materna	–
NSAID diaril heterocíclicos (*selectivos de la COX-2*)				
			Evidencia de eventos adversos cardiovasculares	Disminución en efectos GI secundarios y en efectos plaquetarios
Celecoxib	Máximo C_p, ~3 h Unión a proteínas, 97% Metabolismo, CYP 2C9 (mayor) y 3A4 (menor), glucurónido $t_{1/2}$, 11.2 h	100-200 mg 1-2 veces/d; 400 mg seguido de 200 mg si es necesario en el primer día (dolor agudo); máximo, 800 mg/d. Niños >2 años: 50 mg (10-25 kg) o 100 mg (>25 kg) 2 veces/d	Inhibidor de CYP2D6 y CYP2D8 Efectos adversos: molestias GI (5%); se reporta meningitis aséptica y metahemoglobinemia; riesgo de coagulación diseminada intravascular en pacientes pediátricos; 40% mayor exposición sistémica en personas de la raza negra y mujeres mayores; excretado en la leche materna	Por lo general se tolera mejor; no suele prolongar el tiempo de sangrado

El tiempo para la concentración máxima del fármaco en plasma C_p es después de una sola dosis. En general, los alimentos retrasan la absorción pero no disminuyen la concentración máxima. La mayoría de los NSAID se someten a metabolismo hepático, y los metabolitos se excretan en la orina. Se enumeran los principales metabolitos o vías de eliminación. La $t_{1/2}$ típica está listada para dosis terapéuticas; en caso de que la $t_{1/2}$ sea muy diferente de la dosis tóxica, también se indica. Se enumeran las dosis orales en adultos a menos que se indique lo contrario. Consúltese la etiqueta del producto actual para obtener información completa sobre la prescripción, incluidas las indicaciones pediátricas actuales etiquetadas.

Celecoxib

ADME. Se desconoce la biodisponibilidad del celecoxib oral; los niveles máximos plasmáticos se producen a 2-4 h después de la administración. Los ancianos (≥65 años de edad) pueden tener concentraciones máximas y valores de AUC hasta dos veces mayores que los pacientes más jóvenes (≤55 años de edad). El celecoxib se une de forma considerable a las proteínas plasmáticas. La mayoría se excreta como ácido carboxílico y metabolitos glucurónidos en la orina y las heces. La $t_{1/2}$ de eliminación es cerca de 11 h. El medicamento suele administrarse una o dos veces al día durante el tratamiento crónico. Las concentraciones plasmáticas se han incrementado en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, que requieren una reducción de la dosis. El celecoxib se metaboliza predominantemente por CYP2C9 e inhibe CYP2D6. Es necesaria la vigilancia clínica durante la coadministración de fármacos que se sabe que inhiben CYP2C9 y los fármacos que son metabolizados por CYP2D6.

Usos terapéuticos. *El* celecoxib se usa en la administración del dolor agudo para el tratamiento de la osteoartritis, la artritis reumatoide, la artritis reumatoide juvenil, la espondilitis anquilosante y la dismenorrea primaria. La dosis recomendada para tratar la osteoartritis es de 200 mg/d como dosis única o dividida en dos dosis. En el tratamiento de la artritis reumatoide, la dosis recomendada es de 100-200 mg dos veces al día. Debido al peligro cardiovascular, se aconseja a los médicos utilizar la dosis más baja posible durante el tiempo más breve.

Efectos adversos. *El* celecoxib confiere un riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular, lo que parece estar relacionado con la dosis y el riesgo subyacente de enfermedad cardiovascular. Los efectos atribuidos a la inhibición de la producción de PG en el riñón (hipertensión y edema) se producen con inhibidores no selectivos de la COX y también con celecoxib. Los inhibidores selectivos de la COX-2 pierden su ventaja GI sobre otros NSAID sólo cuando se usan junto con ácido acetilsalicílico. El uso crónico del celecoxib puede disminuir la densidad mineral ósea, en especial en pacientes varones mayores. Hay alguna sugerencia de que el celecoxib puede retrasar la curación de fracturas y la de tendón a hueso.

Etoricoxib

El etoricoxib es un inhibidor selectivo de la COX-2 con selectividad sólo después de lumiracoxib (véase figura 38-1). El etoricoxib se absorbe de manera incompleta (~80%) y tiene una prolongada $t_{1/2}$ de 20-26 h. Se metaboliza extensivamente antes de la excreción. Los pacientes con insuficiencia hepática son propensos a acumular el fármaco. La insuficiencia renal no afecta la eliminación del medicamento. El etoricoxib se utiliza para el alivio sintomático en el tratamiento de la osteoartritis, artritis reumatoide y artritis gotosa aguda, así como para el tratamiento a corto plazo de dolor musculoesquelético, dolor posoperatorio y dismenorrea primaria. El medicamento se asocia con un mayor riesgo de ataque cardiaco y accidente cerebrovascular. El etoricoxib no está disponible en Estados Unidos.

Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune que afecta más o menos a 1% de la población. La administración farmacológica de la artritis reumatoide incluye alivio sintomático mediante el uso de NSAID. Sin embargo, aunque tienen efectos antiinflamatorios, los NSAID tienen un mínimo efecto en la progresión de la deformidad articular. Los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD, *disease-modifying antirheumatic drug*), por otra parte, reducen la actividad de la enfer-

TABLA 38-5 Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FÁRMACO	CLASE O ACCIÓN	NÚMERO DE CAPÍTULO
Moléculas pequeñas		
Metotrexato	Antifolato	66
Leflunomida	Inhibidor de pirimidina sintasa	66
Hidroxicloroquina	Antipalúdico	53
Minociclina	Inhibidor de 5-lipooxigenasa, antibiótico de tetraciclina	37, 59
Sulfasalazina	Salicilato	38, 51
Azatioprina	Inhibidor de purina sintasa	66
Ciclosporina	Inhibidor de calcineurina	35
Ciclofosfamida	Agente alquilante	66
Penicilamina	Agente quelante	71
Auranofín	Compuesto de oro	71
Biológicos		
Adalimumab	Ab, antagonista del TNF-α	
Golimumab	Ab, antagonista del TNF-α	
Etanercept	Ab, antagonista del TNF-α	34, 35
Infliximab	Proteína de fusión del receptor IgG-TNF (antiTNF)	
Certolizumab	Fragmento Fab hacia TNF-α	
Abatacept	Inhibidor de coestimulación de células T (se une a la proteína B7 en la célula presentadora de antígeno)	34, 35
Rituximab	Ab hacia CD20 (citotóxico hacia las células B)	67
Anakinra	Antagonista del receptor de IL-1	35, 67
Tocilizumab	Antagonista del receptor de IL-6	35, 67
Tofacitinib	Inhibidor de la cinasa de Janus	67

medad de artritis reumatoide y retardan la progresión de la destrucción del tejido artrítico. Los DMARD incluyen grupo diverso de agentes biológicos y no biológicos de moléculas pequeñas (principalmente anticuerpos o proteínas de unión), como aparece resumido en la tabla 38-5.

Los DMARD biológicos permanecen reservados para pacientes con alta actividad de la enfermedad e indicadores de mal pronóstico. La terapia se adapta al paciente y el uso de estos agentes debe sopesarse contra sus efectos adversos potencialmente graves. Es fecuente la combinación de NSAID con estos agentes.

Farmacoterapia de la gota

La gota es resultado de la precipitación de cristales de urato en los tejidos y la respuesta inflamatoria posterior. La gota aguda por lo general causa monoartritis dolorsa distal y puede causar destrucción articular, depósito subcutáneo (tofo), cálculos y lesión renal. La gota afecta a 3% de los adultos de la población de países occidentales.

La fisiopatología de la gota no se comprende por completo. La hiperuricemia, aunque es un requisito previo, no conduce a la gota. El ácido úrico, el producto final del metabolismo de la purina, es relativamente insoluble en comparación con su hipoxantina y los precursores de xantina, y niveles normales de urato en suero (~5 mg/dL, o 0.3 mM) se acerca al límite de solubilidad. En la mayoría de los pacientes con gota, la hiperuricemia surge de una subexcreción en lugar de una producción excesiva de urato. Las mutaciones de uno de los URAT renales, URAT-1, se asocian a la hipouricemia. El urato tiende a cristalizarse como urato monosódico en condiciones más frías o más ácidas. Los cristales de urato monosódico activan los monocitos/macrófagos a través de la ruta de acceso del receptor de una respuesta inmune innata. Esto da como resultado la activación del inflamasoma por la criopirina, la secreción de citocinas, incluidas IL-1β y TNF-α, la activación endotelial y la atracción de los neutrófilos al sitio de la inflamación. Los neutrófilos secretan mediadores inflamatorios que reducen el nivel de pH local y conducen a una mayor precipitación de urato. Los objetivos del tratamiento son:

- Disminuir los síntomas de un ataque agudo.
- Disminuir el riesgo de ataques recurrentes.
- Niveles más bajos de urato en suero.

Las siguientes sustancias están disponibles para estos fines:

- Medicamentos que alivian la inflamación y el dolor (NSAID, colchicina, glucocorticoides).
- Fármacos que evitan las respuestas inflamatorias a los cristales (colchicina y NSAID).
- Fármacos que actúan al inhibir la formación de uratos (p. ej., alopurinol, febuxostat) o al aumentar la excreción de urato (probenecid).

Ya se han descrito los NSAID. Los glucocorticoides se describen en el capítulo 46. Esta sección se enfoca en *colchicina, alopurinol, febuxostat, pegloticasa, rasburicasa*, y los agentes uricosúricos *probenecid* y *benzbromarona*. Algunos otros medicamentos utilizados fuera de etiqueta para reducir los niveles del ácido úrico o el tratamiento de la gota incluyen losartan, fenofibrato y canakinumab; en 2011, la FDA rechazó una solicitud de licencia para canakinumab, y señaló su desfavorable perfil de seguridad de riesgo contra beneficio.

Colchicina

La colchicina es uno de los tratamientos disponibles más antiguos para la gota aguda. Los extractos de la planta que contienen colchicina se usaron para el dolor articular en el siglo VI. La colchicina se considera una terapia de segunda línea porque tiene una ventana terapéutica estrecha y una alta tasa de efectos secundarios, particularmente en dosis más altas.

Mecanismo de acción

La colchicina ejerce una variedad de efectos farmacológicos, pero la forma en que se relacionan con su actividad en la gota se comprende parcialmente (Leung *et al.*, 2015). Tiene efectos antimitóticos, deteniendo la división celular en G_1 al interferir con la formación de microtúbulos y huso (un efecto compartido con los alcaloides de la vinca). Este efecto es mayor en células con rotación rápida (p. ej., neutrófilos, epitelio GI). La polimerización de los microtúbulos por colchicina reduce el reclutamiento de neutrófilos para tejido inflamado y adhesión de neutrófilos. La col-

chicina puede alterar la movilidad de los neutrófilos y disminuye la secreción de factores quimiotácticos y aniones superóxido por neutrófilos activados. La colchicina limita la activación del NALP3 inducido por cristales de urato monosódico y la formación posterior de IL-1β e IL-18. Este mecanismo puede explicar su actividad terapéutica en la fiebre mediterránea y otras enfermedades inflamatorias. La colchicina inhibe la liberación de gránulos que contienen histamina de los mastocitos, la secreción de insulina de las células β-pancreáticas, y el movimiento de los gránulos de melanina en los melanóforos.

La colchicina también exhibe una variedad de otros efectos farmacológicos. Reduce la temperatura corporal, aumenta la sensibilidad a los depresores centrales, deprime el centro respiratorio, mejora la respuesta a los simpatomiméticos, obstruye los vasos sanguíneos, e induce hipertensión por estimulación central vasomotora. Mejora la actividad GI por estimulación neurogénica, pero lo deprime por un efecto directo y altera la función neuromuscular.

ADME

La absorción de colchicina oral es rápida pero variable. La concentración máxima en plasma ocurre 0.5-2 h después de la dosificación. La comida no afecta la tasa o el alcance de absorción de colchicina plasmática, 39% de la colchicina está unida a proteínas, principalmente a la albúmina. La formación de complejos de oligocina-tubulina en muchos tejidos contribuye a su gran volumen de distribución. Hay una circulación enterohepática significativa. Se desconoce el metabolismo exacto de la colchicina en humanos, pero los estudios *in vitro* indicaron que puede sufrir desmetilación oxidativa por CYP3A4; también puede estar involucrada la glucuronidación. En voluntarios sanos, 40-65% del total de la dosis oral absorbida de colchicina se recupera sin alteración en la orina. El riñón, el hígado y el bazo también contienen altas concentraciones de colchicina, pero aparentemente está excluida del corazón, el músculo esquelético y el cerebro. La colchicina es un sustrato de eflujo de P-glucoproteína. La $t_{1/2}$ plasmática de colchicina es de alrededor 31 h. El medicamento está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática o renal que requieren tratamiento concomitante con CYP3A4 o inhibidores de la P-glucoproteína. La colchicina no se elimina por hemodiálisis.

Usos terapéuticos

El régimen de dosificación de la colchicina se individualiza en función de la edad, la función renal y hepática, el uso concomitante de otros medicamentos y la gravedad de la enfermedad. Debe transcurrir un mínimo de 3 días, preferiblemente de 7 a 14 días, entre los tratamientos de la gota con colchicina para evitar la toxicidad acumulativa. Los pacientes con enfermedad hepática o renal y aquéllos en diálisis deben recibir dosis reducidas o tratamientos menos frecuentes. Para pacientes de edad avanzada, debe ajustarse la dosis según la función renal. Para aquellos con problemas cardiacos, renales, hepáticos o enfermedad GI, se da preferencia a NSAID o glucocorticoides.

Gota aguda. La colchicina alivia los ataques agudos de gota. Es eficaz en alrededor dos tercios de los pacientes si se administra dentro de las 24 h del comienzo del ataque. El dolor, la hinchazón y el enrojecimiento disminuyen en 12 h y desaparecen por completo en 48-72 h. El régimen aprobado para adultos recomienda un total de dos dosis tomadas con una hora de diferencia: 1.2 mg (2 tabletas) al primer signo de un brote de gota seguido de 0.6 mg (1 tableta) una hora después. Los pacientes con disfunción renal o hepática grave y los pacientes que reciben diálisis no deben recibir ciclos de terapia repetidos con más frecuencia que cada dos semanas.

Prevención de la gota aguda. La colchicina se usa en la prevención de la gota recurrente, en particular, en las etapas iniciales de la terapia antihiperuricemia. La dosis típica para la profilaxis en pacientes con función renal y hepática normal es de 0.6 mg por vía oral 3 o 4 días por semana para pacientes que tienen menos de 1 ataque por año, 0.6 mg al día para pacientes que tienen más de 1 ataque por año, y 0.6 mg hasta dos veces al día para pacientes que tienen ataques graves.

Efectos adversos

La exposición del tracto GI a grandes cantidades de colchicina y sus metabolitos a través de la circulación enterohepática y la rápida tasa de renovación de la mucosa GI explican por qué el tracto GI es particularmente susceptible a la toxicidad de la colchicina. Las náuseas, los vómitos, la diarrea y el dolor abdominal son los efectos adversos más comunes y los primeros signos de toxicidad inminente de la colchicina. La administración de medicamentos debe interrumpirse tan pronto ocurran estos síntomas. Hay un periodo latente, que no se altera por la dosis, de varias horas o más entre la administración del medicamento y la aparición de los síntomas. Un estudio de dosificación demostró que una dosis inicial y una sola dosis adicional después de 1 h fue mucho menos tóxico que el régimen de dosificación tradicional por hora para la gota aguda. La intoxicación aguda causa gastropatía hemorrágica.

Otros efectos secundarios graves de la terapia con colchicina incluyen mielosupresión, leucopenia, granulocitopenia, trombopenia, anemia aplásica y rabdomiólisis. Las toxicidades potencialmente mortales están asociadas con la administración de terapia concomitante con P-glucoproteína o inhibidores de CYP3A4. La FDA suspendió la comercialización en Estados Unidos de todas las formas de medicamentos inyectables de colchicina en 2008. La colchicina se comercializa en una combinación de dosis fija con probenecid para la administración frecuente de ataques recurrentes de gota.

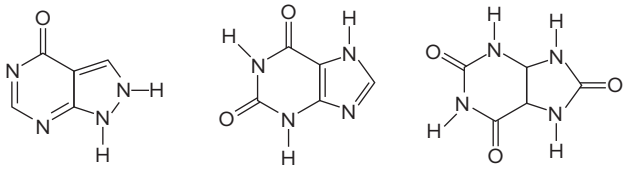
Alopurinol

Historia

El alopurinol desde un inicio se sintetizó como un agente antineoplásico candidato pero se encontró que carecía de actividad antineoplásica. Las pruebas posteriores demostraron que es un inhibidor de XO que fue útil clínicamente para el tratamiento de gota.

El alopurinol inhibe la XO y previene la síntesis de urato a partir de hipoxantina y xantina. El alopurinol se usa para tratar la hiperuricemia en pacientes con gota y prevenirla en personas con malignidades hematológicas a punto de someterse a quimioterapia (síndrome de lisis tumoral aguda). Aunque la excreción en lugar de la sobreproducción es el defecto subyacente en la mayoría de los pacientes con gota, el alopurinol sigue siendo una terapia eficaz.

El alopurinol es un análogo de la hipoxantina. Su metabolito activo, oxipurinol, es un análogo de la xantina.



ALOPURINOL XANTINA ÁCIDO ÚRICO

Mecanismo de acción

Tanto el alopurinol como su metabolito primario, el oxipurinol (aloxantina), reducen la producción de urato mediante la inhibición del XO, que convierte la xantina en ácido úrico. El alopurinol en forma competitiva contiene XO a bajas concentraciones y es un inhibidor no competitivo en altas concentraciones. El alopurinol también es un sustrato para XO; el producto de esta reacción, el oxipurinol, también es un inhibidor no competitivo de la enzima. La formación de oxipurinol, junto con su prolongada persistencia en los tejidos, es responsable de gran parte de la actividad farmacológica del alopurinol.

En ausencia de alopurinol, la purina urinaria dominante es el ácido úrico. Durante el tratamiento con alopurinol, las purinas urinarias incluyen hipoxantina, xantina y ácido úrico. Puesto que cada una tiene su solubilidad independiente, la concentración de ácido úrico en plasma se reduce y disminuye la excreción de purina, sin exponer el tracto urinario a una carga excesiva de ácido úrico. A pesar del incremento de su concentración durante el tratamiento con alopurinol, la hipoxantina y la xantina se eliminan de manera eficiente y no ocurre depósito en los tejidos. Existe un pequeño riesgo de cálculos de xantinas en pacientes con una carga de urato muy alta antes de la terapia con alopurinol, que se puede minimizar mediante la ingestión de abundante líquido y la alcalinización urinaria.

El alopurinol facilita la disolución de los tofos y evita el desarrollo o la progresión de la artritis gotosa crónica al disminuir la concentración plasmática de ácido úrico por debajo del límite de su solubilidad. La formación de cálculos de ácido úrico casi desaparece con el tratamiento, lo que impide el desarrollo de nefropatía. Una vez que se ha producido una lesión renal importante, el alopurinol no puede restaurar la función renal, pero sí retrasar la progresión de la enfermedad. La incidencia de ataques agudos de artritis gotosa puede aumentar durante los primeros meses de terapia con alopurinol como consecuencia de la movilización de las reservas de ácido úrico en los tejidos. La coadministración de colchicina ayuda a suprimir tales ataques agudos. En algunos pacientes, el aumento inducido por alopurinol en la excreción de oxipurinas es menor que la reducción

de la excreción en ácido úrico; esta disparidad es obre todo resultado de la reutilización de oxipurinas y la inhibición por retroalimentación de la biosíntesis de purina por primera vez.

ADME

El alopurinol se absorbe con relativa rapidez después del consumo oral, y las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 60-90 minutos. Alrededor de 20% se excreta en las heces en 48-72 h, probablemente como fármaco no absorbido, y 10-30% se excreta inalterado en la orina. El resto experimenta metabolismo, principalmente a oxipurinol. El oxipurinol se excreta con lentitud en la orina mediante filtración glomerular, contrarrestado por cierta reabsorción tubular. La $t_{1/2}$ plasmática de alopurinol y oxipurinol es de casi 1-2 h y alrededor de 18-30 h (más tiempo en aquellos individuos con insuficiencia renal), respectivamente. Esto permite por una dosis única diaria y hace del alopurinol el agente antihiperuricémico más frecuente. El alopurinol y su metabolito activo oxipurinol, se distribuyen en el agua total de los tejidos, con la excepción del cerebro, donde sus raciones concentradas son casi un tercio de las de otros tejidos. Ninguno de los dos compuestos está unido a las proteínas plasmáticas. Las concentraciones plasmáticas de los dos componentes no se correlacionan bien con efectos terapéuticos o tóxicos.

Usos terapéuticos

El alopurinol está disponible para uso oral e intravenoso. El fármaco oral constituye un tratamiento eficaz para la gota primaria y secundaria, la hiperuricemia secundaria a tumores malignos y cálculos de calcio y oxalato. El objetivo de la terapia es reducir la concentraciones de ácido úrico en el plasma a menos de 6 mg/dL (<360 µmol/L) y típicamente menos de 5 m g/dL (<297 µmol/L) en pacientes con tofo para acelerar la eliminación de urato monosódico. En el tratamiento de la gota se acostumbra administrar colchicina antes de la terapia con alopurinol y evitar el inicio de la administración de alopurinol durante un ataque agudo. El consumo de líquidos debe ser suficiente para mantener un volumen urinario diario mayor que 2 L; se prefiere la orina ligeramente alcalina. Una dosis diaria inicial de 100 mg en pacientes con tasas estimadas de filtración glomerular mayores de 40 mg/min se aumenta en 100 mg a intervalos semanales. La mayoría de los pacientes pueden mantenerse con 300 mg/d. Los pacientes con filtración glomerular reducida requieren una dosis más baja para alcanzar los objetivos de la concentración de ácido úrico, y sus necesidades de respuesta clínica y farmacológica deben vigilarse con frecuencia. Las personas con neoplasias malignas hematológicas pueden necesitar hasta 800 mg/d comenzando 2-3 días antes del inicio de la quimioterapia. Una dosis diaria mayor que 300 mg debe dividirse. La dosis diaria habitual en niños con hiperuricemia secundaria asociada a neoplasias malignas es de 150-300 mg, en dependencia de la edad. El alopurinol también es útil para reducir las altas concentraciones plasmáticas de ácido úrico en pacientes con síndrome de Lesch-Nyhan (designación huérfana) y, por tanto, previene las complicaciones derivadas de la hiperuricemia; no hay evidencia de que altere las anomalías progresivas neurológicas y de comportamiento que son características de la enfermedad. Otros usos huérfanos del alopurinol incluyen la enfermedad de Chagas y la preservación *ex vivo* de riñones de cadáveres antes de trasplante.

Efectos adversos

El alopurinol por lo general es bien tolerado. Los efectos adversos más comunes son reacciones de hipersensibilidad que pueden manifestarse después de meses o años de terapia. Las reacciones de hipersensibilidad graves impiden el uso posterior del fármaco. La reacción cutánea causada por el alopurinol es predominantemente una erupción pruriginosa, eritematosa o maculopapular, pero a veces la lesión es urticarial o purpúrica.

En raras ocasiones, ocurre la necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Stevens-Johnson, lo que puede ser fatal. El riesgo de síndrome de Stevens-Johnson se limita principalmente a los primeros dos meses de tratamiento. Puesto que la erupción puede preceder a reacciones graves de hipersensibilidad, los pacientes que desarrollan una erupción deben suspender el alopurinol. Si está indicada la desensibilización al alopurinol, puede realizarse a partir de 10-25 µg/d, con el fármaco diluido en suspensión oral y duplicando cada 3-14 días hasta alcanzar la dosis deseada. Esto es satisfactorio en casi la mitad de los pacientes.

El oxipurinol tiene el estado de medicamento huérfano y está disponible con fines humanitarios en Estados Unidos para pacientes que no toleran el alopurinol. La fiebre, el malestar general y las mialgias también pueden aparecer en alrededor de 3% de los pacientes, con mayor frecuencia en aquellos con insuficiencia renal. La leucopenia transitoria o la leucocitosis y la eosinoflia son reacciones infrecuentes que pueden requerir el fin de la terapia. También puede ocurrir hepatomegalia y elevados niveles de transaminasas en el plasma e insuficiencia renal progresiva.

El alopurinol está contraindicado en pacientes que han presentado efectos adversos graves o reacciones de hipersensibilidad al medicamento y en madres y niños en periodo de lactancia, excepto aquellos con malignidad o ciertos errores congénitos del metabolismo de la purina (p. ej., síndrome de Lesch-Nyhan). El alopurinol se usa por lo general en pacientes con hiperuricemia postrasplante. Puede usarse junto con un agente uricosúrico.

Interacciones farmacológicas

El alopurinol aumenta la $t_{1/2}$ del probenecid y mejora su efecto uricosúrico, mientras que el probenecid incrementa la eliminación del oxipurinol, por lo que aumentan los requisitos de dosis de alopurinol. El alopurinol inhibe la inactivación enzimática de la mercaptopurina y su derivado azatioprina por XO. De modo que, cuando se usa alopurinol de forma concomitante con mercaptopurina oral o azatioprina, la dosificación del agente antineoplásico debe reducirse a 25-33% de la dosis habitual (véanse capítulos 35 y 66). Esto es importante cuando se trata la gota en el receptor del trasplante. El riesgo de supresión de la médula ósea también se incrementa cuando se administra alopurinol con agentes citotóxicos que no son metabolizados por XO, en particular la ciclofosfamida. El alopurinol asimismo puede interferir con la inactivación hepática de otros medicamentos, incluida la warfarina. Aunque el efecto es variable, se recomienda una mayor vigilancia de la actividad de protrombina en pacientes que reciben ambos medicamentos.

Queda por determinar si la mayor incidencia de erupción en pacientes que reciben alopurinol concurrente con ampicilina debe atribuirse al alopurinol o a la hiperuricemia. Las reacciones hipersensibles se reportan en pacientes con función renal comprometida, en especial los que están recibiendo una combinación de alopurinol y un diurético tiazida. La administración concomitante de alopurinol y teofilina conduce a una acumulación aumentada de un metabolito activo de teofilina, 1-metilxantina; la concentración plasmática de teofilina también puede aumentar (véase capítulo 40).

Febuxostat

El febuxostat es un inhibidor de XO aprobado para el tratamiento de la hiperuricemia en pacientes con gota.

Mecanismo de acción

El febuxostat es un inhibidor no purínico de XO. A diferencia del oxipurinol, el metabolito activo del alopurinol, que inhibe la forma reducida de XO, el febuxostat forma un complejo estable tanto con las enzimas reducidas como oxidadas e inhibe la función catalítica en ambos estados.

ADME

El febuxostat se absorbe de forma rápida con concentraciones plasmáticas máximas a 1-1.5 h después de la dosis. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. El hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio retrasan la absorción de óxido en casi 1 h. La comida reduce levemente la absorción. El febuxostat, $t_{1/2}$ de 5-8 h, se metaboliza en alto grado tanto por conjugación a través de las enzimas UGT, incluyendo UGT1A1, UGT1A3, UGT1A9 y UGT2B7, y la oxidación por CYP1A2, 2C8 y 2C9 y enzimas que no son CYP y tiene eliminación por caminos tanto hepáticos como renales. La insuficiencia renal o hepática de leve a moderada no afecta su eliminación relevantemente cinética.

Uso terapéutico

El febuxostat está aprobado para pacientes hiperúricos con ataques de gota, pero no se recomienda para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática. Está disponible en tabletas orales de 40 y 80 mg. Una dosis de 40 mg/d de febuxostat redujo el ácido úrico en suero a niveles similares a 300 mg/d de alopurinol. Muchos pacientes alcanzaron el objetivo de concentración de 6.0 mg/dL (360 µmol/L) con 80-mg/d de febuxostat que con 300-mg/d de alopurinol. Por tanto, la terapia debe iniciarse con 40 mg/d y aumentar la dosis si no se alcanza el objetivo de la concentración de ácido úrico sérico al cabo de dos semanas.

Eventos adversos

Las reacciones adversas más comunes en los estudios clínicos fueron anomalías en la función hepática, náuseas, dolor en las articulaciones y erupción cutánea. Debe controlarse con periodicidad la función del hígado. Se observó con frecuencia un aumento en las erupciones de gota después del inicio de la terapia, debido a la reducción en los niveles séricos de ácido úrico que provocan la movilización de uratos desde los depósitos de tejidos. Suele requerirse un tratamiento profiláctico concurrente con un NSAID o colchicina. Hubo una mayor tasa de infarto del miocardio y

accidente cerebrovascular en pacientes con febuxostat que con alopurinol. No está claro si existe una relación causal entre los eventos cardiovasculares y la terapia con febuxostat o si éstos son fortuitos. Sin embargo, debe mantenerse la vigilancia sobre los pacientes por si presentan complicaciones cardiovasculares.

Interacciones farmacológicas

Los niveles plasmáticos de fármacos metabolizadas por XO (p. ej., teofilina, mercaptopurina, azatioprina) aumentarán cuando se administren al mismo tiempo que el febuxostat. Por tanto, el febuxostat está contraindicado en pacientes que toman azatioprina o mercaptopurina; se debe tener cuidado con la administración concomitante de teofilina debido a un incremento de 400 veces en la excreción urinaria del metabolito 1-metilxantina.

Uricasa

La **pegloticasa** es una uricasa pegilada (oxidaso urato) que cataliza la oxidación enzimática de ácido úrico en alantoína, un metabolito más soluble e inactivo. La enzima recombinante, basada en la uricasa porcina, se administra por infusión. La pegloticasa se utiliza para el tratamiento intenso, refractario, de gota crónica o cuando el uso de otras terapias para reducir la frecuencia urinaria está contraindicado.

La eficacia del medicamento puede verse obstaculizada por la producción de anticuerpos contra el fármaco. Los anticuerpos contra la pegloticasa se desarrollan en casi 90% de las personas, y los títulos altos se asocian con la pérdida del efecto reductor de urato y con un riesgo elevado de reacciones a la infusión. Las reacciones anafilácticas, y la hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD se ha asociado con el uso de pegloticasa. Otras reacciones adversas observadas con frecuencia incluyen vómitos, náuseas, dolor en el pecho, estreñimiento, diarrea y eritema, prurito y urticaria.

La **rasburicasa** es un recombinado de la uricasa que ha demostrado reducir los niveles de urato con más eficacia que el alopurinol. Se indica para el tratamiento inicial de los niveles elevados de ácido úrico en plasma en pacientes pediátricos y adultos con leucemia, linfoma y tumores malignos sólidos que reciben terapia anticancerosa que se espera que produzca lisis tumoral e hiperuricemia significativa. La experiencia con rasburicasa para el tratamiento de la gota es limitado debido a la formación de anticuerpos que limitan la actividad contra el virus. La hemólisis en pacientes con deficiencia de G6PD, la metahemoglobinemia, la insuficiencia renal aguda y la anafilaxia se han asociado con el uso de rasburicasa. Otras reacciones adversas observadas con frecuencia incluyen vómitos, fiebre, náuseas, dolor de cabeza, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea y mucositis. La rasburicasa provoca la degradación enzimática del ácido úrico en muestras de sangre, y se requiere un tratamiento especial para evitar valores falsamente bajos de ácido úrico en plasma en pacientes que reciben el fármaco.

Agentes uricosúricos

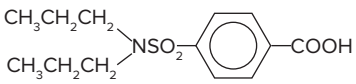
Los agentes uricosúricos aumentan la excreción de ácido úrico. Estos agentes suelen reservarse para pacientes que subexcretan el ácido úrico en relación con sus niveles plasmáticos. En los humanos, el urato es filtrado, secretado y reabsorbido por los riñones. La reabsorción es sólida, por lo que la cantidad neta excretada por lo general es de alrededor de 10% de la filtrada. La reabsorción está mediada por un miembro de la familia OAT, URAT-1, que puede inhibirse.

El URAT-1 intercambia el urato por un anión orgánico como lactosa o nicotinato o menos potente por un anión inorgánico como el cloruro. Los uricosúricos, como probenecid, benzbromarona (no disponible en Estados Unidos) y losartán, compiten con urato por el transportador, e inhiben así su reabsorción a través del sistema intercambiador de urato-anión. Sin embargo, el transporte es bidireccional y, dependiendo de la dosis, un medicamento puede disminuir o aumentar la excreción de ácido úrico.

Hay dos mecanismos por los cuales un medicamento puede anular la acción uricosúrica de otro. En primer lugar, el fármaco inhibe la secreción del agente uricosúrico, negando de ese modo el acceso a su sitio de acción, el aspecto luminal del borde en cepillo. En segundo lugar, la inhibición de la secreción de urato por un fármaco puede contrarrestar la inhibición de la reabsorción del otro.

Probenecid

El probenecid es un derivado de ácido benzoico altamente soluble en lípidos (pK_a 3.4).



PROBENECID

Mecanismo de acción. ***Inhibición del transporte de ácidos orgánicos.*** Las acciones del probenecid se limitan en gran medida a la inhibición del transporte de ácidos orgánicos a través de las barreras epiteliales. El probenecid inhibe la reabsorción de ácido úrico por OAT, principalmente URAT-1. El ácido úrico es el único compuesto endógeno importante cuya excreción aumenta por probenecid. La acción uricosúrica del probenecid se contrarresta por la coadministración de salicilatos.

Inhibición del transporte de sustancias diversas. El probenecid inhibe la secreción tubular de varios medicamentos, como el metotrexato y el metabolito activo del clofibrato. Se inhibe la secreción renal de los metabolitos inactivos de glucurónido de los NSAID tales como naproxeno, ketoprofeno, la indometacina y de este modo pueden aumentar las concentraciones plasmáticas. El probenecid inhibe la transformación de 5-HIAA y otros metabolitos acídicos de las monoaminas cerebrales del CSF al plasma. El transporte de fármacos como la penicilina G también puede verse afectado, y el probenecid se usa terapéuticamente para elevar y prolongar los niveles plasmáticos β-lactámicos. El probenecid deprime la secreción biliar de ciertos compuestos, incluyendo los agentes de diagnóstico de indocianina verde y bromosulfoftaleína. Eso también disminuye la secreción biliar de rifampina, lo que conduce a una mayor concentración en plasma.

ADME. El probenecid se absorbe por completo después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 2-4 h. La $t_{1/2}$ del fármaco en plasma depende de la dosis y varía de menos de 5 a más de 8 h. Entre 85 y 95% del fármaco se une a la albúmina plasmática; 5-15% de fármaco no unido se elimina por filtración glomerular y secreción activa por el túbulo proximal. Una pequeña cantidad de glucurónido de probenecid aparece en la orina. También se hidroxila a metabolitos que retienen su función de carboxilo y tienen actividad uricosúrica.

Usos terapéuticos. El probenecid se comercializa para administración oral, solo y en combinación con colchicina. La dosis inicial es de 250 mg dos veces al día, aumentando durante 1-2 semanas a 500-1 000 mg dos veces al día. El probenecid aumenta los niveles de urato urinario. Debe mantenerse, por tanto, la ingestión abundante de líquidos durante todo el tratamiento para reducir al mínimo el riesgo de cálculos renales. El probenecid no debe usarse en pacientes que padecen de gota con nefrolitiasis o con sobreproducción de ácido úrico. La colchicina concomitante o los NSAID se indican al inicio del tratamiento para evitar la aparición un ataque de gota, que puede ocurrir en 20% o menos de pacientes gotosos tratados con probenecid solo. Después de seis meses, si los niveles séricos de ácido úrico están dentro de los límites normales y no ha habido gota, puede reducirse la dosis de probenecid en 500 mg cada seis meses.

Combinación con penicilina. Se usan dosis más altas de probenecid (1-2 g/d) como coadyuvante para prolongar el tiempo de penicilina y otros antibióticos β-lactámicos en el cuerpo (véase capítulo 57).

Efectos adversos. El probenecid es bien tolerado. Casi 2% de los pacientes desarrollan irritación GI leve. El riesgo aumenta con dosis más altas. Es ineficaz en pacientes con insuficiencia renal y debe evitarse en aquellos con creatinina de menos de 50 mL/min. Las reacciones de hipersensibilidad en general son leves y ocurren en 2-4% de los pacientes. La sobredosis sustancial con probenecid produce estimulación del CNS, convulsiones y muerte por insuficiencia respiratoria.

Benzbromarona

La benzbromarona es un potente agente uricosúrico que ha sido comercializado en varios países desde 1970. Es un inhibidor reversible del intercambiador de urato y anión en el túbulo proximal. La hepatotoxicidad reportada en conjunción con su uso ha limitado su disponibilidad. El medicamento se absorbe de manera fácil después de la ingestión oral; los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en más o menos 4 h. Se metaboliza a derivados monobromados y deshalogenados, ambos tienen actividad uricosúrica, y son excretados principalmente en la bilis.

Como polvo micronizado, es eficaz en una sola dosis diaria que varía de 25 a 100 mg. Es efectivo en pacientes con insuficiencia renal y puede prescribirse a aquellos que son alérgicos o refractarios a otros medicamentos utilizados para el tratamiento de la gota. Las preparaciones que combinan alopurinol y benzbromarona son más efectivos que cualquiera de los fármacos solos en la reducción de los niveles de ácido úrico en suero, a pesar de que la benzbromarona disminuye los niveles plasmáticos de oxipurinol, el metabolito activo de alopurinol. La acción uricosúrica se mitiga con ácido acetilsalicílico o sulfinpirazona.

Lesinurad

El lesinurad está aprobado por la FDA para la terapia de combinación con un inhibidor de XO en el tratamiento de la hiperuricemia.

Mecanismo de acción. El lesinurad inhibe los transportadores URAT-1 y OAT-4, lo que reduce la reabsorción renal de ácido úrico.

ADME. El lesinurad se absorbe de manera rápida después de la administración oral y tiene una biodisponibilidad de casi 100%. Se une en gran medida a la albúmina plasmática y a otras proteínas plasmáticas (<98%). La $t_{1/2}$ de eliminación es de aproximadamente 5 h (espacio libre ~6 L/h). La principal enzima metabolizante es CYP2C9. El lesinurad (30% sin cambios) y sus metabolitos se excretan en la orina (>60% de la dosis) y las heces. El deterioro renal aumenta la exposición y no se debe utilizar la lesión cuando la función renal está muy reducida (estimación de depuración de creatinina <45 mL/min).

Usos terapéuticos. El lesinurad (200 mg/d) se comercializa para el tratamiento de la gota en pacientes que no han alcanzado los objetivos de los niveles séricos de ácido úrico con un inhibidor solo de XO. No debe usarse para el tratamiento de la hiperuricemia asintomática o como monoterapia.

Efectos adversos. El lesinurad ha sido etiquetado con una advertencia de recuadro negro debido al riesgo de insuficiencia renal aguda que es más común cuando se usa sin un inhibidor de XO. Se observaron aumentos en los niveles de creatinina bacteriana (1.5 a 2 veces) con una frecuencia de más o menos 4% durante la terapia de combinación y 8% durante la monoterapia. Se produjo insuficiencia renal en menos del 1% de los pacientes durante la terapia de combinación y aproximadamente 9% durante la monoterapia. De manera similar, el riesgo de nefrolitiasis aumenta cuando se administra lesinurad solo. Por tanto, si se interrumpe el tratamiento con el inhibidor de XO, también debe interrumpirse la dosificación de la lesión. Otras reacciones adversas notificadas por los pacientes durante ensayos clínicos incluyen dolor de cabeza (~5%), síntomas similares a la influenza (~5%) y reflujo gastroesofágico (~3%).

Agradecimientos: *Jason D. Morrow, L. Jackson Roberts II y Anne Burke han contribuido a este capítulo en ediciones anteriores del libro. Se ha conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *NSAID* (consúltense también tablas 38-1, 38-2 y 38-3)

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Salicilatos • Usados para tratar el dolor, la fiebre, la inflamación • Efectos adversos: sobre todo GI y CV, intoxicación con salicilato		
Ácido acetilsalicílico	• Indicaciones vasculares • Dolor/fiebre • Enfermedad reumatoidea/fiebre reumática	• Inhibidor de la COX irreversible ⇒ inhibición de acción prolongada de la función plaquetaria en dosis bajas • En concentraciones más altas, pequeños incrementos en la dosis desproporcionadamente ↑ C_P y toxicidad • Uso en niños: limitado debido a la asociación del síndrome de Reye • Reduce el riesgo de adenomas recurrentes en personas con un historial de cáncer colorrectal o adenomas • Prolonga el tiempo de sangrado durante ~36 h después de una dosis
Salsalato	• Artritis • Trastornos reumáticos	• Profármaco de ácido salicílico • No aprobado en Estados Unidos
Diflunisal	• Dolor leve a moderado • Osteoartritis/artritis reumatoide	• Derivado del ácido salicílico • En gran parte desprovisto de efectos antipiréticos • $t_{1/2}$ prolongada con insuficiencia renal
Mesalamina (ácido 5-aminosalicílico)	• Enfermedad inflamatoria intestinal	• La formulación oral libera ácido 5-aminosalicílico en el tracto GI inferior; la especificidad relativa intestinal reduce los efectos secundarios • Puede causar un síndrome de intolerancia aguda (difícil de discernir de una exacerbación)
Sulfasalazina	• Artritis reumatoide • Enfermedad inflamatoria intestinal	• Ácido metabolito activo 5-aminosalicílico (véase mesalamina) liberado por la bacteria del colon • Con deficiencia de G6PD: susceptibilidad a la anemia hemolítica
Olsalazina	• Enfermedad inflamatoria intestinal	• El metabolito activo ácido 5-aminosalicílico (véase "Mesalamina") es liberado por bacterias del colon
Balsalazida	• Enfermedad inflamatoria intestinal	• Metabolito activo, ácido 5-aminosalicílico (véase mesalamina), es liberado por bacterias del colon
Derivados de paraaminofenol • Sólo el paracetamol permanece en el mercado		
Paracetamol	• Dolor • Fiebre	• Débil inhibidor no específico de la COX en dosis comunes • Baja actividad antiinflamatoria • Poco efecto sobre las plaquetas • Una sobredosis da como resultado la formación de metabolito hepatotóxico (NAPQI) • Riesgo de toxicidad ↑ con insuficiencia hepática, consumo de etanol ≥3 bebidas/día, o desnutrición

Derivados de ácido acético		
Indometacina	• Dolor agudo • Artritis, afecciones inflamatorias • Ductus arterioso persistente	• Potente antiinflamatorio con eventos adversos frecuentes (20% suspende) • Medicamentos de alto riesgo en pacientes ≥65 años
Sulindaco	• Enfermedades inflamatorias incluyendo osteoartritis, artritis reumatoide, artritis gotosa aguda, espondilitis anquilosante, dolor agudo en el hombro	• Profármaco sulfóxido
Etodolaco	• Dolor, osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil	• Alguna selectividad de la COX-2
Tolmetina	• Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil	• ~33% de los pacientes experimentan efectos secundarios
Ketorolaco	• Dolor agudo de moderado a grave • Fuera de etiqueta: pericarditis, migraña • Dolor ocular, conjuntivitis alérgica estacional	• Potente analgésico, pobre antiinflamatorio • Terapia sistémica total máxima: 5 días • Administración oral, intramuscular, intravenosa, nasal y oftálmica
Diclofenaco	• Dolor • Dismenorrea • Migraña (solución oral) • Osteoartritis, artritis reumatoide • Espondilitis anquilosante	• Alguna selectividad de COX-2 • Corta $t_{1/2}$ requiere dosis relativamente altas para extender el intervalo de dosificación • Tasa de toxicidad CV similar a la de los inhibidores de la COX-2 • Toxicidad hepática (4%); daño hepático grave en ~8 por 100 000 usuarios regulares cada año
Nabumetona	• Osteoartritis, artritis reumatoide	• Alguna selectividad de la COX-2 • Profármaco de ácido 6-metoxi-2-naftilacético
Fenamatos • Ácidos antranílicos; inhibidores de la COX no selectivos con efectos similares a otros NSAID		
Ácido mefenámico	• Dolor • Dismenorrea	• Para pacientes ≥14 años y ≤7 días de tratamiento • ↑ enzimas hepáticas en 5%
Meclofenamato	• Dolor/fiebre, dismenorrea • Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil • Espondilitis anquilosante, artritis gotosa aguda, dolor agudo en el hombro	• Para pacientes ≥14 años • ↑ enzimas hepáticas en 5%
Derivados de ácido propiónico • Inhibidores no selectivos de COX con las acciones y efectos secundarios comunes a otros NSAID		
Ibuprofeno	• Dolor/fiebre, dismenorrea • Osteoartritis, artritis reumatoide • Enfermedades inflamatorias • Ductus arterioso persistente	• NSAIDs de venta libre • Solución inyectable disponible • $t_{1/2}$: 2-4 h (adultos); 23-75 h (bebés prematuros); 0.9-2.3 h (niños) • Interactúa con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico
Naproxeno	• Dolor, dismenorrea • Osteoartritis, artritis reumatoide, espondilitis anquilosante; gota; artritis juvenil, enfermedades inflamatorias • Ductus arterioso persistente	• NSAID de venta libre • Variable $t_{1/2}$ (9-25 h), relacionada con la edad • Advertencia de la FDA: el naproxeno puede no tener un menor riesgo de efectos secundarios CV en comparación con otros NSAID • Interactúa con el efecto antiplaquetario del ácido acetilsalicílico
Fenoprofeno	• Dolor • Osteoartritis, artritis reumatoide	
Ketoprofeno	• Dolor, dismenorrea • Osteoartritis, artritis reumatoide	• 30% desarrolla efectos secundarios (generalmente GI, suele ser leve) • ↑ enzimas hepáticas ~1%
Flurbiprofeno	• Osteoartritis, artritis reumatoide	• ↑ enzimas hepaticas >1%
Oxaprozina	• Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil	• $t_{1/2}$: 41-55 h • De inicio lento, no indicado para la fiebre o el dolor agudo
Derivados de ácido enólico		
Piroxicam	• Osteoartritis, artritis reumatoide	• Inhibidor de la COX no selectivo con la $t_{1/2}$ más prolongada ~50 h • De inicio lento, no indicado para la fiebre o el dolor agudo • Efectos adversos, 20%, 5% de los pacientes suspenden; más reacciones GI y serias en la piel que otros NSAID
Meloxicam	• Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil	• Alguna selectividad de COX-2 • $t_{1/2}$: 15-20 h
NSAID diaril heterocíclicos		
Celecoxib	• Dolor • Dismenorrea • Osteoartritis, artritis reumatoide, artritis juvenil • Espondilitis anquilosante • Uso fuera de etiqueta: gota	• COX-2 selectivo • Sulfonamida • Riesgo de infarto del miocardio observado en aleatorios controlados con placebo en ensayos

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *NSAID* (consúltense también tablas 38-1, 38-2 y 38-3) *(continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Fármacos que alivian la inflamación y el dolor		
NSAID	• *Véase* NSAID, antes	• *Véase* NSAID, antes
Glucocorticoides	• *Véase* capítulo 46	• *Véase* capítulo 46
Colchicina	• Profilaxis y tratamiento de enfermedades de irritación aguda de gota	• Despolimeriza los microtúbulos ⇒ ↓ migración de neutrófilos al área inflamada • Índice terapéutico estrecho; efectos tóxicos relacionados con la actividad antimitótica • $t_{1/2}$: 31 h (21-50 h) • Individualizar la dosis en función de la edad, la función hepática y renal • Contraindicado en pacientes con trastornos GI, renales, hepáticos o cardiacos • Efectos adversos: principalmente GI • Interacciones farmacológicas con inhibidores de P-gp y CYP3A4
Inhibidores de xantina oxidasa (XO) • Inhiben la síntesis de urato		
Alopurinol	• Hiperuricemia en pacientes con gota • Cálculos de oxalato de calcio • Hiperuricemia asociada con tratamiento de cáncer	• Metabolito activo: oxipurinol • $t_{1/2}$: alopurinol 1-2 h, oxipurinol 18-30 h; ajustar la dosis en la insuficiencia renal • Salpullido, diarrea, náuseas frecuentes • Riesgo de ataques de gota durante los primeros meses de la terapia (movilización del urato del tejido) • Suero [urato] usualmente ↓ en 24-48 h, normal 1-3 semanas
Febuxostat	• Hiperuricemia	• Sin purina • Más selectivo para XO que alopurinol • $t_{1/2}$: 5 a 8 h • Anomalías de la función hepática (5-7%)
Uricasa • Oxida el ácido úrico a alantoína (metabolito más soluble e inactivo)		
Pegloticasa	• Gota crónica refractaria a las terapias convencionales	• $t_{1/2}$, en 14 días • ↓ urato en sangre pocas horas después de la administración inicial • El desarrollo de anticuerpos contra el fármaco puede limitar la eficacia, causar reacciones de hipersensibilidad • Efectos adversos: hematomas (11%), urticaria (11%), náuseas (11%), brote de gota durante la terapia temprana (74%), dolor de pecho (6%)
Rasburicasa	• Hiperuricemia asociada con malignidad (pacientes pediátricos y adultos)	• $t_{1/2}$: 16 a 23 h • ↓ niveles de ácido úrico a las pocas horas de la administración inicial • No es adecuado para la gota crónica; se forman anticuerpos que limitan la actividad contra el fármaco
Medicamentos uricosúricos: inhibición de la reabsorción de ácido úrico por transportadores de aniones orgánicos, lo que aumenta la excreción de ácido úrico		
Probenecid	• Hiperuricemia asociada con gota (pero no para ataques agudos) • Prolongación y elevación de niveles de betalactama en plasma	• Interfiere con la manipulación tubular renal de ácidos orgánicos • $t_{1/2}$: 6-12 h (dependiente de la dosis) • Riesgo de ataques de gota durante los primeros meses de la terapia (movilización de urato de tejido) • Ineficaz en pacientes con insuficiencia renal
Lesinurad	• Gota en pacientes que no han logrado los objetivos de los niveles de ácido úrico sérico con inhibidor XO solo	• $t_{1/2}$: 5 h • Sustrato CYP2C9, por lo que se recomienda precaución en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C9 • Debe usarse junto con el inhibidor de XO debido al riesgo de insuficiencia renal

Bibliografía

Antithrombotic Trialists' Collaboration, *et al*. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomized trials. *Lancet* **2009**;*373*:1849–1860.

Arehart E, *et al*. Acceleration of cardiovascular disease by a dysfunctional prostacyclin receptor mutation: potential implications for cyclooxygenase-2 inhibition. *Circ Res* **2008**;*102*:986–993.

Bjornsson ES, *et al*. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. *Gastroenterology* **2013**;*144*:1419–1425, 1425, e1411–e1413; quiz e1419–e1420.

Blieden M, *et al*. A perspective on the epidemiology of acetaminophen exposure and toxicity in the United States. *Expert Rev Clin Pharmacol* **2014**;*7*:341–348.

Bogentoft C, *et al*. Influence of food on the absorption of acetylsalicylic acid from enteric-coated dosage forms. *Eur J Clin Pharmacol* **1978**;*14*:351–355.

Cannon CP, *et al*. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomized comparison. *Lancet* **2006**;*368*:1771–1781.

Capone ML, *et al*. Pharmacodynamic interaction of naproxen with low-dose aspirin in healthy subjects. *J Am Coll Cardiol* **2005**;*45*:1295–1301.

Catella-Lawson F, *et al*. Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* **2001**;*345*:1809–1817.

Catella-Lawson F, *et al*. Effects of specific inhibition of cyclooxygenase-2 on sodium balance, hemodynamics, and vasoactive eicosanoids. *J Pharmacol Exp Ther* **1999**;*289*:735–741.

Chen L, *et al*. Prostanoids and inflammatory pain. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2013, 104–105 58–66.

Cheng Y, *et al*. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. *Science* **2002**;*296*:539–541.

Cheng Y, *et al*. Cyclooxygenases, microsomal prostaglandin E synthase-1, and cardiovascular function. *J Clin Invest* **2006**;*116*:1391–1399.

Coxib and Traditional NSAID Trialists' Collaboration, *et al*. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomized trials. *Lancet* **2013**;*382*:769–779.

Daly AK, *et al*. Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology* **2007**;*132*:272–281.

Day RO, *et al*. Pharmacokinetics of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in synovial fluid. *Clin Pharmacokinet* **1999**;*36*:191–210.

de Abajo FJ, *et al*. Acute and clinically relevant drug-induced liver injury: a population based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* **2004**;*58*: 71–80.

Dong L, *et al*. Human cyclooxygenase-2 is a sequence homodimer that functions as a conformational heterodimer. *J Biol Chem* **2011**;*286*: 19035–19046.

Egan KM, *et al*. COX-2-derived prostacyclin confers atheroprotection on female mice. Science, **2004**,*306*:1954–1957.

Engblom D, *et al*. Microsomal prostaglandin E synthase-1 is the central switch during immune-induced pyresis. *Nat Neurosci* **2003**;*6*(11): 1137–1138.

Farkouh ME, *et al*. Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), cardiovascular outcomes: randomized controlled trial. *Lancet* **2004**;*364*:675–684.

FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* **2001**;*345*:433–442.

Graham GG, *et al*. Tolerability of paracetamol. *Drug Saf* **2005**;*28*: 227–240.

Grosser T, *et al*. Drug resistance and pseudoresistance: an unintended consequence of enteric coating aspirin. *Circulation* **2013**;*127*:377–85.

Grosser T, *et al*. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J Clin Invest* **2006**;*116*:4–15.

Grosser T, *et al*. The Cardiovascular Pharmacology of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Trends Pharmacol Sci* **2017**;*38*:733–748.

Grosser T, *et al*. Emotion recollected in tranquility: lessons learned from the COX-2 saga. *Annu Rev Med* **2010**;*61*:17–33.

King C, *et al*. Characterization of rat and human UDP glucuronosyltransferases responsible for the *in vitro* glucuronidation of diclofenac. *Toxicol Sci* **2001**;*61*:49–53.

Kobayashi T, *et al*. Roles of thromboxane A2 and prostacyclin in the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *J Clin Invest* **2004**;*114*:784–794.

LeFevre ML, Force U. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med* **2014**;*161*:819–826.

Leung YY, *et al*. Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses. *Semin Arthritis Rheum* **2015**;*45*:341–350.

Li X, *et al*. Differential impairment of aspirin-dependent platelet cyclooxygenase acetylation by nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* **2014**;*111*:16830–16835.

McAdam BF, *et al*. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci USA* **1999**;*96*:272–277.

Muller WA. Mechanisms of leukocyte transendothelial migration. *Annu Rev Pathol* **2011**;*6*:323–344.

Nusing RM, *et al*. Pathogenetic role of cyclooxygenase-2 in hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome: therapeutic use of the cyclooxygenase-2 inhibitor nimesulide. *Clin Pharmacol Ther* **2001**;*70*:384–390.

Patoia L, *et al*. A 4-week, double-blind, parallel-group study to compare the gastrointestinal effects of meloxicam 7.5 mg, meloxicam 15 mg, piroxicam 20 mg and placebo by means of faecal blood loss, endoscopy and symptom evaluation in healthy volunteers. *Br J Rheumatol* **1996**;*35*(suppl 1):61–67.

Patrono C. The multifaceted clinical readouts of platelet inhibition by low-dose aspirin. *J Am Coll Cardiol* **2015**;*66*:74–85.

Pedersen AK, FitzGerald GA. Dose-related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* **1984**;*311*: 1206–1211.

Rostom A, *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2005**;*3*:489–498.

Rothwell PM, *et al*. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomized trials. *Lancet* **2010**;*376*(9754):1741–1750.

Sánchez-Alavez M, *et al*. Ceramide mediates the rapid phase of febrile response to IL-1beta. *Proc Natl Acad Sci USA* **2006**;*103*:2904–2908.

Schrör K. Aspirin and Reye syndrome: a review of the evidence. *Paediatr Drugs* **2007**;*9*:195–204.

Smith WL, *et al*. Enzymes of the cyclooxygenase pathways of prostanoid biosynthesis. *Chem Rev* **2011**;*111*:5821–5865.

Song WL, *et al*. Niacin and biosynthesis of PGD(2)by platelet COX-1 in mice and humans. *J Clin Invest* **2012**;*122*:1459–1468.

Sostres C, *et al*. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Res Ther* **2013**;*15*(suppl 3):S3.

Tang D, *et al*. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunol Rev* **2012**;*249*:158–175.

Theoharides T, *et al*. Mast cells, mastocytosis, and related disorders. *N Engl J Med* **2015**;*373*:163–172.

U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA strengthens warning that non-aspirin nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) can cause heart attacks or strokes. [Internet] **2015** [citado 1 jun 2016]. Disponible en: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm451800.htm

Warner T, *et al*. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full *in vitro* analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* **1999**;*96*:7563–7568.

Xian Y, *et al*. Association of discharge aspirin dose with outcomes after acute myocardial infarction: insights from the Treatment With ADP Receptor Inhibitors: Longitudinal Assessment of Treatment Patterns and Events After Acute Coronary Syndrome (TRANSLATE-ACS) study. *Circulation* **2015**;*132*:174–181.

Yu Y, *et al*. Vascular COX-2 modulates blood pressure and thrombosis in mice. *Sci Transl Med* **2012**;*4*:132–154.

Zou H, *et al*. Human cyclooxygenase-1 activity and its responses to COX inhibitors are allosterically regulated by nonsubstrate fatty acids. *J Lipid Res* **2012**;*53*:1336–1347.

Capítulo 39

Histamina, bradicinina y sus antagonistas

Randal A. Skidgel

HISTAMINA
- Distribución y biosíntesis
- Liberación y funciones de la histamina endógena
- Efectos fisiológicos y farmacológicos

ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE HISTAMINA
- Antagonistas del receptor H_1
- Antagonistas del receptor H_2
- Antagonistas del receptor H_3
- Antagonistas del receptor H_4

BRADICININA, CALIDINA Y SUS ANTAGONISTAS
- Sistema endógeno calicreína-cininógeno-cinina
- Inhibidores de la calicreína
- La bradicinina y los efectos de los inhibidores de la ACE
- Antagonistas del receptor de cinina

La histamina endógena desempeña una función en la respuesta alérgica inmediata y es un regulador importante de la secreción de ácido gástrico. Recientemente, ha surgido un rol para la histamina como modulador de la liberación de neurotransmisores en el sistema nervioso central y periférico. La clonación de cuatro receptores de la histamina y el desarrollo de antagonistas de receptor específico de subtipo han incrementado nuestra comprensión de las funciones fisiológicas y fisiopatológicas de la histamina. Los antagonistas competitivos de los receptores H_1 se usan de forma terapéutica en el tratamiento de las alergias, la urticaria, las reacciones anafilácticas, náuseas, cinetosis e insomnio. Los antagonistas del receptor H_2 son eficaces para reducir la secreción de ácido gástrico.

Los péptidos bradicinina y calidina, liberados después de la activación del sistema calicreína-cinina, tienen efectos cardiovasculares similares a los de la histamina y desempeñan funciones importantes en la inflamación y la nocicepción. El icatibant, un antagonista competitivo del receptor de la bradicinina B_2, y la ecalantida, un inhibidor específico de la calicreína plasmática, están aprobados para el tratamiento de los episodios agudos de edema en pacientes con angioedema hereditario.

Histamina

La histamina es una molécula hidrofílica que consiste en un anillo imidazólico y un grupo amino conectado por un grupo etileno; la histamina se biosintetiza de la histidina por descarboxilación (figura 39-1). La histamina actúa a través de cuatro clases de receptores, designados desde H_1 hasta H_4. Los cuatro receptores de histamina, todos los receptores acoplados a proteína G (GPCR, *G protein-coupled receptor*), pueden activarse de manera diferente por análogos de la histamina (figura 39-2) e inhibirse por antagonistas específicos (tabla 39-1).

Distribución y biosíntesis

Distribución

Casi todos los tejidos de los mamíferos contienen histamina en cantidades que fluctúan desde menos de 1 hasta 100 µg/g. Las concentraciones en plasma y otros fluidos corporales son, generalmente, muy bajas, pero significativas en el CSF humano. La concentración de histamina es alta, en particular, en los tejidos que contienen gran cantidad de células cebadas, como la piel, la mucosa bronquial e intestinal.

HISTORIA

La histamina se preparó por primera vez sintéticamente en 1907 y se aisló de los extractos de cornezuelo en 1910 (Emanuel, 1999). Fue identificada como un constituyente natural de los tejidos de los mamíferos en 1927 por Best y sus colegas, y nombrada *histamina* debido a la palabra griega para designar tejido: *histos*. Dale y Laidlaw hicieron la crucial observación de que la inyección de histamina en los mamíferos causaba una reacción similar al choque y propusieron su función para mediar los síntomas de la anafilaxia (Emanuel, 1999).

Síntesis, almacenamiento y metabolismo

La histamina se forma por la descarboxilación de la histidina por la enzima *L-histidina descarboxilasa* (figura 39-1). Las células cebadas y los basófilos sintetizan la histamina y la almacenan en los gránulos secretores. En el gránulo secretor con pH de aproximadamente 5.5, la histamina se carga positivamente y establece complejos iónicos con grupos ácidos de carga negativa en otros constituyentes de los gránulos, principalmente proteasas y heparina o proteoglucanos como sulfato de condroitina. La tasa de renovación de la histamina en los gránulos secretores es lenta (de días a semanas). Los sitios de formación de la histamina que no son células cebadas incluyen la epidermis, las células de tipo enterocromafines de la mucosa gástrica, las neuronas dentro del CNS y células en los tejidos que se regeneran o que crecen rápidamente. La renovación es rápida en estos sitios fuera de las células cebadas debido a que la histamina se libera continuamente, en lugar de almacenarse. Los sitios de producción de histamina no relacionados con las células cebadas contribuyen significativamente a la excreción diaria de los metabolitos de la histamina en la orina. Debido a que la L-histidina descarboxilasa es una enzima inducible, la capacidad de formación de la histamina en dichos sitios está sujeta a la regulación. La histamina que se libera o ingiere se metaboliza rápidamente por la metilación del anillo catalizado por la *histamina-N-metiltransferasa* o por la desaminación oxidativa catalizada por la *diaminooxidasa* (figura 39-1), y los metabolitos son eliminados en la orina.

Liberación y funciones de la histamina endógena

La histamina se libera de los gránulos de depósito como resultado de la interacción del antígeno con los anticuerpos IgE en la superficie de la célula cebada. La histamina desempeña una función central en la hipersensibilidad inmediata y en las respuestas alérgicas. Las acciones de la histamina en el músculo liso bronquial y en los vasos sanguíneos explican muchos de los síntomas de la respuesta alérgica. La histamina es un quimioatrayente leucocitario, que desempeña una actividad principal en la regulación de la secreción del ácido gástrico y modula la liberación de neurotransmisores. Además, algunos fármacos actúan directamente sobre las células cebadas para liberar histamina, lo que provoca efectos adversos.

Función en las respuestas alérgicas

Las principales células blanco en las reacciones de hipersensibilidad inmediata son las células cebadas y los basófilos (Schwartz, 1994). Como parte de la respuesta alérgica a un antígeno, se generan anticuerpos IgE que se unen a las superficies de las células cebadas y los basófilos mediante receptores específicos para F_c de gran afinidad. Este receptor, el FcεRI, consiste en cadenas α y β y dos cadenas γ (véase capítulo 34). El antígeno establece un puente entre las moléculas IgE y, a través de FcεRI,

Abreviaturas

ACE: (*angiotensin I converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina I
ACh: (*actetylcholine*) Acetilcolina
ADHD: (*attention-deficit/hyperactivity disorder*) Trastorno de déficit de atención con hiperactividad
Ang: (*angiotensin*) Angiotensina
AT: (*angiotensin receptor*) Receptor de angiotensina
AV: (*atrioventricular*) Auriculoventricular
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CPM/N: (*carboxypeptidase M/N*) Carboxipeptidasa M/N
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
EDHF: (*endothelial-derived hyperpolarizing factor*) Factor hiperpolarizante derivado del endotelio
EET: (*epoxyeicosatrienoic acid*) Ácido epoxieicosatrienoico
eNOS: (*endothelial nitric oxide synthase*) Óxido nítrico sintasa endotelial
GABA: (*gamma-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
HMW: (*high molecular weight*) Alto peso molecular
5HT: (*serotonin*) Serotonina
IgE: (*immunoglobulin E*) Inmunoglobulina E
IL-1: (*interleukin 1*) Interleucina 1
iNOS: (*inducible nitric oxide synthase*) Óxido nítrico sintasa inducible
IP_3: (*inositol triphosphate*) Trifosfato de inositol
JNK1/2: (*c-Jun N-terminal kinase 1/2*) Cinasa 1/2 c-Jun *N*-terminal
LMW: (*low molecular weight*) Bajo peso molecular
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
PAF: (*platelet-activating factor*) Factor activador de plaquetas
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
TNF-α: (*tumor necrosis factor alpha*) Factor de necrosis tumoral alfa

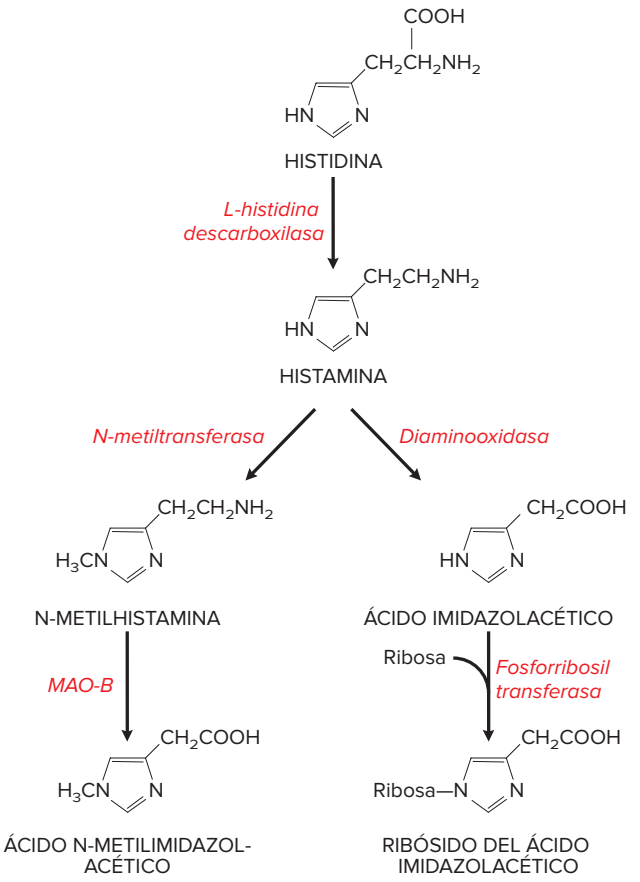


Figura 39-1 ***Vías de la síntesis y metabolismo de la histamina en los humanos.*** La histamina se sintetiza por descarboxilación de la histidina. La histamina se metaboliza por dos vías, predominantemente por metilación del anillo seguido de la desaminación oxidativa (*lado izquierdo de la figura*) y en forma secundaria por desaminación oxidativa y luego por conjugación con ribosa.

activa las vías de señalización en las células cebadas o los basófilos, con la participación de la tirosina cinasa y la subsecuente fosforilación de múltiples sustratos proteicos, dentro de los 5-15 segundos de establecer contacto con el antígeno. Estos acontecimientos desencadenan la exocitosis de los contenidos de los gránulos secretores que, además de la histamina, incluyen serotonina, proteasas, enzimas lisosomales, citocinas y proteoglucanos (Schwartz, 1994).

Liberación de otros autacoides

La estimulación de los receptores de IgE también activa a la PLA_2, lo que conduce a la producción de muy diversos mediadores que incluyen PAF y metabolitos del ácido araquidónico, como los leucotrienos C_4 y D_4, los cuales contraen el músculo liso bronquial (capítulos 37 y 40). Las cininas también se generan durante algunas reacciones alérgicas. De esa manera, las células cebadas secretan una variedad de mediadores de inflamación, además de la histamina, y cada uno contribuye a los síntomas de la respuesta alérgica (véase la discusión que sigue).

Liberación de histamina por parte de fármacos, péptidos, venenos y otros agentes

El daño mecánico y muchos compuestos, incluso un gran número de agentes terapéuticos, estimulan la liberación de la histamina en forma directa de las células cebadas y sin sensibilización previa. Existe mayor probabilidad de que las respuestas de esta índole ocurran después de inyecciones intravenosas de ciertas categorías de sustancias, sobre todo bases orgánicas. La tubocurarina, la succinilcolina, la morfina, algunos antibióticos, los medios de contraste radiográficos y algunos expansores plasmáticos hechos a base de carbohidratos también pueden producir esta respuesta. El fenómeno despierta preocupación clínica y puede explicar reacciones anafilactoides inesperadas. Los polipéptidos básicos a menudo son eficaces liberadores de histamina y, dentro de límites precisos, su potencia generalmente aumenta con el número de grupos básicos. Por ejemplo, la bradicinina es un débil liberador de histamina, mientras que la calidina (Lis-bradicinina) y la sustancia P, aminoácidos con una mayor carga positiva, son más activas (Johnson y Erdos, 1973). Algunos venenos, como los de la avispa, contienen péptidos potentes liberadores de histamina. Los polipéptidos básicos liberados en los tejidos dañados constituyen estímulos fisiopatológicos para la secreción desde las células cebadas y los basófilos.

En cuestión de segundos de haber inyectado por vía intravenosa un liberador de histamina, las personas experimentan una sensación de ardor y prurito. Este efecto, más intenso en las palmas de las manos y en la cara, cuero cabelludo y orejas, es rápidamente seguido de una sensación de calor intenso. La piel se enrojece y el color rápidamente se propaga al tronco. La presión arterial disminuye, la frecuencia cardiaca se incrementa, y el sujeto, por lo general, se queja de cefalea. Después de unos minutos, la presión arterial se recupera y usualmente en la piel aparece urticaria. Con frecuencia aparecen cólicos, náusea, hipersecreción de ácido y broncoespasmo moderado. Los efectos se hacen menos intensos con la administración sucesiva del secretagogo a medida que se agota la histamina almacenada en las células cebadas. Los liberadores de la histamina no disminuyen la histamina que no proviene de tales células. El mecanismo por el cual los secretagogos básicos liberan histamina probablemente implica su interacción directa con las proteínas G o la activación de un GPCR específico en la superficie de la célula cebada llamado MRGRX2 (Seifert, 2015).

Incremento de la proliferación de las células cebadas y los basófilos; tumores carcinoides gástricos

En la urticaria pigmentada (mastocitosis cutánea), las células cebadas se concentran en la capa superior de la piel y originan lesiones cutáneas pigmentadas que producen prurito cuando se frotan. En la mastocitosis sistémica, la proliferación excesiva de las células cebadas también se encuentra en otros órganos. Los pacientes con los síndromes mencionados sufren una constelación de signos y síntomas atribuibles a la liberación excesiva de histamina, que incluyen urticaria, dermografismo, prurito, cefalea, debilidad, hipotensión, rubor en la cara y una variedad de efectos gastrointestinales (GI), como diarrea o úlcera péptica. Variados estímulos, entre ellos los ejercicios, las picaduras de insectos, la exposición al calor y a los alérgenos (incluye medicamentos a los cuales el paciente es alérgico), pueden activar a las células cebadas y provocar la liberación de histamina,

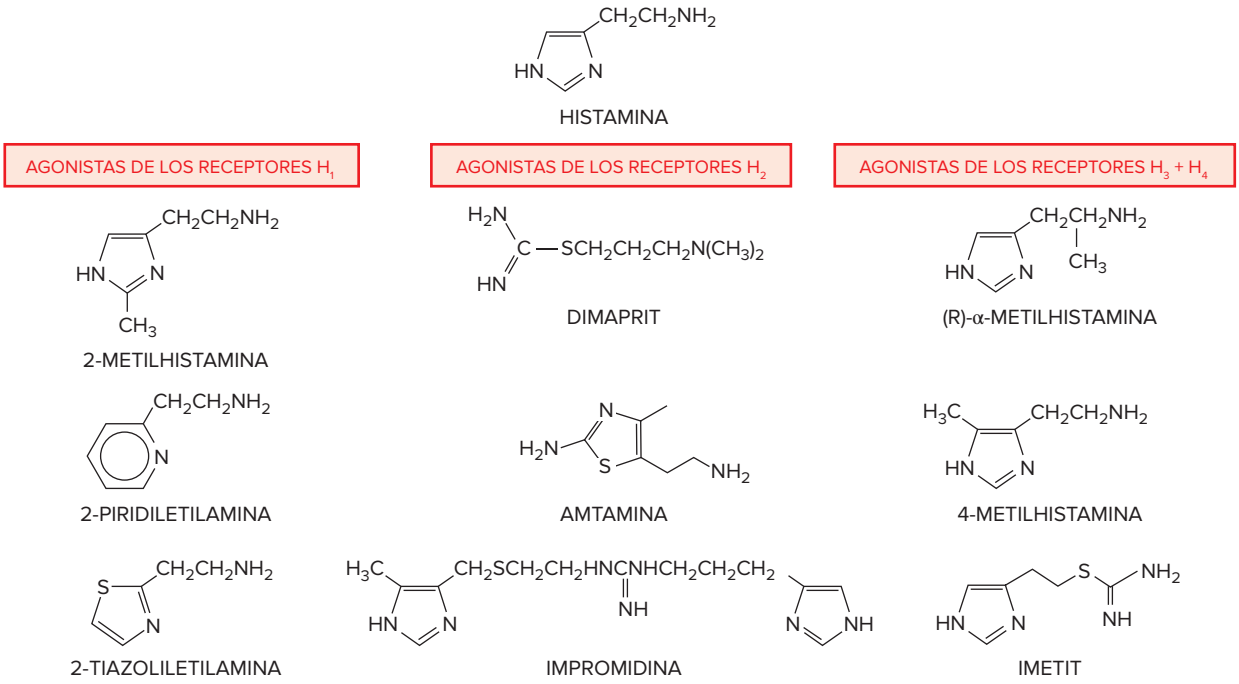


Figura 39-2 *Estructura de la histamina y de algunos agonistas H_1, H_2, H_3 y H_4.* El dimaprit y la 4-metilhistamina, originalmente identificados como agonistas específicos de H_2, tienen una afinidad mucho más alta por el receptor H_4; la 4-metilhistamina es el agonista H_4 más específico disponible, con una afinidad aproximadamente 10 veces más alta que la del dimaprit, un agonista parcial de H_4. La impromidina no sólo se cuenta entre los agonistas H_2 más potentes, sino que también es un antagonista de los receptores H_1 y H_3 y un agonista parcial de los receptores H_4. La (R)-α-metilhistamina y el imetit son agonistas de gran afinidad de los receptores H_3 y agonistas completos de menor afinidad de los receptores H_4.

como lo pueden hacer las bases orgánicas (muchos fármacos) que liberan la histamina directamente. En la leucemia mielógena, la elevación de los basófilos en la sangre puede provocar un alto contenido de histamina suficiente para causar rubor, prurito e hipotensión. El manejo de estos pacientes puede ser complicado por la gran liberación de histamina después de la citólisis, que causa choque. Los tumores carcinoides gástricos secretan histamina, que es la responsable de los episodios de vasodilatación como parte del rubor "geográfico" desigual.

Secreción de ácido gástrico

La histamina que actúa en los receptores H_2 es un secretagogo gástrico potente y causa una secreción abundante de ácido de las células parietales (véase figura 49-1); también aumenta la producción de pepsina y de factor intrínseco. La secreción de ácido gástrico por parte de células parietales también es causada por la estimulación del nervio vago y por la hormona entérica gastrina. Sin embargo, la histamina es el mediador fisiológico dominante de la secreción ácida; el bloqueo de receptores H_2 no sólo antagoniza la secreción ácida en respuesta a la histamina, sino que también inhibe las respuestas a la gastrina y al estímulo vagal (véase capítulo 49).

CNS

Las neuronas que contienen histamina afectan las funciones cerebrales homeostáticas y superiores, que incluyen la regulación del ciclo del sueño-vigilia, los ritmos circadianos y de alimentación, la inmunidad, el aprendizaje, la memoria, el consumo de líquidos y la temperatura corporal. Sin embargo, ninguna enfermedad humana ha sido directamente relacionada aún con la disfunción del sistema de la histamina cerebral. La histamina, la histidina descarboxilasa, las enzimas que metabolizan la histamina y los receptores H_1, H_2, y H_3 están distribuidos ampliamente, pero no de forma uniforme, en el CNS. Los receptores de H_1 están relacionados tanto con las células neuronales como con las no neuronales y están concentrados en regiones que controlan la función neuroendocrina, el comportamiento y el estado nutricional. La distribución de los receptores H_2 es más consecuente con las proyecciones histaminérgicas en comparación con los receptores H_1, lo que sugiere que ellos median muchas de las acciones postsinápticas de la histamina. Los receptores H_3 están concentrados en áreas conocidas para recibir las proyecciones histaminérgicas, dato congruente con su función como autorreceptores presinápticos. La histamina inhibe el apetito y aumenta el insomnio por la vía de los receptores H_1.

TABLA 39-1 Características de los receptores de la histamina

	H_1	H_2	H_3[a]	H_4
Tamaño (aminoácidos)	487	359	329-445	390
Acoplamiento a la proteína G (segundos mensajeros)	$G_{q/11}$ (↑ Ca^{2+}; ↑ NO y ↑ cGMP, guanosín monofosfato)	G_s (↑ cAMP, adenosín monofosfato cíclico)	$G_{i/o}$ (↓ cAMP; ↑ MAP cinasa, proteína cinasa activadas por mitógenos)	$G_{i/o}$ (↓ cAMP; ↑ Ca^{2+})
Distribución	Músculo liso, células endoteliales, CNS	Células parietales gástricas, músculo cardiaco, células cebadas, CNS	CNS: pre y postsináptica	Células de origen hematopoyético
Agonista representativo	2-CH_3-histamina	Amtamina	(*R*)-α-CH_3-histamina	4-CH_3-histamina
Antagonista representativo	Clorfeniramina	Ranitidina	Tripolisant	JNJ7777120

[a] Al menos 20 isoformas H_3 empalmadas alternativamente han sido detectadas a nivel de mRNA. Ocho de estas isoformas, cuyo tamaño varía desde 329-445 residuos, resultaron ser funcionalmente competentes en estudios de unión o señalización (véase Esbenshade *et al.*, 2008).

Efectos fisiológicos y farmacológicos

Acoplamiento receptor-efector y mecanismos de acción

Los receptores de la histamina son GPCR que se acoplan a los sistemas del segundo mensajero y producen efectos (Simons, 2004), como se indica en la tabla 39-1. Los receptores H_1 se acoplan a $G_q/_{11}$ y activan la vía PLC-IP_3-Ca^{2+} y sus muchas secuelas posibles, incluida la activación de PKC, enzimas dependientes de Ca^{2+}-calmodulina (eNOS y varias proteínas cinasas) y PLA_2. Los receptores H_2 se unen a G_s para activar la vía de la adenililciclasa-AMP cíclico-PKA (proteína cinasa A); los receptores H_3 y H_4 se unen a $G_i/_o$ para inhibir a la adenililciclasa y disminuir el AMP cíclico celular. La activación de los receptores H_3 también puede activar la MAP cinasa e inhibir el intercambiador Na^+/H^+; la activación de los receptores H_4 puede movilizar el Ca^{2+} almacenado (Simons y Simons, 2011). Los receptores H_3 y H_4 tienen una afinidad 1 000 veces mayor para la histamina (intervalo nanomolar bajo) que los receptores H_1 y H_2 (intervalo micromolar bajo). La activación de los receptores H_1 en el endotelio vascular estimula eNOS para producir NO, que se difunde a las células del músculo liso cercanas para aumentar el GMP cíclico y causar relajación. La estimulación de los receptores H_1 en el músculo liso movilizará el Ca^{2+} y causará contracción, mientras que la activación de los receptores H_2 en la misma célula del músculo liso a través de Gs inducirá una mayor acumulación de AMP cíclico, activación de PKA y, por consiguiente, relajación.

La definición farmacológica de los receptores H_1, H_2 y H_3 fue posible por el uso de agonistas y antagonistas relativamente específicos. Debido a que el receptor H_4 expone 35-40% de homología con isoformas del receptor H_3, ambos fueron, inicialmente, más difíciles de distinguir farmacológicamente, pero esto ha sido resuelto por el desarrollo de varios antagonistas selectivos de H_3 y H_4 (Sander *et al*., 2008; Thurmond, 2015). La 4-metilhistamina y el dimaprit, antes identificados como agonistas específicos de H_2, son en realidad agonistas de H_4 más potentes.

Receptores H_1 y H_2

Los receptores H_1 y H_2 están distribuidos extensamente en la periferia y en el CNS, y su activación por la histamina puede ejercer efectos locales o diseminados (Simons y Simons, 2011). Por ejemplo, la histamina provoca prurito y estimula la secreción de la mucosa nasal. Contrae muchos músculos lisos, como los de bronquios e intestino, pero relaja en grado sumo otros, incluidos los de vasos sanguíneos pequeños. La histamina también es un potente estímulo para la secreción de ácido gástrico. Otros efectos menos notables incluyen la formación de edema y la estimulación de terminaciones nerviosas sensoriales. La broncoconstricción y la contracción del intestino son mediadas por los receptores H_1. En el CNS, la activación de los H_1 inhibe el apetito y aumenta el insomnio. La secreción gástrica resulta de la activación de receptores H_2. Algunas respuestas, como la dilatación vascular, son mediadas por la estimulación de los receptores H_1 y H_2.

Receptores H_3 y H_4

Los receptores H_3 se expresan principalmente en el CNS, sobre todo en los ganglios basales, el hipocampo y la corteza (Haas *et al*., 2008). Los receptores presinápticos H_3 funcionan como autorreceptores en las neuronas histaminérgicas e inhiben la liberación de histamina y modulan la liberación de otros neurotransmisores. Los receptores H_3 también se encuentran postsinápticos, sobre todo en ganglios basales, pero su función todavía está siendo aclarada (Ellenbroek y Ghiabi, 2014). Los agonistas H_3 promueven el sueño, y los antagonistas H_3 promueven el insomnio.

Los receptores H_4 principalmente se encuentran en los eosinófilos, células dendríticas, células cebadas, monocitos, basófilos y células T, pero también se han detectado en el tracto GI, fibroblastos dérmicos, CNS y en las neuronas aferentes sensitivas primarias (Thurmond, 2015). La activación de los receptores H_4 se ha asociado con la inducción de cambios en la forma celular, quimiotaxis, secreción de citocinas y la regulación positiva de las moléculas de adhesión, todo lo cual sugiere que los antagonistas de H_4 pueden ser inhibidores útiles de respuestas alérgicas e inflamatorias (Thurmond, 2015).

Aunque se han desarrollado antagonistas específicos de los receptores H_3 y H_4, ninguno de estos agentes ha sido aprobado por la Agencia de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) para uso clínico. Basado en las funciones de los receptores H_3 en el CNS, los antagonistas de H_3 tienen potencial en el tratamiento de los trastornos del sueño, ADHD, epilepsia, daño cognitivo, esquizofrenia, obesidad, dolor neuropático y enfermedad de Alzheimer. A causa de la localización y función únicas de los receptores H_4, los antagonistas de H_4 son candidatos prometedores para tratar condiciones inflamatorias tales como rinitis alérgica, asma, artritis reumatoide y, posiblemente, el prurito y el dolor neuropático.

Regulación de la liberación por retroalimentación

La estimulación del receptor H_2 aumenta la cantidad de AMP cíclico y conduce a la inhibición por retroalimentación de la liberación de histamina desde las células cebadas y los basófilos, en tanto que la activación de los receptores H_3 y H_4 tiene un efecto opuesto al disminuir el nivel de AMP cíclico celular. La activación de los receptores presinápticos H_3 inhibe la liberación de histamina desde las neuronas histaminérgicas. Debido a que los receptores H_3 tienen una actividad constitutiva alta, la liberación de histamina se inhibe tónicamente. Los agonistas inversos de H_3 reducen la activación del receptor e incrementan la liberación de histamina desde neuronas histaminérgicas.

Sistema cardiovascular

La histamina dilata los vasos de resistencia, aumenta la permeabilidad capilar y disminuye la presión arterial sistémica. En algunos lechos vasculares, la histamina contrae las venas, lo que contribuye a la extravasación de líquido y a la formación de edema corriente arriba en las vénulas capilares y poscapilares.

Vasodilatación. La vasodilatación es el efecto vascular más importante de la histamina en los seres humanos y puede resultar de la activación de los receptores H_1 o H_2. Los receptores H_1 tienen una mayor afinidad por la histamina y causan la activación de eNOS dependiente de Ca^{2+} en las células endoteliales; el NO se difunde hacia el músculo liso vascular, con lo que aumenta el GMP cíclico (véase tabla 39-1) y causa una vasodilatación rápida y efímera. Por el contrario, la activación de los receptores H_2 en el músculo liso vascular estimula la vía de AMP cíclico-PKA, causando una dilatación con un desarrollo más lento y sostenido. Como resultado, los antagonistas de H_1 se oponen con eficacia a las pequeñas respuestas dilatadoras de concentraciones bajas de histamina, pero sólo aminoran la fase inicial de las respuestas de mayor magnitud a mayores concentraciones de la amina.

Aumento de la permeabilidad capilar. El efecto de la histamina en los pequeños vasos origina salida de proteína plasmática y líquido hacia los espacios extracelulares y un aumento del flujo de linfa, causando edema. La activación del receptor H_1 en las células endoteliales es el mediador principal de esta respuesta y conduce a la activación de RhoA y ROCK mediado por Gq, lo que estimula la maquinaria contráctil de las células e interrumpe las uniones interendoteliales (Mikelis *et al*., 2015). Los espacios entre las células endoteliales también pueden permitir el paso de células circulantes reclutadas a los tejidos durante la respuesta de las células cebadas. El reclutamiento de leucocitos circulantes se intensifica por la expresión de moléculas de adherencia mediada por el receptor H_1 (p. ej., P-selectina) en las células endoteliales.

Respuesta triple de Lewis. Si la histamina se inyecta de forma intradérmica, produce un fenómeno característico conocido como *respuesta triple,* que consiste en lo siguiente:

- Un "enrojecimiento" localizado alrededor del sitio de la inyección, que aparece en término de segundos y alcanza su máximo en un plazo de 1 min aproximadamente.
- Un "eritema" o rubor que se extiende aproximadamente 1 cm más allá de la zona roja original y que se desarrolla con mayor lentitud.
- Una "roncha" o edema que es perceptible en 1-2 minutos en el sitio de la inyección.

La mancha roja inicial (pocos milímetros) es consecuencia del efecto vasodilatador directo de la histamina (producción de NO mediada por el receptor H_1). El eritema se debe a la estimulación inducida por la histamina de reflejos axónicos que causan vasodilatación de manera indirecta, y la roncha refleja la capacidad de la histamina para aumentar la permeabilidad capilar (formación de edema).

Corazón. La histamina afecta directamente tanto la contractilidad cardiaca como los eventos eléctricos. Incrementa la fuerza de contracción del músculo auricular y ventricular al inducir la entrada de Ca^{2+} y acelera la frecuencia cardiaca al apresurar la despolarización diastólica en el nodo SA. También lentifica en forma directa la conducción AV para aumentar el automatismo y, en dosis altas, puede provocar arritmias. La conducción AV lentificada implica a los receptores H_1 principalmente, mientras que los otros efectos son, en gran parte, atribuibles a los receptores H_2 y a la acumulación de AMP cíclico. Los efectos cardiacos directos de la histamina administrada por vía intravenosa son superados por los reflejos barorreceptores, a causa de la disminución de la presión arterial.

Músculo liso extravascular

La histamina contrae de manera directa o, en contadas ocasiones, relaja diversos músculos lisos extravasculares. La contracción se debe a la activación de los receptores H_1 en el músculo liso para aumentar el Ca^{2+} in-

tracelular y la relajación se debe principalmente a la activación de los receptores H_2. Aunque la influencia espasmógena de los receptores H_1 es dominante en el músculo bronquial humano, los receptores H_2 con función dilatadora también están presentes. Por tanto, el broncoespasmo inducido por la histamina *in vitro* es potenciado ligeramente por el bloqueo de H_2. Los pacientes con asma bronquial y otras enfermedades pulmonares son mucho más sensibles a los efectos broncoconstrictores de la histamina.

Terminaciones nerviosas periféricas

La histamina estimula varias terminaciones nerviosas, causando efectos sensoriales. En la epidermis, causa prurito; en la dermis, provoca dolor, a veces acompañado de prurito. Las acciones estimulantes en las terminaciones nerviosas, incluso las aferentes y eferentes autonómicas, contribuyen al componente de "eritema" de la respuesta triple y a los efectos indirectos de la histamina en los bronquios y otros órganos.

Choque por histamina

La histamina administrada en grandes dosis o liberada durante la anafilaxia sistémica causa una caída profunda y progresiva en la presión arterial. Cuando los pequeños vasos sanguíneos se dilatan, atrapan grandes cantidades de sangre, aumentan su permeabilidad y el plasma escapa de la circulación. Estos efectos, que se parecen al choque quirúrgico o traumático, disminuyen el volumen efectivo de sangre, reducen el retorno venoso y disminuyen enormemente el gasto cardiaco.

Toxicidad de histamina por ingestión

La histamina es la toxina responsable en la intoxicación alimentaria por escombroidosis debida a pescado mal conservado, como el atún. Los síntomas incluyen náusea severa, vómitos, cefalea, rubor y sudoración. La toxicidad por la histamina también puede seguir al consumo de vino rojo en personas con una capacidad disminuida de degradar la histamina. Los síntomas de envenenamiento por histamina pueden ser suprimidos por los antagonistas de H_1.

Antagonistas de los receptores de histamina

Antagonistas del receptor H_1

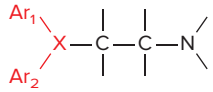
HISTORIA

Bovet y Staub demostraron por primera vez, en 1937, la actividad antihistamínica en una serie de aminas con una fracción de éter fenólico. La sustancia 2-isopropil-5-metilfenoxi-etildietil-amina protegió a los cobayos contra algunas dosis letales de histamina, pero era demasiado tóxica para el uso clínico. Hacia 1944, Bovet y sus colegas habían descrito el *maleato de pirilamina*, un antagonista eficaz de la histamina en esta categoría. Poco después se descubrieron la *difenhidramina* y la *tripelenamina* altamente eficaces. En la década de 1980, se desarrollaron los antagonistas no sedantes del receptor de la histamina H_1 para el tratamiento de las enfermedades alérgicas. A pesar del éxito en el bloqueo de respuestas alérgicas a la histamina, los antihistamínicos H_1 dejaron de inhibir otras respuestas, en particular la secreción de ácido gástrico. El descubrimiento de los receptores H_2 y sus antagonistas por Black y sus colegas proporcionó una nueva clase de agentes que antagonizaron la secreción ácida inducida por la histamina (Black *et al*., 1972); la farmacología de estos fármacos (p. ej., la *cimetidina*, la *famotidina*) se describe en el capítulo 49.

Propiedades farmacológicas

Todos los "antagonistas" del receptor H_1 disponibles son, realmente, agonistas inversos (véase capítulo 3) que reducen la actividad constitutiva del receptor y compiten con la unión de la histamina al receptor (Simons, 2004). Las acciones farmacológicas y las aplicaciones terapéuticas de estos antagonistas pueden ser, en gran parte, pronosticados a partir del conocimiento de la posición y del modo de señalización de los receptores de la histamina.

Química. Al igual que la histamina, muchos antagonistas de H_1 contienen una fracción etilamínica sustituida (la parte negra en la figura que sigue). A diferencia de la histamina, que tiene un grupo amino primario y un único anillo aromático, la mayoría de los antagonistas de H_1 tienen un grupo amino terciario unido por medio de una cadena de dos a tres átomos a dos sustitutos aromáticos (en rojo), y se conforma según la fórmula general:



En donde Ar es arilo y X es un átomo de nitrógeno o de carbono o un éter —C-O— unido a la cadena lateral β-aminoetilo. Algunas veces, los dos anillos aromáticos se unen por un puente, como en los derivados tricíclicos, o la etilamina puede ser parte de la estructura del anillo. La figura 39-3 muestra las estructuras variadas de los antagonistas de H_1 representativos construidas alrededor de este marco, que constituyen las varias generaciones de compuestos.

Efectos en los sistemas fisiológicos

Músculo liso. Los antagonistas de H_1 inhiben gran parte de los efectos de la histamina en los músculos lisos, sobre todo la constricción del músculo liso respiratorio. Los antagonistas de H_1 inhiben los efectos vasodilatadores más rápidos mediados por la activación de los receptores H_1 en las células endoteliales (síntesis/liberación de NO y otros mediadores) con dosis bajas de histamina. Ellos también inhiben la constricción venosa que se observa en algunos lechos vasculares.

Permeabilidad capilar. Los antagonistas de H_1 bloquean fuertemente el aumento de la permeabilidad capilar y la formación del edema y las ronchas causada por la histamina.

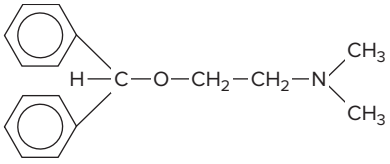
Eritema y prurito. Los antagonistas de H_1 suprimen la acción de la histamina en las terminaciones nerviosas, incluso el componente eritematoso de la respuesta triple y el prurito causado por la inyección intradérmica.

Glándulas exocrinas. Los antagonistas de H_1 no suprimen la secreción gástrica. Sin embargo, las propiedades antimuscarínicas de muchos antagonistas de H_1 pueden contribuir a la disminución de la secreción en las glándulas con inervación colinérgica y reducir la secreción continua, por ejemplo, en el árbol respiratorio.

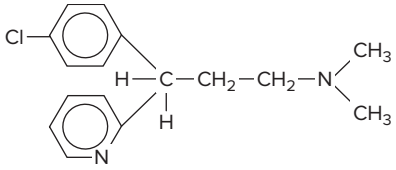
Reacciones de hipersensibilidad inmediata: anafilaxia y alergia. Durante las reacciones de hipersensibilidad, la histamina es uno de los muchos autacoides potentes liberados, y su contribución relativa a los síntomas resultantes varía ampliamente según las especies y el tejido. En concordancia, la protección que proporcionan los antagonistas de H_1 varía. En los humanos, la formación de edema y el prurito se suprimen con eficacia. Otros efectos, como la hipotensión, son menos antagonizados. Los antagonistas de H_1 son ineficaces en el bloqueo de la broncoconstricción debido al asma.

Estabilizadores de la célula cebada y propiedades antiinflamatorias. Muchos antagonistas de H_1 de segunda generación (p. ej., cetirizina, desloratadina, fexofenadina, olopatadina, ketotifeno, alcaftadina y otros) exhiben efectos estabilizadores de la célula cebada, lo que causa la liberación reducida de los mediadores de la célula cebada durante la respuesta alérgica (Levi-Schaffer y Eliashar, 2009). Estos agentes también tienen propiedades antiinflamatorias, que incluyen la secreción reducida de citocinas, disminución de la expresión de moléculas de adhesión y la inhibición de la infiltración de los eosinófilos. Estos efectos pueden ser tanto dependientes como independientes del receptor H_1, pero los mecanismos precisos todavía no están claros y se desconoce la función que estos fármacos desempeñan en dosis terapéuticas. Existe alguna evidencia de que los antagonistas de H_1 con estas propiedades adicionales pueden ser más efectivos en el tratamiento tópico de la conjuntivitis alérgica (Abelson *et al*., 2015).

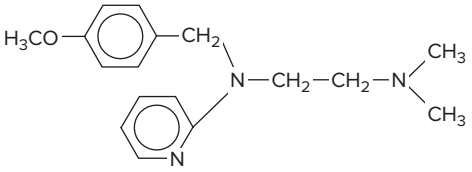
CNS. Los antagonistas de H_1 de primera generación pueden estimular tanto como deprimir el CNS (Simons y Simons, 2011). La estimulación de vez en cuando se encuentra en pacientes a los que se les administran dosis convencionales; los pacientes se tornan agitados, nerviosos y no pueden conciliar el sueño. La excitación central también es un rasgo llamativo de sobredosis que comúnmente causa convulsiones, en particular en los niños. Por otra parte, la depresión central acompaña a las dosis terapéuticas de los antagonistas de H_1 más antiguos. La disminución del estado de alerta, el tiempo de reacción lento y la somnolencia son manifestaciones comunes. Los pacientes varían en su susceptibilidad y respuesta a medicamentos individuales. Las etanolaminas (p. ej., la difenhidramina)



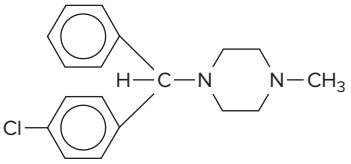
DIFENHIDRAMINA (una etanolamina)



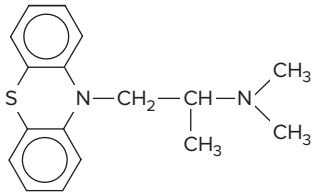
CLORFENIRAMINA (una alquilamina)



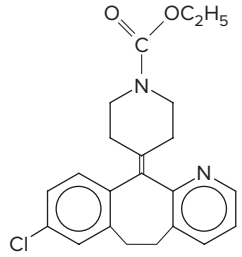
PIRILAMINA (una etilendiamina)



CLORCICLIZINA (una piperazina)



PROMETAZINA (una fenotiazina)



LORATADINA (una piperidina tricíclica)

Figura 39-3 *Antagonistas representativos de H_1.*

son en particular propensas a causar sedación. Debido a la sedación que producen los antihistamínicos de primera generación, estos fármacos pueden no ser tolerados o no usarse de manera segura por muchos pacientes, excepto a la hora de acostarse. Incluso así, los pacientes pueden experimentar una "resaca" antihistamínica por la mañana, lo que causa sedación con o sin afectación psicomotora. Los antagonistas de H_1 de segunda generación se denominan *no sedantes*, porque ellos no atraviesan la barrera hematoencefálica de manera significativa. Esto se debe a su baja lipofilicidad y a que ellos son sustratos de P-glucoproteína, la cual los bombea fuera de la barrera hematoencefálica de las células endoteliales capilares y los devuelve al lumen capilar (véase capítulo 5 y Simons y Simons, 2011).

Muchos agentes antipsicóticos son antagonistas de los receptores H_1 y H_2, pero no está claro si esta propiedad desempeña una función en los efectos antipsicóticos de estos agentes. En sistemas de prueba, el agente antipsicótico atípico *clozapina* es un antagonista de H_1 efectivo, un antagonista de H_3 débil y un agonista del receptor H_4. La actividad antagonista H_1 de los medicamentos antipsicóticos típicos y atípicos es la responsable de la propensión de estos agentes a causar aumento de peso.

Efectos anticolinérgicos. Muchos de los antagonistas de H_1 de primera generación tienden a inhibir respuestas colinérgicas muscarínicas y se pueden manifestar durante el uso clínico (Simons y Simons, 2011). Algunos antagonistas de H_1 también se pueden usar para tratar la cinetosis (véanse capítulos 9 y 50), probablemente como resultado de sus propiedades anticolinérgicas. De hecho, la prometazina tiene quizás la actividad de bloqueo muscarínico más fuerte entre estos agentes y es el antagonista H_1 más efectivo en combatir la cinetosis. La segunda generación de antagonistas de H_1 no tiene efecto en los receptores muscarínicos (Simons y Simons, 2011).

Efecto anestésico local. Algunos antagonistas de H_1 poseen actividad anestésica local, y unos pocos son más potentes que la procaína. La prometazina es especialmente activa. Sin embargo, las concentraciones requeridas para este efecto son mucho más altas que aquellas que antagonizan las interacciones de la histamina con sus receptores.

ADME. Los antagonistas de H_1 son bien absorbidos en el tracto GI. Después de la administración oral, las máximas concentraciones en el plasma se alcanzan de 1-3 h, y los efectos, por lo general, duran de 4-6 h para los agentes de primera generación; sin embargo, algunos fármacos son de acción mucho más larga, como la mayoría de los antagonistas de H_1 de segunda generación (del Cuvillo *et al.*, 2006; Simons, 2004) (tabla 39-2). Estos agentes se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo, incluyendo el CNS para los agentes de primera generación. Las concentraciones máximas de estos medicamentos en la piel pueden persistir mucho después de que los niveles en plasma hayan disminuido. Por tanto, la inhibición de la respuesta de "roncha y eritema" con la inyección intradérmica de histamina o un alérgeno puede persistir por 36 h o más, después del tratamiento inicial, y hasta 7 días después de la interrupción del tratamiento en pacientes que con regularidad usan un antagonista H_1 durante una semana o más (Del Cuvillo *et al.*, 2006).

Todos los antagonistas de H_1 de la primera generación y la mayor parte de los de segunda generación se metabolizan por el citocromo P450 (CYP) y pocos, si algunos, se excretan sin alteración por la orina; la mayoría aparece allí como metabolitos (Bartra *et al.*, 2006; Simons, 2004). Las excepciones son la cetirizina y la acrivastina (<40% metabolizado) y la fexofenadina, la levocetirizina y la epinastina (<10% metabolizado). La cetirizina, la levocetirizina y la acrivastina se excretan principalmente en la orina; la fexofenadina se excreta sobre todo en las heces y la epinastina es excretada tanto en la orina (55%) como en las heces (30%).

Los antagonistas de H_1 que se metabolizan se eliminan más rápidamente en los niños que en los adultos, y más lentamente en sujetos con enfermedad hepática severa. Estos antagonistas también tienen un mayor potencial de interacciones farmacológicas. Por ejemplo, los niveles plasmáticos de los antagonistas de H_1 se pueden reducir cuando se administran conjuntamente con medicamentos que inducen la síntesis de CYP (p. ej., las benzodiacepinas) o se pueden elevar cuando se toman con fármacos que compiten con o inhiben la misma isoforma de CYP (p. ej., la eritromicina, el ketoconazol, los antidepresivos) (Bartra *et al.*, 2006; Simons, 2004). Las interacciones clínicamente relevantes son más probables con los fármacos de primera generación que con los de segunda generación, que tienen un índice terapéutico más alto. Sin embargo, los dos antagonistas de H_1 de segunda generación distribuidos con anterioridad en el mercado, la *terfenadina* y el *astemizol*, se encontraron en casos raros en los que prolongaron el intervalo QTc e indujeron una arritmia potencialmente fatal, la *torsade de pointes*, debido a su capacidad de inhibir un canal de K^+ cardiaco, el I_{Kr}, cuando su metabolismo fue dañado y sus concentraciones plasmáticas se elevaron demasiado alto, debido, por ejemplo, a una enfermedad hepática o a medicamentos que inhibieron la familia de CYP3A (Bartra *et al.*, 2006; Simons, 2004) (véase capítulo 30). Esto condujo a la retirada de la terfenadina y el astemizol del mercado. El astemizol y un metabolito hidroxilado activo naturalmente tienen vidas medias muy largas. La terfenadina es un profármaco, metabolizada por

TABLA 39-2 Preparaciones y dosificación de los antagonistas del receptor H_1 representativos[a]

CLASE *Nombre genérico*	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (h)[b]	PRESENTACIONES[c]	DOSIS ÚNICA (adulto)
Agentes de primera generación			
Dibenzoxepinas tricíclicas			
HCl de doxepina	6-24	O, L, T	10-150 mg; insomnio: 6 mg (O) Prurito: una película delgada 4 veces/d (T)
Etanolaminas			
Maleato de carbinoxamina	3-6	O, L	4-8 mg; 6-16 mg (SR)
Fumarato de clemastina	12	O, L	1.34-2.68 mg
Difenhidramina HCl	12	O, L, I, T	25-50 mg (O/L/I)
Dimenhidrinato[d]	4-6	O, I	50-100 mg
Etilendiaminas			
Maleato de pirilamina (sólo en productos combinados)	4-6	O, L	7.5-30 mg
Alquilaminas			
Maleato de clorfeniramina	24	O, L, I, SR	4 mg, 12 mg (SR)
Maleato de bromfeniramina	4-6	O, L, I, SR	2 mg
Piperazinas			
Hidroxicina HCl	6-24	O, L, I	25-100 mg
Pamoato de hidroxicina	6-24	O, L (no en Estados Unidos)	25-100 mg
Ciclizina HCl	4-6	O	50 mg
Lactato de ciclizina (no en Estados Unidos)	4-6	I	50 mg
Meclizina HCl	12-24	O	25-50 mg
Fenotiazinas			
Prometazina HCl	4-6	O, L, I, S	12.5-50 mg
Piperidinas			
Ciproheptadina HCl[e]	4-6	O, L	1-6.5 mg
Agentes de segunda generación			
Dibenzoxepinas tricíclicas			
Olopatadina HCl	6-12	T	2 nebulizaciones/fosa nasal; 1 gota/ojo
Alquilaminas			
Acrivastina[f]	6-8	O	8 mg
Piperazinas			
Cetirizina HCl[f]	12-24	O, L	5-10 mg
Levocetirizina HCl	12-24	O, L	2.5-5 mg
Piperidinas			
Alcaftadina	16-24	T	1 gota/ojo
Besilato de bepotastina	8	T	1 gota/ojo
Desloratadina	24	O, L	5 mg
Fexofenadina HCl	12-24	O, L	60-180 mg
Fumarato de ketotifeno	8-12	T	1 gota/ojo
Loratadina	24	O, L	10 mg
Otros medicamentos de segunda generación			
Azelastina HCl[f]	12-24	T	2 nebulizaciones/fosa nasal; 1 gota/ojo
Emedastina	8-12	T	1 gota/ojo
Epinastina	8-12	T	1 gota/ojo

[a] Para una discusión de las fenotiazinas, véase capítulo 16.
[b] La duración de la acción de los antihistamínicos H_1 mediante la evaluación objetiva de la supresión de los síntomas inducidos por la histamina o los alérgenos es más prolongada de lo esperado según la medición de las concentraciones plasmáticas o los valores de $t_{1/2}$ de eliminación terminal.
[c] Las presentaciones se designan de la siguiente manera: O: sólidos orales; L: líquidos orales; I: inyección; S: supositorio; SR: liberación sostenida; T: tópico. Muchos antagonistas del receptor H_1 también están disponibles en presentaciones que contienen múltiples medicamentos. Las formas SR disuaden la extracción de pseudoefedrina para la producción de metanfetamina.
[d] Dimenhidrinato es una combinación de difenhidramina y 8-cloroteofilina en proporciones moleculares iguales.
[e] También tiene propiedades antiserotonina.
[f] Tiene efectos sedantes ligeros.

CYP3A4 hepáticos a fexofenadina, que es su reemplazo y carece de cardiotoxicidad notable. Ahora está disponible la prueba *in vitro* para la capacidad de un nuevo fármaco de inhibir $I_{Kr.}$

Usos terapéuticos

Los antagonistas de H_1 se usan para el tratamiento de varias reacciones de hipersensibilidad inmediatas. Las propiedades centrales de algunos medicamentos también son de valor terapéutico para suprimir la cinetosis o para la sedación.

Enfermedades alérgicas. Los antagonistas de H_1 son útiles en los tipos agudos de alergia que presentan síntomas de rinitis, urticaria y conjuntivitis (Simons y Simons, 2011). Sus efectos están confinados a la supresión de los síntomas atribuibles a la histamina liberada por la reacción antígeno-anticuerpo. En el asma bronquial, los antagonistas de la histamina tienen una limitada eficacia y no se usan como terapia única (véanse capítulos 38 y 40). En el tratamiento de la anafilaxia sistémica, donde los autacoides, además de la histamina, son importantes, el pilar del tratamiento es la *epinefrina*; los antagonistas de la histamina tienen sólo una función subordinada y adyuvante. Lo mismo sucede en el angioedema severo, en el cual el edema de la laringe constituye una amenaza para la vida (véase capítulo 12).

Ciertas dermatosis alérgicas responden favorablemente a los antagonistas de H_1. El beneficio es más llamativo en la urticaria aguda. Los antagonistas de H_1 también son la terapia de primera línea para la urticaria crónica, pero se puede requerir de dosis hasta cuatro veces más altas que la aprobada para tratar la rinitis; a los pacientes refractarios a alta dosis de antagonistas de H_1 se les debería cambiar el fármaco por otro que tenga como blanco la respuesta inmune (Viegas *et al.*, 2014). Los antagonistas de H_1 tienen un lugar en el tratamiento del prurito. Se puede obtener algún alivio en muchos pacientes con dermatitis atópica y por contacto (aunque los corticosteroides tópicos son más efectivos) y en diversas condiciones como las picaduras de insectos y el contacto con la hiedra venenosa. La lesiones de urticaria y edematosas de la enfermedad del suero responden a los antagonistas de H_1, pero la fiebre y la artralgia a menudo no responden.

Resfriado común. Los antagonistas de H_1 carecen de utilidad para combatir el resfriado común. Los débiles efectos anticolinérgicos de los antiguos fármacos pueden reducir la rinorrea, pero este efecto secante quizá sea más nocivo que beneficioso porque tiende a veces a inducir somnolencia.

Cinetosis, vértigo y sedación. La escopolamina que es antagonista muscarínico, administrada por vía oral, parenteral o transdérmica, es el fármaco más eficaz para la profilaxis y el tratamiento de la cinetosis. Algunos antagonistas de H_1 son útiles para casos más leves y tienen menos efectos adversos. Estos medicamentos incluyen el dimenhidrinato y las piperazinas (p. ej., la ciclizina, la meclozina). La prometazina, una fenotiazina, es más potente y más efectiva, y sus propiedades antieméticas adicionales pueden ser de valor para reducir los vómitos; sin embargo, su acción sedante pronunciada por lo general es desventajosa. Siempre que sea posible, los diferentes medicamentos deberán ser administrados aproximadamente 1 h antes del movimiento previsto. El tratamiento después del inicio de la náusea y el vómito raramente es útil. Algunos antagonistas de H_1, principalmente el dimenhidrinato y la meclozina, a menudo son beneficiosos en los trastornos vestibulares, como la enfermedad de Ménière y en otros tipos de vértigo verdadero. Sólo la prometazina es útil para combatir la náusea y los vómitos que surgen después de la quimioterapia o la radioterapia contra cánceres; sin embargo, se dispone de otros antieméticos más eficaces (p. ej., los antagonistas $5HT_3$) (véase capítulo 50). La difenhidramina puede invertir los efectos secundarios extrapiramidales causados por los antipsicóticos (véase capítulo 16). La tendencia de algunos antagonistas del receptor H_1 de producir somnolencia ha conducido a su uso como hipnóticos. Los antagonistas de H_1, y en particular la difenhidramina, suelen estar incluidos en varios fármacos que se expenden sin receta para combatir el insomnio. Las propiedades sedantes y ansiolíticas leves de la hidroxizina contribuyen a que se le emplee como ansiolítico leve.

Efectos adversos

El efecto secundario más frecuente de los antagonistas de H_1 de primera generación es la sedación. La ingestión concomitante de alcohol u otros depresores del CNS produce un efecto aditivo que perjudica las habilidades motoras. Otros efectos no deseados en el sistema nervioso central comprenden mareo, tinnitus, lasitud, incoordinación, fatiga, visión borrosa, diplopía, euforia, nerviosismo, insomnio y temblores. Otros efectos secundarios potenciales, que incluyen pérdida de apetito, náuseas, vómitos, molestia epigástrica y estreñimiento o diarrea, pueden aliviarse tomando el medicamento con las comidas. Los antagonistas de H_1, como la ciproheptadina, pueden incrementar el apetito y causar aumento de peso. Otros efectos adversos, debidos a las acciones antimuscarínicas de algunos antagonistas de H_1 de primera generación, incluyen sequedad de la boca y eventos respiratorios (que inducen la tos a veces), retención o frecuencia urinaria y disuria. Estos efectos no se observan con los antagonistas de H_1 de segunda generación. La dermatitis alérgica es bastante común; otras reacciones de hipersensibilidad incluyen fiebre por el fármaco y fotosensibilización. Las complicaciones hematológicas, como la leucopenia, la agranulocitosis y la anemia hemolítica, son muy raras.

Debido a que los antihistamínicos H_1 atraviesan la placenta, se aconseja precaución a las mujeres que están embarazadas o pueden embarazarse (Simons y Simons, 2011). Según estudios hechos en animales, algunos antihistamínicos tienen efectos teratógenos (p. ej., azelastina, hidroxizina, o fexofenadina), en tanto que otros (como clorfeniramina, difenhidramina, cetirizina y loratadina) no los tienen. Una revisión sistemática reciente concluyó que los antihistamínicos no son probables factores de riesgo fuertes para los principales defectos congénitos (Gilboa *et al.*, 2014). Una combinación de fármacos que consiste en el antagonista H_1 doxilamina y la vitamina B_6 (piridoxina) se aprobó en 1956 para tratar las náuseas y los vómitos del embarazo y luego, voluntariamente, fue eliminada, en 1983, debido a las inquietudes por los defectos congénitos. Los análisis posteriores mostraron que el medicamento no causó ningún aumento de riesgo de defectos congénitos, de modo que, en 2013, fue aprobado de nuevo, para la misma indicación, en una dosis fija, como preparación de liberación prolongada. Los antihistamínicos pueden excretarse en pequeñas cantidades en la leche materna, y los antihistamínicos de primera generación ingeridos por madres que amamantan pueden causar síntomas como irritabilidad, somnolencia o depresión respiratoria en el niño neonato.

En la intoxicación aguda con los antagonistas de H_1 de primera generación, el máximo peligro reside en sus efectos de excitación centrales. El síndrome incluye alucinaciones, excitación, ataxia, incoordinación, atetosis y convulsiones, pupilas fijas y dilatadas con enrojecimiento facial, junto con taquicardia sinusal, retención urinaria, boca seca y fiebre. El síndrome exhibe una semejanza notable con el envenenamiento con atropina. En fase terminal el sujeto entra en coma cada vez más profundo hasta que termina en colapso cardiorrespiratorio y muere en término de 2-18 h. El tratamiento se hace sobre una pauta general sintomática y medidas de mantenimiento. Las sobredosis de antagonistas de H_1 de segunda generación no se han asociado con toxicidad significativa (Simons y Simons, 2011).

Indicaciones y problemas pediátricos y geriátricos. Aunque se han hecho pocas pruebas clínicas, se recomienda usar los antihistamínicos de segunda generación en pacientes mayores (>65 años de edad), sobre todo en aquellos que muestran deterioro de su función cognitiva, debido a los efectos sedantes y anticolinérgicos de los medicamentos de primera generación (Simons, 2004). Además, un estudio prospectivo reciente, realizado en participantes de 65 años y más sin demencia, mostró una significativa relación de respuesta a la dosis acumulativa de 10 años, entre el uso de anticolinérgicos (entre los más comunes los antagonistas de H_1 de primera generación) y riesgo de demencia, principalmente enfermedad de Alzheimer (Gray *et al.*, 2015).

No se recomienda utilizar antihistamínicos de primera generación en niños, porque sus efectos sedantes pueden deteriorar su rendimiento escolar y aprendizaje. Los medicamentos de la segunda generación han sido aprobados por la FDA para su uso en niños y están disponibles en presentaciones apropiadas de dosis más bajas (p. ej., masticables o pastillas que se disuelven rápidamente, jarabe). El uso de medicamentos sin receta médica para la tos y el resfriado (que contienen mezclas de antihistamínicos, descongestionantes, antitusígenos, expectorantes) en los niños se ha asociado con efectos secundarios serios y muerte. En el 2008, la FDA recomendó que no deben usarse en niños menores de 2 años de edad, y los fabricantes de medicamentos afiliados a la Asociación de Productos de Atención Médica para el Consumidor *(Consumer Healthcare Product Association)* voluntariamente etiquetaron de nuevo los productos para señalar que no deben usarse en niños menores de cuatro años de edad.

Antagonistas de H_1 disponibles

Las propiedades notables de varios antagonistas de H_1, agrupados por sus estructuras químicas, se resumen posteriormente. Las preparaciones representativas se listan en la tabla 39-2.

Dibenzoxepina tricíclica de primera generación (doxepina). La doxepina se comercializa como un antidepresivo tricíclico (véase capítulo 15). También es uno de los antagonistas de H_1 más potente y posee actividad significativa como antagonista H_2, pero esto no se traduce en mayor eficacia clínica. Puede causar somnolencia y se asocia con los efectos anticolinér-

gicos. La doxepina es tolerada mejor por pacientes con depresión, que por aquellos que no muestran tal problema, en los que incluso dosis pequeñas pueden ocasionar desorientación y confusión.

Dibenzoxepina tricíclica de segunda generación (olopatadina). La olopatadina es un antagonista H_1 tópico con propiedades adicionales antiinflamatorias y estabilizadoras de la célula cebada. En forma de gota, es un tratamiento efectivo para la conjuntivitis alérgica y en forma de *spray* ayuda a reducir los síntomas nasales de rinitis alérgica.

Etanolaminas (prototipo: difenhidramina). Las etanolaminas poseen actividad antimuscarínica significativa y tienen una tendencia pronunciada a inducir sedación. Aproximadamente la mitad de aquellos sujetos tratados intensamente con dosis convencionales experimentan somnolencia. La incidencia de efectos secundarios GI, sin embargo, es baja con este grupo.

Etilendiamina (prototipo: pirilamina). La pirilamina está entre los antagonistas más específicos de H_1. Aunque sus efectos centrales son relativamente débiles, la somnolencia ocurre en una proporción importante de pacientes. Los efectos secundarios GI son comunes.

Alquilaminas de primera generación (prototipo: clorfeniramina). Las alquilaminas de primera generación están entre los antagonistas de H_1 más potentes. Los medicamentos son menos propensos a producir somnolencia y son más convenientes para el uso de día, pero una proporción significativa de pacientes experimenta todavía sedación. Los efectos secundarios que implican la estimulación del CNS son más comunes que con otros grupos.

Alquilamina de segunda generación (acrivastina). La alquilamina de segunda generación es un derivado de la triprolidina, alquilamina de primera generación, y puede exhibir una incidencia algo mayor de sedación ligera que otros antagonistas H_1 de segunda generación.

Piperazinas de primera generación. La hidroxizina es un compuesto de acción lenta que se usa ampliamente para las alergias de la piel; su considerable actividad depresora del CNS puede contribuir a su prominente acción antipruriginosa, y también se usa como un agente sedante y ansiolítico. La ciclizina y la meclozina se han usado principalmente para controlar la cinetosis, aunque la prometazina y la difenhidramina son más efectivas (así como el antimuscarínico escopolamina).

Piperazinas de segunda generación (cetirizina). La cetirizina tiene efectos anticolinérgicos mínimos. También tiene penetración insignificante en el cerebro, pero se asocia con una frecuencia algo más alta de somnolencia que la mayoría de los antagonistas H_1 de segunda generación. El enantiómero activo levocetirizina tiene una discreta mayor potencia y puede usarse con la mitad de la dosis, con menos sedación resultante. La cetirizina y la levocetirizina tienen propiedades adicionales antiinflamatorias y estabilizadoras de la célula cebada.

Fenotiazinas (prototipo: prometazina). La prometazina, que tiene considerables efectos sedantes y anticolinérgicos, y sus muchos congéneres se usan principalmente por sus efectos antieméticos (véase capítulo 50).

Piperidina de primera generación (ciproheptadina). Solamente la ciproheptadina tiene actividad antihistamínica y antiserotoninérgica por antagonizar al receptor $5HT_{2A}$. La ciproheptadina causa somnolencia; también tiene significativos efectos anticolinérgicos y puede aumentar el apetito.

Piperidinas de segunda generación (prototipo: loratadina). La terfenadina y el astemizol, los primeros medicamentos de segunda generación, ya no se venden debido a la posibilidad de que causen *torsade de pointes*, una rara, pero potencialmente fatal, arritmia (véase la discusión anterior). La terfenadina fue sustituida por la fexofenadina, un metabolito activo que carece de los efectos secundarios tóxicos de la terfenadina, no es sedante y retiene las propiedades antialérgicas del compuesto original. Otro antihistamínico de esta clase desarrollado usando esta estrategia es la *desloratadina*, un metabolito activo de la loratadina. Estos agentes carecen de acciones anticolinérgicas significativas y penetran pobremente en el CNS. En conjunto, estas propiedades parecen explicar la baja frecuencia de efectos secundarios de los antihistamínicos piperidínicos. Todos los miembros de esta clase tienen propiedades antiinflamatorias y estabilizadoras de la célula cebada. Aunque el significado terapéutico de estos efectos adicionales sea confuso para los medicamentos administrados oralmente, ellos parecen proporcionar beneficio adicional cuando se usan en presentaciones tópicas para tratar la conjuntivitis alérgica. La alcaftadina tiene actividad antagonista adicional de los receptores H_4, lo que probablemente explica su superioridad a otros antagonistas H_1 tópicos para reducir la picazón ocular de la conjuntivitis alérgica (Thurmond, 2015).

Otros antagonistas H_1 de segunda generación. Los medicamentos en este grupo (azelastina, emedastina y epinastina) tienen estructuras divergentes con eficacia terapéutica y efectos secundarios similares a otros antagonistas H_1 de segunda generación. Todos ellos son comercializados como colirios tópicos para el tratamiento de la conjuntivitis alérgica; la azelastina también está disponible como un *spray* nasal para tratar los síntomas de rinitis alérgica o vasomotora. La epinastina tiene actividad antagonista H_1 y H_2, que puede ayudar a reducir el edema palpebral. La epinastina y la azelastina exhiben propiedades antiinflamatorias y estabilizadoras de la célula cebada. La emedastina es un antagonista H_1 muy selectivo sin estas acciones adicionales.

Antagonistas del receptor H_2

La farmacología y la utilidad clínica de los antagonistas H_2 (p. ej., la cimetidina, la ranitidina) para inhibir la secreción de ácido gástrico en el tratamiento de desórdenes GI se describen en el capítulo 50.

Antagonistas del receptor H_3

Los receptores H_3 son autorreceptores presinápticos en neuronas histaminérgicas que se originan en el núcleo tuberomamilar en el hipotálamo y se proyectan a través del CNS, predominante al hipocampo, la amígdala, el núcleo accumbens, el globo pálido, el cuerpo estriado, el hipotálamo y la corteza (Haas *et al.*, 2008; Sander *et al.*, 2008). El receptor H_3 activado deprime la descarga neuronal a nivel de las células del cuerpo/dendritas y disminuye la liberación de histamina de las terminaciones despolarizadas. Por tanto, los agonistas H_3 disminuyen la transmisión histaminérgica, y los antagonistas la aumentan.

Los receptores H_3 también son heterorreceptores presinápticos en una variedad de neuronas en el cerebro y tejidos periféricos, y su activación inhibe la liberación del transmisor desde las neuronas noradrenérgicas, serotoninérgicas, GABA-érgicas, colinérgicas y glutamatérgicas, así como fibras C sensibles al dolor. Los receptores H_3 en el cerebro tienen actividad constitutiva significativa en ausencia de los agonistas; por consiguiente, los agonistas inversos reducen esta actividad constitutiva, retiran la inhibición de la liberación de transmisor, y así promueven la liberación de transmisor (la activación de estas neuronas).

Los antagonistas/agonistas inversos H_3 tienen un amplio rango de efectos centrales; por ejemplo, promueven el estado de conciencia, mejoran la función cognitiva (p. ej., incentivan la memoria, el aprendizaje y la atención) y reducen la ingesta de alimentos. Como resultado, existe un interés considerable en desarrollar antagonistas H_3 para el posible tratamiento de los desórdenes del sueño, ADHD, epilepsia, daño cognitivo, esquizofrenia, obesidad, dolor neuropático y enfermedad de Alzheimer (Haas *et al.*, 2008; Sander *et al.*, 2008). La tioperamida fue el primer antagonista/agonista inverso de H_3 "específico" disponible experimentalmente, pero era igualmente efectivo en el receptor H_4. Otros derivados del imidazol se han desarrollado como antagonistas H_3, incluyendo el clobenpropit, el ciproxifán y el proxifán, pero el anillo de imidazol mejora la unión al receptor H_4 y a CYP. Debido a esto, se desarrollaron antagonistas/agonistas inversos H_3 no imidazol más selectivos (p. ej., tiprolisant) (Haas *et al.*, 2008; Sander *et al.*, 2008) y algunos están ahora en la fase 2 y 3 de ensayos clínicos.

Antagonistas del receptor H_4

Los receptores H_4 se expresan en células con funciones inflamatorias o inmunes y pueden mediar la quimiotaxis inducida por la histamina, la inducción del cambio de forma de la célula, la secreción de citocinas y la regulación positiva de moléculas de adhesión (Thurmond *et al.*, 2008). Los receptores H_4 también tienen una función en el prurito y el dolor neuropático. A causa de la localización y la función únicas de los receptores H_4, los antagonistas de H_4 son candidatos prometedores para tratar condiciones inflamatorias y posiblemente el prurito y el dolor neuropático (Thurmond, 2015). El antagonista específico H_4 JNJ-39758979 ha sido probado en la fase 1 y 2 de ensayos clínicos para el tratamiento del asma persistente, el prurito, la dermatitis y la artritis reumatoide.

El receptor H_4 tiene la homología más alta con el receptor H_3 y se une a muchos ligandos H_3, especialmente a aquellos con anillos de imidazol, aunque a veces con efectos diferentes (Thurmond *et al.*, 2008). Por ejemplo, la tioperamida es un agonista inverso efectivo de los receptores H_3 y H_4, mientras que el agonista inverso H_3, el clobenpropit, es un agonista parcial del receptor H_4; la impentamina (un agonista H_3) y el iodofenpropit (un agonista inverso de H_3), son ambos antagonistas neutros H_4.

Bradicinina, calidina y sus antagonistas

En las décadas de 1920 y 1930, Frey, Kraut y Werle caracterizaron una sustancia hipotensora en la orina, que también fue encontrada en otros fluidos y tejidos, y este material se llamó *calicreína,* conforme al sinónimo griego para el páncreas, una fuente especialmente rica (Werle, 1970). Se estableció que la *calicreína* genera una sustancia farmacológicamente activa de un precursor inactivo presente en el plasma; la sustancia activa, la *calidina*, resultó ser un polipéptido derivado de la globulina plasmática (Werle, 1970). Rocha e Silva, Beraldo y asociados más tarde reportaron que la tripsina y ciertos venenos de serpiente actuaban sobre la globulina plasmática para producir una sustancia que disminuye la tensión arterial y causa un desarrollo lento de la contracción del intestino (Rocha e Silva *et al.*, 1949); ellos la llamaron *bradicinina*, derivado de las palabras griegas *bradis*, que significa "lento", y *kinein*, que significa "moverse". En 1960, la bradicinina, un aminoácido de nueve péptidos, fue aislado y sintetizado; posteriormente, la calidina se identificó como bradicinina con un residuo Lis *N*-terminal adicional. Las cininas tienen vidas medias cortas porque son destruidas por el plasma y las peptidasas tisulares (Erdös y Skidgel, 1997). Dos tipos de receptores de cinina, B_1 y B_2, fueron identificados basados en el orden de rango de la potencia de los análogos de la cinina y más tarde validados por clonación (Leeb-Lundberg *et al.*, 2005). El desarrollo de antagonistas específicos de receptor y ratones con bloqueo génico de los receptores ha promovido nuestro conocimiento acerca de la función de las cininas en la regulación de la homeostasis cardiovascular y de los procesos inflamatorios (Leeb-Lundberg *et al.*, 2005).

El daño tisular, las reacciones alérgicas, las infecciones virales y otros eventos inflamatorios activan una serie de reacciones proteolíticas que generan bradicinina y calidina en los tejidos. Estos péptidos contribuyen a respuestas inflamatorias en la forma de autacoides que actúan localmente para producir dolor, vasodilatación y aumento de la permeabilidad vascular, pero también pueden tener efectos beneficiosos, por ejemplo, en el corazón, riñón y la circulación (Bhoola *et al.*, 1992). La mayor parte de su actividad se debe a la estimulación de la liberación de mediadores potentes, como las prostaglandinas, NO o EDHF.

TABLA 39-3 Estructura de los agonistas y los antagonistas de la cinina

NOMBRE	ESTRUCTURA	FUNCIÓN
Bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	Agonista, B_2
Calidina	Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg	Agonista, B_2
[des-Arg^9]-bradicinina	Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe	Agonista, B_1
[des-Arg^{10}]-calidina	Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe	Agonista, B_1
des-Arg^{10}-[Leu^9]-calidina	Lys-Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Leu	Antagonista, B_1
NPC-349	[D-Arg]-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-D-Phe-Thi-Arg	Antagonista, B_2
HOE-140	[D-Arg]-Arg-Pro-Hyp-Gly-Thi-Ser-Tic-Oic-Arg	Antagonista, B_2
[des-Arg^{10}]-HOE-140	[D-Arg]-Arg-Pro-Hip-Gli-Tir-Ser-Tic-Oic	Antagonista, B_1
FR173657	Véase figura 32-3 de la edición 12	Antagonista, B_2
FR190997		Agonista, B_2
SSR240612		Antagonista, B_1

Hip: trans-4-hidroxi-Pro; Tir: β-(2-tienil)-Ala; Tic: [D]-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-il-carbonilo; Oic: (3as, 7as)-octahidroindol-2-il-carbonilo.

Sistema endógeno calicreína-cininógeno-cinina

El nonapéptido bradicinina y el decapéptido calidina (*lisil-bradicinina*) (tabla 39-3) son derivados de las globulinas α_2 llamadas *cininógenos* (figura 39-4). Existen dos cininógenos: el cininógeno HMW y el cininógeno LMW. Un número de proteasas serínicas generará cininas, pero las dos proteasas altamente específicas que liberan bradicinina y calidina de los cininógenos son llamadas *calicreínas*.

Calicreínas

La bradicinina y la calidina son escindidas de los cininógenos HMW o LMW por la calicreína plasmática o tisular, respectivamente (véase figura 39-4). La calicreína plasmática y la calicreína tisular son enzimas distintas que se activan por diferentes mecanismos (Bhoola *et al.*, 1992). La precalicreína plasmática es una proteína inactiva de aproximadamente 88 kDa que forma un complejo con su sustrato, el cininógeno HMW. La cascada proteolítica resultante es reprimida normalmente por los inhibidores de las proteasas presentes en el plasma. Entre los más significativos de ellos se encuentran el primer componente activado del complemento (C1-INH) y la macroglobulina α_2. En condiciones experimentales, el sistema calicreína-cinina es activado por la unión del factor XII (*factor de Hageman*) a las superficies cargadas negativamente. El factor XII unido, una proteasa que es común tanto a la cinina como a las cascadas de la coagulación intrínseca (véase capítulo 32), se somete lentamente a la autoactivación y, por su parte, activa la precalicreína. De forma considerable, la calicreína rápidamente activa después al factor XII, ejerciendo así una retroalimentación positiva en el sistema. *In vivo*, la orden de este proceso puede ser invertida. La unión del heterodímero de cininógeno HMW precalicreína a un complejo de receptor de multiproteína en las células endoteliales conduce a la activación del complejo precalicreína-cininógeno HMW por la proteína 90 de choque térmico (Hsp90) o por prolilcarboxipeptidasa para generar calicreína, que puede activar entonces el factor XII para comenzar el lazo de retroalimentación positiva y escindir al cininógeno HMW para generar bradicinina (Kaplan y Joseph, 2014). Este proceso puede contribuir a los síntomas del angioedema hereditario en pacientes con carencia de C1-INH.

La calicreína tisular humana es uno de los 15 miembros de la familia de genes con identidad de secuencia alta que son agrupados en el cromosoma 19q13.4 (Prassas *et al.*, 2015). Sin embargo, la "calicreína tisular" clásica, hK1, es el único miembro de la familia que genera fácilmente calidina del cininógeno LMW. La calicreína tisular se sintetiza como una preproproteína de 29 kDa en las células epiteliales o en las células secretoras en varios tejidos, incluyendo las glándulas salivales, el páncreas, la próstata y la nefrona distal renal (Bhoola *et al.*, 1992). La calicreína tisular también se expresa en los neutrófilos humanos; actúa localmente cerca de sus sitios de origen. La síntesis de la procalicreína tisular se controla por varios factores, incluyendo la aldosterona en el riñón y la glándula salival y los andrógenos en otras glándulas. La activación de procalicreína tisular a calicreína requiere la división proteolítica para eliminar un propéptido de siete aminoácidos, que puede lograrse *in vitro* por la calicreína plasmática y por alguna serina y metaloproteasas. Sin embargo, se desconoce la(s) enzima(s) de activación *in vivo*.

Cininógenos

Los dos sustratos de las calicreínas, el cininógeno HMW (120 kDa) y el cininógeno LMW (66 kDa), provienen de un solo gen que muestra empalmes alternos. Los primeros 401 aminoácidos son idénticos (a través de la secuencia bradicinina y los 12 residuos adicionales) y luego las secuencias divergen, con el cininógeno HMW, que contiene una cadena C terminal ligera de 56 kDa, y el cininógeno LMW, una cadena ligera 4 kDa (Bhoola *et al.*, 1992). El cininógeno HMW se escinde tanto por la calicreína plasmática como por la tisular para producir bradicinina y calidina, respectivamente, mientras que el cininógeno LMW sólo se escinde por la calicreína tisular para producir calidina.

Metabolismo de las cininas

El decapéptido calidina es casi tan activo como el nonapéptido bradicinina, aun sin la conversión a bradicinina, que ocurre cuando el residuo de lisina N-terminal se elimina por una aminopeptidasa (véase figura 39-4). La $t_{1/2}$ de las cininas en el plasma es sólo de alrededor de 15 segundos; 80-90% de las cininas pueden ser destruidas, en un simple paso por el lecho vascular pulmonar, por enzimas presentes en la gran área de superficie endotelial del pulmón (Erdös y Skidgel, 1997). Las concentraciones plasmáticas de la bradicinina son difíciles de medir, porque la inhibición inadecuada de las cininogenasas o cininasas en la sangre puede conducir a la formación de artefactos o la degradación de la bradicinina durante la obtención de sangre. Cuando se toma cuidado para inhibir estos procesos, las concentraciones fisiológicas reportadas de bradicinina en la sangre están en el intervalo picomolar.

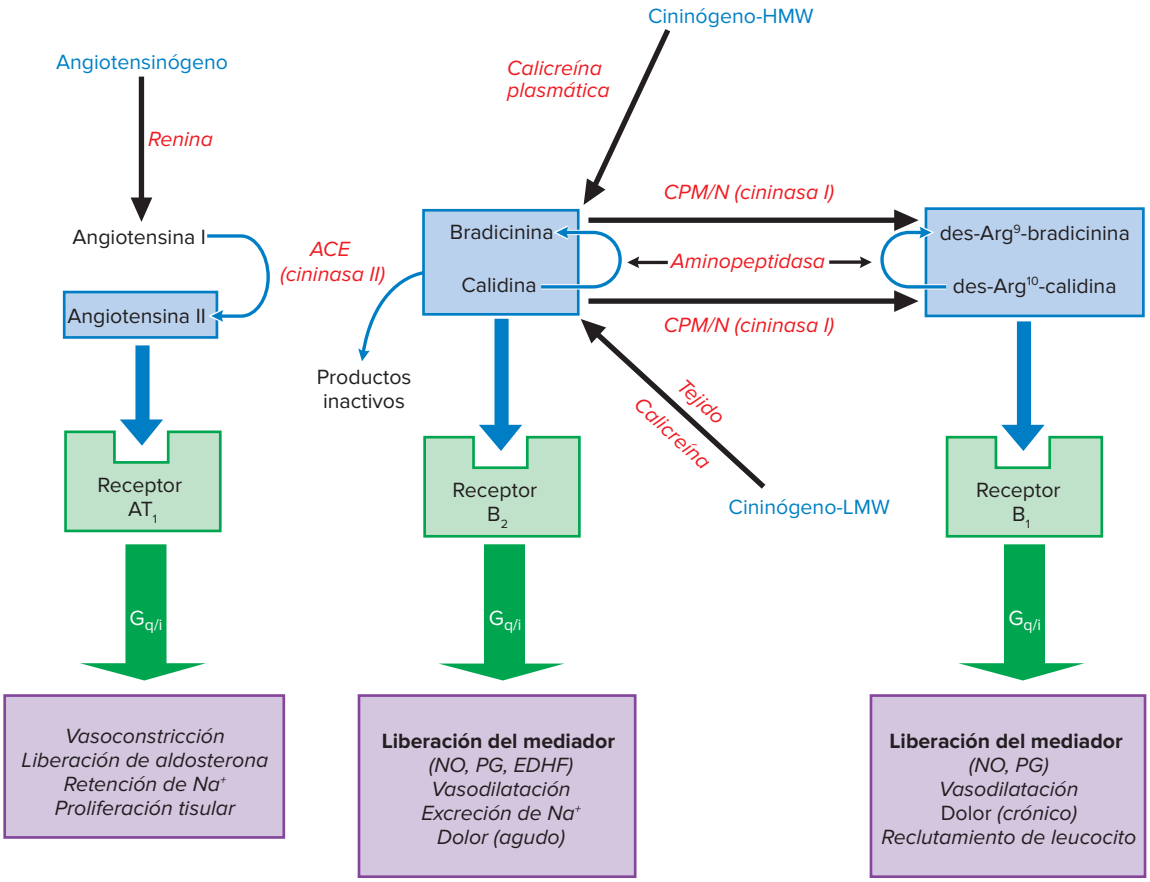


Figura 39-4 ***Síntesis e interacciones de receptores de péptidos activos generados por los sistemas de calicreína-cinina y de renina-angiotensina.*** La bradicinina se genera por la acción de la calicreína plasmática en el cininógeno HMW, mientras que la calidina (Lis1-bradicinina) se libera por la hidrólisis del cininógeno LMW mediante la calicreína tisular. La calidina y la bradicinina son ligandos naturales del receptor B_2, pero pueden convertirse en agonistas correspondientes del receptor B_1 mediante la eliminación de C-terminal Arg por enzimas del tipo cininasa I: la CPM plasmática unida a la membrana o la CPN plasmática soluble. La calidina o [des-Arg^{10}]-calidina pueden convertirse en los péptidos activos de la bradicinina o en [des-Arg^{9}]-bradicinina mediante la escisión aminopeptidasa del residuo Lis en N-terminal. De manera paralela, el decapéptido inactivo AngI se genera por la acción de la renina con el sustrato de plasma angiotensinógeno. Mediante la eliminación del dipéptido His-Leu en la porción C-terminal, la ACE genera el péptido activo AngII. Estos dos sistemas tienen efectos opuestos. La AngII es un vasoconstrictor potente que también causa la liberación de la aldosterona y la retención de Na^+ a través de la activación del receptor AT_1; la bradicinina es un vasodilatador que estimula la excreción de Na^+ al activar el receptor B_2. La ACE genera AngII activa y, al mismo tiempo, inactiva la bradicinina y la calidina; por tanto, sus efectos son inductores de hipertensión, y los inhibidores de la ACE son agentes antihipertensivos efectivos. El receptor B_2 media la mayoría de los efectos de la bradicinina en circunstancias normales, mientras que la síntesis del receptor B_1 es inducida por los mediadores inflamatorios en las afecciones inflamatorias. Tanto los receptores B_1 como los B_2 se acoplan a través de G_q para activar la fosfolipasa C (PLC) y aumentar el Ca^{2+} intracelular; la respuesta fisiológica depende de la distribución del receptor en determinados tipos de células y la ocupación por péptidos agonistas. Por ejemplo, en las células endoteliales, la activación de los receptores B_2 hace que se active eNOS y se genere NO, que dependen de Ca^{2+}-calmodulina, lo cual origina acumulación de GMP cíclico y relajación en células vecinas de músculo liso. Sin embargo, en las células endoteliales, en afecciones inflamatorias, la estimulación del receptor B_1 resulta en una producción prolongada de NO por la vía G_i, y una activación de la expresión de iNOS aguda dependiente de MAP cinasa. En las células del músculo liso, la activación de los receptores de cinina que se acoplan a través de G_q produce un incremento del $[Ca^{2+}]i$ y una contracción. Los receptores B_1 y B_2 también pueden acoplarse a través de G_i para activar PLA_2, y provocar la liberación de ácido araquidónico y la generación local de prostanoides (PG) y otros metabolitos tales como el EDHF. La calicreína también desempeña una función en la vía intrínseca de la coagulación sanguínea (véase capítulo 32).

La principal enzima catabólica en el pulmón y otros lechos vasculares es la cininasa II, o la ACE, una peptidasa anclada a la membrana en la superficie de las células endoteliales (véase capítulo 26). La eliminación del dipéptido C-terminal por ACE o la endopeptidasa neutra 24.11 (neprilisina) inactiva las cininas (figura 39-5) (Erdös y Skidgel, 1997). Una enzima plasmática de acción más lenta, la carboxipeptidasa N (carboxipeptidasa de lisina, cininasa I), libera el residuo arginínico en la porción C-terminal, produciendo [des-Arg9]-bradicinina o [des-Arg10]-calidina (consúltense tabla 39-3 y figuras 39-4 y 39-5) (Skidgel y Erdös, 2007), cualquiera de los cuales ya no activa los receptores B_2, pero son potentes agonistas de los receptores B_1. La carboxipeptidasa N se expresa en el hígado y se secreta en forma constitutiva a la sangre. Una rara deficiencia familiar de la carboxipeptidasa N se asoció con el angioedema o la urticaria, posiblemente debido al incremento de la bradicinina (Skidgel y Erdös, 2007). La carboxipeptidasa M, la cual escinde Arg C-terminal de la bradicinina aproximadamente tres veces más rápido que la carboxipeptidasa N, es una ampliamente distribuida enzima plasmática unida a la membrana, que también se encuentra en las células endoteliales microvasculares en el pulmón (Zhang *et al.*, 2013a). Finalmente, la aminopeptidasa P es una enzima de membrana en las células epiteliales y endoteliales, que puede escindir la arginina N-terminal de la bradicinina, volviéndola inactiva y susceptible para una mayor escisión por la dipeptidil peptidasa IV (Erdös y Skidgel, 1997) (figura 39-5).

Receptores de cinina y sus vías de señalización

Los receptores de cinina B_1 y B_2 son GPCR, cuya señalización media la mayoría de los efectos biológicos del sistema calicreína-cinina (Leeb-Lundberg *et al.*, 2005). El receptor B_2 se expresa en la mayoría de los tejidos normales, donde se une selectivamente a la bradicinina y a la calidina intactas (véanse tabla 39-3 y figura 39-4). El receptor B_2 media los efectos de la bradicinina y la calidina en circunstancias normales, mientras que la síntesis del receptor B_1 es inducida por afecciones inflamatorias. El receptor B_1 se activa mediante los metabolitos C-terminales des-Arg de la bradicinina y la calidina producida por las acciones de las carboxipepti-

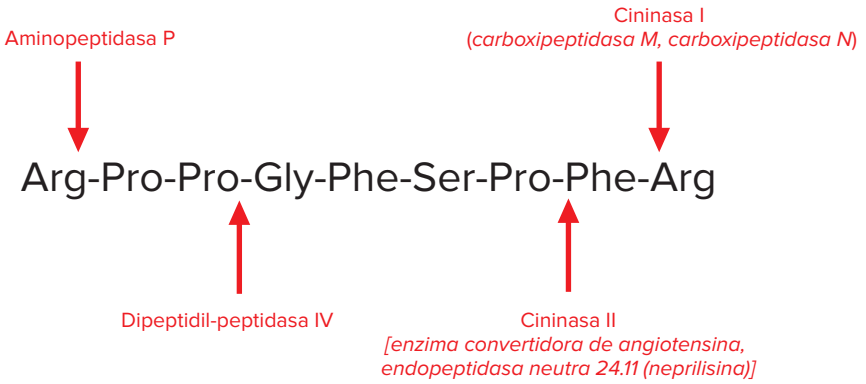


Figura 39-5 ***Diagrama esquemático de la degradación de la bradicinina.*** Las *flechas* indican los sitios primarios de separación en la bradicinina. La bradicinina y la calidina se inactivan *in vivo* principalmente por la cininasa II (ACE). La endopeptidasa neutra 24.11 (neprilisina) separa la bradicinina y la calidina en el mismo enlace de Pro-Fe que la ACE, y también se clasifica como una enzima de tipo cininasa II. Además, la aminopeptidasa P puede inactivar la bradicinina al hidrolizar el enlace Arg1-Pro2 N-terminal, dejando a la bradicinina susceptible para una mayor degradación por la dipeptidil peptidasa IV. La bradicinina y la calidina se convierten en sus respectivos metabolitos des-Arg^9 o des-Arg^{10} mediante carboxipeptidasas M y N de tipo cininasa I. A diferencia de los péptidos parentales, estos metabolitos de cinina son ligandos potentes para los receptores de cinina B_1, pero no para los receptores de cinina B_2.

dasas N y M. Curiosamente, la carboxipeptidasa M y el receptor B_1 interactúan en la superficie celular para formar un complejo de señalización eficiente, que mejora la afinidad del agonista del receptor B_1 y puede conducir a la activación alostérica de la señalización del receptor B_1 por la unión del sustrato a la carboxipeptidasa M (Zhang *et al.*, 2013a, 2013b). Los receptores B_1 están normalmente ausentes o se expresan a niveles bajos en la mayoría de los tejidos. La expresión del receptor B_1 aumenta por lesión e inflamación tisular, y por las citocinas, las endotoxinas, y los factores de crecimiento. La expresión de la carboxipeptidasa M también incrementa por las citocinas, hasta tal punto que los efectos del receptor B_1 pueden predominar sobre los efectos del B_2 (Zhang *et al.*, 2013a).

Tanto los receptores B_1 como los B_2 se acoplan a través de G_q para activar PLC y aumentar el Ca^{2+} intracelular; la respuesta fisiológica depende de de la distribución del receptor en determinados tipos de células, el entorno celular y los mediadores generados (Leeb-Lundberg *et al.*, 2005). Por ejemplo, en las células endoteliales normales, la activación de los receptores B_2 resulta en la activación dependiente G_q y Ca^{2+}-calmodulina de eNOS y la generación a corto plazo de NO, que causa la acumulación de GMP cíclico y la relajación en las células del músculo liso vecinas. Sin embargo, la activación directa de los receptores B_1 o B_2 en las células del músculo liso conduce a un acoplamiento a través de G_q y un aumento de $[Ca^{2+}]_i$, lo que resulta en una contracción.

Las afecciones inflamatorias alteran la señalización del receptor en las células endoteliales, de modo que la estimulación del receptor B_2 conduce a prolongado NO derivado de eNOS que depende de la activación mediada por G_i de MEK1/2 y JNK1/2, mientras que la activación del receptor B_1 se une a la activación de G_i y MAP cinasa para causar la fosforilación mediada por ERK1/2 y la activación de iNOS, que genera NO prolongado y de alto rendimiento (Kuhr *et al.*, 2010; Lowry *et al.*, 2013). Tanto la estimulación del receptor B_1 como del B_2 activan el factor de transcripción proinflamatorio NF-κB acoplado a través de las subunidades $G\alpha_q$ y βγ y también activan la vía MAP cinasa (Leeb-Lundberg *et al.*, 2005). Los receptores B_1 y B_2 también pueden acoplarse a través de G_i para activar PLA_2, causando la liberación de ácido araquidónico y la generación local de metabolitos tales como prostaglandinas y EET vasodilatadores (Campbell y Falck, 2007).

Los receptores B_1 y B_2 se diferencian en sus ciclos de tiempo de subregulación después de la estimulación agonista; la respuesta del receptor B_2 se desensibiliza rápidamente, mientras que la respuesta del B_1 no (Leeb-Lundberg *et al.*, 2005). Esto probablemente se deba a la modificación en un grupo rico en Ser/Thr presente en la cola C-terminal del receptor B_2, que no se conserva en la secuencia del receptor B_1. Sin embargo, el receptor B_1 puede heterodimerizarse con el receptor B_2, y de este modo desensibilizarse de forma cruzada mediante la activación del receptor B_2 con un agonista (Zhang *et al.*, 2015).

Funciones y farmacología de las calicreínas y las cininas

La utilidad de los antagonistas específicos de los receptores de la cinina actualmente se está investigando en diversas áreas como el dolor, la inflamación, las enfermedades inflamatorias crónicas y el sistema cardiovascular (Campos *et al.*, 2006). Los efectos beneficiosos de la terapia con el inhibidor de la ACE se basan, en parte, en la mejora de la actividad de la bradicinina (p. ej., en el corazón, en el riñón, en la presión arterial; véase capítulo 26). Esto ha conducido a la sugerencia de que los agonistas de la cinina pudieran ser terapéuticamente beneficiosos (Heitsch, 2003).

Dolor. Las cininas son potentes agentes analgésicos que causan un dolor ardiente e intenso cuando se aplican en la base de una vesícula al descubierto. La bradicinina excita las neuronas sensitivas primarias y provoca la liberación de neuropéptidos como la sustancia P, la neurocinina A y el péptido relacionado con el gen de la calcitonina. Aunque hay superposición, los receptores B_2 generalmente median la algesia aguda de la bradicinina, mientras que el dolor de la inflamación crónica parece implicar un mayor número y activación de los receptores B_1.

Inflamación. Las cininas participan en una variedad de afecciones inflamatorias (Bhoola *et al.*, 1992; Leeb-Lundberg *et al.*, 2005). Las cininas plasmáticas aumentan la permeabilidad en la microcirculación, actuando sobre las vénulas pequeñas para causar la ruptura de las conexiones interendoteliales. Esto, junto con un aumento en el gradiente de presión hidrostática, causa edema. El edema, acoplado con la estimulación de las terminaciones nerviosas, causa una respuesta de roncha y eritema a la inyección intradérmica. En los ataques agudos de angioedema hereditario, el exceso de bradicinina se forma, como reflejo de la reducción corriente arriba de los componentes de la cascada cinina, y es un mediador primario del edema, edema laríngeo y dolor abdominal (Walford y Zuraw, 2014).

Los receptores B_1 en las células inflamatorias (p. ej., los macrófagos) pueden provocar la producción de los mediadores inflamatorios IL-1 y TNF-α. Los niveles de la cinina aumentan en varias enfermedades inflamatorias crónicas y pueden ser significativos en la gota, la coagulación intravascular diseminada, la enfermedad inflamatoria intestinal, la artritis reumatoide o el asma. Además, las cininas y sus receptores están asociados con una variedad de trastornos neuroinflamatorios, que incluyen dolor neuropático en la diabetes mellitus, encefalomielitis autoinmune y la enfermedad de Alzheimer. La cinina puede contribuir a los cambios esqueléticos observados en los estados inflamatorios crónicos; las cininas estimulan la resorción del hueso a través de los receptores B_1 y posiblemente los B_2, quizás por la activación de los osteoclastos mediada por los osteoblastos (véase capítulo 44).

Enfermedad respiratoria. Las cininas han estado implicadas en trastornos alérgicos de la vía aérea como el asma y la rinitis (Abraham *et al.*, 2006). La inhalación de cininas causa broncoespasmo que imita un ataque de asma en pacientes asmáticos, pero no en individuos normales. Esta broncoconstricción inducida por la bradicinina es bloqueada por los agentes anticolinérgicos, pero no por antihistamínicos ni inhibidores de la ciclooxigenasa. De manera similar, la estimulación nasal con la bradicinina es seguida por estornudos y secreciones glandulares en pacientes con rinitis alérgica, pero no en individuos normales o aquellos con rinitis perenne no alérgica y no infecciosa.

Sistema cardiovascular. La infusión de bradicinina causa vasodilatación y disminuye la presión arterial. La bradicinina causa vasodilatación al activar su receptor B_2 en las células endoteliales, lo que resulta en la gene-

ración de NO, prostaciclina y un EET hiperpolarizante que es un metabolito del araquidonato derivado de CYP (Campbell y Falck, 2007). El sistema de calicreína-cinina endógeno desempeña una función menor en la regulación de la presión arterial normal, pero puede ser importante en los estados hipertensivos. Las concentraciones de calicreína urinaria disminuyen en individuos con presión arterial alta.

El sistema calicreína-cinina es cardioprotector. Muchos de los efectos beneficiosos de los inhibidores de la ACE en la función cardiaca son atribuibles a la intensificación de los efectos de la bradicinina, como su actividad antiproliferativa o su capacidad para aumentar la captación de glucosa en los tejidos (Heitsch, 2003; Madeddu *et al*., 2007). La bradicinina contribuye al efecto beneficioso del preacondicionamiento, para proteger al corazón contra la isquemia y la lesión por reperfusión. La bradicinina también estimula la liberación del activador del plasminógeno tisular del endotelio vascular, y puede contribuir a la defensa endógena contra algunos acontecimientos cardiovasculares como el infarto del miocardio y la enfermedad cerebrovascular (Heitsch, 2003; Madeddu *et al*., 2007).

Riñones. Las cininas renales actúan por un mecanismo paracrino para regular el volumen y la composición de la orina. La calicreína es sintetizada y secretada por las células conectadas a la nefrona distal. Los receptores de la cinina y el cininógeno tisular están presentes en las células del conducto colector. Al igual que otros vasodilatadores, las cininas aumentan el flujo sanguíneo renal. La bradicinina también causa natriuresis al inhibir la reabsorción de Na^+ en el conducto colector cortical. El tratamiento con los mineralocorticoides, inhibidores de la ACE, y los inhibidores de la endopeptidasa neutra (neprilisina) incrementan la calicreína renal.

Otros efectos. Las cininas promueven la dilatación de la arteria pulmonar fetal, el cierre del conducto arterioso y la constricción de los vasos umbilicales, todo lo cual ocurre en la transición de la circulación fetal a la neonatal. Las cininas también afectan el CNS, lo que altera la barrera hematoencefálica y permite una mayor penetración al CNS. Las cininas y la señalización de los receptores de la cinina han sido asociadas con los trastornos neuroinflamatorios como el dolor neuropático en la diabetes mellitus, la encefalomielitis autoinmune y la enfermedad de Alzheimer.

Inhibidores de la calicreína

La *aprotinina* es un inhibidor natural de proteinasa que inhibe los mediadores de la respuesta inflamatoria, la fibrinólisis y la generación de trombina después de intervenciones con circulación extracorporal, incluidas la calicreína y la plasmina. La aprotinina se empleó clínicamente para reducir la pérdida de sangre en los pacientes que se someten a la intervención con circulación extracorporal, pero desafortunadamente las estadísticas de supervivencia en estudios retrospectivos y prospectivos llevaron a su interrupción.

La *ecalantida* es un inhibidor de la calicreína plasmática sintética aprobado para el tratamiento de ataques agudos del angioedema hereditario en pacientes de 12 años y más. Es administrado por un profesional de la salud (con la asistencia médica apropiada para manejar una posible anafilaxia) por vía subcutánea con una dosis total de 30 mg, dividida en tres inyecciones de 10 mg de 1 mL cada una. Una dosis adicional de 30 mg puede ser administrada dentro de un periodo de 24 h, si el ataque persiste. Los efectos secundarios más comunes (~3-8% de los pacientes) incluyen dolor de cabeza, náusea, diarrea, fiebre, reacciones en el sitio de la inyección y nasofaringitis. La seguridad no ha sido probada en mujeres embarazadas o en la lactancia. La anafilaxia ha sido reportada en aproximadamente 4% de los pacientes tratados y se ha manifestado dentro de 1 h después de la dosificación. Aproximadamente 20% de los pacientes tratados con ecalantida desarrolla anticuerpos contra el fármaco y puede tener un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad en la exposición posterior. La ecalantida se está investigando actualmente como un posible tratamiento de otras formas de angioedema (Zuraw *et al*., 2013).

La bradicinina y los efectos de los inhibidores de la ACE

Los inhibidores de la ACE, usados de forma extensiva en el tratamiento de la hipertensión, la insuficiencia cardiaca congestiva y la nefropatía diabética, bloquean la conversión de AngI a AngII, y también bloquean la degradación de la bradicinina por la ACE (véanse figura 39-4 y capítulo 26). Numerosos estudios demostraron que la bradicinina contribuye a muchos de los efectos protectores de los inhibidores de la ACE (Heitsch, 2003; Madeddu *et al*., 2007). Se continúa en la búsqueda de un agonista B_2 estable conveniente para la evaluación clínica, que proporcione beneficio cardiovascular sin efectos proinflamatorios.

Un efecto secundario poco común de los inhibidores de la ACE es el angioedema, lo que probablemente se deba a la inhibición del metabolismo de la cinina por la ACE (Zuraw *et al*., 2013). Un efecto secundario común de los inhibidores de la ACE que puede estar relacionado con el incremento de los niveles de la cinina en una tos crónica, no productiva, que se disipa cuando se suspende el medicamento. La bradicinina también puede contribuir a los efectos terapéuticos de los antagonistas de los receptores AT_1. Durante el bloqueo del receptor AT_1, la señalización de la AngII a través del receptor de subtipo AT2 no antagonizado se intensifica, lo que causa un aumento de las concentraciones de la bradicinina, que tiene efectos beneficiosos sobre la función cardiovascular y renal (Padia y Carey, 2013). Sin embargo, el incremento de los niveles de la bradicinina es probablemente más modesto que los alcanzados por los inhibidores de la ACE, como se refleja en la menor incidencia del angioedema en pacientes que toman antagonistas de los receptores AT_1 (Zuraw *et al*., 2013).

Antagonistas del receptor de cinina

El antagonista selectivo del receptor B_2 *icatibant* ha sido aprobado en la Unión Europea y recientemente en Estados Unidos, para el tratamiento de episodios agudos del edema en pacientes mayores de 18 años de edad con angioedema hereditario. Se administra por un profesional de la salud, o el paciente se lo autoadministra después de recibir un entrenamiento, en una dosis de 30 mg en 3 mL de la solución por inyección subcutánea en el abdomen. Las dosis adicionales pueden ser administradas a intervalos de, al menos, 6 h, si la respuesta es inadecuada o los síntomas se repiten; no deben excederse las tres dosis en cualquier periodo de 24 h. Un efecto secundario común experimentado por la mayoría de los pacientes es una reacción local en el sitio de la inyección (p. ej., enrojecimiento, contusión, edema, ardor, prurito, etc.). Un porcentaje pequeño de individuos experimentó fiebre, transaminasas elevadas, mareo, náusea, dolor de cabeza o erupción. La seguridad no se ha probado en mujeres embarazadas o en la lactancia. Aunque el icatibant tiene el potencial para atenuar los efectos antihipertensivos de los inhibidores de la ACE, no está claro si esto es clínicamente significativo, debido a que los pacientes que tomaron los inhibidores de la ACE fueron excluidos de los ensayos clínicos con el icatibant. El icatibant se está investigando actualmente como tratamiento del angioedema inducido por los inhibidores de la ACE, y los resultados iniciales de ensayos pequeños y reportes de caso individuales indican que es efectivo (Zuraw *et al*., 2013). Se están investigando otras formas del angioedema para la capacidad de respuesta al icatibant.

Agradecimientos: *Nancy J. Brown, L. Jackson Roberts II, Ervin G. Erdös y Allen P. Kaplan contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *antagonistas de H_1*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y sugerencias
Antihistamínicos de primera generación: agonistas inversos del receptor H_1 • La mayoría tiene efectos centrales y anticolinérgicos • Usar con precaución en niños y en adultos >65 años de edad		
Doxepina	• Antidepresivo tricíclico • Insomnio • Prurito (crema tópica) • Prurito (dermatitis atópica, eccema, liquen simple) (crema)	• Causa sedación/somnolencia significativa • Efectos anticolinérgicos • Mayor riesgo de ideas suicidas (niños, adolescentes y adultos jóvenes)
Carbinoxamina Clemastina Difenhidramina Dimenhidrinato	• Síntomas de respuesta alérgica • Urticaria leve • Insomnio (difenhidramina) • Cinetosis (dimenhidrinato, difenhidramina)	• Pronunciada tendencia a causar sedación • Efectos anticolinérgicos significativos • Efectos secundarios GI son bajos • Carbinoxamina y difenhidramina: adyuvantes de la epinefrina para la anafilaxia
Pirilamina (sólo disponible como ingrediente en preparaciones combinadas OTC)	• Síntomas de respuesta alérgica	• Efectos anticolinérgicos • Efectos centrales < que otros medicamentos de primera generación • Efectos secundarios GI son bastante comunes
Clorfeniramina Dexclorfeniramina Bromfeniramina Dexbromfeniramina (componente de medicina para el resfriado)	• Conjuntivitis alérgica • Rinitis alérgica • Anafilaxia (adjunto), angioedema mediado por histamina, dermatografismo, prurito, estornudos, urticaria (bromfeniramina) • Síntomas de respuesta alérgica	Menos somnolencia que otros medicamentos de primera generación; efectos secundarios de estimulación del CNS más comunes
Hidroxizina	• Prurito • Sedación • Antiansiedad • Dermatitis atópica • Antiemético • Urticaria	• La acción depresora del CNS puede contribuir a los efectos antipruriginosos
Ciclizina (descontinuado en Estados Unidos) Meclozina (no para uso en niños)	• Cinetosis • Náuseas/vómitos • Vértigo	• Propiedades antinauseosas debido a los notables efectos anticolinérgicos • Menor probabilidad de causar somnolencia que otros medicamentos de primera generación • Meclozina, el más utilizado, efecto largo (≥8 h)
Prometazina	• Antiemético • Cinetosis • Prurito • Sedación • Síntomas de respuesta alérgica (uso fuera de etiqueta)	• Riesgo de depresión respiratoria mortal en niños, especialmente <2 años • Puede disminuir el umbral de convulsiones • Tiene actividad anestésica local • Antiemético antihistamínico más potente
Ciproheptadina	• Conjuntivitis alérgica • Rinitis alérgica • Anafilaxia • Angioedema mediado por histamina • Prurito, alergia • Rinitis vasomotora • Urticaria • Dermatografismo	• Puede aumentar el apetito, causar aumento de peso • Tiene actividad anticolinérgica significativa • También bloquea los efectos de la serotonina antagonizando el receptor $5HT_{2A}$
Antihistamínicos de segunda generación: agonistas inversos del receptor H_1 • Ausencia de efectos centrales y anticolinérgicos significativos		
Olopatadina (nasal y oftálmica solamente)	• Conjuntivitis alérgica • Rinitis alérgica • Prurito ocular • Rinorrea • Estornudos	• Aprobado para dosificación una vez al día • Las gotas para los ojos pueden causar dolor de cabeza en algunos individuos • El aerosol nasal puede causar epistaxis y ulceración nasal o perforación septal • Algunos aumentan el riesgo de somnolencia con aerosol nasal • Los efectos secundarios menores del aerosol nasal incluyen sabor amargo y dolor de cabeza
Acrivastina (sólo comercializada en combinación con la pseudoefedrina)	• Rinitis alérgica • Congestión nasal • Síntomas alérgicos	• ~40% metabolizado por CYP, lo que reduce el potencial de interacciones entre medicamentos • Riesgo algo más alto de sedación leve que otros medicamentos de segunda generación
Cetirizina Levocetirizina	• Rinitis alérgica • Dermatitis atópica (cetirizina) • Urticaria (idiopática crónica)	• Riesgo algo mayor de sedación leve que otros medicamentos de segunda generación; se puede usar levocetirizina más potente en dosis más bajas con menos riesgo de sedación • Sólo ~30% (cetirizina) o ~1% (levocetirizina) metabolizado por CYP, lo cual reduce el potencial de interacciones entre medicamentos

Antihistamínicos de segunda generación: agonistas inversos del receptor H_1 • Ausencia de efectos centrales y anticolinérgicos significativos		
Loratadina Desloratadina	• Rinitis alérgica • Urticaria idiopática crónica • Profilaxis del broncoespasmo inducido por el ejercicio (loratadina) • Prurito (desloratadina)	• La desloratadina es el metabolito activo de la loratadina • 24 horas de duración de la actividad, por lo que sólo se requiere una dosis una vez al día
Fexofenadina	• Rinitis alérgica • Urticaria idiopática crónica	• Es el metabolito activo de la terfenadina (retirada del mercado debido al riesgo de *torsades de pointes*) • Sólo ~8% metabolizado por CYP, lo que reduce el potencial de interacciones entre medicamentos
Alcaftadina (sólo oftálmica)	• Conjuntivitis alérgica • Prurito ocular	• Además de las propiedades antiinflamatorias y estabilizadoras de las células cebadas, su actividad antagonista H_4 puede proporcionar un alivio superior del prurito ocular • Aprobado para dosificación una vez al día • Las reacciones adversas más comunes (<4%) son irritación ocular, enrojecimiento y prurito
Bepotastina (sólo oftálmica)	• Conjuntivitis alérgica • Prurito ocular	• Tiene propiedades antiinflamatorias y estabilizadoras de células cebadas • La reacción adversa más común (~25%) es la disgeusia leve • Otras reacciones menores (2-5%) son irritación ocular, dolor de cabeza y nasofaringitis
Ketotifeno (sólo oftálmico)	• Conjuntivitis alérgica • Prurito ocular	• Tiene propiedades antiinflamatorias y estabilizadoras de células cebadas • Las reacciones adversas más comunes (~10-25%) son ojos rojos y cefalea leve o rinitis
Azelastina (sólo nasal y oftálmica)	• Conjuntivitis alérgica • Rinitis alérgica (sola y combinada con fluticasona) • Prurito ocular • Rinitis vasomotora	• Tiene propiedades antiinflamatorias y estabilizadoras de células cebadas • Las gotas para los ojos pueden causar quemazón/ardor transitorio • Algunos aumentan el riesgo de somnolencia con aerosol nasal • Los efectos secundarios menores con gotas para los ojos y aerosoles nasales incluyen sabor amargo y dolor de cabeza
Emedastina (sólo oftálmica)	• Conjuntivitis alérgica • Prurito ocular	• Carece de propiedades estabilizadoras de células cebadas y antiinflamatorias • Efecto secundario común: dolor de cabeza (~11%) • Reacciones menores (<5%): sueños anormales, mal gusto, irritación ocular
Epinastina (sólo oftálmica)	• Conjuntivitis alérgica • Prurito ocular	• Además de las propiedades antiinflamatorias y estabilizadoras de las células cebadas, su actividad antagonista H_2 puede reducir el edema palpebral • Efecto secundario común (~10%): síntomas de infección de las vías respiratorias superiores • Reacciones oculares menores: sensación de ardor, foliculosis, hiperemia y prurito

Bibliografía

Abelson MB, *et al*. Advances in pharmacotherapy for allergic conjunctivitis. *Expert Opin Pharmacother* **2015**;*16*:1219–1231.

Abraham WM, *et al*. Peptide and non-peptide bradykinin receptor antagonists: role in allergic airway disease. *Eur J Pharmacol* **2006**;*533*: 215–221.

Bartra J, *et al*. Interactions of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* **2006**;*16*:suppl 1:29–36.

Bhoola KD, *et al*. Bioregulation of kinins: kallikreins, kininogens, and kininases. *Pharmacol Rev 1992*;*44*:1–80.

Black JW, *et al*. Definition and antagonism of histamine H2-receptors. *Nature* **1972**;*236*:385–390.

Campbell WB, Falck JR. Arachidonic acid metabolites as endothelium-derived hyperpolarizing factors. *Hypertension* **2007**;*49*:590–596.

Campos MM, *et al*. Non-peptide antagonists for kinin B1 receptors: new insights into their therapeutic potential for the management of inflammation and pain. *Trends Pharmacol Sci* **2006**;*27*:646–651.

Del Cuvillo A, *et al*. Comparative pharmacology of the H1 antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* **2006**;*16*:suppl 1:3–12.

Ellenbroek BA, Ghiabi B. The other side of the histamine H3 receptor. *Trends Neurosci* **2014**;*37*:191–199.

Emanuel MB. Histamine and the antiallergic antihistamines: a history of their discoveries. *Clin Exp Allergy* **1999**;*29*:suppl 3:1–11.

Erdös EG, Skidgel RA. Metabolism of bradykinin by peptidases in health and disease. In: Farmer SG (ed.). *The Kinin System*. London: Academic Press; **1997**. p. 111–141.

Esbenshade TA, *et al*. The histamine H3 receptor: an attractive target for the treatment of cognitive disorders. *Br J Pharmacol* **2008**;*154*:1166–1181.

Gilboa SM, *et al*. Antihistamines and birth defects: a systematic review of the literature. *Expert Opin Drug Saf* **2014**;*13*:1667–1698.

Gray SL, *et al*. Cumulative use of strong anticholinergics and incident dementia: a prospective cohort study. *JAMA Intern Med* **2015**;*175*: 401–407.

Haas HL, *et al*. Histamine in the nervous system. *Physiol Rev* **2008**;*88*: 1183–1241.

Heitsch H. The therapeutic potential of bradykinin B2 receptor agonists in the treatment of cardiovascular disease. *Expert Opin Investig Drugs* **2003**;*12*:759–770.

Johnson AR, Erdos EG. Release of histamine from mast cells by vasoactive peptides. *Proc Soc Exp Biol Med* **1973**;*142*:1252–1256.

Kaplan AP, Joseph K. Pathogenic mechanisms of bradykinin mediated diseases: dysregulation of an innate inflammatory pathway. *Adv Immunol* **2014**;*121*:41–89.

Kuhr F, *et al*. Differential regulation of inducible and endothelial nitric oxide synthase by kinin B1 and B2 receptors. *Neuropeptides* **2010**;*44*: 145–154.

Leeb-Lundberg LM, *et al*. International union of pharmacology. XLV. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences. *Pharmacol Rev* **2005**;*57*:27–77.

Levi-Schaffer F, Eliashar R. Mast cell stabilizing properties of antihistamines. *J Invest Dermatol* **2009**;*129*:2549–2551.

Lowry JL, *et al*. Endothelial nitric-oxide synthase activation generates an inducible nitric-oxide synthase-like output of nitric oxide in inflamed endothelium. *J Biol Chem* **2013**;*288*:4174–4193.

Madeddu P, *et al*. Mechanisms of disease: the tissue kallikrein-kinin system in hypertension and vascular remodeling. *Nat Clin Pract Nephrol* **2007**;*3*:208–221.

Mikelis CM, *et al*. RhoA and ROCK mediate histamine-induced vascular leakage and anaphylactic shock. *Nat Commun* **2015**;*6*:6725.

Padia SH, Carey RM. AT2 receptors: beneficial counter-regulatory role in cardiovascular and renal function. *Pflugers Arch* **2013**;*465*:99-110.

Prassas I, *et al*. Unleashing the therapeutic potential of human kallikreinrelated serine proteases. *Nat Rev Drug Discov* **2015**;*14*:183–202.

Rocha e Silva M, *et al*. Bradykinin, a hypotensive and smooth muscle stimulating factor released from plasma globulin by snake venoms and by trypsin. *Am J Physiol* **1949**;*156*:261–273.

Sander K, *et al*. Histamine H3 receptor antagonists go to clinics. *Biol Pharm Bull* **2008**;*31*:2163–2181.

Schwartz LB. Mast cells: function and contents. *Curr Opin Immunol* **1994**; *6*:91–97.

Seifert R. How do basic secretagogues activate mast cells? *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **2015**;*388*:279–281.

Simons FE. Advances in H1-antihistamines. *N Engl J Med* **2004**;*351*: 2203–2217.

Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* **2011**;*128*:1139–1150.

Skidgel RA, Erdös EG. Structure and function of human plasma carboxypeptidase N, the anaphylatoxin inactivator. *Int Immunopharmacol* **2007**;*7*:1888–1899.

Thurmond RL. The histamine H4 receptor: from orphan to the clinic. *Front Pharmacol* **2015**;*6*:65.

Thurmond RL, *et al*. The role of histamine H1 and H4 receptors in allergic inflammation: the search for new antihistamines. *Nat Rev Drug Discov* **2008**;*7*:41–53.

Viegas LP, *et al*. The maddening itch: an approach to chronic urticaria. *J Investig Allergol Clin Immunol* **2014**;*24*:1–5.

Walford HH, Zuraw BL. Current update on cellular and molecular mechanisms of hereditary angioedema. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2014**;*112*:413–418.

Werle E. Discovery of the most important kallikreins and kallikrein inhibitors. In: Erdös EG (ed.). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 25. Heidelberg: Springer-Verlag; **1970**. p. 1–6.

Zhang X, *et al*. Carboxypeptidase M augments kinin B1 receptor signalling by conformational crosstalk and enhances endothelial nitric oxide output. *Biol Chem* **2013a**;*394*:335–345.

Zhang X, *et al*. Carboxypeptidase M is a positive allosteric modulator of the kinin B1 receptor. *J Biol Chem* **2013b**;*288*:33226–33240.

Zhang X, *et al*. Downregulation of kinin B1 receptor function by B2 receptor heterodimerization and signaling. *Cell Signal* **2015**;*27*:90–103.

Zuraw BL, *et al*. A focused parameter update: hereditary angioedema, acquired C1 inhibitor deficiency, and angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema. *J Allergy Clin Immunol* **2013**;*131*:1491–1493.

Capítulo 40

Farmacología pulmonar

Peter J. Barnes

MECANISMOS DEL ASMA

MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS A LOS PULMONES
- Vía inhalada
- Vía oral
- Vía parenteral

BRONCODILATADORES
- Agonistas adrenérgicos β_2
- Metilxantinas
- Antagonistas colinérgicos muscarínicos
- Nuevas clases de broncodilatadores

CORTICOSTEROIDES
- Mecanismo de acción
- Efectos antiinflamatorios en el asma
- Efecto sobre la respuesta a los adrenérgicos β_2
- Farmacocinética
- Vías de administración y dosificación
- Efectos adversos
- Opciones terapéuticas
- Desarrollo a futuro

CROMONES

INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA

ANTAGONISTAS DE MEDIADORES
- Antihistamínicos
- Antileucotrienos

TRATAMIENTOS INMUNOMODULADORES
- Tratamiento de inmunodepresión
- Tratamiento contra los receptores de IgE
- Inmunoterapia específica

NUEVOS FÁRMACOS EN DESARROLLO PARA LA ENFERMEDAD DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS
- Nuevos antagonistas de mediadores
- Inhibidores de la proteasa
- Nuevos medicamentos antiinflamatorios
- Mucorreguladores
- Mucolíticos
- Expectorantes

ANTITUSÍGENOS
- Opiáceos
- Dextrometorfano
- Anestésicos locales
- Neuromoduladores
- Otros fármacos
- Nuevos antitusígenos

FÁRMACOS PARA LA DISNEA Y EL CONTROL VENTILATORIO
- Fármacos para la disnea
- Estimulantes ventilatorios

La farmacología pulmonar trata de comprender la forma en que actúan los fármacos sobre los pulmones y el tratamiento farmacológico de las enfermedades pulmonares. Gran parte de la farmacología pulmonar analiza los efectos de los medicamentos sobre las vías respiratorias y la terapia de la obstrucción de las vías respiratorias, en particular el asma y la COPD, que se encuentra entre las enfermedades crónicas más comunes en el mundo. Tanto el asma como la COPD se caracterizan por una inflamación crónica de las vías respiratorias, aunque existen marcadas diferencias en los mecanismos inflamatorios y la respuesta al tratamiento entre estas enfermedades (Barnes, 2008b; Postma y Rabe, 2015). Este capítulo analiza la farmacoterapia de la enfermedad obstructiva de las vías respiratorias, en específico la terapia con broncodilatadores, que actúan principalmente al revertir la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y de los medicamentos antiinflamatorios, que suprimen la respuesta inflamatoria en las vías aéreas. Este capítulo se centra en la farmacología pulmonar de los agonistas adrenérgicos β_2 y corticosteroides; la farmacología básica de estas clases de agentes se presenta en los capítulos 12 y 46.

En este capítulo también se revisan otros medicamentos utilizados para tratar las enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, como mucolíticos y estimulantes respiratorios, y además se aborda la terapia farmacológica de la tos, el síntoma respiratorio más común. Los medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipertensión pulmonar se analizan en el capítulo 31 y los que se usan en las infecciones del pulmón, incluida la tuberculosis, en el capítulo 60.

Mecanismos del asma

El asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias que se caracteriza por la activación de los *mastocitos*, la infiltración de *eosinófilos*, *linfocitos T auxiliadores de tipo 2 (T_H2)* y *linfocitos innatos de tipo 2 (ILC2)* (figura 40-1) (Barnes, 2011b; Lambrecht y Hammad, 2015). La activación de los mastocitos por alérgenos y estímulos físicos libera *mediadores de broncoconstricción*, tales como *histamina*, *LTD_4* y *prostaglandina D_2*, que causan broncoconstricción, fuga microvascular y exudación plasmática. El aumento en el número de los mastocitos en el músculo liso de las vías respiratorias es una característica del asma.

Muchos de los síntomas del asma se deben a la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y, por tanto, los broncodilatadores son importantes para aliviar los síntomas. No está claro si, en el asma, el músculo liso de las vías respiratorias tiene una anomalía intrínseca, pero el aumento de la contractilidad del músculo liso en las vías respiratorias puede contribuir a la hiperreactividad de las vías respiratorias, el sello fisiológico del asma.

El mecanismo de la inflamación crónica en el asma no se comprende por completo. Tal vez el estímulo inicial sea la exposición a alérgenos, pero parece volverse autónomo, de forma que el asma es, en esencia, incurable. La inflamación puede estar orquestada por células dendríticas, pues son las que regulan a las células T_H2 que dan origen a la inflamación eosinofílica y también a la formación de IgE por los linfocitos B.

El epitelio de las vías respiratorias desempeña un papel importante a través de la liberación de múltiples mediadores inflamatorios y mediante la liberación de factores de crecimiento en un intento por reparar el daño causado por la inflamación. El proceso inflamatorio en el asma está mediado por la liberación de más de 100 mediadores inflamatorios (Hall y Agrawal, 2014). Una red compleja de citocinas, lo que incluye quimiocinas y factores de crecimiento, desempeña funciones importantes en organizar el proceso inflamatorio (Barnes, 2008a).

La inflamación crónica puede conducir a cambios estructurales (remodelación) en las vías respiratorias, lo que incluye un aumento en el núme-

Abreviaturas

AC: (*adenylyl cyclase*) Adenililciclasa
ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ALT: (*alanine aminotransferase*) Alanina aminotransferasa
BDP: (*beclomethasone dipropionate*) Dipropionato de beclometasona
cAMP: (*cyclic adenosine monophosphate*) Monofosfato de adenosina cíclico
CCR3: (*C-C chemokine receptor type 3*) Receptor de quimiocina C-C tipo 3
COMT: (*catechol-O-methyl transferase*) Catecol-O-metiltransferasa
COPD: (*chronic obstructive pulmonary disease*) Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
CRTh2: (*chemokine receptor homologous molecule expressed on Th2 lymphocytes*) Molécula homóloga del receptor de quimiocina expresada en linfocitos Th2
CXCR2: (*C-X-C motif chemokine receptor 2*) Receptor de quimiocina motivo CXC
cis-LT: (*cysteinyl-leukotriene*) Cisteinil-leucotrieno
DPI: (*dry powder inhaler*) Inhalador de polvo seco
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
FEV_1: (*forced expiratory volume in 1 second*) Volumen espiratorio forzado en 1 segundo
FFA: (*free fatty acid*) Ácido graso libre
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido aminobutírico γ
GR: (*glucocorticoid receptor*) Receptor de glucocorticoides
HDAC2: (*histone deacetylase 2*) Histona desacetilasa-2
HFA: (*hydrofluoroalkane*) Hidrofluoroalcano
ICS: (*inhaled corticosteroid*) Corticosteroide inhalado
Ig: (*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
IL: (*interleukin*) Interleucina
ILC2: (*innate type 2 lymphocyte*) Linfocito innato de tipo 2
IM: (*intramuscular*) Intramuscular
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trifosfato de inositol
IV: (*intravenous*) Intravenoso
LABA: (*long-acting inhaled β_2 agonist*) Agonista β_2 inhalado de acción prolongada
LAMA: (*long-acting muscarinic antagonist*) Antagonista muscarínico de acción prolongada
5-LO: (*5′-lipoxygenase*) 5′-lipooxigenasa
LT: (*leukotriene*) Leucotrieno
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MDI: (*metered-dose inhaler*) Inhalador de dosis medida
MMAD: (*mass median aerodynamic diameter*) Diámetro aerodinámico mediano de masa
MMP: (*matrix metalloproteinase*) Metaloproteinasa de matriz
MOR: (*μ opioid receptor*) Receptor opioide μ
NF-κB: (*nuclear factor kappa B*) Factor nuclear kappa B
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) N-metil-D-aspartato
PAF: (*platelet-activating factor*) Factor activador de plaquetas
PDE: (*phosphodiesterase*) Fosfodiesterasa
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PKA: (*protein kinase A*) Proteína cinasa A
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
pMDI: (*pressurized metered-dose inhaler*) Inhalador presurizado de dosis medida
SABA: (*short-acting β_2 agonists*) Agonistas β_2 de acción corta
SAMA: (*short-acting muscarinic antagonis*) Antagonista muscarínico de acción corta
TAS2R: (*taste 2 receptor*) Receptor del gusto 2
Tc1: (*cytotoxic T lymphocyte*) Linfocito T citotóxico
Th17: (*T helper-17 cell*) Célula T auxiliadora tipo 17
T_H2: (*T helper 2 lymphocyte*) Linfocitos T auxiliadores de tipo 2
TNF: (*tumor necrosis factor*) Factor de necrosis tumoral
TRP: (*transient receptor potential*) Receptor de potencial transitorio
VIP: (*vasoactive intestinal polypeptide*) Polipéptido intestinal vasoactivo

ro y tamaño de las células del músculo liso de las vías respiratorias, vasos sanguíneos y células secretoras de moco. Una característica histológica del asma es el depósito de colágeno (fibrosis) debajo de la membrana basal del epitelio de la vía aérea (figura 49-1). Esto parece ser resultado de la inflamación eosinofílica y se encuentra incluso en el inicio de los síntomas asmáticos. La inflamación compleja del asma es suprimida por los corticosteroides en la mayoría de los pacientes, pero inclusive si el asma es bien controlada, la inflamación y los síntomas regresan si se interrumpen los corticosteroides. El asma generalmente comienza en la primera infancia, luego puede desaparecer durante la adolescencia y reaparecer en la edad adulta. Se caracteriza por la obstrucción variable del flujo de aire y, por lo general, muestra una buena respuesta terapéutica a broncodilatadores y corticosteroides. La gravedad del asma por lo común no cambia, por lo que los pacientes con asma leve rara vez progresan al asma grave y los pacientes con asma severa suelen tenerla desde el inicio, aunque algunos individuos, particularmente aquellos con asma de inicio tardío, muestran una pérdida progresiva de la función pulmonar, al igual que los pacientes con COPD. Las personas con asma grave pueden tener un patrón de inflamación más similar a la COPD y se caracterizan por una respuesta reducida a los corticosteroides (Trejo Bittar *et al.*, 2015).

Mecanismos de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) implica la inflamación del tracto respiratorio con un patrón que difiere del asma. En la COPD, hay *un predominio de neutrófilos, macrófagos, linfocitos T citotóxicos (células Tc1) y linfocitos T auxiliadores tipo 17 (Th17)*. La inflamación *afecta de manera predominante a las vías respiratorias de pequeño calibre* y da origen a estrechamiento y fibrosis progresivas de estas (bronquiolitis obstructiva crónica) y destrucción del parénquima pulmonar con destrucción de las paredes alveolares (enfisema) (figura 40-2) (Barnes *et al.*, 2015). Estos cambios patológicos causan obstrucción de las vías respiratorias durante la espiración, lo que provoca atrapamiento de aire e hiperinflación, particularmente durante el esfuerzo en el ejercicio (hiperinflación dinámica). Esto explica la disnea de esfuerzo y la limitación del ejercicio que son síntomas característicos de la COPD.

Los broncodilatadores reducen el atrapamiento de aire al dilatar las vías periféricas y son la base del tratamiento en la COPD. En contraste con el asma, la obstrucción del flujo de aire en la COPD tiende a ser progresiva. La inflamación en la periferia pulmonar de pacientes con COPD está mediada por múltiples mediadores inflamatorios y citocinas, aunque el patrón de mediadores difiere del que se observa en el asma (Barnes, 2004). A diferencia del asma, la inflamación en pacientes con COPD es, en gran parte, resistente a corticosteroides, y actualmente no existen tratamientos antiinflamatorios efectivos. Muchos pacientes con COPD tienen comorbilidades, que incluyen cardiopatía isquémica, hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, diabetes, osteoporosis, pérdida del músculo esquelético, depresión, enfermedad renal crónica y anemia (Barnes y Celli, 2009). Estas enfermedades pueden ocurrir juntas, como parte de la multimorbilidad, como enfermedades del envejecimiento acelerado con mecanismos patogénicos comunes (Barnes, 2015).

Vías de administración de fármacos a los pulmones

Los medicamentos pueden administrarse a los pulmones por vía oral o parenteral y también por inhalación. La elección depende del medicamento y de la enfermedad respiratoria.

Vía inhalada

La inhalación (figura 40-3) es el modo preferido de administración de muchos medicamentos con un efecto directo en las vías respiratorias, particularmente para el asma y la COPD (Sanchis *et al.*, 2013). Es la única forma de administrar algunos medicamentos, como el cromoglicato sódico y los fármacos anticolinérgicos, y es la vía preferida para la administración de agonistas β_2 y corticosteroides para reducir los efectos secundarios sistémicos. Los antibióticos pueden administrarse por inhalación en pacientes con infección respiratoria crónica (p. ej., en fibrosis quística). La principal ventaja de la inhalación es el suministro de medicamentos a las vías respiratorias en dosis que son efectivas con mucho menos riesgo de efectos secundarios sistémicos. Esto es de particular importancia cuando se usa ICS, con lo que se evitan, en gran medida, los efectos secundarios sistémicos. Además, inhalar los broncodilatadores tiene un inicio de acción más rápido que cuando se toman por vía oral.

Tamaño de la partícula

El tamaño de las partículas por inhalación es de crucial importancia para determinar el sitio de depósito en el tracto respiratorio. El tamaño óptimo para que las partículas se asienten en las vías respiratorias es de 2-5 μm de MMAD. Las partículas más grandes se asientan en las vías respiratorias superiores, mientras que las partículas más pequeñas permanecen suspendidas y, por tanto, son exhaladas. Hay un interés creciente en es-

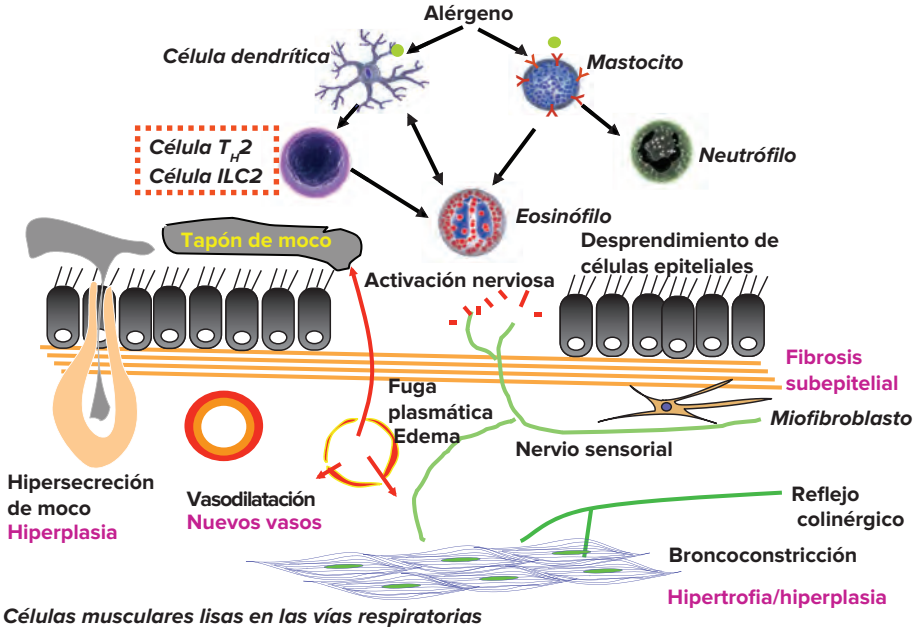


Figura 40-1 *Mecanismos celulares del asma.* Múltiples células inflamatorias son reclutadas y activadas en las vías respiratorias, donde liberan múltiples mediadores inflamatorios, que también pueden surgir de las células estructurales. Estos mediadores producen broncoconstricción, exudado plasmático y edema, vasodilatación, hipersecreción de moco y activación de los nervios sensoriales. La inflamación crónica conduce a cambios estructurales, que incluyen fibrosis subepitelial (engrosamiento de la membrana basal), hipertrofia e hiperplasia del músculo liso de las vías respiratorias, angiogénesis e hiperplasia de las células secretoras de moco.

tudiar el suministro de medicamentos a las vías respiratorias de pequeño calibre, específicamente en la COPD y el asma grave (Usmani y Barnes, 2012). Esto implica suministrar partículas de fármaco de cerca de 1 µm de MMAD, lo que hoy en día es posible con el uso de fármacos formulados en un HFA propelente.

Farmacocinética

Del total del fármaco administrado, sólo 10-20% ingresa a las vías respiratorias inferiores con un pMDI convencional. Los fármacos se absorben del lumen de la vía aérea y tienen efectos directos sobre las células blanco de las vías respiratorias. Los medicamentos pueden absorberse hacia la circulación bronquial y más tarde distribuirse a regiones más periféricas de las vías respiratorias. Los fármacos con pesos moleculares elevados tienden a permanecer mayor tiempo en las vías respiratorias. No obstante, varios medicamentos tienen una mayor eficacia terapéutica cuando se administran por vía inhalada. El ICS *ciclesonida* es un profármaco activado por esterasas en el tracto respiratorio para dar origen al principio activo des-ciclesonida. La distribución pulmonar más extensa de un fármaco con un MMAD más pequeño aumenta el depósito alveolar y, por tanto, es probable que aumente la absorción en los pulmones hacia la circulación general, lo que ocasionaría más efectos secundarios sistémicos. Así, aunque los pMDI con HFA suministran más ICS a las vías respiratorias de pequeño calibre, también hay mayor absorción sistémica, de forma que no debe cambiarse la proporción terapéutica.

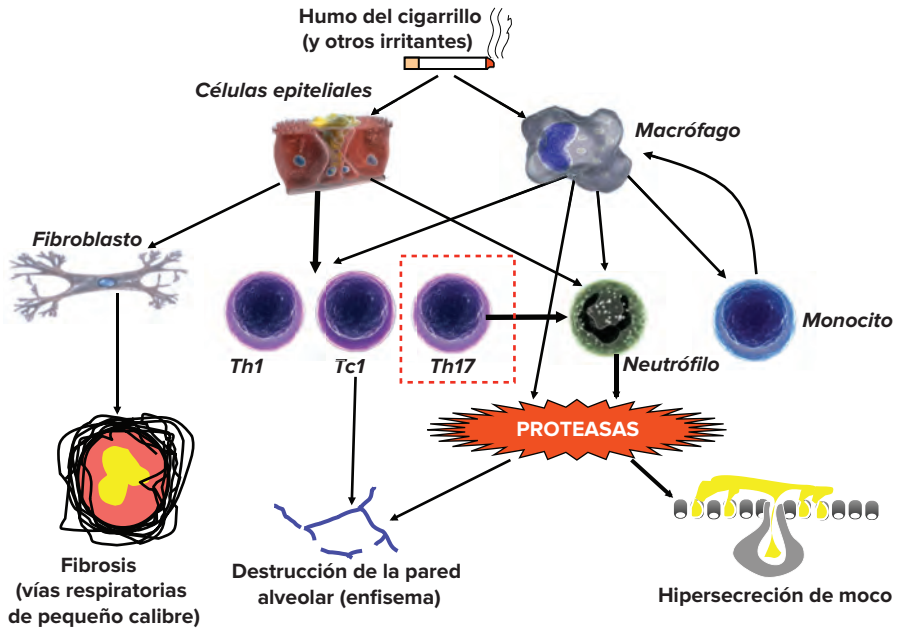


Figura 40-2 *Mecanismos celulares en la COPD.* El humo del cigarrillo y otros irritantes activan las células epiteliales y los macrófagos en el pulmón para liberar mediadores que atraen las células inflamatorias circulantes, incluidos los monocitos (que se diferencian de los macrófagos dentro del pulmón), neutrófilos y linfocitos T (células T_H1, T_C1 y Th17). Los factores fibrógenos liberados de las células epiteliales y los macrófagos ocasionan fibrosis de las vías respiratorias de pequeño calibre. La liberación de proteasas provoca la destrucción de la pared alveolar (enfisema) y la hipersecreción de moco (bronquitis crónica).

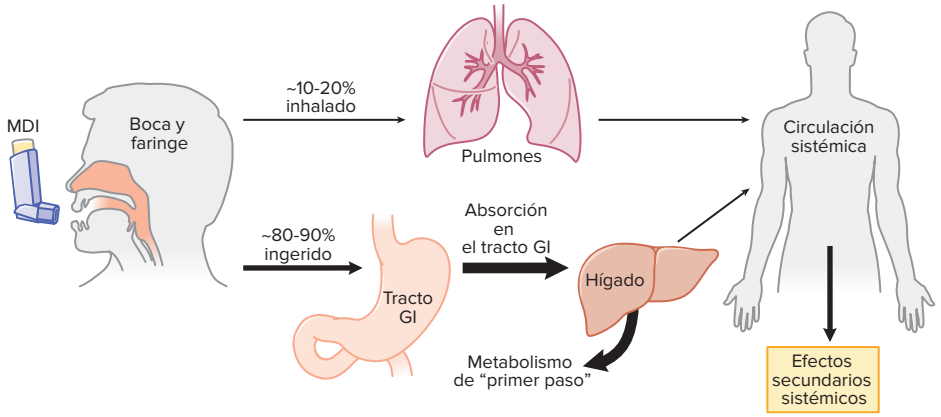


Figura 40-3 *Representación esquemática del depósito de fármacos inhalados (p. ej., corticosteroides, agonistas β_2).* La terapia de inhalación deposita el fármaco directamente, pero no de manera exclusiva, en los pulmones. La distribución entre los pulmones y la orofaringe depende principalmente del tamaño de la partícula y de la eficiencia del método de administración. La mayor parte del material será deglutido y absorbido, ingresando a la circulación sistémica después de experimentar un efecto de primer paso en el hígado. Algunos medicamentos también se absorberán hacia la circulación sistémica desde los pulmones. El uso de un espaciador de gran volumen reducirá la cantidad del fármaco depositado en la orofaringe, reduciendo así la cantidad ingerida y absorbida en el tracto GI, lo que limita los efectos sistémicos.

Dispositivos para el suministro

Inhaladores presurizados de dosis medidas (pMDI). Los medicamentos son impulsados desde un contenedor en el pMDI con la ayuda de un propelente, anteriormente con un clorofluorocarbono (freón), hoy en día reemplazado por un HFA que es "amigable con la capa de ozono". Estos dispositivos son convenientes, portátiles y normalmente proporcionan 50-200 dosis del medicamento.

Cámaras espaciadoras. Los dispositivos espaciadores de gran volumen entre el pMDI y el paciente reducen la velocidad de entrada de las partículas a las vías respiratorias superiores y el tamaño de las partículas, al permitir la evaporación del líquido propelente. Esto reduce la cantidad de fármaco que afecta a la orofaringe y aumenta la proporción inhalada hacia las vías respiratorias inferiores. La aplicación de cámaras espaciadoras es útil en la reducción del depósito de ICS en la orofaringe y la consiguiente reducción de los efectos secundarios locales de estos fármacos. Los dispositivos espaciadores también son útiles para administrar medicamentos inhalados a niños pequeños que no pueden usar un pMDI. Los niños de hasta 3 años de edad pueden usar un dispositivo espaciador equipado con una mascarilla facial.

Inhaladores de polvo seco. Los medicamentos también pueden administrarse como un polvo seco utilizando dispositivos que dispersan un polvo fino por la turbulencia de aire inducida en la inhalación. A los niños menores de 7 años les resulta difícil usar un DPI. Los DPI se han desarrollado para administrar péptidos y proteínas, como la insulina, por vía sistémica, pero han demostrado ser problemáticos debido a la consistencia de la dosificación.

Nebulizadores. Se dispone de dos tipos de nebulizadores. Los *nebulizadores de chorro* utilizan el flujo de gas (aire u oxígeno), mientras que los *nebulizadores ultrasónicos* utilizan un cristal piezoeléctrico que vibra rápidamente y, por tanto, no requieren una fuente de gas comprimido. El medicamento nebulizado puede inspirarse durante la respiración del volumen circulante, y es posible administrar dosis mucho más altas de fármaco en comparación con un pMDI. De este modo, los nebulizadores son útiles para tratar las exacerbaciones agudas del asma y la COPD, para suministrar medicamentos cuando la obstrucción de las vías respiratorias es extrema (p. ej., en COPD grave), para administrar medicamentos inhalados a lactantes y niños pequeños que no pueden usar otros dispositivos de inhalación y para administrar fármacos, como los antibióticos, cuando se deben suministrar dosis relativamente altas.

Vía oral

Los medicamentos para el tratamiento de enfermedades pulmonares también pueden administrarse por vía oral. La dosis oral es mucho más alta que la dosis inhalada requerida para lograr el mismo efecto (generalmente en una proporción de aproximadamente 20:1), por lo que los efectos secundarios sistémicos son más comunes. *Cuando existe la posibilidad de elegir una vía inhalada u oral para un medicamento (p. ej., un agonista β_2 o un corticosteroide), siempre es preferible la vía inhalada,* y la vía oral debe reservarse para los pocos pacientes que no pueden usar inhaladores (p. ej., niños pequeños, pacientes con problemas físicos tales como artritis severa de las manos). La teofilina es ineficaz por la vía inhalada y, por consiguiente, se debe administrar por vía sistémica. Los corticosteroides pueden tener que administrarse por vía oral para enfermedades pulmonares parenquimatosas (p. ej., en enfermedades pulmonares intersticiales).

Vía parenteral

La vía intravenosa debe reservarse para el suministro de medicamentos en el paciente gravemente enfermo, que no puede absorber los fármacos del tracto GI. Los efectos secundarios son por lo general frecuentes, debido a las altas concentraciones plasmáticas.

Broncodilatadores

Los fármacos broncodilatadores relajan el músculo liso contraído de las vías respiratorias *in vitro* y provocan la reversión inmediata de la obstrucción de las vías respiratorias en el asma *in vivo* (Cazzola *et al.*, 2012). También previenen la broncoconstricción (y de ese modo proporcionan broncoprotección). Las tres clases principales de broncodilatadores que están en uso clínico en la actualidad son:

- Agonistas adrenérgicos β_2 (simpaticomiméticos).
- Teofilina (una metilxantina).
- Agentes anticolinérgicos (antagonistas de los receptores muscarínicos).

Los fármacos como el *cromoglicato sódico*, que previenen la broncoconstricción, no tienen acción broncodilatadora directa y son ineficaces una vez que se ha producido la broncoconstricción. Los *antiLT* (antagonistas de los receptores de LT e inhibidores de la 5′-lipooxigenasa) tienen un pequeño efecto broncodilatador en algunos pacientes asmáticos y parecen prevenir la broncoconstricción. Los *corticosteroides*, aunque mejoran gradualmente la obstrucción de las vías respiratorias, no tienen un efecto directo sobre la contracción del músculo liso de las vías respiratorias y, por tanto, no son considerados broncodilatadores.

Agonistas adrenérgicos β_2

Los agonistas β_2 inhalados son el tratamiento broncodilatador de elección en el asma, porque son los broncodilatadores más eficaces y tienen efectos secundarios mínimos cuando se usan correctamente. Los agonistas β sistémicos, de acción corta y no selectivos, como el isoproterenol (isoprenalina) o metaproterenol, sólo se deben usar como último recurso.

Química

El desarrollo de agonistas β_2 se basa en sustituciones en la estructura de la catecolamina de norepinefrina y epinefrina (véanse los capítulos 8 y 12). El anillo catecol se compone de grupos hidroxilo en las posiciones 3 y 4 del anillo de benceno. La norepinefrina difiere de la epinefrina sólo en el grupo amino terminal; en general, la modificación adicional en este sitio confiere selectividad de receptor β. Ahora se han introducido muchos agonistas selectivos β_2, y aunque puede haber diferencias en la potencia, no hay diferencias clínicamente significativas en la selectividad. Los fármacos selectivos β_2 inhalados en uso clínico hasta la fecha tienen una duración de acción similar (3-6 h).

Los LABA inhalados, el salmeterol y el formoterol, tienen un efecto de duración mucho más prolongada y proporcionan broncodilatación y broncoprotección por más de 12 h (Cazzola *et al.*, 2013b). El formoterol tiene sustituciones voluminosas en la cadena alifática y su lipofilicidad es moderada, lo que parece mantener al fármaco en la membrana cerca del receptor, de forma que se comporta como fármaco de liberación lenta. El salmeterol tiene una cadena alifática larga y su larga duración puede deberse a la unión a receptores en la hendidura sináptica del receptor ("exositio") que ancla el fármaco en la hendidura. Ahora se han desarrollado agonistas β_2 de administración una vez al día, como el indacaterol, el vilanterol y el olodaterol, con una duración de acción de más de 24 horas.

Modo de acción

La ocupación de receptores β_2 por agonistas da como resultado la activación de la vía G_s-adenililciclasa-cAMP-PKA, dando origen a eventos de fosforilación que conducen a la relajación del músculo liso bronquial (figura 40-4). Los receptores β_2 se localizan en varias células diferentes de las vías respiratorias, donde pueden tener efectos adicionales. Los agonistas β_2 también pueden causar broncodilatación *indirectamente* al inhibir la liberación de mediadores de broncoconstricción de células inflamatorias y de neurotransmisores de broncoconstricción de los nervios de las vías respiratorias. Estos mecanismos incluyen:

- Prevención de liberación de mediadores a partir de mastocitos pulmonares humanos aislados (a través de receptores β_2).
- Prevención de la fuga microvascular y, por tanto, desarrollo de edema de la mucosa bronquial después de la exposición a mediadores, como histamina, LTD_4 y prostaglandina D_2.
- Aumento de la *secreción de moco* en las glándulas submucosas y del transporte de iones a través del epitelio de las vías respiratorias (puede mejorar la eliminación mucociliar, revertir la eliminación defectuosa que se encuentra en el asma).
- *Reducción de la neurotransmisión* en *los nervios colinérgicos* de las vías respiratorias humanas por la acción al nivel de los receptores presinápticos β_2 para inhibir la liberación de ACh.

Aunque estos efectos adicionales de los agonistas β_2 pueden ser relevantes para el uso profiláctico de estos fármacos contra diversos desafíos, su rápida acción broncodilatadora es probablemente atribuible a un efecto directo sobre el músculo liso de todas las vías respiratorias.

Efectos antiinflamatorios

Aún es tema de debate si los agonistas β_2 tienen efectos antiinflamatorios en el asma. Los efectos inhibidores de los agonistas β_2 sobre la liberación de mediadores por los mastocitos y la fuga microvascular son claramente efectos antiinflamatorios, lo que sugiere que los agonistas β_2 pueden modificar la respuesta inflamatoria aguda. Sin embargo, los agonistas β_2 no parecen tener un efecto inhibidor significativo en la inflamación crónica de las vías respiratorias de individuos asmáticos, la cual es suprimida por los corticosteroides. Ahora esto ha sido confirmado por varios estudios con biopsia y lavado broncoalveolar en pacientes con asma que reciben agonistas β_2 de manera regular (incluidos los LABA), en los que se demuestra que no hay una reducción significativa en el número o en la activación de las células inflamatorias en las vías respiratorias, en contraste con la resolución de la inflamación que ocurre con los ICS. Esto puede estar relacionado con el hecho de que hay desensibilización rápida a los efectos de los agonistas β_2 en macrófagos, eosinófilos y linfocitos.

Uso clínico

Agonistas β_2 de acción corta. Los SABA inhalados son los broncodilatadores más utilizados y efectivos en el tratamiento del asma, debido a su antagonismo funcional de la broncoconstricción. Cuando se inhalan de un pMDI o un DPI, son convenientes, fáciles de usar, de inicio rápido y sin efectos secundarios sistémicos significativos. Estos agentes son efectivos para proteger contra diversos factores desencadenantes del asma, como el ejercicio, el aire frío y los alérgenos. Los SABA son los broncodilatadores de elección en el tratamiento del asma aguda grave. La vía de administración por nebulización es más fácil y más segura que la administración vía intravenosa y tan eficaz como aquella. La inhalación es preferible a la administración oral, porque los efectos secundarios sistémicos son menores. *Los SABA, como el albuterol, deben usarse "según sea necesario" sobre la base de los síntomas, y no de manera regular, en el tratamiento del asma leve; un incremento en el uso indica la necesidad de aumentar la terapia antiinflamatoria.*

Los agonistas β_2 orales se indican ocasionalmente como broncodilatadores adicionales. Las preparaciones de liberación lenta (p. ej., albuterol y bambuterol de liberación lenta [no disponibles en Estados Unidos]) pueden estar indicadas en el asma nocturna; sin embargo, estos agentes tienen un mayor riesgo de efectos secundarios. Varios SABA están disponibles, son resistentes a la absorción y degradación enzimática por COMT y MAO, todos son utilizables por inhalación y por vía oral, tienen una duración de acción similar (~3-4 h, menos en asma grave) y efectos secundarios similares. Se ha llamado la atención sobre las diferencias en la selectividad del receptor β_2, pero no son clínicamente importantes. Los fármacos en uso clínico incluyen el *albuterol* (*salbutamol*), el *levalbuterol*, el *metaproterenol*, la *terbutalina*, el *pirbuterol*, así como varios no disponibles en Estados Unidos (*fenoterol*, *tulobuterol* y *rimiterol*).

Agonistas β_2 inhalados de acción prolongada. Los LABA como el *salmeterol*, el *formoterol* y el *arformoterol* han demostrado ser un avance significativo en el tratamiento del asma y la COPD. Estos medicamentos tienen

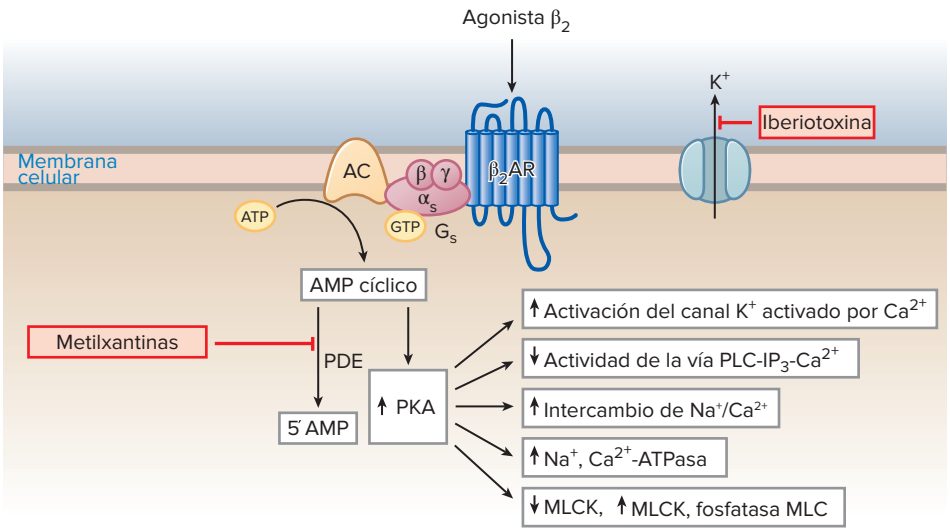


Figura 40-4 ***Acciones moleculares de los agonistas β_2 para inducir la relajación de las células del músculo liso de las vías respiratorias.*** La activación de los receptores β_2 (β_2AR) causa la activación de AC a través de G_s, ocasionando un aumento del cAMP intracelular y activación de PKA. La PKA fosforila una variedad de sustratos blanco, dando origen a la abertura de los canales de K^+ activados por Ca^{2+} (K_{Ca}), con lo que se facilita la hiperpolarización, disminuye la hidrólisis de PI, se incrementa el intercambio de Na^+/Ca^{2+}, aumenta la actividad de Na^+, Ca^{2+}-ATPasa y disminuye la actividad de la cinasa de cadena ligera de miosina (MLCK) y aumenta la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina (MLC). Los receptores β_2 también pueden acoplarse a K_{Ca} a través de G_s. PDE, fosfodiesterasa de nucleótidos cíclicos.

una acción broncodilatadora de más de 12 h y también protegen contra la broncoconstricción durante un periodo similar (Cazzola *et al.*, 2013b). Ellos mejoran el control del asma (cuando se administran dos veces al día) en comparación con el tratamiento regular con SABA (cuatro a seis veces al día). Los LABA de una vez al día, tales como el *indacaterol*, el *vilanterol* y el *olodaterol*, con una duración de más de 24 h, se han desarrollado ahora y son más efectivos en pacientes con COPD que los LABA de dos veces al día y los SABA más frecuentes.

Se ha demostrado que existe tolerancia a los efectos broncodilatadores del formoterol, además de un efecto broncoprotector del formoterol y el salmeterol, pero su importancia clínica es dudosa. Aunque tanto el formoterol como el salmeterol tienen una duración similar del efecto en los estudios clínicos, existen diferencias. El formoterol tiene un inicio de acción más rápido y es un agonista casi completo, mientras que el salmeterol es un agonista parcial con un inicio de acción más lento. Estas diferencias pueden conferir una ventaja teórica al formoterol en el asma más grave, mientras que también pueden hacer que sea más probable que induzca tolerancia. Sin embargo, no se han encontrado diferencias clínicas significativas entre el salmeterol y el formoterol en el tratamiento de pacientes con asma grave (Nightingale *et al.*, 2002).

En la COPD, los LABA son broncodilatadores efectivos que se pueden usar solos o en combinación con anticolinérgicos o ICS. Los LABA mejoran los síntomas y la tolerancia al esfuerzo, al reducir el atrapamiento de aire y las exacerbaciones. *En pacientes con asma, los LABA nunca deben usarse solos, porque no tratan la inflamación crónica subyacente, y esto puede aumentar el riesgo para la vida y de exacerbaciones fatales del asma*; más bien, los LABA se deben usar siempre en combinación con un ICS en un inhalador con combinación de fármacos en dosis fija. Los LABA son un tratamiento eficaz adicional a los ICS y son más eficaces que dosis crecientes de ICS cuando el asma no se controla con dosis bajas.

Inhaladores combinados. Los inhaladores combinados que contienen LABA y un corticosteroide (p. ej., *fluticasona/salmeterol, budesonida/formoterol*) se utilizan hoy en día ampliamente en el tratamiento del asma y COPD. En el asma, la combinación de un LABA con un corticosteroide ofrece acciones sinérgicas complementarias (Barnes, 2002). El inhalador combinado es más conveniente para los pacientes, simplifica la terapia y mejora la adherencia con el ICS. Además, al administrar los dos medicamentos en el mismo inhalador se asegura que se entreguen simultáneamente a las mismas células en las vías respiratorias, permitiendo que se produzcan las interacciones moleculares beneficiosas entre los LABA y los corticosteroides. Los inhaladores combinados son ahora la terapia preferida para los pacientes con asma persistente. Estos inhaladores de combinación también son más efectivos en pacientes con COPD que un LABA y un ICS solos, pero los mecanismos que explican esta interacción beneficiosa son menos conocidos que en los pacientes con asma.

Agonistas β_2 estereoselectivos. El albuterol es una mezcla racémica de isómeros *R*-activos y *S*-inactivos. Aunque el *R*-albuterol (levalbuterol) fue más potente que el *R*/*S*-albuterol racémico en algunos estudios, las respuestas de dosis cuidadosas no mostraron ninguna ventaja en términos de eficacia y ninguna evidencia de que el *S*-albuterol sea perjudicial en pacientes asmáticos (Lotvall *et al.*, 2001). Debido a que el levalbuterol es, por lo general, más costoso que el albuterol racémico utilizado normalmente, esta terapia no tiene una clara ventaja clínica. El formoterol estereoselectivo (*R,R*-formoterol, arformoterol) se ha desarrollado ahora como una solución nebulizada, pero también parece no ofrecer ninguna ventaja clínica sobre el formoterol racémico en pacientes con COPD (Loh *et al.*, 2015).

Polimorfismos de los receptores β_2. Se han descrito varios polimorfismos de un solo nucleótido y haplotipos de *ADRβ_2* humano, que afectan la estructura de los receptores β_2. Las variantes comunes son $Gly^{16}Arg$ y $Gln^{27}Glu$, que tienen efectos *in vitro* sobre la desensibilización de los receptores, pero los estudios clínicos han mostrado efectos inconsistentes en las respuestas broncodilatadoras a SABA y LABA (Hawkins *et al.*, 2008). Algunos estudios han demostrado que los pacientes con la variante homocigota común $Arg^{16}Arg$ tienen efectos adversos más frecuentes y una peor respuesta a los SABA que los heterocigotos o los homocigotos $Gly^{16}Gly$, pero, en términos generales, estas diferencias son pequeñas y no parece haber utilidad clínica en medir el genotipo *ADRβ_2*. No se encontraron diferencias con las respuestas a LABA entre estos genotipos (Bleecker *et al.*, 2007).

Efectos secundarios. Los efectos no deseados están relacionados con la dosis y se deben a la estimulación de los receptores β extrapulmonares (tabla 40-1 y capítulo 12). Los efectos secundarios no son comunes con el tratamiento inhalado, pero son bastante frecuentes con la administración oral o intravenosa.

TABLA 40-1 Efectos secundarios de los agonistas β_2

- Temblor muscular (efecto directo sobre los receptores β_2 del músculo esquelético)
- Taquicardia (efecto directo sobre los receptores β_2 auriculares, efecto reflejo del aumento de la vasodilatación periférica a través de los receptores β_2)
- Hipopotasemia (efecto directo β_2 en la captación de K^+ por parte del músculo esquelético)
- Inquietud
- Hipoxemia (↑ pérdida de la relación $\dot{V}/\dot{Q}$ debido a la reversión de la vasoconstricción pulmonar hipóxica)
- Efectos metabólicos (↑ FFA, glucosa, lactato, piruvato, insulina)

- *El temblor muscular* debido a la estimulación de los receptores β_2 en el músculo esquelético es el efecto secundario más común. Puede ser más problemático en pacientes de edad avanzada y, por tanto, es un problema más frecuente en personas con COPD.
- *La taquicardia y las palpitaciones* se deben a la estimulación cardiaca refleja secundaria a la vasodilatación periférica, por estimulación directa de los receptores β_2 auriculares (el corazón humano tiene una proporción relativamente alta de receptores β_2, véase el capítulo 12) y posiblemente también de la estimulación de los receptores β_1 miocárdicos cuando la dosis de agonistas β_2 aumenta.
- *La hipopotasemia* es un efecto secundario potencialmente serio. Se debe a la estimulación de la entrada de potasio al interior del músculo estriado por los receptores β_2, que puede ser secundaria a un aumento en la secreción de insulina. La hipopotasemia puede ser grave en presencia de hipoxia, como en el asma aguda, cuando puede haber una predisposición a arritmias cardiacas (capítulo 30). En la práctica, sin embargo, rara vez se observan arritmias significativas después de la administración de agonistas β_2 nebulizados en pacientes con asma aguda o con COPD.
- *La pérdida de la relación ventilación-perfusión V/Q* es ocasionada por vasodilatación pulmonar en vasos sanguíneos previamente contraídos por la hipoxia, lo que provoca el cortocircuito de sangre hacia regiones mal ventiladas con reducción en la tensión arterial de oxígeno. Aunque en la práctica el efecto de los agonistas β_2 en la Pa_{O_2} suele ser muy pequeño (reducción <5 mm Hg), en ocasiones, en casos de COPD grave puede ser grande, aunque es posible evitarlo mediante la administración de oxígeno inspirado adicional.
- *Los efectos metabólicos* (aumento de ácidos grasos libres, insulina, glucosa, piruvato y lactato) generalmente se observan sólo después de dosis sistémicas grandes.

Tolerancia. El tratamiento continuo con un agonista a menudo conduce a la tolerancia, que puede deberse a la regulación descendente de los receptores (capítulo 12). La tolerancia de la respuesta no respiratoria mediada por receptores β_2, tales como temblores y respuestas cardiovasculares y metabólicas, se inducen fácilmente en sujetos sanos y asmáticos. En pacientes asmáticos, por lo común no se observa la tolerancia a los efectos broncodilatadores de los agonistas β_2. Sin embargo, se desarrolla tolerancia a los efectos broncoprotectores de los agonistas β_2, y esto es más notable con los broncoconstrictores indirectos que activan los mastocitos (p. ej., la adenosina, los alérgenos y el esfuerzo) que con los broncoconstrictores directos, como la histamina y la metacolina. La razón para esta resistencia relativa de las respuestas β_2 en el músculo liso de las vías respiratorias a la desensibilización sigue siendo incierta, pero puede reflejar la gran reserva de receptores: más de 90% de los receptores β_2 pueden perderse sin ninguna reducción en la respuesta de relajación. El alto nivel de *expresión de ADRβ_2* en el músculo liso de las vías respiratorias en comparación con la periferia de los pulmones también puede contribuir a la resistencia a la tolerancia, porque es probable que haya una tasa elevada de síntesis de receptores β. Además, la expresión de GRK2, que fosforila e inactiva receptores β_2 ocupados, es muy baja en el músculo liso de las vías respiratorias (Penn *et al.*, 1998). Por el contrario, no hay reserva de receptores en las células inflamatorias, la expresión de GRK2 es alta y la tolerancia a los agonistas β_2 se desarrolla rápidamente en estos sitios.

Los estudios experimentales han demostrado que los corticosteroides previenen el desarrollo de tolerancia en el músculo liso de las vías respiratorias y previenen e invierten la reducción en la densidad de los receptores β pulmonares (Mak *et al.*, 1995). Sin embargo, los ICS no evitan la tolerancia a los efectos broncoprotectores de los agonistas β_2 inhalados, posiblemente porque no alcanzan el músculo liso de las vías respiratorias en una concentración lo suficientemente alta.

Seguridad a largo plazo. Debido a una posible relación entre la terapia farmacológica adrenérgica y el aumento de las muertes por asma en varios países durante la década de 1960, surgieron dudas sobre la seguridad a largo plazo de los agonistas β. Un agonista β_2 particular, el fenoterol, se relacionó con el incremento de las muertes por asma en Nueva Zelanda a principios de la década de 1990, porque se observaron más casos de muertes cuando se prescribía fenoterol en comparación con un grupo testigo comparable (Beasley *et al.*, 1999). Un estudio epidemiológico que examinó los vínculos entre los medicamentos recetados para el asma y la muerte o eventos cercanos a la muerte por ataques de asma encontró un marcado aumento en el riesgo de muerte con altas dosis de todos los agonistas β_2 inhalados. El riesgo fue mayor con fenoterol, pero cuando se ajustó la dosis a la dosis equivalente de albuterol, no hubo diferencia significativa en el riesgo para estos dos fármacos.

El vínculo entre el uso de agonistas β_2 en dosis altas y el aumento de la mortalidad por asma no demuestra una asociación causal, porque los pacientes con asma más grave y mal controlada, que tenían mayor probabilidad de riesgo elevado de ataques mortales, eran más propensos a usar dosis más elevadas de agonistas β_2 inhalados y era menos probable que utilizaran un tratamiento antiinflamatorio eficaz. De hecho, en los pacientes que usaron esteroides inhalados regulares, hubo una reducción significativa en el riesgo de muerte.

El uso regular de agonistas β_2 inhalados también se ha relacionado con una mayor morbilidad por asma. El uso regular de fenoterol se asoció con un peor control del asma y un pequeño aumento en la hiperreactividad de las vías respiratorias en comparación con los pacientes que usaron fenoterol "por razón necesaria" para el control de los síntomas durante un periodo de 6 meses (Sears, 2002). Sin embargo, esto no se encontró en un estudio con albuterol regular (Dennis *et al.*, 2000). Existe cierta evidencia de que los agonistas β_2 inhalados regularmente pueden aumentar el asma inducida por alérgenos y la eosinofilia del esputo (Gauvreau *et al.*, 1997).

Los SABA sólo se deben usar bajo demanda para el control de los síntomas, y si se requieren con frecuencia (más de tres veces por semana), se necesita un ICS.

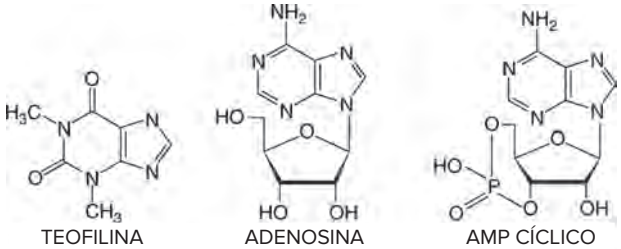
La seguridad de los LABA en el asma sigue siendo controvertida. Un estudio grande sobre la seguridad del salmeterol mostró un exceso de muertes por causa respiratoria y eventos cercanos a la muerte en pacientes a quienes se les prescribió salmeterol, pero estas muertes se produjeron principalmente en afroamericanos que vivían en zonas urbanas deprimidas que no tomaban ICS (Nelson y Dorinsky, 2006). Datos similares también han aumentado las preocupaciones con respecto al formoterol. Sin embargo, el tratamiento concomitante con un ICS parece evitar ese riesgo, por lo que se recomienda que los LABA sólo se utilicen cuando se prescriben ICS (de preferencia en forma de inhalador combinado para que los LABA nunca se administren sin los ICS) (Cates *et al.*, 2014). Todos los LABA aprobados en Estados Unidos llevan una advertencia de recuadro negro contra el uso excesivo. Hay menos preocupaciones de seguridad con el uso de LABA en la COPD. No se han informado efectos adversos importantes en varios estudios grandes y prolongados y no hubo evidencia de problemas cardiovasculares (Kew *et al.*, 2013).

Desarrollo a futuro

Los agonistas β continuarán siendo los broncodilatadores de elección para el asma, porque son efectivos en todos los pacientes y tienen pocos o ningún efecto secundario cuando se usan en dosis bajas. Cuando se utilizan según se requiera para el control de los síntomas, los agonistas β_2 inhalados parecen seguros. El uso de grandes dosis de agonistas β_2 inhalados indica un control del asma inadecuado; tales pacientes deben ser evaluados y se deben usar medicamentos apropiados para el control. Los LABA son una opción útil para el control a largo plazo en el asma y la COPD. Probablemente en pacientes con asma, los LABA se deben usar únicamente en una combinación fija con un ICS, para prevenir el peligro potencial asociado con los LABA solos. Existen pocas ventajas de mejorar la selectividad de los receptores β_2, porque la mayoría de los efectos secundarios de estos agentes se deben a la estimulación de los receptores β_2 (temblor muscular, taquicardia, hipopotasemia). Los agonistas β_2 inhalados una vez al día son útiles en pacientes con COPD y pueden tener efectos aditivos con los LAMA.

Metilxantinas

Las metilxantinas, como la teofilina, que están relacionadas con la cafeína, se han usado en el tratamiento del asma desde 1930, y la teofilina todavía se usa ampliamente en los países en desarrollo porque es barata. La teofilina se volvió más útil con la introducción de preparaciones de liberación lenta confiables. Sin embargo, los agonistas β_2 inhalados son mucho más efectivos como broncodilatadores y los ICS tienen un mayor efecto antiinflamatorio. En pacientes con asma grave y COPD, sigue siendo un medicamento eficaz como terapia complementaria (Barnes, 2013c).



Química

La teofilina es una metilxantina de estructura similar a las xantinas dietéticas comunes: cafeína y teobromina. Se han sintetizado varios derivados sustituidos, pero sólo dos parecen tener alguna ventaja sobre la teofilina: la *enprofilina*, que es un broncodilatador más potente y puede tener menos efectos tóxicos, porque no antagoniza los receptores de adenosina; la *doxofilina*, una nueva metilxantina disponible en algunos países, que tiene un efecto inhibidor sobre las PDE similar al de la teofilina, pero que es menos activa como antagonista de la adenosina y tiene un perfil de efectos secundarios más favorable (Akram *et al.*, 2012). Muchas sales de teofilina también se han comercializado; la más común es la aminofilina. Otras sales no tienen ninguna ventaja. La teofilina sigue siendo la principal metilxantina en uso clínico.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la teofilina es aún incierto. Además de su acción broncodilatadora, la teofilina tiene muchos efectos no broncodilatadores que pueden ser relevantes para sus efectos en el asma y la COPD (figura 40-5). Se han propuesto varios mecanismos moleculares de acción:

- *Inhibición de PDE.* La teofilina es un inhibidor de PDE no selectivo, pero el grado de inhibición es relativamente mínimo a concentraciones de teofilina que se encuentran dentro del rango terapéutico. La inhibición de PDE y la elevación concomitante de cAMP celular y GMP cíclico probablemente expliquen la acción broncodilatadora de la teofilina. Ahora se han reconocido varias familias de isoenzimas de PDE, y aquellas que son importantes en la relajación del músculo liso incluyen PDE3, PDE4 y PDE5.
- *Antagonismo de los receptores de adenosina.* La teofilina antagoniza los receptores de adenosina a concentraciones terapéuticas. La adenosina causa broncoconstricción en las vías respiratorias de pacientes asmáticos al liberar histamina y LT. El antagonismo de los receptores A_1 puede ser responsable de efectos secundarios graves, que incluyen arritmias cardiacas y convulsiones.
- *Liberación de interleucina 10.* La IL-10 tiene un amplio espectro de efectos antiinflamatorios, y hay evidencia de que su secreción se reduce en el asma. La liberación de IL-10 aumenta con la teofilina, y este efecto puede estar mediado a través de la inhibición de las actividades de PDE, aunque esto no se ha visto con las dosis bajas que son efectivas en el asma.
- *Efectos en la transcripción de genes*. La teofilina previene la translocación del factor de transcripción proinflamatorio NF-κB en el núcleo, reduciendo potencialmente la expresión de genes inflamatorios en el asma y la COPD (Ichiyama *et al.*, 2001). Sin embargo, estos efectos se observan a altas concentraciones y pueden estar mediados por la inhibición de la PDE.
- *Efectos en la apoptosis*. La supervivencia prolongada de los granulocitos debida a una reducción en la apoptosis puede ser importante para perpetuar la inflamación crónica en el asma (eosinófilos) y la COPD (neutrófilos). La teofilina promueve la apoptosis en los eosinófilos y neutrófilos *in vitro*. Esto se asocia con una reducción en la proteína antiapoptósica Bcl-2 (Chung *et al.*, 2000). Este efecto no está mediado por la inhibición de PDE, pero en los neutrófilos puede estar mediado por el antagonismo de los receptores A_{2A} de adenosina (Yasui *et al.*, 2000). La teofilina también induce la apoptosis en los linfocitos T a través de la inhibición de PDE.
- *Activación de la histona desacetilasa*. El reclutamiento de HDAC2 por parte de los receptores GR_S desactiva los genes inflamatorios. En concentraciones terapéuticas, la teofilina activa HDAC, con lo que se incrementan los efectos antiinflamatorios de los corticosteroides (Cosio *et al.*, 2004). Este mecanismo parece estar mediado por la inhibición de la PI-cinasa-δ, que se activa por la tensión oxidativa (To *et al.*, 2010).

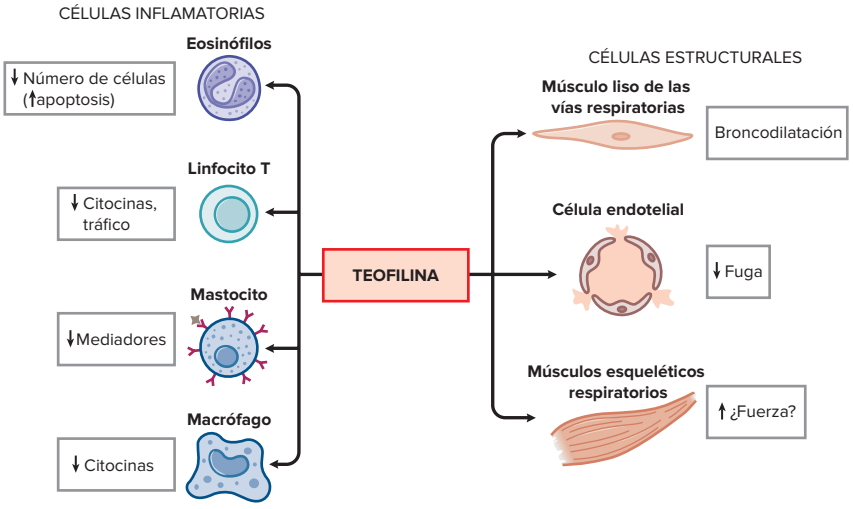


Figura 40-5 *Efectos de la teofilina en múltiples tipos celulares en las vías respiratorias.*

Efectos no broncodilatadores

La teofilina tiene un beneficio clínico en el asma y en la COPD a concentraciones plasmáticas de menos de 10 mg/L, lo suficientemente bajas de tal manera que estos efectos son poco probables y se explican por la acción broncodilatadora de la teofilina. Hay evidencia creciente de que la teofilina tiene efectos antiinflamatorios en el asma (Barnes, 2013c). En los pacientes con asma leve, el tratamiento oral crónico con teofilina inhibe la respuesta tardía a los alérgenos inhalados y reduce la infiltración de eosinófilos y linfocitos $CD4^+$ en las vías respiratorias después de la exposición al alérgeno (Lim *et al.*, 2001). En los pacientes con COPD, la teofilina reduce el número total y la proporción de los neutrófilos en el esputo inducido, la concentración de IL-8 y la respuesta quimiotáctica de los neutrófilos (Culpitt *et al.*, 2002). La retirada de la teofilina en pacientes con COPD provoca un empeoramiento de la enfermedad. Con la teofilina *in vitro* es posible aumentar la sensibilidad a los corticosteroides y revertir la resistencia a corticosteroides en las células de sujetos con COPD (Cosio *et al.*, 2004).

Farmacocinética y metabolismo

La teofilina tiene efectos antiasmáticos diferentes a la broncodilatación con cifras inferiores a 10 mg/L, de forma que el intervalo terapéutico considerado hoy en día es de 5-15 mg/L. La dosis de teofilina que debe administrarse para proporcionar estas concentraciones terapéuticas varía entre los sujetos, fundamentalmente debido a las diferencias en la eliminación del medicamento. Además, puede haber diferencias en la respuesta broncodilatadora a la teofilina; con broncoconstricción aguda, pueden requerirse concentraciones más altas para producir broncodilatación. La teofilina se absorbe rápidamente y por completo, pero existen grandes variaciones interindividuales en la eliminación debido a las diferencias en el metabolismo hepático. La teofilina se metaboliza en el hígado, principalmente por CYP1A2; innumerables factores influyen en el metabolismo hepático y la eliminación de la teofilina (véase la tabla 40-2).

Debido a estas variaciones en la eliminación, es necesario individualizar la dosis de teofilina, y las concentraciones plasmáticas deberán ser medidas 4 h después de la última dosis con preparaciones de liberación lenta, una vez que se ha logrado el estado de equilibrio. No hay ninguna variación circadiana significativa en el metabolismo de la teofilina, aunque puede retrasarse la absorción por la noche, lo que parece estar relacionado con la postura supina.

Preparaciones y vías de administración

La aminofilina intravenosa, un éster de etileno diamina de teofilina que es soluble en agua, se ha utilizado durante muchos años en el tratamiento del asma aguda grave. La dosis recomendada es de 6 mg/kg por vía intravenosa durante 20-30 min, seguida de una dosis de mantenimiento de 0.5 mg/kg por hora. Si el paciente ya está tomando teofilina, o existe algún factor que disminuya su eliminación, las dosis deben reducirse a la mitad y las concentraciones plasmáticas deben ser comprobadas con más frecuencia. Hoy en día se prefieren los agonistas β_2 nebulizados sobre la aminofilina intravenosa para las exacerbaciones agudas del asma y la COPD.

Las tabletas de teofilina de liberación intermedia de administración *oral* o los elíxires, que se absorben rápidamente, proporcionan amplias fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y no se recomiendan. En la actualidad están disponibles varias preparaciones de liberación sostenida que son absorbidas a una velocidad constante y proporcionan concentraciones plasmáticas estables durante un periodo de 12-24 h. Tanto la aminofilina como la teofilina de liberación lenta están disponibles y son igualmente efectivas (aunque el componente etilendiamina de la aminofilina ha sido implicado en reacciones alérgicas). Para el tratamiento continuo, se necesita terapia dos veces al día (~8 mg/kg dos veces al día). Para el asma nocturna, una sola dosis de teofilina de liberación lenta en la noche a menudo es eficaz. Una vez que la dosis óptima se haya determinado, no es necesario, por lo general, el control rutinario de las concentraciones en plasma, a menos que se sospeche un cambio en la eliminación o surja una evidencia de toxicidad.

Uso clínico

En pacientes con asma aguda, la aminofilina intravenosa es menos efectiva que los agonistas β_2 nebulizados y, por tanto, debe reservarse para los pacientes que no responden a los agonistas β o no los toleran. La teofilina no se debe agregar de forma rutinaria a los agonistas β_2 nebulizados, porque no aumenta la respuesta broncodilatadora y puede incrementar sus efectos secundarios. La teofilina se ha utilizado como un controlador en el tratamiento del asma leve persistente, aunque, por lo común, es menos efectiva que las dosis bajas de ICS. La adición de teofilina en dosis bajas a un ICS, en pacientes que no están controlados adecuadamente, proporciona un mejor control de los síntomas y de la función pulmonar que duplicar la dosis de esteroides inhalados (Lim *et al.*, 2001). Los LABA son más efectivos como terapia complementaria, pero la teofilina es considerablemente menos costosa y puede ser el único tratamiento auxiliar

TABLA 40-2 Factores que afectan la eliminación de la teofilina

Aumento de la eliminación

- Inducción enzimática (principalmente de CYP1A2) por la administración simultánea de fármacos (p. ej., rifampicina, barbitúricos, etanol)
- Fumar (tabaco, marihuana) a través de la inducción de CYP1A2
- Dieta rica en proteínas y baja en carbohidratos
- Carne en barbacoa
- Infancia

Disminución de la eliminación

- Inhibición de CYP (cimetidina, eritromicina, ciprofloxacina, alopurinol, fluvoxamina, zileutón, zafirlukast)
- Insuficiencia cardiaca congestiva
- Hepatopatía
- Neumonía
- Infección viral y vacunación
- Dieta rica en carbohidratos
- Edad avanzada

TABLA 40-3 Efectos secundarios de la teofilina y su mecanismo

EFECTO SECUNDARIO	MECANISMO PROPUESTO
Náuseas y vómitos	Inhibición de PDE4
Dolores de cabeza	Inhibición de PDE4
Malestar gástrico	Inhibición de PDE4
Diuresis	Antagonismo de los receptores A_1
Trastornos del comportamiento (?)	?
Arritmia cardiaca	Inhibición de PDE3, antagonismo de los receptores A_1
Ataques de epilepsia	Antagonismo de los receptores A_1

A, adenosina.

disponible cuando los costos por los medicamentos son un factor limitante.

La teofilina todavía se usa como broncodilatador en la COPD, pero se prefieren los anticolinérgicos y agonistas β_2 inhalados. La teofilina tiende a añadirse a estos broncodilatadores inhalados en pacientes con enfermedad más grave y se ha demostrado que brinda mejoría clínica adicional cuando se agrega a un LABA.

Efectos secundarios

Los efectos no deseados de la teofilina generalmente están relacionados con la concentración plasmática y tienden a ocurrir a una C_p mayor de 15 mg/L. Los efectos secundarios más comunes son dolor de cabeza, náuseas y vómitos (debido a la inhibición de PDE4), molestias abdominales e inquietud (tabla 40-3). También puede haber una mayor secreción de ácido gástrico (debido a la inhibición de la PDE) y diuresis (debida a la inhibición de los receptores de adenosina A_1). La teofilina puede provocar trastornos del comportamiento y dificultades de aprendizaje en niños en edad escolar. A concentraciones elevadas, pueden producirse arritmias cardiacas como consecuencia de la inhibición de PDE3 cardiaca y del antagonismo de los receptores cardiacos A_1. En concentraciones muy altas, pueden producirse convulsiones debido al antagonismo de los receptores centrales A_1. El uso de dosis bajas de teofilina para lograr concentraciones plasmáticas de 5-10 mg/L, evita, en gran medida, los efectos secundarios y las interacciones medicamentosas.

Resumen y desarrollo a futuro

El uso de teofilina ha ido disminuyendo, en parte debido a los problemas con los efectos secundarios, pero principalmente porque se ha introducido una terapia más efectiva con agonistas β_2 e ICS. La teofilina oral sigue siendo un tratamiento complementario útil en algunos pacientes con asma difícil de controlar y parece tener efectos más allá de los proporcionados por los esteroides. Las preparaciones de teofilina de liberación rápida son el único medicamento antiasmático asequible en algunos países en desarrollo. Cada vez hay más pruebas de que la teofilina tiene algún efecto antiasmático en dosis inferiores a las necesarias para la broncodilatación, y se recomiendan concentraciones plasmáticas de 5-15 mg/L.

Antagonistas colinérgicos muscarínicos

La farmacología básica de los agentes antimuscarínicos se presenta en el capítulo 9.

HISTORIA

El estramonio y especies relacionadas de la familia de las solanáceas contienen una mezcla de antagonistas muscarínicos (atropina, hiosciamina, escopolamina) y se fumaron para aliviar el asma hace dos siglos. Posteriormente, se introdujo el alcaloide vegetal purificado, atropina, para tratar el asma. Debido a los importantes efectos secundarios de la atropina, particularmente la resequedad de las secreciones, se han desarrollado compuestos cuaternarios menos solubles, tales como metilnitrato de atropina y bromuro de ipratropio. Estos compuestos son tópicamente activos y no se absorben de manera significativa en el tubo digestivo o en el aparato respiratorio.

Modo de acción

Como antagonistas competitivos de la ACh endógena en los receptores muscarínicos, estos agentes inhiben el efecto directo del constrictor sobre el músculo liso bronquial mediado por la vía M_3-G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} (véanse capítulos 3 y 9). La eficacia se deriva del papel desempeñado por el sistema nervioso parasimpático en la regulación del tono broncomotor. Los efectos de ACh en el sistema respiratorio incluyen broncoconstricción y secreción de moco traqueobronquial. Por tanto, los fármacos antimuscarínicos antagonizan estos efectos de ACh, lo que resulta en broncodilatación y secreción de moco reducida.

La acetilcolina también se puede liberar de otras células de las vías respiratorias, incluidas las células epiteliales (Wessler y Kirkpatrick, 2008). La síntesis de ACh en las células epiteliales se ve aumentada por estímulos inflamatorios (como TNF-α), que aumentan la expresión de colina acetiltransferasa, lo que podría contribuir a los efectos colinérgicos en las enfermedades de las vías respiratorias. Los receptores muscarínicos se expresan en el músculo liso de las vías respiratorias de pequeño calibre que no parecen recibir inervación significativa de los nervios colinérgicos; estos receptores pueden ser un mecanismo de estrechamiento colinérgico en las vías respiratorias periféricas que podría ser relevante en la COPD, en respuesta a la ACh no neuronal sintetizada localmente.

Múltiples estímulos mecánicos, químicos e inmunológicos provocan broncoconstricción a través de vías vagales, y las vías colinérgicas pueden desempeñar un papel importante en la regulación de las respuestas broncomotoras agudas en los animales. Los fármacos anticolinérgicos sólo inhibirán la broncoconstricción refleja mediada por ACh y no tendrán efecto bloqueador sobre los efectos *directos* de los mediadores inflamatorios, como la histamina y los LT, en el músculo liso bronquial. Además, los antagonistas colinérgicos probablemente tienen poco o ningún efecto sobre los mastocitos, la fuga microvascular o la respuesta inflamatoria crónica.

Uso clínico

En pacientes asmáticos, los fármacos anticolinérgicos son menos efectivos como broncodilatadores que los agonistas β_2 y ofrecen una protección menos eficiente contra los factores desencadenantes bronquiales. Los anticolinérgicos se usan actualmente como un broncodilatador adicional en pacientes asmáticos no controlados con LABA. Los fármacos anticolinérgicos nebulizados son efectivos en el asma aguda grave, pero menos efectivos que los agonistas β_2. En el tratamiento agudo y crónico del asma, los fármacos anticolinérgicos pueden tener un efecto aditivo con los agonistas β_2 y, por tanto, deben considerarse cuando el control del asma no es adecuado. Se debe considerar el empleo de antagonistas muscarínicos cuando hay problemas con la teofilina o cuando los agonistas β_2 inhalados causan un temblor problemático en personas de edad avanzada.

En la COPD, los fármacos anticolinérgicos pueden ser tan eficaces como, o incluso superiores a, los agonistas β_2. Su efecto relativamente mayor en la COPD que en el asma puede explicarse por un efecto inhibidor sobre el tono vagal, el cual no necesariamente está incrementado en la COPD, pero puede ser el único elemento reversible de la obstrucción de las vías aéreas y eso se exagera por factores geométricos en las vías respiratorias estrechas de pacientes con COPD (figura 40-6). Los fármacos anticolinérgicos reducen el atrapamiento de aire y mejoran la tolerancia al esfuerzo en pacientes con COPD.

Opciones terapéuticas

El *SAMA* bromuro de ipratropio está disponible como un pMDI y como una preparación nebulizada. El inicio de la broncodilatación es relativamente lento y, por lo común, alcanza su máximo en 30-60 min después de la inhalación, pero puede persistir durante 6-8 h. Por lo general, se administra con MDI tres o cuatro veces al día de forma regular, en lugar de intermitentemente, para aliviar los síntomas, en vista de su lento inicio de acción, pero ahora ha sido reemplazado por LAMA, como el bromuro de tiotropio.

Antagonistas muscarínicos de acción prolongada

Varios LAMA ahora se han desarrollado a partir del tratamiento de la COPD y, más recientemente, del asma grave. *El bromuro de tiotropio* es un fármaco anticolinérgico de acción prolongada que es adecuado para una dosis diaria como DPI (spiriva) o a través de un dispositivo mininebulizador de partícula pequeña, y fue más eficaz que el *ipratropio* administrado cuatro veces al día en varios estudios; también reduce significativamente las exacerbaciones (Cheyne *et al.*, 2015). El tiotropio se une a todos los subtipos de receptores muscarínicos, pero se disocia lentamente de los receptores M_3 y M_1, lo que le da un grado de selectividad cinética para estos receptores en comparación con los receptores M_2, de los cuales se disocia con mayor rapidez. Así, en comparación con el ipratropio, es menos pro-

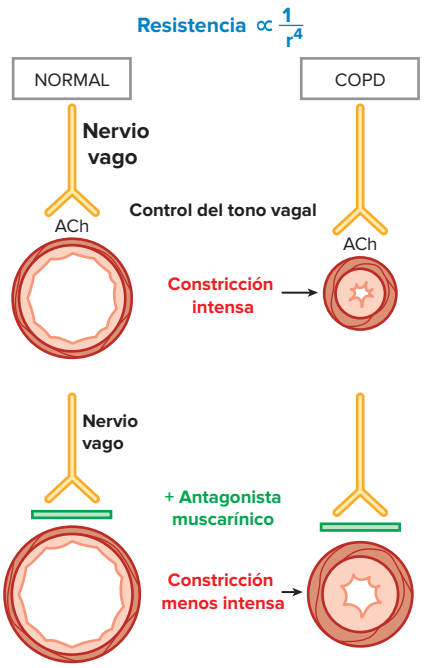


Figura 40-6 *Fármacos anticolinérgicos que inhiben el tono de las vías respiratorias mediadas por el nervio vago, con lo que se produce broncodilatación.* Este efecto es pequeño en las vías respiratorias normales, pero es mayor en las vías respiratorias de los pacientes con COPD, que se estrechan estructuralmente y tienen mayor resistencia al flujo de aire, porque la resistencia de las vías respiratorias está inversamente relacionada con la cuarta potencia del radio r.

bable que el tiotropio antagonice la inhibición mediada por M_2 de la liberación de ACh (el aumento resultante de la ACh podría contrarrestar el antagonismo de la broncoconstricción mediada por los receptores M_3) (capítulo 9). Durante un periodo de 4 años, el tiotropio mejoró la función pulmonar y el estado de salud, y redujo las exacerbaciones y la mortalidad por todas las causas, aunque no hubo ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad (Tashkin *et al.*, 2008).

El *bromuro de glicopirronio* y el *bromuro de umeclidinio* también son LAMA de una dosis diaria con efectos clínicos muy similares al tiotropio, mientras que el *bromuro de aclidinio* debe administrarse dos veces al día (Cazzola *et al.*, 2013a). Los LAMA se están convirtiendo en el presente en los broncodilatadores de elección para pacientes con COPD. Los LAMA también son efectivos como broncodilatadores adicionales en pacientes con asma que no se controlan adecuadamente con la terapia ICS/LABA máxima, aunque no todos los pacientes responden (Kerstjens *et al.*, 2015).

Inhaladores combinados

Existen efectos broncodilatadores aditivos entre anticolinérgicos y agonistas β_2 en pacientes con COPD, lo que ha llevado al desarrollo de combinaciones de dosis fijas. Las combinaciones de SABA/SAMA, como *albuterol/ipratropio,* son populares. Varios estudios han demostrado los efectos aditivos de estos dos fármacos, lo que proporciona una ventaja sobre el aumento de la dosis de agonista β_2 en pacientes que tienen efectos secundarios.

También se han desarrollado inhaladores combinados LABA/LAMA, que incluyen *indacaterol/glicopirronio, vilanterol/bromuro de umeclidinio, olodaterol/bromuro de tiotropio* (todos de dosis diaria) y *formoterol/bromuro de glicopirronio, formoterol/bromuro de aclidinio* (dos veces al día) y todos producen mejores beneficios sobre la función pulmonar en comparación con el uso no combinado de LABA o LAMA, aunque pueden no ser claramente beneficiosos en términos de reducción de las exacerbaciones (Calzetta *et al.*, 2016).

Efectos adversos

Los fármacos anticolinérgicos inhalados son generalmente bien tolerados. Al interrumpir la administración de anticolinérgicos inhalados, se ha descrito un pequeño aumento de rebote en la capacidad de respuesta de las vías respiratorias. Los efectos secundarios sistémicos después de la administración de un SAMA o un LAMA son poco comunes durante el uso clínico habitual, porque hay poca absorción sistémica. Debido a que los agonistas colinérgicos pueden estimular la *secreción de moco*, existe la preocupación de que los anticolinérgicos reduzcan la secreción y conduzcan a un moco más viscoso. Sin embargo, el bromuro de ipratropio y el bromuro de tiotropio, incluso en dosis altas, no tienen efecto detectable en la depuración mucociliar en sujetos sanos o en pacientes con enfermedad de las vías respiratorias. Un efecto no deseado significativo es el desagradable *sabor amargo* del ipratropio inhalado, que puede contribuir a fallas en el apego terapéutico. El bromuro de ipratropio nebulizado puede precipitar *glaucoma* en pacientes ancianos, debido a un efecto directo del medicamento nebulizado sobre los ojos. Esto se puede prevenir mediante la colocación de una boquilla, en lugar de una máscara facial, para la nebulización.

Los informes de *broncoconstricción paradójica* con bromuro de ipratropio, en particular cuando se administró con nebulizador, se explicaron en gran parte por los efectos de soluciones nebulizadoras hipotónicas y por aditivos antibacterianos, como el cloruro de benzalconio y el EDTA. Este problema no se ha descrito con bromuro de tiotropio u otros LAMA. Ocasionalmente, puede producirse broncoconstricción con bromuro de ipratropio administrado por MDI. Es posible que esto se deba al antagonismo presináptico de los receptores M_2 en los nervios colinérgicos de las vías respiratorias que normalmente inhiben la liberación de ACh.

Los LAMA causan resequedad de la boca en 10-15% de los pacientes, pero esto generalmente desaparece durante la terapia continua. La retención urinaria se observa ocasionalmente en pacientes ancianos.

Desarrollo a futuro

Es probable que los inhaladores de combinación fija LABA/LAMA se conviertan en los broncodilatadores de elección en pacientes con COPD, y los LAMA se agregan a las combinaciones de ICS/LABA en el asma grave. Algunos inhaladores triples que tienen la combinación ICS/LABA/LAMA, como *budesonida/formoterol/glicopirronio, mometasona/indacaterol/glicopirronio* y *furoato de fluticasona/umeclidinio/vilanterol*, están en desarrollo para su uso en pacientes con asma severa y superposición de asma-COPD. Los fármacos de acción dual que son tanto antagonistas muscarínicos como agonistas β_2 también están en desarrollo clínico, pero ha resultado difícil equilibrar el agonista β y las actividades anticolinérgicas (Ray y Alcaraz, 2009).

Nuevas clases de broncodilatadores

Actualmente, los broncodilatadores más efectivos son los LABA para el asma y LAMA para la COPD. Ha sido difícil inventar nuevas clases de broncodilatadores; varios fármacos han tenido problemas con efectos secundarios de vasodilatación porque relajan el músculo liso vascular con mayor intensidad que el músculo liso de las vías respiratorias. No obstante, hay varias clases de broncodilatadores en desarrollo, como se describe a continuación.

Sulfato de magnesio

El sulfato de magnesio ($MgSO_4$) es útil como broncodilatador adicional en niños y adultos con asma aguda grave. El $MgSO_4$ intravenoso o nebulizado beneficia a adultos y a niños con exacerbaciones graves (FEV_1 <30% del valor previsto), mejora la función pulmonar cuando se agrega al agonista β_2 nebulizado y reduce los ingresos hospitalarios (Kew *et al.*, 2014). El tratamiento es barato y bien tolerado, aunque el beneficio clínico parece pequeño. Los efectos secundarios incluyen enrojecimiento y náuseas, pero generalmente son leves. El sulfato de magnesio parece actuar como un broncodilatador y puede reducir las concentraciones citosólicas de Ca^{2+} en las células del músculo liso de las vías respiratorias. La concentración de magnesio es menor en suero y eritrocitos en pacientes asmáticos que en testigos sanos y se correlaciona con hiperreactividad de las vías respiratorias, aunque la mejoría en el asma aguda severa después del magnesio no se correlaciona con las concentraciones plasmáticas. Los efectos del $MgSO_4$ intravenoso en la COPD son mínimos, y hay muy pocos estudios como para afirmar cualquier recomendación (Shivanthan y Rajapakse, 2014).

Fármacos que abren los canales de K^+

Los fármacos que abren los canales de K^+ como el *cromakalim o el levcromakalim* (la forma isomérica *levo* de cromakalim) abren los canales de K^+ dependiente de ATP en el músculo liso, lo que conduce a la hiperpolarización de la membrana y la relajación del músculo liso de las vías respiratorias. Esto sugiere que los activadores del canal de K^+ pueden ser útiles como broncodilatadores (Pelaia *et al.*, 2002). Los estudios clínicos en asma, sin embargo, han sido decepcionantes, pues no se ha observado broncodilatación o protección contra la exposición a agentes que producen broncoconstricción. Los efectos secundarios cardiovasculares de estos medicamentos (hipotensión postural, rubor) limitan la dosis oral; además, las preparaciones inhaladas son problemáticas. Los nuevos desarrollos incluyen fármacos que abren los canales de K^+ que también abren canales de K^+ de gran conductancia activados por Ca^{2+} (maxicanales de K) que también se abren por agonistas β_2; estos medicamentos pueden

ser mejor tolerados. Los maxicanales de K también inhiben la secreción de moco y la tos, y pueden ser de particular valor en el tratamiento de la COPD. Hasta el momento, ninguno de estos medicamentos ha sido estudiado en pacientes con enfermedad de las vías respiratorias.

Análogos de polipéptidos intestinales vasoactivos

El polipéptido intestinal vasoactivo es un péptido de 28 aminoácidos que se une a dos $GPCR_s$, $VPAC_1$ y $VPAC_2$, los cuales se unen principalmente a G_s para estimular la vía de adenililciclasa-cAMP-PKA que conduce a la relajación del músculo liso. El VIP es un potente dilatador del músculo liso de las vías respiratorias humanas *in vitro*, pero no es eficaz en los pacientes, porque se metaboliza rápidamente ($t_{1/2}$ en plasma ~2 min); además, el VIP provoca efectos secundarios vasodilatadores. Se han sintetizado análogos más estables de VIP, tales como Ro 25-1533, que estimula selectivamente los receptores VIP en el músculo liso de las vías respiratorias (a través de $VPAC_2$). El Ro 25-1533 inhalado tiene un rápido efecto broncodilatador en pacientes asmáticos, pero no es tan prolongado como el del formoterol (Linden *et al.*, 2003).

Agonistas del receptor del gusto amargo

Los receptores de sabor amargo (TAS2R) son GPCR que se expresan en el músculo liso de las vías respiratorias y median la broncodilatación en respuesta a agonistas, como la quinina y la cloroquina, incluso después de la desensibilización del receptor β_2 (An *et al.*, 2012). Sin embargo, estos agonistas son débiles, por lo que se necesitan medicamentos más potentes.

Otros inhibidores de la contracción del músculo liso

También se encuentran en desarrollo agentes que inhiben los mecanismos contráctiles en el músculo liso de las vías respiratorias, incluidos los inhibidores de rho cinasa, los inhibidores de la cinasa de cadena ligera de miosina y los inhibidores de miosina. Debido a que estos agentes también causan vasodilatación, será necesario administrarlos por inhalación.

Corticosteroides

La introducción de *ICS*, como una forma de reducir la necesidad y los efectos secundarios de los esteroides orales, ha revolucionado el tratamiento del asma crónica (Barnes *et al.*, 1998b). Debido a que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica, los corticosteroides inhalados se consideran una terapia de primera línea en todos los pacientes, excepto en aquellos con las formas más leves de la enfermedad. En marcado contraste, los ICS son mucho menos efectivos en la COPD y sólo deben usarse en pacientes con enfermedad grave que tienen exacerbaciones frecuentes. Los corticosteroides orales siguen siendo la base del tratamiento de otras enfermedades pulmonares, como la sarcoidosis, las enfermedades pulmonares intersticiales y los síndromes pulmonares eosinofílicos. La farmacología general de los corticosteroides se presenta en el capítulo 46.

Mecanismo de acción

Los corticosteroides entran en las células blanco y se unen a los GR en el citoplasma (capítulo 46). Sólo hay un tipo de GR que se une a los corticosteroides y no existen pruebas de la existencia de subtipos que puedan mediar en diferentes aspectos de la acción de los corticosteroides (Barnes, 2011a). El complejo de esteroides-GR se desplaza hacia el núcleo, donde se une a secuencias específicas en los elementos reguladores aguas arriba de ciertos genes blanco, dando como resultado una transcripción aumentada (o, raramente, disminuida) del gen, con posterior aumento (o disminución) de la síntesis de los productos génicos.

Los GR también pueden interactuar con los factores de transcripción de proteínas y las moléculas coactivadoras en el núcleo y, por tanto, influir en la síntesis de ciertas proteínas, independientemente de cualquier interacción directa con el DNA. La represión de los factores de transcripción, como AP-1 y NF-κB, es probable que explique muchos de los efectos antiinflamatorios de los esteroides en el asma. En particular, los corticosteroides revierten el efecto activador de estos factores de transcripción proinflamatorios sobre la acetilación de histona mediante el reclutamiento de HDAC2 a genes inflamatorios que se han activado a través de la acetilación de histonas asociadas (figura 40-7). Los GR sufren acetilación cuando los corticosteroides se unen y se fijan al DNA en este estado acetilado en la forma de dímeros, mientras que el GR acetilado ha sufrido desacetilación por acción de HDAC2 a fin de interactuar con genes inflamatorios y NF-κB (Ito *et al.*, 2006).

Puede haber mecanismos adicionales que también son importantes en las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides. Los corticosteroides tienen potentes efectos inhibidores sobre las vías de señalización de MAP cinasa mediante la inducción de MAP cinasa fosfatasa 1, que puede inhibir la expresión de múltiples genes inflamatorios (Clark, 2003).

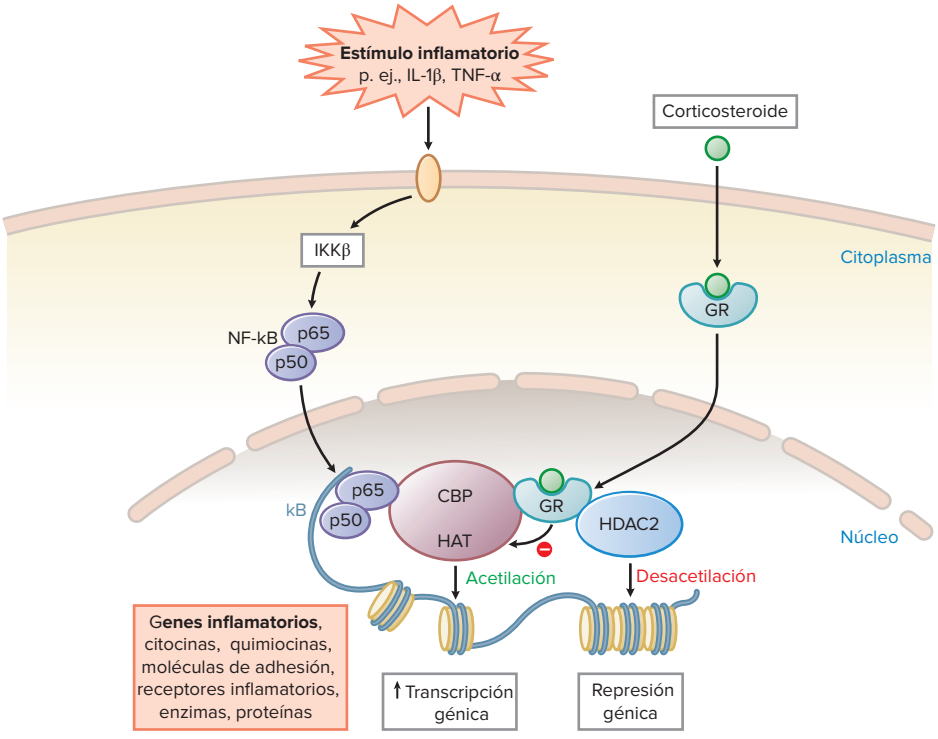


Figura 40-7 ***Mecanismo de la acción antiinflamatoria de los corticosteroides en el asma.*** Los estímulos inflamatorios (IL-1β, TNF-α, etc.) activan IKKβ, que activa el factor de transcripción NF-κB. Un dímero de las proteínas p50 y p65 NF-κB se transloca al núcleo y se une a sitios de reconocimiento κB específicos y a coactivadores, como la proteína de unión a CREB (CBP), que tiene actividad intrínseca de histona acetiltransferasa (HAT). Esto tiene como resultado la acetilación de histonas centrales y la consiguiente expresión aumentada de genes que codifican múltiples proteínas inflamatorias. Los GR citosólicos se unen a los corticosteroides; el complejo receptor-ligando se traslada al núcleo y se une a coactivadores para inhibir la actividad de HAT de dos maneras: directamente y, más importante, reclutando HDAC2, que invierte la acetilación de histona, lo que lleva a la supresión de genes inflamatorios activados.

Efectos antiinflamatorios en el asma

Los corticosteroides tienen efectos amplios en la transcripción génica, lo que aumenta la transcripción de varios genes antiinflamatorios y suprime la transcripción de muchos genes inflamatorios. Los esteroides tienen efectos inhibidores en muchas células inflamatorias y estructurales que se activan en el asma y que evitan el reclutamiento de células inflamatorias hacia las vías respiratorias (figura 40-8). En pacientes con asma leve, la inflamación puede resolverse completamente después de inhalar esteroides.

Los esteroides inhiben potentemente la formación de múltiples citocinas inflamatorias, particularmente citocinas liberadas de células T_H2. Los corticosteroides también disminuyen la supervivencia de los eosinófilos al inducir apoptosis. Los corticosteroides inhiben la expresión de múltiples genes inflamatorios en las células epiteliales de las vías respiratorias, probablemente la acción más importante de los ICS en la supresión de la inflamación asmática. Los corticosteroides también previenen e invierten el aumento de la permeabilidad vascular debida a los mediadores inflamatorios y, por tanto, pueden conducir a la resolución del edema de las vías respiratorias. Los esteroides tienen un efecto inhibidor directo sobre la secreción de glucoproteína mucosa de las glándulas submucosas de las vías respiratorias, así como efectos inhibidores indirectos por la regulación descendente de los estímulos inflamatorios que estimulan la secreción de moco.

Los corticosteroides no tienen efecto directo sobre las respuestas contráctiles del músculo liso de las vías respiratorias; la mejoría en la función pulmonar después de la administración de ICS se debe, presumiblemente, a un efecto sobre la inflamación crónica de las vías respiratorias, el edema y la hiperreactividad de las vías respiratorias. Una sola dosis de ICS no tiene efecto sobre la respuesta temprana al alérgeno (lo que refleja la falta de efecto de los ICS en la liberación del mediador de mastocitos), pero inhibe la respuesta tardía (que puede deberse a un efecto sobre los macrófagos, los eosinófilos y el edema de la pared de las vías respiratorias), y también inhibe el aumento en la hiperreactividad de las vías respiratorias.

Los ICS tienen efectos antiinflamatorios rápidos, reduciendo la hiperreactividad de las vías respiratorias y las concentraciones del mediador inflamatorio en el esputo en unas pocas horas (Erin *et al*., 2008). Sin embargo, puede llevar varias semanas o meses lograr los máximos efectos en la hiperreactividad de las vías respiratorias, lo que probablemente refleje la lenta curación de las vías aéreas inflamadas y dañadas. Es importante reconocer que los corticosteroides *suprimen* la inflamación en las vías respiratorias, pero no curan la enfermedad subyacente. Cuando los esteroides se interrumpen, hay recurrencia del mismo grado de hiperreactividad de las vías respiratorias, aunque en pacientes con asma leve puede tardar meses para que se restablezca esta respuesta.

Efecto sobre la respuesta a los adrenérgicos β_2

Los esteroides potencian los efectos de los agonistas β en el músculo liso bronquial y previenen y revierten la desensibilización del receptor β en las vías respiratorias *in vitro* e *in vivo* (Barnes, 2002; Black *et al*, 2009). A nivel molecular, los corticosteroides aumentan la transcripción de los genes de receptores β_2 en el pulmón humano *in vitro* y en la mucosa respiratoria *in vivo*, y también aumentan la estabilidad de su RNA mensajero. También previenen o revierten el desacoplamiento de los receptores β_2 con G_s. En los sistemas de los animales, los corticosteroides previenen la regulación descendente de los receptores β_2.

Los agonistas β_2 también mejoran la acción de los GR, ocasionando un aumento de la translocación nuclear de los receptores GR ocupados por ligando e incrementando la unión de GR al DNA. Este efecto se ha demostrado en los macrófagos en esputo de individuos asmáticos, después de la administración de ICS y LABA inhalado (Barnes, 2011a). Esto sugiere que los agonistas β_2 y los corticosteroides incrementan los efectos beneficiosos de cada uno en el tratamiento del asma.

Farmacocinética

La farmacocinética de los corticosteroides orales se describe en el capítulo 46. La farmacocinética de los ICS es importante en relación con los efectos sistémicos (Barnes *et al.*, 1998b). La fracción de esteroides que se inhala hacia los pulmones actúa localmente en la mucosa de las vías respiratorias, pero puede absorberse desde las vías respiratorias y la superficie alveolar. Por tanto, una porción de una dosis inhalada alcanza la circulación sistémica. Además, la fracción de esteroides inhalados que se deposita en la orofaringe se ingiere y se absorbe por el intestino. La fracción absorbida puede metabolizarse en el hígado (metabolismo de primer paso), antes de llegar a la circulación sistémica (figura 40-3). El uso de una cámara espaciadora reduce el depósito orofaríngeo y, por tanto, disminuye la absorción sistémica de los ICS, aunque este efecto es mínimo en los corticosteroides con un alto metabolismo de primer paso. El enjuague bucal y la eliminación del líquido del enjuague tienen un efecto similar, y este procedimiento se debe usar con inhaladores de esteroides en polvo seco en dosis altas, cuando no se pueden usar cámaras espaciadoras.

El dipropionato de beclometasona y *la ciclesonida* son profármacos que liberan el corticosteroide activo, después de que el grupo éster se escinde por esterasas en el pulmón. La ciclesonida está disponible como MDI para el asma y como un aerosol nasal para la rinitis alérgica. *La budesonida* y *el propionato de fluticasona* tienen un metabolismo de primer paso mayor que el BDP y, por consiguiente, es menos probable que produzcan efectos sistémicos en altas dosis inhaladas.

Vías de administración y dosificación

Corticosteroides inhalados en el asma

Los corticosteroides inhalados se recomiendan como tratamiento de primera línea para los pacientes con asma persistente. Deben iniciarse en cualquier paciente que necesite usar un inhalador de agonista β_2 para controlar

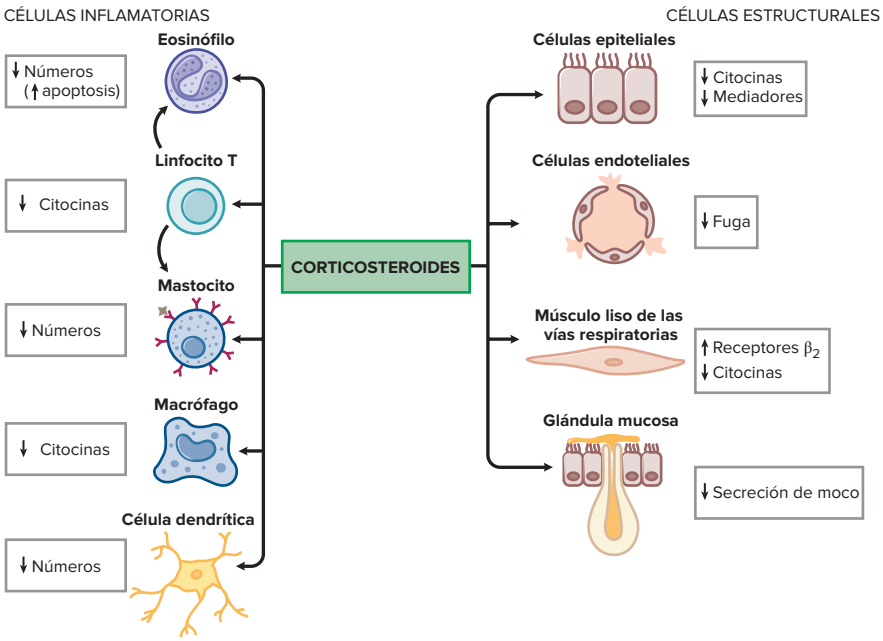


Figura 40-8 *Efecto de los corticosteroides en las células inflamatorias y estructurales en las vías respiratorias.*

los síntomas más de dos veces a la semana. Son eficaces en el asma leve, moderada y grave, tanto en niños como en adultos (Barnes *et al*., 1998b).

La totalidad del beneficio se puede obtener a partir de dosis de menos de 400 µg de BDP o equivalentes. Sin embargo, algunos pacientes (con resistencia relativa a los corticosteroides) pueden beneficiarse de dosis más altas (hasta 2 000 µg/d). Para la mayoría de los pacientes, los ICS se deben usar dos veces al día, un régimen que mejora la adherencia una vez que se ha logrado el control del asma (que puede requerir una dosis diaria de cuatro veces inicialmente o un ciclo de esteroides orales si los síntomas son graves). La administración una vez al día de algunos esteroides (p. ej., la budesonida, la mometasona y la ciclesonida en el asma leve y el furoato de fluticasona en todos los pacientes) es efectiva cuando se necesitan dosis de 400 µg o menos. Si se usa una dosis mayor a 800 µg diarios vía pMDI, se debe emplear un dispositivo espaciador para reducir el riesgo de efectos secundarios orofaríngeos. Los ICS se pueden usar en niños de la misma manera que en adultos; con dosis de 400 µg/d o menos, no hay evidencia de supresión significativa del crecimiento (Pedersen, 2001). La dosis de ICS debe ser la dosis mínima que controla el asma; una vez que se logra el control, la dosis debe reducirse lentamente (Hawkins *et al.,* 2003). Los corticosteroides nebulizados (p. ej., la budesonida) son útiles en el tratamiento de niños pequeños que no pueden usar otros dispositivos inhaladores.

Corticosteroides inhalados en la COPD

Los pacientes con COPD a veces responden a esteroides, y es probable que estos pacientes tengan asma concomitante. Los corticosteroides no parecen tener ningún efecto antiinflamatorio significativo en la COPD; al parecer hay un mecanismo de resistencia activo, que puede explicarse por la afectación de la actividad de HDAC2 como resultado de la tensión oxidativa (Barnes, 2013a). Los ICS no tienen ningún efecto sobre la progresión de la COPD, incluso cuando se administran a pacientes con enfermedad presintomática; además, los ICS no tienen efecto sobre la mortalidad (Yang *et al*., 2012). Los ICS reducen el número de exacerbaciones en pacientes con COPD grave (FEV_1 <50% pronosticado) que tienen exacerbaciones frecuentes y se recomiendan en estos pacientes, aunque existe debate sobre si estos efectos se deben a un análisis inapropiado de los datos (Ernst *et al*., 2015). Los corticosteroides orales se usan para tratar las exacerbaciones agudas de la COPD, pero el efecto es muy pequeño (Niewoehner *et al*., 1999).

Los pacientes con fibrosis quística y bronquiectasias, que implican inflamación neutrofílica crónica de las vías respiratorias, también son resistentes a altas dosis de ICS.

Esteroides sistémicos

Los esteroides intravenosos están indicados en el asma aguda, si la función pulmonar se predice en menos de 30%, y en pacientes que no muestran una mejoría significativa con el agonista β_2 nebulizado. La *hidrocortisona* es el esteroide de elección, porque tiene el inicio más rápido (5-6 h después de la administración), en comparación con 8 h de la *prednisolona.* Es común administrar hidrocortisona en dosis inicial de 4 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 3 mg/kg cada 6 h. La *metilprednisolona* también está disponible para uso intravenoso. La terapia intravenosa generalmente se administra hasta que se obtenga una respuesta satisfactoria, y más tarde puede cambiarse a prednisolona oral. *La prednisona oral* o *prednisolona* (40-60 mg) tiene un efecto similar a la hidrocortisona intravenosa y es más fácil de administrar. Una dosis alta de *propionato de fluticasona* inhalado (2 000 µg diarios) es tan eficaz como un tratamiento de prednisolona oral, para controlar las exacerbaciones agudas del asma en la práctica de medicina familiar y en niños en las salas de urgencias, aunque esta vía de administración es más costosa (Manjra *et al.,* 2000).

La prednisona y *la prednisolona* son los esteroides orales usados más a menudo. El efecto beneficioso máximo generalmente se logra con 30-40 mg de prednisona por día, aunque algunos pacientes pueden necesitar 60-80 mg diarios, para lograr el control de los síntomas. La dosis de mantenimiento habitual es de aproximadamente 10-15 mg/d. Los ciclos cortos de esteroides orales (30-40 mg de prednisolona por día durante 1-2 semanas) están indicados para las exacerbaciones del asma; la dosis puede reducirse gradualmente durante 1 semana, después de que se resuelva la exacerbación (aunque este ajuste no es estrictamente necesario después de un ciclo de tratamiento corto, pero a los pacientes les resulta tranquilizador). Los esteroides orales generalmente se administran en una sola dosis por la mañana, porque esto coincide con el aumento diurno normal en el cortisol plasmático y produce menos supresión suprarrenal, que si se administran en dosis divididas o durante la noche.

Efectos adversos

Los corticosteroides inhiben la secreción de corticotropina y cortisol por un efecto de retroalimentación negativa sobre la glándula hipófisis (capítulo 46). La supresión del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) depende de la dosis y generalmente ocurre sólo con dosis de prednisona mayores a 7.5-10 mg/d. La supresión significativa después de ciclos cortos de terapia con corticosteroides no suele ser un problema, pero puede producirse una supresión prolongada después de varios meses o años. *Las dosis de esteroides después de tratamiento oral prolongado se deben reducir lentamente.* Los síntomas del "síndrome de abstinencia de esteroides" incluyen lasitud, dolores musculoesqueléticos y, ocasionalmente, fiebre. La supresión de HPA con esteroides inhalados por lo general se observa únicamente cuando la dosis diaria inhalada excede los 2 000 µg de BDP o su equivalente diario.

Los efectos secundarios del tratamiento con corticosteroides orales a largo plazo incluyen retención de líquidos, aumento del apetito, aumento de peso, osteoporosis, fragilidad capilar, hipertensión, úlcera péptica, diabetes, cataratas y psicosis. Su frecuencia tiende a aumentar con la edad. Muy ocasionalmente se han descrito reacciones adversas (como anafilaxia) a la hidrocortisona intravenosa, en particular en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico.

La incidencia de efectos secundarios sistémicos después de la administración de los ICS es una consideración importante, especialmente en los niños (Lipworth, 1999) (tabla 40-4). Los estudios iniciales sugirieron que la supresión suprarrenal se produjo sólo con dosis inhaladas mayores a 1 500-2 000 µg/d. Las mediciones más sensibles de los efectos sistémicos incluyen índices del metabolismo óseo, como la osteocalcina sérica y los enlaces cruzados de piridinio en orina, y en niños, la knemometría, que puede aumentar con dosis inhaladas tan bajas como 400 µg/d de BDP en algunos pacientes. No obstante, la relevancia clínica de estas mediciones aún no está clara. Sin embargo, es importante reducir la probabilidad de efectos sistémicos mediante el uso de la dosis más baja de esteroides inhalados necesaria para controlar el asma y mediante el uso de un espaciador de gran volumen para reducir el depósito en la orofaringe.

Se han descrito varios efectos sistémicos de los esteroides inhalados, lo que incluye el adelgazamiento de la piel y la fragilidad capilar (relativamente común en pacientes de edad avanzada, después de dosis altas de esteroides inhalados). Se informan otros efectos secundarios, como la formación de cataratas y la osteoporosis, pero a menudo en pacientes que también reciben ciclos de esteroides orales. Existe alguna evidencia de que el uso de dosis altas de ICS se asocia con cataratas y glaucoma, pero es difícil separar los efectos de ICS de los efectos de los ciclos de esteroides orales que estos pacientes generalmente requieren. Ha habido una preocupación particular sobre el uso de esteroides inhalados en niños, debido a la supresión del crecimiento (Zhang *et al*., 2014).

Los ICS pueden tener *efectos secundarios locales* debido al depósito de esteroides inhalados en la orofaringe. El problema más común es la ronquera y la debilidad de la voz (disfonía) debido a la atrofia de las cuerdas vocales, después del depósito de esteroides en la laringe; puede ocurrir en hasta 40% de los pacientes y se nota especialmente en pacientes que necesitan usar sus voces durante su trabajo (conferencistas, profesores y cantantes). La irritación de la garganta y la tos después de la inhalación son comunes con MDI y parecen deberse a aditivos, ya que estos problemas generalmente no se ven si el paciente cambia a un DPI. No hay evidencia de atrofia del recubrimiento de la vía aérea. La candidiasis orofaríngea ocurre en aproximadamente 5% de los pacientes. No hay evidencia de aumento de las infecciones pulmonares, incluida la tuberculosis, en pacientes con asma. La creciente evidencia sugiere que altas dosis de ICS aumentan el riesgo de neumonía en pacientes con COPD (Finney *et al.,*

TABLA 40-4 Efectos secundarios de los corticosteroides inhalados

Efectos secundarios locales
Disfonía
Candidiasis orofaríngea
Tos
Efectos secundarios sistémicos
Insuficiencia y supresión suprarrenales
Supresión del crecimiento
Hematomas
Osteoporosis
Cataratas
Glaucoma
Anomalías metabólicas (glucosa, insulina, triglicéridos)
Trastornos psiquiátricos (euforia, depresión)
Neumonía

2014); el riesgo parece ser mayor con el propionato de fluticasona que con la budesonida.

Los corticosteroides administrados en MDI con HFA como propelentes producen partículas en aerosol más pequeñas y pueden depositarse en posiciones más periféricas, lo que los hace útiles en el tratamiento de pacientes con asma más grave.

Opciones terapéuticas

Ahora están disponibles numerosos ICS, incluidos el *BDP*, la *triamcinolona*, la *flunisolida*, la *budesonida*, el *hemihidrato*, el *propionato de fluticasona*, el *furoato de mometasona*, la *ciclesonida* y el *furoato de fluticasona*. Todos son igualmente efectivos como fármacos antiasmáticos, pero existen diferencias en su farmacocinética: la budesonida, la fluticasona, la mometasona y la ciclesonida tienen una biodisponibilidad oral menor que el BDP, porque están sujetas a un mayor metabolismo hepático de primer paso; esto da como resultado una absorción sistémica reducida de la fracción del fármaco inhalado que se ingiere (Derendorf *et al.,* 2006) y, por tanto, reduce los efectos adversos. En dosis altas (>1 000 µg), la budesonida y el propionato de fluticasona tienen menos efectos sistémicos que el BDP y la triamcinolona (no comercializados en Estados Unidos), y se prefieren en pacientes que necesitan dosis altas de ICS y en niños. La ciclesonida es otra opción; es un profármaco que se convierte en el metabolito activo por las esterasas en el pulmón, lo que le confiere una baja biodisponibilidad oral y un alto índice terapéutico (Derendorf, 2007). El furoato de fluticasona tiene la duración de acción más prolongada y es adecuado para la administración una vez al día (Woodcock *et al*., 2011).

Cuando las dosis de esteroides inhalados superan los 800 µg de BDP o un equivalente diario, se recomienda un espaciador de gran volumen para reducir el depósito en la orofaringe y la absorción sistémica en el caso de BDP. Todos los ICS actualmente disponibles se absorben desde el pulmón hacia la circulación general, por lo que es inevitable cierta absorción sistémica. Sin embargo, la cantidad de fármaco absorbido no parece tener efectos clínicos en dosis equivalentes a menos de 800 µg de BDP. Aunque existen diferencias de potencia entre los corticosteroides, hay relativamente pocos estudios comparativos, en parte porque es difícil comparar las dosis de corticosteroides por su prolongado tiempo de acción y sus curvas de dosis-respuesta relativamente planas.

Desarrollo a futuro

El tratamiento temprano con ICS en adultos y niños puede producir mejoría mayor de la función pulmonar que si el tratamiento se retrasa (Busse *et al.*, 2008), lo que probablemente refleje el hecho de que los corticosteroides pueden modificar el proceso inflamatorio subyacente y prevenir cambios estructurales (fibrosis, hiperplasia del músculo liso, etc.). Los ICS se recomiendan actualmente para pacientes con síntomas asmáticos persistentes (p. ej., necesidad de un agonista β_2 inhalado más de dos veces por semana).

Se desea desarrollar nuevos corticosteroides con menos efectos sistémicos. Ha sido posible desarrollar corticosteroides que disocian el efecto de unión de DNA de los corticosteroides (que median la mayoría de los efectos adversos) de los efectos inhibidores sobre los factores de transcripción como NF-κB (que median gran parte del efecto antiinflamatorio). Tales "esteroides disociados" o agonistas selectivos de GR deberían, en teoría, retener actividad antiinflamatoria, pero con menor riesgo de efectos adversos; lograr esta separación de los efectos deseados de los efectos adversos es difícil *in vivo* (Belvisi *et al.,* 2001). Los agonistas selectivos de GR no esteroideos están ahora en desarrollo.

La resistencia a los corticosteroides es una barrera importante para el tratamiento eficaz en pacientes con asma grave, en pacientes asmáticos que fuman y en personas con COPD y fibrosis quística (Barnes, 2013a, Barnes y Adcock, 2009). Se cree que el asma "resistente a esteroides" se debe a la reducción de las acciones antiinflamatorias de los corticosteroides. En aquellos pacientes con COPD y algunos pacientes con asma grave, hay una reducción en la expresión de HDAC2 que reduce la capacidad de respuesta de los corticosteroides; esto es potencialmente reversible por tratamientos existentes, como dosis bajas de teofilina y nortriptilina.

Cromones

Cromolyn sodium (cromoglicato de sodio) es un derivado de la khella (viznaga), un remedio herbolario egipcio, del cual se descubrió que protege contra la exposición a alérgenos sin ningún efecto broncodilatador. Posteriormente se desarrolló un fármaco estructuralmente relacionado, el *nedocromil sódico*, que tiene un perfil farmacológico similar al del cromoglicato. Aunque el cromoglicato tuvo aceptación en el pasado, debido a su buen perfil de seguridad, su utilización se ha reducido drásticamente con el uso más generalizado de los ICS más efectivos, particularmente en niños.

Inhibidores de la fosfodiesterasa

Los inhibidores de la PDE relajan el músculo liso e inhiben las células inflamatorias a través de un aumento en el cAMP celular. La PDE4 es la isoforma de PDE predominante en células inflamatorias, incluidos los mastocitos, los eosinófilos, los neutrófilos, los linfocitos T, los macrófagos y las células estructurales, tales como nervios sensoriales y células epiteliales (Hatzelmann *et al.,* 2010), lo que sugiere que los inhibidores de PDE4 podrían ser útiles como un tratamiento antiinflamatorio, tanto en el asma como en la COPD.

En modelos de asma en animales, los inhibidores de PDE4 reducen la infiltración de eosinófilos y las respuestas al alérgeno, mientras que en la COPD son eficaces contra la inflamación y el enfisema inducidos por el humo. En la COPD, se ha aprobado un inhibidor oral de PDE4, *roflumilast*, para pacientes con COPD con enfermedad grave (FEV_1 <50% pronosticado, exacerbaciones frecuentes y bronquitis crónica). Se administra una vez al día por vía oral, reduce las exacerbaciones, pero tiene poco efecto sobre los síntomas y la función pulmonar (Calverley *et al*., 2009), aunque es eficaz por encima de los broncodilatadores de acción prolongada y los ICS (Martinez *et al.,* 2015). La eficacia relativamente débil se debe a limitaciones de dosis como resultado de efectos secundarios, en particular diarrea, dolores de cabeza y náuseas.

De las cuatro subfamilias de PDE4, PDE4D es la forma principal cuya inhibición se asocia con vómitos; la inhibición de PDE4B es importante para efectos antiinflamatorios. Por tanto, los inhibidores selectivos de PDE4B pueden tener un índice terapéutico mayor. Los inhibidores de PDE4 inhalados, para reducir la absorción sistémica y las respuestas adversas, han demostrado ser ineficaces. Un doble inhibidor de PDE3/4 provoca broncodilatación en pacientes con COPD, cuando se administra por nebulización, pero no está claro si hay efectos antiinflamatorios significativos (Franciosi *et al.,* 2013).

Antagonistas de mediadores

Tanto los antihistamínicos H_1 como los antiLT se han aplicado a la enfermedad de las vías respiratorias, pero su beneficio adicional sobre los agonistas β_2 y los corticosteroides es leve (Barnes, 2004; Barnes *et al*., 1998a).

Antihistamínicos

La histamina imita muchas de las características del asma y se libera de los mastocitos en las respuestas asmáticas agudas, lo que sugiere que los antihistamínicos pueden ser útiles en la terapia del asma. Existe poca evidencia de que los antagonistas de los receptores de histamina H_1 proporcionen algún beneficio clínico útil, como se demostró mediante un metaanálisis (Van Ganse *et al.,* 1997). Los antihistamínicos más nuevos, que incluyen la cetirizina y la azelastina, tienen algunos efectos beneficiosos, pero esto puede no estar relacionado con el antagonismo de los receptores H_1. Los antihistamínicos no se recomiendan en el tratamiento sistemático del asma.

Antileucotrienos

Existe considerable evidencia de que en el asma se producen LTc-cis y que tienen efectos potentes sobre la función de las vías respiratorias, induciendo broncoconstricción, hiperreactividad de las vías respiratorias, exudación plasmática, secreción de moco e inflamación eosinofílica (figura 40-9; véase también capítulo 37). Estos hallazgos condujeron al desarrollo de inhibidores de la enzima 5′-lipooxigenasa (5-LO) (de los cuales el zileutón es el único fármaco comercializado) y varios antagonistas de los receptores cis-LT1, que incluye montelukast, zafirlukast y pranlukast (no disponible en Estados Unidos).

Estudios clínicos

En pacientes con asma leve a moderada, los antiLT causan una mejoría significativa en la función pulmonar y en los síntomas de asma, con una reducción en el uso de agonistas β_2 inhalados como tratamiento de rescate. Varios estudios mostraron evidencia de un efecto broncodilatador, con una mejoría en la función pulmonar inicial, lo que sugiere que los LT contribuyen a la broncoconstricción basal en el asma, aunque esto varía entre los pacientes. Sin embargo, los antiLT son considerablemente menos efectivos que los ICS en el tratamiento del asma leve y no pueden

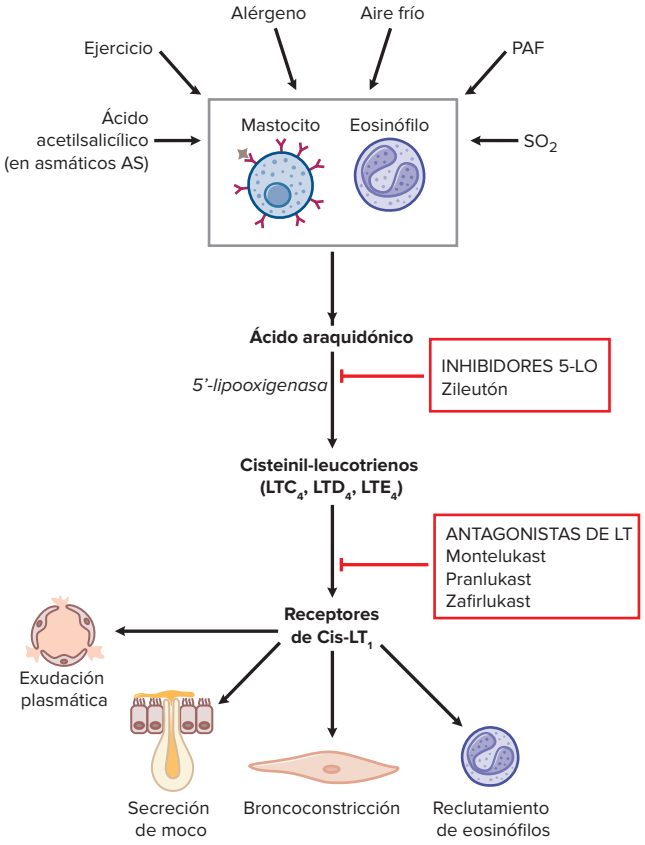


Figura 40-9 *Efectos de los cisteinil-LT en las vías respiratorias y su inhibición por antiLT.* AS, sensible al ácido acetilsalicílico.

considerarse como el tratamiento de primera elección (Chauhan y Ducharme, 2012). Los antiLT están indicados como una terapia complementaria en pacientes que no están bien controlados con ICS. El beneficio adicional es pequeño, equivalente a duplicar la dosis de ICS, y menos efectivo que agregar un LABA. Los antiLT tienen un efecto beneficioso en la rinitis alérgica y tienen una eficacia similar a los antihistamínicos (Grayson y Korenblat, 2007).

En pacientes con asma grave que no están controlados con altas dosis de ICS y LABA, los antiLT no parecen proporcionar ningún beneficio adicional (Robinson *et al.*, 2001). Teóricamente, los antiLT deberían ser de particular valor en pacientes con asma sensible al ácido acetilsalicílico, porque antagonizan la respuesta de la vía aérea a la exposición al ácido acetilsalicílico; sin embargo, su beneficio no es mayor aquí que en otros tipos de asma.

Los antiLT son efectivos en la prevención del asma inducida por el ejercicio, con una eficacia similar a la de los LABA (Coreno *et al.*, 2000). Los antiLT parecen actuar principalmente como fármacos antibroncoconstrictores y son claramente menos eficaces que los agonistas β_2, porque antagonizan sólo uno de los diversos mediadores de la broncoconstricción.

Los antagonistas de los receptores de cis-LT_1 no tienen ningún papel en la terapia de la COPD. Por el contrario, LTB_4, un potente quimioatrayente de neutrófilos, está elevado en COPD, lo que indica que los inhibidores de 5-LO que inhiben la síntesis de LTB_4 pueden tener algún beneficio potencial para reducir la inflamación por neutrófilos. Sin embargo, un estudio piloto no indicó ningún beneficio claro de un inhibidor de 5-LO en pacientes con COPD (Bernstein *et al.*, 2011).

Efectos adversos

Zileutón, zafirlukast y montelukast están todos asociados con casos raros de disfunción hepática; por tanto, las enzimas asociadas al hígado deben ser monitorizadas. Varios casos de síndrome de Churg-Strauss se han asociado con el uso de zafirlukast y montelukast. El síndrome de Churg-Strauss es una vasculitis rara que puede afectar el corazón, los nervios periféricos y los riñones, y se asocia con un aumento de los eosinófilos circulantes y el asma. Se han descrito casos de síndrome de Churg-Strauss en pacientes con antiLT que no estaban recibiendo terapia concomitante con corticosteroides, lo que sugiere que hay un vínculo causal (Nathani *et al.*, 2008).

Desarrollo a futuro

Una de las principales ventajas de los antiLT es su eficacia en forma de tableta. Esto puede aumentar el cumplimiento con la terapia crónica y facilita el tratamiento de los niños. El montelukast es eficaz como una preparación diaria (10 mg en adultos, 5 mg en niños). Además, la administración oral puede tratar la rinitis alérgica concomitante. Sin embargo, los estudios clínicos indicaron un efecto modesto sobre la función pulmonar y el control de los síntomas. Esto no es sorprendente. Hay muchos mediadores, además de cis-LT, involucrados en la fisiopatología del asma, y es poco probable que los antiLT sean tan efectivos como un agonista β_2, que contrarrestará la broncoconstricción independientemente del espasmógeno. Es probable que los antiLT se usen menos en el futuro, porque los inhaladores combinados son el pilar de la terapia del asma.

Algunos pacientes parecen mostrar mejores respuestas que otros, lo que sugiere que los LT pueden desempeñar un papel más importante en algunos pacientes. La variabilidad en la respuesta a los antiLT puede reflejar diferencias en la producción o en las respuestas de LT en diferentes pacientes, y esto a su vez puede estar relacionado con el polimorfismo de los receptores 5-LO, sintasa de LTC_4 o cis-LT_1 que están implicados en la síntesis de LT (Tantisira y Drazen, 2009).

Tratamientos inmunomoduladores

Tratamiento de inmunodepresión

La inmunodepresión terapéutica (p. ej., con *metotrexato*, *ciclosporina A*, *sales de oro*, *inmunoglobulina intravenosa*) se ha considerado en el asma, cuando otros tratamientos no han tenido éxito o para reducir la dosis de esteroides orales requeridos. Sin embargo, los tratamientos de inmunodepresión son menos efectivos y tienen una mayor propensión a los efectos secundarios que los corticosteroides orales y, por tanto, no se pueden recomendar de forma rutinaria.

Tratamiento contra los receptores de IgE

El aumento de IgE específica es una característica fundamental del asma alérgica. El *omalizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la unión de IgE a los receptores de IgE de alta afinidad (FcεR1) en los mastocitos y, por tanto, evita su activación por alérgenos (figura 40-10). También bloquea la unión de IgE a los receptores de IgE de baja afinidad (FcεRII, CD23) en otras células inflamatorias, incluidos linfocitos T y B, macrófagos y, posiblemente, eosinófilos, para inhibir la inflamación crónica. El omalizumab también reduce los niveles de IgE circulantes.

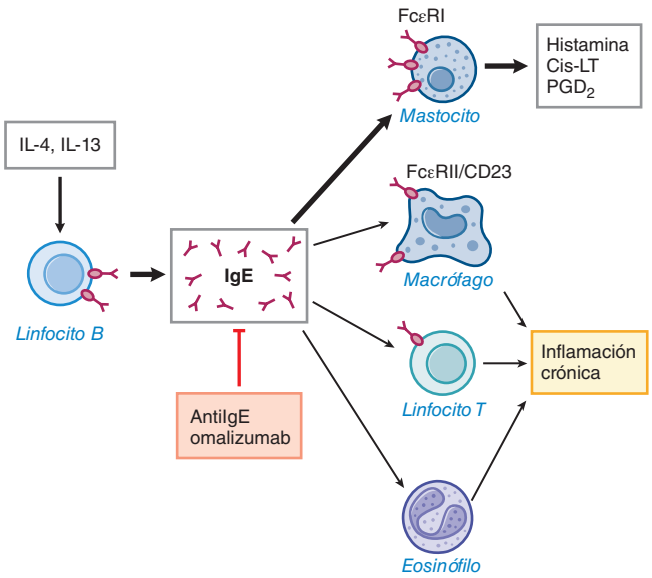


Figura 40-10 *La inmunoglobulina E desempeña un papel importante en las enfermedades alérgicas.* El bloqueo de IgE usando un anticuerpo, como el omalizumab, es un enfoque terapéutico racional. IgE puede activar receptores de alta afinidad (FcεRI) en mastocitos así como receptores de baja afinidad (FcεRII, CD23) en otras células inflamatorias. El omalizumab previene estas interacciones y la inflamación resultante.

Uso clínico

El *omalizumab* es utilizado para el tratamiento de pacientes con asma grave (Humbert *et al.,* 2014). El anticuerpo se administra por inyección subcutánea cada 2-4 semanas, y la dosis se calcula con base en el título de IgE circulante total. El omalizumab reduce las necesidades de los corticosteroides orales e inhalados y disminuye en forma notable las exacerbaciones del asma. No todos los pacientes responden, y no hay predictores clínicos claros de la respuesta clínica, lo que requiere una prueba de terapia (generalmente más de 4 meses). Debido a su alto costo, este tratamiento, por lo común, se usa sólo en pacientes con asma muy grave que están mal controlados, incluso con corticosteroides orales, y en pacientes con rinitis alérgica concomitante muy grave (Normansell *et al.,* 2014). También puede ser útil para proteger contra la anafilaxia durante la inmunoterapia específica. Un estudio reciente sugirió que el omalizumab puede ser eficaz para prevenir las exacerbaciones del asma, si se administra antes de la temporada de exacerbación (Teach *et al*., 2015); esto está relacionado con una mayor expresión de interferones de tipo I, que estimulan la inmunidad antiviral. El principal efecto secundario del omalizumab es una respuesta anafiláctica, que es poco común (<0.1%).

Inmunoterapia específica

Aunque la inmunoterapia específica es efectiva en la rinitis alérgica debida a alérgenos únicos, existe poca evidencia de que las inyecciones de desensibilización a alérgenos comunes sean efectivas para controlar el asma crónica (Rolland *et al.*, 2009). La inmunoterapia específica induce la secreción de citocina antiinflamatoria IL-10 de los linfocitos T auxiliadores reguladores, y bloquea la transducción de señal coestimuladora en las células T (a través de CD28), para que no puedan reaccionar a los alérgenos presentados por las células presentadoras de antígeno (Ozdemir *et al.*, 2016). La aplicación de los conocimientos sobre los procesos celulares involucrados podría conducir a enfoques más seguros y efectivos en el futuro. Se pueden desarrollar inmunoterapias más específicas con epítopos clonados de alérgenos, fragmentos de péptidos de células T de alérgenos, oligonucleótidos CpG y vacunas de conjugados de alérgenos y de receptores tipo toll-9, para estimular la inmunidad T_H1 y suprimir la inmunidad T_H2 (Broide, 2009).

Nuevos fármacos en desarrollo para la enfermedad de las vías respiratorias

Se están desarrollando varias clases nuevas de medicamentos para el asma y la COPD, pero el desarrollo clínico ha sido lento y muchos tratamientos han demostrado ser ineficaces o están limitados por la toxicología y los perfiles de efectos secundarios (Barnes, 2012, 2013b).

Nuevos antagonistas de mediadores

El antagonismo de los receptores o de la síntesis de mediadores inflamatorios es un método lógico para el desarrollo de nuevos tratamientos para el asma y la COPD. No obstante, en ambas enfermedades intervienen muchos mediadores diferentes y, por tanto, es poco probable que antagonizar un único mediador sea efectivo, a menos que desempeñe un papel único y clave en el proceso de la enfermedad. Se ha encontrado que varios antagonistas de mediadores específicos son ineficaces en el asma, incluidos antagonistas/inhibidores de tromboxanos, factor activador de plaquetas, bradicininas y taquicininas. Sin embargo, estos antagonistas a menudo no se han probado en la COPD, en la cual intervienen diferentes mediadores. Se están estudiando otros enfoques, como se indica a continuación.

Antagonistas de CRTh2

El factor quimiotáctico para las células T_H2 se ha identificado como prostaglandina D_2, que actúa sobre un receptor DP_2 (capítulo 37). Varios antagonistas de DP2/CRTh2 están actualmente en desarrollo para el asma, con algunos resultados iniciales prometedores en pacientes con inflamación eosinofílica (Townley y Agrawal, 2012).

Antioxidantes

La tensión oxidativa es importante en el asma grave y la COPD, y puede contribuir a la resistencia a los corticosteroides. Los antioxidantes existentes incluyen vitaminas C y E y *N*-acetilcisteína. Estos fármacos tienen efectos débiles, pero se están desarrollando antioxidantes más potentes, incluidos los activadores del factor de transcripción Nrf2 (Kirkham y Barnes, 2013).

Modificadores de la citocina

Las citocinas desempeñan una función crítica en la perpetuación y amplificación de la inflamación en el asma y la COPD, lo que sugiere que las anticitocinas pueden ser beneficiosas como terapia (Barnes, 2008a). Aunque la mayor parte de la atención se ha centrado en la inhibición de las citocinas, algunas citocinas son antiinflamatorias y pueden tener un potencial terapéutico. Varias citocinas o anticuerpos bloqueadores de receptores de citocinas están en desarrollo clínico para el asma (Chung, 2015), pero ha habido menos progreso en la COPD.

La interleucina 5 desempeña un papel fundamental en la inflamación eosinofílica y también está implicada en la supervivencia y cebado de los eosinófilos. Los anticuerpos antiIL-5 y antirreceptor IL-5 (IL-5Rα) inhiben la inflamación eosinofílica y la hiperreactividad de las vías respiratorias en pacientes con asma leve, pero no tienen efecto sobre la exposición a alérgenos (Leckie *et al.*, 2000) o beneficios clínicos en pacientes asmáticos no seleccionados (Flood-Page *et al*., 2007). En pacientes cuidadosamente seleccionados con asma grave y eosinofilia persistente pese a la administración de altas dosis de corticosteroides, hay una reducción significativa de las exacerbaciones y esteroides escasos u orales con un anticuerpo antiIL-5, el mepolizumab (Castro *et al.,* 2014; Pavord *et al*., 2012). El *mepolizumab* ha sido aprobado por la FDA para su uso en pacientes altamente seleccionados con asma grave.

El antagonismo de IL-4, que determina la síntesis de IgE y la inflamación eosinofílica, ha sido ineficaz en los estudios clínicos. Sin embargo, el antagonismo de IL-13 o su receptor compartido con IL-4 (IL-4Rα) proporciona algún beneficio clínico y reduce las exacerbaciones, pero aún no está aprobado (Hanania *et al.,* 2015; Wenzel *et al.,* 2013).

La producción de TNF-α aumenta en el asma y la COPD y puede desempeñar un papel clave en la inflamación de las vías respiratorias mediante la activación de NF-κB, AP-1 y otros factores de transcripción. Sin embargo, en pacientes con COPD y en pacientes con asma grave, los anticuerpos bloqueadores antiTNF-α han sido ineficaces, a expensas de aumentar las infecciones y las malignidades (Rennard *et al*., 2007; Wenzel *et al.,* 2009).

Antagonistas de los receptores de quimiocinas

Muchas quimiocinas participan en el asma y la COPD y desempeñan una función fundamental en el reclutamiento de células inflamatorias hacia los pulmones, como eosinófilos, neutrófilos, macrófagos y linfocitos. Los receptores de quimiocinas son objetivos atractivos, porque son GPCR; inhibidores de moléculas pequeñas están en desarrollo (Donnelly y Barnes, 2006). En el asma, los antagonistas de CCR3, que deben bloquear el reclutamiento de eosinófilos en las vías respiratorias, son el objetivo más favorecido, pero varios antagonistas de CCR3 de molécula pequeña han fallado en el desarrollo debido a la toxicidad. En la COPD, los antagonistas de CXCR2, que evitan la quimiotaxis de neutrófilos y monocitos debido a las quimiocinas CXC, como CXCL1 y CXCL8, han sido eficaces en modelos en animales de COPD y en la inflamación por neutrófilos en sujetos sanos, pero en ensayos clínicos en pacientes con COPD, el antagonista de CXCR2 oral proporcionó pocos beneficios clínicos (Rennard *et al.,* 2015).

Inhibidores de la proteasa

Varias enzimas proteolíticas están involucradas en la inflamación crónica de las enfermedades de las vías respiratorias. La triptasa de los mastocitos tiene varios efectos sobre las vías respiratorias, que incluyen el aumento de la capacidad de respuesta del músculo liso de las vías respiratorias a los constrictores, el aumento de la exudación plasmática, la potenciación del reclutamiento de eosinófilos y la estimulación de la proliferación de fibroblastos. Algunos de estos efectos están mediados por la activación del receptor activado por proteasa, PAR2. Los inhibidores de la triptasa también se han probado, pero los resultados en estudios clínicos han sido desalentadores.

Las proteasas participan en la degradación del tejido conjuntivo en la COPD, particularmente las enzimas que descomponen las fibras de elastina, como la elastasa de los neutrófilos y las MMP, que están involucradas en el enfisema. Ha sido difícil de desarrollar los inhibidores de la elastasa de neutrófilos y no hay estudios clínicos positivos en pacientes con COPD. La MMP9 parece ser la enzima elastolítica predominante en el enfisema, y varios inhibidores selectivos están ahora en desarrollo.

Nuevos medicamentos antiinflamatorios

Inhibidores de NF-κB

El NF-κB desempeña un papel importante en la orquestación de la inflamación crónica (figura 40-7); muchos de los genes inflamatorios que se expresan en el asma y la COPD están regulados por este factor de trans-

cripción. Esto ha provocado una búsqueda de bloqueadores específicos de estos factores de transcripción. NF-κB es inhibido naturalmente por IκB, que se degrada después de la activación por cinasas específicas. Los inhibidores de molécula pequeña de la IκB cinasa IKK2 (o IKKβ) están en desarrollo clínico (Ziegelbauer *et al*., 2005). Estos medicamentos pueden tener un valor particular en la COPD, para la cual los corticosteroides son en gran medida ineficaces. Sin embargo, existe la preocupación de que la inhibición de NF-κB puede causar efectos secundarios tales como una mayor susceptibilidad a las infecciones, que se ha observado en estudios de alteración genética cuando se inhiben los componentes de NF-κB.

Inhibidores de proteína cinasa activados por mitógeno

Las vías de MAP cinasa están involucradas en la inflamación crónica. Ha habido un interés particular en la vía p38 de MAP cinasa, que está bloqueada por una nueva clase de fármacos, como el *losmapimod* (Norman, 2015). Estos medicamentos inhiben la síntesis de muchas citocinas inflamatorias, quimiocinas y enzimas inflamatorias. Los inhibidores de p38 MAP cinasa están en desarrollo para el tratamiento del asma (inhiben la síntesis de citocinas T_H2) y para la COPD (inhiben la inflamación neutrofílica y la señalización de citocinas y quimiocinas inflamatorias). Sin embargo, los estudios clínicos tienen resultados decepcionantes en pacientes con COPD, y la dosis está limitada por los efectos secundarios (MacNee *et al.,* 2013). Varios inhibidores de p38 inhalados están en desarrollo para reducir el riesgo de efectos secundarios (Millan, 2011).

Mucorreguladores

La hipersecreción de moco ocurre en la bronquitis crónica, en la COPD, en la fibrosis quística y en el asma (Fahy y Dickey, 2010). En la bronquitis crónica, la hipersecreción de moco está relacionada con la irritación crónica por el humo del cigarrillo y puede implicar mecanismos neurales y la activación de neutrófilos para liberar enzimas como elastasa de neutrófilos y proteinasa 3 que ejercen poderosos efectos estimulantes sobre la secreción de moco. La quimasa derivada de los mastocitos es también un potente secretagogo de moco. Esto sugiere que se pueden desarrollar varias clases de fármacos para controlar la hipersecreción de moco. La secreción de moco está regulada por los receptores del factor de crecimiento epidérmico, lo que conduce a un aumento de la expresión del gen MUC5AC de la mucina, pero un inhibidor del receptor del factor de crecimiento epidérmico nebulizado ha sido ineficaz en la COPD (Woodruff *et al*., 2010).

Los fármacos anticolinérgicos sistémicos parecen reducir la eliminación mucociliar, pero esto no se observa con el bromuro de ipratropio ni con el bromuro de tiotropio, lo que probablemente refleja su escasa absorción en el tracto respiratorio. Los agonistas β_2 aumentan la producción de moco y la eliminación mucociliar y se ha demostrado que incrementan la frecuencia del movimiento ciliar *in vitro*. Debido a que la inflamación conduce a hipersecreción de moco, los tratamientos antiinflamatorios deben reducir la hipersecreción de moco; los ICS son muy efectivos para reducir el aumento de la producción de moco en el asma.

Mucolíticos

Varios agentes pueden reducir la viscosidad del esputo *in vitro*. Un grupo consiste en derivados de la cisteína que reducen los enlaces de disulfuro que unen las glucoproteínas a otras proteínas, como la albúmina y la IgA secretora. Estos fármacos también actúan como antioxidantes y, por tanto, pueden reducir la inflamación de las vías respiratorias. Sólo la *N*-acetilcisteína está disponible en Estados Unidos; la carbocisteína, la metilcisteína, la erdosteína y la bromhexina están disponibles en otros lugares. Administrados por vía oral, estos agentes son relativamente bien tolerados, pero los estudios clínicos en bronquitis crónica, asma y bronquiectasias han sido decepcionantes. Un estudio controlado grande de *N*-acetilcisteína oral en pacientes con COPD no mostró ningún efecto en la progresión de la enfermedad o en la prevención de exacerbaciones, aunque hubo algún beneficio en los pacientes no tratados con ICS (Decramer *et al.,* 2005), como se confirmó en estudios de carbocisteína y *N*-acetilcisteína en pacientes con COPD no tratados con otros medicamentos (Zheng *et al.,* 2008, 2014). La *N*-acetilcisteína no se recomienda actualmente para el tratamiento de la COPD.

La *DNAsa* (dornasa alfa) reduce la viscosidad del moco en el esputo de pacientes con fibrosis quística y está indicada si hay una mejoría significativa de la función pulmonar y los síntomas después de un ensayo del tratamiento (Henke y Ratjen, 2007). Sin embargo, no hay evidencia de que dornasa alfa sea efectiva en la COPD o el asma.

Expectorantes

Los expectorantes son medicamentos orales que se supone que mejoran la eliminación del moco. Aunque los expectorantes fueron una vez comúnmente prescritos, hay poca o ninguna evidencia objetiva de su eficacia. Dichos medicamentos a menudo son eméticos que se administran en dosis subeméticas sobre la base de que la irritación gástrica puede estimular un aumento en la eliminación de la mucosidad a través de un mecanismo reflejo. Al carecer de pruebas de su eficacia, la FDA eliminó a la mayoría de los expectorantes del mercado en una revisión de medicamentos de venta libre. Con la excepción de la *guaifenesina*, no se autorizan agentes como expectorantes en Estados Unidos. En pacientes a los que les resulta difícil eliminar el moco, la hidratación adecuada y la inhalación de vapor pueden ser beneficiosas.

Antitusígenos

A pesar de que la tos es un síntoma común de la enfermedad de las vías respiratorias, sus mecanismos son poco conocidos y el tratamiento actual es insatisfactorio (Pavord y Chung, 2008). Las infecciones virales del tracto respiratorio superior son la causa más común de tos; la tos posviral suele ser autolimitada y, por lo general, medicada por el paciente. A pesar de su amplio uso, los medicamentos para la tos sin receta son en gran medida ineficaces (Dicpinigaitis *et al.,* 2014). Debido a que la tos es un reflejo defensivo, su supresión puede ser inapropiada en la infección pulmonar bacteriana. Antes del tratamiento con antitusígenos, es importante identificar los mecanismos causales subyacentes que pueden requerir terapia.

Siempre que sea posible, trate la causa subyacente, no la tos. El asma comúnmente se presenta como tos y la tos generalmente responderá a los ICS. Un síndrome caracterizado por la tos en asociación con eosinofilia en el esputo, pero sin hiperreactividad de las vías respiratorias, denominado *bronquitis eosinofílica*, también responde a los ICS (Birring *et al.,* 2003). La tos no asmática no responde a los corticosteroides inhalados, pero a veces responde a la terapia anticolinérgica. La tos asociada con el goteo posnasal en casos de sinusitis responde a los antibióticos (si están indicados), a los descongestionantes nasales y a los esteroides intranasales. La tos asociada con inhibidores de ACE (en ~15% de los pacientes tratados) responde a la disminución de la dosis o la retirada del fármaco con sustitución por un antagonista de los receptores AT_1 (véase capítulo 26). El reflujo gastroesofágico es una causa común de tos a través de un mecanismo reflejo y ocasionalmente como resultado de la aspiración de ácido en los pulmones. Esta tos puede responder a la supresión del ácido gástrico con un antagonista de los receptores H_2 o un inhibidor de la bomba de protones (véase capítulo 49). Algunos pacientes tienen tos crónica sin causa aparente, y esta tos crónica idiopática o síndrome de tos por hipersensibilidad puede deberse a hiperestesia neural sensorial de las vías respiratorias (Haque *et al*., 2005). Hay varios tratamientos que se han evaluado en la terapia de la tos refractaria (Gibson *et al.,* 2016).

Opiáceos

Los opiáceos tienen un mecanismo central de acción en los MOR en el centro de la tos medular, pero existe cierta evidencia de que pueden tener acción periférica adicional sobre los receptores de la tos en las vías respiratorias proximales. La codeína y la folcodina (no disponible en Estados Unidos) se usan comúnmente, pero existen pocas pruebas de que sean clínicamente efectivas, en particular, en la tos posviral. Además, se asocian con sedación y estreñimiento. La morfina y la metadona son efectivas, pero están indicadas sólo para la tos intratable asociada con el carcinoma bronquial.

Dextrometorfano

El dextrometorfano es un antagonista de los receptores NMDA con actividad a nivel central. También puede antagonizar los receptores opioides. A pesar del hecho de que se encuentra en numerosos supresores de la tos de venta sin receta y se usa comúnmente para tratar la tos, es poco efectivo. En niños con tos nocturna aguda, no es significativamente diferente del placebo en la reducción de la tos (Dicpinigaitis *et al.,* 2014). Puede causar alucinaciones en dosis más altas y tiene un potencial de abuso significativo.

Anestésicos locales

El *benzonatato*, un anestésico local, actúa periféricamente al anestesiar los receptores de estiramiento ubicados en las vías respiratorias, los pulmones y la pleura. Al amortiguar la actividad de estos receptores, el benzonatato puede reducir el reflejo de la tos. La dosis recomendada es de 100 mg, tres veces por día y hasta 600 mg/día, si es necesario. Aunque los estudios clínicos, poco después de su aprobación, mostraran cierta eficacia, el benzo-

natato (200 mg) no fue eficaz en la supresión de la tos experimentalmente inducida (Dicpinigaitis *et al.*, 2009). Los efectos secundarios incluyen mareo y disfagia. Las convulsiones y el paro cardiaco han ocurrido después de ingestión aguda. Las reacciones alérgicas severas han sido relatadas en pacientes alérgicos al ácido para-aminobenzoico, un metabolito de benzonatato.

Neuromoduladores

La *gabapentina* y la *pregabalina* son GABA análogos que inhiben la neurotransmisión y han sido usados en síndromes de dolor neuropático. Se ha mostrado que ellos benefician la tos idiopática crónica, que también implica hipersensibilidad neural (Gibson y Vertigan, 2015). Los efectos secundarios de somnolencia y mareo son comunes en dosis más altas, por lo que es habitual iniciar la terapia en dosis inferiores.

Otros fármacos

Según se informa, varios otros medicamentos tienen pequeñas ventajas en la protección contra sustancias que producen tos o en reducir la tos en enfermedades pulmonares. Tales fármacos incluyen *moguisteína* (no disponible en Estados Unidos), que actúa periféricamente y parece abrir los canales K^+ sensibles a ATP. La *teobromina*, una metilxantina que aparece naturalmente, reduce la tos inducida por agentes tusivos. Aunque el expectorante *guaifenesina* no suele conocerse como antitusígeno, es considerablemente mejor que el placebo en reducir la tos viral aguda e inhibir el reflejo tusígeno en personas con infecciones de vías respiratorias altas (Dicpinigaitis *et al.*, 2009).

Nuevos antitusígenos

Existe una necesidad clara de desarrollar nuevos tratamientos más eficaces para la tos, en particular fármacos que actúen periféricamente para evitar la sedación. Hay una estrecha analogía entre la tos crónica y la hiperestesia sensorial, de modo que las nuevas terapias con los nuevos antitusivos probablemente provendrán de la investigación del dolor.

Antagonistas del receptor de potencial transitorio

Varios tipos de canales de ion TRP han sido descritos en la vía aérea de los nervios sensoriales y pueden ser activados por varios mediadores y factores físicos, causando la tos. TRPV1 (antes denominado receptor vanilloide) es activado por capsaicina, H^+, y bradicinina, todos los cuales son potentes agentes tusivos. Los *inhibidores TRPV1* bloquean la tos inducida por la capsaicina y la bradicinina y son eficaces en algunos modelos de tos (McLeod *et al.*, 2008). En un estudio clínico de un inhibidor TRPV1 oral, había protección contra la tos inducida por capsaicina, pero ninguna mejoría clínica de la tos idiopática crónica después del tratamiento a largo plazo (Khalid *et al.*, 2014). Un efecto secundario de estos medicamentos es la pérdida de la regulación de temperatura e hipertermia, que ha impedido su desarrollo clínico.

El receptor de potencial transitorio A1 surge como un objetivo nuevo más prometedor para los anitusígenos (Gracia y Belvisi, 2011). Este canal es activado por la tensión oxidativa y muchos irritantes y puede ser sensibilizado por citocinas inflamatorias (Bonvini *et al.*, 2015). Varios antagonistas TRPA1 selectivos están ahora en desarrollo. TRPV4 también puede activar la tos y puede ser activado por ATP (Bonvini *et al.*, 2016).

Antagonistas de los receptores de ATP

El adenosín trifosfato es un agente tusivo potente y estimula la tos en pacientes con asma y COPD vía activación de receptores P2X3 en nervios aferentes (Basoglu *et al.*, 2015). Un *antagonista P2X3* (AF-219) es eficaz en reducir la tos idiopática crónica, aunque el gusto anormal (disgeusia) es un efecto secundario frecuente (Abdulqawi *et al.*, 2015).

Fármacos para la disnea y el control ventilatorio

Fármacos para la disnea

Los broncodilatadores deberían reducir la dificultad respiratoria en pacientes con obstrucción de vía aérea. La administración crónica de oxígeno puede tener efectos beneficiosos, pero en unos cuantos pacientes la disnea puede ser muy intensa. Los fármacos que reducen la disnea también pueden deprimir simultáneamente la respiración y, por tanto, son peligrosos en el asma grave y la COPD. Algunos pacientes muestran una respuesta beneficiosa a la dihidrocodeína y el diazepam; sin embargo, estos fármacos deben utilizarse con gran precaución por el riesgo de depresión ventilatoria (Currow *et al.*, 2014). Las pastillas de morfina de liberación lenta también pueden ser provechosas en pacientes con COPD y disnea extrema (Currow y Abernethy, 2007). La morfina nebulizada también puede reducir la dificultad respiratoria en COPD y podría actuar, en parte, sobre receptores opioides en el pulmón. La furosemida nebulizada ha tenido cierta eficacia en el tratamiento de la disnea de diversas causas, pero las pruebas todavía no son lo suficientemente convincentes para recomendarla como tratamiento sistemático (Newton *et al.*, 2008).

Estimulantes ventilatorios

Los estimulantes respiratorios selectivos se indican si hay alteración en la ventilación como consecuencia de sobredosis con sedantes, depresión respiratoria posanestésica e hipoventilación idiopática. Los estimulantes respiratorios se indican raramente en COPD, porque el estímulo respiratorio se encuentra a su máximo, y la estimulación adicional de la respiración puede ser contraproducente, debido al aumento del gasto de energía causado por los fármacos.

Doxapram

En dosis bajas (0.5 mg/kg IV), el doxapram estimula los quimiorreceptores carotídeos; en dosis más altas, estimula los centros respiratorios medulares. Su efecto es transitorio; de forma que, la infusión intravenosa (0.3-3 mg/kg por minuto) es necesaria para el efecto sostenido. Los efectos no deseados incluyen náusea, diaforesis, ansiedad y alucinaciones. En dosis más altas, puede ocurrir incremento de las presiones pulmonar y sistémica. Tanto el riñón como el hígado participan en la eliminación de doxapram, que debe utilizarse con precaución si hay alteración de la función hepática o renal. En la COPD, la infusión de doxapram está restringida a 2 h. El uso de doxapram para tratar la insuficiencia respiratoria en COPD ha sido en gran parte sustituido ahora por la ventilación no invasiva.

Almitrina

El bismesilato de almitrina es un derivado de la piperazina, que parece estimular de manera selectiva los quimiorreceptores periféricos y carece de acciones centrales. La almitrina estimula la ventilación sólo cuando hay hipoxia. El uso a largo plazo de la almitrina tiene que ver con la neuropatía periférica, y tiene disponibilidad limitada en gran cantidad de países, incluso en Estados Unidos.

Acetazolamida

El inhibidor de la anhidrasa carbónica acetazolamida (véase capítulo 25) induce acidosis metabólica y así estimula la ventilación, pero no se utiliza de manera amplia, porque el desequilibrio metabólico que produce puede ser nocivo en casos de acidosis respiratoria. Tiene muy poco efecto beneficioso en la insuficiencia respiratoria en pacientes con COPD. El fármaco ha resultado útil en la prevención del mal de montaña (Faisy *et al.*, 2016).

Naloxona

La naloxona es un antagonista opioide competitivo que se indica únicamente si la depresión ventilatoria se debe a la sobredosis de opioides.

Flumazenil

El flumazenil es un antagonista de los receptores de benzodiazepinas que puede revertir la depresión respiratoria debida a sobredosis de benzodiazepinas (Veiraiah *et al.*, 2012).

***Agradecimientos**: Bradley J. Undem y Lawrence M. Lichtenstein contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *terapéutica del asma y la COPD*

Fármaco	Usos terapéuticos	Consejos clínicos
Agonistas β_2 de acción corta: broncodilatadores inhalados para aliviar los síntomas y broncodilatación aguda		
Albuterol (salbutamol)	• Asma, COPD y broncoespasmo inducido por el ejercicio • Inhalado: 180 µg (dos inhalaciones) cada 4 a 6 horas, según sea necesario • Nebulizado: 2.5 mg vía inhalación oral cada 6-8 h, según sea necesario durante 5-15 minutos • Oral: 2-4 mg por vía oral cada 6-8 h	• También disponible nebulizado e inhalado como levalbuterol (isómero activo, la mitad de la dosis) • Puede necesitar nebulizarse con oxígeno en una exacerbación grave • Efectos adversos: taquicardia, palpitaciones, temblores musculares e hiperpotasemia
Levalbuterol (L-albuterol)	• Broncodilatador • Inhalado (nebulizador MDI)	• La mitad de la dosis de albuterol racémico • Sin ventaja sobre el albuterol racémico • Efectos adversos: taquicardia, palpitaciones, temblores musculares e hiperpotasemia
Pirbuterol	• 400 µg (dos inhalaciones) cada 4-6 h, según sea necesario • Inhalado (nebulizador MDI)	• Similar al albuterol • Efectos adversos: taquicardia, palpitaciones, temblores musculares e hiperpotasemia
Agonistas β_2 de acción prolongada: terapia de complemento a ICS en asma; puede ser usado solo en COPD		
Formoterol	• En el asma como complemento de ICS • Mantenimiento y tratamiento de la COPD grave • Inhalado: 12 µg (contenido de 1 cápsula) cada 12 h • 20 µg nebulizados en 2 mL, dos veces por día	• Se usa como mantenimiento, generalmente en combinación con un ICS • También se puede usar como un alivio del broncoespasmo • Efectos adversos: taquicardia, palpitaciones, temblores musculares e hiperpotasemia
Arformoterol Salmeterol Indacaterol Olodaterol	• Arformoterol para la COPD grave • Tratamiento de mantenimiento para la COPD • Arformoterol, inhalado (nebulizado), 15 µg en 2 mL dos veces al día • Salmeterol, inhalado 50 µg dos veces al día • Indacaterol, 75 cetazolamida inhalada (DPI) una vez al día • Olodaterol, 2.5 cetazolamida inhalada una vez al día	• No se puede usar como un medicamento de alivio, sólo para el tratamiento de mantenimiento para la COPD • Efectos adversos: taquicardia, palpitaciones, temblores musculares e hiperpotasemia
Anticolinérgicos: antagonistas de los receptores muscarínicos inhalados como broncodilatadores		
Bromuro de ipratropio Combinación de albuterol/ipratropio	• Inhalado, dos inhalaciones (17 µg/inhalación) 3-4 veces/d • Combinación de 103 µg de albuterol/18 µg de ipratropio/inhalación; dos inhalaciones cuatro veces al día	• Ampliamente sustituido por LAMA • Evitar rociar en los ojos • Los efectos adversos incluyen resequedad en la boca, taquicardia, retención urinaria, glaucoma • La combinación con albuterol se puede usar como un alivio
Bromuro de tiotropio	• 2.5 µg vía inhalación oral (dos inhalaciones de 1.25 µg/propulsión) una vez al día	• Precaución en pacientes con retención urinaria o con historial de glaucoma
Bromuro de umeclidinio	• Inhalado (DPI) 62.5 µg (una inhalación) una vez al día	
Bromuro de aclidinio	• Inhalado (DPI) 400 µg (una inhalación) dos veces al día	
Glicopirrolato	• Inhalado (DPI) 1 cápsula (15.6 µg) inhalado dos veces al día	
Inhaladores combinados LAMA-LABA: tratamiento de mantenimiento para la COPD		
Glicopirrolato/indacaterol	• Inhalado (DPI) una inhalación (15.6 µg de glicopirrolato/27.5 µg de indacaterol) dos veces al día	• Efectos secundarios de los anticolinérgicos y agonistas β_2 como se indicó anteriormente • Tratamiento de mantenimiento para la COPD
Umeclidinio/vilanterol	• Inhalado (DPI) una inhalación (62.5 µg de umeclidinio/25 µg de vilanterol) una vez al día	
Tiotropio/olodaterol	• Inhalado (inhalador de niebla), dos inhalaciones (que contienen 2.5 µg de tiotropio/2.5 µg de olodaterol por inhalación) una vez al día	
Corticosteroides inhalados: tratamiento de mantenimiento para el asma		
Dipropionato de beclometasona (BDP)	• Inhalado (MDI, DPI); 88 µg (1 *spray* = 44 µg) dos veces al día • No debe exceder 440 µg dos veces al día	• Más efectos sistémicos que otros ICS: biodisponibilidad oral de BDP se convierte en un metabolito activo, monopropionato de beclometasona, después de la absorción • Efectos locales: voz ronca, candidiasis • Efectos sistémicos: supresión del crecimiento, hematomas, supresión suprarrenal
Propionato de fluticasona	• Inhalado (MDI, DPI); 50, 100, 250 µg dos inhalaciones, dos veces al día • No exceda 1 000 µg por día	• Menos efectos sistémicos que BDP • Local: voz ronca, candidiasis
Budesonida	• Inhalado vía nebulizador jet ya sea una vez al día o dividido en dos dosis (dosis diaria máxima de 0.5 mg/d)	• Menos efectos sistémicos que BDP • Se usa en niños menores de 8 años que no pueden usar PDI • Local: voz ronca, candidiasis
Ciclesonida	• Inhalado (MDI) 80 µg dos veces al día	• Efectos sistémicos mínimos de todos los ICS; puede ser efectivo una vez al día • Local: voz ronca, candidiasis

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *terapéutica del asma y la COPD (continuación)*

Fármaco	Usos terapéuticos	Consejos clínicos
Inhaladores combinados ICS/LABA: tratamiento de mantenimiento en el asma y en la COPD		
Propionato de fluticasona/salmeterol	• Inhalado (DPI) • La dosis inicial se basa en la gravedad del asma	• Use la dosis más baja que mantiene el control del asma • Úselo sólo en casos de COPD grave o asma-COPD • Efectos adversos similares a los descritos para ICS y LABA
Budesonida/formoterol	• Inhalado (MDI) (80 µg de budesonida y 4.5 µg de formoterol por inhalación) dos veces al día	
Furoato de fluticasona/vilanterol	• Inhalado (DPI) una inhalación (100 µg de furoato de fluticasona/25 µg de vilanterol) una vez al día	
Corticosteroides sistémicos: ciclo corto o mantenimiento oral para el asma (y la COPD)		
Prednisona Prednisolona	• Oral: 40-80 mg una vez al día o dosis dividida durante 3-10 días para la exacerbación aguda • Dosis mínima para mantenimiento	• Prednisona convertida a prednisolona en el hígado • Hematomas, aumento de peso, edema, osteoporosis, diabetes, cataratas, supresión suprarrenal (véase capítulo 46)
Succinato de hidrocortisona	• IM/IV: 100-500 mg cada 12 h para el asma aguda grave	• Sólo si el paciente no puede tomar esteroides orales
Metilprednisolona	• IV: 100-1000 mg para el asma aguda grave	• Rara vez indicada debido a los efectos secundarios de los esteroides
Antileucotrienos (modificadores de leucotrienos) para el mantenimiento del asma		
Montelukast (10 zafirlukast) Zileutón	• Oral: montelukast (10 mg una vez/d); zafirlukast (20 mg dos veces/d); zileutón (600 mg cuatro veces al día o 1200 mg dos veces al día)	• Menos efectivo que ICS en el asma • Dolor de cabeza, síndrome de Churg-Strauss • Zileutón puede causar disfunción hepática (no usar si aumentó ALT)
Metilxantinas: tratamiento complementario de mantenimiento del asma grave y la COPD		
Teofilina (oral) Aminofilina (IV)	• La aminofilina (IV) está indicada para la exacerbación grave que no responde a los agonistas β nebulizados; acción más corta que la teofilina	• Interacción con fármacos que afectan a CYP450 • Náuseas, dolores de cabeza, diuresis, arritmias, convulsiones
Inhibidor de la fosfodiesterasa 4: mantenimiento para la COPD grave		
Roflumilast	• COPD grave • Administración oral 500 µg una vez al día	• Agregue a la terapia inhalada máxima en la enfermedad severa con exacerbaciones agudas y bronquitis crónica
AntiIgE: tratamiento de mantenimiento para el asma grave		
Omalizumab	• Asma severa • Administración subcutánea • La dosis depende de IgE total; administrada cada 2-4 semanas	• Caro, por lo que está indicado principalmente en el asma grave que es difícil de controlar • Bien tolerado; dolor de cabeza ocasional • Anafilaxia ocasional

Bibliografía

Abdulqawi R, *et al*. P2X3 receptor antagonist (AF-219) in refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* **2015**;*385*:1198–1205.

Akram MF, *et al*. Doxofylline and theophylline: a comparative clinical study. *J Clin Diagnos Res* **2012**;*6*:1681–1684.

An SS, *et al*. TAS2R activation promotes airway smooth muscle relaxation despite beta(2)-adrenergic receptor tachyphylaxis. *Am J Physiol* **2012**;*303*:L304–L311.

Barnes PJ. Scientific rationale for combination inhalers with a long-acting β_2-agonists and corticosteroids. *Eur Respir J* **2002**;*19*:182–191.

Barnes PJ. Mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Pharm Rev* **2004**;*56*:515–548.

Barnes PJ. Cytokine networks in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Invest* **2008a**;*118*:3546–3556.

Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Immunol Rev* **2008b**;*8*:183–192.

Barnes PJ. Glucocorticosteroids: current and future directions. *Br J Pharmacol* **2011a**;*163*:29–43.

Barnes PJ. Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol Rev* **2011b**;*242*:31–50.

Barnes PJ. New drugs for asthma. *Semin Respir Crit Care Med* **2012**;*33*:685–694.

Barnes PJ. Corticosteroid resistance in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol* **2013a**;*131*:636–645.

Barnes PJ. New anti-inflammatory treatments for chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Drug Discov* **2013b**;*12*:543–559.

Barnes PJ. Theophylline. *Am J Respir Crit Care Med* **2013c**;*188*:901–906.

Barnes PJ. Mechanisms of development of multimorbidity in the elderly. *Eur Respir J* **2015**;*45*:790–806.

Barnes PJ, Adcock IM. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. *Lancet* **2009**;*342*:1905–1917.

Barnes PJ, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Primers* **2015**;*1*:1–21.

Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* **2009**;*33*:1165–1185.

Barnes PJ, *et al*. Inflammatory mediators of asthma: an update. *Pharmacol Rev* **1998a**;*50*:515–596.

Barnes PJ, *et al*. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids: an update. *Am J Respir Crit Care Med* **1998b**;*157*:S1–S53.

Basoglu OK, *et al*. Effects of aerosolized adenosive 5′-triphosphate in smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* **2015**;*148*:430–435.

Beasley R, *et al*. Beta-agonists: what is the evidence that their use increases the risk of asthma morbidity and mortality? *J Allergy Clin Immunol* **1999**;*104*:S18–S30.

Belvisi MG, *et al*. Therapeutic benefit of a dissociated glucocorticoid and the relevance of *in vitro* separation of transrepression from transactivation activity. *J Immunol* **2001**;*166*:1975–1982.

Bernstein JA, *et al*. MK-0633, a potent 5-lipoxygenase inhibitor, in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* **2011**;*105*:392–401.

Birring SS, *et al*. Eosinophilic bronchitis: clinical features, management and pathogenesis. *Am J Respir Med* **2003**;*2*:169–173.

Black JL, *et al*. Molecular mechanisms of combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting beta-agonists. *Chest* **2009**;*136*:1095–1100.

Bleecker ER, *et al*. Effect of ADRB2 polymorphisms on response to long-acting beta2-agonist therapy: a pharmacogenetic analysis of two randomised studies. *Lancet* **2007**;*370*:2118–2125.

Bonvini SJ, *et al*. Transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 4 and airway sensory afferent activation: role of adenosine triphosphate. *J Allergy Clin Immunol* **2016**;*138*:249–261.

Bonvini SJ, *et al*. Targeting TRP channels for chronic cough: from bench to bedside. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **2015**;*388*:401–420.

Broide DH. Immunomodulation of allergic disease. *Annu Rev Med* **2009**;*60*:279–291.

Busse WW, *et al*. The Inhaled Steroid Treatment As Regular Therapy in Early Asthma (START) study 5-year follow-up: effectiveness of early intervention with budesonide in mild persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2008**;*121*:1167–1174.

Calverley PM, *et al*. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet* **2009**;*374*:685–694.

Calzetta L, *et al*. A systematic review with meta-analysis of dual bronchodilation with LAMA/LABA for the treatment of stable COPD. *Chest* **2016**;*149*:1181–1196.

Castro M, *et al*. Benralizumab, an anti-interleukin 5 receptor alpha monoclonal antibody, versus placebo for uncontrolled eosinophilic asthma: a phase 2b randomised dose-ranging study. *Lancet Respir Med* **2014**;*2*:879–890.

Cates CJ, *et al*. Safety of regular formoterol or salmeterol in adults with asthma: an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(2):CD010314.

Cazzola M, *et al*. Long-acting muscarinic receptor antagonists for the treatment of respiratory disease. *Pulm Pharmacol Ther* **2013a**;*26*:307–317.

Cazzola M, *et al*. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* **2012**;*64*:450–504.

Cazzola M, *et al*. beta2-Agonist therapy in lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2013b**;*187*:690–696.

Chauhan BF, Ducharme FM. Anti-leukotriene agents compared to inhaled corticosteroids in the management of recurrent and/or chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**;(5):CD002314.

Cheyne L, *et al*. Tiotropium versus ipratropium bromide for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**;(9):CD009552.

Chung KF. Targeting the interleukin pathway in the treatment of asthma. *Lancet* **2015**;*386*:1086–1096.

Chung IY, *et al*. The downregulation of bcl-2 expression is necessary for theophylline-induced apoptosis of eosinophil. *Cell Immunol* **2000**;*203*:95–102.

Clark AR. MAP kinase phosphatase 1: a novel mediator of biological effects of glucocorticoids? *J Endocrinol* **2003**;*178*:5–12.

Coreno A, *et al*. Comparative effects of long-acting beta2-agonists, leukotriene receptor antagonists, and a 5-lipoxygenase inhibitor on exercise-induced asthma. *J Allergy Clin Immunol* **2000**;*106*:500–506.

Cosio BG, *et al*. Theophylline restores histone deacetylase activity and steroid responses in COPD macrophages. *J Exp Med* **2004**;*200*:689–695.

Culpitt SV, *et al*. Effect of theophylline on induced sputum inflammatory indices and neutrophil chemotaxis in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* **2002**;*165*:1371–1376.

Currow DC, *et al*. Opioids for chronic refractory breathlessness: right patient, right route? *Drugs* **2014**;*74*:1–6.

Currow DC, Abernethy AP. Pharmacological management of dyspnoea. *Curr Opin Support Palliat Care* **2007**;*1*:96–101.

Decramer M, *et al*. Effects of *N*-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* **2005**;*365*:1552–1560.

Dennis SM, *et al*. Regular inhaled salbutamol and asthma control: the TRUST randomised trial. *Lancet* **2000**;*355*:1675–1679.

Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled ciclesonide. *J Clin Pharmacol* **2007**;*47*:782–789.

Derendorf H, *et al*. Relevance of pharmacokinetics and pharmacodyna-mics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* **2006**;*28*:1042–1050.

Dicpinigaitis PV, *et al*. Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough. *Respir Med* **2009**;*103*:902–906.

Dicpinigaitis PV, *et al*. Antitussive drugs—past, present, and future. *Pharmacol Rev* **2014**;*66*:468–512.

Donnelly LE, Barnes PJ. Chemokine receptors as therapeutic targets in chronic obstructive pulmonary disease. *Trends Pharmacol Sci* **2006**;*27*:546–553.

Erin EM, *et al*. Rapid anti-inflammatory effect of inhaled ciclesonide in asthma: a randomised, placebo-controlled study. *Chest* **2008**;*134*:740–745.

Ernst P, *et al*. Inhaled corticosteroids in COPD: the clinical evidence. *Eur Respir J* **2015**;*45*:525–537.

Fahy JV, Dickey BF. Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* **2010**;*363*:2233–2247.

Faisy C, *et al*. Effect of acetazolamide vs placebo on duration of invasive mechanical ventilation among patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized clinical trial. *JAMA* **2016**;*315*:480–488.

Finney L, *et al*. Inhaled corticosteroids and pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet Respir Medicine* **2014**;*2*:919–932.

Flood-Page P, *et al*. A study to evaluate safety and efficacy of mepolizumab in patients with moderate persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**;*176*:1062–1071.

Franciosi LG, *et al*. Efficacy and safety of RPL554, a dual PDE3 and PDE4 inhibitor, in healthy volunteers and in patients with asthma or chronic obstructive pulmonary disease: findings from four clinical trials. *Lancet Respir Med* **2013**;*1*:714–727.

Gauvreau GM, *et al*. Effect of regular inhaled albuterol on allergen-induced late responses and sputum eosinophils in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* **1997**;*156*:1738–1745.

Gibson P, *et al*. Treatment of unexplained chronic cough: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* **2016**;*149*:27–44.

Gibson PG, Vertigan AE. Gabapentin in chronic cough. *Pulm Pharmacol Ther* **2015**;*35*:145–148.

Grace MS, Belvisi MG. TRPA1 receptors in cough. *Pulm Pharmacol Ther* **2011**;*24*:286–288.

Grayson MH, Korenblat PE. The role of antileukotriene drugs in management of rhinitis and rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* **2007**;*7*:209–215.

Hall S, Agrawal DK. Key mediators in the immunopathogenesis of allergic asthma. *Int Immunopharmacol* **2014**;*23*:316–329.

Hanania NA, *et al*. Lebrikizumab in moderate-to-severe asthma: pooled data from two randomised placebo-controlled studies. *Thorax* **2015**;*70*:748–756.

Haque RA, *et al*. Chronic idiopathic cough: a discrete clinical entity? *Chest* **2005**;*127*:1710–1713.

Hatzelmann A, *et al*. The preclinical pharmacology of roflumilast—a selective, oral phosphodiesterase 4 inhibitor in development for chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* **2010**;*23*:235–256.

Hawkins G, *et al*. Stepping down inhaled corticosteroids in asthma: randomised controlled trial. *BMJ* **2003**;*326*:1115.

Hawkins GA, *et al*. Clinical consequences of ADRbeta2 polymorphisms. *Pharmacogenomics* **2008**;*9*:349–358.

Henke MO, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *PaediatrRespir Rev* **2007**;*8*:24–29.

Humbert M, *et al*. Omalizumab in asthma: an update on recent developments. *J Allergy Clin Immunol Pract* **2014**;*2*:525–536.e521.

Ichiyama T, *et al*. Theophylline inhibits NF-κB activation and IκBα degradation in human pulmonary epithelial cells. *Naunyn Schmied Arch Pharmacol* **2001**;*364*:558–561.

Ito K, *et al*. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF-κB suppression. *J Exp Med* **2006**;*203*: 7–13.

Kerstjens HA, *et al*. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *Lancet Resp Med* **2015**;*3*:367–376.

Kew KM, *et al*. Intravenous magnesium sulfate for treating adults with acute asthma in the emergency department. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(5):CD010909.

Kew KM, *et al*. Long-acting beta2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**;(10):CD010177.

Khalid S, *et al*. Transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) antagonism in patients with refractory chronic cough: a double-blind randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* **2014**;*134*:56–62.

Kirkham PA, Barnes PJ. Oxidative stress in COPD. *Chest* **2013**;*144*: 266–273.

Lambrecht BN, Hammad H. The immunology of asthma. *Nature Immunol* **2015**;*16*:45–56.

Leckie MJ, *et al*. Effects of an interleukin-5 blocking monoclonal antibody on eosinophils, airway hyperresponsiveness and the late asthmatic response. *Lancet* **2000**;*356*:2144–2148.

Lim S, *et al*. Low-dose theophylline reduces eosinophilic inflammation but not exhaled nitric oxide in mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2001**;*164*:273–276.

Linden A, *et al*. Bronchodilation by an inhaled VPAC(2) receptor agonist in patients with stable asthma. *Thorax* **2003**;*58*:217–221.

Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis [see comments]. *Arch Intern Med* **1999**;*159*:941–955.

Loh CH, *et al*. Review of drug safety and efficacy of arformoterol in chronic obstructive pulmonary disease. *Exp Opinion Drug Safety* **2015**;*14*: 463–472.

Lotvall J, *et al*. The therapeutic ratio of R-albuterol is comparable with that of RS-albuterol in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* **2001**;*108*:726–731.

MacNee W, *et al*. Efficacy and safety of the oral p38 inhibitor PH-797804 in chronic obstructive pulmonary disease: a randomised clinical trial. *Thorax* **2013**;*68*:738–745.

Mak JCW, *et al*. Protective effects of a glucocorticoid on down-regulation of pulmonary β_2 adrenergic receptors *in vivo*. *J Clin Invest* **1995**;*96*: 99–106.

Manjra AI, *et al*. Efficacy of nebulized fluticasone propionate compared with oral prednisolone in children with an acute exacerbation of asthma. *Respir Med* **2000**;*94*:1206–1214.

Martinez FJ, *et al*. Effect of roflumilast on exacerbations in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease uncontrolled by combination therapy (REACT): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **2015**;*385*:857–866.

McLeod RL, *et al*. TRPV1 antagonists as potential antitussive agents. *Lung* **2008**;*186*:suppl 1:S59–S65.

Millan DS. What is the potential for inhaled p38 inhibitors in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease? *Future Med Chem* **2011**;*3*:1635–1645.

Nathani N, *et al*. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. *Thorax* **2008**;*63*:883–888.

Nelson HS, Dorinsky PM. Safety of long-acting beta-agonists. *Ann Intern Med* **2006**;*145*:706–710.

Newton PJ, *et al*. Nebulized furosemide for the management of dyspnea: does the evidence support its use? *J Pain Symptom Manage* **2008**;*36*: 424–441.

Niewoehner DE, *et al*. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **1999**;*340*: 1941–1947.

Nightingale JA, *et al*. Comparison of the effects of salmeterol and formoterol in patients with severe asthma. *Chest* **2002**;*121*:1401–1406.

Norman P. Investigational p38 inhibitors for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Investig Drugs* **2015**;*24*:383–392.

Normansell R, *et al*. Omalizumab for asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(1):CD003559.

Ozdemir C, *et al*. Mechanisms of aeroallergen immunotherapy: subcutaneous immunotherapy and sublingual immunotherapy. *Immunol Allergy Clin North Am* **2016**;*36*:71–86.

Pavord ID, Chung KF. Management of chronic cough. *Lancet* **2008**;*371*: 1375–1384.

Pavord ID, *et al*. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **2012**;*380*: 651–659.

Pedersen S. Do inhaled corticosteroids inhibit growth in children? *Am J Respir Crit Care Med* **2001**;*164*:521–535.

Pelaia G, *et al*. Potential role of potassium channel openers in the treatment of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Life Sci* **2002**;*70*:977–990.

Penn RB, *et al*. Mechanisms of acute desensitization of the beta2AR-adenylyl cyclase pathway in human airway smooth muscle. *Am J Respir Cell Mol Biol* **1998**;*19*:338–348.

Postma DS, Rabe KF. The asthma-COPD overlap syndrome. *N Engl J Med* **2015**;*373*:1241–1249.

Ray NC, Alcaraz L. Muscarinic antagonist-beta-adrenergic agonist dual pharmacology molecules as bronchodilators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* **2009**;*19*:1–12.

Rennard SI, *et al*. CXCR2 antagonist MK-7123—a phase 2 proof-of-concept trial for chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2015**;*191*:1001–1011.

Rennard SI, *et al*. The safety and efficacy of infliximab in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**;*175*:926–934.

Robinson DS, *et al*. Addition of an anti-leukotriene to therapy in chronic severe asthma in a clinic setting: a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet* **2001**;*357*:2007–2011.

Rolland JM, *et al*. Allergen-related approaches to immunotherapy. *Pharmacol Ther* **2009**;*121*:273–284.

Sanchis J, *et al*. Inhaler devices—from theory to practice. *Respir Med* **2013**;*107*:495–502.

Sears MR. Adverse effects of beta-agonists. *J Allergy Clin Immunol* **2002**; *110*:S322–S328.

Shivanthan MC, Rajapakse S. Magnesium for acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomised trials. *Ann Thorac Med* **2014**;*9*:77–80.

Tantisira KG, Drazen JM. Genetics and pharmacogenetics of the leukotriene pathway. *J Allergy Clin Immunol* **2009**;*124*:422–427.

Tashkin DP, *et al*. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* **2008**;*359*:1543–1554.

Teach SJ, *et al*. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* **2015**;*136*:1476–1485.

To Y, *et al*. Targeting phosphoinositide-3-kinase-δ with theophylline reverses corticosteroid insensitivity in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**;*182*: 897–904.

Townley RG, Agrawal S. CRTH2 antagonists in the treatment of allergic responses involving TH2 cells, basophils, and eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol* **2012**;*109*:365–374.

Trejo Bittar HE, *et al*. Pathobiology of severe asthma. *Annu Rev Pathol* **2015**; *10*:511–545.

Usmani OS, Barnes PJ. Assessing and treating small airways disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Med* **2012**;*44*: 146–156.

van Ganse E, *et al*. Effects of antihistamines in adult asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Eur Respir J* **1997**;*10*:2216–2224.

Veiraiah A, *et al*. Flumazenil use in benzodiazepine overdose in the UK: a retrospective survey of NPIS data. *Emerg Med J* **2012**;*29*:565–569.

Wenzel S, *et al*. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med* **2013**;*368*:2455–2466.

Wenzel SE, *et al*. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of TNF-α blockade in severe persistent asthma. *Am J Respir Crit Care Med* **2009**;*179*:549–558.

Wessler I, Kirkpatrick CJ. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans. *BrJ Pharmacol* **2008**;*154*:1558–1571.

Woodcock A, *et al*. Efficacy in asthma of once-daily treatment with fluticasone furoate: a randomized, placebo-controlled trial. *Respir Res* **2011**; *12*:132.

Woodruff PG, *et al*. Safety and efficacy of an inhaled epidermal growth factor receptor inhibitor (BIBW 2948 BS) in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* **2010**;*181*:438–445.

Yang IA, *et al*. Inhaled corticosteroids for stable chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**;(7):CD002991.

Yasui K, *et al*. Theophylline induces neutrophil apoptosis through adenosine A2A receptor antagonism. *J Leukoc Biol* **2000**;*67*:529–535.

Zhang L, *et al*. Inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: effects on growth. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(7):CD009471.

Zheng JP, *et al*. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* **2008**;*371*:2013–2018.

Zheng JP, *et al*. Twice daily *N*-acetylcysteine 600 mg for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (PANTHEON): a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med* **2014**;2:187–194.

Ziegelbauer K, *et al*. A selective novel low-molecular-weight inhibitor of IkappaB kinase-beta (IKK-beta) prevents pulmonary inflammation and shows broad anti-inflammatory activity. *Br J Pharmacol* **2005**;*145*:178–192.

Capítulo 41

Fármacos hematopoyéticos: factores de crecimiento, minerales y vitaminas

Kenneth Kaushansky y Thomas J. Kipps

HEMATOPOYESIS

FISIOLOGÍA DEL FACTOR DE CRECIMIENTO

FÁRMACOS ESTIMULANTES DE LA ERITROPOYESIS
- Eritropoyetina

FACTORES DE CRECIMIENTO MIELOIDES
- Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos
- Factor estimulante de colonias de granulocitos

FACTORES DE CRECIMIENTO TROMBOPOYÉTICOS
- Interleucina 11
- Agonistas del receptor de trombopoyetina

DEFICIENCIA DE HIERRO Y OTRAS ANEMIAS HIPOCRÓMICAS
- Biodisponibilidad del hierro
- Metabolismo del hierro
- Requerimientos de hierro; disponibilidad de hierro alimentario
- Tratamiento de la deficiencia de hierro
- Cobre, piridoxina y riboflavina

VITAMINA B_{12}, ÁCIDO FÓLICO Y EL TRATAMIENTO DE LAS ANEMIAS MEGALOBLÁSTICAS
- El papel celular de la vitamina B_{12} y el ácido fólico
- Vitamina B_{12} y salud humana
- Ácido fólico y salud humana

Hematopoyesis

La vida útil finita de la mayoría de las células sanguíneas maduras requiere su reemplazo continuo, un proceso al que se le conoce como *hematopoyesis*. La nueva producción celular debe responder a las necesidades básicas y a los estados de mayor demanda. La producción de eritrocitos puede aumentar más de 20 veces en respuesta a la anemia o la hipoxemia, la producción de leucocitos incrementarse drásticamente en respuesta a infecciones sistémicas, y la producción de plaquetas puede aumentar de +10 a 20 veces cuando el consumo de plaquetas produce trombocitopenia.

La regulación de la producción de células sanguíneas es compleja. Las células madre hematopoyéticas son células extrañas de la médula que manifiestan autorrenovación y compromiso de linaje, lo que resulta en células destinadas a diferenciarse en los 10 o más linajes de células sanguíneas distintas. En su mayor parte, este proceso ocurre en las cavidades de la médula del cráneo, los cuerpos vertebrales, la pelvis y los huesos largos proximales; implica interacciones entre el tallo hematopoyético y las células progenitoras y las células y las macromoléculas complejas del estroma de la médula y está influida por una serie de factores de crecimiento hematopoyéticos solubles y unidos a la membrana. Varias hormonas y citocinas han sido identificadas y clonadas que afectan la hematopoyesis, lo que permite su producción en cantidades suficientes para la investigación y, en algunos casos, el uso terapéutico. Las aplicaciones clínicas varían desde el tratamiento de enfermedades hematológicas primarias (p. ej., anemia aplásica, neutropenia congénita) para usar como adjuntos en el tratamiento de infecciones graves y en el tratamiento de pacientes con insuficiencia renal o en quimioterapia o trasplante de médula ósea.

La hematopoyesis también requiere un suministro adecuado de minerales (p. ej., hierro, cobalto y cobre) y vitaminas (p. ej., ácido fólico, vitamina B_{12}, piridoxina, ácido ascórbico y riboflavina); las deficiencias por lo general dan como resultado anemias características o, con menor frecuencia, una falla general de la hematopoyesis (Hoffbrand y Herbert, 1999). La corrección terapéutica de un estado de deficiencia específico depende del diagnóstico preciso del estado anémico y del conocimiento sobre la dosis correcta, el uso de estos agentes en las combinaciones apropiadas y la respuesta esperada.

Fisiología del factor de crecimiento

La hematopoyesis en estado estable abarca la producción estrictamente regulada de más de 400 mil millones de células sanguíneas por día. El órgano hematopoyético también es único en la fisiología adulta ya que varios tipos de células maduras se derivan de un número mucho más pequeño de progenitores multipotentes, que se desarrollan a partir de un número más limitado de células madre hematopoyéticas pluripotentes. Tales células son capaces de mantener su propio número y diferir bajo la influencia de factores celulares y humorales para producir un número grande y diverso de células sanguíneas maduras.

Nuestra comprensión de la diferenciación de células madre debe mucho al cultivo *in vitro* de las células de la médula. Usando los resultados de cultivos clonales en medio semisólido, la diferenciación de células madre se puede describir como una serie de etapas de desarrollo que producen colonias mixtas de linaje de células sanguíneas, que dan lugar a unidades grandes, inmaduras y maduras de formación de estallido de un solo linaje (BFU) y unidades formadoras de colonias (CFU), respectivamente, para cada uno de los principales tipos de células sanguíneas. Estos primeros progenitores (BFU y CFU) son capaces de una mayor proliferación y diferenciación, aumentando su número en alrededor de 30 veces. Es en esta etapa de desarrollo más madura que los factores de crecimiento comprometidos con el linaje (G-CSF, M-CSF, eritropoyetina y trombopoyetina) ejercen sus principales efectos proliferativos y diferenciadores. En general, la proliferación y la maduración de la CFU para cada línea celular pueden amplificar el producto celular maduro resultante en otras 30 veces o más, generando más de 1 000 células maduras de cada célula madre comprometida.

Los factores de crecimiento hematopoyéticos y linfopoyéticos son glucoproteínas producidas por varias células de la médula ósea y tejidos periféricos. Son activos en concentraciones muy bajas y por lo general afectan a más de un linaje celular comprometido. La mayoría interactúa de forma sinérgica con otros factores y estimula la producción de factores de crecimiento adicionales, un proceso denominado *creación de redes*. Los factores de crecimiento de manera habitual ejercen acciones en varios puntos en los procesos de proliferación y diferenciación celular y en la función celular madura. Sin embargo, la red de factores de crecimiento

Abreviaturas

BFU: (*burst-forming units*) Unidades formadoras de colonias eritroaceleradoras
BFU-E: (*BFU erythrocyte*) Eritrocitos BFU
CFU: (*colony-forming units*) Unidades formadoras de colonias
CFU-E: (*CFU erythrocyte*) Eritrocitos CFU
CFU-GEMM: (*CFU granulocyte, erythrocyte, monocyte and megakaryocyte*) CFU de granulocitos, eritrocitos, monocitos y megacariocitos
CFU-GM: (*CFU granulocyte and macrophage*) CFU de granulocitos y macrófagos
CFU-Meg: (*CFU megakaryocyte*) CFU megacariocito
CH_3B_{12}: (*methylcobalamin*) Metilcobalamina
$CH_3H_4PteGlu_1$: (*methyltetrahydrofolate*) Metiltetrahidrofolato
CSF: (*colony stimulating factor*) Factor estimulante de colonias
dTMP: (*thymidylate*) Timidilato
dUMP: (*deoxyuridylate*) Desoxiuridilato
EPO: (*erythropoietin*) Eritropoyetina
ESA: (*erythropoiesis-stimulating agent*) Agente estimulante de la eritropoyesis
FIGLU: (*formiminoglutamic acid*) Ácido formiminoglutámico
FL: (*FLT3 [FMS tyr kinase 3] ligand*) Ligando FLT3 (FMS tir cinasa 3)
FMS3: (*FMS tyr kinase 3*) FMS tir cinasa 3
G-CSF: (*granulocyte colony-stimulating factor*) Factor estimulante de colonias de granulocitos
GM-CSF: (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GVHD: (*graft-versus-host disease*) Enfermedad de injerto contra huésped
HAART: (*highly active antiretroviral therapy*) Terapia antirretroviral altamente activa
HFE: (*high Fe, hemochromatosis protein*) *High Hfe*, proteína de hemocromatosis
HIF: (*hypoxia-inducible factor*) Factor inducible por hipoxia
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
IFN: (*interferon*) Interferón
IL: (*interleukin*) Interleucina
LAK: (*lymphokine-activated killer cell*) Célula asesina activada por linfocina
M-CSF: (*monocyte-/macrophage-stimulating factor*) Factor estimulante de monocitos/macrófagos
NK: (*natural killer*) Asesino natural
PBSC: (*peripheral blood stem cell*) Célula madre de sangre periférica
PteGlu: (*pteroylglutamic acid, folic acid*) Ácido pteroilglutámico, ácido fólico
SAM: (*S-adenosylmethionine*) *S*-adenosilmetionina
SCF: (*stem cell factor*) Factor de células madre
TcII: (*transcobalamin II*) Transcobalamina II
TRA: (*thrombopoietin receptor agonist*) Agonista del receptor de trombopoyetina

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Los conceptos modernos de crecimiento y diferenciación de células hematopoyéticas se derivan de los experimentos realizados en la década de 1950. Till y McCulloch demostraron que las células hematopoyéticas individuales podían formar colonias hematopoyéticas macroscópicas en los bazos de ratones irradiados, estableciendo así el concepto de células madre hematopoyéticas discretas (es decir, la presencia de una colonia esplénica clonal multilinaje que apareció 11 días después del trasplante implicaba que una única célula se alojó y se desarrolló en diferentes linajes celulares). Este concepto ahora se ha ampliado para incluir células de médula humana normales. Además, tales células ya se pueden identificar prospectivamente.

La base para identificar factores de crecimiento solubles fue proporcionada por Sachs e independientemente por Metcalf, quien desarrolló ensayos clonales *in vitro* para células progenitoras hematopoyéticas. Dichas colonias hematopoyéticas se desarrollaron primero sólo en presencia de medio de cultivo acondicionado a partir de leucocitos o líneas celulares tumorales. Luego se aislaron los factores de crecimiento individuales en función de sus actividades en ensayos clonales *in vitro*, ensayos que fueron fundamentales para purificar una jerarquía de células progenitoras confinadas a individuos y combinaciones de células sanguíneas maduras (Kondo *et al.*, 2003).

En 1906, Paul Carnot postuló la existencia de un factor de crecimiento circulante que controla el desarrollo de glóbulos rojos. Observó un aumento en el conteo de glóbulos rojos en conejos inyectados con suero obtenido de animales anémicos y postuló la existencia de un factor que llamó hematopoyetina. Sólo en la década de 1950, Reissmann, Erslev y Jacobsen y colaboradores definieron el origen y las acciones de la hormona, ahora llamada eritropoyetina. Con posterioridad, se llevaron a cabo extensos estudios de eritropoyetina en pacientes con anemia y policitemia, que condujeron a la purificación de la eritropoyetina de la orina y la clonación subsiguiente del gen de la eritropoyetina. La expresión de alto nivel de eritropoyetina en líneas celulares ha permitido su purificación y uso en humanos con anemia.

De forma similar, la existencia de factores de crecimiento de leucocitos específicos se sugirió por la capacidad de diferentes medios de cultivo condicionados para inducir el crecimiento *in vitro* de colonias que contienen diferentes combinaciones de granulocitos y monocitos. Una actividad que estimuló la producción tanto de granulocitos como de monocitos se purificó a partir de medio condicionado de pulmón murino, lo que condujo a la clonación de GM-CSF, primero de ratones (Gough *et al.*, 1984) y posteriormente de humanos (Wong *et al.*, 1985). Encontrar una actividad que estimule la producción exclusiva de neutrófilos permitió la clonación de G-CSF (Welte *et al.*, 1985). Posteriormente, se purificó y clonó un factor estimulante de colonias de megacariocitos denominado trombopoyetina (Kaushansky, 1998).

Los factores de crecimiento que apoyan el crecimiento de linfocitos se identificaron usando ensayos que midieron la capacidad de la citocina para promover la proliferación de linfocitos *in vitro*. Esto permitió la identificación de las propiedades promotoras del crecimiento de IL-7, IL-4 o IL-15 para todos los linfocitos, células B o células NK, respectivamente (Goodwin *et al.*, 1989; Grabstein *et al.*, 1994). La expresión recombinante de estos DNA complementarios permitió la producción de cantidades suficientes de factores de crecimiento biológicamente activos para las investigaciones clínicas, permitiendo la demostración de la utilidad clínica potencial de tales factores.

que contribuye a cualquier linaje celular determinado depende absolutamente de un linaje no redundante, específico del factor del linaje, de forma que la ausencia de factores que estimulen a los progenitores del desarrollo temprano se compensa con citocinas redundantes, pero la pérdida del factor específico del linaje conduce a una citopenia específica.

Algunos de los efectos solapantes y no redundantes de los factores de crecimiento hematopoyético más importantes se ilustran en la figura 41-1 y en la tabla 41-1.

Fármacos estimulantes de la eritropoyesis

El *agente estimulante de la eritropoyesis* (ESA) es el término que se le da a una sustancia farmacológica que estimula la producción de glóbulos rojos.

Eritropoyetina

La eritropoyetina es el regulador más importante de la proliferación de progenitores eritroides comprometidos (CFU-E) y su progenie inmediata. En su ausencia, la anemia intensa está invariablemente presente, por lo común se observa en pacientes con insuficiencia renal. La eritropoyesis se controla mediante un sistema de retroalimentación en el que un sensor en el riñón detecta cambios en el suministro de oxígeno para modular la secreción de eritropoyetina. El mecanismo del sensor ahora se entiende a nivel molecular (Haase, 2010).

El *factor inducible por hipoxia*, un factor de transcripción heterodimérico (HIF-1α y HIF-1β), potencia la expresión de múltiples genes inducibles por hipoxia, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular y la eritropoyetina. El HIF-1α es lábil debido a su prolil hidroxilación y subsiguiente poliubiquitinación y degradación, ayudado por la proteína von Hippel-Lindau (VHL). Durante los estados de hipoxia, la prolil hidroxilasa es inactiva, lo que permite la acumulación de HIF-1α y la activación de la expresión de eritropoyetina, que a su vez estimula la rápida expansión de los progenitores eritroides. La alteración específica de VHL conduce a un defecto de detección de oxígeno, caracterizado por niveles constitutivamente elevados de HIF-1α y eritropoyetina, con policitemia resultante (Gordeuk *et al.*, 2004). Una segunda isoforma de HIF, HIF-2α, es un im-

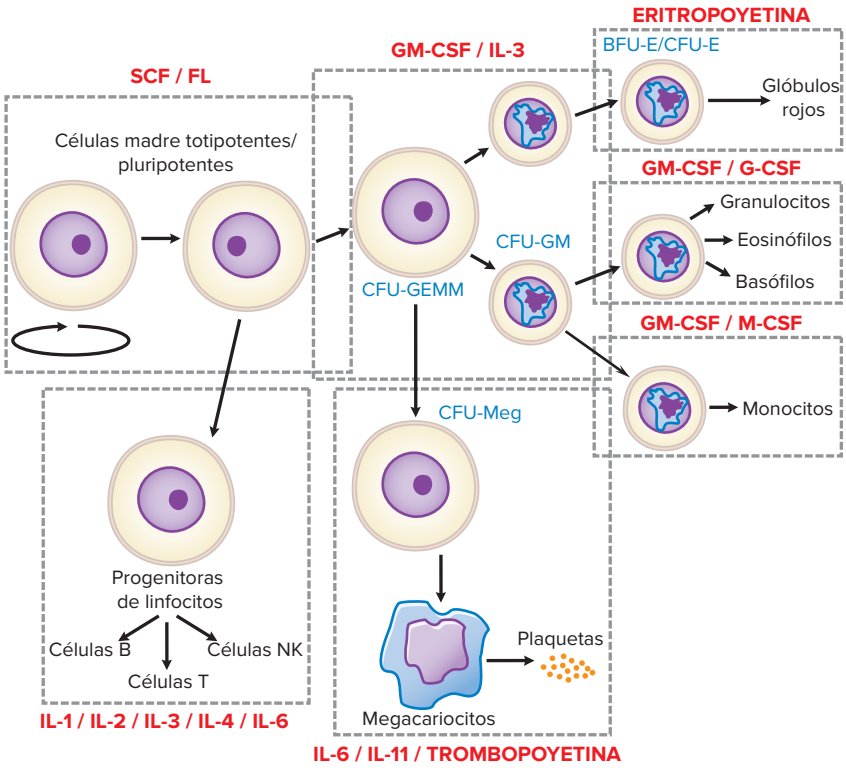


Figura 41-1 *Sitios de acción de los factores de crecimiento hematopoyético en la diferenciación y maduración de las líneas celulares de la médula ósea.* Un grupo autosostenido de células madre de médula ósea se diferencia bajo la influencia de factores de crecimiento hematopoyéticos específicos para formar una variedad de células hematopoyéticas y linfopoyéticas. SCF, FL, IL-3 y GM-CSF, junto con las interacciones célula-célula en la médula, estimulan las células madre para formar una serie de BFU y CFU: CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-Meg, BFU-E y CFU-E. Después de una proliferación considerable, se estimula una mayor diferenciación mediante interacciones sinérgicas con factores de crecimiento para cada una de las líneas celulares principales: G-CSF, M-CSF, trombopoyetina y eritropoyetina. Cada uno de estos factores también influye en la proliferación, la maduración y, en algunos casos, la función de la línea celular derivada (tabla 41-1).

portante regulador de la expresión de genes que contribuyen a la absorción de hierro (Mastrogiannaki *et al.*, 2013); una mutación genética de ganancia de función en HIF-2α también induce eritrocitosis en pacientes (Percy *et al.*, 2008).

La eritropoyetina se expresa principalmente en las células intersticiales peritubulares del riñón. La eritropoyetina contiene 193 aminoácidos, de los cuales los primeros 27 se escinden durante la secreción. La hormona final está fuertemente glucosilada y tiene una masa molecular de aproximadamente 30 kDa. Después de la secreción, la eritropoyetina se une a un receptor en la superficie de progenitores eritroides comprometidos en la médula y se internaliza. Con anemia o hipoxemia, la síntesis aumenta rápidamente en 100 veces o más, los niveles séricos de eritropoyetina aumentan y la supervivencia, proliferación y maduración de las células progenitoras de la médula ósea son estimuladas de forma espectacular. Este circuito de retroalimentación finamente sintonizado puede verse alterado por una enfermedad renal, daño en la médula ósea o una deficiencia de hierro o una vitamina esencial. Con una infección o un estado inflamatorio, la secreción de eritropoyetina, el suministro de hierro y la proliferación de progenitores son todos reprimidos por las citocinas inflamatorias, pero esto explica sólo una parte de la anemia resultante; la interferencia con el metabolismo del hierro también es resultado de los efectos del mediador inflamatorio sobre la proteína hepática *hepcidina* (Drakesmith y Prentice, 2012). La pérdida de masa hepática productora de hepcidina o las condiciones genéticas o adquiridas que reprimen la producción de hepcidina por el hígado pueden provocar una sobrecarga de hierro (Pietrangelo, 2016).

Preparaciones

Las preparaciones de eritropoyetina humana recombinante incluyen *epoyetinas alfa*, *epoyetinas beta*, *epoyetinas omega* y *epoyetinas zeta*, que difieren casi exclusivamente en modificaciones de carbohidratos debido a las diferencias de fabricación y se suministran en viales o jeringas de un solo uso que contienen 500-40 000 unidades para administración intravenosa o administración subcutánea. Cuando se inyecta por vía intravenosa, las epoyetinas alfa se eliminan del plasma con una $t_{1/2}$ de 4-8 h. Sin embargo, el efecto sobre los progenitores de médula dura mucho más, y una dosificación semanal puede ser suficiente para lograr una respuesta adecuada. Una epoyetina alfa diseñada, darbepoyetina, que muestra una vida media circulatoria más larga, también está disponible para su uso en pacientes con indicaciones similares a las de otras epoyetinas. En base a la tecnología de presentación en fagos, los pequeños agonistas peptídicos del receptor de la eritropoyetina se identificaron y se desarrollaron en agentes clínicos mediante el acoplamiento a polietilenglicol. Uno de estos péptidos estimuladores de la eritropoyesis, la peginesatida, fue aprobado para el tratamiento de la anemia debida a la enfermedad renal crónica; los informes posteriores a la comercialización de reacciones graves de hipersensibilidad y anafilaxia requirieron su eliminación del mercado.

La eritropoyetina humana recombinante (*epoyetina alfa*) es casi idéntica a la hormona endógena. El patrón de modificación de carbohidratos de epoyetina alfa difiere un poco de la proteína nativa, pero esta diferencia aparentemente no altera la cinética, la potencia o la inmunorreactividad del fármaco. Los ensayos modernos pueden detectar estas diferencias e identificar atletas que usan el producto recombinante para el "dopaje sanguíneo".

Usos terapéuticos, monitorización y efectos adversos

El tratamiento con eritropoyetina recombinante, junto con una ingesta adecuada de hierro, puede ser muy eficaz en una serie de anemias, especialmente aquellos asociados con una respuesta eritropoyética pobre. La epoyetina alfa es eficaz en el tratamiento de las anemias asociadas con la cirugía, el AIDS, la quimioterapia contra el cáncer, la prematuridad y ciertas afecciones inflamatorias crónicas. La darbepoyetina alfa también ha sido aprobada para su uso en pacientes con anemia asociada con enfermedad renal crónica. Un análisis Cochrane no pudo demostrar la superioridad de una forma de ESA sobre ninguna otra.

Durante la terapia con eritropoyetina, puede desarrollarse una deficiencia de hierro absoluta o funcional. La deficiencia funcional de hierro (es decir, niveles normales de ferritina, pero baja saturación de transferrina) se debe probablemente a la incapacidad de movilizar depósitos de hierro con la suficiente rapidez como para soportar el aumento de la eritropoyesis. Se recomienda la terapia de hierro suplementaria para todos los pacientes cuya ferritina sérica es inferior a 100 µg/L o cuya saturación sérica de transferrina es inferior al 20%. Durante la terapia inicial y des-

TABLA 41-1 Factores de crecimiento hematopoyéticos

Eritropoyetina (EPO)
- Estimula la proliferación y la maduración de los progenitores eritroides comprometidos para aumentar la producción de glóbulos rojos

Factor de células madre (SCF, ligando c-kit, factor Steel) y ligando FLT 3 (FL)
- Actúa sinérgicamente con una amplia gama de otros factores estimuladores de colonias e interleucinas para estimular células madre pluripotentes y comprometidas
- FL también estimula las células dendríticas y NK (respuesta antitumoral)
- SCF también estimula los mastocitos y los melanocitos

Interleucinas

IL-1, IL-3, IL-5, IL-6, IL-9 e IL-11
- Actúan sinérgicamente entre sí y con SCF, GM-CSF, G-CSF y EPO para estimular el crecimiento de BFU-E, CFU-GEMM, CFU-GM, CFU-E y CFU-Meg
- Numerosas funciones inmunológicas, incluida la estimulación del crecimiento de células B y células T

IL-5
- Controla la supervivencia y diferenciación de eosinófilos

IL-6
- IL-6 estimula la proliferación de células de mieloma humano
- IL-6 estimulan BFU-Meg para aumentar la producción de plaquetas

IL-1, IL-2, IL-4, IL-7 e IL-12
- Estimulan el crecimiento y la función de células T, células B, células NK y monocitos
- Coestimulan las células B, T y LAK

IL-8 e IL-10
- Numerosas actividades inmunológicas que implican funciones de células B y T
- IL-8 actúa como un factor quimiotáctico para basófilos y neutrófilos

Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF)
- Actúa sinérgicamente con SCF, IL-1, IL-3 e IL-6 para estimular CFU-GM y CFU-Meg para aumentar la producción de neutrófilos y monocitos
- Con EPO puede promover la formación de BFU-E
- Mejora la migración, la fagocitosis, la producción de superóxido y la toxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos de neutrófilos, monocitos y eosinófilos
- Previene la proteinosis alveolar

Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF)
- Estimula CFU-G para aumentar la producción de neutrófilos
- Mejora las actividades fagocíticas y citotóxicas de los neutrófilos

Factor estimulante de colonias de monocitos/macrófagos (M-CSF, CSF-1)
- Estimula CFU-M para aumentar los precursores de monocitos
- Activa y mejora la función de monocitos/macrófagos

Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF)
- Estimula CFU-M para aumentar precursores de monocitos/macrófagos
- Actúa en conjunto con tejidos y otros factores de crecimiento para determinar la proliferación, diferenciación y supervivencia de un rango de células del sistema de fagocitos mononucleares

Trombopoyetina (TPO, ligando *Mpl*)
- Estimula la autorrenovación y la expansión de las células madre hematopoyéticas
- Estimula la diferenciación de células madre en progenitores de megacariocitos
- Estimula selectivamente la megacariocitopoyesis para aumentar la producción de plaquetas
- Actúa sinérgicamente con otros factores de crecimiento, de manera especial IL-6 e IL-11

pués de cualquier ajuste de dosis, el hematócrito se determina una vez por semana (pacientes infectados con HIV y aquellos con cáncer) o dos veces por semana (pacientes con insuficiencia renal) hasta que se estabilice en el rango blanco y se haya establecido la dosis de mantenimiento; el hematócrito se controla a intervalos regulares. Si el hematócrito aumenta en más de cuatro puntos en cualquier periodo de 2 semanas, la dosis debe reducirse. Debido al tiempo requerido para la eritropoyesis y la vida media de los eritrocitos, los cambios en el hematócrito se retrasan de 2 a 6 semanas. La dosis de darbepoyetina debe disminuirse si el aumento de la hemoglobina excede de 1 g/dL en cualquier periodo de 2 semanas debido a la asociación de una tasa de elevación excesiva de la hemoglobina con eventos cardiovasculares adversos.

Durante la hemodiálisis, los pacientes que reciben epoyetina alfa o darbepoyetina pueden requerir una mayor anticoagulación. El riesgo de eventos trombóticos es mayor en adultos con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca congestiva que reciben terapia con epoyetina alfa con el objetivo de alcanzar un hematócrito normal (42%) que en aquellos con un hematócrito blanco menor del 30% (Bennett *et al.*, 2008). El uso de ESA se asocia con mayores tasas de recurrencia de cáncer y una menor supervivencia en el estudio en pacientes en quienes los fármacos se administran por anemia inducida por cáncer o por quimioterapia (Bohlius *et al.*, 2009). El efecto secundario más común de la epoyetina alfa es la agravación de la hipertensión, que ocurre en 20-30% de los pacientes y se asocia con mayor frecuencia con un rápido aumento en el hematócrito. Los ESA no deben usarse en pacientes con hipertensión no controlada preexistente. Los pacientes pueden requerir el inicio o el aumento de la terapia antihipertensiva. Se han producido encefalopatía hipertensiva y convulsiones en pacientes con insuficiencia renal crónica tratados con epoyetina alfa. El dolor de cabeza, taquicardia, edema, dificultad para respirar, náuseas, vómitos, diarrea, escozor en el sitio de inyección y síntomas similares a la gripe (p. ej., artralgias y mialgias) también se han informado junto con la terapia con epoyetina alfa.

Anemia de insuficiencia renal crónica. Los pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica son candidatos ideales para el tratamiento con epoyetina alfa ya que la enfermedad representa un verdadero estado de deficiencia hormonal. La respuesta de paciente en prediálisis, diálisis peritoneal y hemodiálisis depende de la gravedad de la insuficiencia renal, la dosis de eritropoyetina y la vía de administración, y la disponibilidad de hierro (Besarab *et al.*, 1999; Kaufman *et al.*, 1998). La vía de administración subcutánea se prefiere sobre la ruta intravenosa porque la absorción es más lenta y la cantidad de fármaco requerida se reduce en un 20-40%. La dosis de epoyetina alfa debe ajustarse para obtener un aumento gradual en el hematócrito durante un periodo de 2 a 4 meses hasta un hematócrito final de 33-36%. No se recomienda el tratamiento con niveles de hematócrito superiores al 36%.

Los pacientes reciben dosis de 80-120 unidades/kg de epoyetina alfa, administradas por vía subcutánea, tres veces por semana. La dosis de mantenimiento final de epoyetina alfa puede variar de 10 unidades/kg a más de 300 unidades/kg, con una dosis promedio de 75 unidades/kg, tres veces por semana. Los niños menores de 5 años generalmente requieren una dosis más alta. La resistencia a la terapia es común en pacientes que desarrollan una enfermedad inflamatoria o se vuelven deficientes al hierro, por lo que es esencial vigilar estrechamente la salud general y el estado del hierro. Las causas menos comunes de resistencia incluyen pérdida oculta de sangre, deficiencia de ácido fólico, deficiencia de carnitina, diálisis inadecuada, toxicidad por aluminio y osteítis fibrosa quística secundaria a hiperparatiroidismo. La darbepoyetina alfa está aprobada para su uso en pacientes con anemia secundaria a enfermedad renal crónica. La dosis inicial recomendada es de 0.45 µg/kg administrada por vía intravenosa o subcutánea una vez a la semana o de 0.75 µg/kg administrada cada 2 semanas, con ajustes de dosis según la respuesta. Al igual que la epoyetina alfa, los efectos secundarios tienden a ocurrir cuando los pacientes experimentan un rápido aumento en la concentración de hemoglobina; un aumento de menos de 1 g/dL cada 2 semanas generalmente se considera seguro.

Anemia en pacientes con sida. La terapia con epoyetina alfa ha sido aprobada para el tratamiento de pacientes infectados por HIV, especialmente aquellos con terapia con zidovudina (Fischl *et al.*, 1990). Las respuestas excelentes a dosis de 100-300 unidades/kg, administradas por vía subcutánea tres veces por semana, generalmente se observan en pacientes con anemia inducida por zidovudina. Sin embargo, un análisis más reciente de la terapia con eritropoyetina en pacientes con infección por HIV no apoyó su uso rutinario (Martí-Carvajal *et al.*, 2011). La razón de la diferencia entre 1990 y 2011 puede radicar en una terapia mucho más efectiva para el HIV en la era de HAART, de tal manera que el origen de la anemia en las personas infectadas por el HIV hoy en día es diferente de lo que era en el inicio de la epidemia de sida.

Anemias relacionadas con el cáncer. La terapia con epoyetina alfa, 150 unidades/kg tres veces a la semana o 450-600 unidades/kg una vez a la semana, puede reducir el requerimiento de transfusión en pacientes con cáncer sometidos a quimioterapia y reducir los síntomas relacionados con la anemia. Las pautas terapéuticas anteriores (Rizzo *et al*., 2002) recomendaron el uso de epoyetina alfa en pacientes con anemia asociada a la quimioterapia cuando los niveles de hemoglobina caen por debajo de 10 g/dL, según la decisión de tratar la anemia menos grave (hemoglobina 10-12 g/dL) en circunstancias clínicas. Para la anemia asociada con neoplasias malignas hematológicas, las directrices respaldan el uso de eritropoyetina recombinante en pacientes con síndrome mielodisplásico de bajo grado. En este contexto, la neutropenia a menudo determina el uso de G-CSF, que con frecuencia aumenta la respuesta eritroide a la eritropoyetina. En pacientes que responden, la duración de la respuesta suele ser de 2-3 años. Un nivel basal de eritropoyetina sérica puede ayudar a predecir la respuesta; la mayoría de los pacientes con niveles sanguíneos superiores a 500 UI/L es poco probable que respondan a cualquier dosis del medicamento. La mayoría de los pacientes tratados con epoyetina alfa experimentan una mejoría en su anemia y en su sensación de bienestar (Littlewood *et al*., 2001). Después de estas recomendaciones, los informes de casos sugirieron un efecto directo de epoyetina alfa y darbepoyetina alfa en la estimulación de las células tumorales. Un metaanálisis de un gran número de pacientes y ensayos clínicos estimó el riesgo en aproximadamente un 10% más que en los pacientes con cáncer no tratados (Bohlius *et al*., 2009). Siguiendo con estos resultados, se emitieron nuevas pautas (Rizzo *et al*., 2010). Este hallazgo continúa siendo evaluado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA, Food and Drug Administration) y merece una atención seria.

Uso en pacientes perioperatorios. La epoyetina alfa se ha usado perioperatimente para tratar la anemia (hematócrito 30-36%) y reducir la necesidad de transfusión de eritrocitos alogénicos en pacientes no anémicos durante y después de la cirugía en pacientes con pérdida de sangre anticipada moderada o grande. Los pacientes sometidos a procedimientos ortopédicos y cardiacos electivos se han tratado con 150-300 unidades/kg de epoyetina alfa una vez al día durante los 10 días anteriores a la cirugía, el día de la cirugía y durante 4 días después de la cirugía. Como alternativa, 600 unidades/kg se pueden administrar los días 21, 14 y 7 antes de la cirugía, con una dosis adicional el día de la cirugía. Usando estos regímenes de dosificación, se puede obtener un promedio de cuatro unidades de sangre autóloga para uso posoperatorio en un paciente típico no anémico.

Otros usos. La epoyetina alfa ha recibido el estatus de medicamento huérfano por parte de la FDA para el tratamiento de la anemia del prematuro, la infección por HIV y la displasia mieloide. En el último caso, incluso dosis muy altas (>1 000 unidades/kg de dos a tres veces por semana) a veces tienen un éxito limitado. Los atletas altamente competitivos han usado epoyetina alfa para aumentar sus niveles de hemoglobina ("dopaje sanguíneo") y mejorar el rendimiento. Desafortunadamente, este mal uso del medicamento ha sido implicado en la muerte de varios atletas y se desaconseja fuertemente.

Factores de crecimiento mieloides

Los factores de crecimiento mieloides son glucoproteínas que estimulan la proliferación y la diferenciación de uno o más tipos de células mieloides. Se han producido formas recombinantes de varios factores de crecimiento, incluidos GM-CSF, G-CSF, IL-3, M-CSF o CSF-1, y factor de células madre (SCF) (véase tabla 41-1), aunque sólo G-CSF y GM-CSF han encontrado aplicaciones clínicas significativas.

Los factores de crecimiento mieloides se producen naturalmente por varias células diferentes, que incluyen fibroblastos, células endoteliales, macrófagos y células T (figura 41-2). Estos factores son activos a concentraciones extremadamente bajas y actúan a través de receptores de membrana de la superfamilia de receptores de citocinas para activar la vía de transducción de señales Jak/STAT. El GM-CSF puede estimular la proliferación, la diferenciación y la función de varios linajes de células mieloides (véase figura 41-1). Actúa sinérgicamente con otros factores de crecimiento, incluida la eritropoyetina, a nivel de la BFU. El GM-CSF estimula CFU-GM, CFU-M, CFU-E y CFU-Meg para aumentar la producción celular. El GM-CSF también mejora la migración, la fagocitosis, la producción de superóxido y la toxicidad mediada por células anticuerpo dependiente de neutrófilos, monocitos y eosinófilos (Weisbart *et al*., 1987).

La actividad del G-CSF está restringida a neutrófilos y sus progenitores, estimulando su proliferación, diferenciación y función. Actúa principalmente en CFU-G, aunque también puede desempeñar un papel

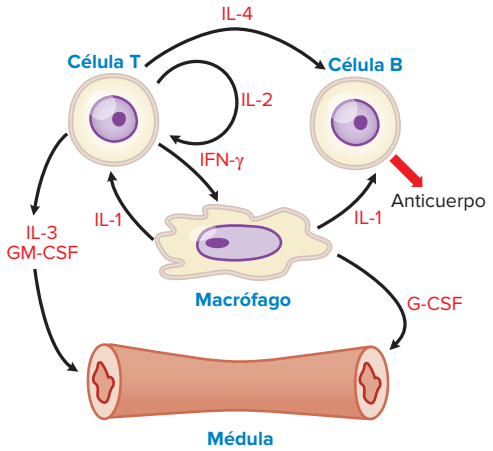


Figura 41-2 ***Interacciones entre células citocinas.*** Los macrófagos, las células T, las células B y las células madre de la médula ósea interactúan a través de varias citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IFN-γ, GM-CSF y G-CSF) en respuesta a un desafío antigénico bacteriano o extraño. Véase la tabla 41-1 para ver las actividades funcionales de estas diversas citocinas.

sinérgico con IL-3 y GM-CSF en la estimulación de otras líneas celulares. El G-CSF potencia las actividades fagocíticas y citotóxicas de los neutrófilos. El G-CSF reduce la inflamación al inhibir la IL-1, el factor de necrosis tumoral y el interferón gamma. El G-CSF también moviliza células hematopoyéticas primitivas, incluidas células madre hematopoyéticas, desde la médula hasta la sangre periférica (Sheridan *et al*., 1992). Esta observación virtualmente ha transformado la práctica del trasplante de células madre, de tal manera que más del 90% de todos estos procedimientos hoy en día usan células de sangre periférica movilizadas con el G-CSF como el producto de células madre del donante.

Factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos

El GM-CSF humano recombinante (sargramostim) es una glucoproteína con 127 aminoácidos. El principal efecto terapéutico del sargramostim es estimular la mielopoyesis.

La aplicación clínica inicial del sargramostim fue en pacientes sometidos a trasplante de médula autóloga. Al acortar la duración de la neutropenia, la morbilidad del trasplante se redujo significativamente sin un cambio en la supervivencia a largo plazo o el riesgo de inducir una recaída temprana del proceso maligno (Brandt *et al*., 1988).

El papel de la terapia GM-CSF en el trasplante alogénico es menos claro. Su efecto sobre la recuperación de neutrófilos es menos pronunciado en pacientes que reciben tratamiento profiláctico de la enfermedad de injerto contra huésped (GVHD). Sin embargo, puede mejorar la supervivencia en pacientes trasplantados que presentan falla temprana del injerto (Nemunaitis *et al*., 1990).

También se ha usado para movilizar células progenitoras positivas para CD34 para la recolección de células madre de sangre periférica (PBSC) para trasplante después de la quimioterapia mieloablativa (Haas *et al*., 1990). El sargramostim se ha utilizado para acortar el periodo de neutropenia y reducir la morbilidad en pacientes que reciben quimioterapia intensiva contra el cáncer (Gerhartz *et al*., 1993). También estimula la mielopoyesis en algunos pacientes con neutropenia cíclica, mielodisplasia, anemia aplásica o neutropenia asociada al AIDS.

El sargramostim se administra por inyección subcutánea o infusión intravenosa lenta a dosis de 125-500 $\mu g/m^2/d$. Los niveles plasmáticos de GM-CSF aumentan rápidamente después de la inyección subcutánea y luego disminuyen con una $t_{1/2}$ de 2-3 h. Cuando se administra por vía intravenosa, las infusiones deben mantenerse durante 3-6 h. Con el inicio de la terapia, hay una disminución transitoria en el recuento total de leucocitos secundario a la marginación celular y secuestro vascular pulmonar. Esto es seguido por un aumento bifásico dependiente de la dosis en los recuentos de leucocitos durante los próximos 7-10 días. Una vez que se suspende el medicamento, el recuento de leucocitos vuelve a la línea base dentro de 2 a 10 días. Cuando el GM-CSF se administra en dosis más bajas, la respuesta es principalmente neutrofílica, mientras que la monocitosis y la eosinofilia se observan a dosis mayores. Después del trasplante de células madre hematopoyéticas o quimioterapia intensiva,

el sargramostim se administra diariamente durante el periodo de máxima neutropenia hasta que se observe un aumento sostenido en el recuento de granulocitos. Los recuentos sanguíneos frecuentes son esenciales para evitar un aumento excesivo en el recuento de granulocitos. Las dosis más altas se asocian con efectos secundarios más pronunciados, que incluyen dolor en los huesos, malestar general, síntomas parecidos a la gripe, fiebre, diarrea, disnea y salpullido. En pacientes sensibles se produce una reacción aguda a la primera dosis, caracterizada por enrojecimiento, hipotensión, náuseas, vómitos y disnea, con una caída en la saturación arterial de oxígeno debido al secuestro de granulocitos en la circulación pulmonar. Con la administración prolongada, algunos pacientes pueden desarrollar un síndrome de fuga capilar, con edema periférico y derrames pleurales y pericárdicos. Otros efectos secundarios graves incluyen la arritmia supraventricular transitoria, la disnea y la elevación de la creatinina sérica, la bilirrubina y las enzimas hepáticas.

Factor estimulante de colonias de granulocitos

El G-CSF humano recombinante, el *filgrastim*, es una glucoproteína con 175 aminoácidos. La acción principal de filgrastim es la estimulación de CFU-G para aumentar la producción de neutrófilos (véase la figura 41-1). Varias formas de G-CSF ahora están disponibles, incluidas dos formas pegiladas de acción más larga, el pegfilgrastim y el lipegfilgrastim.

El filgrastim es eficaz en el tratamiento de la neutropenia grave después del trasplante de células madre hematopoyéticas autólogas y la quimioterapia de alta dosis (Lieschke y Burgess, 1992). Al igual que el GM-CSF, el filgrastim acorta el periodo de neutropenia grave y reduce la morbilidad secundaria a infecciones bacterianas y fúngicas (Hammond *et al.*, 1989). El G-CSF también es eficaz en el tratamiento de neutropenias congénitas graves. La terapia con filgrastim puede mejorar el recuento de neutrófilos en algunos pacientes con mielodisplasia o daño medular (moderadamente SAA o infiltración tumoral de la médula). La neutropenia de los pacientes con AIDS que reciben la zidovudina también puede revertirse parcial o completamente.

El filgrastim se usa de forma rutinaria en pacientes sometidos a la recolección de PBSC para el trasplante de células madre. Promueve la liberación de células progenitoras $CD34^+$ de la médula, reduciendo la cantidad de colecciones necesarias para el trasplante. La movilización inducida por G-CSF de células madre a la circulación también tiene el potencial de mejorar la reparación de otros órganos dañados en los que las PBSC podrían desempeñar un papel. Los injertos de PBSC tienen una mayor dosis de células y algo más de células progenitoras comprometidas que los injertos de médula en estado estacionario, lo que resulta en un injerto más rápido y una reconstitución inmunológica más rápida.

El filgrastim se administra por inyección subcutánea o infusión intravenosa durante al menos 30 minutos a dosis de 1-20 μg/kg/d. La dosis inicial habitual en un paciente que recibe quimioterapia mielosupresora es de 5 μg/kg/d. La distribución y la velocidad de eliminación del plasma ($t_{1/2}$ de 3.5 h) son similares para ambas vías de administración. La dosis recomendada para el pegfilgrastim se fija en 6 mg para pacientes que pesan más de 20 kg, administrados por vía subcutánea una vez por ciclo de quimioterapia. Al igual que con la terapia con GM-CSF, el G-CSF administrado después del trasplante de células madre hematopoyéticas o la quimioterapia intensiva contra el cáncer aumentará la producción de granulocitos y acortará el periodo de neutropenia grave. Se deben obtener recuentos de células sanguíneas frecuentes para determinar la efectividad del tratamiento y guiar el ajuste de la dosis. En pacientes que recibieron quimioterapia intensiva contra el cáncer mielosupresivo, la administración diaria de G-CSF durante 14-21 días o más puede ser necesaria para corregir la neutropenia.

Reacciones adversas

Las reacciones adversas al filgrastim incluyen dolor óseo de leve a moderado en pacientes que reciben altas dosis durante un periodo prolongado, reacciones cutáneas locales después de la inyección subcutánea y vasculitis cutánea necrosante rara. Los pacientes con antecedentes de hipersensibilidad a proteínas producidas por *Escherichia coli* no deben recibir el medicamento; lo mismo ocurre con los pacientes con anemia drepanocítica, ya que se sabe que precipita crisis graves e incluso la muerte. Se ha observado esplenomegalia leve a moderada en pacientes en tratamiento a largo plazo.

A los pacientes con anemia drepanocítica no se les debe administrar G-CSF, ya que se informa que desencadena crisis graves. En 2004 y 2006, se publicaron dos artículos que sugerían que los donantes de células madre previamente sanos que recibían G-CSF humano para la movilización mostraban cambios en la médula ósea relacionados con el desarrollo de futuros tumores malignos. Estudios previos han demostrado un aumento en la leucemia mieloide en pacientes con cáncer de mama que reciben G-CSF por neutropenia. Sin embargo, un seguimiento cuidadoso no ha revelado aumento significativo en la leucemia mieloide en donantes de células madre normales a los que se administró G-CSF.

Factores de crecimiento trombopoyéticos

Interleucina 11

La interleucina 11 es una citocina que estimula la hematopoyesis, el crecimiento de células epiteliales intestinales y la osteoclastogénesis e inhibe la adipogénesis. La IL-11 también mejora la maduración de los megacariocitos *in vitro*. La IL-11 humana recombinante, *oprelvekin*, $t_{1/2}$ aproximadamente 7 h, conduce a una respuesta trombopoyética en 5-9 días cuando se administra diariamente a sujetos normales.

El fármaco se administra a pacientes a 25-50 μg/kg por día por vía subcutánea. El oprelvekin está aprobado para su uso en pacientes sometidos a quimioterapia para tumores malignos no mieloides con trombocitopenia grave (recuento de plaquetas $<20 \times 10^9$/L), y se administra hasta que el recuento de plaquetas regrese a más de 100×10^9/L. Las principales complicaciones de la terapia son la retención de líquidos y los síntomas cardiacos asociados, como taquicardia, palpitaciones, edema y dificultad para respirar; esto es una preocupación importante en pacientes de edad avanzada y a menudo requiere terapia concomitante con diuréticos. También se informa la visión borrosa, el salpullido o el eritema en el lugar de la inyección y las parestesias.

Agonistas del receptor de trombopoyetina

Trombopoyetina

La trombopoyetina, una glucoproteína producida por el hígado, las células estromales de la médula ósea y otros órganos, es el principal regulador de la producción de plaquetas. Se han probado dos formas de trombopoyetina recombinante para uso clínico. Una es una versión truncada de la proteína nativa, denominada factor recombinante de crecimiento y desarrollo de megacariocitos humanos (rHuMGDF) que se modifica covalentemente con polietilenglicol para aumentar la $t_{1/2}$ circulatoria. El segundo es el polipéptido de longitud completa denominado trombopoyetina humana recombinante (rHuTPO).

Mientras que el uso en sujetos con ensayos clínicos trombocitopénicos resultó ser seguro, el uso de rHuMGDF en un ensayo clínico de donantes de plaquetas normales, diseñado para aumentar la cantidad de plaquetas donadas, condujo a la trombocitopenia del donante en varios sujetos debido a la inmunogenicidad de este agente (Li *et al.*, 2001). Esta experiencia condujo a que ambos agentes fueran abandonados para uso clínico y al desarrollo de imitaciones de moléculas pequeñas de trombopoyetina recombinante, denominadas TRA. Dos de estos agentes están aprobados por la FDA para su uso en pacientes con trombocitopenia inmune (ITP) y uno de los TRA también está aprobado para su uso en pacientes con anemia aplásica grave (SAA) que no han respondido a los tratamientos más convencionales. El *romiplostim* contiene cuatro copias de un pequeño péptido que se une con alta afinidad al receptor de trombopoyetina, injertado en un andamio de inmunoglobulina. El romiplostim es seguro y eficaz en pacientes con ITP (Kuter *et al.*, 2008). El fármaco se administra semanalmente por inyección subcutánea, comenzando con una dosis de 1 μg/kg, concentrada hasta un máximo de 10 μg/kg, hasta que el recuento de plaquetas aumenta por encima de 50×10^9/L. El *eltrombopag* es un TRA orgánico pequeño que se administra por vía oral; la dosis inicial recomendada es de 50 mg/d, concentrada a 75 mg dependiendo de la respuesta plaquetaria. Estos y otros TRA se están sometiendo a ensayos clínicos, en ITP y SAA, así como en trombocitopenia inducida por quimioterapia y en varios trastornos medulares, incluidos los síndromes mielodisplásicos.

Deficiencia de hierro y otras anemias hipocrómicas

Biodisponibilidad del hierro

El hierro existe en el ambiente principalmente como óxido férrico, hidróxido férrico y polímeros. En este estado, su disponibilidad biológica es limitada a menos que se solubilice con ácido o agentes quelantes. Por ejemplo, las bacterias y algunas plantas producen agentes quelantes de alta afinidad que extraen hierro del entorno circundante. La mayoría de los mamíferos tienen poca dificultad para adquirir hierro; esto se explica por una amplia ingesta de hierro y quizás también por una mayor eficiencia en la absorción de hierro. Los humanos, sin embargo, parecen ser una excepción. Aunque la ingesta total de hierro elemental en humanos suele exceder los requisitos, la biodisponibilidad del hierro en la dieta es limitada.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La comprensión moderna del metabolismo del hierro comenzó en 1937 con el trabajo de McCance y Widdowson sobre la absorción y excreción de hierro y la medición de hierro en plasma de Heilmeyer y Plotner (Beutler, 2002). En 1947, Laurell describió una proteína de transporte de hierro plasmático a la que llamó *transferrina* (Laurell, 1951). Casi al mismo tiempo, Hahn y colaboradores utilizaron radioisótopos para medir la absorción de hierro y definir el papel de la mucosa intestinal para regular esta función (Hahn, 1948). En la década siguiente, Huff y colaboradores iniciaron estudios isotópicos sobre el metabolismo interno del hierro. El posterior desarrollo de medidas clínicas prácticas de hierro sérico, saturación de transferrina, ferritina plasmática y protoporfirina de glóbulos rojos permitió la definición y detección del estado de almacenamiento de hierro del cuerpo y de la eritropoyesis deficiente en hierro. En 1994, Feder y colaboradores identificaron el gen HFE, que está mutado en la hemocromatosis tipo 1 (Feder *et al.*, 1996). Posteriormente, Ganz y colaboradores descubrieron un péptido producido por el hígado, que se denominó hepcidina (Park *et al.*, 2001), ahora conocido como el regulador principal de la homeostasis del hierro y desempeñan un papel en la anemia de las enfermedades crónicas (Ganz y Nemeth, 2011).

La deficiencia de hierro es la causa nutricional más común de la anemia en humanos. Puede ser el resultado de una ingesta inadecuada de hierro, malabsorción, pérdida de sangre o un requerimiento mayor, como ocurre con el embarazo. Cuando es grave, produce una anemia microcítica hipocrómica característica. Además de su papel en la hemoglobina, el hierro es un componente esencial de la mioglobina, enzimas hem (p. ej., citocromos, catalasa y peroxidasa) y las enzimas metaloflavoproteínas (p. ej., xantina oxidasa y α-glicerofosfato oxidasa). La deficiencia de hierro puede afectar el metabolismo en el músculo independientemente del efecto de la anemia en la administración de O_2. Esto puede reflejar una reducción en la actividad de las enzimas mitocondriales dependientes de hierro. La deficiencia de hierro también se ha asociado con problemas de conducta y aprendizaje en los niños, anomalías en el metabolismo de las catecolaminas y posiblemente una producción de calor deteriorada.

Metabolismo del hierro

El almacenamiento de hierro en el cuerpo se divide entre los componentes esenciales que contienen hierro y el exceso de hierro, que se almacena (tabla 41-2). La *hemoglobina* domina la fracción esencial. Cada molécula de hemoglobina contiene cuatro átomos de hierro, que asciende a 1.1 mg (20 µmol) de hierro/mL de glóbulos rojos. Otras formas de hierro esencial incluyen la *mioglobina* y una variedad de enzimas hem y no hem dependientes del hierro. La *ferritina* es un complejo de almacenamiento de proteína y hierro que existe como moléculas individuales o como agregados. La *apoferritina* (PM ~450 kDa) está compuesta por 24 subunidades polipeptídicas que forman una cubierta externa alrededor de una cavidad de almacenamiento para el fosfato de óxido férrico hidratado polinuclear. Más del 30% del peso de la ferritina puede ser hierro (4 000 átomos de hierro por molécula de ferritina). Los agregados de ferritina, conocidos como *hemosiderina* y visibles por microscopia óptica, constituyen aproximadamente un tercio de las reservas normales. Los dos sitios predominantes de almacenamiento de hierro son el sistema reticuloendotelial y los hepatocitos.

TABLA 41-2 Contenido corporal de hierro

	PESO CORPORAL, mg/kg	
	MASCULINO	FEMENINO
Hierro esencial		
Hemoglobina	31	28
Mioglobina y enzimas	6	5
Hierro de almacenamiento	13	4
Total	50	37

El intercambio interno de hierro se logra mediante la proteína plasmática *transferrina*, una glucoproteína de 76 kDa que tiene dos sitios de unión para el hierro férrico. El hierro se libera desde la transferrina a sitios intracelulares por medio de receptores de transferrina específicos en la membrana plasmática. El complejo hierro-transferrina se une al receptor, y el complejo ternario se internaliza a través de hoyos recubiertos de clatrina mediante endocitosis mediada por receptor. Una ATPasa de bombeo de protones reduce el pH del compartimento vesicular intracelular (los endosomas) a aproximadamente 5.5. Más adelante, el hierro se disocia, y el receptor devuelve la apotransferrina a la superficie de la célula, donde se libera al medio extracelular. Las células regulan su expresión de receptores de transferrina y ferritina intracelular en respuesta al suministro de hierro (De Domenico *et al.*, 2008). La síntesis de los receptores de apoferrina y transferrina se regula de manera postranscripcional por dos proteínas reguladoras del hierro, IRP1 e IRP2. Estos IRP son proteínas de unión a ARN citosólico que se unen a elementos reguladores de hierro (IRE) presentes en las regiones 5′ o 3′ no traducidas de mRNA que codifica apoferritina o los receptores de transferrina, respectivamente. La unión de estos IRP a la 5′IRE del mRNA de apoferritina reprime la traslación, mientras que la unión a la 3′IRE del mRNA que codifica los receptores de transferrina mejora la estabilidad del transcripto, aumentando así la producción de proteína.

El flujo de hierro a través del plasma asciende a un total de 30-40 mg/d en el adulto (~0.46 mg/kg de peso corporal). La mayor circulación interna de hierro implica el eritrón y las células reticuloendoteliales (figura 41-3). Aproximadamente el 80% del hierro en plasma va a la médula eritroide para empacarse en nuevos eritrocitos; estos circulan por lo regular durante aproximadamente 120 días antes de ser catabolizados por el sistema reticuloendotelial. En ese momento, una porción del hierro se devuelve inmediatamente al plasma unido a la transferrina, mientras que otra parte se incorpora a las reservas de ferritina de las células reticuloendoteliales y se devuelve a la circulación de forma más gradual. Con anormalidades en la maduración de los eritrocitos, la porción predominante de hierro asimilada por la médula eritroide puede localizarse rápidamente en las células reticuloendoteliales a medida que se descomponen los precursores de glóbulos rojos defectuosos; esto se denomina *eritropoyesis ineficaz*. La tasa de recambio de hierro en plasma puede reducirse a la mitad o más con la aplasia de glóbulos rojos, con todo el hierro dirigido a los hepatocitos para su almacenamiento.

El cuerpo humano mantiene sus reservas de hierro en un grado notable. Sólo el 10% del total se pierde en hombres normales por año (es decir, ~1 mg/d). Dos tercios de este hierro se excretan del tracto gastrointestinal como glóbulos rojos extravasados, hierro en la bilis y hierro en las células de la mucosa exfoliadas. El otro tercio se explica por pequeñas cantidades de hierro en la piel descamada y en la orina. Se producen pér-

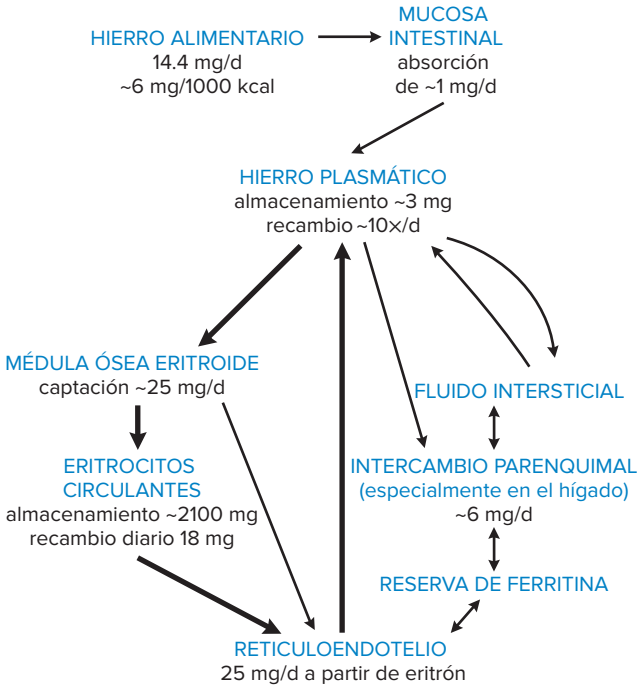


Figura 41-3 *Metabolismo del hierro en humanos (se omite la excreción).*

TABLA 41-3 Requisitos de hierro durante el embarazo

	PROMEDIO (mg)	RANGO (mg)
Pérdida de hierro externa	170	150-200
Expansión de la masa de glóbulos rojos	450	200-600
Hierro fetal	270	200-370
Hierro en placenta y cordón	90	30-170
Pérdida de sangre en el momento del parto	150	90-310
Requerimiento total[a]	980	580-1 340
Costo del embarazo[b]	680	440-1 050

[a] No incluye la pérdida de sangre durante el parto.
[b] Hierro perdido por la madre; no incluye la expansión de la masa de glóbulos rojos.
Fuente: Council on Foods and Nutrition. Iron deficiency in the United States. *JAMA* 1968;203:407-412. Usado con permiso. Derechos de autor © 1968 American Medical Association. Todos los derechos reservados.

didas adicionales de hierro en las mujeres debido a la menstruación. Aunque la pérdida promedio en mujeres que menstrúan es de aproximadamente 0.5 mg por día, el 10% de las mujeres que menstrúan pierden más de 2 mg diarios. El embarazo y la lactancia imponen un requerimiento aún mayor para el hierro (tabla 41-3). Otras causas de la pérdida de hierro incluyen la donación de sangre, el uso de medicamentos antiinflamatorios que causan hemorragia de la mucosa gástrica y la enfermedad gastrointestinal con sangrado asociado.

Las pérdidas fisiológicas limitadas de hierro apuntan a la importancia primaria de la absorción en la determinación del contenido de hierro del cuerpo (Garrick y Garrick, 2009). Después de la acidificación y la digestión parcial de los alimentos en el estómago, el hierro se presenta en la mucosa intestinal como hierro inorgánico o hierro hem. Una ferrirreductasa, el citocromo B duodenal, ubicado en la superficie luminal de las células absorbentes del duodeno y del intestino delgado superior, reduce el hierro al estado ferroso, que es el sustrato del transportador de metal divalente (ion) 1 (DMT1, SLC11A2). El DMT1 transporta el hierro a la membrana basolateral, donde es acarreado por otro transportador, *ferroportina* (Fpn; SLC40A1), y posteriormente reoxidado a Fe^{3+}, principalmente por la *hefaestina* (Hp; *HEPH*), una ferroxidasa dependiente del cobre transmembrana. La apotransferrina se une al Fe^{3+} oxidado resultante. La proteína hepática, hepcidina, se une a la ferroportina, lo que induce su internalización y degradación, lo que limita la cantidad de hierro liberado a la sangre (Camaschella, 2013). Las condiciones que aumentan los niveles de hepcidina, como la inflamación, pueden dar como resultado una disminución en la absorción de hierro intestinal, hierro sérico reducido y hierro inadecuado disponible para desarrollar glóbulos rojos. Por el contrario, cuando los niveles de hepcidina son bajos, como en la hemocromatosis, se produce una sobrecarga de hierro debido a la excesiva afluencia de hierro mediada por la ferroportina.

El polimorfismo genético y la consiguiente disfunción en hepcidina o en proteínas que regulan su expresión pueden dar como resultado niveles inadecuados de hepcidina y causar hemocromatosis hereditaria (Pietrangelo, 2016). Esto puede ser debido al polimorfismo en *HFE*, lo que resulta en un cambio de Cis → Tir en la posición 282 (C282Y) en la proteína HFE, o mutaciones patógenas en la hepcidina (*HAMP*), ferroportina (*FPN*), hemojuvelina (*HJV*) o receptor de transferrina 2 (*TfR2*). El fenotipo puede variar, desde grave, como la hemocromatosis de comienzo juvenil *HJV* o *HAMP*, hasta formas relativamente más leves de inicio de hemocromatosis en adultos, que resultan de defectos en *FPN* o *TfR2*. La hemocromatosis adquirida puede ser el resultado de cantidades excesivas de hierro parenteral, como puede ocurrir en transfusiones múltiples por anemia hereditaria o anemia aplásica adquirida, por pérdida de masa hepática productora de hepcidina o por factores de enfermedad como hepatitis C o alcoholismo crónico que perjudican la producción de hepcidina.

Requerimientos de hierro; disponibilidad de hierro alimentario

Los hombres adultos deben absorber sólo 13 µg de hierro/kg de peso corporal/d (~1 mg/d), mientras que las mujeres que menstrúan requieren aproximadamente 21 µg/kg (~1.4 mg) por día. En los últimos dos trimestres del embarazo, los requerimientos aumentan a aproximadamente 80 µg/kg (5-6 mg) por día; los bebés tienen requisitos similares debido a su rápido crecimiento (tabla 41-4).

La diferencia entre el suministro alimentario y los requisitos se refleja en el tamaño de las reservas de hierro, que son bajas o están ausentes cuando el balance de hierro es precario y alto cuando el balance de hierro es favorable. En lactantes después del tercer mes de vida y en mujeres embarazadas después del primer trimestre, las reservas de hierro son insignificantes. Las mujeres que menstrúan tienen aproximadamente un tercio del hierro almacenado que se encuentra en hombres adultos (véase la tabla 41-2).

Aunque el contenido de hierro de la dieta obviamente es importante, de mayor importancia nutricional es la biodisponibilidad del hierro en los alimentos. El hierro hem, que constituye sólo el 6% del hierro de la dieta, está mucho más disponible y se absorbe independientemente de la composición de la dieta; por tanto, representa 30% de hierro absorbido (Conrad y Umbreit, 2000). La fracción no hemática representa la mayor cantidad de hierro dietético ingerido por los económicamente desfavorecidos. En una dieta vegetariana, el hierro no hem se absorbe muy poco debido a la acción inhibidora de una variedad de componentes dietéticos, particularmente los fosfatos. El ácido ascórbico y la carne facilitan la absorción del hierro no hem. En los países industrializados, la dieta normal para adultos contiene aproximadamente 6 mg de hierro por cada 1 000 calorías, proporcionando una ingesta diaria promedio para hombres adultos de entre 12 y 20 mg, y para mujeres adultas de entre 8 y 15 mg. Los alimentos con alto contenido de hierro (>5 mg/100 g) incluyen carnes de órganos como hígado y corazón, levadura de cerveza, germen de trigo, yemas de huevo, ostras y cereales y frijoles secos. Los alimentos bajos en hierro (<1 mg/100 g) incluyen leche y productos lácteos y la mayoría de los vegetales no verdes. El hierro también se puede agregar al cocinar en ollas de hierro. Al evaluar la ingesta de hierro en la dieta, es importante considerar no sólo la cantidad de hierro ingerido sino también su biodisponibilidad.

Deficiencia de hierro

La prevalencia de anemia por deficiencia de hierro en Estados Unidos es del orden del 1-4% y depende del estado económico de la población (McLean *et al.*, 2009). En los países en desarrollo, hasta un 20-40% de los lactantes y las mujeres embarazadas pueden verse afectados. El mejor balance de hierro se debe a la práctica de fortificar la harina, el uso de

TABLA 41-4 Requerimientos diarios de absorción de hierro

SUJETO	REQUERIMIENTO DE HIERRO (µg/kg)	HIERRO DISPONIBLE DIETA POBRE-DIETA BUENA (µg/kg)	FACTOR DE SEGURIDAD: DISPONIBLE/REQUERIMIENTO
Lactante	67	33-66	0.5-1
Niño	22	48-96	2-4
Adolescente (masculino)	21	30-60	1.5-3
Adolescente (femenino)	20	30-60	1.5-3
Adulto (hombre)	13	26-52	2-4
Adulto (mujer)	21	18-36	1-2
Embarazo medio a tardío	80	18-36	0.22-0.45

Los números en las columnas 2 y 3 se refieren a la absorción de hierro a través del tracto GI en microgramos por kilogramo de peso corporal. Como se observa en la figura 41-3, de 14.4 mg de hierro dietario presentado al tracto GI cada día, sólo se absorbe aproximadamente 1 mg. Véase texto sobre los factores que influyen en la absorción de hierro y la absorción diferencial de hierro hem frente a hierro no hem.

fórmulas fortificadas con hierro para lactantes y la prescripción de suplementos de hierro medicinal durante el embarazo.

La anemia ferropénica se debe a la ingesta dietética de hierro que es inadecuada para cumplir los requerimientos normales (deficiencia nutricional de hierro), pérdida de sangre o interferencia con la absorción de hierro (Camaschella, 2015). La deficiencia de hierro más grave, por lo general, es el resultado de la pérdida de sangre, ya sea del tracto gastrointestinal o, en las mujeres, del útero. Finalmente, el tratamiento de pacientes con eritropoyetina puede provocar una deficiencia funcional de hierro. La deficiencia de hierro en bebés y niños pequeños puede provocar trastornos de conducta y afectar el desarrollo, que puede no ser totalmente reversible. La deficiencia de hierro en los niños también puede conducir a un mayor riesgo de toxicidad por plomo secundaria a la pica y una mayor absorción de metales pesados. Los bebés prematuros y de bajo peso al nacer corren el mayor riesgo de desarrollar deficiencia de hierro, especialmente si no son amamantados o no reciben fórmula fortificada con hierro (Finch, 2015). Después de la edad de 2-3 años, el requerimiento de hierro disminuye hasta la adolescencia, cuando el rápido crecimiento combinado con hábitos alimentarios irregulares aumenta nuevamente el riesgo de deficiencia de hierro. Las adolescentes están en mayor riesgo; la ingesta de hierro en la dieta de la mayoría de las niñas de 11 a 18 años es insuficiente para cumplir con sus requerimientos.

Tratamiento de la deficiencia de hierro

Principios terapéuticos generales

La respuesta de la anemia ferropénica a la terapia con hierro está influida por varios factores, que incluyen la gravedad de la anemia, la capacidad del paciente para tolerar y absorber el hierro medicinal y la presencia de otras enfermedades agravantes. La efectividad terapéutica se mide mejor por el aumento resultante en la tasa de producción de glóbulos rojos. La magnitud de la respuesta de la madre a la terapia con hierro es proporcional a la gravedad de la anemia (nivel de estimulación con eritropoyetina) y la cantidad de hierro administrada a los precursores de la médula ósea.

La capacidad del paciente para tolerar y absorber hierro medicinal es un factor clave para determinar la tasa de respuesta a la terapia. Él intestino delgado regula la absorción y, al aumentar las dosis de hierro oral, limita la entrada de hierro en el torrente sanguíneo. Esto proporciona un techo natural sobre la cantidad de hierro que se puede suministrar con terapia oral. En el paciente con anemia por deficiencia de hierro moderadamente grave, las dosis tolerables de hierro oral producirán, como máximo, 40-60 mg de hierro por día en la médula eritroide. Ésta es una cantidad suficiente para tasas de producción de dos a tres veces normales.

Clínicamente, la eficacia de la terapia con hierro se evalúa mejor mediante el seguimiento de la respuesta de reticulocitos y el aumento de la hemoglobina o el hematócrito. No se observa un aumento en el recuento de reticulocitos durante al menos 4-7 días después de comenzar la terapia. Un aumento medible en el nivel de hemoglobina demora aún más. No se debe tomar una decisión con respecto a la efectividad del tratamiento durante 3-4 semanas después del inicio del tratamiento. Un aumento de 20 g/L o más en la concentración de hemoglobina en ese momento debe considerarse una respuesta positiva, suponiendo que ningún otro cambio en el estado clínico del paciente puede explicar la mejoría y que el paciente no ha sido transfundido.

Si la respuesta al hierro oral es inadecuada, el diagnóstico debe reconsiderarse. Se debe llevar a cabo una evaluación de laboratorio completa, y debe explorarse el cumplimiento deficiente por parte del paciente o la presencia de una enfermedad inflamatoria concurrente. Una fuente de hemorragia continua, obviamente, debe buscarse. Si no se puede encontrar otra explicación, se debe considerar una evaluación de la capacidad del paciente para absorber el hierro oral. No hay justificación para simplemente continuar la terapia con hierro oral más allá de 3-4 semanas si no se ha producido una respuesta favorable.

Una vez que se demuestra una respuesta al hierro oral, la terapia debe continuarse hasta que la hemoglobina vuelva a la normalidad. El tratamiento puede extenderse si es deseable reponer las reservas de hierro. Esto puede requerir un periodo considerable porque la tasa de absorción de hierro por el intestino disminuirá marcadamente a medida que se reconstituyan las reservas de hierro. El uso profiláctico de hierro oral debe reservarse para pacientes con alto riesgo, incluidas mujeres embarazadas, mujeres con pérdida excesiva de sangre menstrual y bebés. Los suplementos de hierro también pueden ser valiosos para los bebés que crecen rápidamente y que consumen dietas deficientes y para los adultos con una causa reconocida de pérdida crónica de sangre. Con excepción de los lactantes, en los que el uso de fórmulas suplementadas es de rutina, se debe desalentar el empleo de mezclas de vitaminas y minerales sin receta para prevenir la deficiencia de hierro.

Terapia con hierro por vía oral

El sulfato ferroso administrado por vía oral es el tratamiento de elección para la deficiencia de hierro. Las sales ferrosas se absorben aproximadamente tres veces más que las sales férricas. Las variaciones en la sal ferrosa particular tienen relativamente poco efecto sobre la biodisponibilidad; el sulfato, el fumarato, el succinato, el gluconato, el aspartato, otras sales ferrosas y el complejo polisacárido-ferrihidrita se absorben aproximadamente en la misma medida. La dosis efectiva de todas estas preparaciones se basa en el contenido de hierro.

Otros compuestos de hierro tienen utilidad en la fortificación de alimentos. La reducción de hierro (hierro metálico, hierro elemental) es tan efectiva como el sulfato de hierro, siempre que el material empleado tenga un tamaño de partícula pequeño. El *ferrum reductum* de partículas grandes y las sales de fosfato de hierro tienen una biodisponibilidad mucho menor. El edetato férrico ha demostrado tener una buena biodisponibilidad y tener ventajas para mantener la apariencia y el sabor normales de los alimentos. La cantidad de hierro en tabletas de hierro es importante. También es esencial que el recubrimiento de la tableta se disuelva rápidamente en el estómago. Las preparaciones de liberación retardada están disponibles, pero la absorción de tales preparaciones varía. El ácido ascórbico (≥200 mg) aumenta la absorción de hierro medicinal en al menos un 30%. Sin embargo, la mayor absorción se asocia con un aumento en la incidencia de efectos secundarios. No se recomiendan las preparaciones que contienen otros compuestos con acción terapéutica, como la vitamina B_{12}, el folato o el cobalto, porque la respuesta del paciente a la combinación no puede interpretarse fácilmente.

La dosis promedio para el tratamiento de la anemia ferropénica es de aproximadamente 200 mg de hierro por día (2-3 mg/kg), administrada en tres dosis iguales de 65 mg. Los niños que pesan 15-30 kg pueden tomar la mitad de la dosis promedio para adultos; los niños pequeños y los bebés pueden tolerar dosis relativamente grandes de hierro (p. ej., 5 mg/kg). Cuando el objetivo es, por ejemplo, la prevención de la deficiencia de hierro en mujeres embarazadas, las dosis de 15 a 30 mg de hierro por día son adecuadas. La biodisponibilidad del hierro se reduce con los alimentos y con los antiácidos concurrentes. Para una respuesta rápida o para contrarrestar el sangrado continuo, se pueden administrar hasta 120 mg de hierro cuatro veces al día.

La duración del tratamiento se rige por la tasa de recuperación de la hemoglobina (tabla 41-5) y el deseo de crear reservas de hierro. El primero depende de la gravedad de la anemia. Con una tasa diaria de reparación de 2 g de hemoglobina por litro de sangre total, la masa de glóbulos rojos suele reconstituirse en 1-2 meses. Por tanto, un individuo con una hemoglobina de 50 g por litro puede alcanzar un complemento normal de 150 g/L en aproximadamente 50 días, mientras que un individuo con una hemoglobina de 100 g/L puede tomar sólo la mitad de ese tiempo. La creación de reservas de hierro requiere muchos meses de administración oral de hierro. La velocidad de absorción disminuye rápidamente después de la recuperación de la anemia, y luego de 3-4 meses de tratamiento, las reservas pueden aumentar a un ritmo de no mucho más de 100 mg/mes. Gran parte de la estrategia de la terapia continuada depende del balance de hierro futuro estimado. Los pacientes con una dieta inadecuada pueden requerir un tratamiento continuo con bajas dosis de hierro. Si el sangrado se ha detenido, no se requiere más terapia después de que la hemoglobina haya vuelto a la normalidad. Con el sangrado continuo, está indicada una terapia de dosis alta a largo plazo.

Efectos adversos de las preparaciones orales de hierro. Los efectos secundarios de las preparaciones orales de hierro incluyen ardor de estómago, náuseas, malestar gástrico superior y diarrea o estreñimiento. Una buena política es iniciar terapia en una pequeña dosis y luego aumentar

TABLA 41-5 Respuesta promedio al hierro oral

DOSIS TOTAL DE HIERRO (mg/d)	ABSORCIÓN ESTIMADA		AUMENTO EN LA HEMOGLOBINA SANGUÍNEA (g/L/d)
	%	mg	
35	40	14	0.7
105	24	25	1.4
195	18	35	1.9
390	12	45	2.2

gradualmente la dosis a la deseada. Sólo las personas con trastornos subyacentes que aumentan la absorción de hierro corren el riesgo de desarrollar sobrecarga de hierro (hemocromatosis).

Intoxicación por hierro. Grandes cantidades de sales ferrosas son tóxicas, pero las muertes por esta causa son raras en adultos. La mayoría de las muertes ocurren en niños, particularmente entre las edades de 12 y 24 meses. Un mínimo de 1-2 g de hierro puede causar la muerte, pero generalmente se ingieren de 2 a 10 g en casos fatales. Todas las preparaciones de hierro deben mantenerse en botellas a prueba de niños. Los signos y síntomas de intoxicación grave pueden ocurrir dentro de los 30 minutos posteriores a la ingestión o bien retrasarse varias horas. Incluyen dolor abdominal, diarrea o vómitos de contenido marrón o sangriento en el estómago que contienen pastillas. De particular preocupación son la palidez o la cianosis, lasitud, somnolencia, hiperventilación debido a la acidosis y el colapso cardiovascular. Si la muerte no ocurre dentro de las primeras 6 h, puede haber un periodo transitorio de recuperación aparente, seguido de muerte en 12-24 h. La lesión corrosiva del estómago puede provocar estenosis pilórica o cicatrización gástrica.

En la evaluación de un niño del que se sospecha ingesta de hierro, se puede realizar una prueba de color del hierro en los contenidos gástricos y la determinación de la concentración de hierro en el plasma. Si este último es inferior a 63 µmol (3.5 mg/L), el niño no corre peligro inmediato. Sin embargo, los vómitos se deben inducir cuando hay hierro en el estómago y se deben tomar radiografías para evaluar el número de píldoras restantes en el intestino delgado (las tabletas de hierro son radiopacas). Cuando la concentración plasmática de hierro es mayor que la capacidad total de unión al hierro (63 µmol, 3.5 mg/L), se debe administrar *deferoxamina* (véase capítulo 71). La velocidad del diagnóstico y la protección son importantes. Con el tratamiento temprano, la mortalidad por intoxicación con hierro puede reducirse de 45 a aproximadamente 1%. La *deferiprona* y el *deferasirox* son quelantes orales de hierro aprobados por la FDA para el tratamiento de pacientes con talasemia que tienen sobrecarga de hierro.

Terapia con hierro parenteral

Cuando falla la terapia oral con hierro, la administración parenteral de hierro puede ser una alternativa efectiva. Las indicaciones comunes son malabsorción de hierro (p. ej., esprue, síndrome del intestino corto), intolerancia grave al hierro oral, como un suplemento de rutina a la nutrición parenteral total, y en pacientes que están recibiendo eritropoyetina. El hierro parenteral se puede administrar a pacientes con deficiencia de hierro y mujeres embarazadas para crear reservas de hierro, algo que tomaría meses en lograr por vía oral. Las indicaciones para la terapia con hierro parenteral incluyen la deficiencia documentada de hierro y la intolerancia o irresponsabilidad al hierro oral.

La tasa de respuesta de la hemoglobina está determinada por el equilibrio entre la gravedad de la anemia (el nivel de estímulo de la eritropoyetina) y el suministro de hierro a la médula de la absorción de hierro y las reservas de hierro. Cuando se administra una dosis intravenosa grande de dextrano de hierro a un paciente gravemente anémico, la respuesta hematológica puede exceder la observada con hierro oral durante 1-3 semanas. Posteriormente, sin embargo, la respuesta no es mejor que la observada con hierro oral.

La terapia con hierro parenteral sólo debe usarse cuando esté claramente indicada, ya que puede producirse una hipersensibilidad aguda, incluidas reacciones anafilácticas y anafilactoides. Otras reacciones al hierro intravenoso incluyen fatiga, malestar general, fiebre, linfadenopatía generalizada, artralgias, urticaria y, en algunos pacientes con artritis reumatoide, exacerbación de la enfermedad.

Varias formulaciones de hierro están disponibles en Estados Unidos (Larson y Coyne, 2014). Estos incluyen hierro dextrano, gluconato férrico de sodio, ferumoxitol, hierro sacarosa y carboxilmaltosa férrica. El ferumoxitol es una nanopartícula superparamagnética semisintética de óxido de hierro recubierta de carbohidratos aprobada para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en pacientes con enfermedad renal crónica; el ferumoxitol debe administrarse de forma segura como una infusión de 1.02 g durante un tiempo de infusión relativamente corto de 15 min (Auerbach *et al*., 2013). Las indicaciones para el gluconato férrico y la sacarosa de hierro están limitadas a los pacientes con enfermedad renal crónica y deficiencia documentada de hierro, aunque se están abogando por aplicaciones más amplias (Larson y Coyne, 2014).

Dextrano de hierro. La inyección de dextrano de hierro es una solución coloidal de oxihidróxido férrico complicado con dextrano polimerizado (peso molecular ~180 000 Da) que contiene 50 mg/mL de hierro elemental. El uso de dextrano de hierro de bajo peso molecular ha reducido la incidencia de toxicidad relativa a la observada con preparaciones de alto peso molecular. El dextrano de hierro se puede administrar por inyección intravenosa (preferida) o intramuscular. La inyección de una dosis terapéutica debe iniciarse sólo después de una dosis de prueba de 0.5 mL (25 mg de hierro). Dado por vía intravenosa en una dosis inferior a 500 mg, el complejo de dextrano de hierro se elimina con un plasma de $t_{1/2}$ de 6 h. Cuando se administra 1 g o más por vía intravenosa como terapia de dosis total, la depuración de células reticuloendoteliales es constante a 10-20 mg/h.

La inyección intramuscular de dextrano de hierro debe iniciarse sólo después de una dosis de prueba de 0.5 mL (25 mg de hierro). Si no se observan reacciones adversas, las inyecciones pueden continuar. La dosis diaria generalmente no debe exceder 0.5 mL (25 mg de hierro) para bebés que pesen menos de 4.5 kg, 1 mL (50 mg de hierro) para niños que pesen menos de 9 kg y 2 mL (100 mg de hierro) para otros pacientes. Sin embargo, las reacciones locales y la preocupación por el cambio maligno en el lugar de la inyección hacen que la administración intramuscular sea inapropiada, excepto cuando la vía intravenosa es inaccesible. Se debe observar al paciente en busca de signos de anafilaxia inmediata y durante una hora después de la inyección de cualquier signo de inestabilidad vascular o hipersensibilidad, incluyendo dificultad respiratoria, hipotensión, taquicardia o dolor de espalda o de pecho. También se observan reacciones de hipersensibilidad retardada, especialmente en pacientes con artritis reumatoide o antecedentes de alergias. La fiebre, el malestar general, la linfadenopatía, las artralgias y la urticaria pueden desarrollarse días o semanas después de la inyección y pueden durar periodos prolongados. Use dextrano de hierro con extrema precaución en pacientes con artritis reumatoide u otras enfermedades del tejido conectivo y durante la fase aguda de una enfermedad inflamatoria. Una vez que se documenta la hipersensibilidad, se debe abandonar la terapia con dextrano de hierro.

Con múltiples infusiones de dosis total como las que a veces se usan en el tratamiento de la pérdida crónica de sangre GI, las acumulaciones de reservas de hierro dextrano metabólicas lentamente en células reticuloendoteliales pueden ser impresionantes. El nivel de ferritina en plasma también puede elevarse a niveles asociados con la sobrecarga de hierro. Sin embargo, parece prudente suspender el medicamento cada vez que la ferritina plasmática se eleve por encima de 800 µg/L.

Gluconato férrico de sodio. El gluconato férrico sódico es una preparación de hierro intravenoso con un tamaño molecular de aproximadamente 295 kDa y una osmolalidad de 990 mOsm/kg^{-1}. La administración de gluconato férrico en dosis que varían de 62.5 a 125 mg durante la hemodiálisis se asocia con una saturación de transferrina superior al 100%. A diferencia del dextrano de hierro, que requiere procesamiento por macrófagos que puede requerir varias semanas, alrededor del 80% de gluconato férrico de sodio se entrega a transferrina dentro de las 24 h. El gluconato férrico sódico también tiene un riesgo menor de inducir reacciones anafilácticas graves que el dextrano de hierro (Sengolge *et al*., 2005).

Sacarosa de hierro. La sacarosa de hierro es un complejo de hidróxido de hierro (III) polinuclear en sacarosa (Beguin y Jaspers, 2014). Después de la inyección intravenosa, el sistema reticuloendotelial absorbe el complejo, donde se disocia en hierro y sacarosa. La sacarosa de hierro generalmente se administra en cantidades diarias de 100-200 mg en un periodo de 14 días hasta una dosis total acumulada de 1 000 mg. Al igual que el gluconato férrico de sodio, la sacarosa de hierro parece tolerarse mejor y causar menos eventos adversos que el dextrano de hierro (Hayat, 2008). Este agente está aprobado por la FDA para el tratamiento de la deficiencia de hierro en pacientes con enfermedad renal crónica. El uso crónico tiene el potencial de causar daño tubulointersticial renal (Agarwal, 2006).

Carboximaltosa férrica. La carboximaltosa férrica es un complejo de hierro que consta de un núcleo de hidróxido férrico y una cáscara de carbohidrato (Keating, 2015). Con esta preparación, se puede administrar una dosis de reposición de hasta 1 000 mg de hierro en 15 minutos. La administración intravenosa da como resultado elevaciones transitorias del hierro sérico, la ferritina sérica y la saturación de transferrina, con la subsiguiente corrección en los niveles de hemoglobina y la reposición de las reservas agotadas de hierro. La carboximaltosa férrica se elimina rápidamente de la circulación y se distribuye (~80%) en la médula, así como en el hígado y el bazo. Los efectos adversos comunes relacionados con el fármaco incluyen fatiga, mareos, náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, diarrea, erupción cutánea y reacciones en el lugar de la inyección. Sin embargo, la incidencia de eventos adversos relacionados con el medicamento parece similar a la de los pacientes tratados con sulfato ferroso oral. La carboximaltosa férrica está aprobada por la FDA para el tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro.

Cobre, piridoxina y riboflavina

Cobre

El cobre tiene propiedades redox similares a las del hierro, que al mismo tiempo son esenciales y potencialmente tóxicos para la célula. Las células prácticamente no tienen cobre libre. En cambio, el cobre es almacenado por metalotioneínas y distribuido por chaperones especializados a sitios que hacen uso de sus propiedades redox. La transferencia de cobre a cuproenzimas nacientes se realiza mediante actividades individuales o colectivas de ATPasas tipo A, ATP7A y ATP7B, que se expresan en todos los tejidos (Nevitt *et al.*, 2012). En los mamíferos, el hígado es el órgano más responsable del almacenamiento, la distribución y la excreción del cobre. Las mutaciones en ATP7A o ATP7B que interfieren con esta función se han encontrado responsables de la enfermedad de Wilson o el síndrome de Menkes (síndrome de pelo acerado) (de Bie *et al.*, 2007), respectivamente, que pueden provocar una insuficiencia hepática que llegue a ser mortal.

La deficiencia de cobre es extremadamente rara; la cantidad presente en los alimentos es más que adecuada para proporcionar el complemento corporal necesario de un poco más de 100 mg. Incluso en estados clínicos asociados con hipocupremia (esprue, enfermedad celiaca y síndrome nefrótico), los efectos de la deficiencia de cobre generalmente no son demostrables. La anemia por deficiencia de cobre se ha descrito en individuos que se sometieron a cirugía de derivación intestinal, en aquellos que reciben nutrición parenteral, en niños desnutridos y en pacientes que ingieren cantidades excesivas de zinc (Willis *et al.*, 2005). La deficiencia de cobre interfiere con la absorción de hierro y su liberación de las células reticuloendoteliales. En humanos, los hallazgos prominentes han sido la leucopenia, particularmente la granulocitopenia y la anemia. Las concentraciones de hierro en el plasma son variables, y la anemia no siempre es microcítica. Cuando se determina una concentración baja de cobre en plasma en presencia de leucopenia y anemia, es apropiado realizar una prueba terapéutica con cobre. Se han administrado por vía oral dosis diarias de hasta 0.1 mg/kg de sulfato cúprico, o se pueden agregar 1-2 mg por día a la solución de nutrientes para administración parenteral.

Piridoxina

Los pacientes con anemia sideroblástica hereditaria o adquirida tienen una síntesis de hemoglobina alterada y acumulan hierro en la mitocondria perinuclear de las células precursoras eritroides, los llamados sideroblastos anillados. La anemia sideroblástica hereditaria es un rasgo recesivo ligado al cromosoma X con penetrancia variable y expresión que resulta de mutaciones en la forma eritrocítica de la δ-aminolevulinato sintasa.

La terapia oral con la piridoxina tiene un beneficio comprobado en la corrección de las anemias sideroblásticas asociadas con los fármacos antituberculosos isoniazida y pirazinamida, que actúan como antagonistas de la vitamina B_6. Una dosis diaria de 50 mg de piridoxina corrige por completo el defecto sin interferir con el tratamiento, y a menudo se recomienda la suplementación de rutina con piridoxina (véase capítulo 56). Por el contrario, si se administra piridoxina para contrarrestar la anomalía sideroblástica asociada con la administración de levodopa, la eficacia de la levodopa para controlar la enfermedad de Parkinson disminuye. La terapia con piridoxina no corrige las anormalidades sideroblásticas producidas por el cloranfenicol o el plomo. Los pacientes con anemia sideroblástica adquirida idiopática generalmente no responden a la piridoxina oral, y aquellos individuos que parecen tener una anemia que responde a la piridoxina requieren una terapia prolongada con grandes dosis de la vitamina, 50-500 mg/d. El paciente ocasional que es refractario a la piridoxina oral puede responder a la administración parenteral de fosfato de piridoxal. Sin embargo, la piridoxina oral en dosis de 200-300 mg por día produce concentraciones intracelulares de fosfato de piridoxal iguales o superiores a las generadas por el tratamiento con la vitamina fosforilada.

Riboflavina

La aparición espontánea en humanos de aplasia eritrocítica por deficiencia de riboflavina indudablemente es rara, si es que ocurre. La deficiencia de riboflavina se ha descrito en combinación con infección y deficiencia proteica, que son capaces de producir anemia hipoproliferativa. Sin embargo, parece razonable incluir riboflavina en el manejo nutricional de pacientes con desnutrición generalizada.

Vitamina B_{12}, ácido fólico y el tratamiento de las anemias megaloblásticas

La vitamina B_{12} y el ácido fólico son esenciales para la dieta. Una deficiencia de cualquier vitamina afecta la síntesis de DNA en cualquier célula en la que se produzca la replicación y división cromosómica. Debido a que los tejidos con la mayor tasa de renovación celular muestran los cambios más espectaculares, el sistema hematopoyético es especialmente sensible a las deficiencias de estas vitaminas.

El papel celular de la vitamina B_{12} y el ácido fólico

Las principales funciones de la vitamina B_{12} y el ácido fólico en el metabolismo intracelular se resumen en la figura 41-4. La vitamina B_{12} intracelular se mantiene como dos coenzimas activas: *metilcobalamina* y *desoxiadenosilcobalamina*.

La metilcobalamina (CH_3B_{12}) apoya la reacción *sintetasa metionina* que es esencial para el metabolismo normal del folato (Weissbach, 2008). Los grupos metilo aportados por metiltetrahidrofolato (CH_3H_4 $PteGlu_1$) se utilizan para formar metilcobalamina, que luego actúa como donante de un grupo metilo para la conversión de homocisteína en metionina. Esta interacción folato-cobalamina es fundamental para la síntesis normal de purinas y pirimidinas, y por tanto de DNA. La reacción de metionina sintetasa es en gran parte responsable del control del reciclado de los cofactores de folato; el mantenimiento de las concentraciones intracelulares de folilpoliglutamatos; y, a través de la síntesis de metionina y su producto *SAM*, el mantenimiento de una serie de reacciones de metilación.

La desoxiadenosilcobalamina (deoxiadenosil B_{12}) es un cofactor para la enzima *mutasa mitocondrial* que cataliza la isomerización de l-metilmalonil CoA a succinil CoA, una reacción importante en metabolismo de carbohidratos y lípidos. Esta reacción no tiene relación directa con las rutas metabólicas que involucran el folato.

Debido a que el metiltetrahidrofolato es el principal congénere de folato suministrado a las células, la transferencia del grupo metilo a la cobalamina es esencial para el suministro adecuado de tetrahidrofolato ($H_4PteGlu1$). El tetrahidrofolato es un precursor para la formación de fo-

PERSPECTIVA HISTÓRICA

El descubrimiento de la vitamina B_{12} y el ácido fólico es una historia dramática que comenzó hace casi 200 años e incluye dos descubrimientos ganadores del Premio Nobel. A partir de 1824, Combe y Addison escribieron una serie de informes de casos que describen lo que deben haber sido anemias megaloblásticas (aún conocida como anemia perniciosa de Addison). Austin Flint, en 1860, describió por primera vez una atrofia gástrica grave y llamó la atención sobre su posible relación con la anemia. Después de la observación de Whipple en 1925 de que el hígado es una fuente de una potente sustancia hematopoyética para perros deficientes en hierro, Minot y Murphy llevaron a cabo experimentos ganadores del Premio Nobel que demostraron la efectividad de la alimentación con hígado para revertir la anemia perniciosa. Poco después, Castle definió la necesidad tanto del factor intrínseco, una sustancia secretada por las células parietales de la mucosa gástrica, como del factor extrínseco, el material similar a la vitamina que proporcionan los extractos de hígado crudo. Pasaron casi 20 años antes de que Rickes y colaboradores, Smith y Parker aislaran y cristalizaran la vitamina B_{12}; Dorothy Hodgkin recibió el Premio Nobel por determinar su estructura de cristal de rayos X.

A medida que se intentaba purificar el factor extrínseco, Wills y colaboradores describieron una anemia macrocítica en mujeres de India que respondía a un factor presente en los extractos de hígado crudo, pero no en las fracciones purificadas que se sabe que son *eficaces* en la anemia perniciosa. Este factor, primero llamado factor de Wills y más tarde vitamina M, ahora se conoce como ácido fólico. El término *ácido fólico* fue acuñado por Mitchell y colaboradores en 1941, después de su aislamiento de las verduras de hoja. De trabajos más recientes, sabemos que ni la vitamina B_{12} ni el *ácido fólico* purificado de los alimentos es la coenzima activa en los humanos. Durante la extracción, las formas lábiles activas se convierten en congéneres estables de vitamina B_{12} y ácido fólico, cianocobalamina y PteGlu, respectivamente. Estos congéneres deben modificarse *in vivo* para que sean efectivos. A pesar de nuestro conocimiento de las vías metabólicas intracelulares en las que estas vitaminas funcionan como cofactores requeridos, quedan muchas preguntas, entre ellas, ¿cuál es la relación de la deficiencia de vitamina B_{12} con las anormalidades neurológicas que ocurren en la anemia megaloblástica?

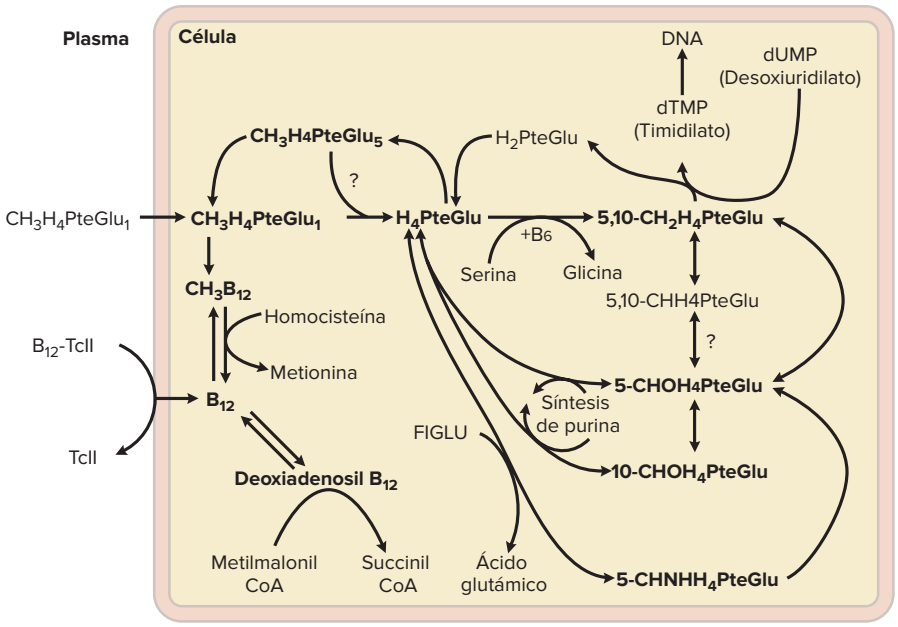


Figura 41-4 *Interrelaciones y funciones metabólicas de la vitamina B_{12} y el ácido fólico.* Véase el texto para la explicación y la figura 41-5 para las estructuras de las diversas coenzimas de folato. El FIGLU, ácido formiminoglutámico que surge del catabolismo de la histidina; TcII, transcobalamina II.

lilpoliglutamatos intracelulares; también actúa como el aceptor de una unidad de un carbono en la conversión de serina en glicina, con la formación resultante de 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-CH_2H_4PteGlu). El último derivado dona el grupo metileno a dUMP para la síntesis de dTMP, una reacción extremadamente importante en la síntesis de DNA. En el proceso, el 5,10-CH_2H_4PteGlu se convierte en dihidrofolato (H_2PteGlu). El ciclo se completa luego mediante la reducción de H_2PteGlu a H_4PteGlu por la dihidrofolato reductasa, el paso que está bloqueado por los antagonistas de folato como el metotrexato (véase capítulo 66). Como se muestra en la figura 41-4, otras vías también conducen a la síntesis de 5,10-metilentetrahidrofolato. Estas rutas son importantes en el metabolismo de FIGLU y purinas y pirimidinas.

La deficiencia de vitamina B_{12} o folato disminuye la síntesis de metionina y SAM y, en consecuencia, interfiere con la biosíntesis de proteínas, una serie de reacciones de metilación y la síntesis de poliaminas. Además, la célula responde a la deficiencia al redirigir las vías metabólicas de folato para suministrar cantidades crecientes de metiltetrahidrofolato; esto tiende a conservar las reacciones de metilación esenciales a expensas de la síntesis de ácidos nucleicos. Con la deficiencia de vitamina B_{12}, la actividad de metilentetrahidrofolato reductasa aumenta, dirigiendo los folatos intracelulares disponibles al conjunto de metiltetrahidrofolato (no se muestra en la figura 41-4). El metiltetrahidrofolato queda atrapado por la falta de suficiente vitamina B_{12} para aceptar y transferir grupos metilo, y las etapas posteriores en el metabolismo del folato que requieren tetrahidrofolato se privan del sustrato. Este proceso proporciona una base común para el desarrollo de la anemia megaloblástica con deficiencia de vitamina B_{12} o ácido fólico.

Los mecanismos responsables de las lesiones neurológicas de la deficiencia de vitamina B_{12} son menos conocidos (Solomon, 2007). El daño a la vaina de mielina es la lesión más obvia en esta neuropatía. Esta observación condujo a la sugerencia inicial de que la reacción de metilmalonil CoA mutasa dependiente de desoxiadenosil B_{12}, un paso en el metabolismo del propionato, está relacionada con la anormalidad. Sin embargo, otra evidencia sugiere que la deficiencia de metionina sintetasa y el bloqueo de la conversión de metionina a SAM son más propensos a ser responsables.

Vitamina B_{12} y salud humana

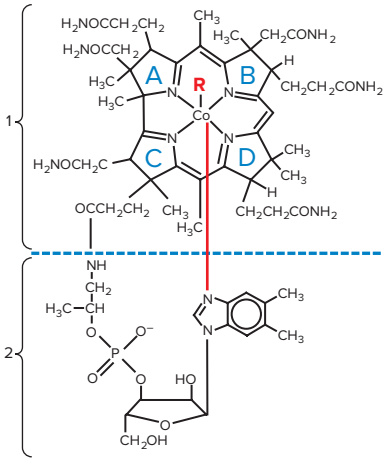
Los humanos dependen de fuentes exógenas de vitamina B_{12} (véase estructura en la figura 41-5). En la naturaleza, las fuentes primarias son ciertos microorganismos que crecen en el suelo o la luz intestinal de los animales que sintetizan la vitamina. El requerimiento nutricional diario de 3-5 μg generalmente se debe obtener de subproductos animales en la dieta. Sin embargo, algo de vitamina B_{12} está disponible a partir de las legumbres, que están contaminadas con bacterias que pueden sintetizar la vitamina B_{12}, y los vegetarianos a menudo fortifican sus dietas con una amplia gama de vitaminas y minerales; por tanto, los vegetarianos estrictos rara vez desarrollan deficiencia de vitamina B_{12}. Los términos *vitamina B_{12}* y *cianocobalamina* se usan indistintamente como términos genéricos para todas las cobamidas activas en humanos. Las preparaciones de vitamina B_{12} para uso terapéutico contienen cianocobalamina o hidroxocobalamina porque sólo estos derivados permanecen activos después del almacenamiento.

Funciones metabólicas. Las coenzimas activas metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina son esenciales para el crecimiento y la replicación celular. Se requiere metilcobalamina para la conversión de homocisteína a metionina y su derivado *S*-adenosilmetionina. Además, cuando las concentraciones de vitamina B_{12} son inadecuadas, el folato se "atrapa" como metiltetrahidrofolato para causar una deficiencia funcional de otras formas intracelulares requeridas de ácido fólico. Las anomalías hematológicas en pacientes con deficiencia de vitamina B_{12} resultan de este proceso. Se requiere desoxiadenosilcobalamina para la reordenación de metilmalonil CoA a succinil CoA.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción) y requerimientos diarios

En presencia de ácido gástrico y proteasas pancreáticas, la vitamina B_{12} en la dieta se libera de los alimentos y de la proteína de unión salival y se une al factor intrínseco gástrico. Cuando el complejo del factor intrínseco de la vitamina B_{12} alcanza el íleon, interactúa con un receptor en la superficie de la célula de la mucosa y se transporta activamente a la circulación. La deficiencia de vitamina B_{12} en adultos rara vez es el resultado de una dieta deficiente *per se*; más bien, generalmente refleja un defecto en uno u otro aspecto de esta compleja secuencia de absorción (figura 41-6). Los anticuerpos contra las células parietales o el complejo del factor intrínseco también puede desempeñar un papel prominente en la producción de una deficiencia. Varias condiciones intestinales pueden interferir con la absorción, incluidos los trastornos pancreáticos (pérdida de secreción de proteasa pancreática), sobrecrecimiento bacteriano, parásitos intestinales, esprue y daño localizado a las células de la mucosa ileal por enfermedad o como resultado de la cirugía.

La vitamina B_{12} absorbida se une a la transcobalamina II, una globulina β plasmática, para su transporte a los tejidos. El suministro de vitamina B_{12} disponible para los tejidos está directamente relacionado con el tamaño del grupo de almacenamiento hepático y la cantidad de vitamina B_{12} unida a la transcobalamina II (véase la figura 41-6). La vitamina B_{12} unida a la transcobalamina II es rápidamente eliminada del plasma y distribuida de preferencia por las células hepáticas parenquimales. Tanto como el 90% de la reserva de vitamina B_{12} del cuerpo, desde 1 hasta 10 mg está en el hígado. La vitamina B_{12} es almacenada como una coenzima



Congéneres de la vitamina B_{12}

Nombre permisivo	*Grupo R*
Cianocobalamina (Vitamina B_{12})	–CN
Hidroxocobalamina	–OH
Metilcobalamina	$–CH_3$
5'-Deoxiadenosilcobalamina	–5'-Deoxiadenosilo

Figura 41-5 ***Las estructuras y la nomenclatura de los congéneres de vitamina B_{12}.*** La molécula de vitamina B_{12} tiene tres porciones principales: 1) una estructura de anillo de tipo porfirina de grupo planar con cuatro anillos de pirrol reducidos (A - D) unidos a un átomo de cobalto central y ampliamente sustituidos con residuos de metilo, acetamida y propionamida; 2) un nucleótido de 5,6-dimetilbencimidazolilo, que se une casi en ángulo recto al núcleo plano con enlaces al átomo de cobalto y a la cadena lateral de propionato del anillo de pirrol C, y 3) un grupo R variable, el más importante de los cuales se encuentra en los compuestos estables cianocobalamina e hidroxocobalamina y las coenzimas activas metilcobalamina y 5-desoxiadenosilcobalamina.

activa con una velocidad de rotación de 0.5-8 µg por día. La dosis recomendada diariamente de vitamina B_{12} en adultos es de 2.4 µg. Aproximadamente 3 µg de cobalaminas son secretadas dentro de la bilis cada día, de 50 a 60 % de las cuales no son destinadas a la reabsorción. La interferencia de la enfermedad intestinal en la reabsorción puede reducir progresivamente la reserva hepática de la vitamina.

Deficiencia de vitamina B_{12}

La medición de la concentración plasmática de vitamina B_{12} es la mejor rutina en la deficiencia de vitamina B_{12} y sus rangos oscilan de 150 a 660 pM (~200–900 pg/mL). Se debe sospechar una deficiencia siempre que la concentración caiga por debajo de 150 pM. La correlación es excelente

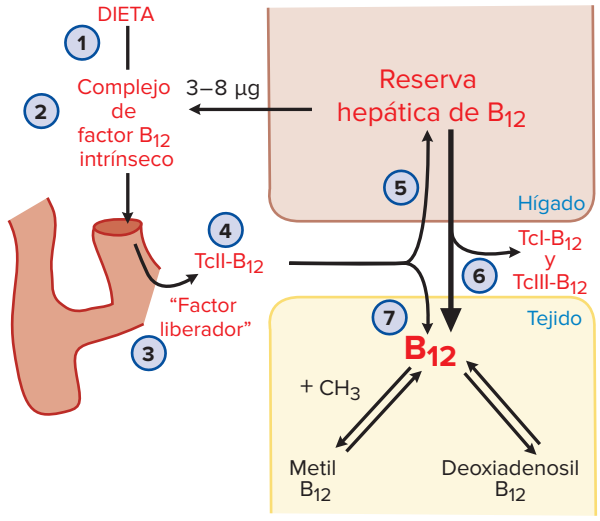


Figura 41-6 ***Absorción y distribución de vitamina B_{12}.*** La deficiencia de vitamina B_{12} puede ser el resultado de un defecto congénito o adquirido en 1) un suministro dietético inadecuado; 2) secreción inadecuada del factor intrínseco (anemia perniciosa clásica); 3) enfermedad ileal; 4) ausencia congénita de TcII; o 5) agotamiento rápido de las reservas hepáticas por interferencia con la reabsorción de vitamina B_{12} excretada en la bilis. La utilidad de las mediciones de la concentración de vitamina B_{12} en plasma para estimar el suministro disponible para los tejidos puede verse comprometida por la enfermedad hepática y 6) la aparición de cantidades anormales de TcI y TcIII en el plasma. La formación de metilcobalamina requiere 7) transporte normal a las células y un suministro adecuado de ácido fólico como $CH_3H_4PteGlu_1$.

excepto cuando aumentan las concentraciones plasmáticas de transcobalamina I y III, como ocurre con la enfermedad hepática o un trastorno mieloproliferativo. En la medida en que la vitamina B_{12} unida a estas proteínas de transporte es relativamente no disponible para las células, los tejidos pueden volverse deficientes cuando la concentración de vitamina B_{12} en el plasma es normal o incluso alta. En sujetos con ausencia congénita de transcobalamina II, la anemia megaloblástica se produce a pesar de concentraciones plasmáticas relativamente normales de vitamina B_{12}; la anemia responderá a las dosis parenterales de vitamina B_{12} que exceden la depuración renal.

La deficiencia de vitamina B_{12} se reconoce clínicamente por su impacto en los sistemas hematopoyético y nervioso. La sensibilidad del sistema hematopoyético se relaciona con su alta tasa de recambio celular. Otros tejidos con altas tasas de recambio celular (p. ej., mucosa y epitelio cervical) también tienen altos requerimientos para la vitamina. Como resultado de una administración inadecuada de vitamina B_{12}, la replicación del DNA se vuelve altamente anormal. Una vez que una célula madre hematopoyética se compromete a entrar en una serie programada de divisiones celulares, el defecto en la replicación cromosómica produce la incapacidad de las células en maduración para completar las divisiones nucleares mientras que la maduración citoplásmica continúa a una velocidad relativamente normal. Esto da como resultado la producción de células morfológicamente anormales y la muerte de las células durante la maduración, fenómeno que se denomina *hematopoyesis ineficaz.* La deficiencia grave afecta a todas las líneas celulares y produce resultados pronunciados de pancitopenia.

El diagnóstico de una deficiencia de vitamina B_{12} por lo general se puede hacer usando mediciones de la vitamina B_{12} sérica o metilmalonato en suero (que es algo más sensible y útil para identificar la deficiencia metabólica en pacientes con niveles séricos normales de vitamina B_{12}). En la gestión de un paciente con anemia megaloblástica grave, se puede utilizar una prueba terapéutica con dosis muy pequeñas de la vitamina para confirmar el diagnóstico. Se realizan mediciones en serie del recuento de reticulocitos, el hierro sérico y el hematócrito para definir la recuperación característica de la producción de glóbulos rojos normales. La *prueba de Schilling* se puede utilizar para medir la absorción de la vitamina y delinear el mecanismo de la enfermedad. Al realizar la prueba de Schilling con y sin un factor intrínseco añadido, es posible diferenciar entre la deficiencia del factor intrínseco por sí mismo y la enfermedad celular ileal primaria. *La deficiencia de vitamina B_{12} puede dañar irreversiblemente el sistema nervioso.* Debido a que el daño neurológico puede disociarse de los cambios en el sistema hematopoyético, se debe considerar la deficiencia de vitamina B_{12} en pacientes ancianos con demencia o trastornos psiquiátricos, incluso si no son anémicos (Spence, 2016).

Terapia con vitamina B_{12}

La vitamina B_{12} tiene una reputación inmerecida como tónico para la salud y se ha utilizado para una serie de estados de enfermedad. Un número de preparaciones multivitamínicas se comercializan como suplementos

nutricionales o para el tratamiento de la anemia; muchos se complementan con factor intrínseco. Aunque la combinación de vitamina B_{12} oral y el factor intrínseco parece ser ideal para pacientes con una deficiencia de factor intrínseco tales preparaciones no son confiables.

La vitamina B_{12} está disponible para inyección o administración oral; combinaciones con otras vitaminas y minerales también pueden administrarse por vía oral o parenteral. La elección de una preparación siempre depende de la causa de la deficiencia. No se puede confiar en la administración oral para una terapia efectiva en el paciente con una marcada deficiencia de vitamina B_{12} y hematopoyesis anormal o déficits neurológicos. El tratamiento de elección para la deficiencia de vitamina B_{12} es la cianocobalamina administrada por inyección intramuscular o subcutánea, nunca por vía intravenosa. La cianocobalamina se administra en dosis de 1-1 000 µg. La absorción, el almacenamiento y la utilización de los tejidos dependen de la disponibilidad de transcobalamina II. Las dosis superiores a 100 µg se eliminan rápidamente del plasma hacia la orina, y la administración de cantidades mayores de vitamina B_{12} no dará lugar a una mayor retención de la vitamina. La administración de 1 000 µg es valiosa en la realización de la prueba de Schilling. Después de que la vitamina B_{12} marcada isotópicamente se administre por vía oral, el compuesto que se absorbe se puede recuperar cuantitativamente en la orina si se administran 1 000 µg de cianocobalamina por vía intramuscular. Este material sin etiqueta satura el sistema de transporte y los sitios de unión del tejido, por lo que más del 90% de la vitamina etiquetada y sin etiquetar se excreta durante las próximas 24 horas.

El uso efectivo de la vitamina B_{12} depende de un diagnóstico preciso y una comprensión de los siguientes principios generales de la terapia:

- La vitamina B_{12} debe administrarse profilácticamente sólo cuando hay una probabilidad razonable de que existe o existirá una deficiencia (es decir, deficiencia dietética en el vegetariano estricto, la malabsorción predecible de vitamina B_{12} en pacientes que han tenido una gastrectomía y ciertas enfermedades del intestino delgado) (Del Villar Madrigal *et al*., 2015). Cuando la función gastrointestinal es normal, puede estar indicado un suplemento profiláctico oral de vitaminas y minerales, incluida vitamina B_{12}. De lo contrario, el paciente debe recibir inyecciones mensuales de cianocobalamina.
- La relativa facilidad de tratamiento con vitamina B_{12} no debe evitar una investigación completa de la etiología de la deficiencia. El diagnóstico inicial suele estar sugerido por la anemia macrocítica o un trastorno neuropsiquiátrico inexplicable.
- La terapia siempre debe ser lo más específica posible. Aunque se dispone de una gran cantidad de preparaciones multivitamínicas, el uso de la terapia con vitaminas de eficacia fortuita en el tratamiento de la deficiencia de vitamina B_{12} suele ser peligroso: se puede administrar suficiente ácido fólico para lograr una recuperación hematológica que pueda enmascarar la deficiencia continua de vitamina B_{12} y permitir daño neurológico para desarrollarse o progresar.
- Aunque un ensayo terapéutico clásico con pequeñas cantidades de vitamina B_{12} puede ayudar a confirmar el diagnóstico, los pacientes ancianos gravemente enfermos pueden no ser capaces de tolerar el retraso en la corrección de una anemia grave. Dichos pacientes requieren transfusiones de sangre suplementarias y terapia inmediata con ácido fólico y vitamina B_{12} para garantizar una recuperación rápida.
- El tratamiento a largo plazo con vitamina B_{12} debe evaluarse a intervalos de 6-12 meses en pacientes que por lo demás están bien. Si hay una enfermedad adicional o una afección que puede aumentar el requerimiento de la vitamina (p. ej., embarazo), la reevaluación debe realizarse con más frecuencia.

Tratamiento de pacientes con enfermedad aguda. El enfoque terapéutico depende de la gravedad de la enfermedad. En la anemia perniciosa no complicada, en la cual la anomalía se restringe a una anemia leve o moderada sin leucopenia, trombocitopenia o signos o síntomas neurológicos, la administración de vitamina B_{12} sola será suficiente. Además, la terapia puede retrasarse hasta que se hayan excluido otras causas de anemia megaloblástica y se hayan realizado suficientes estudios de la función GI para revelar la causa subyacente de la enfermedad. En esta situación, una prueba terapéutica con pequeñas cantidades de vitamina B_{12} parenteral (1-10 µg por día) puede confirmar la presencia de una deficiencia de vitamina B_{12} no complicada.

Por el contrario, los pacientes con cambios neurológicos o leucopenia grave o trombocitopenia asociada con infección o hemorragia requieren tratamiento de urgencia. La terapia efectiva no debe esperar pruebas diagnósticas detalladas. Una vez que se ha confirmado la eritropoyesis megaloblástica y se ha recogido suficiente sangre para mediciones posteriores de vitamina B_{12} y ácido fólico, el paciente debe recibir inyecciones intramusculares de 100 µg de cianocobalamina y 1-5 mg de ácido fólico. Durante las próximas 1-2 semanas, el paciente debe recibir inyecciones intramusculares diarias de 100 µg de cianocobalamina, junto con un suplemento oral diario de 1 a 2 mg de ácido fólico. Debido a que no se producirá un aumento efectivo de la masa de glóbulos rojos durante 10-20 días, el paciente con un hematócrito marcadamente deprimido e hipoxia tisular también debería recibir una transfusión de 2-3 unidades de concentrados de glóbulos rojos. Si hay insuficiencia cardiaca congestiva, se pueden administrar diuréticos para evitar la sobrecarga de volumen.

El primer cambio hematológico objetivo es la desaparición de la morfología megaloblástica de la médula. A medida que se corrige la eritropoyesis ineficaz, la concentración de hierro en plasma disminuye drásticamente a medida que el metal se utiliza en la formación de hemoglobina, por lo general dentro de las primeras 48 h. La corrección completa de la maduración del precursor en la médula ósea con la producción de un mayor número de reticulocitos comienza aproximadamente al segundo o tercer día y alcanza un máximo de 3 a 5 días después. Los pacientes con una deficiencia de hierro complicada, una infección u otro estado inflamatorio o enfermedad renal pueden ser incapaces de corregir su anemia. Por tanto, es importante controlar el índice de reticulocitos durante las primeras semanas. Si no continúa a niveles elevados mientras el hematócrito está por debajo del 35%, las concentraciones plasmáticas de hierro y ácido fólico deben volver a determinarse y el paciente deberá volver a evaluar una enfermedad que podría inhibir la respuesta de la médula. El grado y la tasa de mejora de los signos y síntomas neurológicos dependen de la gravedad y la duración de las anomalías. Aquellos que han estado presentes por unos pocos meses generalmente desaparecen con relativa rapidez. Cuando un defecto ha estado presente durante muchos meses o años, el retorno total a la función normal puede que nunca ocurra.

Terapia a largo plazo con vitamina B_{12}. Una vez comenzada, la terapia con vitamina B_{12} se debe mantener de por vida. Este hecho debe ser interiorizado por el paciente y su familia, y establecer un sistema para garantizar inyecciones mensuales continuas de cianocobalamina.

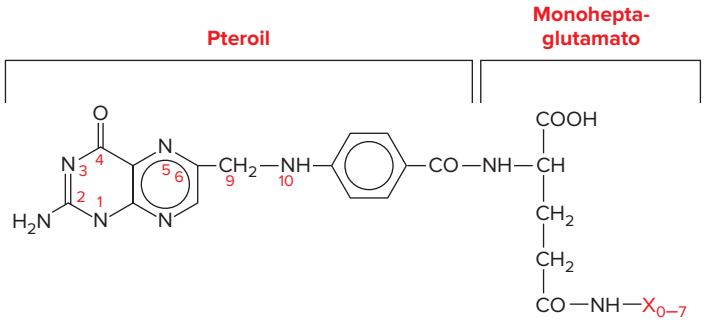
La inyección intramuscular de 100 µg de cianocobalamina cada 4 semanas suele ser suficiente. Los pacientes con síntomas y signos neurológicos graves pueden ser tratados con dosis mayores de vitamina B_{12} en el periodo inmediatamente posterior al diagnóstico. Se pueden administrar dosis de 100 µg por día o varias veces por semana durante varios meses con la esperanza de fomentar una recuperación más rápida y completa. Es importante controlar las concentraciones de vitamina B_{12} en plasma y obtener recuentos de sangre periférica a intervalos de 3-6 meses para confirmar la idoneidad de la terapia. Debido a que la refractariedad a la terapia puede desarrollarse en cualquier momento, la evaluación debe continuar a lo largo de la vida del paciente. Las preparaciones intranasales están disponibles para el mantenimiento después de la normalización de pacientes con deficiencia de vitamina B_{12} sin afectación del sistema nervioso.

Ácido fólico y salud humana

Papeles bioquímicos del folato

El *ácido pteroilglutámico* (figura 41-7) es la forma farmacéutica común del ácido fólico. No es el principal congénere de folato en los alimentos o la coenzima activa para el metabolismo intracelular. Después de la absorción, PteGlu se reduce rápidamente en las posiciones 5, 6, 7 y 8 al *ácido tetrahidrofólico* (H_4PteGlu), que luego actúa como un receptor de varias unidades de un solo carbono. Éstos se unen en la posición 5 o 10 del anillo de pteridina o pueden unir estos átomos para formar un nuevo anillo de cinco miembros. Las formas más importantes de la coenzima que se sintetizan mediante estas reacciones se enumeran en la figura 41-4, y cada una desempeña un papel específico en el metabolismo intracelular:

- *Conversión de homocisteína en metionina*. Esta reacción requiere CH_3H_4 PteGlu como donante de metilo y usa vitamina B_{12} como cofactor.
- *Conversión de serina en glicina*. Esta reacción requiere tetrahidrofolato como aceptor de un grupo metileno de serina y utiliza fosfato de piridoxal como un cofactor. Resulta en la formación de 5,10-CH_2H_4PteGlu, una coenzima esencial para la síntesis de dTMP.
- *Síntesis de timidilato*. El 5,10-CH_2H_4PteGlu dona un grupo metileno y equivalentes reductores a dUMP para la síntesis de un paso limitante de la velocidad-dTMP en la síntesis del DNA.
- *Metabolismo de la histidina*. El H_4PteGlu también actúa como un aceptor de un grupo formimino en la conversión de FIGLU en ácido glutámico.
- *Síntesis de purinas*. Dos pasos en la síntesis de nucleótidos de purina requieren la participación de 10-$CHOH_4$PteGlu como donador de formilo en reacciones catalizadas por ribotide transformilasa: la formilación del ribonucleótido de glicinamida y la formilación del ribonucleótido



Posición	Radical	Congénere	
N^5	—CH_3	CH_3H_4PteGlu	Metiltetrahidrofolato
N^5	—CHO	5-$CHOH_4$PteGlu	Ácido folínico (citrovorum factor)
N^{10}	—CHO	10-$CHOH_4$PteGlu	Formiltetrahidrofolato-10
$N^{5,10}$	=CH—	5,10-CHH_4PteGlu	5,10-Meteniltetrahidrofolato
$N^{5,10}$	—CH_2—	5,10-CH_2H_4PteGlu	5,10-Metilenetetrahidrofolato
N^5	—CHNH	$CHNHH_4$PteGlu	Formiminotetrahidrofolato
N^{10}	—CH_2OH	CH_2OHH_4PteGlu	Hidroximetiltetrahidrofolato

Figura 41-7 *Las estructuras y la nomenclatura de PteGlu (ácido fólico) y sus congéneres.* X representa residuos adicionales de glutamato; los poliglutamatos son el almacenamiento y las formas activas de la vitamina. El número de residuos de glutamato es variable.

de 5-aminoimidazol-4-carboxamida. Mediante estas reacciones, los átomos de carbono en las posiciones 8 y 2, respectivamente, se incorporan en el anillo de purina en crecimiento.

- *Utilización o generación de formiato*. Esta reacción reversible usa H_4PteGlu y 10-$CHOH_4$PteGlu.

Requerimientos diarios. Muchas fuentes de alimentos son ricas en folatos, especialmente vegetales verdes frescos, hígado, levadura y algunas frutas. Sin embargo, la cocción prolongada puede destruir hasta el 90% del contenido de folato de dichos alimentos. En general, una dieta estadounidense estándar proporciona 50-500 µg de folato absorbible por día, aunque las personas que ingieren grandes cantidades de verduras y carnes frescas ingieren tanto como 2 mg por día. En el adulto normal, la ingesta diaria recomendada es de 400 µg; las mujeres embarazadas o que amamantan y los pacientes con altas tasas de recambio celular (como los pacientes con anemia hemolítica) pueden requerir 500-600 µg o más por día. Para la prevención de defectos del tubo neural, se recomienda una ingesta diaria de al menos 400 µg de folato en alimentos o en suplementos comenzando un mes antes del embarazo y continuando durante al menos el primer trimestre. La administración de suplementos de folato también se está considerando en pacientes con niveles elevados de homocisteína en plasma.

ADME. Al igual que con la vitamina B_{12}, el diagnóstico y el tratamiento de las deficiencias de ácido fólico dependen de la comprensión de las vías de transporte y del metabolismo intracelular de la vitamina (figura 41-8). Los folatos presentes en los alimentos son en gran parte en forma de poliglutamatos reducidos, y la absorción requiere transporte y la acción de una *pteroilglutamil carboxipeptidasa* asociada con las membranas celulares de la mucosa. Las mucosas del duodeno y la parte superior del yeyuno son ricas en *dihidrofolato reductasa* y pueden metilar la mayor parte o la totalidad del folato reducido que se absorbe. Debido a que la mayor absorción se produce en la porción proximal del intestino delgado, no es inusual que ocurra la deficiencia de folato cuando el yeyuno está enfermo. Tanto el esprue no tropical como el tropical son causas comunes de deficiencia de folato y anemia megaloblástica.

Una vez absorbido, el folato se transporta rápidamente a los tejidos como CH_3H_4PteGlu. Aunque ciertas proteínas plasmáticas se unen a derivados de folato, tienen una mayor afinidad por los análogos no metilados. El papel de tales proteínas de unión en la homeostasis del folato no se conoce bien. Un aumento en la capacidad de unión es detectable en la deficiencia de folato y en ciertos estados de enfermedad, como uremia, cáncer y alcoholismo. Un suministro constante de CH_3H_4PteGlu es mantenido por los alimentos y por un ciclo enterohepático de la vitamina. El hígado reduce activamente y metila PteGlu (y H_2 o H_4PteGlu) y luego transporta el CH_3H_4PteGlu a la bilis para reabsorción intestinal y posterior administración a los tejidos. Esta vía puede proporcionar 200 µg o más de folato cada día para la recirculación a los tejidos. La importancia del ciclo enterohepático fue sugerida por estudios en animales que mostraron una reducción rápida de la concentración plasmática de folato después del drenaje de la bilis o la ingestión de alcohol, que aparentemente bloquea la liberación de CH_3H_4PteGlu de las células del parénquima hepático.

Deficiencia de folato. La deficiencia de folato es una complicación común de las enfermedades del intestino delgado que interfieren con la

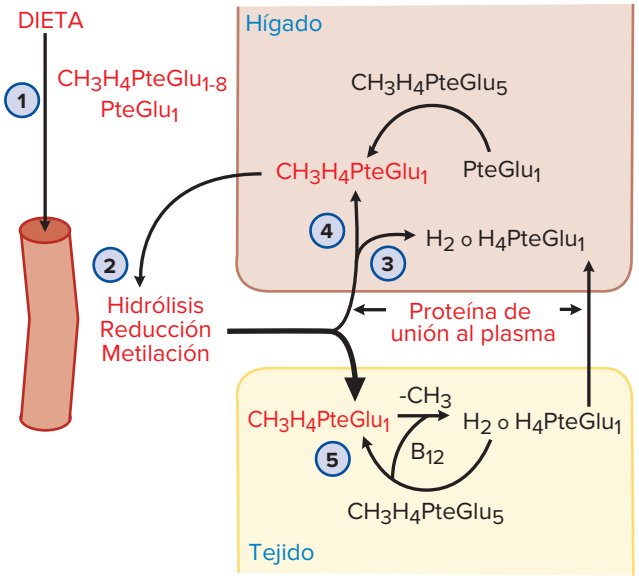


Figura 41-8 *Absorción y distribución de derivados de folato*. Las fuentes dietéticas de poliglutamatos de folato se hidrolizan al monoglutamato, se reducen y se metilan a CH_3H_4PteGlu$_1$ durante el transporte GI. La deficiencia de folato comúnmente se debe a 1) suministro dietético inadecuado y 2) enfermedad del intestino delgado. En pacientes con uremia, alcoholismo o enfermedad hepática, puede haber defectos en 3) la concentración de proteínas que se unen al folato en el plasma y 4) el flujo de CH_3H_4PteGlu$_1$ en la bilis para reabsorción y transporte al tejido (el ciclo enterohepático del folato). Finalmente, la deficiencia de vitamina B_{12} 5) "atrapará" el folato como CH_3H_4PteGlu, reduciendo así la disponibilidad de H_4PteGlu$_1$ por sus funciones esenciales en la síntesis de purina y pirimidina.

absorción de folato de los alimentos y la recirculación de folato a través del ciclo enterohepático. La prevalencia de la deficiencia de folato en personas mayores de 65 años es relativamente alta debido a la ingesta dietética reducida o malabsorción intestinal (Araujo *et al.*, 2015). En el alcoholismo agudo o crónico, la ingesta diaria de folato en los alimentos puede verse gravemente restringida, y el ciclo enterohepático de la vitamina puede verse afectado por los efectos tóxicos del alcohol en las células del parénquima hepático; ésta es la causa más común de eritropoyesis megaloblástica con deficiencia de folato y la más susceptible de tratamiento, a través de la reinstitución de una dieta normal. Los estados de insuficiencia caracterizados por una alta tasa de recambio celular, como las anemias hemolíticas, también pueden complicarse por la deficiencia de folato. Además, los medicamentos que inhiben la dihidrofolato reductasa (p. ej., metotrexato y trimetoprim) o que interfieren con la absorción y almacenamiento de folato en los tejidos (p. ej., ciertos anticonvulsivos y anticonceptivos orales) pueden reducir la concentración de folato en el plasma y anemia megaloblástica (Hesdorffer y Longo, 2015).

La deficiencia de folato se reconoce por su impacto en el sistema hematopoyético. Al igual que con la vitamina B_{12}, este hecho refleja el mayor requerimiento asociado con altas tasas de renovación celular. La anemia megaloblástica que resulta de la deficiencia de folato no se puede distinguir de la causada por la deficiencia de vitamina B_{12}. En contraste con la deficiencia de vitamina B_{12}, la deficiencia del folato rara vez, si acaso, está asociada con anomalías neurológicas. Después de la privación de folato, la anemia megaloblástica se desarrolla mucho más rápidamente que después de la interrupción de la absorción de vitamina B_{12} (p. ej., cirugía gástrica). Esta observación refleja el hecho de que las reservas corporales de ácido fólico son limitadas. Aunque la tasa de inducción de la eritropoyesis megaloblástica puede variar, un estado de deficiencia de folato puede aparecer en 1-4 semanas, dependiendo de los hábitos alimenticios del individuo y las reservas de la vitamina.

La deficiencia de folato está implicada en la incidencia de defectos del tubo neural (Wallingford *et al.*, 2013). Una ingesta inadecuada de folato también puede provocar elevaciones de la homocisteína en plasma. Debido a que incluso la hiperhomocisteinemia moderada se considera un factor de riesgo independiente para la arteria coronaria y la enfermedad vascular periférica y para la trombosis venosa, el papel del folato como donador de metilo en la conversión de homocisteína a metionina está recibiendo una mayor atención (Stanger y Wonisch, 2012).

Principios generales de terapia. El uso terapéutico del ácido fólico se limita a la prevención y el tratamiento de deficiencias de la vitamina. Al igual que con la terapia con vitamina B_{12}, el uso efectivo de la vitamina depende de un diagnóstico preciso y una comprensión de los mecanismos que operan en un estado de enfermedad específico. Deben respetarse los siguientes principios generales de la terapia:

- La suplementación dietética es necesaria cuando existe un requerimiento que puede no cumplirse con una dieta "normal". La ingesta diaria de una preparación multivitamínica que contiene 400-500 μg de ácido fólico se ha convertido en una práctica estándar antes y durante el embarazo para reducir la incidencia de defectos del tubo neural y mientras la mujer esté amamantando. En mujeres con un historial de embarazo complicado por un defecto del tubo neural, se recomienda una dosis aún mayor de 4 mg/d. Los pacientes con nutrición parenteral total deben recibir suplementos de ácido fólico como parte de su régimen de fluidos porque las reservas de folato hepático son limitadas. Los pacientes adultos con un estado de enfermedad caracterizado por un alto recambio celular (p. ej., anemia hemolítica) generalmente requieren 1 mg de ácido fólico administrado una o dos veces al día. La dosis de 1 mg también se ha usado en el tratamiento de pacientes con niveles elevados de homocisteína.
- Cualquier paciente con deficiencia de folato y una anemia megaloblástica debe evaluarse cuidadosamente para determinar la causa subyacente del estado de deficiencia. Esto debería incluir la evaluación de los efectos de los medicamentos, la cantidad de ingesta de alcohol, el historial de viaje del paciente y la función del tracto gastrointestinal.
- La terapia siempre debe ser lo más específica posible. Las preparaciones multivitamínicas deben evitarse a menos que haya una buena razón para sospechar la deficiencia de varias vitaminas.
- Debe tenerse en cuenta el peligro potencial de maltratar a un paciente con deficiencia de vitamina B_{12} con ácido fólico. La administración de grandes dosis de ácido fólico puede dar como resultado una mejora evidente de la anemia megaloblástica, ya que PteGlu se convierte por dihidrofolato reductasa en H_4PteGlu; esto evita la "trampa" de metilfolato. Sin embargo, la terapia con folato no previene o alivia los defectos neurológicos de la deficiencia de vitamina B_{12}, y éstos pueden progresar y volverse irreversibles.

Uso terapéutico del folato. El ácido fólico se comercializa como tabletas orales que contienen PteGlu o l-metilfolato, como una solución acuosa inyectable (5 mg/mL) y en combinación con otras vitaminas y minerales. El ácido folínico (calcio leucovorin, factor citrovorum) es el derivado de 5-formilo del ácido tetrahidrofólico. Los principales usos terapéuticos del ácido folínico son eludir la inhibición de la dihidrofolato reductasa como parte del tratamiento con dosis altas de metotrexato y potenciar el fluorouracilo en el tratamiento del cáncer colorrectal (véase capítulo 66). También se ha usado como un antídoto para contrarrestar la toxicidad de los antagonistas del folato como la pirimetamina o el trimetoprim. El ácido folínico no proporciona ninguna ventaja sobre el ácido fólico, es más caro y, por tanto, no se recomienda. Una sola excepción es la anemia megaloblástica asociada con la deficiencia de dihidrofolato reductasa congénita.

La evaluación del nivel de folato en suero puede ayudar a excluir la deficiencia de folato, pero sólo en pacientes cuyos niveles de folato sérico exceden de 5.0 ng/mL; 2-5% de adultos sanos pueden tener niveles de folato en suero que están por debajo de este nivel. Los niveles de folato en los glóbulos rojos (rango de referencia >140 ng/mL) reflejan los niveles crónicos de folato, son menos afectados por la ingesta aguda de folato que los niveles séricos, pero son más lentos y costosos de medir. Las concentraciones séricas de folato muestran con mayor frecuencia una mayor correlación con la homocisteína sérica, que es un marcador sensible de deficiencia (Farrell *et al.*, 2013). En cualquier caso, un paciente con un nivel bajo de folato en suero o en glóbulos rojos debe tener pruebas de seguimiento que incluyan homocisteína sérica (rango de referencia 5-16 mmol/L), que es elevada en B_{12} y deficiencia de folato, y ácido metilmalónico sérico (rango de referencia 70-270 mmol/L), que se eleva sólo en la deficiencia de B_{12}.

Efectos adversos. Ha habido informes raros de reacciones a inyecciones parenterales de ácido fólico y leucovorina. El ácido fólico oral generalmente no es tóxico. El ácido fólico en grandes cantidades puede contrarrestar el efecto antiepiléptico del fenobarbital, la fenitoína y la primidona y aumentar la frecuencia de las convulsiones en los niños susceptibles. La FDA recomienda que las tabletas orales de ácido fólico se limiten a concentraciones de 1 mg o menos.

Reconocimiento: *Robert S. Hillman contribuyó a este capítulo en una edición anterior de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Bibliografía

Agarwal R. Proinflammatory effects of iron sucrose in chronic kidney disease. *Kidney Int* **2006**;*69*:1259–1263.

Araujo JR, *et al*. Folates and aging: role in mild cognitive impairment, dementia and depression. *Ageing Res Rev* **2015**;*22*:9–19.

Auerbach M, *et al*. Safety and efficacy of total dose infusion of 1020 mg of ferumoxytol administered over 15 min. *Am J Hematol* **2013**;*88*:944–947.

Beguin Y, Jaspers A. Iron sucrose—characteristics, efficacy and regulatory aspects of an established treatment of iron deficiency and iron-deficiency anemia in a broad range of therapeutic areas. *Expert Opin Pharmacother* **2014**;*15*:2087–103.

Bennett CL, *et al*. Venous thromboembolism and mortality associated with recombinant erythropoietin and darbepoetin administration for the treatment of cancer-associated anemia. *JAMA* **2008**;*299*:914–924.

Besarab A, *et al*. A study of parental iron regimens in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **1999**;*34*:21–28.

Beutler E. History of iron in medicine. *Blood Cells Mol Dis* **2002**;*29*:297–308.

Bohlius J, *et al*. Erythropoetin or darbepoetin for patients with cancer: meta-analysis based on individual patient data. *Cochrane Database Syst Rev* **2009**;*3*:CD007303. doi:10.1002/14651858. CD007303.pub2. Accessed July 23, 2017.

Brandt SJ, *et al*. Effect of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on hematopoietic reconstitution after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *N Engl J Med* **1988**;*318*:869–876.

Camaschella C. Iron and hepcidin: a story of recycling and balance. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* **2013**;2013:1–8.

Camaschella C. Iron-deficiency anemia. *N Engl J Med* **2015**;*372*:1832–1843.

Conrad ME, Umbreit JM. Iron absorption and transport - an update. *Am J Hematol* **2000**;*64*:287–298

de Bie P, *et al*. Molecular pathogenesis of Wilson and Menkes disease: correlation of mutations with molecular defects and disease phenotypes. *J Med Genet* **2007**;*44*:673–688.

De Domenico I, *et al*. The hepcidin-binding site on ferroportin is evolutionarily conserved. *Cell Metab* **2008**;*8*:146–156.

Del Villar Madrigal E, *et al*. Anemia after Roux-en-Y gastric bypass. How feasible to eliminate the risk by proper supplementation? *Obes Surg* **2015**;*25*:80–84.

Drakesmith H, Prentice AM. Hepcidin and the iron-infection axis. *Science* **2012**;*338*:768–772.

Farrell CJ, *et al*. Red cell or serum folate: what to do in clinical practice? *Clin Chem Lab Med* **2013**;*51*:555–569.

Feder JN, *et al*. A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* **1996**;*13*:399–408.

Finch CW. Review of trace mineral requirements for preterm infants: what are the current recommendations for clinical practice? *Nutr Clin Pract* **2015**,*30*:44–58.

Fischl M, *et al*. Recombinant human erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. *N Engl J Med* **1990**;*322*:1488–1493.

Ganz T, Nemeth E. Hepcidin and disorders of iron metabolism. *Annu Rev Med* **2011**;*62*:347–360.

Garrick MD, Garrick LM. Cellular iron transport. *Biochim Biophys Acta* **2009**;*1790*:309–325.

Gerhartz HH, *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as adjunct to induction treatment of high-grade malignant non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* **1993**;*82*:2329–2339.

Goodwin RG, *et al*. Human interleukin 7: molecular cloning and growth factor activity on human and murine B-lineage cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **1989**;*86*:302–306.

Gordeuk VR, *et al*. Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood* **2004**;*103*:3924–3932.

Gough NM, *et al*. Molecular cloning of cDNA encoding a murine hematopoietic growth regulator, granulocyte-macrophage colony stimulating factor. *Nature* **1984**;*309*:763–767.

Grabstein KH, *et al*. Cloning of a T cell growth factor that interacts with the β chain of the interleukin-2 receptor. *Science* **1994**;*264*:965–968.

Haas R, *et al*. Successful autologous transplantation of blood stem cells mobilized with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Exp Hematol* **1990**;*18*:94–98.

Haase VH. Hypoxic regulation of erythropoiesis and iron metabolism. *Am J Physiol* **2010**;*299*:F1–13.

Hahn PF. The use of radioactive isotopes in the study of iron and hemoglobin metabolism and the physiology of the erythrocyte. *Adv Biol Med Phys* **1948**;*1*:287–319.

Hammond WPT, *et al*. Treatment of cyclic neutropenia with granulocyte colony-stimulating factor. *N Engl J Med* **1989**;*320*:1306–1311.

Hayat A. Safety issues with intravenous iron products in the management of anemia in chronic kidney disease. *Clin Med Res* **2008**;*6*:93–102.

Hesdorffer CS, Longo DL. Drug-induced megaloblastic anemia. *N Engl J Med* **2015**;*373*:1649–1658.

Hoffbrand AV, Herbert V. Nutritional anemias. *Semin Hematol* **1999**;*36*:13–23.

Kaufman JS, *et al.* Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med* **1998**;*339*:578–583.

Kaushansky K. Thrombopoietin. *N Engl J Med* **1998**;*339*:746–754.

Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron deficiency. *Drugs* **2015**;*75*:101–127.

Nevitt T, *et al*. Charting the travels of copper in eukaryotes from yeast to mammals. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res* **2012**;*1823*:1580–1593.

Kondo M, *et al*. Biology of hematopoietic stem cells and progenitors: implications for clinical application. *Annu Rev Immunol* **2003**;*21*:759–806.

Kuter DJ, *et al*. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomized controlled trial. *Lancet* **2008**;*371*:395–403.

Larson DS, Coyne DW. Update on intravenous iron choices. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2014**;*23*:186–191.

Laurell CB. What is the function of transferrin in plasma? *Blood* **1951**;*6*:183–187.

Li J, *et al*. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* **2001**;*98*:3241–3248.

Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (2). *N Engl J Med* **1992**;*327*:99–106.

Littlewood TJ, *et al*. Effects of epoetin alfa on hematologic parameters and quality of life in cancer patients receiving nonplatinum chemotherapy: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* **2001**;*19*:2865–2874.

Martí-Carvajal AJ, *et al*. Treatment for anemia in people with AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* **2011**;(10):CD004776. doi:10.1002/14651858. Consultado marzo 28, 2016.

Mastrogiannaki M, *et al*. The gut in iron homeostasis: role of HIF-2 under normal and pathological conditions. *Blood* **2013**;*122*:885–892.

McLean E, *et al*. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993–2005. *Public Health Nutr* **2009**;*12*:444–454.

Nemunaitis J, *et al*. Use of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in graft failure after bone marrow transplantation. *Blood* **1990**;*76*:245–253.

Park CH, *et al*. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* **2001**;*276*:7806–7810.

Percy MJ, *et al*. Novel exon 12 mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. *Blood* **2008**;*111*:5400–5402.

Pietrangelo A. Iron and the liver. *Liver Int* **2016**;*36*(suppl 1):116–123.

Rizzo JD, *et al*. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *Blood* **2002**;*100*:2303–2320.

Rizzo JD, *et al*. American Society of Hematology and the American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on the use of epoetin and darbepoetin in adult patients with cancer. *Blood* **2010**;*116*:4045–4059.

Sengolge G, *et al*. Intravenous iron therapy: well-tolerated, yet not harmless. *Eur J Clin Invest* **2005**;*35*(suppl 3):46–51.

Sheridan WP, *et al*. Effect of peripheral-blood progenitor cells mobilized by filgrastim (G-CSF) on platelet recovery after high-dose chemotherapy. *Lancet* **1992**;*339*:640–644.

Solomon LR. Disorders of cobalamin (vitamin B_{12}) metabolism: emerging concepts in pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev* **2007**;*21*:113–130.

Spence JD. Metabolic B_{12} deficiency: a missed opportunity to prevent dementia and stroke. *Nutr Res* **2016**;*36*:109–116.

Stanger O, Wonisch W. Enzymatic and non-enzymatic antioxidative effects of folic acid and its reduced derivates. *Subcell Biochem* **2012**;*56*:131–161.

Wallingford JB, *et al*. The continuing challenge of understanding, preventing, and treating neural tube defects. *Science* **2013**;*339*:122-202.

Weisbart RH, *et al*. Human GM-CSF primes neutrophils for enhanced oxidative metabolism in response to the major physiological chemoattractants. *Blood* **1987**;*69*:18–21.

Weissbach H. The isolation of the vitamin B_{12} coenzyme and the role of the vitamin in methionine synthesis. *J Biol Chem* **2008**;*283*:23497–23504.

Welte K, *et al.* Purification and biochemical characterization of human pluripotent hematopoietic colony-stimulating factor. *Proc Natl Acad Sci USA* **1985**;*82*:1526–1530.

Willis MS, *et al*. Zinc-induced copper deficiency: a report of three cases initially recognized on bone marrow examination. *Am J Clin Pathol* **2005**;*123*:125–131.

Wong GG, *et al*. Human GM-CSF: molecular cloning of the complementary DNA and purification of the natural and recombinant proteins. *Science* **1985**;*228*:810–815.

Sección V

Hormonas y antagonistas hormonales

Capítulo 42. Introducción a la endocrinología: eje hipotálamo-hipófisis / 771
Capítulo 43. Tiroides y fármacos antitiroideos / 787
Capítulo 44. Estrógenos, progestinas y tracto reproductor femenino / 803
Capítulo 45. Andrógenos y tracto reproductor masculino / 833
Capítulo 46. Hormona adrenocorticotrópica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal / 845
Capítulo 47. Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus y la hipoglucemia / 863
Capítulo 48. Fármacos que modifican la homeostasis de iones minerales y el recambio óseo / 887

Capítulo 42

Introducción a la endocrinología: eje hipotálamo-hipófisis

Mark E. Molitch y Bernard P. Schimmer

ENDOCRINOLOGÍA Y HORMONAS: CONCEPTOS GENERALES

EL EJE HIPOTALÁMICO-HIPOFISIARIO-ENDOCRINO

HORMONAS HIPOFISIARIAS Y SUS FACTORES DE RETENCIÓN HIPOTALÁMICOS

HORMONA DEL CRECIMIENTO Y PROLACTINA

- Estructuras de GH y PRL
- Regulación de la secreción
- Bases moleculares y celulares de acción de GH y PRL
- Efectos fisiológicos de GH y PRL
- Fisiopatología de GH y PRL

FARMACOTERAPIA DE LOS TRASTORNOS DE GH Y PRL

- Tratamiento del exceso de la hormona del crecimiento
- Tratamiento del exceso de la prolactina
- Tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento

LAS HORMONAS GLUCOPROTEICAS: TSH Y LAS GONADOTROPINAS

- Aspectos de de función y estructura de las gonadotropinas
- Fisiología de las gonadotropinas
- Bases moleculares y celulares de la acción de la gonatropina

TRASTORNOS CLÍNICOS DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-GONADAL

- Tratamiento y diagnóstico de los trastornos gonadales

GONADOTROPINAS NATURALES Y RECOMBINANTES

- Preparaciones
- Usos diagnósticos
- Usos terapéuticos

HORMONAS REGULADAS POR LA NEUROHIPÓFISIS: OXITOCINA Y VASOPRESINA

- Fisiología de la oxitocina
- Sitios de acción de la oxitocina
- Uso clínico de la oxitocina

Endocrinología y hormonas: conceptos generales

La endocrinología analiza la biosíntesis de las hormonas, sus sitios de producción, sus mecanismos de acción e interacción. El término *hormona* es de origen griego y clásicamente se refiere a un mensajero químico que circula en los fluidos corporales y produce efectos específicos en las células distantes del punto de origen de la hormona. Las principales funciones de las hormonas incluyen la regulación del almacenamiento, la producción y la utilización de la energía; la adaptación a nuevos entornos o condiciones de estrés; la facilitación del crecimiento y el desarrollo; la maduración y el funcionamiento del sistema reproductivo. Aunque las hormonas se definieron originalmente como productos de las glándulas secretoras, ahora apreciamos que muchos órganos que no se consideran clásicamente como "endocrinos" (p. ej., el corazón, los riñones, el tracto gastrointestinal, los adipocitos y el cerebro) sintetizan y secretan hormonas que desempeñan papeles fisiológicos clave. Además, el campo de la endocrinología se ha expandido para incluir las acciones de los factores de crecimiento que actúan por mecanismos autocrinos y paracrinos, la influencia de las neuronas —particularmente las del hipotálamo— que regulan la función endocrina y las interacciones recíprocas de las citocinas y otros componentes del sistema inmunológico con el sistema endocrino.

Conceptualmente, las hormonas se pueden dividir en dos clases:

- Hormonas que actúan predominantemente a través de *receptores nucleares* para modular la transcripción en células objetivo (p. ej., hormonas esteroides, hormona tiroidea y vitamina D).
- Hormonas que típicamente actúan a través de *receptores de membrana* para ejercer efectos rápidos en las vías de transducción de señales (p. ej., hormonas peptídicas y de aminoácidos).

Los receptores para ambas clases de hormonas son los blancos terapéuticos para muchos fármacos usados en la medicina clínica.

El eje hipotalámico-hipofisiario-endocrino

Muchas de las hormonas endocrinas clásicas (p. ej., cortisol, hormona tiroidea, esteroides sexuales, GH) están reguladas por complejas interacciones recíprocas entre el hipotálamo, la adenohipófisis y las glándulas endocrinas (tabla 42-1). La organización básica del eje hipotalámico-hipofisiario-endocrino se resume en la figura 42-1.

Las neuronas hipotalámicas producen diferentes hormonas estimuladoras e inhibidoras, que se transportan axonalmente a la eminencia media. En la estimulación, estas neuronas secretan sus hormonas hipotalámicas hacia las venas portadoras del eje hipotálamo-adenohipófisis, que se conectan a la adenohipófisis. Las *hormonas hipotalámicas* se unen a receptores membranales en las células hipofisiarias y regulan la secreción de las correspondientes *hormonas*. Las hormonas hipofisiarias, que pueden considerarse como *señales primarias*, circulan a las glándulas endocrinas u otros tejidos, donde activan receptores específicos para estimular la síntesis y secreción de las *hormonas endocrinas o ejercen otros efectos específicos del tejido.* Estas interacciones son *regulaciones por retroalimentación* en las que las hormonas hipofisiarias (señal) estimulan la producción de hormonas objetivo por los órganos endocrinos.

El eje hipotalámico está regulado por una *retroalimentación* positiva y *negativa*, lo cual permite un control preciso de los niveles hormonales (véanse figuras 42-2 y 42-6). Típicamente, la hormona endocrina blanco circula tanto al hipotálamo como a la hipófisis, donde actúa a través de receptores específicos para inhibir la producción y secreción tanto de la hormona liberadora del hipotálamo como de la hormona reguladora de la hipófisis. Además, otras estructuras cerebrales reciben proyecciones del hipotálamo, lo cual permite la regulación central y periférica.

Abreviaturas

AC: (*adenylyl cyclase*) Adenilato ciclasa
ACTH: (*corticotropin, formerly adrenocorticotrophic hormone*) Corticotropina, anteriormente hormona adrenocorticotrópica
CG: (*chorionic gonadotropin*) Gonadotropina coriónica
CRH: (*corticotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de corticotropina
DA: (*dopamine*) Dopamina
FSH: (*follicle-stimulating hormone, follitropin*) Hormona folículo estimulante, folitropina
GH: (*growth hormone*) Hormona del crecimiento
GHRH: (*growth hormone-releasing hormone*) Hormona liberadora de la hormona del crecimiento
GnRH: (*gonadotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de gonadotropina
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a la proteína G
hCG: (*human chorionic gonadotropin*) Gonadotropina coriónica humana
5HT: (*5-hydroxytryptamin serotonin*) 5-hidroxitriptamina, serotonina
IGF-1: (*insulin-like growth factor 1*) Factor de crecimiento insulínico tipo 1
IGFBP: (*IGF-binding protein*) Proteína de unión a IGF
IRS: (*insulin receptor substrate*) Sustrato receptor de insulina
LH: (*luteinizing hormone; lutropin*) Hormona luteinizante; lutropina
NPY: (*neuropeptide Y*) Neuropéptido Y
OXTR: (*oxytocin receptor*) Receptor de oxitocina
POMC: (*pro-opiomelanocortin*) Proopiomelanocortina
PRL: (*prolactin*) Prolactina
SC: (*subcutaneous*) Subcutáneo
SHC: (*Src homology-containing protein*) Proteína que contiene homología Src
SHP2: (*Src-homology-2-domain-containing protein tyrosine phosphatase 2*) Proteína tirosina fosfatasa 2 que contiene homología-2-Src- dominio
SST: (*somatostatin*) Somatostatina
SSTR: (*SST receptor*) Receptor SST
TRH: (*thyrotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de tirotropina
TSH: (*thyroid-stimulating hormone, thyrotropin*) Hormona estimulante de la tiroides, tirotropina
VIP: (*vasoactive intestinal peptide*) Péptido intestinal vasoactivo

Hormonas hipofisiarias y sus factores de retención hipotalámicos

Las hormonas hipofisiarias se pueden clasificar en tres grupos diferentes en función de sus características estructurales (tabla 42-2):

- Las hormonas derivadas de POMC incluyen *corticotropina* (ACTH) y α-MSH. Éstas se derivan del POMC mediante proteólisis (véanse capítulos 20 y 46).
- La familia somatotrópica de hormonas incluye *GH* y *PRL*. En los humanos, la familia somatotrópica también incluye el lactógeno placentario.

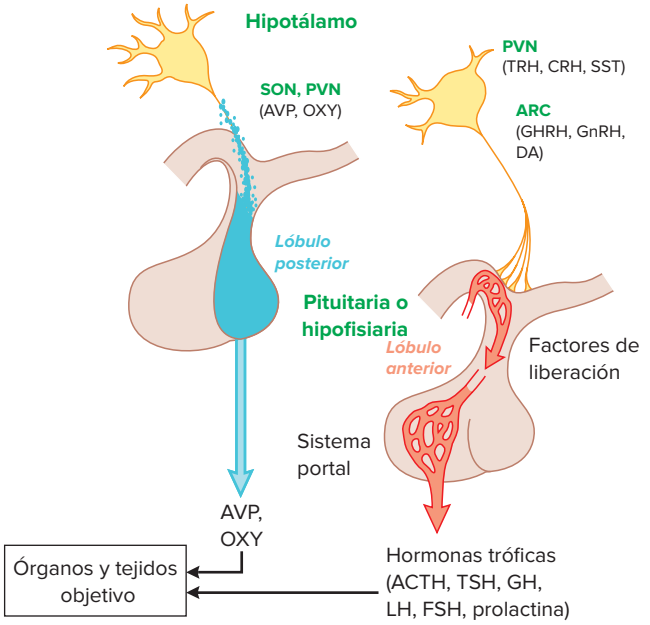


Figura 42-1 ***Organización de la glándula hipofisiaria anterior y posterior.*** Las neuronas hipotalámicas en los núcleos supraóptico (SON) y paraventricular (PVN) sintetizan arginina vasopresina (AVP) u oxitocina (OXY). La mayoría de sus axones se proyectan directamente a la hipófisis posterior (neurohipófisis), de la cual AVP y OXY se secretan en la circulación sistémica para regular sus órganos blanco. Las neuronas que regulan el clúster del lóbulo anterior (adenohipófisis) en el hipotálamo mediobasal, incluidos los núcleos PVH y el núcleo arqueado (ARC) secretan hormonas liberadoras del hipotálamo, que llegan a la adenohipófisis a través del sistema portal hipotalámicoadenohipofisiario y estimulan poblaciones distintas de células hipofisiarias. Éstas células, a su vez, secretan las hormonas tróficas (señales), que regulan los órganos endocrinos y otros tejidos. ARC: núcleo arqueado; AVP: arginina vasopresina; OXY: oxitocina; PVN: núcleos paraventriculares; SON: núcleos supraópticos; vea la lista de abreviaturas para otras abreviaturas.

- Las hormonas glucoproteicas *TSH* (también llamada tirotropina), *LH* (también llamada luteinizante o lutropina) y *FSH* (también llamada folículo estimulante o folitropina). En humanos, la familia de hormonas glucoproteicas también incluye hCG.

La síntesis y la liberación de las *hormonas hipofisiarias* están reguladas por el CNS. Su secreción está regulada positivamente por un grupo de péptidos conocidos como *hormonas liberadoras del hipotálamo* (véase figura 42-1).

TABLA 42-1 Hormonas que integran el eje hipotalámico-hipofisiario-endocrino

HORMONA HIPOTALÁMICA	EFECTO EN LA HORMONA TRÓFICA HIPOFISIARIA (SEÑAL)	HORMONA(S) OBJETIVO
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento	↑↑ Hormona del crecimiento	IGF-1
Somatostatina	↓ Hormona del crecimiento ↓ Hormona estimulante de la tiroides	
Dopamina	↓ Prolactina	–
Hormona liberadora de corticotropina	↑ Corticotropina	Cortisol
Hormona liberadora de tirotropina	↑ Hormona estimulante de la tiroides ↑ Prolactina	Hormona tiroidea
Hormona liberadora de gonadotropina	↑ Hormona foliculoestimulante ↑ Hormona luteinizante	Estrógeno (f) Progesterona/estrógeno (f) Testosterona (m)

f: mujer; m: hombre; ↑: aumento de la producción; ↓: disminución de la producción.

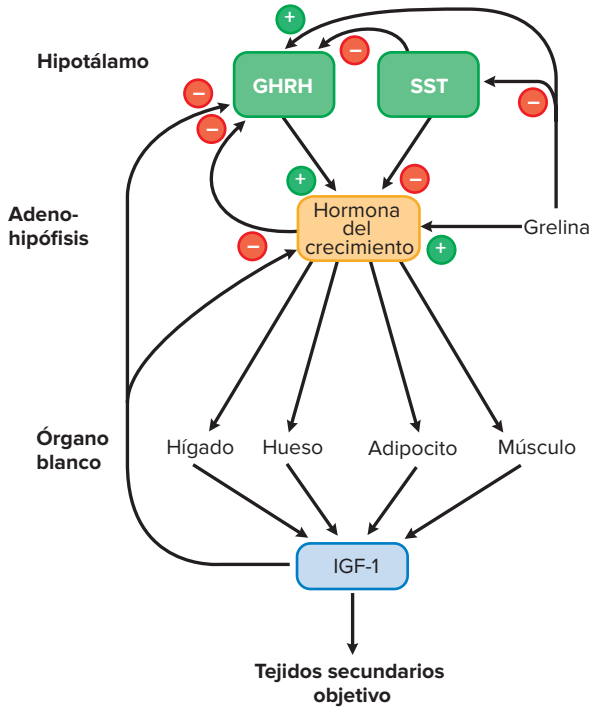


Figura 42-2 *Secreción y acciones de la hormona del crecimiento.* Dos factores hipotalámicos, GHRH y SST, estimulan o inhiben la liberación de GH de la hipófisis, respectivamente. El IGF-1, un producto de la acción de la GH en los tejidos periféricos causa la inhibición de la retroalimentación negativa de la liberación de GH al actuar en el hipotálamo y la hipófisis. Las acciones de GH pueden ser directas o indirectas (mediadas por IGF-1). Véase el texto para la discusión de los otros agentes que modulan la secreción de GH y de los efectos del IGF-1 producido localmente. Inhibición: —; estimulación: +.

Las hormonas liberadoras hipotalámicas incluyen *CRH, GHRH, GnRH* y *TRH*. La somatostatina (SST) es otro péptido hipotalámico que produce regulación negativa de la secreción de la GH y TSH hipofisarias. La dopamina es un neurotransmisor que inhibe la secreción de PRL en las células lactotrofas.

La *hipófisis posterior,* también conocida como neurohipófisis, contiene las terminales axónicas que se originan de diferentes poblaciones de neuronas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo que sintetizan *arginina vasopresina* u *oxitocina* (figura 42-2). La arginina vasopresina desempeña una función importante en la homeostasis del agua (véase capítulo 25); la oxitocina desempeña funciones importantes en el trabajo de parto, en el parto y en la secreción de leche, como se revisa en las siguientes secciones.

Hormona del crecimiento y prolactina

La hormona del crecimiento y la PRL son miembros estructuralmente relacionados de la familia de las hormonas somatotrópicas, comparten muchas características biológicas. Las somatotrofas, las lactotrofas y las células hipofisiarias que producen/secretan GH y PRL, respectivamente, son reguladas por una retroalimentación negativa. En el caso de la prolactina, las proyecciones dopaminérgicas provenientes del área ventral tegmental son las que ejercen una regulación negativa a través de los receptores D2. La GH y la PRL actúan a través de receptores membranales que pertenecen a la familia de los receptores de citocinas; modulan la función de la célula a través de vías dopaminérgicas (véase capítulo 3).

Estructuras de GH y PRL

La tabla 42-2 presenta algunas características de la familia somatotrofinas. La GH es secretada por adenohipófisis como una mezcla heterogénea de péptidos; la forma principal es una sola cadena polipeptídica de 22 kDa que tiene dos enlaces disulfuro y no está glucosilada. El corte y empalme (*splicing*) alternativo producen una forma más pequeña (~20 kDa) con la misma bioactividad que compone el 5-10% de la GH circulante. La GH humana recombinante consiste en su totalidad en la forma de 22 kDa, que proporciona una forma de detectar el abuso de GH. En la circulación, una proteína de 55 kDa, que se deriva del dominio extracelular del receptor de GHRH proteólisis, se une aproximadamente al 45% de las formas de 22 kDa y al 25% de las de 20 kDa. Una segunda proteína no relacionada con el GHR también se une aproximadamente al 5-10% de GH circulante con menor afinidad. La GH unida se aclara más lentamente y tiene una $t_{1/2}$ biológica aproximadamente 10 veces mayor que la GH libre, lo que sugiere que la hormona unida puede proporcionar un reservorio de GH que amortigüe las fluctuaciones agudas en los niveles de GH asociados con su secreción pulsátil.

La PRL humana se sintetiza mediante lactotropas; una porción de la hormona secretada está glucosilada en un único residuo de Asn. En la circulación, se producen formas multiméricas de PRL, al igual que los productos de degradación de 16 y 18 kDa. Al igual que con GH, no se conoce el significado biológico de estas formas poliméricas y degradadas.

El lactógeno placentario humano, estructuralmente similar a GH y PRL, ocurre en mujeres embarazadas, con niveles máximos cerca del término. El lactógeno placentario humano altera el metabolismo de la madre para favorecer la nutrición fetal (principalmente glucosa sanguínea elevada, secundaria a la sensibilidad reducida a la insulina materna).

Regulación de la secreción

Secreción de GH

La secreción diaria de GH varía a lo largo de la vida. La secreción de GH es alta en los niños, los picos durante la pubertad, y luego disminuye de una manera relacionada con la edad en la edad adulta. La GH se secreta

TABLA 42-2 Propiedades de las hormonas proteicas de la adenohipófisis y la placenta humana

CLASE hormonal	MASA MOLECULAR (DALTONES)	CADENAS PÉPTIDAS	RESIDUOS DE AMINOÁCIDOS	Comentarios
Hormonas derivadas de la POMC[a]				
Corticotropina	4 500	1	39	Estos péptidos se derivan por procesamiento proteolítico del precursor común, POMC.
Hormona estimulante de melanocitos-α	1 650		13	
Familia somatotrópica de hormonas				
Hormona del crecimiento	22 000	1	191	Los receptores para estas hormonas pertenecen a la superfamilia de citocinas.
Prolactina	23 000		199	
Lactógeno placentario	22 125		190	
Hormonas glucoproteicas				
Hormona luteinizante	29 400	2	β-121	Estas son glucoproteínas heterodiméricas con una subunidad α común de 92 aminoácidos y subunidades β únicas que determinan la especificidad biológica y $t_{1/2}$.
Hormona estimuladora folicular	32 600		β-111	
Gonadotropina coriónica humana	38 600		β-145	
Hormona estimulante de la tiroides	28 000		β-118	

[a] Consulte capítulo 46 para obtener más información sobre los péptidos derivados de POMC, incluidos ACTH y α-MSH.

en pulsos discretos pero irregulares. La amplitud de los pulsos de secreción es mayor por la noche. La GHRH y la grelina estimulan la secreción de GH y están sujetas a la inhibición por retroalimentación por parte de la misma GH, SST y IGF-1 (figura 42-2).

Hormona liberadora de la hormona del crecimiento. GHRH, un péptido con 44 aminoácidos producido por las neuronas hipotalámicas estimula la secreción de GH (véase figura 42-2) uniéndose a un GPCR específico en adenohipófisis. El receptor de GHRH estimulado se acopla a G_s para elevar los niveles intracelulares de AMPc y Ca^{2+}, estimulando así la síntesis y secreción de GH. Las mutaciones con pérdida de función del receptor de GHRH causan enanismo en humanos.

Grelina. La grelina, un péptido de 28 aminoácidos estimula la secreción de GH a través de acciones en un GPCR llamado receptor de secretagogos de GH. La grelina se sintetiza predominantemente en las células endocrinas del fondo del estómago, pero también se produce a niveles más bajos en otros sitios, como la hipófisis y el hipotálamo. Se cree que la grelina hipotalámica es un estímulo para la liberación de GH a través de acciones sobre la hipófisis y las neuronas hipotalámicas que secretan GHRH.

Tanto el ayuno como la hipoglucemia aumentan los niveles circulantes de grelina derivados del estómago, y esto, a su vez, estimula el apetito y aumenta la ingesta de alimentos, aparentemente por acciones centrales en NPY y neuronas peptídicas relacionadas con el hipotálamo. El papel de la grelina derivada del estómago en la secreción de GH no está claro porque los estudios clínicos que intentan correlacionar los niveles circulantes de grelina con la secreción de GH han producido resultados contradictorios (Nass *et al.*, 2011).

Otros estímulos. Varios neurotransmisores, medicamentos, metabolitos y otros estímulos modulan la liberación de GHRH o SST y por tanto afectan la secreción de GH. Los agonistas de los receptores dopaminérgicos, serotonérgicos y adrenérgicos estimulan la liberación de GH, al igual que la hipoglucemia, el ejercicio, el estrés, la excitación emocional y la ingestión de comidas ricas en proteínas. Por el contrario, los agonistas del receptor beta adrenérgico, los ácidos grasos libres, la glucosa, el IGF-1 y la GH en sí inhiben la liberación. Muchos de los factores fisiológicos que influyen en la secreción de PRL también afectan la secreción de GH. Por tanto, el sueño, el estrés, la hipoglucemia, el ejercicio y el estrógeno aumentan la secreción de ambas hormonas.

Control de retroalimentación de la secreción de GH. La hormona del crecimiento y su efector periférico principal, IGF-1, actúan en circuitos de retroalimentación negativa para suprimir la secreción de GH (figura 42-2).

Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1). El efecto negativo del IGF-1 es predominantemente a través de efectos directos sobre la adenohipófisis, pero también en el hipotálamo a través de la estimulación de la secreción de SST. La acción de retroalimentación negativa de GH está mediada en parte por SST, sintetizada en neuronas más ampliamente distribuidas (Ergun-Longmire y Wajnrajch, 2013).

Después de su síntesis y liberación, IGF-1 interactúa con los receptores en la superficie celular que regulan sus actividades biológicas. El receptor tipo 1 de IGF está estrechamente relacionado con el receptor de insulina y consiste en un heterotetrámero con actividad de tirosina cinasa intrínseca. Este receptor está presente en prácticamente todos los tejidos y se une a IGF-1 y al factor de crecimiento relacionado, IGF-2, con alta afinidad; la insulina también puede activar el receptor tipo 1 de IGF, pero con una afinidad de aproximadamente dos órdenes de magnitud menor que la de los IGF. La vía de transducción de señal para el receptor de insulina se describe en detalle en el capítulo 47.

Somatostatina. La *somatostatina* se sintetiza como un precursor de 92 aminoácidos y se procesa por proteólisis para generar dos péptidos: SST-28 y SST-14 (figura 42-3). La SST ejerce sus efectos uniéndose y activando una familia de cinco GPCR relacionados que señalizan a través de G_i para inhibir la formación de AMPc y para activar los canales de K^+ y las fosfotirosinas.

Hay cinco subtipos SSTR. $SSTR_{1-4}$ une las dos formas de SST con aproximadamente la misma afinidad; $SSTR_5$ tiene una afinidad de 10 a 15 veces mayor para SST-28. $SSTR_2$ y $SSTR_5$ son los más importantes para la regulación de la secreción de GH, y estudios recientes sugirieron que estos dos SSTR forman heterodímeros funcionales con un comportamiento distintivo de señalización (Grant *et al.*, 2008). La SST ejerce efectos directos sobre la hipófisis y los efectos indirectos mediados a través de las neuronas GHRH en el núcleo arqueado.

Secreción de PRL

La prolactina es la única entre las hormonas de la adenohipófisis en que la regulación hipotalámica de su secreción es predominantemente inhibidora. El principal regulador de la secreción de PRL es la dopamina, que interactúa con el receptor D_2, un GPCR en las lactotropas, para inhibir la

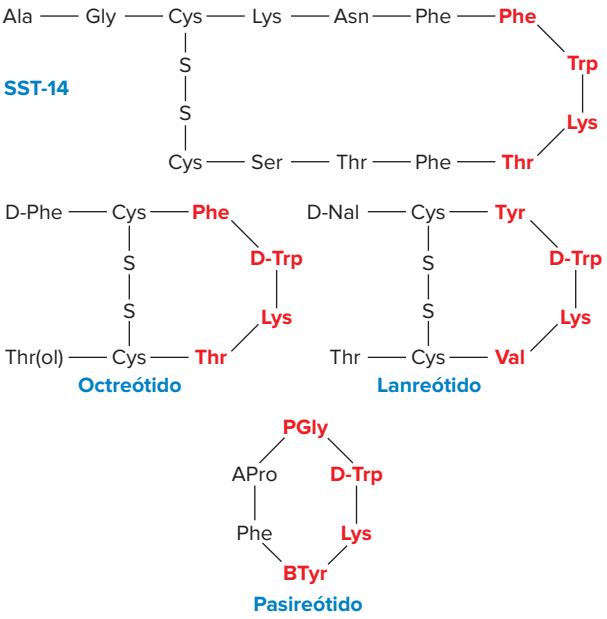


Figura 42-3 ***Estructuras de SST_{1-4} y análogos sintéticos seleccionados.*** Los residuos que desempeñan papeles clave en la unión a los receptores de SST se muestran en rojo. Octreótido, lanreótido y pasireótido son análogos sintéticos clínicamente disponibles de SST. APro: [(2-aminoetilo) aminocarboxilo oxi] -L-prolina; D-Nal: 3-(2-naftil)-D-alanilo; PGly: fenilglicina; BTyr: benciltirosina.

secreción de PRL (figura 42-4). La TRH y la VIP hipotalámica tienen propiedades de liberación de PRL, pero su significado fisiológico es incierto. La PRL actúa predominantemente en mujeres, tanto durante el embarazo como en el periodo posparto, en mujeres que amamantan. Durante el embarazo, el nivel de PRL en suero materno comienza a aumentar a las ocho semanas de gestación, alcanza un máximo de 150-250 ng/mL a término y luego disminuye a niveles previos al embarazo a menos que la madre amamante al bebé. La succión o la manipulación de los senos en las madres que amamantan transmiten señales de la mama al hipotálamo a través de la médula espinal y la mitad del fascículo anterior, causando la elevación de los niveles circulantes de PRL. Los niveles de PRL pueden aumentar 10 veces dentro de los 30 min de estimulación. Esta respuesta es distinta de la disminución de la leche, que está mediada por la liberación de oxitocina en la neurohipófisis. La respuesta de la lactancia se vuelve menos pronunciada después de varios meses de amamantamiento, y las concentraciones de PRL finalmente disminuyen a los niveles previos al embarazo. La PRL también se sintetiza por las células deciduales al principio del embarazo (lo que explica los altos niveles de PRL en el líquido amniótico durante el primer trimestre del embarazo humano).

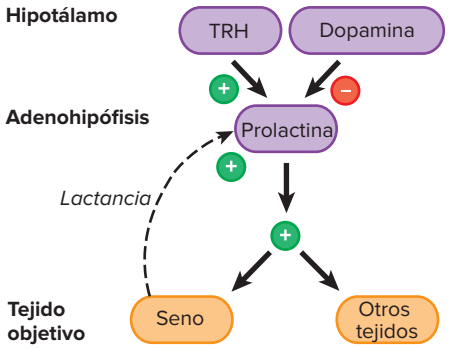


Figura 42-4 ***Secreción y acciones de prolactina.*** La PRL es la única hormona de la adenohipófisis para la cual no se ha identificado un factor de liberación estimulante único. La TRH y el VIP, sin embargo, pueden estimular la liberación de PRL; La DA lo inhibe. La lactancia induce la secreción de PRL, y la PRL no sólo afecta la lactancia y las funciones reproductivas, sino que también tiene efectos en muchos otros tejidos. La PRL no está bajo control de retroalimentación por las hormonas periféricas.

Bases moleculares y celulares de acción de GH y PRL

Todos los efectos de GH y PRL resultan de sus interacciones con receptores membranales específicos en los tejidos objetivo (figura 42-5). Los receptores para GH y PRL pertenecen a la superfamilia de receptores de citocinas y comparten similitud estructural con los receptores de leptina, eritropoyetina, factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y varias interleucinas. Estos receptores contienen un dominio de unión a la hormona extracelular, una sola región que abarca la membrana y un dominio intracelular que media la transducción de la señal.

La activación del receptor de la hormona del crecimiento da como resultado la unión de una sola GH a dos monómeros receptores para formar un complejo ternario GH- [GHR] 2 (iniciado por interacción de alta afinidad de GH con un monómero del dímero GHR [mediado por sitio 1 de GH], seguido de una segunda interacción de GH de baja afinidad con el otro GHR [mediado por el sitio 2 de GH]). Estas interacciones inducen un cambio conformacional que activa las vías de señalización moduladas por JAK2. El dímero de GHR ocupado por ligando carece de actividad inherente de tirosina cinasa, pero proporciona sitios de acoplamiento para dos moléculas de JAK2, una tirosina cinasa citoplásmica de la familia de la cinasa de cJun. La yuxtaposición de las moléculas de JAK2 conduce a *trans*fosforilación y la autoactivación de JAK2, con la consiguiente fosforilación de tirosina de sitios de acoplamiento en los segmentos citoplasmáticos de la GHR y de proteínas citoplasmáticas que regulan las diferentes vías de señalización. (figura 42-5; Chia, 2014). Éstos incluyen proteínas STAT, SHC (una proteína adaptadora que regula la vía de señalización Ras/MAPK) e IRS-1 e IRS-2 (proteínas que activan la vía PI3K). Un objetivo crítico de STAT5 es el gen que codifica IGF-1, un mediador de muchos de los efectos de la GH (figura 42-2). El control preciso de la acción de GH también involucra eventos de regulación por retroalimentación que posteriormente desactivan la señal de GH. Como parte de su acción, GH induce la expresión de la familia del supresor de la señalización de citocinas (SOC, *suppressor of cytokine signaling*) y un grupo de proteínas que pertenecen a tirosina fosfatasas (incluyendo SHP2) que, por diferentes mecanismos, interrumpen la comunicación del receptor activado de la GH con JAK2 (Flores-Morales *et al*., 2006).

El *pegvisomant* es un análogo de GH con sustituciones de aminoácidos que interrumpen la interacción en el sitio 2; el pegvisomant se une al receptor y causa su internalización, pero no puede desencadenar el cambio conformacional que estimula los eventos cadena abajo en la vía de transducción de señal.

Los *efectos de PRL* en las células objetivo también resultan de interacciones con un receptor de la familia de citocinas que está ampliamente distribuido y señales a través de muchas de las mismas vías como el GHR (Bernard *et al*., 2015). El corte y empalme alternativo del gen del receptor PRL en el cromosoma 5 da lugar a formas múltiples del receptor que son idénticas en el dominio extracelular, pero difieren en sus dominios citoplásmicos. Además, las formas solubles que corresponden al dominio extracelular del receptor se encuentran en circulación. A diferencia de la GH humana y el lactógeno placentario, que también se unen al receptor de PRL y por tanto son lactogénicos, la PRL se une específicamente al receptor de PRL y no tiene actividad somatotrópica (similar a GH).

Efectos fisiológicos de GH y PRL

El efecto fisiológico más sorprendente de GH es la estimulación del crecimiento longitudinal de los huesos. La GH también aumenta la densidad mineral ósea después de que las epífisis se hayan cerrado. La GH también aumenta la masa muscular, aumenta la tasa de filtración glomerular y estimula la diferenciación de preadipocitos en adipocitos. La GH tiene potentes acciones antiinsulina tanto en el hígado como en los tejidos periféricos (p. ej., adipocitos y músculos) que disminuyen la utilización de glucosa y aumentan la lipólisis, pero la mayoría de sus efectos anabólicos y promotores del crecimiento están mediados indirectamente por la inducción de IGF-1. El IGF-1 interactúa con los receptores en la superficie celular que regulan sus actividades biológicas. La circulación de IGF-1 está asociada a una familia de proteínas de unión (IGFBP) que sirven como proteínas de transporte y también pueden mediar en ciertos aspectos de la señalización de IGF-1. La mayoría de IGF-1 en circulación se une a IGFBP-3 y a otra proteína llamada subunidad ácido-lábil.

El papel esencial del IGF-1 en el crecimiento se evidencia por pacientes con mutaciones con pérdida de función en ambos alelos del gen IGF1, cuyo retraso en el crecimiento intrauterino y posnatal extremo no responde a la GH, pero responde al IGF-1 humano recombinante, y por la asociación de mutaciones en el receptor de IGF-1 con retraso del crecimiento intrauterino (Walenkamp y Wit, 2008).

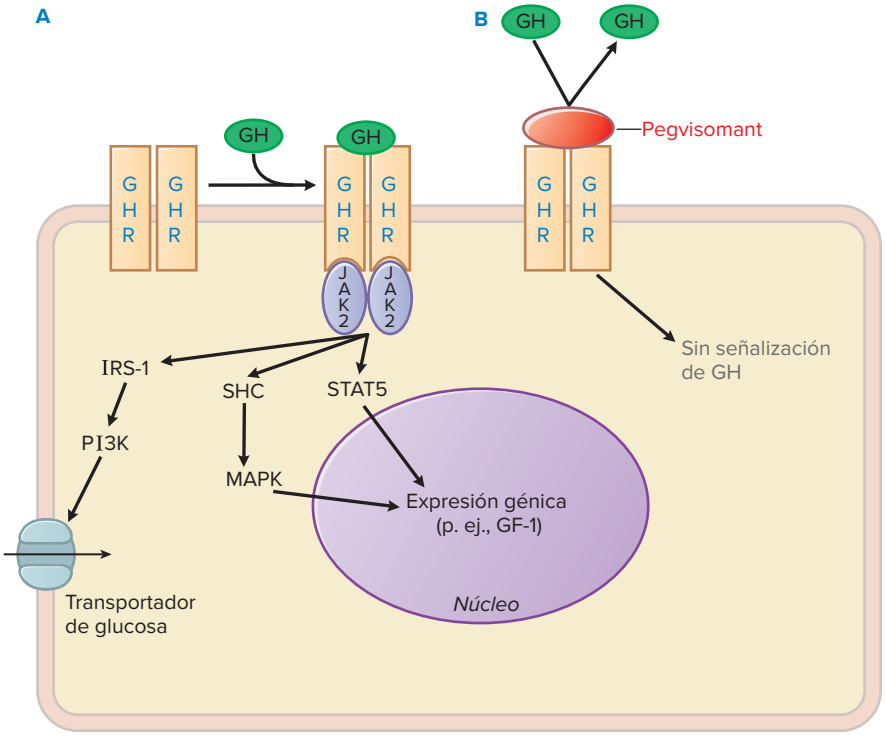


Figura 42-5 *Mecanismos de acción de GH y PRL y del antagonismo de GHR.* **A.** GH y dos GHR forman un complejo ternario que induce la asociación y la autofosforilación de Tyr de JAK2 y de los sitios de acoplamiento en la cola citoplásmica de los GHR. JAK2 fosforila las proteínas citoplásmicas que activan las vías de señalización, incluyendo STAT5 y mediadores de MAPK, que en última instancia modulan la expresión génica. El receptor de PRL relacionado estructuralmente también es un homodímero activado por ligando que recluta la ruta de señalización JAK-STAT. GHR también activa IRS-1, que puede mediar la expresión aumentada de transportadores de glucosa en la membrana plasmática. **B.** El pegvisomant, una variante pegilada recombinante de GH humana, es un antagonista de GH de alta afinidad que interfiere con la unión a GH.

Los efectos de la PRL están limitados principalmente a la glándula mamaria, donde desempeña una función importante en la inducción de crecimiento y la diferenciación del epitelio ductal y lobuloalveolar y es esencial para la lactancia. Los genes objetivo, mediante los cuales la PRL induce el desarrollo mamario, incluyen aquellos que codifican proteínas de leche (p. ej., caseínas y proteína ácida de suero), genes importantes para la estructura intracelular (p. ej., queratinas) y genes importantes para la comunicación célula-célula (p. ej., anfiregulina). Los receptores de PRL están presentes en muchos otros sitios, incluidos el hipotálamo, el hígado, las glándulas suprarrenales, los testículos, los ovarios, la próstata y el sistema inmunitario, lo que sugiere que la PRL puede desempeñar múltiples funciones fuera del seno. Los efectos fisiológicos de la PRL en estos sitios siguen estando mal caracterizados.

Fisiopatología de GH y PRL

Distintos trastornos endocrinos resultan de una producción de GH excesiva o deficiente. Por el contrario, la PRL afecta predominantemente la función endocrina cuando se produce en exceso.

Exceso de producción

Los síndromes por la hipersecreción de GH y PRL generalmente son causados por somatotropas o adenomas lactotrofos que secretan las hormonas respectivas. Estos adenomas a menudo conservan algunas de las características de la regulación normal descrita anteriormente, lo que permite la modulación farmacológica de la secreción, una modalidad importante en la terapia.

Manifestaciones clínicas del exceso de GH. El exceso de GH causa distintos síndromes clínicos según la edad del paciente. Si las epífisis no se usan, el exceso de GH causa un crecimiento longitudinal aumentado, lo que resulta en *gigantismo*. En adultos, el exceso de GH causa acromegalia. Los síntomas y signos de *acromegalia* (p. ej., artropatía, síndrome del túnel carpiano, visceromegalia generalizada, macroglosia, hipertensión, intolerancia a la glucosa, cefalea, letargo, diaforesis y apnea del sueño) progresan lentamente y el diagnóstico a menudo se retrasa. La mortalidad aumenta al menos dos veces con respecto a los controles de la misma edad, predominantemente debido al aumento de la muerte por enfermedad cardiovascular. Los tratamientos que normalizan los niveles de GH y IGF-1 revierten este mayor riesgo de mortalidad y mejoran la mayoría de los otros síntomas y signos.

Manifestaciones clínicas de la hipersecreción de prolactina. La *hiperprolactinemia* es una anomalía endocrina relativamente común que puede ser el resultado de enfermedades hipotalámicas o hipofisiarias que interfieren con la modulación dopaminérgica; desde insuficiencia renal, hipotiroidismo primario asociado con niveles de TRH aumentados o desde el tratamiento con antagonistas del receptor DA. Muy a menudo, la hiperprolactinemia es causada por adenomas hipofisiarios secretores de PRL. Las manifestaciones del exceso de PRL en mujeres incluyen galactorrea, amenorrea e infertilidad. En los hombres, la hiperprolactinemia causa pérdida de la libido, disfunción eréctil e infertilidad.

Diagnóstico de la hormona del crecimiento y la hiperprolactinemia. Aunque debe sospecharse acromegalia en los pacientes con los síntomas y signos apropiados, la confirmación diagnóstica requiere la demostración de un aumento de la circulación de GH o IGF-1. La prueba "estándar de oro" de diagnóstico para la acromegalia es la prueba de tolerancia oral a la glucosa. Mientras que los sujetos normales suprimen su nivel de GH a menos de 1 ng/mL en respuesta a una prueba de glucosa oral (el valor absoluto puede variar según la sensibilidad del ensayo), los pacientes con acromegalia no suprimen o muestran un aumento paradójico en el nivel de GH.

En pacientes con hiperprolactinemia, la pregunta principal es si las condiciones distintas de un adenoma productor de PRL son responsables del nivel elevado de PRL. Varios medicamentos que inhiben la señalización de la DA pueden causar elevaciones moderadas de la PRL (p. ej., antipsicóticos, metoclopramida), al igual que el hipotiroidismo primario, las lesiones hipofisiarias en masa que interfieren con el suministro de DA a las lactotrofas y el embarazo. Por tanto, la función tiroidea y las pruebas de embarazo están indicadas, al igual que la MRI para buscar un adenoma hipofisiario u otro defecto que pueda elevar la PRL sérica.

Producción deficiente

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de hormona del crecimiento. Los niños con deficiencia de GH presentan estatura baja, edad ósea retrasada y baja velocidad de crecimiento ajustada por edad. La deficiencia de GH en adultos se asocia con una disminución de la masa muscular y la capacidad de ejercicio, disminución de la densidad ósea, deterioro de la función psicosocial y aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares. El diagnóstico de la deficiencia de GH debe ser atendido en niños con estatura más de 2 a 2.5 desviaciones estándar por debajo de lo normal, edad ósea retrasada, una velocidad de crecimiento disminuida y una altura adulta pronosticada sustancialmente por debajo de la altura media de los padres. En adultos, la deficiencia manifiesta de GH generalmente es consecuencia de lesiones hipofisiarias causadas por un adenoma hipofisiario funcional o no funcional, secundario a un traumatismo, o relacionado con cirugía o radioterapia para una masa hipofisiaria o supraselar (Ergun-Longmire y Wajnrajch, 2013). Casi todos los pacientes con déficits múltiples en otras hormonas hipofisiarias también tienen una secreción deficiente de GH.

Manifestaciones clínicas de la deficiencia de prolactina. La deficiencia de PRL puede ser el resultado de afecciones que dañan la glándula hipofisiaria. En la medida en que la única manifestación clínica de la deficiencia de PRL es la insuficiencia de la lactancia posparto, la PRL no se administra como parte de la terapia de reemplazo endocrino.

Farmacoterapia de los trastornos de GH y PRL

Tratamiento del exceso de la hormona del crecimiento

La modalidad de tratamiento inicial en gigantismo/acromegalia es la eliminación selectiva del adenoma mediante cirugía transesfenoidal. La radiación y los medicamentos que inhiben la secreción o acción de GH se administran si la cirugía no da como resultado la curación (Katznelson *et al.*, 2014). La irradiación hipofisiaria puede estar asociada con complicaciones significativas a largo plazo, incluido el deterioro visual y la disfunción hipofisiaria. Por tanto, se ha prestado mayor atención al manejo farmacológico de la acromegalia.

Análogos de somatostatina

El desarrollo de análogos sintéticos de SST ha revolucionado el tratamiento médico de la acromegalia. El objetivo del tratamiento es disminuir los niveles de GH a menos de 2.5 ng/mL después de una prueba de tolerancia oral a la glucosa y para llevar los niveles de IGF-1 dentro del rango normal para la edad y el sexo. Los dos análogos de SST utilizados ampliamente son *octreótido* y *lanreótido*, derivados sintéticos que tienen vidas medias más largas que SST y se unen preferentemente a los receptores SST_2 y SST_5 (véase figura 42-3).

Octreótido. El octreótido ejerce acciones farmacológicas similares a las de SST. El octreótido (100 μg) administrado por vía subcutánea tres veces al día es 100% bioactivo; los efectos máximos se observan en 30 min, la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 90 min y la duración de la acción es de aproximadamente 12 h. Una forma de liberación lenta igualmente efectiva de acción prolongada, *octreótido LAR*, se administra por vía intramuscular en una dosis de 10, 20 o 30 mg una vez cada 4 semanas. Además de su efecto sobre la secreción de GH, el octreótido puede disminuir el tamaño del tumor, aunque el crecimiento tumoral generalmente se reanuda después de que se detiene el tratamiento con octreótido.

Lanreótido. El lanreótido autogel es un análogo de SST octapéptido de acción prolongada que causa una supresión prolongada de la secreción de GH cuando se administra por inyección subcutánea profunda cada 4 semanas. Su eficacia parece comparable a la de la formulación de octreótido de acción prolongada. Se suministra en jeringas precargadas que contienen 60, 90 o 120 mg.

Pasireótido. El pasireótido es un análogo de ciclohexapéptido SST de acción prolongada que está aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Cushing (producción excesiva de cortisol provocada por aumentos en la liberación de ACTH debido a un adenoma hipofisiario; consulte capítulo 46) en pacientes que no son elegibles para cirugía hipofisiaria o en quienes ha fallado. El pasireótido se une a múltiples receptores SST (1, 2, 3 y 5) pero tiene su mayor afinidad por el receptor SST_5. En un estudio convencional, un mayor porcentaje de sujetos a los que se les administró pasireótido LAR alcanzaron objetivos de tratamiento en comparación con los que recibieron octreótido LAR. El pasireótido LAR también está aprobado para el tratamiento de la acromegalia.

Efectos adversos. Los efectos secundarios gastrointestinales, que incluyen diarrea, náuseas y dolor abdominal, ocurren en hasta 50% de los pacientes que reciben los tres análogos de SST; la incidencia y la gravedad de estos efectos secundarios son similares para los tres análogos. Los síntomas generalmente disminuyen con el tiempo y no requieren el cese de la terapia. Aproximadamente 25% de los pacientes que reciben estos medicamentos desarrolla múltiples cálculos biliares pequeños, presumi-

blemente debido a la disminución de la contracción de la vesícula biliar y la secreción de bilis. La bradicardia y la prolongación del intervalo QT pueden ocurrir en pacientes con enfermedad cardiaca subyacente. Los efectos inhibidores de la secreción de TSH rara vez provocan hipotiroidismo, pero la función tiroidea debe evaluarse periódicamente. El pasireótido suprime la secreción de ACTH en la enfermedad de Cushing y puede conducir a una disminución en la secreción de cortisol y al hipocortisolismo. Todos los análogos de SST disminuyen la secreción de insulina, pero la reducción simultánea en los niveles de GH da como resultado una reducción en la resistencia a la insulina. Para octreótido y lanreótido, la mayoría de los pacientes no experimentará cambios en la tolerancia a la glucosa; sin embargo, dependiendo de los efectos relativos sobre la secreción de insulina frente a la resistencia, algunos pacientes pueden experimentar un empeoramiento y otros una mejora en la tolerancia a la glucosa. El pasireótido, además, disminuye la secreción de péptido 1 similar al glucagón y péptido insulinotrópico de glucosa, dos incretinas que facilitan la secreción de insulina e inhiben la secreción de glucagón. Como resultado, la tolerancia a la glucosa generalmente empeora significativamente y a menudo se necesita una terapia antihiperglucemiante.

Otros usos terapéuticos. La SST bloquea no sólo la secreción de GH sino también la secreción de otras hormonas, factores de crecimiento y citocinas. Por tanto, las formulaciones de liberación lenta de los análogos de SST se han usado para tratar los síntomas asociados con tumores carcinoides metastásicos (p. ej., rubor y diarrea) y adenomas que secretan VIP (p. ej., diarrea acuosa). El octreótido y el lanreótido también se pueden usar para tratar pacientes que han fallado en la cirugía que tienen adenomas tirotropos que secretan TSH. El octreótido se usa para el tratamiento del sangrado agudo y para la profilaxis perioperatoria en cirugía pancreática. Se han usado formas modificadas de octreótido marcadas con indio o tecnecio para el diagnóstico por imágenes de tumores neuroendocrinos, como adenomas hipofisiarios y carcinoides; se han usado formas modificadas marcadas con betaemisores tales como.[90] Y en la destrucción selectiva de tumores positivos para el receptor SST_2.

Antagonistas de la hormona del crecimiento

Pegvisomant. El pegvisomant es un antagonista de GHR aprobado para el tratamiento de la acromegalia. El pegvisomant se une al GHR, pero no activa la señalización de JAK-STAT ni estimula la secreción de IGF-1 (véase figura 42-5).

El medicamento se administra por vía subcutánea como una dosis de carga de 40 mg, seguida de una administración de 10 mg/d. En función de los niveles séricos de IGF-1, la dosis se valora a intervalos de 4 a 6 semanas hasta un máximo de 30 mg/d. El pegvisomant no debe usarse en pacientes con elevación inexplicable de transaminasas hepáticas, y las pruebas de función hepática deben controlarse en todos los pacientes. Además, la lipohipertrofia se ha producido en los sitios de inyección, que a veces requieren el cese de la terapia. Se cree que esto refleja la inhibición de las acciones directas de GH en los adipocitos. Debido a la preocupación de que la pérdida de retroalimentación negativa por GH y IGF-1 puede aumentar el crecimiento de adenomas secretores de GH, se recomienda encarecidamente un seguimiento cuidadoso por parte de la MR hipofisiaria.

El pegvisomant también se puede administrar semanalmente, además de los análogos de SST, cuando los niveles de IGF-1 no están completamente controlados por estos últimos medicamentos (Lim y Fleseriu, 2017). El pegvisomant difiere estructuralmente de la GH nativa e induce la formación de anticuerpos específicos en aproximadamente 15% de los pacientes. Sin embargo, el desarrollo de taquifilaxis debido a estos anticuerpos no ha sido reportado.

Tratamiento del exceso de la prolactina

Las opciones terapéuticas para pacientes con prolactinomas incluyen cirugía transesfenoidal, radiación y tratamiento con agonistas del receptor DA que suprimen la producción de PRL a través de la activación de los receptores D_2. Debido a la muy alta eficacia de los agonistas del receptor DA, generalmente se considera el tratamiento de elección inicial, reservándose la cirugía y la radiación para pacientes que no responden o no toleran los agonistas del receptor DA (Melmed *et al.*, 2011).

Agonistas del receptor de dopamina

La *bromocriptina*, la *cabergolina* y la *quinagolida* reducen eficazmente los niveles de PRL, aliviando así el efecto inhibidor de la hiperprolactinemia sobre la ovulación y permitiendo que la mayoría de las pacientes con prolactinomas queden embarazadas. La quinagolida no debe usarse cuando se pretende embarazarse. Estos fármacos generalmente disminuyen tanto la secreción de PRL como el tamaño del adenoma. Con el tiempo, especialmente con la cabergolina, el prolactinoma puede disminuir de tamaño en la medida en que el fármaco se puede suspender sin recurrencia de la hiperprolactinemia.

Bromocriptina. La bromocriptina es el agonista del receptor DA contra el cual se comparan los fármacos más nuevos. La bromocriptina es un alcaloide semisintético de la ergotamina (véase capítulo 13) que interactúa con los receptores D_2 para inhibir la liberación de PRL; en menor medida, también activa los receptores de dopamina D_1. La dosis oral de bromocriptina se absorbe bien; sin embargo, sólo 7% de la dosis alcanza la circulación sistémica debido al extenso metabolismo de primer paso en el hígado. La bromocriptina tiene una eliminación corta ($t_{1/2}$ entre 2 y 8 h) y, por tanto, generalmente se administra en dosis divididas. Para evitar la necesidad de dosificación frecuente, hay disponible una forma oral de liberación lenta fuera de Estados Unidos. La bromocriptina se puede administrar por vía vaginal (2.5 mg una vez al día), con menos efectos secundarios gastrointestinales.

La bromocriptina normaliza los niveles séricos de PRL en 70-80% y disminuye el tamaño del tumor en más del 50% de los pacientes con prolactinomas. La hiperprolactinemia y el crecimiento tumoral recurren al cesar la terapia en la mayoría de los pacientes. En concentraciones más altas, la bromocriptina se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (véase capítulo 18). El mesilato de bromocriptina (1.6-4.8 mg/d) está aprobado como un complemento de la dieta y el ejercicio para mejorar el control glucémico en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

Efectos adversos. Los efectos secundarios frecuentes incluyen náuseas y vómitos, dolor de cabeza e hipotensión postural, particularmente en el uso inicial. Con menos frecuencia, se observan congestión nasal, vasoespasmo digital y efectos del CNS, como psicosis, alucinaciones, pesadillas o insomnio. Estos efectos adversos pueden disminuirse comenzando con una dosis baja (1.25 mg) administrada a la hora de acostarse con un refrigerio y luego aumentando lentamente la dosis según sea necesario controlando los niveles de PRL. Los pacientes con frecuencia desarrollan tolerancia a los efectos adversos.

Cabergolina. La cabergolina es un derivado de la ergotamina con una $t_{1/2}$ (~65h) más larga, una afinidad más alta y una mayor selectividad para el receptor DA D_2 en comparación con la bromocriptina. La cabergolina experimenta un importante metabolismo de primer paso en el hígado.

La cabergolina es el fármaco preferido para el tratamiento de la hiperprolactinemia debido a una mayor eficacia y menores efectos adversos. La terapia se inicia a una dosis de 0.25 mg dos veces a la semana o 0.5 mg una vez a la semana. La dosis puede aumentarse a 1.5-2 mg dos o tres veces por semana, según lo tolere; la dosis debe aumentarse sólo una vez cada 4 semanas. Las dosis de 2 mg/semana o menos normalizan los niveles de PRL en 80% de los pacientes. La cabergolina induce la remisión en un número significativo de pacientes con prolactinomas. En dosis más altas, la cabergolina se usa en algunos pacientes con acromegalia sola o junto con análogos de SST.

Efectos adversos. En comparación con la bromocriptina, la cabergolina tiene una tendencia mucho menor a inducir náuseas, aunque aún puede causar hipotensión y mareos. La cabergolina se ha relacionado con la enfermedad cardiaca valvular, un efecto propuesto para reflejar la actividad agonista en el receptor de serotonina $5HT_{2B}$; sin embargo, esto se observa principalmente a las altas dosis utilizadas en los pacientes que reciben tratamiento para la enfermedad de Parkinson y no se observa en las dosis usadas convencionalmente (≤2 mg/semana) para los pacientes con prolactinomas.

Quinagolida. La quinagolida es un agonista del receptor D_2 no agonista con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 22 h. La quinagolida se administra una vez al día a dosis de 0.1-0.5 mg/d. No está aprobada para su uso en Estados Unidos, pero se ha utilizado en Estados Unidos y Canadá.

Tratamiento de la deficiencia de la hormona del crecimiento

Somatropina

La terapia de reemplazo está bien establecida en niños con deficiencia de GH (Richmond y Rogol, 2010) y está ganando una mayor aceptación para los adultos con deficiencia de GH (Molitch *et al.*, 2011).

Los humanos no responden a la GH de especies no primates. En el pasado, cuando la GH para uso terapéutico se purificaba a partir de las hipofisiarias de cadáveres humanos, la GH estaba disponible en cantidades limitadas y finalmente se relacionó con la transmisión de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. En la actualidad, la GH humana se produce mediante tecnología de DNA recombinante. La *somatropina* se refiere a las muchas preparaciones de GH cuyas secuencias coinciden con las de la GH nativa.

Farmacocinética. Como hormona peptídica, la GH se administra por vía subcutánea, con una biodisponibilidad del 70%. Aunque la $t_{1/2}$ circulante de GH es sólo de 20 min, su $t_{1/2}$ biológica es considerablemente más larga, y la administración una vez al día es suficiente.

Indicaciones para el tratamiento. La deficiencia de GH en los niños es una causa bien aceptada de baja estatura. Con la llegada de suministros esencialmente ilimitados de GH recombinante, la terapia se ha extendido a niños con otras afecciones asociadas con baja estatura a pesar de la producción adecuada de GH, incluyendo síndrome de Turner, síndrome de Noonan, síndrome de Prader-Willi, insuficiencia renal crónica, niños pequeños para su edad gestacional y niños con talla baja idiopática (es decir, >2.25 desviaciones estándar por debajo de la altura media para la edad y el sexo, pero con índices de laboratorio normales de los niveles de GH). Los adultos con deficiencia de GH gravemente afectados pueden beneficiarse de la terapia de reemplazo de GH. La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, Food and Drug Administration) también ha aprobado la terapia de GH para la emaciación asociada al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS, *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) y la malabsorción asociada con el síndrome del intestino corto (basada en el descubrimiento de que la GH estimula la adaptación de las células epiteliales GI). Los adultos considerados para el tratamiento con GH deben tener etiologías orgánicas para la deficiencia de GH y deben demostrar una baja producción de GH en respuesta a las pruebas de estimulación estandarizadas o tener al menos otras tres deficiencias de hormonas hipofisiarias.

Contraindicaciones. La GH no se debe utilizar en pacientes con enfermedad crítica aguda debido a complicaciones después de una cirugía a corazón abierto o abdominal, traumatismo accidental múltiple o insuficiencia respiratoria aguda. La GH tampoco se debe usar en pacientes que tengan evidencia de malignidad activa. La reposición de GH no causa el rebote de los restos tumorales de la hipófisis cuando se administra a pacientes cuyos tumores han sido resecados. Otras contraindicaciones incluyen la retinopatía proliferativa o la retinopatía diabética no proliferativa intensa. En el tratamiento del síndrome de Prader-Willi, la terapia de GH debe supervisarse cuidadosamente. Se observó muerte súbita cuando se administró GH a niños que eran extremadamente obesos o que tenían una insuficiencia respiratoria grave.

Usos terapéuticos. En niños con deficiencia de GH, la somatropina generalmente se administra en una dosis de 25-50 µg/kg/d por vía subcutánea en la noche; se emplean dosis diarias más altas (p. ej., 50-67 µg/kg) para pacientes con síndrome de Noonan o síndrome de Turner, que tienen resistencia parcial a la GH. En los niños con deficiencia manifiesta de GH, la medición de los niveles séricos de IGF-1 a veces se usa para controlar la respuesta inicial y el cumplimiento; la respuesta a largo plazo se controla mediante una evaluación detallada de la altura, a veces junto con mediciones de los niveles séricos de IGF-1. La GH se continúa hasta que las epífisis se fusionan y también se puede extender al periodo de transición desde la infancia hasta la edad adulta. Los niños con deficiencia de GH idiopática en lugar de orgánica necesitan volver a realizar el análisis después que el crecimiento haya cesado antes de continuar el tratamiento con GH como adultos; muchos con este diagnóstico tendrán niveles normales de GH en las pruebas de estimulación como adultos.

Los beneficios del tratamiento con GH en adultos con deficiencia de GH incluyen aumentos en la masa muscular, capacidad de ejercicio, energía, densidad mineral ósea y calidad de vida y una disminución en la masa grasa. Para los adultos, una dosis inicial típica es de 150-300 µg/d (estas dosis pueden variar según la marca del producto), con dosis más altas usadas en pacientes más jóvenes que están en transición de la terapia pediátrica. Un nivel sérico elevado de IGF-1 o efectos secundarios persistentes obligan a una disminución en la dosis; por el contrario, la dosis puede aumentar (típicamente entre 100-200 µg/d) si el IGF-1 sérico no ha alcanzado el rango normal después de 2 meses de terapia con GH. Debido a que el estrógeno inhibe la acción de la GH, las mujeres que toman estrógenos orales, pero no transdérmicos pueden requerir dosis mayores de GH para alcanzar el nivel objetivo de IGF-1.

Efectos adversos. En los niños, la terapia de GH se asocia con muy pocos efectos secundarios. En raras ocasiones, los pacientes desarrollan hipertensión intracraneal, con papiledema, cambios visuales, dolor de cabeza, náuseas o vómitos. Debido a esto, se recomienda el examen de fondo de ojo al inicio de la terapia y a intervalos periódicos a partir de entonces. El consenso es que la GH no se debe administrar durante el primer año después del tratamiento de tumores pediátricos, incluida la leucemia, o durante los primeros 2 años después del tratamiento para meduloblastomas o ependimomas. Debido a que se ha informado una mayor incidencia de diabetes mellitus tipo 2, los niveles de glucosa en ayunas deben seguirse periódicamente durante la terapia. Finalmente, un crecimiento demasiado rápido puede estar asociado con epífisis deslizantes o escoliosis.

Los efectos secundarios asociados con el inicio del tratamiento con GH en adultos (edema periférico, síndrome del túnel carpiano, artralgias y mialgias) ocurren con mayor frecuencia en pacientes mayores u obesos y generalmente responden a una disminución en la dosis. Los estrógenos (p. ej., medicamentos anticonceptivos y suplementos de estrógeno) inhiben la acción de la GH de modo que se necesita una dosis mayor para mantener el mismo nivel de IGF-1. La terapia de GH puede aumentar la inactivación metabólica del cortisol en el hígado.

Interacciones con otros medicamentos. Los efectos del estrógeno en la terapia de GH ya fueron mencionados. Este efecto es mucho menos marcado con las preparaciones de estrógenos transdérmicos. Estudios recientes sugieren que la terapia de GH puede aumentar la inactivación metabólica de los glucocorticoides en el hígado. Por tanto, la GH puede precipitar la insuficiencia suprarrenal en pacientes con insuficiencia suprarrenal secundaria oculta o en pacientes que reciben dosis de reemplazo de glucocorticoides. Esto se ha atribuido a la inhibición de la isoenzima tipo 1 de la 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que normalmente convierte la cortisona inactiva en un derivado de 11-hidroxi del cortisol, que tiene actividad (véase capítulo 46).

Factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1)

Basado en la hipótesis de que la GH predominantemente actúa a través de aumentos de IGF-1 (véase figura 42-2), el IGF-1 ha sido desarrollado para uso terapéutico (Cohen *et al*., 2014). El IGF-1 humano recombinante (mecasermina) y una combinación de IGF-1 humano recombinante con su proteína de unión, IGFBP-3 (rinfabonato de mecasermina), están aprobados por la FDA. Esta última formulación se suspendió posteriormente para su uso en baja estatura debido a problemas de patentes, aunque sigue estando disponible para otras afecciones, como la resistencia grave a la insulina, la distrofia muscular y el síndrome de redistribución adiposa relacionada con el virus de inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). La mecasermina se administra por inyección subcutánea, y la absorción es prácticamente completa. IGF-1 en circulación está unido por seis proteínas; un complejo ternario que incluye IGFBP-3 y la subunidad ácido-lábil representa más del 80% del IGF-1 circulante. Esta unión de proteínas prolonga la $t_{1/2}$ de IGF-1 a aproximadamente 6 h. Se ha demostrado que tanto el hígado como el riñón metabolizan IGF-1.

Usos terapéuticos. La mecasermina está aprobada por la FDA para pacientes con deterioro del crecimiento secundario a mutaciones en la vía de señalización GHR o posreceptor, pacientes que desarrollan anticuerpos contra la GH que interfieren con su acción y pacientes con defectos del gen IGF-1 que conducen a la deficiencia primaria de IGF-1. Típicamente, la dosis inicial es 40-80 µg/kg dos veces al día mediante inyección subcutánea, con un máximo de 120 µg/kg por dosis dos veces al día. En pacientes con un crecimiento alterado secundario a deficiencia de GH o con baja estatura idiopática, la mecasermina estimula el crecimiento lineal, pero es menos efectiva que la terapia convencional con GH recombinante.

Efectos adversos. Los efectos secundarios de la mecasermina incluyen hipoglucemia y lipohipertrofia. Para disminuir la frecuencia de la hipoglucemia, la mecasermina debe administrarse poco antes o después de una comida o refrigerio. La hipertrofia del tejido linfoide, incluidas las amigdalitis, también se ve y puede requerir de intervención quirúrgica. Otros efectos adversos son similares a los asociados con la terapia de GH.

Contraindicaciones. La mecasermina no debe utilizarse para la promoción del crecimiento en pacientes con epífisis cerradas. No debe administrarse a pacientes con neoplasia activa o sospechada y debe suspenderse si se desarrolla evidencia de neoplasia.

Hormona liberadora de la hormona del crecimiento

Tesamorelina. La tesamorelina es una forma sintética modificada N-terminal de GHRH humana que es resistente a la degradación por dipeptidil peptidasa 4 y por tanto tiene una duración de acción prolongada. La tesamorelina es capaz de aumentar los niveles de GH y IGF-1, pero sus efectos clínicos son principalmente para reducir la acumulación de grasa visceral, con efectos mínimos sobre la resistencia a la insulina. La tesamorelina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la lipodistrofia asociada al HIV, pero no para la deficiencia de GH (Spooner y Olin, 2012).

Las hormonas glucoproteicas: TSH y las gonadotropinas

Las gonadotropinas incluyen *LH*, *FSH* y *CG*. Se les conoce como las gonadotropinas debido a sus acciones en las gónadas. Junto con la TSH, constituyen la familia de glucoproteínas de las hormonas hipofisiarias (véase tabla 42-2). LH y FSH se nombraron inicialmente en función de sus acciones en el ovario; la apreciación de sus roles en la función reproductiva masculina llegó más tarde. La LH y la FSH son sintetizadas y secretadas por los gonadotropos, que constituyen aproximadamente 10% de las células secretoras de hormonas en la adenohipofisiaria. La CG es producida por la placenta sólo en primates y caballos. La GnRH estimula la producción de gonadotropina hipofisiaria, que además está regulada por los efectos de retroalimentación de las hormonas gonadales (figura 42-6; véase figura 44-2 y capítulos 44 y 45). La TSH se mide en el diagnóstico de trastornos tiroideos y la TSH recombinante (tirotropina alfa) se usa en la evaluación y el tratamiento del cáncer de tiroides bien diferenciado (véase capítulo 43).

Aspectos de función y estructura de las gonadotropinas

Cada hormona gonadotrópica es un heterodímero glucosilado que contiene una subunidad α común y una subunidad β distinta que confiere especificidad de acción (véase tabla 42-2). La heterogeneidad de la glucosilación en las subunidades produce distintas isoformas de estas hormonas y puede afectar la unión al receptor y la transducción de señales; los residuos terminales de sialato parecen aumentar la vida media plasmática de estas gonadotropinas (Mullen *et al.*, 2013). Entre las subunidades β de gonadotropina, la de CG es muy divergente porque contiene una extensión carboxi-terminal de 30 aminoácidos y residuos extra de hidratos de carbono que prolongan su $t_{1/2}$. La $t_{1/2}$ más larga de hCG tiene cierta relevancia clínica para su uso en tecnologías de reproducción asistida.

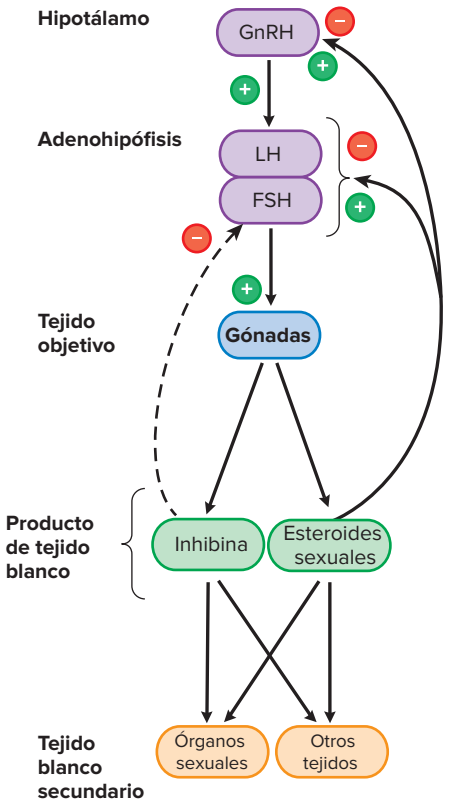


Figura 42-6 ***El eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal.*** Un solo factor liberador de hipotálamo, GnRH, controla la síntesis y liberación de ambas gonadotropinas (LH y FSH) en hombres y mujeres. Las hormonas gonadales (andrógenos, estrógenos y progesterona) ejercen una inhibición de retroalimentación a nivel de la hipófisis y el hipotálamo. Sin embargo, estos efectos de retroalimentación dependen del sexo, la concentración y el tiempo; la oleada preovulatoria de estrógeno también puede ejercer un efecto estimulante a nivel de la hipófisis y el hipotálamo. Las inhibinas, una familia de hormonas polipeptídicas producidas por las gónadas, inhiben específicamente la secreción de FSH por la hipófisis.

Fisiología de las gonadotropinas

En los hombres, la LH actúa sobre las células testiculares de Leydig para estimular la síntesis *de novo* de los andrógenos, principalmente la *testosterona*, a partir del colesterol. La FSH actúa sobre las células de Sertoli para estimular la producción de proteínas y nutrientes necesarios para la maduración de los espermatozoides. En las mujeres, las acciones de FSH y LH son más complejas. La FSH estimula el crecimiento del desarrollo de folículos ováricos e induce la expresión de los receptores de LH en las células de la teca y la granulosa. La FSH también regula la expresión de la aromatasa en las células de la granulosa, estimulando así la producción *de estradiol*. La LH actúa sobre las células de la teca para estimular la síntesis *de novo* de la *androstenediona*, el principal precursor de los estrógenos ováricos en mujeres premenopáusicas (véase figura 44-1). También se requiere LH para la ruptura del folículo dominante durante la ovulación y para la síntesis de progesterona por el cuerpo lúteo.

Regulación de la síntesis y secreción de gonadotropina

El regulador predominante de la síntesis y secreción de gonadotropinas es el péptido hipotalámico GnRH, un decapéptido con amino terminal y carboxilo terminal derivados por proteólisis de un péptido precursor con 92 aminoácidos.

La liberación de la hormona liberadora de gonadotropina es pulsátil y está regulada por el hipotálamo (principalmente en el núcleo arqueado) que controla la frecuencia y la amplitud de la liberación de GnRH. Poco antes de la pubertad, la inhibición del CNS disminuye y la amplitud y frecuencia de los pulsos de GnRH aumentan, particularmente durante el sueño. A medida que progresa la pubertad, los pulsos de GnRH aumentan aún más en amplitud y frecuencia hasta que se establece el patrón adulto normal. La liberación intermitente de GnRH es crucial para la síntesis y liberación adecuada de las gonadotropinas; la administración continua de GnRH conduce a la desensibilización y regulación a la baja de los receptores de GnRH hipofisiarios.

Bases moleculares y celulares de la acción de GnRH. Las señales de GnRH a través de un GPCR específico en gonadotropos activa la vía $G_{q/11}$-PLC-IP_3-Ca^{2+} (véase capítulo 3), lo que resulta en una mayor síntesis y secreción de LH y FSH. Aunque AMPc no es el principal mediador de la acción de GnRH, la unión de GnRH a su receptor también aumenta la actividad adenililciclasa. Los receptores de GnRH también están presentes en el ovario, los testículos y otros sitios, donde su significado fisiológico aún no se ha determinado.

Otros reguladores de la producción de gonadotropina. Los esteroides gonadales regulan la producción de gonadotropinas a nivel de la hipófisis y el hipotálamo, pero los efectos sobre el hipotálamo predominan (véase figura 42-6). Los efectos de retroalimentación de los esteroides gonadales dependen del sexo, la concentración y el tiempo. En las mujeres, los niveles bajos de estradiol y progesterona inhiben la producción de gonadotropinas, principalmente a través de la acción de los opiáceos en el generador de impulsos neuronales. Los niveles más altos y más sostenidos de estradiol tienen efectos de retroalimentación positiva que finalmente resultan en el aumento de gonadotropinas que desencadena la ovulación. En los hombres, la testosterona inhibe la producción de gonadotropinas, en parte a través de acciones directas y en parte a través de su conversión por aromatasa en estradiol. La producción de gonadotropina también está regulada por las *inhibinas*, que son miembros de la familia de proteínas morfogenéticas óseas de proteínas de señalización secretadas. Las *inhibinas A* y *B* están formadas por células de la granulosa en el ovario y células de Sertoli en el testículo en respuesta a las gonadotropinas y los factores de crecimiento locales. Actúan directamente en la hipófisis para inhibir la secreción de FSH sin afectar la de la LH. La inhibina A exhibe variación durante el ciclo menstrual, lo que sugiere que actúa como un regulador dinámico de la secreción de FSH.

Bases moleculares y celulares de la acción de la gonadotropina

Las acciones de la LH y la hCG en los tejidos blanco están mediadas por el receptor de LH; los de FSH están mediados por el receptor de FSH. Los receptores de FSH y LH se unen a G_s para activar la ruta adenilato ciclasa/AMPc. A concentraciones de ligando superiores, los receptores de gonadotropina ocupados por el agonista también activan las rutas de señalización de PKC y Ca^{2+} a través de efectos mediados por G_q en PLC_β. La mayoría de las acciones de las gonadotropinas pueden ser imitadas por análogos de AMPc.

Trastornos clínicos del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal

Los trastornos clínicos del eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal se pueden manifestar como alteraciones en los niveles y efectos de los esteroides sexuales (hiper o hipogonadismo) o como una alteración de la reproducción. Esta sección se centra en las afecciones que afectan específicamente a los componentes hipotalámico-hipofisiarios del eje y aquellos para los cuales se usan gonadotropinas de forma diagnóstica o terapéutica.

La producción deficiente de esteroides sexuales como resultado de defectos hipotalámicos o hipofisarios se denomina *hipogonadismo hipogonadotrópico* porque los niveles circulantes de gonadotropinas son bajos o indetectables. El hipogonadismo hipogonadotrópico en algunos pacientes es el resultado de mutaciones del receptor de GnRH; algunas de estas mutaciones dificultan la orientación del receptor de GnRH a la membrana plasmática de gonadotropos, lo que provoca esfuerzos para desarrollar estrategias farmacológicas para corregir el tráfico de receptores y restaurar la función (Conn *et al.*, 2007). Muchos otros trastornos pueden alterar la secreción de gonadotropinas, incluidos los tumores hipofisarios, los trastornos genéticos como el síndrome de Kallman, los procesos infiltrativos como la sarcoidosis y los trastornos funcionales, como la amenorrea inducida por el ejercicio.

En contraste, los trastornos de la reproducción causados por procesos que alteran directamente la función gonadal se denominan *hipergonadotrópicos* porque la producción alterada de los esteroides sexuales conduce a una pérdida de la inhibición de retroalimentación negativa, aumentando así la síntesis y secreción de gonadotropinas.

- **Pubertad precoz.** La pubertad normalmente es un proceso secuencial que requiere varios años durante los cuales las neuronas GnRH escapan a la inhibición del CNS e inician la secreción pulsátil de GnRH. Esto estimula la secreción de gonadotropinas y esteroides gonadales, lo que dirige el desarrollo de características sexuales secundarias apropiadas para el sexo. Normalmente, los signos iniciales de la pubertad (desarrollo de las mamas en las niñas y aumento de los testículos en los niños) no ocurren antes de los 8 años en las niñas o de los 9 años en los niños; el inicio de la maduración sexual antes de este tiempo se denomina "precoz". La secreción excesiva de gonadotropinas dependiente de GnRH es rara y causa pubertad precoz en los niños. Esta condición puede deberse a sobreproducción de GnRH u otras anormalidades del SNC, pero a menudo no se encuentra ninguna anormalidad específica. Esta pubertad precoz central debe diferenciarse de la debida a los tumores productores de hormonas de las gónadas, en cuyo caso los niveles de gonadotropinas serán bajos. La pubertad precoz independiente de la GnRH es el resultado de la producción periférica de esteroides sexuales de una manera no dirigida por las gonadotropinas hipofisiarias. Las etiologías incluyen tumores suprarrenales o gonadales, mutaciones activadoras del receptor de LH en niños e hiperplasia suprarrenal congénita. Los análogos sintéticos de GnRH juegan un papel importante en el diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz dependiente de GnRH (véase discusión adicional). Por el contrario, los fármacos que interfieren con la producción de esteroides sexuales, incluidos el ketoconazol y los inhibidores de la aromatasa, se usan en pacientes con pubertad precoz independiente de GnRH (Shulman *et al.*, 2008), con éxito variable.
- **Infantilismo sexual.** Lo opuesto a la pubertad precoz es la incapacidad de iniciar los procesos de desarrollo puberal en el momento normal. Esto puede reflejar defectos en las neuronas GnRH o gonadotropos (hipogonadismo secundario) o disfunción primaria en las gónadas. En cualquier caso, la inducción de la maduración sexual con esteroides sexuales (estrógeno seguido de estrógeno/progesterona en las mujeres, testosterona en los hombres) es la terapia estándar. Esto es suficiente para dirigir la diferenciación sexual de la manera normal. Si la meta es la fertilidad, entonces se necesita terapia con GnRH o con gonadotropinas para estimular la maduración apropiada de las células germinales.
- **Esterilidad.** La infertilidad, o la falta de concebir después de 12 meses de relaciones sexuales sin protección, se observa en hasta 10-15% de las parejas y está aumentando en frecuencia a medida que las mujeres eligen retrasar la maternidad. Cuando la inherencia se debe a la alteración de la síntesis o secreción de gonadotropinas (hipogonadismo hipogonadotrópico), se emplean diversos enfoques farmacológicos. En contraste, cuando la infertilidad es el resultado de procesos intrínsecos que afectan las gónadas, la farmacoterapia generalmente resulta menos efectiva. Los enfoques terapéuticos para la infertilidad masculina se describen con más detalle en este capítulo; las estrategias para la infertilidad femenina se describen en el capítulo 44.

Tratamiento y diagnóstico de los trastornos gonadales

GnRH y sus análogos agonistas sintéticos

Se ha usado un péptido sintético que comprende la secuencia nativa de GnRH, tanto diagnóstica como terapéuticamente, en trastornos reproductivos humanos. Además, se han sintetizado y comercializado varios análogos de GnRH con modificaciones estructurales (tabla 42-3).

TABLA 42-3 Estructuras de análogos de hormona y GnRH de liberación de gonadotropina

GnRH CONGÉNERE	RESIDUO DE AMINOÁCIDOS										FORMAS DE DOSIFICACIÓN
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
Agonistas											
GnRH	PyroGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH_2	IV, SC
Goserelina	–	–	–	–	–	D-Ser(tBu)	–	–	–	AzGly-NH_2	SC implante
Nafarelina	–	–	–	–	–	D-Nal	–	–	–	–	IN
Triptorelina	–	–	–	–	–	D-Trp	–	–	–	–	IM de depósito
Buserelina[a]	–	–	–	–	–	D-Ser(tBu)	–	–	Pro-NHEt		IN, SC
Deslorelina[a]	–	–	–	–	–	D-Trp	–	–	Pro-NHEt		IM, SC, de depósito
Histrelina	–	–	–	–	–	D-His(Bzl)	–	–	Pro-NHEt		SC implante
Leuprolida	–	–	–	–	–	D-Leu	–	–	Pro-NHEt		IM, SC, de depósito
Antagonistas											
Cetrorelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	–	–	D-Cit	–	–	–	D-Ala-NH_2	SC
Degarelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	–	D-Aph(L-Hor)	D-Aph(Cbm)	–	Lys(iPr)	–	D-Ala-NH_2	SC
Ganirelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	–	–	D-hArg$(Et)_2$	–	D-hArg$(Et)_2$	–	D-Ala-NH_2	SC

Ac: acetilo; Aph: aminofenil alanina; Bzl: bencilo; AzGly: azaglycyl; Cbm: carbamoílo; Cpa: clorofenilalanilo; D-Nal: 3-(2-naftil)-D-alanilo; $EtNH_2$: *N*-etilamida; hArg$(Et)_2$: etil homoarginina; Hor: hidroorotilo; Lys(iPr): isopropil-lisilo; Pal: 3-piridilalanilo; tBu: t butilo. Un guion (–) denota la identidad de aminoácidos con GnRH.
IM: intramuscular; IN: intranasal; IV: intravenoso; SC: subcutáneo.
[a] No disponible en Estados Unidos.

Congéneres de GnRH

Los agonistas sintéticos de GnRH tienen vidas medias más largas que la GnRH nativa. Después de una estimulación transitoria de la secreción de gonadotropina, regulan negativamente el receptor de GnRH e inhiben la secreción de gonadotropina. Los agonistas de GnRH disponibles contienen sustituciones de la secuencia nativa en la posición 6 que protegen contra la proteólisis y las sustituciones en el extremo carboxilo que mejoran la afinidad de unión al receptor. En comparación con la GnRH, estos análogos exhiben mejor potencia y duración prolongada de la acción (tabla 42-3).

Farmacocinética. Las innumerables formulaciones de agonistas de GnRH proporcionan diversas aplicaciones, que incluyen efectos a corto plazo (p. ej., tecnología de reproducción asistida) y una acción más prolongada (p. ej., formas de depósito que inhiben la secreción de gonadotropinas en la pubertad precoz dependiente de GnRH). Las tasas y extensiones de absorción varían considerablemente. Las formulaciones intranasales tienen biodisponibilidad (~4%) que es considerablemente menor que la de las formulaciones parenterales, que incluyen productos para implantación e inyección (subcutánea e intramuscular).

Usos clínicos. La forma de depósito de la leuprolida, agonista de GnRH, se ha usado diagnósticamente para diferenciar entre la pubertad precoz independiente de GnRH y la independiente de GnRH. La leuprolida de depósito (3.75 mg) se inyecta por vía subcutánea, y la LH sérica se mide 2 h después. Un nivel de LH en plasma de más de 6.6 mUI/mL es diagnóstico de enfermedad (central) dependiente de GnRH. Clínicamente, los diversos agonistas de GnRH se utilizan para lograr el bloqueo farmacológico en los trastornos que responden a la reducción de los esteroides gonadales (Fuqua, 2013). Una indicación clara es en niños con pubertad precoz dependiente de GnRH, cuya maduración sexual prematura puede detenerse con efectos secundarios mínimos mediante la administración crónica de un agonista de GnRH (Li *et al.*, 2014).

Los agonistas de GnRH de acción prolongada se usan para terapia paliativa de tumores que responden a hormonas (p. ej., cáncer de próstata o de mama), generalmente junto con fármacos que bloquean la biosíntesis de esteroides o acción para evitar aumentos transitorios en los niveles hormonales (capítulos 46 y 68). Los agonistas de GnRH también se usan para suprimir las afecciones que responden a los esteroides, como la endometriosis, los fibromas uterinos, la porfiria intermitente aguda y el priapismo. También han sido evaluados fuera de etiqueta por su potencial para preservar los folículos en las mujeres que se someten a terapia con fármacos citotóxicos para el tratamiento del cáncer, aunque la eficacia en este contexto no se ha establecido. Las preparaciones de depósito pueden administrarse por vía subcutánea o intramuscular mensualmente o cada 3 meses. Los agonistas de GnRH de larga duración se han usado para evitar un aumento prematuro de LH y, por tanto, la ovulación en varios protocolos de estimulación ovárica para la fertilización *in vitro*.

Efectos adversos. Los agonistas de acción prolongada generalmente son bien tolerados y los efectos secundarios son los que se predice que ocurrirán cuando se inhibe la esteroidogénesis gonadal (p. ej., bochornos y disminución de la densidad ósea en ambos sexos, sequedad y atrofia vaginal en mujeres y disfunción eréctil en hombres). Debido a estos efectos, la terapia en enfermedades no mortales como la endometriosis o los fibromas uterinos generalmente está limitada a 6 meses. Los agonistas de GnRH están contraindicados en mujeres embarazadas.

Formulaciones e indicaciones. ***Leuprolida.*** La leuprolida se formula en múltiples dosis para la inyección: subcutánea (1 mg/d), depósito subcutáneo (7.5 mg/mes; 22.5 mg/3 meses; 30 mg/4 meses; 45 mg/6 meses), y depósito intramuscular (3.75 mg/mes; 11.25 mg/3 meses). Está aprobada para endometriosis, fibromas uterinos, cáncer de próstata avanzado y pubertad precoz. Para la endometriosis, las inyecciones de leuprolida una vez al mes (3.75 mg) o las inyecciones de 3 meses (11.25 mg) también se empacan en combinación con una dosis diaria de noretindrona (un progestágeno esteroideo) de 5 mg para administración oral. Las formulaciones pediátricas de leuprolida también están aprobadas para la pubertad precoz central.

Goserelina. La goserelina se formula como un parche subcutáneo (3.6 mg/mes; 10.8 mg/12 semanas). Está aprobada para la endometriosis, para su uso como agente adelgazador endometrial antes de la ablación endometrial para el sangrado uterino disfuncional, y para el cáncer de próstata y de mama avanzado.

Histrelina. La histrelina está formulada como un parche subcutáneo (50 mg/12 meses). Está aprobada para la pubertad precoz central y el cáncer de próstata avanzado.

Nafarelina. La nafarelina se formula como un aerosol nasal (200 g/spray). Está aprobada para la endometriosis (400 µg/d) y la pubertad precoz central (1 600 µg/d).

Triptorelina. La triptorelina se formula para inyección intramuscular de depósito (3.75 mg/mes; 11.25 mg/12 semanas, 22.5 mg/24 semanas) y aprobada para el cáncer de próstata avanzado. La buserelina y la deslorelina no están disponibles en Estados Unidos.

Análogos de antagonistas de GnRH

Ganirelix y cetrorelix. El acetato de ganirelix y el acetato de cetrorelix están aprobados por la FDA para suprimir el aumento de LH y así prevenir la ovulación prematura en los protocolos de estimulación ovárica como parte de la tecnología de reproducción asistida (véase capítulo 44).

Ambos antagonistas de GnRH están formulados para administración subcutánea. La biodisponibilidad supera 90% en 1-2 h, y la $t_{1/2}$ varía según la dosis. Una administración de una vez al día es suficiente para el efecto terapéutico. Se han observado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia, en la vigilancia posterior a la comercialización, algunas con la dosis inicial. Cuando se usan junto con inyecciones de gonadotropina para reproducción asistida, no se ven los efectos de la extracción de estrógenos (p. ej., bochornos). Los antagonistas de GnRH están contraindicados en mujeres embarazadas.

El cetrorelix también se usa sin marca para la endometriosis y los fibromas uterinos, que son dependientes de los estrógenos. Como antagonistas en lugar de agonistas, estos medicamentos no aumentan transitoriamente la secreción de gonadotropinas y la biosíntesis de esteroides sexuales.

Degarelix. El acetato de degarelix está aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de próstata avanzado. El degarelix suprime los niveles de testosterona a 50 ng/dL o menos (es decir, castración médica) y reduce el antígeno prostático específico más rápidamente que los agonistas de GnRH sin un aumento inicial de testosterona (Shore, 2013).

ADME. El degarelix forma un gel de depósito en el sitio de la inyección y, como consecuencia, se libera en un patrón bifásico con una $t_{1/2}$ de 42 días para la dosis inicial y de 28 días para la dosis de mantenimiento. El degarelix se distribuye por toda el agua corporal, tiene un 90% de proteína unida y se degrada mediante proteólisis a través del sistema hepatobiliar; los fragmentos de proteína degradados se eliminan en las heces y el fármaco no metabolizado se elimina a través de los riñones.

Efectos adversos. Los efectos adversos incluyen reacciones en el sitio de inyección, bochornos, sobrepeso, aumentos en los niveles de transaminasa y γ-glutamiltransnasaminasa, prolongación del intervalo QT y osteoporosis.

Dosificación y ruta de administración. El degarelix se administra por vía subcutánea en el abdomen, y el sitio de inyección varía con regularidad. La dosis inicial es de 240 mg administrados en dos inyecciones de 120 mg en cada lado del abdomen, seguida de una dosis de mantenimiento de 80 mg cada 28 días.

Gonadotropinas naturales y recombinantes

Las gonadotropinas se usan tanto para el diagnóstico como para la terapia en endocrinología reproductiva. Para un análisis más detallado de los usos de las gonadotropinas en la reproducción femenina, consulte el capítulo 44.

Las preparaciones de gonadotropinas originales para la terapia clínica se prepararon a partir de orina humana e incluyeron *gonadotropina coriónica*, obtenida de la orina de mujeres embarazadas, y *menotropinas*, obtenidas de la orina de mujeres posmenopáusicas. Debido a su pureza relativamente baja, estas gonadotropinas se administraron por vía intramuscular para disminuir la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad. Posteriormente, las preparaciones las derivadas de la orina se desarrollaron con suficiente pureza para administrarse por vía subcutánea. Ahora se realizan preparaciones de gonadotropinas humanas altamente purificadas utilizando tecnología de DNA recombinante y exhiben menos variación de lote a lote. Esta tecnología se utiliza para producir formas de gonadotropinas con vidas medias mayores o una mayor eficacia clínica. Una de tales gonadotropinas "de diseño", FSH-CTP, contiene la subunidad β de FSH fusionada a la extensión carboxi-terminal de hCG, aumentando así considerablemente la $t_{1/2}$ de la proteína recombinante. En ensayos clínicos, se ha demostrado que FSH-CTP estimula la maduración folicular *in vivo* cuando se inyecta semanalmente (Macklin *et al.*, 2006).

Preparaciones

Hormona estimuladora folicular

La hormona folículo estimulante ha sido durante mucho tiempo un pilar de los regímenes para la estimulación ovárica o la fertilización *in vitro*.

Las formulaciones de menotropinas originales contenían cantidades aproximadamente iguales de FSH y LH, así como una cantidad de otras proteínas urinarias, y se administraron por vía intramuscular para disminuir las reacciones locales. *La urofolitropina*, preparada por inmunoconcentración de FSH con anticuerpos monoclonales, es lo suficientemente pura para administrarse por vía subcutánea. La cantidad de LH contenida en tales preparaciones se reduce considerablemente.

La FSH recombinante se prepara expresando los cDNA que codifican las subunidades α y β de FSH humana en líneas celulares de mamíferos, produciendo productos cuyo patrón de glucosilación imita el de la FSH producida por gonadotropos. Las dos preparaciones de FSH recombinante disponibles, *folitropina* α y *folitropina* β, difieren ligeramente en sus estructuras de carbohidratos: ambas son más puras y muestran una menor variabilidad interbásica que las preparaciones purificadas a partir de la orina; por tanto, pueden administrarse por vía subcutánea. Las ventajas relativas (es decir, eficacia, menor frecuencia de efectos secundarios tales como hiperestimulación ovárica) de FSH recombinante frente a gonadotropinas derivadas de orina no se han establecido definitivamente (van Wely *et al.*, 2011).

Gonadotropina coriónica humana

La hCG utilizada en clínica originalmente provino de la orina de mujeres embarazadas. Varias preparaciones derivadas de orina están disponibles; todas ellas se administran por vía intramuscular debido a las reacciones locales. La hCG recombinante (coriogonadotropina alfa) también se usa clínicamente.

LH recombinante

Las menotropinas contienen una considerable actividad de LH, proporcionando de este modo cualquier actividad de LH que se necesite para promover la maduración del folículo. Tradicionalmente, la LH no se utilizaba para la inducción de la ovulación porque la hCG producía efectos idénticos a través del receptor de LH y tenía una $t_{1/2}$ más larga. La LH humana producida usando tecnología de DNA recombinante y la alfa lutropina designada se ha descontinuado del mercado de Estados Unidos, pero está disponible en otros lugares.

Usos diagnósticos

Pruebas de embarazo

Durante el embarazo, la placenta produce cantidades significativas de hCG, que pueden detectarse en la orina materna. Los medios de diagnóstico de embarazo sin receta que contienen anticuerpos específicos para la subunidad beta única de hCG evalúan cualitativamente la presencia de hCG y pueden detectar el embarazo dentro de unos pocos días después del primer periodo menstrual perdido de una mujer. Las mediciones cuantitativas de la concentración plasmática de hCG mediante radioinmunoensayo pueden indicar si el embarazo está avanzando normalmente y pueden ayudar a detectar la presencia de un embarazo ectópico, mola hidatidiforme o coriocarcinoma. Dichos ensayos también se usan para seguir la respuesta terapéutica de tumores malignos que secretan hCG, tales como tumores de células germinales.

Tiempo de la ovulación

La ovulación ocurre aproximadamente 36 h después del inicio del aumento de LH. Por tanto, las concentraciones urinarias de LH, medidas con un equipo de radioinmunoanálisis de venta libre, se pueden usar para predecir el momento de la ovulación. Los niveles de LH en la orina se miden cada 12-24 h, comenzando en los días 10-12 del ciclo menstrual (suponiendo un ciclo de 28 días), para detectar el aumento de la LH y estimar el momento de la ovulación. Esta estimación facilita el momento de las relaciones sexuales para optimizar las posibilidades de lograr el embarazo.

Localización de la enfermedad endocrina

Las mediciones de los niveles plasmáticos de LH y FSH con radioinmunoanálisis específicos de la subunidad beta son útiles en el diagnóstico de varios trastornos reproductivos. Los niveles bajos o indetectables de LH y FSH son indicativos de hipogonadismo hipogonadotrópico y sugieren una enfermedad hipotalámica o hipofisiaria, mientras que niveles elevados de gonadotropinas sugieren enfermedades gonadales primarias. Un nivel de FSH en plasma de 10-12 mUI/mL o mayor en el día 3 del ciclo menstrual se asocia con fertilidad reducida. Los niveles elevados de FSH también son diagnósticos de la menopausia en mujeres con amenorrea en el rango de edad apropiado.

La CG humana se puede usar para estimular la producción de testosterona y así evaluar la función de la célula de Leydig en hombres sospechosos de tener hipogonadismo primario (p. ej., en la pubertad retrasada). Una respuesta disminuida a múltiples inyecciones de hCG indica la falla de las células de Leydig; una respuesta normal sugiere un trastorno hipotalámico-hipofisiario y células normales de Leydig.

Usos terapéuticos

Infertilidad masculina

En hombres con alteración de la fertilidad secundaria a la deficiencia de gonadotropina (hipogonadismo hipogonadotrópico), las gonadotropinas pueden establecer o restaurar la fertilidad (Farhat *et al.*, 2010). El tratamiento generalmente se inicia con hCG (1 500-2 000 IU por vía intramuscular o subcutánea) tres veces por semana hasta que los niveles plasmáticos de testosterona indican una inducción completa de la esteroidogénesis. A partir de entonces, la dosis de hCG se reduce a 2 000 IU dos veces por semana o 1 000 IU tres veces a la semana. Si la espermatogénesis no ocurre con la hCG sola, entonces se agrega FSH recombinante (dosis típica de 150 IU) para inducir por completo la espermatogénesis.

El efecto secundario más común de la terapia de gonadotropinas en los hombres es la ginecomastia, que ocurre en hasta un tercio de los pacientes y presumiblemente refleja una mayor producción de estrógenos debido a la inducción de aromatasa. La maduración de los testículos prepúberes generalmente requiere un tratamiento de más de 6 meses, y la espermatogénesis óptima en algunos pacientes puede requerir un tratamiento de hasta 2 años. Una vez que se ha iniciado la espermatogénesis, el tratamiento continuo con hCG solo generalmente es suficiente para respaldar la producción de esperma.

Criptorquidia

La criptorquidia, la falla de uno o ambos testículos para descender al escroto, afecta hasta 3% de los bebés varones a término y se vuelve menos frecuente con el avance de la edad posnatal. Los testículos criptorquídicos tienen una espermatogénesis defectuosa y tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores de células germinales. Por tanto, el enfoque actual es reposicionar los testículos tan pronto como sea posible, generalmente a 1 año de edad, pero definitivamente antes de los 2 años de edad. Las acciones locales de los andrógenos estimulan el descenso de los testículos; por tanto, la hCG ha sido utilizada por algunos para inducir el descenso testicular si la criptorquidia no es secundaria al bloqueo anatómico. La terapia generalmente consiste en inyecciones de hCG (3 000 IU/m^2 de área de superficie corporal) por vía intramuscular cada 2 días durante seis dosis.

Hormonas reguladas por la neurohipófisis: oxitocina y vasopresina

Las hormonas neurohipofisiarias oxitocina y arginina vasopresina (también llamada hormona antidiurética o ADH) son nonapéptidos cíclicos que difieren en sólo dos aminoácidos (figura 42-7). La fisiología y la farmacología de la vasopresina se presentan en el capítulo 25.

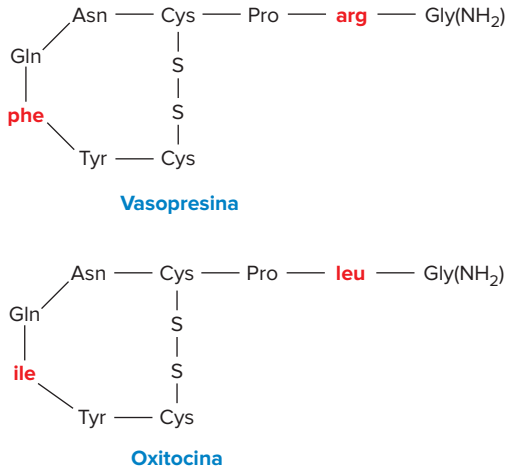


Figura 42-7 ***Las estructuras de vasopresina y oxitocina.*** La vasopresina y la oxitocina son nonapéptidos cíclicos que difieren entre sí por dos aminoácidos (rojo).

Fisiología de la oxitocina

La *oxitocina* se sintetiza como un precursor más grande en las neuronas cuyos cuerpos celulares residen en el núcleo paraventricular y, en menor medida, el núcleo supraóptico en el hipotálamo. El péptido precursor se escinde rápidamente en la hormona activa y su neurofisina, se empaqueta en gránulos secretores como un complejo oxitocina-neurofisina, y se secreta a partir de las terminaciones nerviosas que terminan principalmente en la glándula hipofisiaria posterior (neurohipófisis). Además, las neuronas oxitocinadas que regulan el sistema nervioso autónomo se proyectan hacia las regiones del hipotálamo, tronco encefálico y médula espinal. Otros sitios de síntesis de oxitocina incluyen las células lúteas del ovario, el endometrio y la placenta, pero se desconoce la importancia fisiológica de esto. La oxitocina actúa a través de un GPCR específico (OXTR) estrechamente relacionado con los receptores de vasopresina V_{1a} y V_2. En el miometrio humano, OXTR se acopla a $G_{q/G11}$, activando la vía PLC_β-IP_3-Ca^{2+} y potenciando la activación de los canales del Ca^{2+} sensibles al voltaje, estimulando la contracción muscular (figura 42-8). La oxitocina también aumenta la producción local de prostaglandinas, lo que estimula aún más la contracción uterina.

Los estímulos para la secreción de oxitocina incluyen estímulos sensoriales que surgen de la dilatación del cuello uterino y la vagina y de la succión en el seno. Los aumentos en la oxitocina circulante en mujeres en trabajo de parto son difíciles de detectar, en parte debido a la naturaleza pulsátil de la secreción de oxitocina y en parte a la actividad de la oxitocina circulante. Sin embargo, el aumento de la oxitocina en la circulación materna se detecta en la segunda etapa del parto, probablemente desencadenada por la distensión sostenida del cuello uterino y la vagina.

El *estradiol* estimula la secreción de oxitocina, mientras que el polipéptido ovárico *relaxina* inhibe su liberación. El efecto inhibidor de la relaxina parece ser el resultado neto de un efecto directo sobre las células productoras de oxitocina y una acción inhibidora mediada indirectamente por las endorfinas. Otros factores que afectan principalmente la secreción de vasopresina también tienen algún impacto en la liberación de oxitocina: el etanol inhibe la liberación; dolor, deshidratación, hemorragia y la hipovolemia estimulan la liberación. Aunque las acciones periféricas de la oxitocina parecen no desempeñar un papel significativo en la respuesta a la deshidratación, hemorragia o hipovolemia, la oxitocina puede participar en la regulación central de la presión arterial. Las dosis farmacológicas de oxitocina pueden inhibir el aclaramiento de agua libre por el riñón a través de la actividad de arginina vasopresina en los receptores vasopresina V_2. A juzgar por los efectos de la oxitocina administrada por vía intravenosa durante la inducción del parto, la $t_{1/2}$ del plasma de oxitocina es de aproximadamente 13 minutos.

Sitios de acción de la oxitocina

Útero

Durante el tercer trimestre del embarazo, la actividad motora espontánea aumenta progresivamente hasta el aumento brusco que constituye la iniciación del parto. La oxitocina estimula la frecuencia y la fuerza de las contracciones uterinas. La capacidad de respuesta uterina a la oxitocina es más o menos paralela a este aumento en la actividad espontánea y es altamente dependiente del estrógeno, lo que aumenta la expresión de los OXTR.

Debido a las dificultades asociadas con la medición de los niveles de oxitocina y debido a que la pérdida de oxitocina hipofisiaria aparentemente no compromete el trabajo de parto ni el parto, se debate el papel fisiológico de la oxitocina en el embarazo. La oxitocina exógena puede mejorar las contracciones rítmicas en cualquier momento, pero un aumento de ocho veces en la sensibilidad uterina a la oxitocina ocurre en la última mitad del embarazo y se acompaña de un aumento de 30 veces en los números de OXTR. La progesterona antagoniza el efecto estimulante de la oxitocina *in vitro*, y la refractariedad a la progesterona al final del embarazo puede contribuir a la iniciación normal del parto humano.

Senos

La oxitocina juega un papel fisiológico importante en la eyección de la leche. La estimulación de la mama mediante succión o manipulación mecánica induce la secreción de oxitocina, causando la contracción del mioepitelio que rodea los canales alveolares en la glándula mamaria. Esta acción fuerza la leche de los canales alveolares a grandes senos para la recolección, donde está disponible para el lactante.

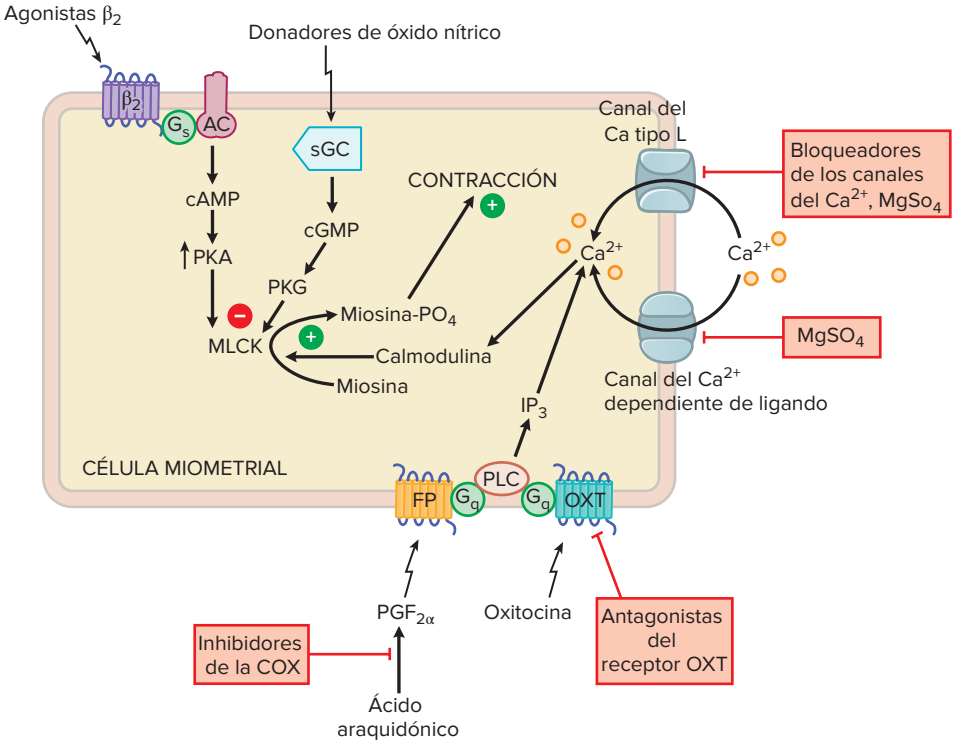


Figura 42-8 *Sitios de acción de oxitocina y medicamentos tocolíticos en el miometrio uterino.* La elevación del Ca^{2+} celular promueve la contracción a través de la activación dependiente de Ca^{2+}/calmodulina de la cinasa de la cadena ligera de miosina (MLCK). La relajación se promueve por la elevación de nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP) y su activación de proteína cinasas, que provocan la fosforilación/inactivación de MLCK. Las manipulaciones farmacológicas para reducir la contracción miometrial incluyen lo siguiente: 1) inhibir la entrada de Ca^{2+} (bloqueadores de los canales del Ca^{2+}, Mg_2SO_4); 2) reducir la movilización de Ca^{2+} intracelular antagonizando la activación mediada por GPCR de la ruta G_q-PLC-IP_3-Ca_{2+} (con antagonistas de los receptores FP y OXT) o reduciendo la producción del agonista FP $PGF_{2\alpha}$ (con inhibidores de COX), y 3) potenciar la relajación al elevar el AMPc celular (con agonistas B_2 que activan Gs-AC) y GMPc (con donadores de óxido nítrico que estimulan la guanililciclasa soluble).

Cerebro

Los estudios en roedores han implicado a la oxitocina como un importante regulador de confianza del CNS y de los sistemas autónomos vinculados a la ansiedad y el miedo, pero su importancia en los seres humanos en este sentido aún no se ha establecido.

Las regiones cerebrales propuestas para ser críticas en la respuesta a estímulos temerosos, incluyendo amígdala, mesencéfalo y cuerpo estriado, mostraron una activación disminuida en respuesta a estímulos estresantes después del tratamiento con oxitocina (Baumgartner *et al.*, 2008; Huber *et al.*, 2005). El papel de las perturbaciones de la señalización de oxitocina en condiciones mentales como la fobia social y el autismo y el posible beneficio terapéutico de los fármacos que manipulan los efectos de oxitocina en el CNS son áreas interesantes de investigación en curso (Romano *et al.*, 2016).

Uso clínico de la oxitocina

La oxitocina se usa terapéuticamente sólo para inducir o aumentar el trabajo de parto y para tratar o prevenir la hemorragia posparto. Aunque se ha usado ampliamente, la oxitocina se ha agregado recientemente a una lista de medicamentos "con un mayor riesgo de daño". En Estados Unidos, la etiqueta aprobada por la FDA contiene este aviso:

> *La inducción electiva del trabajo de parto se define como la iniciación del parto en una persona embarazada que no tiene indicaciones médicas para la inducción. Dado que los datos disponibles son inadecuados para evaluar las consideraciones de los beneficios a los riesgos, la oxitocina no está indicada para la inducción electiva del trabajo de parto.*

Inducción del parto

La inducción del trabajo de parto está indicada cuando el riesgo percibido de embarazo continuo para la madre o el feto excede los riesgos de la inducción farmacológica. La oxitocina es el fármaco de elección para la inducción del trabajo de parto en mujeres con un cuello uterino madurado adecuadamente (consúltese capítulo 37 para una discusión sobre prostaglandinas en la maduración cervical). Se administra mediante infusión intravenosa de una solución diluida, tiene una $t_{1/2}$ de 12-15 minutos y logra una respuesta uterina en estado estable después de aproximadamente 30 minutos. Se ha utilizado un protocolo de dosis alta (comenzando con una infusión de 6 mU/min) y protocolos de dosis baja (comenzando con una dosis de infusión de 0.5-2 mU/min) (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos, 2009). La hiperestimulación uterina es un efecto adverso de la oxitocina que debe evitarse. La oxitocina en altas dosis activa el receptor vasopresina V_2 y tiene efectos antidiuréticos. También se han observado acciones vasodilatadoras de oxitocina que pueden provocar hipotensión y taquicardia refleja. La anestesia profunda puede exagerar el efecto hipotensor de la oxitocina al evitar la taquicardia refleja.

Aumento del parto disfuncional

La oxitocina también se usa cuando el parto espontáneo no avanza a un ritmo aceptable. Para aumentar las contracciones hipotónicas, una velocidad de infusión de 10 mU/min típicamente es suficiente. Al igual que con la inducción del parto, las posibles complicaciones de la sobreestimulación uterina incluyen el trauma de la madre o el feto debido al paso forzado a través de un cuello uterino incompletamente dilatado, ruptura uterina y oxigenación fetal comprometida debido a la disminución de la perfusión uterina.

Prevención y tratamiento de la hemorragia posparto

La *oxitocina* (10 unidades IM) se administra inmediatamente después del parto para ayudar a mantener las contracciones y el tono uterinos. Alternativamente, la oxitocina (20 unidades) se diluye en 1 L de solución intravenosa (que produce una concentración de 20 mU/mL) y se infunde a una velocidad de 10 mU/min hasta que el útero se contrae. La velocidad de infusión se reduce a 1-2 mU/min hasta que la madre esté lista para la transferencia a la unidad de posparto.

Terapia tocolítica para el parto pretérmino establecido

La inhibición de las contracciones uterinas del trabajo de parto prematuro, o tocólisis, ha sido un foco de terapia (figura 42-8). Aunque los agentes tocolíticos retrasan el parto en ~80% de las mujeres, no previenen nacimientos prematuros ni mejoran los resultados adversos del feto, como el síndrome de dificultad respiratoria. Los fármacos tocolíticos específicos incluyen agonistas del receptor beta adrenérgico, $MgSO_4$, antagonistas del canal del Ca^{2+}, inhibidores de la COX, donadores de óxido nítrico y antagonista del receptor de oxitocina, atosiban. El atosiban se usa ampliamente en Europa, pero no está aprobado por la FDA en Estados Unidos. El capítulo 44 presenta información adicional acerca de la terapia tocolítica.

Reconocimiento: *Keith L. Parker contribuyó a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *medicamentos relacionados con la hipofisiaria*

Medicamento	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Hormonas hipofisiarias (recombinantes)		
Hormona del crecimiento (somatropina)	• Estimula el crecimiento en la infancia • En adultos con deficiencia de GH, reemplazando a GH	• Suministrada mediante inyección SC diaria para estimular el crecimiento corporal, principalmente a través de la estimulación de IGF-1. • A medida que cesa el crecimiento, evalúe la deficiencia de GH para determinar si la GH debe continuar hasta la adultez. • Dada sólo a adultos con deficiencia de GH comprobada mediante pruebas de estimulación de GH o deficiencia conocida de GH infantil orgánica y bajos niveles de IGF-1 en pruebas de tratamiento con GH. • El tratamiento en adultos disminuye la masa grasa, aumenta la masa muscular, aumenta la masa ósea y mejora la calidad de vida.
Oxitocina	• Aumento de la mano de obra • Manejo de la hemorragia posparto	• Administrada por infusión intravenosa. • Se debe evitar la hiperestimulación del útero durante el aumento del trabajo de parto. • Puede provocar hipotensión y taquicardia refleja.
Otras hormonas peptídicas		
Gonadotropina coriónica humana	• Prueba de la función de la célula de Leydig • Infertilidad masculina • Criptorquidia en niños	• Estimula el receptor de LH, causando un aumento en la producción de testosterona testicular. • Induce el descenso testicular en niños con criptorquidia.
Tesamorelina	• Tratamiento de la lipodistrofia asociada al HIV	• Versión modificada en *N*-terminal de la GHRH humana con efecto primario de la reducción de la grasa visceral y otra grasa corporal en pacientes con lipodistrofia por HIV.

Otras hormonas peptídicas (*continuación*)		
Factor 1 de crecimiento similar a la insulina (mecasermina)	• Tratamiento de niños con mutaciones en el receptor de GH o mecanismos de transducción que median la acción de GH o defectos del gen IGF-1	• Los efectos adversos incluyen hipoglucemia y lipohipertrofia.
Análogos agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina • Goserelina • Histrelina • Leuprolida • Nafarelina • Triptorelina	• Endometriosis • Diagnóstico y tratamiento de la pubertad precoz • Tratamiento paliativo de tumores que responden a hormonas (próstata y cáncer de mama)	• La estimulación prolongada del receptor de GnRH por análogos da como resultado una regulación negativa de aquellos receptores con secreción disminuida de gonadotropina.
Análogos del antagonista de la hormona liberadora de gonadotropina • Ganirelix • Cetrorelix • Degarelix	• Supresión de la secreción de gonadotropinas y se usa junto con gonadotropinas exógenas para la reproducción asistida • Tratamiento paliativo del cáncer de próstata avanzado (degarelix)	• El antagonismo en el receptor de GnRH produce una disminución de la secreción de gonadotropina sin aumento inicial de LH, como se observa con los análogos agonistas.
Análogos de somatostatina: actúan sobre los receptores de somatostatina para reducir la secrecion de hormona		
Octreótido	• Acromegalia	La forma de liberación de acción prolongada es el tipo estándar; dado mensualmente.
Lanreótido	• Acromegalia	• La forma de liberación de acción prolongada es el único tipo estándar disponible; dado mensualmente.
Pasireótido	• Acromegalia • Enfermedad de Cushing	• La forma subcutánea de acción corta es la única versión aprobada por la FDA para la enfermedad de Cushing. • El formulario LAR dado mensualmente es la única versión aprobada por la FDA para la acromegalia. • Los efectos adversos adicionales incluyen hiperglucemia significativa en muchos pacientes.
Agonistas de dopamina: actúan sobre los receptores de dopamina (D_2) para disminuir la secreción de prolactina y el tamaño del prolactinoma		
Bromocriptina	• Tratamiento de hiperprolactinemia • Reducción del tamaño de los prolactinomas • Tratamiento de la enfermedad de Parkinson	• Un derivado de la ergotamina debe administrarse una o más veces al día. • Los efectos adversos comunes incluyen náuseas, vómitos, dolor de cabeza e hipotensión postural.
Cabergolina	• Tratamiento de hiperprolactinemia • Reducción del tamaño de los prolactinomas • Enfermedad de Parkinson • Acromegalia	• Un derivado de la ergotamina de acción prolongada administrado una o dos veces por semana. • Tiene mayor eficacia y tolerabilidad que la bromocriptina y puede ser activo en pacientes que no responden a la bromocriptina. • En altas dosis utilizadas en pacientes con enfermedad de Parkinson; reacciona de forma cruzada en el receptor $5HT_{2B}$, causando anomalías en las válvulas cardiacas (que no se ve cuando se utiliza para los pacientes con prolactinomas).
Quinagolida	• Tratamiento de hiperprolactinemia • Reducción del tamaño de los prolactinomas	• No disponible en Estados Unidos.
Bloqueadores del receptor de hormonas		
Pegvisomant	• Tratamiento de la acromegalia	• Bloquea el receptor de GH y, por tanto, la actividad de altos niveles de GH y la generación de IGF-1 en la acromegalia. Dadas por inyecciones subcutáneas diariamente solo o semanalmente en combinación con análogos de somatostatina.

Bibliografía

American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 107: induction of labor. *Obstet Gynecol* **2009;***114*:386–397.

Baumgartner T, *et al*. Oxytocin shapes the neural circuitry of trust and trust adaptation in humans. *Neuron* **2008;***58*:639–650.

Bernard V, *et al*. New insights in prolactin: pathological implications. *Nat Rev Endocrinol* **2015;***11*:265–275.

Chia DJ. Minireview: mechanisms of growth hormone-mediated gene regulation. *Mol Endocrinol* **2014;***28*:1012–1025.

Cohen J, *et al*. Managing the child with severe primary insulin-like growth factor-1 deficiency (IGFD): IGFD diagnosis and management. *Drugs R D* **2014**;*14*:25–29.

Conn PM, *et al*. G protein-coupled receptor trafficking in health and disease: lessons learned to prepare for therapeutic mutant rescue in vivo. *Pharmacol Rev* **2007**;*59*:225–250.

Ergun-Longmire B, Wajnrajch M. Growth and growth disorders [actualizado en mayo 22, 2013]. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Dungan K, *et al*. (eds.). *Endotext* [online]. MDText.com, South Dartmouth, MA, **2000**.

Farhat R, *et al*. Outcome of gonadotropin therapy for male infertility due to hypogonadotrophic hypogonadism. *Pituitary* **2010**;*13*:105–110.

Flores-Morales A, *et al*. Negative regulation of growth hormone receptor signaling. *Mol Endocrinol* **2006**;*20*:241–253.

Fuqua JS. Treatment and outcomes of precocious puberty: an update. *J Clin Endocrinol Metab* **2013**;*98*:2198–2207.

Grant M, *et al*. Cell growth inhibition and functioning of human somatostatin receptor type 2 are modulated by receptor heterodimerization. *Mol Endocrinol* **2008**;*22*:2278–2292.

Huber D, *et al*. Vasopressin and oxytocin excite distinct neuronal populations in the central amygdala. *Science* **2005**;*308*:245–248.

Katznelson L, *et al*. Endocrine Society. Acromegaly: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**;*99*:3933–3951.

Li P, *et al*. Gonadotropin releasing hormone agonist treatment to increase final stature in children with precocious puberty: a meta-analysis. *Medicine* **2014**;*93*:e260.

Lim DS, Fleseriu M. The role of combination medical therapy in the treatment of acromegaly. *Pituitary* **2017**;*20*:136–148.
Macklin NS, *et al*. The science behind 25 years of ovarian stimulation. *Endocr Rev* **2006**;*27*:170–207.
Melmed S, *et al*. Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**;*96*:273–288.
Molitch ME, *et al*. Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**;*96*:1587–1609.
Mullen MP, *et al*. Structural and functional roles of FSH and LH as glycoproteins regulating reproduction in mammalian species. In: Vizcarra J, (ed.). *Gonadotropin.* InTech, Rijeka, Croatia **2013**;*155*–180. doi:10.5772/2918, consultado en junio 2, 2017.
Nass R, *et al*. The role of ghrelin in GH secretion and GH disorders. *Mol Cell Endocrinol* **2011**;*340*:10–14.
Richmond E, Rogol AD. Current indications for growth hormone therapy for children and adolescents. *Endocr Dev* **2010**;*18*:92–108.
Romano A, *et al*. From autism to eating disorders and more: the role of oxytocin in neuropsychiatric disorders. *Front Neurosci* **2016**;*9*:497. doi:10.3389/fnins.2015.00497.
Shore ND. Experience with degarelix in the treatment of prostate cancer. *Ther Adv Urol* **2013**;*5*:11–24.
Shulman DI, *et al*. Use of aromatase inhibitors in children and adolescents with disorders of growth and adolescent development. *Pediatrics* **2008**;*121*:e975–e983.
Spooner LM, Olin JL. Tesamorelin: a growth hormone-releasing factor analogue for HIV-associated lipodystrophy. *Ann Pharmacother* **2012**;*46*:240–247.
Van Wely M, *et al*. Recombinant *versus* urinary gonadotrophin for ovarian stimulation in assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD005354. doi:10.1002/14651858.CD005354.pub2.
Walenkamp MJE, Wit JM. Single gene mutations causing SGA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2008**;*22*:433–446.

Capítulo 43

Tiroides y fármacos antitiroideos

Gregory A. Brent y Ronald J. Koenig

HORMONAS TIROIDEAS
- Química de las hormonas tiroideas
- Biosíntesis de hormonas tiroideas
- Conversión de T_4 a T_3 en tejidos periféricos
- Transporte de hormonas tiroideas en la sangre
- Degradación y excreción de hormonas tiroideas
- Factores que regulan la secreción de hormona tiroidea
- Transporte de hormonas tiroideas dentro y fuera de las células
- Mediación de efectos por receptores nucleares
- Efectos no genómicos de la hormona tiroidea
- Compuestos endógenos relacionados con la hormona tiroidea

PRINCIPALES EFECTOS CLÍNICOS DE LAS HORMONAS TIROIDEAS
- Crecimiento y desarrollo
- Efectos termógenos
- Efectos cardiovasculares
- Efectos metabólicos

TRASTORNOS DE LA FUNCIÓN TIROIDEA
- Hipofunción tiroidea
- Hiperfunción tiroidea
- Pruebas de la función tiroidea

USOS TERAPÉUTICOS DE LA HORMONA TIROIDEA
- Preparaciones de hormona tiroidea
- Terapia de reemplazo de hormona tiroidea en el hipotiroidismo
- Terapia de reemplazo de hormona tiroidea en el cáncer de tiroides
- Nódulos tiroideos
- Efectos adversos de la hormona tiroidea

FÁRMACOS ANTITIROIDEOS Y OTROS INHIBIDORES DE LA TIROIDES
- Medicamentos antitiroideos
- Inhibidores iónicos
- Yodo
- Yodo radiactivo

QUIMIOTERAPIA DEL CÁNCER DE TIROIDES
- Carcinomas papilares y foliculares
- Carcinoma medular de tiroides
- Comentarios generales

La *hormona tiroidea* es esencial para el desarrollo normal, en especial del CNS. En el adulto, la hormona tiroidea mantiene la homeostasis metabólica e influye en las funciones de casi todos los sistemas orgánicos. La hormona tiroidea contiene yodo que debe suministrarse a través del consumo dietético. La glándula tiroides contiene grandes reservas de hormona tiroidea en forma de *tiroglobulina*. Estas reservas mantienen las concentraciones sistémicas adecuadas de hormona tiroidea, a pesar de las variaciones significativas en la disponibilidad de yodo y el aporte nutricional. La secreción tiroidea es, de manera predominante, en forma de la prohormona T_4, que se convierte en el hígado y en otros tejidos para suministrarle al plasma la forma activa T_3. La activación local de T_4 también se produce en los tejidos blanco (p. ej., cerebro e hipófisis) y se reconoce cada vez más como un paso regulatorio importante en la acción de la hormona tiroidea. Del mismo modo, la desactivación local de T_3 es un paso regulatorio importante. Las concentraciones séricas de hormonas tiroideas son reguladas con precisión a través de la hormona hipofisiaria TSH en un sistema de retroalimentación negativa. Las acciones predominantes de la hormona tiroidea son mediadas por los receptores de la hormona tiroidea (TR, *thyroid hormone receptors*) nucleares que modulan la transcripción de genes específicos.

El *hipertiroidismo* y el *hipotiroidismo* evidentes, exceso y deficiencia de hormona tiroidea, respectivamente, están asociados con numerosas manifestaciones clínicas. A menudo, la enfermedad más leve tiene una presentación clínica más sutil y puede ser identificada, únicamente, con base en las pruebas bioquímicas anormales que valoran la función tiroidea. El hipotiroidismo materno y neonatal, debido a la deficiencia de yodo, sigue siendo una de las principales causas prevenibles de retraso mental a nivel mundial (Zimmermann, 2009). El tratamiento del paciente hipotiroideo consiste en el reemplazo de la hormona tiroidea (Biondi y Wartofsky, 2014). El tratamiento del hipertiroidismo incluye medicamentos antitiroideos para disminuir la síntesis y la secreción de hormonas, destrucción de la glándula mediante la administración de yodo radiactivo y la remoción quirúrgica (Brent, 2008). En la mayoría de los pacientes, los trastornos de la función tiroidea pueden curarse o controlarse.

Igualmente, con frecuencia se localizan neoplasias tiroideas y es posible su extirpación (Haugen y Sherman, 2013; Haugen *et al.*, 2016). La enfermedad metastásica a menudo responde al tratamiento con yodo radiactivo, pero puede volverse muy agresiva. El cáncer de tiroides progresivo y refractario a yodo radiactivo puede responder a la quimioterapia dirigida con agentes tales como los inhibidores de tirosina cinasa.

Hormonas tiroideas

La glándula tiroides produce dos tipos de hormonas fundamentalmente diferentes. El folículo tiroideo produce las hormonas derivadas de la yodotironina T_4 y T_3. Las células parafoliculares de la tiroides (células C) producen *calcitonina*, un péptido con 32 aminoácidos que no es una hormona endógena importante, pero que puede ser útil como agente terapéutico en la hipercalcemia y la osteoporosis (véase capítulo 48). Las figuras 43-1 y 43-2 muestran las estructuras de la hormona tiroidea y sus vías de síntesis, almacenamiento y liberación.

Química de las hormonas tiroideas

Las principales hormonas de la glándula tiroides son los derivados de aminoácidos que contienen yodo de la tironina (figura 43-1). Con posterioridad al aislamiento e identificación química de T_4, en términos generales se consideraba que toda la actividad hormonal del tejido tiroideo podría explicarse por su contenido de T_4. Sin embargo, estudios cuidadosos revelaron que las preparaciones crudas de tiroides poseían mayor actividad calorígena de la que podría explicarse por su contenido de T_4. La presencia de una "segunda" hormona tiroidea fue objeto de debate, pero finalmente Gross y Pitt-Rivers, en 1952, detectaron, aislaron y sintetizaron la T_3. La T_3 tiene una afinidad mucho mayor por el TR nuclear en comparación con T_4, y es mucho más potente desde el punto de vista biológico con base en la relación molar. La demostración subsiguiente de producción de T_3 a partir de T_4 en seres humanos atireóticos llevó a la práctica de reemplazo eficaz en casos de hipotiroidismo con la administración solamente de levotiroxina.

Biosíntesis de hormonas tiroideas

Las hormonas tiroideas se sintetizan y almacenan como residuos de aminoácidos de *tiroglobulina*, una glucoproteína compleja compuesta por dos subunidades aparentemente idénticas (330 kDa cada una) y que constituye la mayor parte del coloide folicular tiroideo. La glándula tiroides es singular por su capacidad de almacenar de esta forma grandes cantidades del precursor de hormonas, y la tiroglobulina extracelular es proporcional a la masa tiroidea. Los principales pasos en la síntesis, almacenamiento,

Abreviaturas

ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
Akt: (*protein kinase B*) Proteína cinasa B
BAT: (*brown adipose tissue*) Tejido adiposo marrón
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
D #: (*type # deiodinase, where # = 1, 2, or 3*) Deiodinasa tipo #, donde # = 1, 2 o 3
DIT: (*diiodotyrosine*) Diyodotirosina
EOI: (*enzyme-linked species*) Especies ligadas a enzimas
ERK: (*extracellular signal-regulated kinase*) Cinasa regulada por señal extracelular
FT_4: (*free thyroxine*) Tiroxina libre
HCN: (*hyperpolarization-activated, cyclic nucleotide-gated cation channel*) Canal de catión regulado por nucleótidos cíclicos activado por hiperpolarización
HOI: (*hypoiodous acid*) Ácido hipoyodoso
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trifosfato de inositol
KISS: (*potassium iodide saturated solution*) Solución saturada de yoduro de potasio
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
L-T_3: (*liothyronine*) Liotironina
L-T_4: (*levothyroxine*) Levotiroxina
MAP: kinase (*mitogen-activated protein kinase*) Proteína cinasa activada por mitógenos
MCT: (*monocarboxylic acid transporter*) Transportador de ácido monocarboxílico
MHC: (*myosin heavy chain*) Cadena pesada de miosina
MIT: (*monoiodotyrosine*) Monoyodotirosina
MMI: (*methimazole*) Metimazol
NIS: (*sodium iodide symporter*) Simportador de yoduro de sodio
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
OATP1C1: (*solute carrier organic anion transporter family, member 1C1*) Familia de transportadores de aniones orgánicos portadores de soluto, miembro 1C1
PI3K: (*phosphoinositide 3-kinase*) Fosfoinositida 3-cinasa
PKC: (*protein kinase C*) Proteína cinasa C
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
PTU: (*propylthiouracil*) Propiltiouracilo
RAIU: (*radioactive iodine uptake*) Captación de yodo radiactivo
rT_3: (*3,3′,5′-triiodothyronine, reverse T_3*) 3,3′,5′-triyodotironina, T_3 inversa
SCN: (*thiocyanate*) Tiocianato
SECIS: (*selenocysteine insertion sequence*) Secuencia de inserción de la selenocisteína
SST: (*somatostatin*) Somatostatina
T_3: (*3,5,3′-triiodothyronine*) 3,5,3′-triyodotironina
T_4: (*thyroxine*) Tiroxina
TBG: (*thyroxine-binding globulin*) Globulina fijadora de tiroxina
Tetrac: (*tetraiodothyroacetic acid*) Ácido tetrayodotiroacético
Tg: (*thyroglobulin*) Tiroglobulina
T_3G: (*T_3 glucuronide*) Glucurónido T_3
T_4G: (*T_4 glucuronide*) Glucurónido T_4
T_3K: (*T_3 pyruvic acid*) Ácido pirúvico T_3
T_4K: (*T_4 pyruvic acid*) Ácido pirúvico T_4
TPO: (*thyroid peroxidase*) Peroxidasa tiroidea
TR: (*thyroid hormone receptor*) Receptor de la hormona tiroidea
TRH: (*thyrotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de tirotropina
Triac: (*triiodothyroacetic acid*) Ácido triyodotiroacético
T_3S: (*T_3 sulfate*) Sulfato de T_3
T_4S: (*T_4 sulfate*) Sulfato de T_4
TSH: (*thyroid-stimulating hormone*) Hormona estimulante de tiroides

PERSPECTIVA HISTÓRICA

La tiroides recibe su nombre por la palabra griega que significa "en forma de escudo", derivada de la forma del cartílago traqueal cercano. La glándula fue reconocida por primera vez como un órgano importante, cuando se observó que el agrandamiento de la tiroides estaba asociado con cambios en los ojos y el corazón, un trastorno que ahora llamamos *hipertiroidismo*. Parry vio a su primer paciente en 1786, pero no hizo público sus hallazgos hasta 1825. Graves reportó el trastorno en 1835, y Basedow, en 1840. El hipotiroidismo fue descrito más tarde, en 1874, cuando Gull asoció la atrofia de la glándula con los síntomas característicos del *hipotiroidismo*. El término *mixedema* fue aplicado al síndrome clínico en 1878 por Ord, en la creencia de que el engrosamiento característico de los tejidos subcutáneos se debía a una formación excesiva de moco. En 1891, Murray trató un primer caso de hipotiroidismo inyectándole un extracto de glándula tiroides de oveja, que luego demostró ser completamente efectivo al ser administrado por vía oral. El tratamiento exitoso de la deficiencia de tiroides mediante la administración de extracto de tiroides fue un paso importante hacia la endocrinología moderna.

Los experimentos de extirpación para elucidar la función de la tiroides fueron al principio malinterpretados, debido a la eliminación simultánea de la paratiroides. No obstante, la investigación de Gley sobre las glándulas paratiroides a finales del siglo xix permitió la diferenciación funcional de estas dos glándulas endocrinas, aunque no fue hasta principios de la década de 1970 que se reportó la estructura de la hormona paratiroidea. En 1961 se descubrió la calcitonina, demostrándose que la glándula tiroides producía una segunda hormona.

liberación e interconversión de las hormonas tiroideas se resumen en la figura 43-2 y se describen a continuación.

Captación de yoduro

El yodo ingerido en la dieta llega a la circulación en forma de ion de yoduro (I^-). Normalmente, la concentración de I^- en sangre es muy baja (0.2-0.4 µg/dL; ~15-30 nM). La tiroides transporta activamente el ion a través de una proteína específica unida a la membrana, denominada NIS (Kogai y Brent, 2012; Portulano *et al.*, 2014). Como resultado, la razón de $[I^-]_{tiroides}/[I^-]_{plasma}$ generalmente oscila entre 20 y 50, y puede ser de más de 100 cuando hay estimulación de la glándula. El transporte de yoduro es inhibido por una serie de iones, como el tiocianato y el perclorato. La TSH estimula la expresión génica de NIS y promueve la inserción de la proteína NIS en la membrana en una configuración funcional. Por tanto, la disminución de las reservas de yodo tiroideo aumenta la captación de yoduro, y la administración de yoduro puede revertir esta situación al disminuir la expresión de proteína NIS. El yodo se acumula en otros tejidos, incluidos las glándulas salivales, el intestino y las mamas de las mujeres lactantes, y esa acumulación está mediada por un solo gen NIS. Los individuos con mutaciones congénitas del gen NIS tienen ausencia o concentraciones defectuosas de yodo en todos los tejidos que se sabe concentran dicho ion.

Oxidación y yodación

El transporte de yodo desde la célula folicular tiroidea al coloide es facilitado por el transportador apical *pendrina*. La oxidación del yoduro a su forma activa se logra mediante la *peroxidasa tiroidea*. La reacción da origen a la formación de los residuos de MIT y DIT en la tiroglobulina, un proceso denominado *organificación del yodo*, justo antes de su almacenamiento extracelular en el lumen del folículo tiroideo.

Formación de tiroxina y triyodotironina a partir de yodotirosinas

El paso restante en la síntesis es el acoplamiento de dos residuos de DIT para formar T_4 o de un residuo de MIT y uno de DIT para formar T_3. Estas reacciones oxidativas también son catalizadas por la *peroxidasa tiroidea*. También, mediante la 5′-desyodación de T_4, se genera T_3 intratiroidea y secretada.

Síntesis y secreción de hormonas tiroideas

Debido a que T_4 y T_3 se sintetizan y almacenan dentro de la tiroglobulina, la proteólisis es una parte importante del proceso de secreción. Este proceso se inicia por endocitosis del coloide desde el lumen folicular en la superficie apical de la célula, con la participación de un receptor de tiroglobulina, la *megalina*. Esta tiroglobulina "ingerida" aparece como gotas intracelulares de coloide, que aparentemente se fusionan con los lisosomas que contienen las enzimas proteolíticas requeridas. La TSH incrementa la degradación de la tiroglobulina al aumentar la actividad de varias *tiol endopeptidasas* de los lisosomas, que segmentan la tiroglobulina de manera selectiva, produciendo intermediarios que contienen hormo-

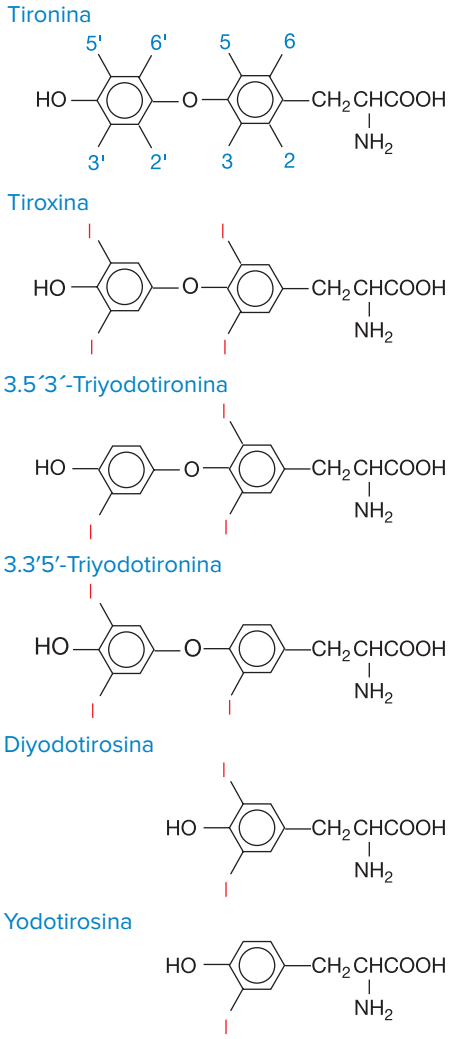


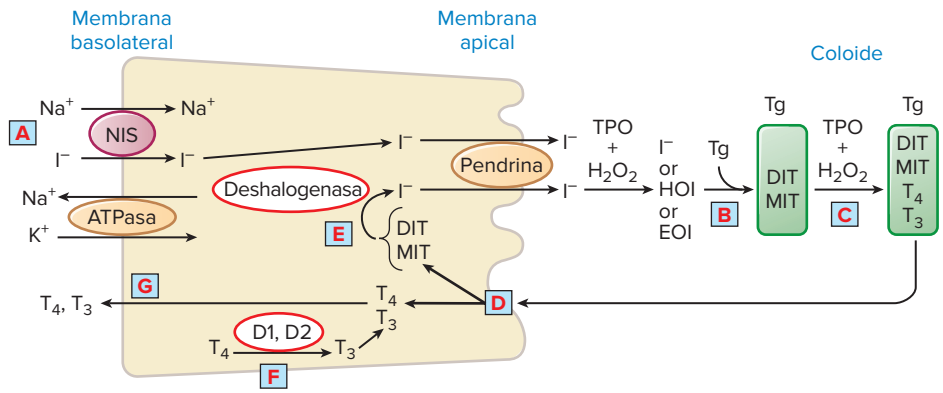
Figura 43-1 *Tironina, hormonas tiroideas y precursores.*

nas y que más tarde son procesados por las exopeptidasas. Las hormonas liberadas salen luego de la célula, principalmente como T_4 junto con alguna T_3. La T_3 secretada por la tiroides se deriva en parte de la T_3 dentro de la tiroglobulina madura y en parte de la desyodación de T_4 (figura 43-3), que también ocurre periféricamente (figura 43-4).

Conversión de T_4 a T_3 en tejidos periféricos

Se estima que la producción diaria normal de T_4 oscila entre 80 y 100 µg; la de T_3 está entre 30 y 40 µg. Aunque T_3 es secretada por la tiroides, el metabolismo de T_4 por la desyodación al nivel 5′, o en el anillo externo, en los tejidos periféricos representa casi 80% de la T_3 circulante (Gereben *et al.*, 2008). Por el contrario, la eliminación del yodo en la posición 5 del anillo interior produce 3,3′,5′-triyodotironina metabólicamente inactiva (rT_3; figura 43-3). En condiciones normales, aproximadamente 40% de T_4 se convierte en T_3 y rT_3, y aproximadamente 20% se metaboliza mediante de otras vías, como la glucuronidación en el hígado y la excreción mediante la bilis. Las concentraciones normales circulantes de T_4 en el plasma oscilan en un rango de 4.5 a 11 µg/dL; las de T_3 son aproximadamente el 1/100 de estas (60-180 ng/dL). La T_3 tiene una afinidad mucho mayor por el TR nuclear en comparación con T_4 y, desde el punto de vista biológico, es mucho más potente con base en la relación molar.

Hay tres *desyodasas de yodotironina* (Marsili *et al.*, 2011). Los tipos 1 y 2 (D1, D2) convierten la T_4 en T_3. D1 se expresa principalmente en el hígado y riñón, y también en la tiroides y la hipófisis (figura 43-4). Sufre regulación ascendente en casos de hipertiroidismo y regulación descendente en hipotiroidismo, y es inhibida por el fármaco antitiroideo *propiltiouracilo*. D2 se expresa principalmente en el CNS (lo que incluye hipófisis e hipotálamo) y en el tejido adiposo marrón, también en la tiroides y a niveles bajos en el músculo esquelético y otros tejidos. La actividad de D2 no se ve afectada por el propiltiouracilo. D2 se localiza hacia el retículo endoplásmico, lo que facilita el acceso al núcleo a la T_3 generada por D2. Los órganos que expresan D2 usan la T_3 producida de manera local, además de la T_3 plasmática y, por tanto, T_3 puede tener una ocupación fraccional de TR relativamente alta. La T_4 induce ubiquitinación y degradación de la enzima D2. Esto resulta en niveles suprimidos de D2 en el hipertiroidismo y niveles elevados en el hipotiroidismo, lo que ayuda a mantener la homeostasis de T_3. D3 cataliza la desyodación en el anillo interno o en la posición 5, la principal vía de inactivación del metabolismo de T_3; la D1 realiza esta función hasta cierto punto. La D3 se encuentra a niveles más altos en el CNS y la placenta, y también se expresa en la piel y el útero. La D3 puede ser inducida localmente por inflamación e hipoxia y está muy expresada en ciertos tumores. D2 y D3 se expresan en patrones restringidos en tiempo y espacio durante el desarrollo.



	PASO METABÓLICO	INHIBIDORES
A	Transporte de yodo	ClO_4^-, SCN
B	Yodación	PTU, MMI
C	Acoplamiento	PTU, MMI
D	Reabsorción de coloide	Colquicina, Li^+, I^-
E	Desyodación de DIT + MIT	Dinitrotirosina
F	Desyodación de T_4	PTU
G	Secreción	I^-

Figura 43-2 *Principales vías de biosíntesis de la hormona tiroidea, almacenamiento como coloide y liberación.*

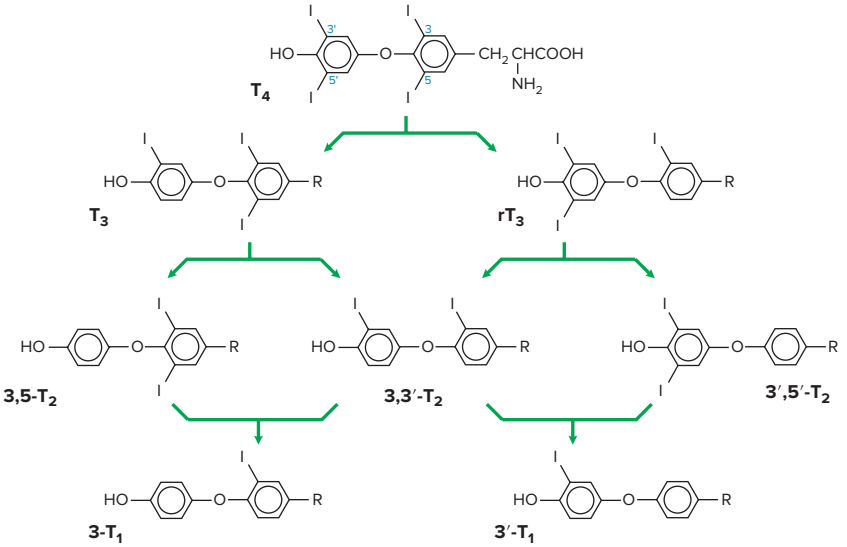


Figura 43-3 *Vías de desyodación de yodotironina.*

Las tres desyodasas contienen el raro aminoácido *selenocisteína* en sus sitios activos. La incorporación de selenocisteína en la cadena peptídica creciente es un proceso complejo que implica múltiples proteínas. La mutación en una de tales proteínas, la proteína 2 de unión a SECIS, se asocia con niveles anormales de hormona tiroidea circulante (Dumitrescu *et al.*, 2010).

Transporte de hormonas tiroideas en la sangre

El yodo circulante normalmente está presente en varias formas, con un 95% en forma de yodo orgánico y aproximadamente 5% como yoduro. La mayor parte (90-95%) del yodo orgánico es T_4; T_3 representa una fracción relativamente menor (~5%). Las hormonas tiroideas se transportan en la sangre en una asociación fuerte, pero no covalente, con ciertas proteínas plasmáticas.

La globulina fijadora de tiroxina es el principal transportador de hormonas tiroideas. Esta es una glucoproteína (masa de ~63 000 Da) que se une a una molécula de T_4 por cada molécula de proteína con una afinidad muy alta (K_d, es ~10^{-10} M); T_3 se une con menos avidez. La T_4, pero no la T_3, también se une a la *transtiretina* (prealbúmina fijadora de tiroxina), una proteína de unión al retinol. Esta proteína está presente en concentraciones más altas que TBG y se une a T_4 con una K_d de aproximadamente 10^{-7} M. La albúmina también puede unirse a T_4 cuando los transportadores más ávidos están saturados, pero su importancia fisiológica no está clara. La unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas protege a las hormonas del metabolismo y la excreción, con lo que se prolonga su semivida en la circulación. La hormona libre (no unida) es un pequeño porcentaje (~0.03% de T_4 y ~0.3% de T_3) de la hormona plasmática total. Las diferentes afinidades de unión para las proteínas séricas también contribuyen a establecer las diferencias de 10 a 100 veces en las concentraciones de hormonas circulantes y las semividas de T_4 y T_3.

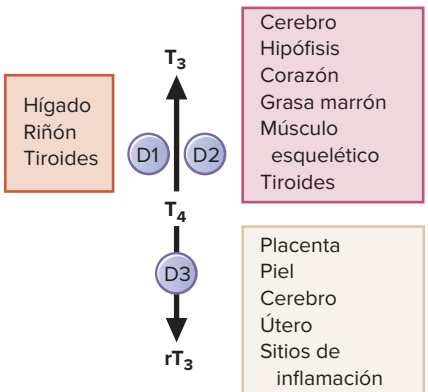


Figura 43-4 *Conversión periférica de $T_4 \rightarrow T_3$ por enzimas deiodinasas.*

El concepto de "hormona libre" es esencial para poder entender la regulación de la función tiroidea: sólo la hormona libre tiene actividad metabólica. Debido al alto grado de unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas, los cambios en las concentraciones de estas proteínas o en las afinidades de las interacciones hormona-proteína tienen efectos importantes en las concentraciones séricas totales de las hormonas. Ciertos medicamentos y una variedad de condiciones patológicas y fisiológicas pueden alterar tanto la unión de las hormonas tiroideas a las proteínas plasmáticas, como las cantidades de estas proteínas (tabla 43-1).

Degradación y excreción de hormonas tiroideas

T_3 y T_4 no sólo pueden ser desyodadas, sino que también pueden ser metabolizadas por desdoblamiento del éter, conjugación y descarboxilación oxidativa (figura 43-5). T_4 se elimina lentamente del cuerpo, con una $t_{1/2}$ de 6-8 días. En el hipertiroidismo, la $t_{1/2}$ se acorta a 3-4 días, mientras que en el hipotiroidismo puede ser 9-10 días. En condiciones asociadas con incremento de la unión a TBG, tales como embarazo, se produce un retraso de la eliminación. El efecto contrario se observa cuando la unión a la proteína es inhibida por ciertos medicamentos (véase tabla 43-1). T_3, que tiene menos avidez por unirse a proteínas, tiene una semivida de casi un día.

El hígado es el sitio principal de degradación sin desyodación de las hormonas tiroideas; T_4 y T_3 se conjugan con ácido glucurónico y ácido sulfúrico y se excretan a través de la bilis. Una parte de la hormona tiroidea se libera por hidrólisis de los conjugados en el intestino y se reabsor-

TABLA 43-1 Factores que alteran la unión de tiroxina a la globulina fijadora de tiroxina

INCREMENTO DE LA UNIÓN	DECREMENTO DE LA UNIÓN
Fármacos	
Estrógenos, tamoxifeno	Corticosteroides, andrógenos
Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos	L-asparaginasa, furosemida
Metadona, heroína	Salicilatos, ácido mefenámico
Clofibrato, 5-fluorouracilo	Antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina)
Factores sistémicos	
Enfermedad hepática, porfiria	Enfermedad aguda y crónica
Infección por HIV	Herencia
Herencia	

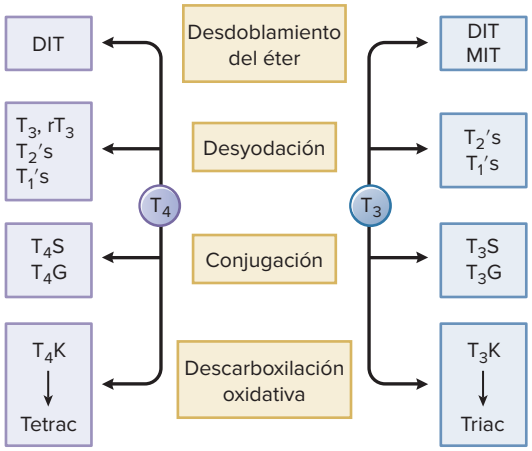


Figura 43-5 *Vías metabólicas de T_4 y T_3.*

be nuevamente. Una porción del material conjugado llega al colon sin sufrir cambios, donde sufre hidrólisis y es eliminada en heces como compuesto libre.

Factores que regulan la secreción de hormona tiroidea

La tirotropina es una hormona glucoproteínica compuesta por una subunidad α, común a las glucoproteínas hipofisiarias como las gonadotropinas, y una subunidad β única. La TSH se secreta de forma pulsátil y con un patrón circadiano (sus niveles son un poco más altos durante el sueño nocturno) que es el inverso del patrón circadiano del cortisol, lo que refleja el hecho de que el cortisol reduce la secreción de TSH. La secreción de TSH es controlada por el péptido hipotalámico *TRH* y por la concentración de hormonas tiroideas libres en la circulación. El aumento de la hormona tiroides inhibe la transcripción tanto del gen TRH como de los genes que codifican las subunidades α y β de la TSH, lo que suprime la secreción de TSH y hace que la tiroides se vuelva inactiva y regresiva. Cualquier disminución en la tasa normal de secreción de hormona tiroidea por la tiroides desencadena un aumento de secreción de TSH. La reducción en la secreción de TRH en el hipotálamo y la disminución del número de receptores de TRH en las células hipofisiarias (figura 43-6) parecen ser mecanismos adicionales que median el efecto de la hormona tiroidea en la secreción de TSH.

Hormona liberadora de tirotropina

La hormona liberadora de tirotropina estimula la liberación de TSH preformada de los gránulos secretores y también estimula la síntesis posterior de ambas subunidades α y β de TSH. La TRH es un tripéptido (L-piroglutamil-L-histidil-L-prolina amida) sintetizado en el hipotálamo y liberado hacia la circulación porta-hipofisiaria, donde interactúa con los receptores de TRH en los tirotropos de la hipófisis anterior. La unión de TRH a su receptor, un receptor acoplado a proteínas G (GPCR), estimula la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} y activa PKC que, finalmente, estimula la síntesis y liberación de TSH. Ya se han identificado dos receptores de TRH, TRH-R1 y TRH-R2, y existen análogos de TRH selectivos para estos receptores. La somatostatina, la dopamina y los glucocorticoides inhiben la secreción de TSH estimulada por TRH.

Acciones de la TSH en la tiroides

La hormona estimulante de la tiroides aumenta la síntesis y secreción de hormona tiroidea. Estos efectos están precedidos por la unión de TSH a su receptor (un GPCR) en la membrana plasmática de las células tiroideas. La fijación de TSH a su receptor estimula la vía G_s-adenililciclasa-AMP cíclico. Las concentraciones más altas de TSH activan la vía G_q-PLC. Múltiples mutaciones del receptor de TSH dan como resultado una disfunción clínica de la tiroides.

Función del yodo y la tiroides

El consumo adecuado de yodo es esencial para la producción normal de hormona tiroidea. Cuando la ingestión de yodo es baja, la producción de hormona tiroidea se reduce, se produce un exceso de secreción de TSH y la tiroides se vuelve hiperplásica e hipertrófica. La tiroides aumentada de tamaño y estimulada se vuelve notablemente eficiente para extraer las trazas residuales de yoduro de la sangre, desarrollando un gradiente de yodo que puede ser 10 veces mayor de lo normal; en la deficiencia de yodo leve a moderada, la tiroides generalmente tiene éxito en producir suficiente hormona y secretar preferentemente T_3. En la deficiencia más grave de yodo puede ocurrir hipotiroidismo del adulto y cretinismo. Los altos niveles de yodo inhiben la síntesis y liberación de T_4. En algunas partes del mundo, hay prevalencia de bocio simple o no tóxico debido a la insuficiencia de yodo en la dieta. La adición de yodato a la sal común (NaCl) proporciona un conveniente suplemento de yodo. En Estados Unidos, la sal yodada proporciona 100 µg de yodo por gramo. Las dosis diarias de yodo recomendadas oscilan de 90 a 120 µg para los niños, 150 µg para adultos, 220 µg para las embarazadas y 290 µg durante la lactancia (Public Health Committee of the American Thyroid Association *et al.*, 2006). Las verduras, la carne y las aves de corral contienen cantidades mínimas de yodo, mientras que los productos lácteos y el pescado son relativamente ricos en yodo.

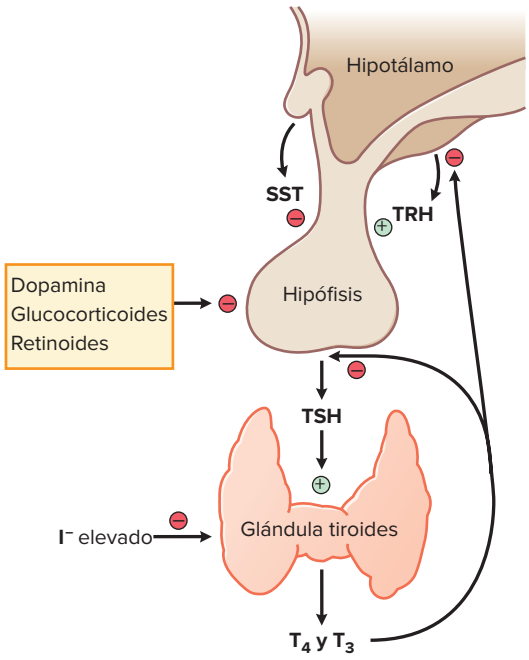


Figura 43-6 ***Regulación de la secreción de hormona tiroidea.*** Múltiples estímulos neurales influyen en la secreción hipotalámica de TRH. La TRH estimula la liberación de TSH en la hipófisis anterior; TSH estimula la síntesis y liberación de las hormonas tiroideas T_3 y T_4. T_3 y T_4 retroalimentan para inhibir la síntesis y la liberación de TRH y TSH. La SST puede inhibir la acción de la TRH, al igual que lo hace la dopamina y las altas concentraciones de glucocorticoides. Se requieren niveles bajos de I^- para la síntesis de T_4, pero altos niveles inhiben la síntesis y la liberación de T_4.

Sal yodada

El yodo se ha usado empíricamente durante 150 años para el tratamiento del bocio por deficiencia de yodo; sin embargo, su uso moderno evolucionó a partir de estudios amplios que usaron yodo para prevenir el bocio en niños escolares de Akron, Ohio, donde había prevalencia de bocio endémico por deficiencia de yodo. El éxito de estos experimentos llevó a la adopción de la profilaxis y la terapia con yodo en muchas regiones del mundo donde el bocio por deficiencia de yodo era endémico. El método más práctico para proporcionar pequeñas cantidades de suplementos de yodo a grandes segmentos de la población es la adición de yoduro o yodato a la sal común; en la actualidad se prefiere el yodato. En algunos países la ley exige el uso de sal yodada, pero en otros, como Estados Unidos, es opcional.

Transporte de hormonas tiroideas dentro y fuera de las células

El paso de las hormonas tiroideas a través de la membrana celular está mediado por transportadores específicos, de los cuales, los que han sido documentados mejor son dos miembros de la familia SLC16A de *MCT*, los MCT 8 y 10 (Adijanto y Philip, 2012; van der Deure *et al.*, 2010). El MCT8 se expresa ampliamente, incluso en hígado, corazón y cerebro. Las mutaciones en el MCT8 causan el síndrome de Allan-Herndon-Dudley,

caracterizado por defectos del neurodesarrollo que probablemente se deban a la entrada deteriorada de T_4 y T_3 en el cerebro. El MCT8 también es importante para el transporte de T_4 fuera de la glándula tiroides, lo que explica el hallazgo de una disminución de la concentración sérica de T_4 en pacientes con síndrome de Allan-Herndon-Dudley (Bernal *et al.*, 2015). El MCT10 transporta T_4 y T_3 y está muy expresado, pero se desconoce su importancia fisiológica para el transporte *in vivo* de la hormona tiroidea. El transportador de aniones orgánicos OATP1C1 transporta en forma preferencial T_4 sobre T_3 y tiene expresión alta en los capilares cerebrales; en experimentos con ratones se observa que el OATP1C1 juega un papel importante en el transporte de T_4 a través de la barrera hematoencefálica.

Mediación de efectos por receptores nucleares

La acción de la hormona tiroidea está mediada en gran medida por la unión de T_3 a TR, que son miembros de la superfamilia de receptores nucleares de factores de transcripción (Brent, 2012). Esta superfamilia incluye los receptores de hormonas esteroides, vitamina D, ácido retinoico, numerosos metabolitos de moléculas pequeñas como ciertos ácidos grasos y ácidos biliares, y también una serie de "receptores huérfanos" (véase el capítulo 3).

Los TR tienen la estructura clásica de un receptor nuclear: un dominio amino terminal, un dominio de fijación de DNA en dedo de zinc ubicado en el centro y un dominio de unión al ligando que ocupa la mitad carboxilo terminal de la proteína. T_3 se une a TR con una afinidad aproximadamente 10 veces mayor en comparación con T_4, y no se piensa que T_4 sea biológicamente activa en la fisiología normal. Los TR se fijan a secuencias de DNA específicas (elementos de respuesta a la hormona tiroidea) en las regiones promotoras/reguladoras de los genes blanco. La transcripción de la mayoría de los genes blanco es reprimida por los TR sin ligando e inducida en respuesta a la unión de T_3. En el estado sin ligando, los dominios de fijación de ligando con TR interactúan con un complejo correpresor que incluye *histona desacetilasas* y otras proteínas. La unión de T_3 causa la sustitución del complejo correpresor por un complejo coactivador que incluye *histona acetiltransferasas, metiltransferasas* y otras proteínas. Otros genes blanco para la hormona tiroidea, como aquellos que codifican TRH y las subunidades de TSH, tienen regulación negativa por acción de T_3. El mecanismo no está bien definido, pero estos genes tienden a ser inducidos por TR sin ligando, además de ser reprimidos por T_3.

Los TR son codificados por dos genes: *THRA* y *THRB*. *THRA* codifica el receptor TRα1, el cual se expresa en la mayoría de los tipos de células, pero sus principales actividades están en la regulación de la frecuencia cardiaca, la temperatura corporal, la función del músculo esquelético y el desarrollo óseo y del intestino delgado. En los pacientes con mutaciones en *THRA* se han descrito estatura baja, anomalías óseas y estreñimiento crónico, junto con TSH circulante normal y niveles de T_4 bajos-normales, un síndrome denominado *resistencia a la hormona tiroidea alfa* (Refetoff *et al.*, 2014; van Mullem *et al.*, 2014).

El gen *THRB* tiene dos promotores que conducen a la producción de TRβ1 y TRβ2. Estos receptores tienen dominios amino terminal singulares, pero, por otra parte, idénticos. El TRβ1 es ubicuo; el TRβ2 tiene un patrón de expresión muy restringido, lo que incluye la hipófisis y el hipotálamo. El TRβ1 ejerce mediación en efectos específicos del metabolismo hepático (incluido el efecto hipocolesterolémico de T_3); el TRβ2 tiene roles en la retroalimentación negativa por T_3 en la TRH hipotalámica y la TSH hipofisiaria, así como en el desarrollo de los conos en la retina y del oído interno. Las mutaciones en *THRB* causan el síndrome de *resistencia a la hormona tiroidea beta*. Este síndrome está asociado con el bocio, taquicardia, problemas auditivos, trastorno de déficit de atención/hiperactividad y otras anormalidades, y la evaluación de laboratorio muestra niveles elevados de TSH, T_4 y T_3 (Refetoff, 1989).

Efectos no genómicos de la hormona tiroidea

Aunque los receptores nucleares se consideran generalmente factores de transcripción de unión al DNA, también se encuentran receptores nucleares como los TR fuera del núcleo, donde pueden ejercer efectos biológicos a través de mecanismos no genómicos rápidos. Una forma truncada de TRα1 está palmitoilada y se localiza en la membrana plasmática, donde causa una producción rápida de NO dependiente de T_3, así como la activación de la señalización de ERK y Akt (Kalyanaraman *et al.*, 2014). Se reporta que TRα1 y TRβ1 de longitud completa se asocian de manera dependiente de T_3 con la subunidad p85α de PI3K, lo que resulta en la activación de Akt (Hiroi *et al.*, 2006). Es interesante observar que la administración de T_3 causa una rápida vasodilatación, que podría ser explicada por la generación mencionada de NO. También hay evidencia de acciones no genómicas de la hormona tiroidea a través de un receptor de membrana plasmática dentro de la integrina αVβ3 (Lin *et al.*, 2011). Este receptor putativo se une al nivel extracelular con T_4 con preferencia sobre T_3, lo que resulta en la activación de MAP cinasa. La importancia de las acciones no genómicas en la fisiología y la fisiopatología de la hormona tiroidea sigue siendo incierta.

Compuestos endógenos relacionados con la hormona tiroidea

La 3-yodotironamina y la tironamina son análogos descarboxilados y desyodados de la hormona tiroidea que se dan de forma natural y que no se unen a TR (Piehl *et al.*, 2011). Estos compuestos pueden servir como ligandos para GPCR de los receptores 1 asociados con trazas de amina, una interacción de relevancia desconocida en los humanos.

Principales efectos clínicos de las hormonas tiroideas

Crecimiento y desarrollo

Tal vez el ejemplo más espectacular de las acciones de las hormonas tiroideas sea la metamorfosis de los anfibios, en la cual el renacuajo se transforma en una rana por las acciones de T_3. El animal no sólo desarrolla extremidades, pulmones y otros órganos para el desplazamiento terrestre, sino que T_3 también causa la regresión de la cola. En los humanos, la hormona tiroidea desempeña un papel crítico en el desarrollo del cerebro mediante mecanismos que no se comprenden por completo (Abduljabbar y Afifi, 2012; Mayerl *et al.*, 2014). La ausencia de hormona tiroidea durante el periodo de neurogénesis activa (hasta 6 meses después del parto) lleva a un retraso mental irreversible (cretinismo) y se acompaña de múltiples alteraciones morfológicas en el cerebro. Estas alteraciones morfológicas intensas son el resultado de la alteración de la migración neuronal, de la alteración de las proyecciones axonales y disminución de la formación de sinapsis. Los suplementos de hormona tiroidea administrados durante las primeras 2 semanas de vida posnatal pueden prevenir el desarrollo de estos cambios morfológicos. Las acciones de las hormonas tiroideas no se limitan al cerebro; la mayoría de los tejidos se ven afectados por la administración de la hormona tiroidea o por su deficiencia. Los defectos amplios en el crecimiento y desarrollo en individuos con cretinismo ilustran claramente los notables efectos de las hormonas tiroideas en individuos sanos.

El cretinismo se clasifica por lo común como *endémico* (causado por deficiencia extrema de yodo) o *esporádico* (una consecuencia del desarrollo anormal de la tiroides o un defecto en la síntesis de la hormona tiroidea). El niño afectado presenta enanismo, con extremidades cortas, retraso mental y apatía. Otras manifestaciones incluyen cara hinchada, lengua agrandada, piel seca y pastosa, ritmo cardiaco lento, estreñimiento y disminución de la temperatura corporal. Para que el tratamiento sea totalmente efectivo, el diagnóstico debe hacerse poco después del nacimiento e iniciarse el tratamiento con T_4 mucho antes de que estas manifestaciones clínicas sean obvias. En aquellas regiones donde la deficiencia de yodo es endémica, la mejor medida consiste en iniciar la sustitución de yodo antes del embarazo. En Estados Unidos y la mayoría de los países industrializados se realizan estudios para la detección de función tiroidea deficiente en los recién nacidos.

Efectos termógenos

La hormona tiroidea es necesaria tanto para la termogénesis obligada (el calor resultante de procesos vitales) como para la termogénesis facultativa o adaptativa (Yehuda-Shnaidman *et al.*, 2014). Sólo unos pocos órganos, incluidos el cerebro, las gónadas y el bazo, no responden a los efectos termógenos de T_3. La termogénesis obligada es el resultado de T_3, lo que hace a la mayor parte de los procesos biológicos menos eficientes con el objetivo de producir calor. Es probable que múltiples mecanismos contribuyan a este efecto, como la inducción de ciclos inútiles y cambios en la energía mitocondrial, pero las vías específicas involucradas y sus contribuciones cuantitativas aún están por definirse completamente. Aunque la inducción por T_3 de la proteína 1 desacoplada es un mecanismo termógeno importante en el tejido adiposo marrón de los roedores, no hay evidencia convincente de que la inducción de las proteínas de desacoplamiento tenga un papel importante en la termogénesis inducida por T_3 en otros tejidos (músculo esquelético, etc.). Independientemente del mecanismo, la termogénesis es altamente sensible a la hormona tiroidea en todo el rango fisiológico: pequeños cambios en las dosis de reemplazo de la levotiroxina pueden alterar significativamente el gasto energético en reposo en el paciente hipotiroideo. La capacidad de T_3 para estimular

la termogénesis ha evolucionado junto con los efectos secundarios que apoyan esta acción, como la estimulación del apetito y la lipogénesis.

Efectos cardiovasculares

Los pacientes con hipertiroidismo tienen taquicardia, aumento del volumen sistólico, incremento del índice cardiaco, hipertrofia cardiaca, disminución de la resistencia vascular periférica y aumento de la presión del pulso (Grais y Sowers, 2014). El hipertiroidismo es una causa relativamente frecuente de fibrilación auricular. Los individuos con hipotiroidismo tienen bradicardia, índice cardiaco disminuido, derrame de pericardio, incremento de la resistencia vascular periférica, disminución de la presión de pulso y elevación de la presión arterial media.

T_3 regula la expresión génica miocárdica principalmente a través de TRα1, que se expresa en niveles más elevados en los miocardiocitos que TRβ. T_3 acorta la relajación diastólica (efecto lusitrópico) al inducir la expresión de ATPasa SERCa2 del retículo sarcoplásmico y disminuir el fosfolambano, un inhibidor SERCa2. T_3 aumenta la fuerza de contracción del miocardio (efecto inotrópico) en parte al inducir la expresión del canal de rianodina, el canal del calcio del retículo sarcoplásmico (véase la figura 29-6). T_3 induce la codificación genética de la isoforma α de MHC (MHCα) y disminuye la expresión del gen MHCβ. Como MHCα confiere a la holoenzima de miosina mayor actividad de ATPasa, este es uno de los mecanismos mediante los cuales T_3 aumenta la velocidad de contracción. El efecto cronotrópico de T_3 está mediado por aumentos en la corriente iónica I_f en el marcapasos en el nodo sinoauricular (véase el capítulo 30). Varias de las proteínas que componen el canal I_f son inducidas por T_3, lo que incluye HCN2 y HCN4. T_3 también parece tener un efecto vasodilatador no genómico directo sobre el músculo liso vascular, lo que puede contribuir a la disminución de la resistencia vascular sistémica y al aumento del gasto cardiaco en el hipertiroidismo.

Efectos metabólicos

La hormona tiroidea estimula la expresión de los receptores LDL hepáticos y reduce los niveles de apolipoproteína B a través de las vías del receptor no LDL (Goldberg *et al.*, 2012; Mullur *et al.*, 2014), de tal forma que la hipercolesterolemia es un rasgo característico del hipotiroidismo.

La hormona tiroidea ejerce efectos complejos sobre el metabolismo de los carbohidratos. La tirotoxicosis es un estado de resistencia a la insulina. Los defectos posreceptores en el hígado y los tejidos periféricos se manifiestan por el agotamiento de las reservas de glucógeno e incremento de la gluconeogénesis, además de un aumento en la tasa de absorción de glucosa del intestino. Los incrementos compensadores en la secreción de insulina causan hiperinsulinismo. Puede haber intolerancia a la glucosa o incluso diabetes, pero la gran mayoría de los pacientes hipertiroideos son euglucémicos. Por el contrario, el hipotiroidismo produce una disminución de la absorción de glucosa en el intestino, disminución de la secreción de insulina y reducción en la tasa de captación periférica de glucosa. Generalmente, el metabolismo de la glucosa no se ve afectado de manera significativa, desde el punto de vista clínico, en pacientes hipotiroideos no diabéticos, aunque los requerimientos de insulina pueden disminuir en el paciente hipotiroideo con diabetes.

Trastornos de la función tiroidea

Hipofunción tiroidea

El hipotiroidismo, conocido como *mixedema* cuando es grave, es el más común de los trastornos de la función tiroidea. En todo el mundo, el hipotiroidismo resultante de la deficiencia de yodo sigue siendo un problema común. En regiones no endémicas donde el yodo es suficiente, la tiroiditis autoinmune crónica (tiroiditis de Hashimoto) representa la mayor parte de los casos. Este trastorno se caracteriza por la circulación de anticuerpos dirigidos contra la peroxidasa tiroidea y, a veces, contra la tiroglobulina. Estas condiciones son ejemplos de *hipotiroidismo primario*, insuficiencia de la glándula tiroides en sí. El *hipotiroidismo central* ocurre con mucha menos frecuencia y resulta de la disminución de la estimulación de la tiroides por la TSH debido a insuficiencia hipofisiaria (*hipotiroidismo secundario*) o insuficiencia hipotalámica (*hipotiroidismo terciario*). El hipotiroidismo que se hace presente en el momento del nacimiento (*hipotiroidismo congénito*) es una causa importante prevenible de retraso mental en el mundo (Gruters y Krude, 2012).

Los síntomas comunes del hipotiroidismo incluyen fatiga, letargo, intolerancia al frío, lentitud mental, depresión, piel seca, estreñimiento, leve aumento de peso, retención de líquidos, dolores y rigidez musculares, menstruación irregular e infertilidad. Los signos comunes incluyen bocio (sólo hipotiroidismo primario), bradicardia, retardo en la fase de relajación de los reflejos tendinosos profundos, piel fría y seca, hipertensión, edema sin fóvea e hinchazón facial. La deficiencia de la hormona tiroidea durante los primeros meses de vida causa problemas de alimentación, retraso del crecimiento, estreñimiento y somnolencia. El retraso del desarrollo mental es irreversible si no se trata con prontitud. El hipotiroidismo infantil perjudica el crecimiento lineal y la maduración ósea. Debido a que los signos y síntomas del hipotiroidismo son inespecíficos, el diagnóstico requiere del hallazgo de un nivel de TSH en suero elevado y reducción del nivel de T_4 libre en suero o un nivel bajo-normal o, en casos de hipotiroidismo central, sólo una disminución de T_4 libre en suero.

Hiperfunción tiroidea

La *tirotoxicosis* es una condición causada por elevación de las concentraciones de hormona tiroidea libre circulante. El aumento de la producción de hormona tiroidea es la causa más frecuente, con el vínculo común de estimulación del receptor de TSH y el incremento de la captación de yodo por la glándula tiroides, según lo establecido por la medición del porcentaje de captación de ^{123}I o ^{131}I en la prueba de RAIU de 24 horas.

La estimulación del receptor de la hormona estimulante de la tiroides es consecuencia de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH en la enfermedad de Graves, o de mutaciones somáticas activadoras en el receptor de TSH en nódulos con funcionamiento autónomo o en el bocio tóxico. Por el contrario, la inflamación o destrucción de la tiroides que resulta en exceso de "fuga" de hormonas tiroideas o exceso de hormona tiroidea exógena ingerida ocasiona una prueba baja de RAIU en 24 h. El término *hipertiroidismo subclínico* se define como concentraciones séricas subnormales de TSH y concentraciones normales de T_4 y T_3 libre. Las arritmias auriculares, el exceso de mortalidad cardiaca y la excesiva pérdida ósea se han asociado con este perfil de pruebas de la función de la tiroides.

La enfermedad de Graves es la causa más común de alta tirotoxicosis con RAIU, representando 60-90% de los casos, según la edad y la región geográfica. La enfermedad de Graves es un trastorno autoinmune caracterizado por el aumento de la producción de hormona tiroidea, bocio difuso y anticuerpos IgG que se unen al receptor de TSH y lo activan. Como con la mayoría de los tipos de disfunción tiroidea, las mujeres se ven más afectadas que los hombres, con una relación que va desde 5:1 a 7:1. La enfermedad de Graves es más común entre los 20 y 50 años, pero puede ocurrir a cualquier edad. La enfermedad de Graves se asocia comúnmente con otras enfermedades autoinmunes. El exoftalmos característico asociado con la enfermedad de Graves es una oftalmopatía infiltrativa y se considera una inflamación autoinmune mediada por tejido conjuntivo periorbitario y músculos extraoculares. El bocio tóxico uninodular/multinodular representa 10-40% de los casos de hipertiroidismo y es más común en pacientes mayores. En la tiroiditis destructiva y en la tirotoxicosis, en pacientes que toman dosis excesivas de hormona tiroidea, se observa un valor bajo de RAIU.

La mayoría de los signos y síntomas de tirotoxicosis provienen de la producción excesiva de calor, aumento de la actividad motora y de la sensibilidad a las catecolaminas producidas por el sistema nervioso simpático. La piel está enrojecida, caliente y húmeda, los músculos son débiles y trémulos, el ritmo cardiaco es rápido, la fuerza del latido cardiaco se incrementa y los pulsos arteriales son prominentes y saltones. El aumento en el gasto de energía da lugar a un mayor apetito y, si la ingestión es insuficiente, se produce pérdida de peso. También puede haber insomnio, dificultad para permanecer quieto, ansiedad y aprensión, intolerancia al calor y aumento de la frecuencia de las deposiciones. En pacientes de edad avanzada pueden estar presentes la angina, las arritmias y la insuficiencia cardiaca. Tales pacientes pueden experimentar menos manifestaciones de estimulación del sistema nervioso simpático y reducción de los síntomas en comparación con individuos más jóvenes, lo que se conoce como "hipertiroidismo apático". Algunas personas pueden mostrar desgaste muscular extenso como resultado de la miopatía tiroidea. La forma más extrema de hipertiroidismo es la tormenta tiroidea (véase la sección que sigue sobre los usos terapéuticos de medicamentos antitiroideos).

Pruebas de la función tiroidea

La medición de la concentración total de hormona en el plasma puede no dar una imagen precisa de la actividad de la glándula tiroides; la concentración total de la hormona varía con las alteraciones en la cantidad y afinidad de la TBG en plasma. Aunque la diálisis de equilibrio en suero sin diluir y los radioinmunoanálisis para FT_4 en el dializador representan el método ideal para determinar las concentraciones de FT_4, este ensayo es costoso y, por lo general, no está disponible en los laboratorios clínicos

de rutina. Los ensayos más comunes usados para estimar las concentraciones de T_4 y T_3 libre emplean análogos etiquetados de estas yodotironinas en quimioluminiscencia e inmunoensayos ligados a enzimas. Estos ensayos están sujetos a las influencias de las proteínas de unión a suero alterada, los estados de enfermedad no tiroidea, enfermedades agudas y otros fármacos. En individuos con función hipofisiaria normal, la medición sérica de TSH es la prueba de función tiroidea de elección, porque la secreción hipofisiaria de TSH es regulada de forma sensible en respuesta a las concentraciones circulantes de hormonas tiroides. La TSH se suprime en los pacientes con tirotoxicosis y es elevada en aquellos con hipotiroidismo primario, y estos cambios generalmente preceden las anormalidades en T_4 y T_3 libre.

Usos terapéuticos de la hormona tiroidea

El uso terapéutico de la hormona tiroidea está indicado principalmente para la terapia de reemplazo hormonal en pacientes con hipotiroidismo y en la terapia de supresión de TSH en pacientes con cáncer de tiroides.

Preparaciones de hormona tiroidea

Las preparaciones sintéticas de sales de sodio de los isómeros naturales de las hormonas tiroideas se usan para la terapia con hormona tiroidea (Biondi y Wartofsky, 2014).

Levotiroxina

La levotiroxina sódica se encuentra disponible en tabletas y cápsulas llenas de líquido para la administración oral y como polvo liofilizado para inyección. La tabla 43-2 muestra una lista de medicamentos y otros factores que pueden influir en los requisitos de dosificación de la levotiroxina. La absorción de la levotiroxina tiene lugar en el estómago y el intestino delgado y es incompleta (se absorbe ~80% de la dosis de la tableta). La absorción aumenta ligeramente cuando la hormona se toma con el estómago vacío, y se asocia con una menor variabilidad en los niveles de TSH cuando se toma de esta manera regularmente (Bach-Huynh *et al.*, 2009). Los pacientes con problemas gastrointestinales que causan mala absorción de las preparaciones de tabletas pueden lograr una mejor absorción con cápsulas llenas de líquido (Vita *et al.*, 2014). La T4 sérica alcanza su máximo en un lapso de 2 a 4 h después de la ingestión oral, pero los cambios son apenas discernibles con una dosificación de una vez al día, debido a que la $t_{1/2}$ en plasma es de aproximadamente los 7 días. Dado esta larga $t_{1/2}$, la omisión de la dosis de un día tiene sólo efectos marginales en la TSH y T_4 libre séricas, pero para mantener la dosificación constante, el paciente debe recibir instrucciones de tomar una dosis doble al día siguiente. Para cualquier TSH sérica dada, la relación de T_4/T_3 en suero es ligeramente mayor en los pacientes que toman levotiroxina que en los pacientes con función tiroidea endógena, debido a que en aproximación 20% de la T_3 circulante es suministrada por lo regular por la secreción tiroidea directa (Gullo *et al.*, 2011; Jonklaas *et al.*, 2008). De manera típica, los análisis de sangre de seguimiento se hacen aproximadamente 6 semanas después de cualquier cambio de dosis, debido a que la T_4 tiene una $t_{1/2}$ en plasma de 1 semana de duración. Si los pacientes no pueden tomar medicamentos orales, o la absorción intestinal es cuestionable, la levotiroxina puede administrarse por vía intravenosa una vez al día en una dosis de aproximadamente 80% del requerimiento oral diario del paciente.

TABLA 43-2 Factores que influyen en la terapia oral con levotiroxina

Fármacos y otros factores que pueden aumentar los requerimientos de dosificación de la levotiroxina
Deterioro de la absorción de levotiroxina
Antiácidos que contienen aluminio, inhibidores de la bomba de protones, sucralfato
Secuestradores de ácidos biliares (colestiramina, colestipol, colesevelam)
Carbonato de calcio (generalmente poco efecto), aglutinantes de fosfato (carbonato de lantano, sevelamer)
Picolinato de cromo, raloxifeno, sales de hierro
Alimentos, productos de soya (generalmente muy poco efecto), intolerancia a la lactosa (reporte de un caso)
Aumento del metabolismo de tiroxina, inducción de CYP3A4
Rifampicina, carbamazepina, fenitoína, sertralina
Conversión deteriorada de $T_4 \rightarrow T_3$
Amiodarona
Mecanismos inciertos o multifactoriales
Estrógeno, embarazo, lovastatina, simvastatina, etionamida, inhibidores de Tyr cinasa
Fármacos y otros factores que pueden disminuir los requerimientos de dosificación de la levotiroxina
Edad avanzada (>65 años), terapia androgénica en mujeres
Fármacos que pueden disminuir la TSH sin modificar la T_4 libre en pacientes tratados con levotiroxina
Metformina

Liotironina

La liotironina sódica es la sal de T_3 y está disponible en tabletas y en forma inyectable. La absorción de liotironina es casi 100%, con niveles séricos máximos a las 2-4 h después de la ingestión oral. La liotironina puede utilizarse ocasionalmente cuando se desea un inicio de acción más rápido, como en casos poco comunes de coma mixedematoso, o si se desea una terminación rápida de la acción, como cuando se prepara a un paciente con cáncer de tiroides para la terapia ^{131}I. La liotironina es menos deseable para la terapia de reemplazo crónica, debido a la necesidad de una dosificación más frecuente (la $t_{1/2}$ en plasma es de 18-24 h), mayor costo y aumentos transitorios de las concentraciones séricas de T_3 por encima del rango normal. Además de la T_3 plasmática, los órganos que expresan la D2 también usan la T_3 producida localmente; por tanto, existe la preocupación teórica de que estos órganos no sean capaces de mantener los niveles fisiológicos de la T_3 intracelular en ausencia de T_4 plasmática. Sobre la base del peso, la dosis diaria requerida de liotironina (administrada tres veces al día para alcanzar niveles estables de T_3 en suero) es casi un tercio de la de L-T_4 para obtener un nivel de TSH equivalente en los pacientes con hipotiroidismo (Celi *et al.*, 2011). Sin embargo, la normalización de la TSH circulante da como resultado una T_3 sérica casi dos veces mayor en comparación con la terapia con levotiroxina, porque la retroalimentación negativa en TSH normalmente se basa, en parte, en la producción local de T_3 a partir de T_4 circulante.

Otras preparaciones

También hay disponibilidad de una mezcla de levotiroxina y T_3 de alrededor de 4:1 en peso y de preparaciones tiroideas disecadas con una relación T_4:T_3 similar. Una tableta de tiroides desecado de 60 mg (1 g) tiene una actividad que es aproximadamente el equivalente a 80 µg de levotiroxina.

Terapia de reemplazo de hormona tiroidea en el hipotiroidismo

La tiroxina es la hormona de elección para la terapia de reemplazo de la hormona tiroidea, debido a su potencia constante y duración prolongada de la acción (Jonklaas *et al.*, 2014). Esta terapia se basa en D1 y D2 para convertir T_4 a T_3 y mantener un nivel sérico constante de T_3 libre.

La dosis diaria promedio de reemplazo de L-T_4 en adultos es de 1.7 µg/kg de peso corporal (0.8 µg/lb). Generalmente, la dosificación debe basarse en la masa corporal magra. El objetivo de la terapia es normalizar la TSH sérica (en el hipotiroidismo primario) o la T_4 libre (en hipotiroidismo secundario o terciario) y aliviar los síntomas del hipotiroidismo. En sentido general, en el hipotiroidismo primario, basta con darle seguimiento a la TSH sin T_4 libre. Un paciente con hipotiroidismo primario leve logrará una TSH normal con una dosis sustancialmente inferior a la dosis de reemplazo completa, pero a medida que la función tiroidea endógena disminuya, será necesario aumentar la dosis. En personas mayores de 60 años y aquellas con enfermedad cardiaca conocida o sospechada, o con áreas de función tiroidea autónoma, resulta apropiado el establecimiento de la terapia con dosis de subreemplazo de L-T_4 (12.5-50 µg/d). La dosis puede aumentarse en 25 µg/d cada 6 semanas hasta que la TSH se normalice. La gran mayoría de los ensayos controlados no apoya la hipótesis de que la terapia de combinación de T_4 más T_3 proporciona una me-

jor respuesta terapéutica que T_4 sola (Grozinsky-Glasberg *et al.*, 2006), aunque, por razones poco claras, los pacientes ocasionales dicen sentirse mejor cuando toman terapias combinadas, tales como tiroides desecada. Un estudio cruzado doble ciego de pacientes con hipotiroidismo para comparar la levotiroxina y la tiroides desecada, manteniendo el mismo rango referencial de TSH, puso de manifiesto que aquellos que prefirieron la tiroides desecada perdieron peso corporal con esta preparación (Hoang *et al.*, 2013). La monoterapia con levotiroxina imita más estrechamente la fisiología normal y generalmente se prefiere (Jonklaas *et al.*, 2014).

Hipotiroidismo durante el embarazo

Generalmente, en las pacientes embarazadas se requiere una dosis más alta de levotiroxina debido al aumento de la concentración sérica de TBG inducida por el estrógeno, la expresión de D3 por la placenta y la pequeña cantidad de L-T_4 transferida de madre a feto a través de la placenta. El hipotiroidismo evidente durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo, angustia fetal, parto prematuro y alteración del desarrollo psiconeural y motor de la progenie. Incluso el hipotiroidismo materno leve puede tener efectos adversos sutiles. Como parte de la planificación pregestacional, la dosis de levotiroxina debe ajustarse para mantener la TSH en la parte inferior del rango de referencia. Las mujeres debieran aumentar la dosis de levotiroxina aproximadamente un 30% tan pronto como se confirme el embarazo, anticipando así la necesidad de dosis mayores (Jonklaas *et al.*, 2014). Esto se puede lograr tomando dos tabletas adicionales de levotiroxina por semana. La TSH sérica se mide en el primer trimestre, y la dosis de levotiroxina se ajusta aún más con el objetivo de mantener la TSH en la parte inferior del rango de referencia. Los ajustes posteriores de la dosificación se basan en la TSH sérica, medida 4-6 semanas después de cada ajuste. La TSH debe monitorearse periódicamente hasta la semana 20 de gestación, cuando el ajuste de la dosis suele ser máximo, y luego una vez entre las semanas 26 y 32 para confirmar una dosis adecuada de levotiroxina. La dosis de levotiroxina se puede cambiar de nuevo a los niveles previos al embarazo al día siguiente del parto, con un seguimiento de la TSH aproximadamente 6 semanas después.

La *hipotiroxinemia* aislada que se presenta durante el embarazo, definida por bajo nivel de concentración sérica de la T_4 libre y concentración sérica normal de TSH, ha sido asociada en algunos estudios con el desarrollo neurocognitivo adverso de los descendientes. Actualmente no hay estudios suficientes para recomendar un tratamiento de rutina para la hipotiroxinemia aislada en el embarazo. La evaluación y el tratamiento se complican aún más por la influencia del aumento de las proteínas de unión al suero en el embarazo y por los valores bajos obtenidos para la T_4 libre mediante el método análogo, especialmente en el segundo y tercer trimestres. La TSH sigue siendo la mejor prueba durante el embarazo para evaluar el estado tiroideo durante la gestación y la respuesta al tratamiento.

Coma mixedematoso

El coma mixedematoso es un síndrome raro que representa la expresión extrema de hipotiroidismo intenso y de larga duración. Los factores precipitantes comunes incluyen infección, insuficiencia cardiaca congestiva e incumplimiento médico. El coma mixedematoso ocurre con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada durante los meses de invierno. El coma mixedematoso se caracteriza principalmente por *hipotermia, depresión respiratoria* y *disminución de la conciencia*.

Se recomienda la administración intravenosa de hormona tiroidea (Jonklaas *et al.*, 2014). La terapia con levotiroxina se inicia con una dosis de carga de 200-400 µg seguido de una dosis de reemplazo completa diaria. Algunos médicos recomiendan agregar liotironina (10 µg por vía intravenosa seguido de 2.5 a 10 µg cada 8 h) hasta que el paciente esté estable y consciente. Otros aspectos importantes de la terapia incluyen apoyo ventilatorio, calentamiento pasivo con mantas, corrección de la hiponatremia y tratamiento de la causa desencadenante. Se recomienda el tratamiento con glucocorticoides intravenosos hasta que se haya excluido la insuficiencia suprarrenal coexistente.

Hipotiroidismo congénito

El éxito en el tratamiento del hipotiroidismo congénito depende de la edad a la que se inicia la terapia y la velocidad con la que se corrige el hipotiroidismo. Si la terapia se instituye dentro de las primeras 2 semanas de vida, se puede lograr un desarrollo físico y mental normal (Gruters y Krude, 2012; Rose *et al.*, 2006).

Para normalizar con rapidez la concentración sérica de T_4 en el lactante con hipotiroidismo congénito, se recomienda una dosis diaria inicial de levotiroxina de 10-15 µg/kg (Jonklaas *et al.*, 2014; Leger *et al.*, 2014). Debido a que la normalización rápida es aún más importante en los bebés con hipotiroidismo grave, en esos infantes se prefieren las dosis de la parte superior del rango mencionado. En un estudio hecho público se observó que la levotiroxina genérica y de marca no eran bioequivalentes en niños con hipotiroidismo congénito grave (Carswell *et al.*, 2013) y esto ha llevado a algunos expertos a no recomendar el uso de la levotiroxina genérica en esta situación (Leger *et al.*, 2014). El objetivo es lograr una T_4 libre en la mitad superior del rango de referencia y una TSH en la mitad inferior, aunque algunos bebés mantienen una TSH alta que parece reflejar una regulación de retroalimentación errónea. Las evaluaciones de laboratorio de TSH y T_4 libre se realizan 2 y 4 semanas después del inicio del tratamiento, cada 1-2 meses en los primeros 6 meses, cada 2-3 meses entre 6 meses y 3 años de edad y cada 6-12 meses a partir de los 3 años de edad y hasta el final del crecimiento. El monitoreo debe ser más frecuente si los resultados son anormales. La fórmula de soya puede perjudicar la absorción de levotiroxina, necesitándose un aumento de la dosis.

Terapia de reemplazo de hormona tiroidea en el cáncer de tiroides

Los pilares de la terapia para el cáncer de tiroides bien diferenciado (papilar, folicular) son la tiroidectomía quirúrgica, yodo radiactivo (analizado en el material que sigue) y la levotiroxina para mantener una TSH baja (Haugen *et al.*, 2016). La razón para la supresión de la TSH es que la TSH constituye un factor de crecimiento para el cáncer de tiroides, pero no hay ensayos aleatorios controlados que aborden el rango blanco óptimo de la TSH. Un enfoque razonable consiste en ajustar la dosis de levotiroxina para mantener un valor de TSH bajo-normal en pacientes sin enfermedad persistente y con bajo riesgo de recurrencia (Wang *et al.*, 2015), un valor ligeramente subnormal de TSH (~0.1 mU/L) en pacientes de alto riesgo de recurrencia y un nivel de TSH más subnormal para los pacientes con enfermedad persistente. Los beneficios de la supresión de TSH deben ser sopesados contra los riesgos, lo que incluye la osteoporosis y la fibrilación auricular.

Nódulos tiroideos

La enfermedad tiroidea nodular es la endocrinopatía más común. Generalmente, los nódulos tiroideos son asintomáticos, aunque pueden causar incomodidad en el cuello, disfagia y sensación de asfixia. Al igual que con otras formas de la enfermedad de la tiroides, los nódulos son más frecuentes en las mujeres. La exposición a radiación ionizante, especialmente en la infancia, aumenta la tasa de desarrollo de nódulos. Aproximadamente 5% de los nódulos tiroideos que atraen la atención médica son malignos. La mayoría de los pacientes con nódulos tiroideos son eutiroideos, lo que debe confirmarse mediante medición de la TSH. En general, los procedimientos de diagnóstico más útiles son las imágenes de ultrasonido y una biopsia por aspiración con aguja fina. El uso de levotiroxina para suprimir la TSH en personas eutiroideas con nódulos tiroideos no se puede recomendar como una práctica general. Sin embargo, si la TSH es elevada, es apropiado administrar levotiroxina para llevar la TSH a la porción inferior del rango de referencia.

Efectos adversos de la hormona tiroidea

Los efectos adversos de la hormona tiroidea generalmente ocurren sólo en el tratamiento excesivo y son similares a las consecuencias del hipertiroidismo. Un exceso de hormona tiroidea puede aumentar el riesgo de fibrilación auricular, especialmente en los ancianos, y puede incrementar el riesgo de osteoporosis, en particular en las mujeres en el periodo de la posmenopausia.

Fármacos antitiroideos y otros inhibidores de la tiroides

Una infinidad de compuestos son capaces de interferir, directa o indirectamente, en la síntesis, liberación o acción de las hormonas tiroideas (tablas 43-2 y 43-3). Varios tipos son clínicamente útiles:

- Medicamentos antitiroideos que interfieren directamente en la síntesis de hormonas tiroideas.
- Inhibidores iónicos que bloquean el mecanismo de transporte de yoduro.
- Altas concentraciones de yodo que disminuyen la liberación de hormonas tiroideas de la glándula y también pueden disminuir la síntesis de hormonas.
- Yodo radiactivo que daña la glándula tiroides con radiación ionizante.

La terapia adyuvante con medicamentos que no tienen efectos específicos sobre la síntesis de la hormona tiroidea es útil para controlar las

TABLA 43-3 Agentes que interrumpen la síntesis, liberación y metabolismo de la hormona tiroidea

MECANISMO	AGENTE
Captación de yodo	Perclorato, fluoroborato, tiocianato, nitrato
Organificación del yodo	Tionamidas (propiltiouracilo, metimazol, carbimazol), tiocianato, sulfonamidas
Reacción de acoplamiento	Sulfonamidas, tionamidas
Liberación de hormona	Sales de Li^+, yoduro
Desyodación de yodotironina periférica	Propiltiouracilo, amiodarona, agentes colecistográficos orales
Metabolismo hepático acelerado	Fenobarbital, rifampina, carbamazepina, fenitoína, sertralina, bexaroteno

manifestaciones periféricas de la tirotoxicosis, incluidos los inhibidores de la desyodación periférica de T_4 a T_3, los antagonistas de los receptores adrenérgicos β y los bloqueadores de los canales del Ca^{2+}.

Medicamentos antitiroideos

Los medicamentos antitiroideos con utilidad clínica son los *tioureilenos*, que pertenecen a la familia de las tioamidas. El *propiltiouracilo* es el prototipo (figura 43-7).

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Los estudios sobre el mecanismo del desarrollo del bocio comenzaron con la observación de que los conejos alimentados con una dieta compuesta en gran medida por col a menudo desarrollaban bocio. Probablemente este resultado se debiera a la presencia de precursores del ion de tiocianato en las hojas de las coles. Más tarde, se demostró que dos compuestos puros producían bocio: sulfaguanidina, una sulfanilamida antimicrobiana usada para tratar infecciones entéricas, y la feniltiourea. La investigación de los efectos de los derivados de tiourea reveló que las ratas se volvían hipotiroideas a pesar de los cambios hiperplásicos en sus glándulas tiroides, que eran característicos de la estimulación tirotrópica intensa. Después de iniciado el tratamiento, no se formó hormona nueva y la sustancia productora de bocio no tuvo efecto visible en la glándula tiroides después de la hipofisectomía o la administración de hormona tiroidea. Esto sugirió que el bocio era un cambio compensador resultante del estado inducido de hipotiroidismo y que la acción primaria de los compuestos era inhibir la formación de la hormona tiroidea. Las posibilidades terapéuticas de tales agentes en el hipertiroidismo eran evidentes, y las sustancias usadas con ese fin se hicieron conocidas como *fármacos antitiroideos*.

Mecanismo de acción

Los medicamentos antitiroideos inhiben la formación de hormonas tiroideas al interferir en la incorporación de yodo a los residuos de tirosilo de la tiroglobulina; también inhiben el acoplamiento de estos residuos de yodotirosilo para formar yodotironinas (véase figura 43-2). Se cree que estos fármacos inhiben la enzima peroxidasa. La inhibición de la síntesis de hormonas resulta en el agotamiento de las reservas de tiroglobulina yodada a medida que la proteína se hidroliza y las hormonas se liberan en la circulación. Además de bloquear la síntesis de hormonas, el propiltiouracilo inhibe parcialmente la desyodación periférica de T_4 a T_3. El *metimazol* no tiene este efecto; esto proporciona una justificación para la elección del propiltiouracilo sobre otros medicamentos antitiroideos en el tratamiento de estados hipertiroideos extremos o de la tormenta tiroidea (Angell *et al.*, 2015).

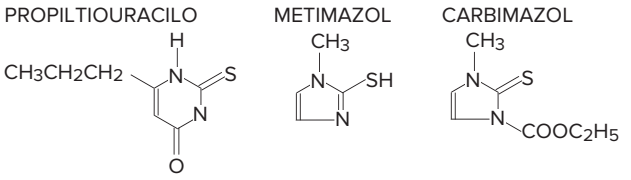


Figura 43-7 *Estructura de los fármacos antitiroideos de tipo tioamida*

ADME

Los compuestos antitiroideos usados actualmente en Estados Unidos son propiltiouracilo (6-*n*-propiltiouracilo) y metimazol (1-metil-2-mercaptoimidazol). En Europa está disponible el carbimazol, un derivado carbetoxi del metimazol, cuya acción antitiroidea se debe a su conversión a metimazol después de la absorción (figura 43-7). Las propiedades farmacológicas del propiltiouracilo y el metimazol se muestran en la tabla 43-4.

La absorción de cantidades efectivas de propiltiouracilo se produce a los 20-30 minutos después de una dosis oral, y la duración de la acción es breve. El efecto de una dosis de 100 mg de propiltiouracilo comienza a disminuir en 2-3 h; incluso una dosis de 500 mg es completamente inhibidora por únicamente 6-8 h. Tan sólo 0.5 mg de metimazol disminuyen de manera similar la organificación de yodo radiactivo en la glándula tiroides, pero se necesita una sola dosis de 10-25 mg para extender la inhibición a 24 h.

La $t_{1/2}$ del propiltiouracilo en plasma es de aproximadamente 75 min; la de metimazol es de 4-6 h. Los medicamentos se concentran en la tiroides y el metimazol, derivado del metabolismo del carbimazol, se acumula después de la administración de este último. Los fármacos y los metabolitos aparecen en gran medida en la orina.

Usos terapéuticos

Los medicamentos antitiroideos se usan en el tratamiento del hipertiroidismo de la siguiente forma:

- Como tratamiento definitivo, para controlar el trastorno anticipándose a una remisión espontánea de la enfermedad de Graves.
- Conjuntamente con el yodo radiactivo, para acelerar la recuperación mientras se espera por los efectos de la radiación.
- Para controlar el trastorno en preparación para el tratamiento quirúrgico.

El metimazol es el fármaco de elección para la enfermedad de Graves; es efectivo cuando se administra como una sola dosis diaria, tiene una mejor adherencia y es menos tóxico que el propiltiouracilo. El metimazol tiene una $t_{1/2}$ en plasma e intratiroideo relativamente larga, así como una duración de acción larga. La dosis inicial habitual para el metimazol es 15-40 mg diarios. La dosis inicial habitual del propiltiouracilo es de 100 mg cada 8 h. Cuando se necesitan dosis mayores a 300 mg al día, de cuando

TABLA 43-4 Características farmacocinéticas de los fármacos antitiroideos

	PROPILTIOURACILO	METIMAZOL
Unión a proteínas plasmáticas	~75%	Nil
$t_{1/2}$ en plasma	75 min	~4-6 h
Volumen de distribución	~.0.4 L/kg	~0.7 L/kg
Concentrado en tiroides	Sí	Sí
Metabolismo del fármaco durante la enfermedad Enfermedad hepática grave Enfermedad renal grave	 Normal Normal	 Disminuido Normal
Frecuencia de dosificación	1-4 veces al día	Una o dos veces al día
Paso transplacentario	Bajo	Bajo
Concentraciones en leche materna	Bajas	Bajas

en cuando es útil hacer una subdivisión adicional del tiempo de administración a cada 4-6 h. Una vez que se logra el eutiroidismo, generalmente en 12 semanas, se puede reducir la dosis del medicamento antitiroideo, pero no se debe interrumpir para evitar que ocurra una exacerbación de la enfermedad de Graves.

Respuesta al tratamiento

Generalmente, el estado tirotóxico mejora en un periodo de 3-6 semanas después del inicio de la administración de medicamentos antitiroideos. La respuesta clínica está relacionada con la dosis de medicamento antitiroideo, el tamaño del bocio y la concentración sérica de T_3 antes del tratamiento. La tasa de respuesta está determinada por la cantidad de hormona almacenada, la tasa de renovación de la hormona en la tiroides, la $t_{1/2}$ de la hormona en la periferia y la intensidad del bloqueo en la síntesis impuesta por la dosis administrada. El hipotiroidismo puede desarrollarse como resultado de un tratamiento excesivo. Después de iniciado el tratamiento, los pacientes deben ser examinados y las pruebas de función tiroidea (concentraciones de FT_4 séricas y T_3 total o libre) medidas cada 2-4 meses. Una vez que se establece el eutiroidismo, es razonable hacer un seguimiento cada 4-6 meses. El control del hipertiroidismo se asocia generalmente con una disminución en el tamaño del bocio y la normalización de la concentración sérica de TSH. Cuando esto ocurre, se debe reducir significativamente la dosis del medicamento antitiroideo para evitar el hipotiroidismo.

Reacciones indeseables

La incidencia de efectos secundarios por propiltiouracilo y metimazol, de la forma en que se usan actualmente, es relativamente baja. La agranulocitosis es la reacción más grave, y usualmente ocurre en las primeras semanas o meses de terapia, pero a veces se presenta más tarde. Como generalmente la agranulocitosis ocurre de forma rápida y no está asociada con una reducción gradual en el conteo de los granulocitos, el monitoreo prospectivo periódico de este conteo por lo regular no es útil. Se debe orientar a los pacientes para que informen inmediatamente el desarrollo de dolor de garganta o fiebre, y suspendan el medicamento antitiroideo y se sometan a un conteo de granulocitos. La agranulocitosis se revierte al suspenderse el medicamento causal y la administración de factor recombinante humano estimulante de las colonias de granulocitos puede acelerar la recuperación. La granulocitopenia leve, si se observa, puede deberse a tirotoxicosis o puede ser el primer signo de esta peligrosa reacción medicamentosa, y entonces se requiere el conteo frecuente de los leucocitos.

La reacción más común es una erupción de urticaria papular leve que a menudo cede espontáneamente sin interrumpir el tratamiento, pero que a veces requiere la administración de un antihistamínico y corticosteroides y el cambio a otro medicamento antitiroideo. Otras complicaciones menos frecuentes son dolor y rigidez en las articulaciones, parestesias, cefalea, náuseas, pigmentación de la piel y pérdida de cabello. La fiebre medicamentosa, la hepatitis y la nefritis son raras, aunque con dosis más altas de propiltiouracilo se realizan pruebas frecuentes para detectar anomalías en la función hepática. Aunque previamente se creía que la vasculitis era una complicación rara, se ha reportado la presencia de anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA, *Antineutrophilic cytoplasmic antibodies*) en aproximadamente 50% de los pacientes que reciben propiltiouracilo, y raras veces con metimazol.

Tirotoxicosis en el embarazo

La tirotoxicosis ocurre en aproximadamente 0.2% de los embarazos y es causada, con mayor frecuencia, por la enfermedad de Graves. Los medicamentos antitiroideos son el tratamiento de elección; el yodo radiactivo está claramente contraindicado. Tanto el propiltiouracilo como el metimazol cruzan la placenta por igual, y cualquiera de ellos puede usarse de forma segura en la paciente embarazada. Generalmente, se evita el uso del metimazol en el primer trimestre, favoreciendo el de propiltiouracilo, debido a la embriopatía asociada al metimazol, y luego se usa metimazol por el resto del embarazo debido a la preocupación por la insuficiencia hepática asociada al propiltiouracilo en el embarazo. El carbimazol se usa en Estados Unidos durante el embarazo y rara vez se asocia con anormalidades congénitas. La dosis del medicamento antitiroideo debe ser minimizada para mantener el índice de FT_4 en suero en la mitad superior del rango normal o ligeramente por encima. A medida que el embarazo progresa, a menudo la enfermedad de Graves mejora. La recaída o el empeoramiento de la enfermedad de Graves es común después del parto, y las pacientes deben ser vigiladas de cerca. El metimazol administrado a las madres lactantes en dosis de hasta 20 mg diarios, no tiene ningún efecto sobre la función tiroidea en el bebé, según se ha reportado. Se cree que el propiltiouracilo se divide en la leche materna incluso menos que el metimazol.

Terapia adyuvante

Varios fármacos que no tienen actividad antitiroidea intrínseca son útiles en el tratamiento sintomático de la tirotoxicosis.

Los *antagonistas de los receptores adrenérgicos β* (véase capítulo 12) son efectivos para antagonizar los efectos simpáticos/adrenérgicos de la tirotoxicosis reduciendo así la taquicardia, el temblor y la mirada fija, y aliviando las palpitaciones, la ansiedad y la tensión. Al inicio, generalmente se administra propranolol, 20-40 mg cuatro veces al día, o atenolol, 50-100 mg diarios.

Los *bloqueadores de los canales del* Ca^{2+} (diltiazem, 60-120 mg cuatro veces al día) pueden ser utilizados para controlar la taquicardia y reducir la incidencia de taquiarritmias supraventriculares. Por lo general, sólo se requiere tratamiento a corto plazo, 2-6 semanas, con antagonistas betaadrenérgicos del receptor o bloqueadores del canal del Ca^{2+}, y debe suspenderse una vez que el paciente esté eutiroideo.

La *inmunoterapia* se ha usado para tratar el hipertiroidismo y la oftalmopatía de Graves. El rituximab, que destruye los linfocitos B, cuando se usa con metimazol, prolonga la remisión de la enfermedad de Graves.

Tormenta tiroidea

La tormenta tiroidea es una complicación infrecuente, pero potencialmente mortal, de la tirotoxicosis, en la que una forma grave de la enfermedad suele precipitarse por un problema médico simultáneo. Ocurre en pacientes tirotóxicos sin tratamiento o tratados parcialmente. Los factores precipitantes asociados con la crisis tirotóxica incluyen infecciones, estrés, trauma, cirugía tiroidea o no tiroidea, cetoacidosis diabética, trabajo de parto, enfermedad cardiaca y, raras veces, tratamiento con yodo radiactivo.

Las características clínicas son similares a las de la tirotoxicosis, pero más exageradas. Las características fundamentales incluyen fiebre (temperatura generalmente >38.5 °C) y taquicardia desproporcionada en relación con la fiebre. Las náuseas, los vómitos, la diarrea, la agitación y la confusión constituyen presentaciones frecuentes. El coma y la muerte pueden surgir hasta en 20% de los pacientes. Las anomalías de la función tiroidea son similares a las observadas en el hipertiroidismo no complicado. Por tanto, la tormenta tiroidea es principalmente un diagnóstico clínico.

El tratamiento incluye medidas de apoyo como fluidos intravenosos, antipiréticos, mantas de enfriamiento y sedación. Los medicamentos antitiroideos se administran en grandes dosis. Se prefiere el propiltiouracilo en lugar de metimazol, porque también afecta la conversión periférica de $T_4 \rightarrow T_3$. Los yoduros orales se usan después de la administración de la primera dosis de un medicamento antitiroideo. El tratamiento de la enfermedad precipitante subyacente es esencial.

Inhibidores iónicos

Los *inhibidores iónicos* son sustancias que interfieren con la concentración de yoduro por parte de la glándula tiroides. Estos agentes son aniones que se parecen al yoduro: *tiocianato*, *perclorato* y *fluoroborato*, todos aniones hidratados monovalentes de un tamaño similar al del yoduro.

El *tiocianato* se diferencia del resto cualitativamente; no se concentra en la glándula tiroides, pero en grandes cantidades puede inhibir la organificación del yodo. El perclorato es 10 veces más activo que el tiocianato. El perclorato (ClO_4^-) bloquea la entrada de yoduro en la tiroides por inhibición competitiva del NIS, y se transporta a través del NIS a la glándula tiroides. Los numerosos inhibidores del NIS (perclorato, tiocianato y nitrato) son aditivos en la inhibición de la absorción de yodo. El perclorato se puede usar para controlar el hipertiroidismo; sin embargo, cuando se ha administrado en cantidades excesivas (2-3 g diarios), ha causado anemia aplásica letal. El perclorato, en dosis de 750 mg diarios, se ha usado en el tratamiento de la enfermedad de Graves, aunque no está disponible en Norteamérica.

El perclorato se puede usar para "descargar" yoduro inorgánico de la glándula tiroides en una prueba de diagnóstico de la organificación del yoduro. Otros iones, seleccionados con base en su tamaño, también han demostrado ser activos; el fluoroborato (BF_4^-) es tan efectivo como el perclorato.

El litio reduce la secreción de T_4 y T_3, lo que puede causar hipotiroidismo manifiesto en algunos pacientes que toman Li^+ para el tratamiento de la manía (véase capítulo 16).

Yodo

El *yoduro* es el remedio más antiguo para los trastornos de la glándula tiroides. En concentraciones altas, el yoduro puede influir en varias de las funciones importantes de la glándula tiroides. El yoduro limita su propio transporte y, de manera aguda y transitoria, inhibe la síntesis de yodotirosinas y yodotironinas (el *efecto Wolff-Chaikoff*) (Pramyothin *et al.*, 2011). Un efecto clínico importante del $[I^-]_{plasma}$ alto es la inhibición de la liberación de hormona tiroidea. Esta acción es rápida y eficaz en la tirotoxicosis

grave. El efecto se ejerce directamente sobre la glándula tiroides y se puede demostrar tanto en el sujeto eutiroideo como en el paciente hipertiroideo.

Respuesta al yodo en el hipertiroidismo

La respuesta al yodo en pacientes con hipertiroidismo a menudo es sorprendente y rápida: la liberación de la hormona tiroidea en la circulación es bloqueada con rapidez, y su síntesis disminuye levemente. En la glándula tiroides, la vascularidad se reduce, la glándula se hace mucho más firme, las células empequeñecen y el coloide se acumula en los folículos a medida que la concentración de yodo aumenta. El efecto máximo ocurre después de 10-15 días de terapia continua. Generalmente, la terapia de yoduro no controla del todo las manifestaciones de hipertiroidismo, y el efecto beneficioso desaparece. Los usos del yoduro en el tratamiento del hipertiroidismo se concentran en el periodo preoperatorio en preparación para la tiroidectomía y, junto con medicamentos antitiroideos y propranolol, en el tratamiento de la crisis tirotóxica.

Otro uso del yoduro es proteger a la tiroides de la lluvia radiactiva de yodo, después de un accidente nuclear o exposición militar. Como la captación de yodo radiactivo es inversamente proporcional a la concentración sérica de yodo estable, la administración de 30-100 mg de yodo a diario disminuye marcadamente la captación tiroidea de radioisótopos. La solución de yodo concentrada (solución de Lugol) consiste en 5% de yodo y 10% de yoduro de potasio, que proporcionan una dosis de aproximadamente 8 mg de yodo por cada gota. También está disponible la KISS, que contiene 50 mg por cada gota. La dosis típica incluye 16-36 mg (2-6 gotas) de solución de Lugol o 50-100 mg (1-2 gotas) de KISS tres veces al día. Igualmente se dispone, sin prescripción, de un producto de yoduro de potasio (Thyroshield) para tomar en caso de emergencia radiactiva y bloquear la absorción de yodo radiactivo en la glándula tiroides. La dosis para adultos es de 2 mL (130 mg) cada 24 h, según las indicaciones de los funcionarios de salud pública. Los pacientes eutiroideos con antecedentes de una gran variedad de trastornos tiroideos subyacentes pueden desarrollar hipotiroidismo inducido por yodo cuando están expuestos a grandes cantidades de yodo presentes en muchos de los medicamentos prescritos comúnmente (tabla 43-5), y estos pacientes no escapan del efecto agudo de Wolff-Chaikoff (Pramyothin *et al.*, 2011).

TABLA 43-5 Contenido de yodo en los fármacos y compuestos de uso común

FÁRMACOS	CONTENIDO DE YODO
Oral o local	
Amiodarona	75 mg/200 mg/tableta
Yodoquinol (diyodohidroxiquina)	134 mg/tableta
Solución oftálmica de yoduro de ecotiofato	5-41 µg/gota
Yodoquinol	134 mg/tableta
Solución oftálmica de idoxuridina	18 µg/gota
Solución de Lugol	5-6 mg/gota
KI, solución saturada (KISS)	38 mg/gota
Antisépticos tópicos	
Crema de clinoquinol	12 mg/g
Povidona yodada	10 mg/mL
Agentes de contraste radiográfico	
Diatrizoato meglumina sódica	370 mg/mL
Yotalamato	320 mg/mL
Yoxaglato	370 mg/ml
Iopamidol	370 mg/ml
Yoexol	350 mg/mL
Ioxilan	370 mg/mL

Reacciones indeseables

En ocasiones, los sujetos muestran una marcada sensibilidad al yodo. El angioedema es el síntoma prominente, y el edema laríngeo puede llevar a la asfixia. Puede haber presencia de múltiples hemorragias cutáneas; pueden aparecer manifestaciones de hipersensibilidad del tipo enfermedad del suero (p. ej., fiebre, artralgia, agrandamiento del nódulo linfático y eosinofilia). También se han descrito púrpura trombocitopénica trombótica y periarteritis nodosa letal atribuidas a la hipersensibilidad al yoduro.

La gravedad de los síntomas de la intoxicación crónica con yoduro (*yodismo*) está relacionada con la dosis. Los síntomas comienzan con un desagradable sabor metálico y sensación urente en la boca y la garganta, así como dolor en los dientes y las encías. Comúnmente ocurre aumento de salivación, coriza, estornudos e irritación de los ojos con hinchazón de los párpados. El yodismo ligero simula un "resfriado". El exceso de transudación en el árbol bronquial puede conducir a edema pulmonar. Además, las glándulas parótida y submaxilar pueden experimentar agrandamiento y sensibilidad, y el síndrome puede confundirse con la parotiditis. Las lesiones cutáneas son comunes y varían en tipo e intensidad. En raras ocasiones, pueden ocurrir erupciones graves y a veces mortales (yodermia), después del uso prolongado de yoduros. Las lesiones son extrañas; se parecen a las causadas por el bromismo y, por lo general, involucionan rápidamente cuando se retira el yoduro. Los síntomas de irritación gástrica son comunes, y puede ocurrir diarrea, que a veces es sanguinolenta. Puede haber presencia de fiebre, anorexia y depresión. Los síntomas del yodismo desaparecen en pocos días después de suspenderse la administración de yoduro. La excreción renal de I^- puede aumentarse mediante procedimientos que promuevan la excreción de Cl^- (p. ej., diuresis osmótica, diuréticos cloruréticos y administración de cargas de sales). Estos procedimientos pueden ser útiles cuando los síntomas del yodismo son graves.

Yodo radiactivo

Los isótopos primarios utilizados para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad de la tiroides son ^{123}I y ^{131}I. ^{123}I es principalmente un emisor γ de vida corta con una $t_{1/2}$ de 13 h y se utiliza en estudios de diagnóstico. ^{124}I se ha utilizado con éxito en la tomografía de emisión de positrones/tomografía computarizada para una dosimetría más precisa en el cáncer de tiroides de alto riesgo (Jentzen *et al.*, 2014). ^{131}I tiene una $t_{1/2}$ de 8 días y emite tanto rayos γ como partículas β. Más de 99% de su radiación se consume en 56 días. ^{131}I se usa en forma terapéutica para la destrucción de la glándula tiroides en glándulas hiperactivas o aumentadas de tamaño y en cáncer tiroideo para la ablación de la glándula y para tratamiento de la enfermedad metastásica.

El comportamiento químico de los isótopos radiactivos de yodo es idéntico al del isótopo estable ^{127}I. ^{131}I es fijado con rapidez y eficiencia por la glándula tiroides, se incorpora en los yodoaminoácidos y se deposita en los folículos coloides, de donde se libera lentamente. De esta forma, las partículas β destructivas se originan dentro del folículo y actúan casi exclusivamente en las células parenquimatosas de la tiroides, con poco o ningún daño a los tejidos circundantes. La radiación γ pasa a través del tejido y puede cuantificarse mediante detección externa. Los efectos de la radiación dependen de la dosis. Con dosis de ^{131}I adecuadamente seleccionada, es posible destruir la glándula tiroides completamente sin causar daño detectable a los tejidos adyacentes.

Usos terapéuticos

El yodo radiactivo encuentra su uso más amplio en el tratamiento del hipertiroidismo y en el diagnóstico de trastornos de la función tiroidea. La indicación más clara para el tratamiento con yodo radiactivo es el hipertiroidismo en pacientes mayores y en aquellos con enfermedad cardiaca. El yodo radiactivo también es un tratamiento efectivo cuando la enfermedad de Graves ha persistido o recurre después de la tiroidectomía subtotal, y cuando el tratamiento prolongado con medicamentos antitiroideos no ha llevado a la remisión. Por último, el yodo radiactivo es efectivo en pacientes con bocio nodular tóxico. El yoduro de sodio ^{131}I está disponible como solución o en cápsulas que contienen ^{131}I sin transportadores y que es adecuado para administración oral. El yoduro de sodio ^{123}I está disponible para procedimientos de escaneo.

Hipertiroidismo

El yodo radiactivo es un tratamiento alternativo o adyuvante valioso para el hipertiroidismo (Ross, 2011). El yoduro estable (no radiactivo) puede impedir el tratamiento o la toma de imágenes con yodo radiactivo durante semanas, después de la interrupción de la administración de yoduro estable. En aquellos pacientes expuestos a yoduro estable, se debe realizar una medición de yodo radiactivo durante 24 horas para una dosis de

^{123}I antes de la administración de ^{131}I para asegurar que haya captación suficiente a fin de lograr la ablación deseada. La dosis óptima de ^{131}I, cantidad expresada captada, varía en los diferentes laboratorios de 80 a 150 µCi por gramo de tejido tiroideo. La dosis total habitual es de 4-15 mCi, con una dosis blanco recomendada para administrar 8 mCi a la glándula tiroides con base en la captación de yodo radiactivo en 24 h (Alexander y Larsen, 2002; Brent, 2008).

Unas semanas después del tratamiento, los síntomas del hipertiroidismo comienzan a disminuir gradualmente en un periodo de 2-3 meses. Si la terapia no ha sido adecuada, la necesidad de un tratamiento adicional se hace evidente en 6-12 meses. No es raro, sin embargo, que la TSH sérica permanezca baja durante varios meses después de la terapia con ^{131}I. Por consiguiente, la evaluación de la falla de la terapia con yodo radiactivo basándose sólo en las concentraciones de TSH puede ser engañosa y debería acompañarse siempre con la determinación de T_4 libre y, generalmente, de las concentraciones séricas de T_3. Dependiendo en cierta medida del plan de dosificación adoptado, 80% de los pacientes se cura con una sola dosis, alrededor de 20% requiere dos dosis y una fracción muy pequeña requiere tres o más dosis antes de que el trastorno sea controlado. Los antagonistas adrenérgicos β y los medicamentos antitiroideos, o ambos, pueden usarse para acelerar el control del hipertiroidismo.

Ventajas

Con el tratamiento con yodo radiactivo, el paciente se ahorra los riesgos y la incomodidad de la cirugía. El costo es bajo, en Estados Unidos no se requiere hospitalización, y los pacientes pueden participar en sus actividades habituales durante todo el procedimiento, aunque hay recomendaciones para limitar la exposición en niños pequeños.

Desventajas

La principal consecuencia del uso de yodo radiactivo es la alta incidencia de hipotiroidismo retardado. Aunque la tasa de mortalidad por cáncer no aumentó después de la terapia con yodo radiactivo, algunos estudios sugieren un pequeño, pero significativo aumento, en tipos específicos de cáncer, incluyendo de estómago, riñón y mama. Este hallazgo es especialmente significativo, porque todos estos tejidos expresan el transportador de yodo NIS y, por tanto, pueden ser particularmente susceptibles a los efectos del yodo radiactivo. El tratamiento con yodo radiactivo puede inducir tiroiditis por radiación, con liberación de T_4 y T_3 preformadas a la circulación. En la mayoría de los pacientes, esto es asintomático, pero en algunos puede haber empeoramiento de los síntomas de hipertiroidismo; raras veces hay manifestaciones cardiacas (p. ej., fibrilación auricular o enfermedad cardiaca isquémica), y en muy raras ocasiones se produce tormenta tiroidea. El tratamiento previo con medicamentos antitiroideos debe reducir o eliminar esta complicación.

La principal contraindicación del uso de la terapia con ^{131}I es el embarazo. Después del primer trimestre, la tiroides fetal concentra el isótopo y, por esta razón, sufre daños; incluso durante el primer trimestre, es mejor evitar el yodo radiactivo, porque la radiación puede tener efectos adversos para los tejidos fetales. Además, el uso de yodo radiactivo para tratar el hipertiroidismo en los niños es controvertido, debido a la preocupación teórica de que puede causar cambios neoplásicos en la glándula tiroides u otros órganos. Los datos son insuficientes para resolver este problema, ya que el número de niños que han sido tratados con yodo radiactivo es relativamente pequeño. Muchas clínicas se niegan a tratar a pacientes más jóvenes y reservan el yodo radiactivo para pacientes mayores de 25-30 años.

Carcinoma tiroideo

Como la mayoría de los carcinomas de tiroides bien diferenciados acumulan muy poco yodo, se hace necesario estimular la captación de yodo con TSH para poder tratar las metástasis de manera efectiva (Haugen y Sherman, 2013; Haugen *et al.*, 2016). La estimulación endógena de TSH se promueve mediante la retirada de la terapia de reemplazo de la hormona tiroidea en pacientes previamente tratados con tiroidectomía casi total o total. Se administra una dosis ablativa de ^{131}I que varía de 30 a 150 mCi, y después de varios días o 1 semana se repite la exploración corporal total.

La tirotropina alfa recombinante (TSH recombinante humana) puede ser utilizada, en lugar de la extracción de hormona tiroidea, para preparar al paciente para la ablación con yodo radiactivo del tejido remanente de tiroides o para probar la capacidad del tejido tiroideo, tanto normal como maligno, para captar yodo radiactivo y secretar tiroglobulina. La TSH humana recombinante no está aprobada actualmente para preparar a los pacientes para la ablación con yodo radiactivo de las metástasis.

Quimioterapia del cáncer de tiroides

Carcinomas papilares y foliculares

La mayoría de los cánceres de tiroides se derivan de las células foliculares tiroideas y se clasifican histológicamente como carcinomas papilares o foliculares. La mayor parte de estos carcinomas se trata adecuadamente mediante cirugía, radioyodo y levotiroxina, para suprimir la TSH. Sin embargo, una pequeña fracción de ellos progresa a pesar de estas terapias, en cuyo caso pueden tratarse con los inhibidores orales de tirosina cinasa *sorafenib* (Brose *et al.*, 2014) o *lenvatinib* (Schlumberger *et al.*, 2015) (véase capítulo 67). La respuesta a estos fármacos no parece depender de la presencia o ausencia de mutaciones oncogénicas específicas.

La dosis diaria recomendada de sorafenib es de 400 mg dos veces al día sin alimentos. Las reacciones adversas incluyen eritrodisestesia palmo-plantar, diarrea, alopecia, fatiga, pérdida de peso, hipertensión y otras. La dosis diaria recomendada de lenvatinib es de 24 mg una vez al día con o sin alimentos, y se reduce a 14 mg en aquellos individuos con insuficiencia renal o hepática grave. Las reacciones adversas comunes incluyen hipertensión, diarrea, fatiga, disminución del apetito, disminución del peso, náuseas, estomatitis y dolor músculo-esquelético, aunque existen otras muchas toxicidades, incluidas las muertes relacionadas con el tratamiento.

Carcinoma medular de tiroides

Una pequeña fracción del cáncer de tiroides se origina en las células parafoliculares (células C) que producen calcitonina y se denominan carcinomas medulares de tiroides. Debido a que derivan de las células parafoliculares, los carcinomas medulares no responden a la supresión con yodo radiactivo o TSH. Los carcinomas medulares que progresan a pesar de la cirugía se pueden tratar con cualquiera de los inhibidores de la tirosina cinasa oral *vandetanib* (Wells *et al.*, 2012) y *cabozantinib* (Elisei *et al.*, 2013) (véase capítulo 67). Estos medicamentos se pueden recetar tanto para las formas esporádicas como hereditarias del carcinoma medular de tiroides, sin tener en cuenta el estado mutacional del gen *RET*, porque los pacientes pueden responder, incluso, en ausencia de mutaciones de *RET*. Sin embargo, el ensayo de vandetanib de fase III sugirió una mayor tasa de respuesta en pacientes con tumores que albergan la mutación *RET* M918T. El ensayo de fase III con cabozantinib demostró una mayor supervivencia libre de progresión en pacientes con tumores *RET* M918T y posiblemente también en pacientes con tumores con mutaciones *RAS*.

La dosis de vandetanib es de 300 mg una vez al día con o sin alimentos. La dosis se reduce a 200 mg en la insuficiencia renal moderada a grave, y no se recomienda el uso de vandetanib en la insuficiencia hepática moderada o grave. El vandetanib tiene una casilla negra de advertencia por prolongación del intervalo QT. Las reacciones adversas adicionales incluyen diarrea, erupción cutánea, náuseas, hipertensión, cefalea y otras.

La dosis inicial de cabozantinib es típicamente de 60 a 100 mg con el estómago vacío, que puede ajustarse a 140 mg, según se tolere. No se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. El cabozantinib tiene casilla negra de advertencia por perforaciones gastrointestinales y fístulas (especialmente en pacientes que reciben radioterapia previa), así como hemorragia. Las reacciones adversas adicionales incluyen diarrea, eritrodisestesia palmo-plantar, disminución del peso y del apetito, náuseas, fatiga y estomatitis.

Comentarios generales

El tratamiento del cáncer de tiroides con inhibidores de tirosina cinasa debe continuarse hasta que el paciente ya no se beneficie clínicamente o hasta que ocurra una toxicidad inaceptable. Las reducciones de dosis pueden mitigar la toxicidad. La resistencia a un inhibidor de tirosina cinasa no implica necesariamente resistencia a otro. *Es importante señalar que los requerimientos de dosificación de levotiroxina a menudo aumentan en pacientes que toman inhibidores de la proteína tirosina cinasa; por tanto, los niveles de TSH deben vigilarse cuidadosamente* (Brose *et al.*, 2014; Elisei *et al.*, 2013; Schlumberger *et al.*, 2015; Wells *et al.*, 2012). El uso de inhibidores de tirosina cinasa se describe en el capítulo 67.

***Reconocimientos**: Alan P. Farwell y Lewis E. Braverman contribuyeron a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *fármacos tiroideos y antitiroideos*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Preparaciones de hormonas tiroideas: reemplazo de T_4 o T_3 normalmente producido por la tiroides		
Levotiroxina (T_4)	• Hipotiroidismo • Supresión de TSH en el cáncer de tiroides	• $t_{1/2}$ en plasma a ~1 semana • Las desyodinasas convierten la T_4 circulante en hormona bioactiva T_3 • Generalmente es necesario aumentar la dosis durante el embarazo • El hipotiroidismo congénito requiere un diagnóstico y corrección rápidos para permitir el desarrollo físico y mental normal • El tratamiento excesivo puede provocar osteoporosis y fibrilación auricular
Liotironina (T_3)	• Cuando se desea un inicio de acción rápido (a veces por coma mixedematoso) • Cuando se desea una terminación rápida de la acción (preparando pacientes con cáncer de tiroides para terapia con yodo radiactivo)	• $t_{1/2}$ en plasma ~18-24 h • Se necesitan múltiples dosis diarias para lograr C_{Pss} necesarias • Generalmente se prefiere levotiroxina (T_4) en lugar de liotironina (T_3) para la terapia de hipotiroidismo a largo plazo
Tiroides disecada y mezclas de T_4-T_3	• Generalmente no es una terapia preferida, aunque pacientes hipotiroideos ocasionales dicen que se sienten mejor que cuando se toma levotiroxina	• Mezcla de levotiroxina y liotironina (2-5:1 por peso) • Proporciona un exceso relativo de T_3 en comparación con la secreción tiroidea normal, que es ~11:1 T_4 a T_3 por peso • No hay pruebas convincentes de una mayor eficacia que con la levotiroxina (T_4 sola)
Medicamentos antitiroideos: tionamidas: interfieren con la incorporación de yodo en los residuos de tirosilo e inhiben las reacciones de acoplamiento de yodotirosilo		
Metimazol	• Reduce la producción de hormona tiroidea	• Carbimazol (disponible en Europa) convertido en metimazol después de la absorción • La $t_{½}$ intratiroidea prolongada permite una dosificación de una vez al día para la mayoría de los pacientes • Medicamento antitiroideo preferido • No lo use en el primer trimestre del embarazo debido a la embriopatía
Propiltiouracilo	• Reduce la producción de hormona tiroidea • También puede reducir la conversión de T_4 a T_3	• La principal preocupación es la toxicidad hepática; rara pero más comúnmente vista en niños y el embarazo • Sólo hay indicaciones para la tormenta tiroidea, debido a la acción sobre la reducción de la conversión de T_4 a T_3, y en el primer trimestre del embarazo
Medicamentos antitiroideos: inhibidores iónicos: absorción de yodo al antagonizar al simportador de yoduro de sodio		
Perclorato	• Utilizado principalmente para mejorar la respuesta a tioamidas en la enfermedad de Graves refractaria (p. ej., la asociada con la amiodarona)	• No disponible comercialmente; debe ser elaborado especialmente
Medicamentos antitiroideos: yoduro: reducción aguda de la hormona tiroidea		
Solución de Lugol	• Reduce de manera aguda la secreción y la síntesis de hormona tiroidea	• "Escape" de la inhibición tiroidea después de 7-10 días • Estrictamente contraindicada en el embarazo
KISS: yoduro de potasio solución saturada (o SSKI)	• Reduce de manera aguda la secreción y la síntesis de hormona tiroidea	• "Escape" de la inhibición tiroidea después de 7-10 días • Estrictamente contraindicado en el embarazo
Medicamentos antitiroideos: yodo radiactivo: se usa para destruir tejido tiroideo hiperfuncionante		
^{131}I	• Eficaz para el tratamiento permanente de la enfermedad de Graves y nódulo tóxico o bocio tóxico • Destrucción de cáncer de tiroides yodo-ávido	• Muy efectivo para la cura permanente del hipertiroidismo • El tratamiento eficaz del hipertiroidismo suele dar como resultado hipotiroidismo y el requerimiento de reemplazo de levotiroxina de por vida • Absolutamente contraindicado en el embarazo • El tratamiento del cáncer de tiroides requiere la estimulación de la TSH (endógena o exógena)
Agonista de TSH humana recombinante para el receptor de TSH		
Tirotropina alfa	• Estimula la captación de yodo radiactivo y la liberación de tiroglobulina en pacientes con cáncer de tiroides después de tiroidectomía • Prepara a los pacientes para la ablación con yodo radiactivo de restos de tiroides después de la tiroidectomía del cáncer de tiroides	• Permite la evaluación del cáncer de tiroides residual o recurrente sin detener la administración de levotiroxina y convertirse en clínicamente hipotiroideo • Permite la terapia con yodo radiactivo de los restos tiroideos sin detener la administración de levotiroxina y convertirse en clínicamente hipotiroideo
Quimioterapia para cáncer de tiroides: inhibidores de la tirosina cinasa		
Sorafenib Lenvatinib	• Cáncer de tiroides papilar o folicular progresivo resistente a yodo radiactivo	• Respuesta no predicha por la presencia o ausencia de mutaciones oncogénicas específicas • La falta de respuesta a un inhibidor de cinasa no necesariamente predice la falta de respuesta a los demás
Vandetanib Cabozantinib	• Cáncer de tiroides medular progresivo	• Puede usarse en cáncer de tiroides medular hereditario o esporádico • Se pueden ver respuestas en pacientes con o sin mutaciones del gen *RET*

Bibliografía

Abduljabbar MA, Afifi AM. Congenital hypothyroidism. *J Pediatr Endocrinol Metab* **2012**;*25*:13–29.

Adijanto J, Philip NJ. The SLC16A family of monocarboxylate transporters (MCTs)—physiology and function in cellular metabolism, pH homeostasis, and fluid transport. *Curr Top Membr* **2012**;*70*:275–311.

Alexander EK, Larsen PR. High dose of (131)I therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**;*87*:1073–1077.

Angell TE, *et al*. Clinical features and hospital outcomes in thyroid storm: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* **2015**;*100*:451–459.

Bach-Huynh TG, *et al*. Timing of levothyroxine administration affects serum thyrotropin concentration. *J Clin Endocrinol Metab* **2009**;*94*:3905–3912.

Bernal J, *et al*. Thyroid hormone transporters—functions and clinical implications. *Nat Rev Endocrinol* **2015**;*11*:406–417.

Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* **2014**;*35*:433–512.

Brent GA. Clinical practice. Graves' disease. *N Engl J Med* **2008**;*358*:2594–2605.

Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* **2012**;*122*:3035–3043.

Brose MS, *et al*. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* **2014**;*384*:319–328.

Carswell JM, *et al*. Generic and brand-name L-thyroxine are not bioequivalent for children with severe congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **2013**;*98*:610–617.

Celi FS, *et al*. Metabolic effects of liothyronine therapy in hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover trial of liothyronine versus levothyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* **2011**;*96*:3466–3474.

Dumitrescu AM, *et al*. The syndrome of inherited partial SBP2 deficiency in humans. *Antioxid Redox Signal* **2010**;*12*:905–920.

Elisei R, *et al*. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* **2013**;*31*:3639–3646.

Gereben B, *et al*. Cellular and molecular basis of deiodinase-regulated thyroid hormone signaling. *Endocr Rev* **2008**;*29*:898–938.

Goldberg IJ, *et al*. Thyroid hormone reduces cholesterol via a non-LDL receptor-mediated pathway. *Endocrinology* **2012**;*153*:5143–5149.

Grais IM, Sowers JR. Thyroid and the heart. *Am J Med* **2014**;*127*:691–698.

Grozinsky-Glasberg S, *et al*. Thyroxine-triiodothyronine combination therapy versus thyroxine monotherapy for clinical hypothyroidism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* **2006**;*91*:2592–2599.

Gruters A, Krude H. Detection and treatment of congenital hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol* **2012**;*8*:104–113.

Gullo D, *et al*. Levothyroxine monotherapy cannot guarantee euthyroidism in all athyreotic patients. *PLoS One* **2011**;*6*:e22552.

Haugen BR, Sherman SI. Evolving approaches to patients with advanced differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev* **2013**;*34*:439–455.

Haugen BRM, *et al*. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* **2016**;*26*:1–133.

Hiroi Y, *et al*. Rapid nongenomic actions of thyroid hormone. *Proc Natl Acad Sci USA* **2006**;*103*:14104–14109.

Hoang TD, *et al*. Desiccated thyroid extract compared with levothyroxine in the treatment of hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *J Clin Endocrinol Metab* **2013**;*98*:1982–1990.

Jentzen W, *et al*. Assessment of lesion response in the initial radioiodine treatment of differentiated thyroid cancer using 124I PET imaging. *J Nucl Med* **2014**;*55*:1759-1765.

Jonklaas J, *et al*. Triiodothyronine levels in athyreotic individuals during levothyroxine therapy. *JAMA* **2008**;*299*:769–777.

Jonklaas J, *et al*. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association Task Force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* **2014**;*24*:1670–1751.

Kalyanaraman H, *et al*. Nongenomic thyroid hormone signaling occurs through a plasma membrane-localized receptor. *Sci Signal* **2014**;*7*:ra48.

Kogai T, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS): regulation and approaches to targeting for cancer therapeutics. *Pharmacol Ther* **2012**;*135*:355–370.

Leger J, *et al*. European Society for Paediatric Endocrinology consensus guidelines on screening, diagnosis, and management of congenital hypothyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**;*99*:363–384.

Lin HY, *et al*. Identification and functions of the plasma membrane receptor for thyroid hormone analogues. *Discov Med* **2011**;*11*:337–347.

Marsili A, *et al*. Physiological role and regulation of iodothyronine deiodinases: a 2011 update. *J Endocrinol Investig* **2011**;*34*:395–407.

Mayerl S, *et al*. Transporters MCT8 and OATP1C1 maintain murine brain thyroid hormone homeostasis. *J Clin Invest* **2014**;*124*:1987–1999.

Mullur R, *et al*. Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* **2014**;*94*:355–382.

Piehl S, *et al*. Thyronamines—past, present, and future. *Endocr Rev* **2011**;*32*:64–80.

Portulano C, *et al*. The Na^+/I^- symporter (NIS): mechanism and medical impact. *Endocr Rev* **2014**;*35*:106–149.

Pramyothin P, *et al*. Clinical problem-solving. A hidden solution. *N Engl J Med* **2011**;*365*:2123–2127.

Public Health Committee of the American Thyroid Association, *et al*. Iodine supplementation for pregnancy and lactation—United States and Canada: recommendations of the American Thyroid Association. *Thyroid* **2006**;*16*:949–951.

Refetoff S. The syndrome of generalized resistance to thyroid hormone (GRTH). *Endocr Res* **1989**;*15*:717–743.

Refetoff S, *et al*. Classification and proposed nomenclature for inherited defects of thyroid hormone action, cell transport, and metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**;*99*:768–770.

Rose SR, *et al*. Update of newborn screening and therapy for congenital hypothyroidism. *Pediatrics* **2006**;*117*:2290–2303.

Ross DS. Radioiodine therapy for hyperthyroidism. *N Engl J Med* **2011**;*364*:542–550.

Schlumberger M, *et al*. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* **2015**;*372*:621–630.

van der Deure WM, *et al*. Molecular aspects of thyroid hormone transporters, including MCT8, MCT10, and OATPs, and the effects of genetic variation in these transporters. *J Mol Endocrinol* **2010**;*44*:1–11.

van Mullem AA, *et al*. Clinical consequences of mutations in thyroid hormone receptor-alpha1. *Eur Thyroid J* **2014**;*3*:17–24.

Vita R, *et al*. The administration of l-thyroxine as soft gel capsule or liquid solution. *Expert Opin Drug Deliv* **2014**;*11*:1103–1111.

Wang LY, *et al*. Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* **2015**;*25*:300–307.

Wells SA Jr, *et al*. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* **2012**;*30*:134–141.

Yehuda-Shnaidman E, *et al*. Thyroid hormone, thyromimetics, and metabolic efficiency. *Endocr Rev*, **2014**,*35*:35–58. Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev* **2009**;*30*:376–408.

Zimmermann MB. Iodine deficiency. *Endocr Rev*, **2009**,*30*:376–408.

Capítulo 44

Estrógenos, progestinas y tracto reproductor femenino

Ellis R. Levin, Wendy S. Vitek y Stephen R. Hammes

ESTRÓGENOS
- Química y síntesis
- Acciones fisiológicas
- Receptores de estrógenos
- Farmacología

MODULADORES SELECTIVOS DE RECEPTORES DE ESTRÓGENO Y ANTIESTRÓGENOS
- Moduladores selectivos de receptores de estrógenos: tamoxifeno, raloxifeno y toremifeno
- Antiestrógenos: clomifeno y fulvestrant
- Inhibidores de la síntesis de estrógenos

PROGESTINAS
- Química
- Biosíntesis y secreción
- Acciones fisiológicas
- Farmacología

ANTIPROGESTINAS Y MODULADORES DE RECEPTORES DE PROGESTERONA
- Mifepristona
- Ulipristal

USOS TERAPÉUTICOS DE ESTRÓGENOS Y PROGESTINAS
- Anticoncepción hormonal
- Contracepción poscoital
- Interrupción del embarazo
- Inducción de la maduración sexual
- Inducción de la ovulación

TERAPIA FARMACOLÓGICA EN OBSTETRICIA
- Hipertensión inducida por el embarazo/preeclampsia
- Prevención o detención del parto prematuro
- Iniciación del trabajo de parto

MENOPAUSIA Y TERAPIA HORMONAL
- Estrógenos
- Terapia de hormonas para la menopausia
- Regímenes de hormonas para la menopausia
- Reacciones adversas

TERAPIA FARMACOLÓGICA EN LA ENDOMETRIOSIS, HIRSUTISMO Y LA TRANSICIÓN DE GÉNERO
- Endometriosis
- Hirsutismo
- Transición de género

Los *estrógenos* y las *progestinas* son hormonas endógenas que producen numerosas acciones fisiológicas. En las mujeres, estas hormonas incluyen los efectos del desarrollo; las acciones neuroendocrinas involucradas en el control de la ovulación; la preparación cíclica del tracto reproductivo para la fecundación y la implantación, y las principales acciones sobre el metabolismo de minerales, carbohidratos, proteínas y lípidos. Los estrógenos también tienen acciones importantes en los hombres, incluidos los efectos sobre los huesos, la espermatogénesis y la conducta. Los receptores bien caracterizados para cada hormona median las acciones biológicas, tanto en los estados no ligados como en los ligados a hormonas esteroides.

Los usos más comunes de los estrógenos y progestinas son para la anticoncepción y la terapia hormonal de la menopausia (MHT, *menopausal hormone therapy*) en las mujeres, pero los compuestos específicos y las dosis utilizadas en estos dos entornos difieren, sustancialmente. Los antiestrógenos se usan para el tratamiento del cáncer de mama, que responde a hormonas, y para la infertilidad. Los moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERM, *selective estrogen receptor modulators*) que muestran actividades agonistas o antagonistas selectivas de los tejidos, son útiles para prevenir el cáncer de mama y la osteoporosis. El uso principal de antiprogestinas ha sido para el aborto médico.

Una serie de sustancias químicas ambientales, naturales y sintéticas, imitan, antagonizan o afectan las acciones de los estrógenos en modelos experimentales. El efecto preciso de estos agentes en humanos es desconocido, pero es un área de investigación activa.

Estrógenos

Química y síntesis

Química

Muchos compuestos esteroideos y no esteroideos, algunos de los cuales se muestran en la tabla 44-1 y en la figura 44-1, poseen actividad estrogénica. Los estrógenos interactúan con dos receptores de la superfamilia de receptores nucleares, denominados ERα y ERβ. El estrógeno natural más potente en humanos para las acciones mediadas por ERα como ERβ, es *17β-estradiol*, seguido por *estrona* y *estriol*. Cada uno contiene un anillo fenólico A, con un grupo hidroxilo en el carbono 3, y un β-OH o cetona, en la posición 17 del anillo D.

El anillo fenólico A es la principal característica estructural responsable de la unión selectiva, de alta afinidad, a ambos receptores. La mayoría de las sustituciones de alquilo en el anillo A dificultan la unión, pero pueden ser toleradas las sustituciones en el anillo C o D. Las sustituciones de etinilo en la posición C17 aumentan, en gran medida, la potencia para producir los efectos deseados por vía oral, al no experimentar metabolismo hepático de primer paso. Los modelos para los sitios de unión a ligando de ambos ER se han determinado a partir de relaciones estructura-actividad y análisis estructural (Pike *et al.*, 2000). Los ligandos selectivos para ERα y ERβ están disponibles para estudios experimentales, pero aún no se usan terapéuticamente (Harrington *et al.*, 2003).

Biosíntesis

Los estrógenos esteroideos se originan de la androstenediona o la testosterona (figura 44-1) por la aromatización del anillo A. La reacción es catalizada por la aromatasa (CYP19), que utiliza NADPH y oxígeno molecular como cosustratos. También es esencial una flavoproteína omnipresente, NADPH-citocromo P450 reductasa. Ambas proteínas están localizadas en el retículo endoplasmático de células de la granulosa ovárica; en células testiculares de Sertoli y Leydig, en estroma adiposo, sincitiotrofoblastos placentarios, en blastocistos de preimplantación, huesos, diversas regiones cerebrales y en muchos otros tejidos (Simpson *et al.*, 2002).

Los ovarios son la fuente principal de estrógenos circulantes en mujeres premenopáusicas, siendo el estradiol el principal producto secretor. Tradicionalmente, se piensa que la producción de estradiol ovárico requiere de dos tipos de células: células de teca y células de granulosa. La gonadotropina LH actúa, a través de receptores que se acoplan a la ruta de AMP cíclico-adenilil ciclasa, para aumentar el transporte de colesterol (precursor de todos los esteroides) en las mitocondrias de las células, don-

Abreviaturas

AF: (*activation function*) Activación de la función
CEE: (*conjugated equine estrogens*) Estrógenos equinos conjugados
CHD: (*coronary heart disease*) Enfermedad coronaria cardiaca
COMT: (*catechol-O-methyl transferase*) Catecol-*O*-metil transferasa
DES: (*diethylstilbestrol*) Dietilestilbestrol
ER: (*estrogen receptor*) Receptor de estrógenos
ERα: (*estrogen receptor α*) Receptor de estrógenos α
ERβ: (*estrogen receptor β*) Receptor de estrógenos β
ERE: (*estrogen response element*) Elemento de respuesta a estrógenos
ERT: (*estrogen replacement therapy*) Terapia de reemplazo de estrógenos
FP: ($PGF_{2\alpha}$ *receptor*) Receptor de $PGF_{2\alpha}$
FSH: (*follicle-stimulating hormone*) Hormona folículo-estimulante
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GnRH: (*gonadotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de gonadotropina
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteina G
hCG: (*human chorionic gonadotropin*) Gonadotropina coriónica humana
HDL: (*high-density lipoprotein*) Lipoproteína de alta densidad
HERS: (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) Estudio de reemplazo de progestina/estrógenos y corazón
HRT: (*hormone replacement therapy*) Terapia de reemplazo de hormonas
HSP: (*heat shock protein*) Proteína de choque térmico
IGF: (*insulin like growth factor*) Factor de crecimiento insulínico
IU: (*intrauterine*) Intrauterino
IUD: (*intrauterine device*) Dispositivo intrauterino
IUI: (*intrauterine insemination*) Inseminación intrauterina
IUS: (*intrauterine system*) Sistema intrauterino
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
LH: (*luteinizing hormone*) Hormona luteinizante
LNg: (*levonorgestrol, as in LNg-IUS*) Levonorgestrel, como en LNg-IUS
LNg14 or 20: (*LNg, 14 or 20 μg/24 h*) LNg14 o LN g20 μg/24 h
LPA: (*lipoprotein A*) Lipoproteína A
MHT: (*menopausal hormone therapy*) Terapia hormonal menopáusica
MPA: (*medroxyprogesterone acetate*) Acetato de medroxiprogesterona
MWS: (*million women study*) Estudio de 1 millón de mujeres
NcoR: (*nuclear hormone receptor corepressor*) Correpresor del receptor nuclear hormonal
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
OHSS: (*ovarian hyperstimulation syndrome*) Síndrome de hiperestimulación ovárica
PAI-1: (*plasminogen activator inhibitor 1*) Inhibidor del activador de plasminógeno 1
PCOS: (*polycystic ovary syndrome*) Síndrome de ovario poliquístico
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PID: (*pelvic inflammatory disease*) Enfermedad inflamatoria pélvica
PR: (*progesterone receptor*) Receptor de progesteronea
PRE: (*progesterone response element*) Elemento de respuesta a la progesterona
PRM: (*progesterone receptor modulator*) Modulator del receptor de progesterona
ROS: (*reactive oxygen species*) Especies reactivas al oxígeno
SERM: (*selective estrogen receptor modulator*) Modulator selectivo del receptor de estrógeno
SHBG: (*sex hormone-binding globulin*) Globulina transportadora de hormonas sexuales
SRC-1: (*steroid-receptor coactivator 1*) Coactivador del receptor de esteroide 1
WHI: (*women's health initiative*) Iniciativa de Salud para Mujeres
WHIMS: (*women's health initiative memory study*) Memoria de estudio sobre la Iniciativa de Salud para Mujeres

de se producen los precursores andrógenos. La FSH estimula entonces, la producción y actividad de CYP19 en las células de la granulosa, que convierte los precursores andrógenos en estrógenos. Notablemente, las células de teca del ovario contienen una forma de 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (tipo I) que favorece la producción de testosterona y estradiol, a partir de androstenediona y estrona, respectivamente. Sin embargo, en el hígado, otra forma de esta enzima (tipo II) favorece la oxidación del estradiol circulante a estrona (Peltoketo *et al.*, 1999), y ambos esteroides se convierten luego en estriol (figura 44-1). Los tres estrógenos se excretan en la orina, junto con sus conjugados de glucurónido y sulfato.

HISTORIA **Hormonas en el sistema reproductivo femenino**

La naturaleza hormonal del control ovárico del sistema reproductivo femenino fue establecida, firmemente, en 1900 por Knauer —cuando descubrió que los trasplantes de ovarios previenen los síntomas de la gonadectomía— y por Halban, quien demostró que el desarrollo y la función sexuales, normales, ocurrían cuando se trasplantaban las glándulas. En 1923, Allen y Doisy idearon un bioensayo para evaluar extractos ováricos, basado en el frotis vaginal de la rata. Frank y sus asociados detectaron, en 1925, un principio sexual activo en la sangre de las cerdas en celo, y Loewe y Lange descubrieron, en 1926, que una hormona sexual femenina variaba en la orina de las mujeres, durante el ciclo menstrual. La excreción de estrógenos en la orina, durante el embarazo, también fue reportada por Zondek en 1928 y permitió a Butenandt y Doisy, en 1929, cristalizar una sustancia activa.

Las primeras investigaciones indicaron que el ovario segrega dos sustancias. Beard había postulado, en 1897, que el cuerpo lúteo desempeña una función necesaria durante el embarazo, y Fraenkel demostró, en 1903, que la destrucción de los cuerpos lúteos en conejas embarazadas causaba el aborto. Luego, varios grupos aislaron la progesterona de los cuerpos lúteos de los mamíferos, en la década de 1930.

Al comienzo de la década de 1960, los estudios pioneros de Jensen y sus colegas sugirieron la presencia de receptores intracelulares para los estrógenos en los tejidos blanco. Esta fue la primera demostración de receptores de la superfamilia de esteroides/tiroides, y proporcionó técnicas para identificar los receptores para otras hormonas esteroides. En 1996 se identificó un segundo ER y se denominó ERβ para distinguirlo del receptor identificado por Jensen y otros, denominado ERα. Las dos isoformas de proteínas, A y B, del PR surgen de un único gen, por la iniciación de la transcripción de diferentes promotores.

En las mujeres posmenopáusicas, la principal fuente de estrógeno circulante es el estroma del tejido adiposo, donde la estrona se sintetiza a partir de deshidroepiandrosterona, secretada por las glándulas suprarrenales. En los hombres, los estrógenos son producidos por los testículos, pero la producción extragonadal por aromatización de los esteroides C19 circulantes (p. ej., androstenediona y deshidroepiandrosterona) representa la mayoría de los estrógenos circulantes (Simpson, 2003).

Los estrógenos pueden producirse, localmente, a partir de andrógenos, por acción de la aromatasa o de conjugados de estrógenos, por hidrólisis. Tal producción local de estrógeno podría tener un papel causal o de promoción, en el desarrollo de ciertas enfermedades, tales como el cáncer de mama, debido a que los tumores mamarios contienen enzimas, tanto de aromatasa como hidrolíticas. Los estrógenos también se pueden producir a partir de andrógenos, a través de la aromatasa en el CNS y otros tejidos, y ejercen efectos locales cerca de su sitio de producción (p. ej., afectan la densidad mineral ósea en los huesos).

La placenta utiliza deshidroepiandrosterona fetal y su derivado 16α-hidroxilo para producir grandes cantidades de estrona y estriol. La orina humana, durante el embarazo, es una fuente abundante de estrógenos naturales. La orina prenatal de yegua es la fuente de estrógenos equinos conjugados, que se ha utilizado ampliamente en la terapéutica durante muchos años.

Acciones fisiológicas

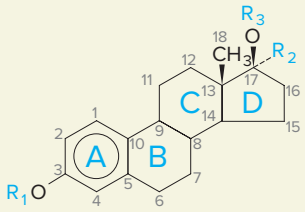
Acciones de desarrollo

Los estrógenos son responsables en gran medida de los cambios puberales en las niñas y la aparición de las características sexuales secundarias. Los estrógenos causan el crecimiento y el desarrollo de la vagina, el útero y las trompas de Falopio, y contribuyen al aumento de volumen de los senos. También contribuyen a moldear los contornos del cuerpo, dar forma al esqueleto y provocar el crecimiento puberal de los huesos largos y el cierre epifisiario. El crecimiento del vello axilar y púbico; la pigmentación de la región genital y la pigmentación regional de los pezones y las areolas, que ocurren después del primer trimestre del embarazo, también son acciones estrogénicas. Los andrógenos también pueden desempeñar un papel secundario en el desarrollo sexual femenino (véase capítulo 45).

Los estrógenos parecen desempeñar funciones importantes en el desarrollo en hombres. En los niños, la deficiencia de estrógenos disminuye el

TABLA 44-1 Fórmulas estructurales de estrógenos selecccionados

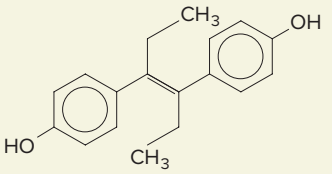
ESTRÓGENOS ESTEROIDEOS



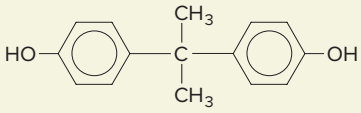
Derivados	R_1	R_2	R_3
Estradiol	—H	—H	—H
Valerato de estradiol	—H	—H	—C(=O)(CH$_2$)$_3$CH$_3$
Etinilestradiol	—H	—C ≡CH	—H
Mestranol	—CH_3	—C ≡CH	—H
Sulfato de estrona	—SO_3H	—[a]	=O[a]
Equilina[b]	—H	—[a]	=O[a]

COMPUESTOS NO ESTEROIDEOS CON ACTIVIDAD ESTROGÉNICA

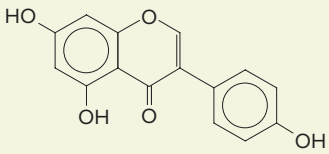
Dietilestilbestrol



Bisfenol



Genisteína



[a] Designa cetona C17.
[b] También contiene en 7, 8 doble enlace.

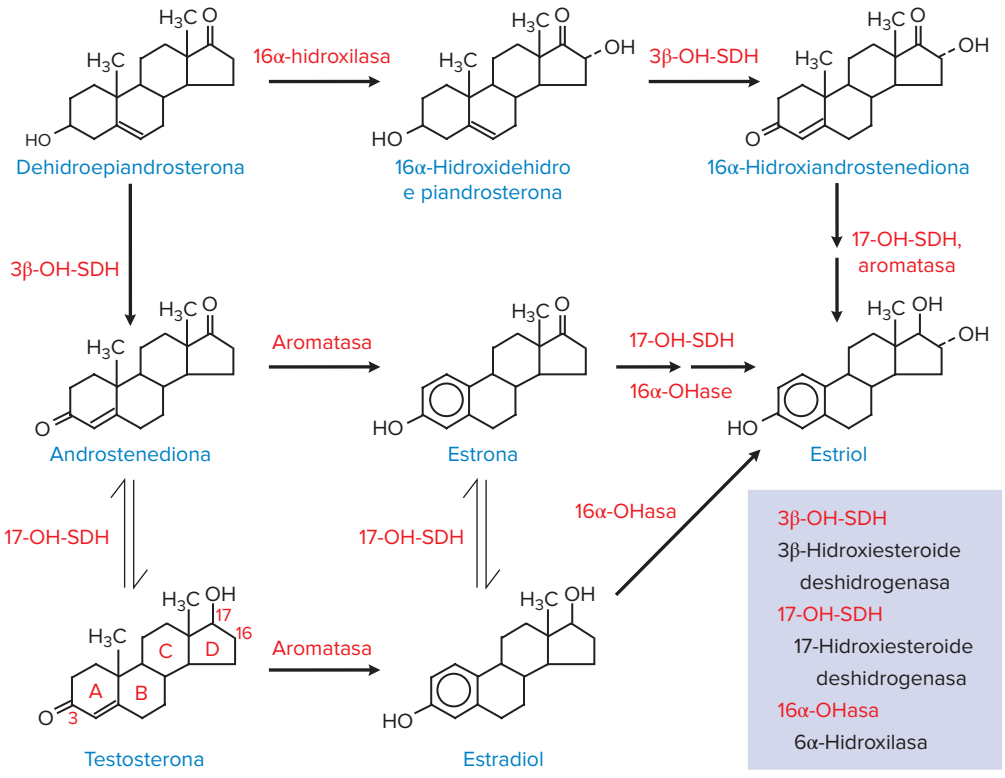


Figura 44-1 *Ruta biosintética para los estrógenos.*

crecimiento puberal y retrasa la maduración esquelética y el cierre de la epífisis, de modo que el crecimiento lineal continúa hasta la edad adulta. La deficiencia de estrógenos en los hombres conduce a concentraciones elevadas de gonadotropinas, macroorquidismo y aumento de la testosterona, también puede afectar el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos, y la fertilidad, en algunos individuos (Grumbach y Auchus, 1999).

Control neuroendocrino del ciclo menstrual

El control del ciclo menstrual se lleva a cabo mediante una cascada de señales neuroendocrinas que involucran al hipotálamo, la hipófisis y los ovarios (figura 44-2). Un oscilador neuronal, o "reloj", se dispara en el hipotálamo a intervalos que coinciden con descargas de GnRH liberada en la vasculatura portal hipotalámica-hipofisiaria (capítulo 42). GnRH interactúa con su receptor análogo, en gonadotropos hipofisiarios causando la liberación de LH y FSH. La frecuencia de los pulsos de GnRH, que varía en las diferentes fases del ciclo menstrual, controla la síntesis relativa de las subunidades β, en particular de FSH y LH.

Las gonadotropinas (LH y FSH) regulan el crecimiento y la maduración del folículo de Graaf en el ovario, y la producción ovárica de estrógenos y progesterona, que ejercen una regulación de retroalimentación sobre la hipófisis y el hipotálamo. Debido a que la liberación de GnRH es intermitente, la secreción de LH y FSH es pulsátil. La *frecuencia* del pulso está determinada por el reloj neural (figura 44-2), denominado *generador hipotalámico de pulsos GnRH* (Knobil, 1981), pero la cantidad de gonadotropina liberada en cada pulso (es decir, la *amplitud* del pulso) está en gran parte controlada en la glándula hipofisiaria por las acciones de los estrógenos y la progesterona. La naturaleza *pulsátil* y de intermitencia de la liberación hormonal es esencial para el mantenimiento de los ciclos menstruales ovulatorios normales, porque la infusión constante de GnRH produce el cese de la liberación de gonadotropinas y la producción de esteroides ováricos (capítulo 42). El neuropéptido kisspeptina 1, que se libera del núcleo periventricular anteroventral hipotalámico y del núcleo arqueado, puede regular la pulsatilidad de GnRH, a través de su receptor acoplado a proteína G, GPR54, expresado en neuronas GnRH. Las mutaciones inactivadoras en GPR54 se han asociado con hipogonadismo hipogonadotrópico (Seminara, 2006).

Aunque el mecanismo preciso que regula el momento de la liberación de GnRH (frecuencia del pulso) no está claro, las células hipotalámicas parecen tener una capacidad intrínseca para liberar GnRH, episódicamente. Es probable que el patrón general de liberación de GnRH esté regulado por la interacción de mecanismos intrínsecos, y por entradas sinápticas extrínsecas de opioides, catecolaminas y neuronas GABAérgicas (figura 44-2). Los esteroides ováricos, principalmente la progesterona, regulan la frecuencia de la liberación de GnRH, pero los mecanismos celulares y moleculares de esta regulación no están bien establecidos.

En la pubertad, el generador de impulsos se activa y se establecen perfiles cíclicos de la hipófisis y las hormonas ováricas. Aunque el mecanismo de activación no está establecido completamente, puede implicar

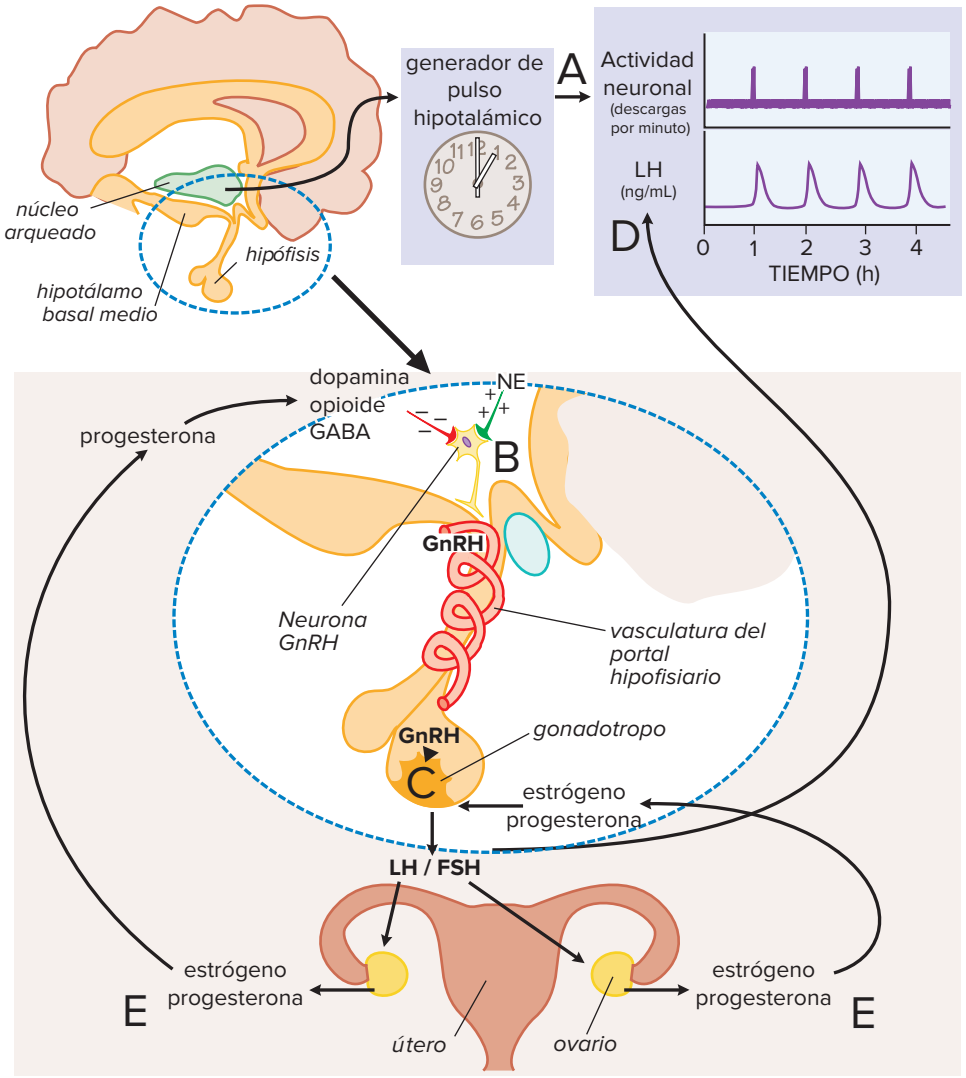


Figura 44-2 *Control neuroendocrino de la secreción de gonadotropinas en las mujeres.* El generador de pulso hipotalámico ubicado en el núcleo arqueado del hipotálamo funciona como un "reloj" neuronal que dispara a intervalos regulares por hora (**A**). Esto da como resultado la liberación periódica de GnRH, desde neuronas que contienen GnRH hacia la vasculatura portal hipotalámico-hipofisiaria (**B**). Las neuronas GnRH (**B**) reciben entrada inhibitoria de opioides, dopamina y neuronas GABAérgicas, y entrada estimuladora de neuronas noradrenérgicas. Los pulsos de GnRH desencadenan la liberación intermitente de LH y FSH de gonadotropos hipofisiarios (**C**), lo que da como resultado el perfil de plasma pulsátil (**D**). La FSH y la LH regulan la producción ovárica de estrógeno y progesterona, que ejercen controles de retroalimentación (**E**). (Véase texto y figura 44-3 para obtener detalles adicionales).

aumentos en los niveles circulantes de IGF-1 y leptina, esta última actúa inhibiendo el neuropéptido Y en el núcleo arqueado para aliviar un efecto inhibidor sobre las neuronas GnRH.

La figura 44-3 proporciona un diagrama esquemático de los perfiles de gonadotropina y niveles de esteroides gonadales en el ciclo menstrual. Los niveles plasmáticos "promedio" de LH, a lo largo del ciclo, se muestran en el panel A de la figura 44-3, se inserta una ilustración más detallada sobre los patrones pulsátiles de LH durante las fases proliferativa y secretora. Los niveles promedio de LH son similares a lo largo de la fase temprana (folicular) y la tardía (lútea) del ciclo, pero la frecuencia y amplitud de los pulsos de LH son muy diferentes en las dos fases. Este patrón característico de las secreciones hormonales es el resultado de complejos mecanismos de retroalimentación positiva y negativa (Hotchkiss y Knobil, 1994).

En la *fase folicular temprana* del ciclo, 1) el generador de impulsos produce ráfagas de actividad neuronal con una frecuencia de aproximadamente uno por hora, que se corresponden con pulsos de secreción de GnRH; 2) provocan una liberación pulsátil de LH y FSH por gonadotropos hipofisiarios, y 3) la FSH, en particular, hace que el folículo de Graaf madure y se secreten estrógenos. En este momento, los efectos de los estrógenos en la hipófisis son inhibitorios y hacen que la cantidad de LH y FSH liberada de la hipófisis, disminuya (es decir, la amplitud del pulso de LH disminuye), por lo que los niveles de gonadotropina disminuyen, gradualmente (figura 44-3). La *inhibina*, producida por el ovario, ejerce retroalimentación negativa disminuyendo de forma selectiva la FSH sérica (capítulo 42). La activina y la folistatina, otros dos péptidos liberados desde el ovario, también pueden regular la producción y secreción de FSH en menor medida, aunque sus niveles no varían, de modo apreciable, durante el ciclo menstrual.

A mitad del ciclo, el estradiol sérico aumenta por encima de un nivel umbral de 150-200 pg/mL, durante aproximadamente 36 h. Esta elevación sostenida de estrógenos ya no inhibe la liberación de gonadotropi-

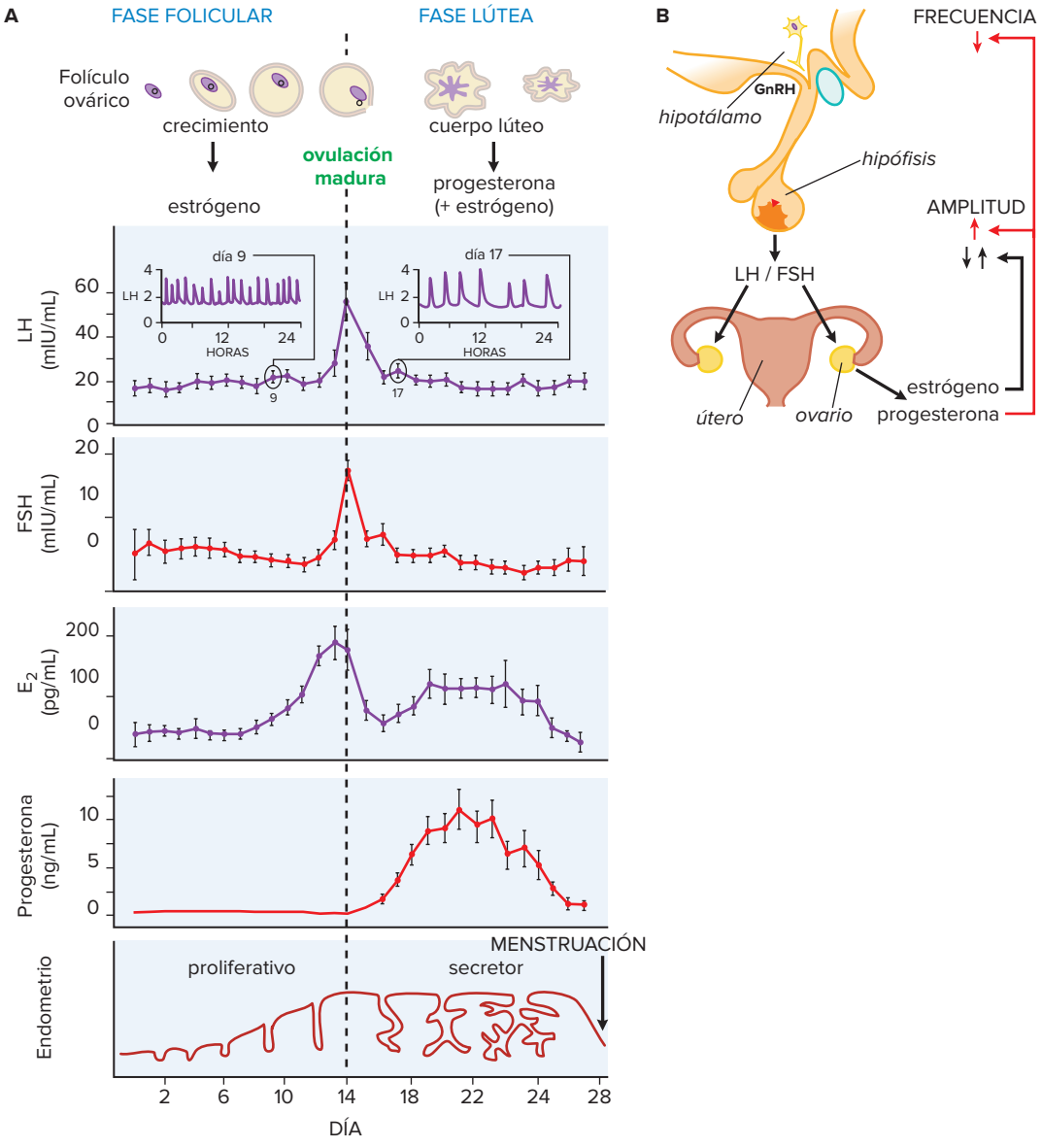


Figura 44-3 *Relaciones hormonales del ciclo menstrual humano.* **A.** Valores diarios promedio de LH, FSH, estradiol (E_2) y progesterona, en muestras de plasma de mujeres que manifiestan ciclos menstruales normales, de 28 días. Los cambios en el folículo ovárico (arriba) y el endometrio (abajo) también se ilustran, esquemáticamente. El muestreo frecuente de plasma revela patrones pulsátiles de liberación de gonadotropinas. Los perfiles característicos se ilustran, esquemáticamente, para la fase folicular (día 9, recuadro de la izquierda) y fase lútea (día 17, recuadro de la derecha). Tanto la frecuencia (número de pulsos por hora) como la amplitud (grado de cambio de la liberación hormonal) de los pulsos varían a lo largo del ciclo. (Modificado y reproducido con autorización de Thorneycroft IH, *et al. Am J Obstet Gynecol* **1971**,*111*:947-951. Copyright © Elsevier). **B.** Los principales efectos reguladores de los esteroides ováricos, sobre la función hipotalámico-hipofisiaria. El estrógeno disminuye la cantidad de FSH y LH liberada (es decir, amplitud del pulso de gonadotropinas) durante la mayor parte del ciclo, y desencadena un aumento repentino de la liberación de LH, sólo a mitad de ciclo. La progesterona disminuye la frecuencia de la liberación de GnRH del hipotálamo y, por tanto, disminuye la frecuencia de los pulsos de gonadotropina en plasma. La progesterona también aumenta la cantidad de LH liberada (es decir, la amplitud del pulso) durante la fase lútea del ciclo.

nas, pero ejerce un breve efecto de retroalimentación positiva sobre la hipófisis, para desencadenar la oleada preovulatoria de LH y FSH. En esencia, este efecto implica un cambio en la capacidad de respuesta hipofisiaria a GnRH. La progesterona puede contribuir al aumento de LH a mitad del ciclo.

El aumento en la mitad del ciclo de gonadotropinas estimula la ruptura folicular y la ovulación en 1-2 días. El folículo roto luego se desarrolla en el cuerpo lúteo, produciendo grandes cantidades de progesterona y menores cantidades de estrógeno, bajo la influencia de LH durante la segunda mitad del ciclo. En ausencia de embarazo, el cuerpo lúteo deja de funcionar, los niveles de esteroides descienden y se produce la menstruación. Cuando los niveles de esteroides caen, el generador de impulsos cambia a un patrón de disparo característico de la fase folicular, luego todo el sistema se reinicia y se produce un nuevo ciclo ovárico.

La regulación de la frecuencia y amplitud de las secreciones de gonadotropina por esteroides, se puede resumir de la siguiente manera: los estrógenos actúan principalmente en la hipófisis para controlar la amplitud de los pulsos de gonadotropinas y también pueden contribuir a la amplitud de los pulsos de GnRH secretados por el hipotálamo.

En la fase folicular del ciclo, los estrógenos inhiben la liberación de gonadotropinas, pero despues tienen una breve acción estimulante a mitad del ciclo, que aumenta la cantidad liberada y causa el aumento de LH. La progesterona, que actúa sobre el hipotálamo, ejerce el control predominante de la frecuencia de liberación de LH. Disminuye la velocidad de disparo del generador del pulso hipotalámico, una acción que se cree está mediada en buena parte por neuronas inhibidoras de opioides (que contienen PR), que hacen sinapsis con neuronas GnRH. La progesterona también ejerce un efecto directo sobre la hipófisis para oponerse a las acciones inhibidoras de los estrógenos y de este modo, aumentar la cantidad de LH liberada (es decir, para aumentar la amplitud de los pulsos de LH). Estos efectos de retroalimentación de esteroides, junto con la actividad intrínseca del generador de impulsos de GnRH hipotalámico, conducen a pulsos de LH, relativamente, frecuentes, de pequeña amplitud en la fase folicular del ciclo, y pulsos menos frecuentes de mayor amplitud en la fase lútea. Los estudios en ratones *knockout* indicaron que ERα (Hewitt y Korach, 2003) y PR-A (Conneely *et al.*, 2002) median las principales acciones de los estrógenos y las progestinas, respectivamente, en el eje hipotálamo-hipófisis.

Cuando los ovarios se eliminan o dejan de funcionar, hay una sobreproducción de FSH y LH, que se excreta en la orina. La medición de la LH urinaria o plasmática es de utilidad para evaluar la función hipofisiaria y la efectividad de las dosis terapéuticas de estrógeno.

Efectos de los esteroides gonadales cíclicos, en el tracto reproductivo

Los cambios cíclicos en la producción de estrógenos y progesterona, por los ovarios, regulan los eventos correspondientes en las trompas de Falopio, el útero, el cuello uterino y la vagina. Fisiológicamente, estos cambios preparan al útero para la implantación, y el momento adecuado de los cambios en estos tejidos, es esencial para el embarazo. Si no ocurre el embarazo, el endometrio se desprende como la descarga menstrual.

El útero está compuesto de *endometrio* y *miometrio*. El endometrio contiene un epitelio que recubre la cavidad uterina y un estroma subyacente; el miometrio es el componente del músculo liso responsable de las contracciones uterinas. Estas capas de células, las trompas de Falopio, el cuello uterino y la vagina presentan un conjunto característico de respuestas, tanto a los estrógenos como a las progestinas. Los cambios, característicos, asociados con la menstruación ocurren, principalmente, en el endometrio (figura 44-3).

La *superficie luminal* del endometrio es una capa de células secretoras y ciliadas de epitelio, cilíndrico, simple, que se continúa con las aberturas de numerosas glándulas que se extienden, a través del estroma subyacente hacia el borde del miometrio. La fecundación por lo general ocurre en las trompas de Falopio, por lo que la ovulación, el transporte del óvulo fertilizado a través de la trompa de Falopio, y la preparación de la superficie endometrial deben coordinarse, temporalmente, para una implantación exitosa.

El *estroma endometrial* es una abundante capa de células de tejido conectivo, que contiene diversos vasos sanguíneos que experimentan cambios cíclicos asociados con la menstruación. Las células predominantes son fibroblastos, pero también están presentes macrófagos, linfocitos y otros tipos de células residentes y migratorias.

La menstruación marca el comienzo del ciclo menstrual. Durante la fase folicular (o proliferativa) del ciclo, el estrógeno comienza la reconstrucción del endometrio, estimulando la proliferación y la diferenciación. Una respuesta importante al estrógeno, en el endometrio y otros tejidos es la inducción de la PR, que permite que las células respondan a esta hormona durante la segunda mitad del ciclo.

En la fase lútea (o secretora) del ciclo, la progesterona elevada limita el efecto proliferativo de los estrógenos en el endometrio, al estimular su diferenciación. Los efectos principales incluyen la estimulación de secreciones epiteliales, importantes para la implantación del blastocisto y el crecimiento característico de los vasos sanguíneos, endometriales, observados en este momento. Estos efectos están mediados por PR-A en modelos animales (Conneely *et al.*, 2002). Por tanto, la progesterona es importante en la preparación para la implantación y para que ocurran los cambios que tienen lugar en el sitio de implantación en el útero (es decir, la respuesta decidual). Existe una "ventana de implantación" estrecha, que abarca los días 19-24 del ciclo endometrial, cuando las células epiteliales del endometrio son receptivas a la implantación del blastocisto. Si se produce la implantación, la hCG (capítulo 42), producida en un inicio por el trofoblasto y luego, por la placenta, interactúa con el receptor de LH del cuerpo lúteo para mantener la síntesis de la hormona esteroidea, durante las primeras etapas del embarazo. Más tarde, la placenta se convierte en el sitio principal de la síntesis de estrógenos y progesterona.

Los estrógenos y la progesterona tienen efectos importantes sobre las trompas de Falopio, el miometrio y el cuello uterino. En las trompas, los estrógenos estimulan la proliferación y la diferenciación, mientras que la progesterona inhibe estos procesos. Además, los estrógenos aumentan y la progesterona disminuye la contractilidad muscular de las trompas, lo que afecta el tiempo de tránsito del óvulo hacia el útero. Los estrógenos aumentan la cantidad de moco cervical y su contenido de agua para facilitar la penetración de los espermatozoides en el cuello uterino, mientras que la progesterona, generalmente, tiene efectos opuestos. Los estrógenos favorecen las contracciones rítmicas del miometrio uterino, y la progesterona disminuye las contracciones. Estos efectos son, fisiológicamente, importantes y también pueden desempeñar un papel en el mecanismo de acción de algunos anticonceptivos.

Efectos metabólicos

Los estrógenos afectan a muchos tejidos y tienen muchas acciones metabólicas en humanos y animales. Muchos tejidos no reproductivos, incluyendo huesos, endotelio vascular, hígado, CNS, sistema inmune, tracto gastrointestinal y corazón, expresan bajos niveles de ambos ER, y la relación de ERα a ERβ varía de manera específica, de acuerdo con el tipo de célula. Los efectos de los estrógenos en determinados aspectos del metabolismo de los minerales, los lípidos, los carbohidratos y las proteínas, son de especial importancia para entender sus acciones farmacológicas.

Los estrógenos tienen efectos positivos sobre la masa ósea (Riggs *et al.*, 2002). Continuamente el hueso se remodela en sitios llamados *unidades de remodelación ósea*, por la acción de resorción de los osteoclastos, y la acción formadora de hueso de los osteoblastos (capítulo 48). Los estrógenos regulan de modo directo los osteoblastos y aumentan la supervivencia de los osteocitos mediante inhibición de la apoptosis (Kousteni *et al.*, 2002; Levin, 2008). Sin embargo, un efecto principal de los estrógenos es disminuir el número y la actividad de los osteoclastos. Gran parte de la acción de los estrógenos sobre los osteoclastos parece estar mediada por la alteración de las señales de las citocinas (tanto paracrinas como autocrinas) de los osteoblastos. Los estrógenos también aumentan la producción de osteoblastos, de la citocina osteoprotegerina (OPG), un miembro soluble, no unido a la membrana de la superfamilia del factor de necrosis tumoral. Las OPG actúan como receptores "señuelo" que antagonizan la unión del ligando OPG (OPG-L) a su receptor (denominado RANK, o *activador del receptor de NF-κB*) y evita la diferenciación de los precursores de osteoclastos a osteoclastos maduros. Los estrógenos aumentan la apoptosis de los osteoclastos, ya sea directamente o al aumentar la OPG. Los estrógenos afectan el crecimiento óseo y el cierre de la epífisis en ambos sexos. La importancia del estrógeno en el esqueleto masculino está ilustrada por un hombre con un ER, completamente defectuoso, que tenía osteoporosis; epífisis sin fusionar; aumento del recambio óseo y retraso en la edad ósea (Smith *et al.*, 1994).

Los estrógenos elevan en forma ligera, los triglicéridos séricos y reducen, del mismo modo, los niveles séricos totales de colesterol. Aumentan los niveles de HDL y disminuyen los niveles de LDL y LPA (capítulo 33). Esta alteración beneficiosa de la proporción de HDL a LDL es un efecto atractivo, pero no comprobado, del tratamiento con estrógenos en mujeres posmenopáusicas. A concentraciones relativamente altas, los estrógenos tienen actividad antioxidante y pueden inhibir la oxidación de LDL, al afectar la superóxido dismutasa. Las acciones de los estrógenos sobre la pared vascular incluyen una mayor producción de NO, que se produce en minutos, a través de un mecanismo que implica la activación de Akt (proteína cinasa B) y la inducción de NO sintasa (Simoncini *et al.*, 2000). Todos estos cambios promueven la vasodilatación y retrasan la aterogé-

nesis. Los estrógenos también promueven el crecimiento de células endoteliales, al tiempo que inhiben la proliferación de las células del músculo liso vascular.

La presencia de ER en el hígado sugiere que los efectos beneficiosos del estrógeno sobre el metabolismo de las lipoproteínas, en parte se deben a las acciones hepáticas directas. Los estrógenos también alteran la composición biliar al aumentar la secreción de colesterol y disminuir la secreción de ácidos biliares. Esto conduce a un aumento de la saturación de la bilis con colesterol y parece ser la base para el aumento de la formación de cálculos biliares en algunas mujeres que reciben estrógenos. En general, los estrógenos aumentan los niveles plasmáticos de globulina fijadora de cortisol, globulina fijadora de tiroxina y SHBG que se une tanto a andrógenos como a estrógenos.

Los estrógenos alteran una serie de vías metabólicas que afectan la cascada de coagulación (Mendelsohn y Karas, 1999). Los efectos sistémicos incluyen cambios en la producción hepática de proteínas plasmáticas. Los estrógenos causan un pequeño aumento en los factores de coagulación II, VII, IX, X y XII, y disminuyen los factores de anticoagulación proteína C, proteína S y antitrombina III (capítulo 32). Las vías fibrinolíticas también se ven afectadas y varios estudios de mujeres tratadas con estrógeno solo o estrógeno con progestina, han demostrado niveles disminuidos de proteína PAI-1 con aumento concomitante en la fibrinólisis (Koh *et al.*, 1997). Por lo que los estrógenos aumentan tanto la coagulación como las vías fibrinolíticas, y el desequilibrio en estas dos actividades opuestas puede causar efectos adversos.

Receptores de estrógenos

Los estrógenos ejercen sus efectos mediante la interacción con receptores que son miembros de la superfamilia de receptores nucleares. Los dos genes ER se encuentran en cromosomas separados: ESR1 codifica ERα y ESR2 codifica ERβ. Ambos ER son factores de transcripción nuclear dependientes de estrógenos que tienen diferentes distribuciones tisulares y efectos reguladores transcripcionales, en una gran cantidad de genes blanco (Hanstein *et al.*, 2004). ERα y ERβ existen como múltiples isoformas de ARNm debido al uso diferencial del promotor y a uniones alternativas (revisado por Kos *et al.*, 2001; Lewandowski *et al.*, 2002). Los dos ER humanos son 44% idénticos en la secuencia general de aminoácidos y comparten la estructura de dominio común a los miembros de esta familia. Existen diferencias significativas entre las dos isoformas receptoras, en los dominios de unión al ligando y en ambos dominios de transactivación. El ERβ humano no parece contener un dominio AF-1 funcional. Los receptores parecen tener diferentes funciones biológicas y responden, de manera diferente, a varios compuestos estrogénicos (Kuiper *et al.*, 1997). Sin embargo, su alta homología en los dominios de unión al ADN sugiere que ambos receptores reconocen secuencias de ADN similares y, por tanto, regulan muchos de los genes blanco.

El *receptor de estrógenos α* se expresa de forma más abundante en el tracto reproductivo femenino, especialmente, en el útero, la vagina y los ovarios, así como en la glándula mamaria, el hipotálamo, las células endoteliales y el músculo liso vascular. El *ERβ* se expresa por lo común, en la próstata y los ovarios, con una menor expresión en el pulmón, el cerebro, los huesos y la vasculatura. Muchas células expresan ERα y ERβ que pueden formar homodímeros o heterodímeros. Ambas formas de ER se expresan en cánceres de mama, aunque se cree que el ERα es la forma predominante responsable de la regulación del crecimiento (capítulo 67). Cuando se coexpresa con el ERα, el ERβ puede inhibir la activación transcripcional mediada por el ERα, en muchos casos (Hall y McDonnell, 1999). Se han identificado variantes polimórficas de ER, pero los intentos por correlacionar polimorfismos específicos, con la frecuencia del cáncer de mama (Han *et al.*, 2003), masa ósea (Kurabayashi *et al.*, 2004), cáncer de endometrio (Weiderpass *et al.*, 2000), o enfermedad cardiovascular (Herrington y Howard, 2003), han dado lugar a resultados contradictorios.

Un receptor clonado de la proteína G, GPR30, también parece interactuar con los estrógenos en algunos sistemas celulares, y su participación en los efectos rápidos del estrógeno, es una idea atractiva. Puede haber interacción de señales cruzadas entre ERα asociado a la membrana y GPR30, localizado en membrana en algunas células cancerosas, pero carece de confirmación *in vivo* (Levin, 2008; Olde y Leeb-Lundberg, 2009).

Mecanismo de acción

Ambos ER son factores de transcripción activados por ligandos, que aumentan o disminuyen la transcripción de genes blanco (figura 44-4). Después de ingresar a la célula por difusión pasiva, a través de la membrana plasmática, la hormona se une a un ER en el núcleo. En el núcleo, el ER está presente como un monómero inactivo unido a HSP90, y al unirse al estrógeno, ocurre un cambio en la conformación del ER disociándolo de las HSP que conduce a la dimerización del receptor, lo que aumenta la afinidad y la velocidad de unión del receptor al ADN (Cheskis *et al.*, 1997). Pueden producirse homodímeros de ERα o ERβ y heterodímeros ERα/ERβ dependiendo del complemento del receptor en una célula dada. El concepto de cambios mediados por ligandos, en la conformación de ER, es fundamental para comprender el mecanismo de acción de los agonistas y antagonistas de estrógenos. El dímero del ER se une a los ERE, típicamente localizados en la región promotora de genes blanco. El complejo ER/DNA recluta una cascada de coactivadores y otras proteínas a la región promotora de los genes blanco (figura 44-4B) y permite que las proteínas que componen el aparato de transcripción general se ensamblen e inicien la transcripción.

Además de coactivadores y correpresores, ERα y ERβ pueden interactuar físicamente con otros factores de transcripción, como Sp1 (Saville *et al.*, 2000) o AP-1 (Paech *et al.*, 1997), y estas interacciones proteína-proteína constituyen un mecanismo de acción alternativo. En estas circunstancias, los complejos ER-ligando interactúan con Sp1 o AP-1 que ya está unido a su elemento regulador específico, de modo que el complejo ER no interactúa, directamente, con un ERE. Esto puede explicar cómo los estrógenos son capaces de regular genes que carecen de un consenso ERE. Las respuestas a los agonistas y antagonistas, mediados por estas interacciones proteína-proteína, también son ER isoforma y promotor específicos. Por ejemplo, el 17β-estradiol induce la transcripción de un gen blanco, controlado por un sitio AP-1 en presencia de un complejo ERα/AP-1, pero inhibe la transcripción en presencia de un complejo ERβ/AP-1. Por el contrario, los antiestrógenos son potentes activadores de ERβ/AP-1 pero no de los complejos ERα/AP-1.

Otros sistemas de señalización pueden activar ER nuclear mediante mecanismos independientes de ligandos. La fosforilación de ERα en la serina 118, por MAPK, activa el receptor (Kato *et al.*, 1995). De forma similar, la Akt activada por PI3K fosforila, directamente ERα, provocando la activación independiente de ligando de genes blanco de estrógeno (Simoncini *et al.*, 2000). Esto proporciona un medio de interacción de señales entre las diferentes vías del receptor, unidas a la membrana (es decir, EGF/IGF-1) que activan MAPK y el ER nuclear.

Algunos ER se encuentran en la membrana plasmática de las células. Estos ER están codificados por los mismos genes que codifican ERα y ERβ, pero están transportados a la membrana plasmática y residen, principalmente, en la caveola (Pedram *et al.*, 2006). La translocación a la membrana de todos los receptores de esteroides sexuales está mediada por la palmitoilación que contiene un patrón de 9-aminoácidos, en dominios E de los respectivos receptores (Levin, 2008). Los RE, localizados en la membrana, median la activación rápida de algunas proteínas como MAPK (fosforilada en varios tipos de células), y el rápido aumento del AMP cíclico, causado por hormonas. El descubrimiento de que MAPK es activado por el estradiol, proporciona un nivel adicional de complejidad en la señalización cruzada de los estrógenos.

Farmacología

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Varios estrógenos están disponibles para administración oral, parenteral, transdérmica, o tópica. Dada la naturaleza lipofílica de los estrógenos, generalmente, la absorción es buena, con la preparación adecuada. Los ésteres con base acuosa o en aceite de estradiol, están disponibles para inyección intramuscular, con un rango de frecuencia que varía desde una vez a la semana, hasta una vez al mes. Los estrógenos conjugados están disponibles para la administración intravenosa o intramuscular. Los parches transdérmicos, que se cambian una o dos veces a la semana, administran estradiol de forma continua, a través de la piel. Las preparaciones están disponibles para uso tópico en la vagina o para aplicar sobre la piel. Para muchos usos terapéuticos, las preparaciones de estrógenos están disponibles en combinación con un progestágeno. Todos los estrógenos están etiquetados con declaraciones de precaución que recomiendan la prescripción de la dosis efectiva más baja y durante el tiempo más breve, compatible con los objetivos y riesgos del tratamiento para cada paciente en particular.

La administración oral es común y puede usar estradiol, estrógenos conjugados, ésteres de estrona, otros estrógenos, y *etinilestradiol* (*en combinación con un progestágeno*). El estradiol está disponible en preparaciones micronizadas y no micronizadas. Las formulaciones micronizadas producen una gran superficie para una rápida absorción que supere, de forma parcial, la baja biodisponibilidad oral debida al metabolismo de primer paso (Fotherby, 1996). La adición del etinilo sustituyente en C17 (etinilestradiol) inhibe el metabolismo hepático de primer paso. Otras preparaciones orales comunes contienen estrógenos equinos conjugados que son, principalmente, los ésteres de sulfato de estrona, equilina y

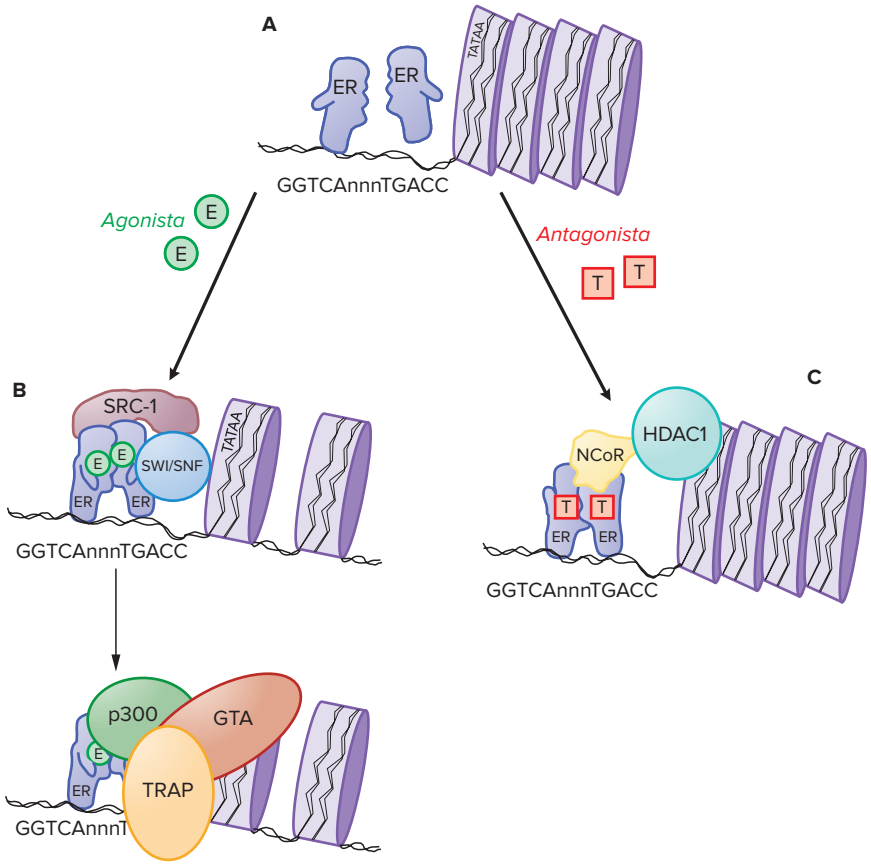


Figura 44-4 *Mecanismo de acción molecular de ER nuclear.* **A.** Los ER no ligados existen como un monómero, dentro del núcleo. **B.** Los agonistas como el 17β-estradiol (E) se unen al ER y provocan un cambio dirigido por el ligando, en la conformación que facilita la dimerización y la interacción con secuencias de ERE específicas en el ADN. El complejo ER-DNA recluta coactivadores como SWI/SNF que modifican la estructura de la cromatina, y coactivadores como SRC-1 que tiene actividad de histona acetiltransferasa, que altera aún más la estructura de la cromatina. Esta remodelación facilita el intercambio de las proteínas reclutadas de manera que otros coactivadores (p. ej., p300 y el complejo TRAP) se asocian sobre el promotor del gen blanco, y se reclutan proteínas que comprenden el aparato de transcripción general (GTA), con síntesis posterior de mRNA. **C.** Los antagonistas como el tamoxifeno (T) también se unen al ER, pero producen una conformación de receptor diferente. La conformación inducida por el antagonista también facilita la dimerización y la interacción con el ADN, pero un conjunto diferente de proteínas llamadas correpresores, tales como NcoR, se reclutan para el complejo. NcoR recluta, además, proteínas como la histona deacetilasa I (HDAC1), que actúan sobre las histonas para estabilizar la estructura del nucleosoma y evitar la interacción con el GTA.

otros compuestos naturales; *ésteres esterificados*; o mezclas de estrógenos conjugados, sintéticos, preparadas a partir de fuentes derivadas de plantas. Estos son hidrolizados por las enzimas presentes en la parte inferior del intestino, que eliminan los grupos cargados de sulfato y permiten la absorción de estrógeno, a través del epitelio intestinal. En otra preparación oral, el *estropipato*, la estrona se solubiliza como sulfato y estabiliza con piperazina. Debido en especial a las diferencias en el metabolismo, las potencias de diversas preparaciones orales difieren ampliamente; el etinilestradiol, por ejemplo, es mucho más potente que los estrógenos conjugados.

Una variedad de productos alimenticios y productos derivados de algunas plantas, principalmente de soya, están disponibles como artículos sin receta y a menudo se promocionan como proveedores de beneficios similares a los de compuestos con actividad estrogénica establecida. Estos productos pueden contener flavonoides como la genisteína (tabla 44-1), que muestran actividad estrogénica en pruebas de laboratorio, aunque en general es mucho menor que la del estradiol. En teoría, estas preparaciones podrían producir efectos estrogénicos apreciables, pero su eficacia en dosis relevantes, no se ha establecido en ensayos en humanos (Fitzpatrick, 2003).

La administración de estradiol, a través de parches transdérmicos, proporciona liberación lenta y sostenida de la hormona; distribución sistémica y niveles sanguíneos más constantes que la administración oral. El estradiol también está disponible como una emulsión tópica, que se aplica en la parte superior del muslo y la pantorrilla, o como un gel aplicado una vez al día en el brazo. La vía transdérmica no conduce a los niveles elevados del fármaco que se producen en la circulación portal después de la administración oral, por lo que se espera que minimice los efectos hepáticos de los estrógenos (p. ej., efectos sobre la síntesis hepática de proteínas, los perfiles de lipoproteínas y los niveles de triglicéridos).

Cuando se disuelven en aceite y se inyectan, los ésteres de estradiol se absorben bien. Los preparados disponibles para inyección intramuscular incluyen compuestos tales como *valerato de estradiol* o *cipionato de estradiol*, y pueden absorberse durante varias semanas después de una única inyección intramuscular.

Las preparaciones en crema de estradiol y de estrógenos conjugados están disponibles para la administración tópica en la vagina. Éstos son efectivos localmente, pero los efectos sistémicos también son posibles debido a la absorción significativa. Puede usarse un anillo vaginal de 3 meses para la liberación lenta de estradiol, y también hay tabletas disponibles para uso vaginal (Vagifem).

El estradiol, el etinilestradiol y otros estrógenos están ampliamente unidos a las proteínas plasmáticas. El estradiol y otros estrógenos de origen natural se unen por lo general a la SHBG y, en menor grado, a la albúmina sérica. Por el contrario, el etinilestradiol se une de manera extensa a la albúmina sérica pero no a la SHBG. Debido a su tamaño y naturaleza lipofílica, los estrógenos no ligados a dichas proteínas se distribuyen con rapidez y amplitud.

Las variaciones en el metabolismo del estradiol ocurren y dependen de la etapa del ciclo menstrual, el estado menopáusico y varios polimorfismos genéticos (Herrington y Klein, 2001). En general, la hormona se somete a una biotransformación hepática rápida, con una $t_{1/2}$ plasmática de minutos. El estradiol es convertido, en primer lugar, en estrona por 17β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, la cual experimenta una conversión por 16α-hidroxilación y 17-cetorreducción, a estriol, el principal metabolito urinario. Una variedad de conjugados de sulfato y glucurónido también se excretan en la orina. Cantidades menores de estrona o

estradiol se oxidan a los 2-hidroxicatecoles por CYP3A4, en el hígado; y por CYP1A en los tejidos extrahepáticos; o a 4-hidroxicatecoles por CYP1B1, en los sitios extrahepáticos, formándose el 2-hidroxicatecol, en mayor medida. Los 2- y 4-hidroxicatecoles son inactivados, por las COMT. Sin embargo, cantidades más pequeñas pueden convertirse, mediante el CYP o reacciones catalizadas por peroxidasa, para producir semiquinonas o quinonas que son capaces de formar aductos de ADN o de generar (por ciclo redox) ROS que podrían oxidar bases de ADN (Yue *et al.*, 2003).

Los estrógenos también se someten a recirculación enterohepática vía 1) conjugación de sulfato y glucurónido en el hígado; 2) secreción biliar de los conjugados en el intestino, y 3) hidrólisis en el intestino (principalmente por enzimas bacterianas), seguida de reabsorción.

Muchos otros fármacos y agentes ambientales (p. ej., el humo de cigarrillos) actúan como inductores o inhibidores de las diversas enzimas que metabolizan los estrógenos y, por tanto, tienen el potencial de alterar su eliminación. El impacto de estos factores, en la eficacia y los efectos adversos, es cada vez más importante debido a la disminución de las dosis de estrógenos actualmente empleados, tanto para MHT como para anticoncepción.

El etinilestradiol se elimina de forma mucho más lenta que el estradiol, debido a la disminución de su metabolismo hepático, y su $t_{1/2}$ de la fase de eliminación, que en varios estudios oscila entre 13 y 27 h. A diferencia del estradiol, la vía primaria de biotransformación del etinilestradiol es por medio de la 2-hidroxilación y la posterior formación de los correspondientes 2- y 3-metiléteres. El *mestranol*, otro estrógeno semisintético y componente de algunos anticonceptivos orales combinados, es el 3-metiléter del etinilestradiol. En el organismo, sufre desmetilación hepática rápida a etinilestradiol, que es su forma activa (Fotherby, 1996).

Moduladores selectivos de receptores de estrógeno y antiestrógenos

Alterando la conformación de los dos ER diferentes, y por tanto, cambiando las interacciones con coactivadores y correpresores, en un contexto célular y específico de un promotor, los ligandos pueden tener un amplio espectro de actividades que van desde las puramente antiestrogénicas en todos los tejidos; parcialmente estrogénicas en algunos tejidos, con actividades antiestrogénicas; o sin ninguna actividad en otros tejidos a actividades puramente estrogénicas en todos los tejidos. La elucidación de estos conceptos ha sido un gran avance en la farmacología de estrógenos y debería permitir el diseño racional de fármacos, con patrones selectivos de actividad estrogénica (Smith y O'Malley, 2004).

Moduladores selectivos de receptores de estrógenos: tamoxifeno, raloxifeno y toremifeno

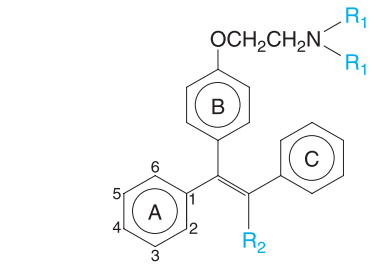
Los moduladores de selectivos ER o SERM, son compuestos con acciones selectivas de tejido. El objetivo farmacológico de estos fármacos es producir acciones estrogénicas benéficas en ciertos tejidos (p. ej., huesos, cerebro e hígado) durante la MHT, pero con actividad antagonista en tejidos como el de mama y el endometrio, donde se producen acciones estrogénicas que podrían ser perjudiciales (p. ej., carcinogénesis). Los medicamentos de esta clase, actualmente, aprobados en Estados Unidos, son citrato de *tamoxifeno*, *clorhidrato de raloxifeno* y *toremifeno*, que tienen acciones similares al tamoxifeno y que están químicamente relacionados. El tamoxifeno y el toremifeno se usan para el tratamiento del cáncer de mama y el raloxifeno se usa principalmente para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y para reducir el riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo. Éstos se analizan de forma detallada en el capítulo 68.

Antiestrógenos: clomifeno y fulvestrant

Los compuestos antiestrógenos se distinguen de los SERM en que son antagonistas puros, en todos los tejidos estudiados. El clomifeno está aprobado para el tratamiento de la infertilidad en mujeres anovulatorias, y el fulvestrant se utiliza para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres con progresión de la enfermedad después del tamoxifeno.

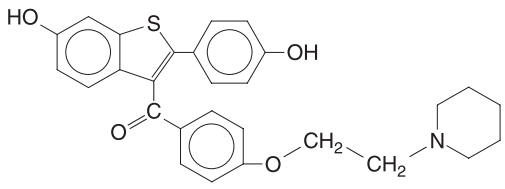
Química

Las estructuras del *trans*-isómero de tamoxifeno, y de raloxifeno, *trans*-clomifeno (enclomifeno) y fulvestrant son las siguientes:

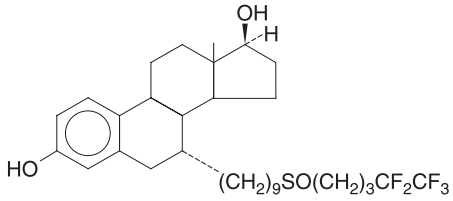


ENCLOMIFENO TAMOXIFENO

R_1:	$-CH_2CH_3$	$-CH_3$
R_2:	$-Cl$	$-CH_2CH_3$



RALOXIFENO



FULVESTRANT (ICI 182, 780)

El *tamoxifeno* es un trifeniletileno con el mismo núcleo de estilbeno que el DES, los compuestos de esta clase muestran una variedad de actividades estrogénicas y antiestrogénicas. En general, las conformaciones *trans* tienen actividad antiestrogénica, mientras que las conformaciones *cis* muestran actividad estrogénica. Sin embargo, la actividad farmacológica del compuesto *trans* depende de la especie, del tejido blanco y del gen. El metabolismo hepático produce primariamente *N*-desmetiltamoxifeno, que tiene afinidad por ER comparable a la del tamoxifeno, y cantidades menores del metabolito 4-hidroxi, muy activo, que tiene una afinidad 25-50 veces mayor para ERα y ERβ que el tamoxifeno (Kuiper *et al.*, 1997). El tamoxifeno se comercializa como el isómero *trans* puro. Toremifeno es un trifeniletileno con una sustitución de cloro en la posición R2.

El *raloxifeno* es un compuesto no esteroideo polihidroxilado con un núcleo de benzotiofeno. El raloxifeno se une con alta afinidad tanto a ERα como a ERβ (Kuiper *et al.*, 1997).

El *citrato de clomifeno* es un trifeniletileno, sus dos isómeros: zuclomifeno (*cis* clomifeno) y enclomifeno (*trans* clomifeno) son un débil agonista y un potente antagonista de estrógenos, respectivamente. El clomifeno se une tanto a ERα como a ERβ, pero los isómeros individuales no se han examinado (Kuiper *et al.*, 1997).

El *fulvestrant* es una 7α-alquilamida, derivada de estradiol, que interactúa tanto con ERα como con ERβ (Van Den Bemd *et al.*, 1999).

Efectos farmacológicos

Todos estos agentes se unen al sitio de unión del ligando, tanto de ERα como de ERβ y bloquean de forma competitiva la unión de estradiol. Sin embargo, la conformación de los ER ligando-determinados es diferente con diferentes ligandos (Smith y O'Malley, 2004), y esto tiene dos consecuciones mecánicas importantes. Las conformaciones distintivas de ER-ligando reclutan diferentes coactivadores y correpresores sobre el promotor de un gen blanco, produciendo interacciones diferenciales de proteína-proteína en la superficie del receptor. Por tanto, las acciones específicas de los SERM sobre los tejidos pueden explicarse en parte por inducir una conformación distinta del ER cuando están ocupados por diferentes ligandos, en combinación con diferentes niveles de coactivador y correpresor en diferentes tipos de células que en conjunto afectan la naturaleza de los complejos ER, creados en una forma tisular-selectiva.

Tamoxifeno. El tamoxifeno exhibe actividad antiestrogénica, estrogénica o mixta, según la especie y el gen blanco medido. En pruebas clínicas o estudios de laboratorio con células humanas, la actividad del medicamento depende del tejido y del punto final medido. Por ejemplo, el tamoxifeno inhibe la proliferación de células de cáncer de mama humano cultivadas, y reduce el tamaño y el número de tumores en mujeres (Jaiyesimi *et al.*, 1995), sin embargo, estimula la proliferación de células endometriales y causa un engrosamiento endometrial (Lahti *et al.*, 1993). El fármaco tiene un efecto antirreabsortivo sobre los huesos y en los seres humanos disminuye el colesterol total, el LDL y el LPA, pero no aumenta el HDL y los triglicéridos (Love *et al.*, 1994). El tratamiento con tamoxifeno causa un aumento de dos a 3 veces en el riesgo relativo a trombosis venosa profunda y embolia pulmonar, y un aumento en el carcinoma endometrial de aproximadamente, dos veces (Smith, 2003). El tamoxifeno produce sofocos y otros efectos adversos como cataratas y náuseas. Debido a su actividad agonista en el hueso no aumenta la incidencia de fracturas cuando se usa en esta condición.

La conformación de ER, en especial, en el dominio AF-2, determina si un coactivador o un correpresor se reclutarán para el complejo ER-ADN (Smith y O'Malley, 2004). El tamoxifeno induce una conformación que permite el reclutamiento del correpresor tanto para ERα como para ERβ, a diferencia del 17α-estradiol, que induce una conformación que recluta coactivadores para el receptor. La actividad agonista del tamoxifeno, que se observa en tejidos tales como el endometrio, está mediada por la transactivación de AF-1, independiente de ligando en el dominio de ERα; debido a que ERβ no contiene un dominio AF-1 funcional, el tamoxifeno no activa ERβ (Mc Inerney *et al.*, 1998).

Raloxifeno. El raloxifeno es un agonista de los estrógenos en los huesos, donde ejerce un efecto antirreabsortivo. El fármaco también actúa como un agonista de estrógenos para reducir el colesterol total y el LDL, pero no aumenta el HDL ni normaliza el PAI-1 en mujeres posmenopáusicas (Walsh *et al.*, 1998). Los estudios indicaron que el raloxifeno tiene un efecto antiproliferativo en los tumores de mama ER-positivos y reduce, significativamente, el riesgo de cáncer de mama ER-positivo, pero no ER-negativo (Cummings *et al.*, 1999). El raloxifeno no alivia los síntomas vasomotores asociados con la menopausia. Los efectos adversos incluyen sofocos y calambres en las piernas y un aumento de tres veces en la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar (Cummings *et al.*, 1999).

El raloxifeno actúa como un agonista parcial en los huesos, pero no estimula la proliferación endometrial en las mujeres posmenopáusicas. Presumiblemente esto se debe a alguna combinación de expresión diferencial de factores de transcripción, en los dos tejidos y a los efectos de este SERM en la conformación de los ER. El raloxifeno induce una configuración en ERα que es distinta de la del tamoxifeno-ERβ (Tamrazi *et al.*, 2003), lo que sugiere que un conjunto diferente de coactivadores/correpresores puede interactuar con ER-raloxifeno en comparación con ER-tamoxifeno.

Fulvestrant. El fulvestrant es un antiestrógeno. En ensayos clínicos, es eficaz en el tratamiento de cánceres de mama resistentes al tamoxifeno (Robertson *et al.*, 2003). El fulvestrant se une a ERα y ERβ con alta afinidad comparable al estradiol, pero reprime la transactivación. También aumenta drásticamente la degradación proteolítica intracelular de ERα, mientras que en apariencia protege a ERβ de la degradación (Van Den Bemd *et al.*, 1999). Este efecto sobre los niveles de proteína ERα puede explicar la eficacia de fulvestrant en el cáncer de mama resistente al tamoxifeno.

Clomifeno. El clomifeno aumenta la secreción de gonadotropina y estimula la ovulación. Aumenta la amplitud de los pulsos LH y FSH sin cambiar la frecuencia del pulso (Kettel *et al.*, 1993). Esto sugiere que el fármaco actúa ampliamente a nivel de la hipófisis para bloquear las acciones inhibidoras del estrógeno sobre la liberación de gonadotropinas provenientes de la glándula o de alguna manera causa que el hipotálamo libere mayores cantidades de GnRH por pulso.

El efecto más destacado del clomifeno en las mujeres fue el aumento de tamaño de los ovarios y la ovulación inducida por fármacos en muchos pacientes con amenorrea, con síndrome de ovario poliquístico y con hemorragia disfuncional con ciclos anovulatorios. Por tanto, el principal uso farmacológico del clomifeno es inducir la ovulación en mujeres con un sistema hipotalámico-hipofisiario-ovárico funcional, y una producción de estrógenos endógenos, adecuada. En algunos casos, el clomifeno se usa junto con las gonadotropinas humanas (capítulo 42) para inducir la ovulación.

ADME

El *tamoxifeno* se administra por vía oral y los niveles plasmáticos máximos se alcanzan en 4-7 h. Tiene dos fases de eliminación con promedios de vida media de 7-14 h y 4-11 días. Debido a su prolongada $t_{1/2}$, se requieren 3-4 semanas de tratamiento para alcanzar niveles plasmáticos estables. El tamoxifeno se metaboliza en humanos por múltiples CYP hepáticos, algunos de los cuales también se inducen por este fármaco (Sridar *et al.*, 2002). En humanos y otras especies, el 4-hidroxitamoxifeno se produce a través de metabolismo hepático, y este compuesto es considerablemente más potente que el fármaco original como antiestrógeno. La principal vía de eliminación del organismo implica *N*-desmetilación y desaminación. El medicamento se somete a la circulación enterohepática, y la excreción se produce principalmente en las heces como conjugados del metabolito deaminado. Los polimorfismos afectan la velocidad del metabolismo del tamoxifeno a su más potente 4-hidroxi-metabolito, y pueden afectar su actividad terapéutica en el cáncer de mama (capítulo 67).

El *raloxifeno* se absorbe muy rápido después de la administración oral y tiene una biodisponibilidad absoluta de alrededor de 2%. El fármaco tiene una $t_{1/2}$ de alrededor de 28 h y se elimina por lo general en las heces después de glucuronidación hepática.

El *clomifeno* se absorbe bien después de la administración oral; el medicamento y sus metabolitos se eliminan, por lo general, en las heces y en menor medida en la orina. La larga $t_{1/2}$ en plasma (5-7 días) se debe principalmente a su unión a proteínas plasmáticas, circulación enterohepática y acumulación en los tejidos grasos.

El fulvestrant se administra mensualmente mediante inyecciones de depósito intramuscular. Las concentraciones plasmáticas alcanzan niveles máximos en 7 días y se mantienen durante un mes. Numerosos metabolitos se forman *in vivo* posiblemente por vías similares al metabolismo de los estrógenos endógenos, pero en los seres humanos el fármaco se elimina generalmente (90%) a través de las heces.

Usos terapéuticos

Cáncer de mama. El tamoxifeno es muy eficaz en el tratamiento del cáncer de mama. Se utiliza sólo para tratamiento paliativo del cáncer de mama avanzado en mujeres con tumores ER-positivos, y ahora está indicado como el tratamiento hormonal de elección para el cáncer de mama temprano y avanzado en mujeres de todas las edades (Jaiyesimi *et al.*, 1995). Las tasas de respuesta son, aproximadamente, de 50% en mujeres con tumores ER-positivos. El tamoxifeno aumenta la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia general. El tratamiento durante 5 años reduce la recurrencia del cáncer en 50% y la muerte en 27%, y es más eficaz que los periodos de tratamiento más cortos de 1 a 2 años. El tamoxifeno reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral y está aprobado para la prevención primaria del cáncer de mama en mujeres con alto riesgo, en las que causa una disminución de 50% en el desarrollo de nuevos tumores. El tratamiento profiláctico debe limitarse a 5 años porque la efectividad disminuye a partir de entonces. El efecto secundario más frecuente son los sofocos. El tamoxifeno tiene actividad estrogénica en el útero; aumenta el riesgo de cáncer de endometrio de dos a tres veces, y también causa un aumento comparable en el riesgo de enfermedad tromboembólica que conlleva riesgos graves para las mujeres que reciben terapia anticoagulante (Smith, 2003) y en las mujeres con antecedentes de trombosis venosa profunda o accidente cerebrovascular.

El toremifeno tiene acciones terapéuticas similares al tamoxifeno y el fulvestrant puede ser eficaz en mujeres que se vuelven resistentes al tamoxifeno. Los efectos adversos del fulvestrant incluyen los sofocos, los síntomas gastrointestinales, la fatiga cerebral, el dolor de espalda y la faringitis.

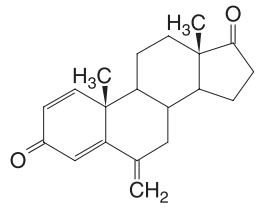
Osteoporosis. El raloxifeno reduce la tasa de pérdida ósea y puede aumentar la masa ósea en algunos sitios. En un gran ensayo clínico, el raloxifeno aumentó la densidad mineral del hueso espinal en más de 2% y redujo la tasa de fracturas vertebrales en un 30-50%, pero no redujo significativamente las fracturas no vertebrales (Delmas *et al.*, 2002; Ettinger *et al.*, 1999). El raloxifeno no parece aumentar el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio. El fármaco tiene acciones benéficas sobre el metabolismo de las lipoproteínas, reduciendo tanto el colesterol total como el LDL, sin embargo, el HDL no se incrementa. Los efectos adversos incluyen sofocos, trombosis venosa profunda y calambres en las piernas.

Infertilidad. El citrato de clomifeno es un antiestrógeno potente que por lo general se usa para el tratamiento de la anovulación en el marco de un eje hipotalámico-hipofisiario intacto y de una producción de estrógenos adecuada (p. ej., PCOS) o para inducir la superovulación en mujeres con infertilidad inexplicada. Al inhibir los efectos de retroalimentación negativa del estrógeno, en los niveles hipotalámico e hipofisiario, el clomifeno aumenta los niveles de FSH y, por tanto, mejora la maduración folicular. El medicamento es relativamente barato; es oralmente activo y requiere un control menos extenso que otros protocolos de fertilidad. Sin embar-

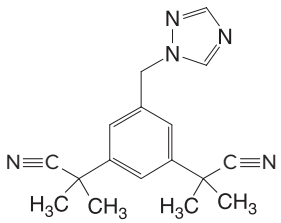
go, el medicamento puede exhibir efectos adversos, incluida la hiperestimulación ovárica; una mayor incidencia de nacimientos múltiples, quistes ováricos, sofocos y visión borrosa. El uso prolongado (p. ej., ≥12 ciclos) puede aumentar el riesgo de cáncer de ovario. El medicamento no debe administrarse a mujeres embarazadas, debido a los informes de teratogenicidad en animales, pero no hay evidencia de esto cuando el medicamento se ha utilizado para inducir la ovulación.

Combinaciones experimentales de SERM-estrógeno. Existe un considerable interés en MHT usando combinaciones de un agonista de estrógeno puro (p. ej., estradiol) con un SERM que tenga actividad predominantemente antagonista en la mama y el endometrio pero que no se distribuya al CNS. La estrategia es obtener las acciones beneficiosas del agonista (p. ej., prevención de sofocos y pérdida ósea), mientras que el SERM bloquee la acción agonista no deseada en sitios periféricos (p. ej., efectos proliferativos en mama y endometrio) pero sin ingresar al cerebro para causar sofocos. Los estudios en animales han sido alentadores (Labrie *et al.*, 2003), pero la eficacia clínica y la seguridad de este enfoque aún no se han establecido.

Inhibidores de la síntesis de estrógenos



EXEMESTANO



ANASTROZOL

La administración continua de agonistas de GnRH evita la síntesis ovárica de estrógenos, pero no la que ocurre por la síntesis periférica a partir de los andrógenos suprarrenales (capítulo 42). La *aminoglutetimida* inhibe la actividad de la aromatasa, pero su uso está limitado por su falta de selectividad y sus efectos secundarios (sedación). Su uso fue discontinuado en Estados Unidos, en el 2008.

El reconocimiento de que los estrógenos producidos localmente y los estrógenos circulantes pueden jugar un papel significativo en el cáncer de mama, ha estimulado mucho el interés en el uso de inhibidores de la aromatasa para bloquear, de forma selectiva, la producción de estrógenos (capítulo 68). Están disponibles tanto agentes esteroideos (p. ej., formestano y exemestano), como no esteroideos (p. ej., anastrozol, letrozol y vorozol). Los agentes esteroideos, o de tipo I, son análogos de sustratos que actúan como inhibidores suicidas para inactivar de manera irreversible la aromatasa; mientras que los agentes no esteroideos, o de tipo II, interactúan reversiblemente con los grupos hemo de CYP (Haynes *et al.*, 2003). En la actualidad, el *exemestano*, el *letrozol* y el *anastrozol* están aprobados en Estados Unidos para el tratamiento del cáncer de mama.

Como se discutió en el capítulo 68, estos agentes pueden usarse como tratamiento de primera línea para el cáncer de mama; o como medicamentos de segunda línea después del tamoxifeno. Son muy eficaces y en realidad superiores al tamoxifeno, en el uso coadyuvante para mujeres posmenopáusicas (Coombes *et al.*, 2004) y están indicados ya sea después del tamoxifeno, durante 2-5 años o como agentes iniciales. Tienen la ventaja adicional de no aumentar el riesgo de cáncer uterino o el tromboembolismo venoso. Debido a que reducen drásticamente los niveles circulantes y locales de estrógenos, producen sofocos. Carecen del efecto benéfico del tamoxifeno para mantener la densidad ósea y por tanto, por lo general, se administran con bisfosfonatos. Sus efectos sobre los lípidos plasmáticos aún no se han establecido.

HISTORIA Progestinas

Originalmente, en 1933, Corner y Allen aislaron una hormona del cuerpo lúteo de cerdas y la llamaron *progestina*. Al año siguiente, varios grupos europeos aislaron, de manera independiente, el compuesto cristalino y lo llamaron *luteoesterona*, sin conocer el nombre anterior. Esta diferencia en la nomenclatura se resolvió en 1935, en un jardín de Londres, en una fiesta organizada por sir Henry Dale, quien persuadió a todos los participantes sobre el uso del nombre de *progesterona*.

Dos avances importantes superaron las dificultades iniciales y el costo de obtener progesterona a partir de fuentes animales. El primero fue la síntesis de la progesterona por Russel Marker, a partir del producto vegetal diosgenina, en la década de 1940, que proporcionó un producto relativamente económico y altamente, puro. El segundo fue la síntesis de compuestos 19-nor, las primeras progestinas activas por vía oral, a principios de la década de 1950 por Carl Djerassi, quien sintetizó noretindrona en Syntex y Frank Colton, quien sintetizó el isómero *noretinodrel* en Searle. Estos avances condujeron al desarrollo de anticonceptivos orales eficaces.

Química

Los compuestos con actividades biológicas similares a las de la progesterona se denominan progestinas, agentes progestacionales, progestágenos, progestores, gestágenos o gestógenos. Las progestinas (figura 44-5) incluyen la hormona natural progesterona, derivados de 17α-acetoxiprogesterona en la serie de pregnano; derivados de 19-nortestosterona en la serie de estrano y norgestrel y compuestos relacionados en la serie de gonano. El MPA y el acetato de megestrol son esteroides C21 en la familia pregnano, con una actividad selectiva muy similar a la de la progesterona. El MPA y la progesterona micronizada oral se usan ampliamente con estrógenos para MHT y otras situaciones en las que se desea un efecto progestacional selectivo. Además, el depósito de MPA se usa como un anticonceptivo inyectable de acción prolongada. Los derivados de 19-nortestosterona (estranos) se desarrollaron para su uso como progestinas en anticonceptivos orales y, aunque su actividad predominante es progestacional, exhiben actividades androgénicas y de otro tipo. Los gonanos son otra familia de compuestos "19-nor", que contienen un sustituyente etilo, en lugar de un metilo en la posición 13. Su actividad androgénica está disminuida en relación con los estranos. Estas dos clases de derivados de 19-nortestosterona, son los componentes progestacionales de la mayoría de los anticonceptivos inyectables orales y algunos de acción prolongada. Los anticonceptivos orales restantes contienen una clase de progestinas derivadas de espironolactona (p. ej., drospirenona), que tienen propiedades antimineralocorticoides y antiandrogénicas.

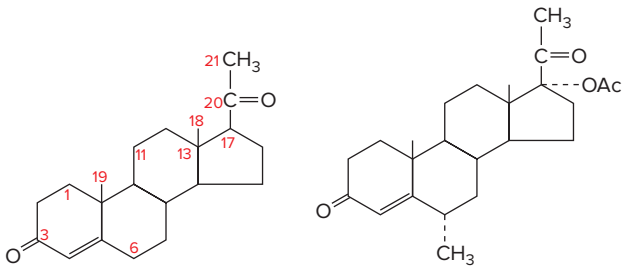
Las características estructurales de varias progestinas se muestran en la figura 44-5. A diferencia del ER, que requiere un anillo fenólico A para una unión de alta afinidad, el PR favorece una estructura de anillo A Δ^4-3-ona, en una conformación invertida de 1β, 2α. Otros receptores de hormonas esteroides también se unen a esta estructura de anillo A no fenólico, aunque la conformación óptima difiere de la del PR. Por tanto, algunas progestinas sintéticas (especialmente los compuestos 19-nor) muestran una unión limitada a los receptores de glucocorticoides, andrógenos y mineralocorticoides, propiedades que probablemente explican algunas de sus actividades no progestacionales. El espectro de actividades de estos compuestos es muy dependiente de grupos sustituyentes específicos, especialmente la naturaleza del sustituyente C17 en el anillo D; la presencia de un grupo metilo C19 y la presencia de un grupo etilo en la posición C13.

Biosíntesis y secreción

La progesterona es secretada por el ovario principalmente por el cuerpo lúteo, durante la segunda mitad del ciclo menstrual (figura 44-3). La LH que actúa a través de su receptor acoplado a proteína G, estimula la secreción de progesterona durante el ciclo normal.

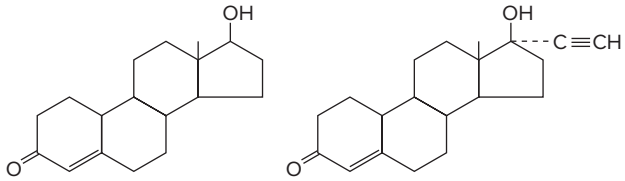
Después de la fertilización, el trofoblasto segrega hCG en la circulación materna, que luego estimula el receptor de LH para mantener el

Agentes similares a la progesterone (Pregnanos)



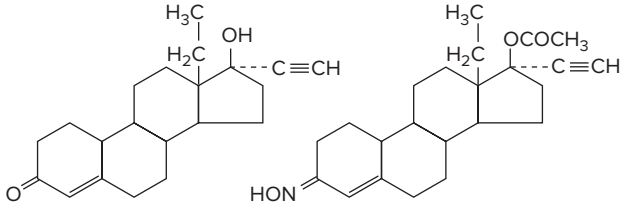
PROGESTERONA — ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Agentes similares a 19-nortestosterona (Estranos)



19-NORTESTOSTERONA — NORETINDRONA

Agentes similares a 19-norgestrel (Gonanos)



NORGESTREL — NORGESTIMATO

Figura 44-5 *Características estructurales de varias progestinas.*

cuerpo lúteo y la producción de progesterona. Durante el segundo o tercer mes de embarazo, la placenta en desarrollo comienza a secretar estrógeno y progesterona, en colaboración con las glándulas suprarrenales fetales y, a partir de entonces, el cuerpo lúteo no es esencial para la gestación continua. El estrógeno y la progesterona continúan siendo secretados, en grandes cantidades por la placenta, hasta el momento del parto.

Acciones fisiológicas

Acciones neuroendocrinas

La progesterona, producida en la fase lútea del ciclo, tiene varios efectos fisiológicos incluida la disminución de la frecuencia de pulsos de GnRH. Esta disminución, mediada por la progesterona en la frecuencia del pulso GnRH, es crítica en cuanto a suprimir la liberación de gonadotropinas y restablecer el eje hipotalámico-hipofisiario-gonadal para la transición de la fase lútea a la folicular. Además, la supresión de GnRH es el principal mecanismo de acción de los anticonceptivos que contienen progestina.

Tracto reproductivo. La progesterona disminuye la proliferación endometrial, impulsada por estrógenos y conduce al desarrollo de un endometrio secretor (figura 44-3), y la disminución abrupta de la progesterona, al final del ciclo, es el principal determinante del inicio de la menstruación. Si la duración de la fase lútea se prolonga de forma artificial, ya sea manteniendo la función lútea o mediante tratamiento con progesterona, pueden inducirse cambios deciduales en el estroma endometrial, cambios similares a los observados en el comienzo del embarazo. En circunstancias normales, el estrógeno antecede y acompaña a la progesterona en su acción sobre el endometrio y es esencial para el desarrollo del patrón menstrual normal.

La progesterona también influye en las glándulas endocervicales y la abundante secreción acuosa de las estructuras estimuladas por estrógenos se cambia a un material viscoso, escaso. Como se señaló anteriormente, éstos y otros efectos de las progestinas disminuyen la penetración del cuello uterino por los espermatozoides.

La maduración del epitelio vaginal humano inducida por los estrógenos, se modifica hacia la condición del embarazo, por la acción de la progesterona, un cambio que se puede detectar en las alteraciones citológicas del frotis vaginal. Si se sabe que la cantidad de estrógeno que actúa simultáneamente es adecuada, o si se asegura dando estrógeno, la respuesta citológica a un progestágeno puede usarse para evaluar su potencia progestacional.

La progesterona es importante para el mantenimiento del embarazo. La progesterona suprime la menstruación y la contractilidad uterina.

Glándula mamaria. El desarrollo de la glándula mamaria requiere tanto estrógeno como progesterona. Durante el embarazo y en menor grado durante la fase lútea del ciclo, la progesterona, actuando con estrógenos, produce una proliferación de los ácinos de la glándula mamaria. Hacia el final del embarazo, los ácinos se llenan de secreciones y la vasculatura de la glándula aumenta notablemente, sin embargo, sólo después que los niveles de estrógeno y progesterona disminuyen en el parto, es que comienza la lactancia.

Durante el ciclo menstrual normal, la actividad mitótica en el epitelio mamario es muy baja en la fase folicular y luego alcanza su punto máximo en la fase lútea. Este patrón se debe a la progesterona, que desencadena una sola ronda de actividad mitótica en el epitelio mamario. Este efecto es transitorio porque la exposición continua a la hormona es seguida rápidamente por la detención del crecimiento de las células epiteliales. Es importante destacar que la progesterona puede ser responsable del aumento del riesgo de cáncer de mama, asociado con el uso de estrógeno y progestina en mujeres posmenopáusicas, aunque no se han realizado estudios controlados con progestina únicamente (Anderson *et al.*, 2004; Rossouw *et al.*, 2002).

CNS. Durante un ciclo menstrual normal, puede observarse un aumento en la temperatura del cuerpo basal de alrededor 0.6 °C (1 °F) a mitad del ciclo, éste se correlaciona con la ovulación. Este aumento se debe a la progesterona, pero se desconoce el mecanismo exacto de este efecto. La progesterona también aumenta la respuesta ventilatoria de los centros respiratorios al dióxido de carbono y reduce el CO_2 arterial y alveolar en la fase lútea del ciclo menstrual y durante el embarazo. La progesterona también puede tener acciones depresivas e hipnóticas en el sistema nervioso central, posiblemente debido a informes de somnolencia después de la administración de la hormona. Este efecto adverso potencial puede ser eliminado dando preparaciones de progesterona a la hora de acostarse, lo que incluso puede ayudar a algunos pacientes a dormir.

Efectos metabólicos. Las progestinas tienen numerosas acciones metabólicas. La propia progesterona aumenta los niveles de insulina basal y eleva la insulina después de la ingestión de carbohidratos, pero normalmente no altera la tolerancia a la glucosa. Sin embargo, la administración a largo plazo de progestinas más potentes, como el norgestrel, puede disminuir la tolerancia a la glucosa. La progesterona estimula la actividad de la lipoproteína lipasa y parece mejorar la deposición de grasa. Se ha informado que la progesterona, y análogos como el MPA, aumentan la LDL y no producen efectos o reducen modestamente los niveles séricos de HDL. Las 19-norprogestinas pueden tener efectos más pronunciados sobre los lípidos plasmáticos debido a su actividad androgénica.

El acetato de medroxiprogesterona disminuye el aumento favorable de HDL, causado por los estrógenos conjugados durante el reemplazo hormonal posmenopáusico, pero no afecta de forma significativa el efecto beneficioso de los estrógenos para disminuir la LDL. Por el contrario, la progesterona micronizada no altera notoriamente los efectos beneficiosos de los estrógenos en los perfiles de HDL o LDL (Writing Group for the PEPI Trial, 1995); el derivado de espironolactona drospirenona puede en realidad tener efectos ventajosos sobre el sistema cardiovascular debido a sus actividades antiandrogénicas y antimineralocorticoides. La progesterona también puede disminuir los efectos de la aldosterona en el tubo renal y causar una disminución en la reabsorción de sodio, que puede aumentar la secreción de mineralocorticoides en la corteza suprarrenal.

Farmacología

Mecanismo de acción

Un solo gen codifica dos isoformas de PR, PR-A y PR-B. En PR-A no se identifican los primeros 164 aminoácidos *N*-terminales de PR-B; esto ocurre debido al uso de dos promotores distintos en el gen PR depen-

dientes de estrógenos (Giangrande y McDonnell, 1999). Las proporciones de las isoformas individuales varían en los tejidos reproductivos, como consecuencia del tipo de tejido, del estado de desarrollo y de los niveles de hormonas. Tanto PR-A como PR-B tienen dominios de transactivación AF-1 y AF-2, pero el PR-B es más largo y también contiene un AF-3 adicional que contribuye a su actividad célular y de promotor específica. Dado que los dominios de unión al ligando de las dos isoformas de PR son idénticos, no hay diferencia en la unión del ligando. En ausencia de ligando, el PR está presente en forma primaria en el núcleo, en un estado monomérico inactivo unido a HSP90, HSP70 y p59. Cuando los receptores se unen a la progesterona, los HSP se disocian, los receptores se fosforilan y a continuación, forman dímeros (homodímeros y heterodímeros) que se unen con alta selectividad a los PRE ubicados en genes blanco (Giangrande y McDonnell, 1999). La activación transcripcional por PR se produce principalmente mediante el reclutamiento de coactivadores tales como SRC-1, NcoA-1 o NcoA-2 (Collingwood *et al.*, 1999). El complejo receptor-coactivador favorece luego más interacciones con proteínas adicionales, tales como CBP y p300, que median en otros procesos, incluida la actividad de histona acetilasa. La acetilación de histonas causa la remodelación de la cromatina, que aumenta el acceso de las proteínas transcripcionales generales, incluida la ARN polimerasa II, al promotor objetivo.

Las actividades biológicas de PR-A y PR-B son distintas y dependen del gen blanco. En la mayoría de las células, PR-B media las actividades estimulantes de la progesterona; PR-A inhibe fuertemente esta acción de PR-B y también es un inhibidor transcripcional de otros receptores de esteroides (McDonnell y Goldman, 1994). Los datos actuales sugieren que los coactivadores y correpresores interactúan, de forma diferencial, con PR-A y PR-B (p. ej., el correpresor SMRT se une mucho más estrechamente a PR-A que a PR-B) (Giangrande *et al.*, 2000), y esto puede explicar, al menos en parte, las actividades diferenciales de las dos isoformas. Las ratas hembra con PR-A bloqueado genéticamente son infértiles; tienen alteración de la ovulación y decidualización e implantación defectuosas. Varios genes uterinos parecen estar regulados de forma exclusiva por PR-A, los cuales incluyen calcitonina y anfirregulina (Mulac-Jericevic *et al.*, 2000), y el efecto antiproliferativo de la progesterona en el endometrio estimulado por estrógenos se pierde en ratones con el PR-A bloqueado. Por el contrario, los estudios de bloqueo génico sugirieron que PR-B es en gran parte responsable de la mediación de los efectos hormonales en la glándula mamaria (Mulac-Jericevic *et al.*, 2003).

Ciertos efectos de la progesterona, como el aumento de la movilización de Ca^{2+} en los espermatozoides, pueden observarse en tan sólo 3 minutos (Blackmore, 1999) y, por tanto, se consideran independientes de la transcripción. De forma similar, la progesterona puede promover la maduración de los ovocitos (reanudación meiótica), independientemente de la transcripción (Hammes, 2004).

ADME

La progesterona experimenta un rápido metabolismo de primer paso, pero las preparaciones en dosis altas (p. ej., 100-200 mg) de progesterona micronizada están disponibles para uso oral. Aunque la biodisponibilidad absoluta de estas preparaciones es baja (Fotherby, 1996), pueden obtenerse niveles plasmáticos eficaces. La progesterona también está disponible en una solución inyectable de aceite como un gel vaginal; como un DIU de liberación lenta para la anticoncepción, y como un inserto vaginal para la tecnología de reproducción asistida.

Los ésteres como el MPA están disponibles para la administración intramuscular, y el acetato de MPA y megestrol se pueden usar por vía oral. Los esteroides 19-nor tienen una buena actividad oral porque el sustituyente etinilo en C17 disminuye significativamente el metabolismo hepático. Los implantes y las preparaciones de depósito de progesteronas sintéticas están disponibles en muchos países para su liberación durante lapsos muy largos (véase la sección sobre anticonceptivos).

En el plasma, la progesterona está unida a la albúmina y a la globulina fijadora de corticosteroides, pero no está unida de manera apreciable a la SHBG. Los compuestos 19-nor, como la noretindrona, el norgestrel y el desogestrel, se unen a la SHBG y la albúmina, y los ésteres como el MPA se unen principalmente a la albúmina. La unión total de todos estos compuestos sintéticos a proteínas plasmáticas es extensa, 90% o menos, pero las proteínas involucradas son específicas para cada compuesto.

La $t_{1/2}$ de eliminación de la progesterona es de aproximadamente 5 minutos, y la hormona se metaboliza principalmente en el hígado a metabolitos hidroxilados y sus conjugados de sulfato y glucurónido, que se eliminan en la orina. Un metabolito principal específico para la progesterona es pregnano-3α,20α-diol, su medición en orina y plasma se usa como un índice de secreción de progesterona endógena. Las progestinas sintéticas tienen vidas medias mucho más largas (p. ej., ~7 h para noretindrona, 16 h para norgestrel, 12 h para gestodeno y 24 h para MPA). Se cree que el metabolismo de las progestinas sintéticas es principalmente hepático y la eliminación se realiza por lo general a través de la orina, como conjugados y diversos metabolitos polares.

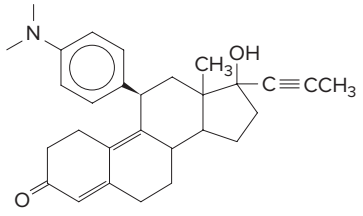
Antiprogestinas y moduladores de receptores de progesterona

El primer informe de una antiprogestina, RU 38486 (a menudo denominado RU-486) o *mifepristona*, apareció en 1981; este medicamento está disponible para la interrupción del embarazo (Christin-Maitre *et al.*, 2000). En 2010, la FDA aprobó el acetato de ulipristal, un agonista parcial de los receptores de progesterona, para la anticoncepción de emergencia. Las antiprogestinas también tienen otras aplicaciones potenciales, que incluyen la prevención de la concepción; la inducción del parto y el tratamiento de los leiomiomas uterinos, la endometriosis, los meningiomas y el cáncer de mama (Spitz y Chwalisz, 2000).

Mifepristona

Química

La mifepristona es un derivado de la 19-norprogestina noretindrona que contiene un sustituyente dimetilaminofenol en la posición 11β. Compite de manera efectiva tanto con la progesterona como con los glucocorticoides por la unión a sus respectivos receptores. La mifepristona se considera un PRM debido a su actividad dependiente del contexto. Otra antiprogestina estudiada con amplitud es la onapristona (o ZK 98299), que es similar en estructura a la mifepristona, pero contiene un sustituyente metilo en la orientación 13α en lugar de 13β. Los PRM más selectivos, como el asoprisnil, se están estudiando experimentalmente (DeManno *et al.*, 2003).



MIFEPRISTONA

Efectos farmacológicos

La mifepristona actúa principalmente como un antagonista del receptor competitivo para ambos PR, aunque puede tener cierta actividad agonista en ciertos contextos. Por el contrario, la onapristona parece ser un antagonista puro de la progesterona. Los complejos PR de ambos compuestos antagonizan las acciones de los complejos PR de progesterona y también parecen reclutar, de manera preferencial, correpresores (Leonhardt y Edwards, 2002).

Cuando se administra en las primeras etapas del embarazo, la mifepristona causa la degradación decidual por su acción de bloqueo de los vasos sanguíneos uterinos, lo que conduce a la separación del blastocisto, disminuyendo la producción de hCG. Esto, a su vez, causa una disminución en la secreción de progesterona del cuerpo lúteo, lo que acentúa aún más la degradación decidual. La disminución de la progesterona endógena, junto con el bloqueo de los PR en el útero, aumenta los niveles de PG uterina y sensibiliza el miometrio en sus acciones contráctiles. La mifepristona también causa ablandamiento cervical, lo que facilita la expulsión del blastocito desprendido.

La mifepristona puede retrasar o prevenir la ovulación, dependiendo del momento y la forma de administración. Estos efectos se deben, en gran medida, a acciones sobre el hipotálamo y la hipófisis en lugar de los ovarios, aunque los mecanismos no están aún claros.

Si se administra durante uno o varios días en la fase lútea media a tardía, la mifepristona dificulta el desarrollo de un endometrio secretor y produce menstruación. El bloqueo de PR, en este momento, es el equivalente farmacológico de la supresión de progesterona; normalmente se produce sangrado al cabo de varios días, con duración de 1 a 2 semanas después del tratamiento con la antiprogestina.

La mifepristona también se une a los receptores de glucocorticoides y andrógenos y ejerce acciones antiglucocorticoides y antiandrógenas. Un efecto predominante en humanos es el bloqueo de la inhibición de retroalimentación por cortisol de la secreción de la hormona adrenocorticotrópica de la hipófisis, lo que aumenta tanto la corticotropina como los niveles de esteroides adrenales en el plasma.

ADME

La mifepristona es activa por via oral, con buena biodisponibilidad. Los niveles plasmáticos máximos ocurren al cabo de varias horas y el medicamento es eliminado poco a poco, con una $t_{1/2}$ en plasma de 20-40 h. En el plasma, está unida a la glucoproteína ácida α_1, que se atribuye a la prolongada $t_{1/2}$ del fármaco. Los metabolitos son principalmente los productos mono y didemetilados (que se cree que tienen actividad farmacológica) formados por acción del CYP3A4. El medicamento sufre metabolismo hepático y circulación enterohepática. Los productos metabólicos se pueden hallar, de forma predominante, en las heces (Jang y Benet, 1997).

Usos terapéuticos

La mifepristona, en combinación con misoprostol u otras PG, está disponible para la interrupción del embarazo en su comienzo. Cuando la mifepristona se usa para producir un aborto con medicamentos, se administra una PG 48 horas después de la antiprogestina para aumentar aún más las contracciones del miometrio y garantizar la expulsión del blastocisto desprendido. Se han usado *sulprostona* intramuscular, *gemeprost* intravaginal y misoprostol oral. La tasa de éxito con dichos regímenes es superior a 90% en mujeres con embarazos de 49 días de duración o menos. El efecto adverso más grave es el sangrado vaginal, que con mayor frecuencia dura de 8 a 17 días, pero es muy poco frecuente (0.1% de los pacientes) que alcance niveles de gravedad como para requerir transfusion sanguínea. Debido a la PG, altos porcentajes de mujeres también experimentaron dolor abdominal y calambres uterinos, náuseas, vómitos y diarreas. Las mujeres que reciben tratamiento crónico con glucocorticoides no deben recibir mifepristona debido a su actividad antiglucocorticoide. De hecho, dada su alta afinidad por el receptor de glucocorticoides, altas dosis de mifepristona pueden producir insuficiencia suprarrenal.

Perspectiva: ¿demasiadas personas?

El increíble crecimiento de la población humana de la Tierra se destaca como uno de los eventos fundamentales de los últimos dos siglos. El dictado del *Antiguo Testamento* "creced y multiplicaos" (Génesis 9:1) ha sido acatado demasiado religiosamente, tanto por lectores, como no lectores de la *Biblia*. En 1798, Malthus comenzó una gran controversia al hacer dos postulados y una conclusión y oponerse así a la visión prevaleciente del progreso ilimitado para la humanidad. Malthus postuló que "la comida es necesaria para la existencia del hombre" y que la atracción sexual entre la mujer y el hombre es necesaria y probable que persista porque "hacia la extinción de la pasión entre los sexos, no se progresó hasta ahora", salvo "excepciones individuales". Malthus concluyó que "el poder de las poblaciones es infinitamente mayor que el poder de la tierra para producir subsistencia para el hombre", generando una "desigualdad natural" que algún día parecería "insuperable en el camino hacia la perfectibilidad de la sociedad".

Malthus tenía razón: la pasión entre los sexos persiste, y el poder de las poblaciones es muy grande, tanto es así que nuestros números han aumentado hasta el punto de que están forzando la capacidad de la Tierra para suministrar alimentos, energía y materias primas y para absorber el detritus de su carga humana. La pesca marina se está agotando; los bosques y acuíferos están desapareciendo y la atmósfera está acumulando gases de efecto invernadero por la incineración de los combustibles fósiles que proporcionan las necesidades energéticas de 7 000 millones de personas, frente a los 1 000 millones en los días de Malthus. Tal vez parte de la culpa venga a parar a los pies de la ciencia médica: los avances en la salud pública y la medicina han llevado a una disminución significativa de la mortalidad y una mayor esperanza de vida. Sin embargo, la ciencia médica también ha comenzado a asumir una parte de responsabilidad por la superpoblación y sus efectos adversos. Con este fin, los fármacos, en forma de hormonas y sus análogos, se han desarrollado para el control de la fertilidad humana.

Ulipristal

Química

El ulipristal, un derivado de la 19-norprogesterona funciona como un modulador selectivo del receptor de progesterona que actúa como un agonista parcial en PR. A diferencia de la mifepristona, el ulipristal parece ser un antagonista relativamente débil de los glucocorticoides.

Efectos farmacológicos

En dosis altas ulipristal tiene efectos antiproliferativos en el útero, sin embargo, sus acciones más relevantes hasta la fecha involucran su capacidad para inhibir la ovulación. Probablemente las acciones antiovulatorias de ulipristal ocurren debido a la regulación de la progesterona en diferentes niveles, incluyendo la inhibición de la liberación de LH, a través del eje hipotálamo-hipofisiario y la inhibición de la ruptura folicular inducida por la LH dentro del ovario.

Una dosis de 30 mg de ulipristal puede inhibir la ovulación cuando se toma hasta 5 días después del coito. El ulipristal puede bloquear la ruptura ovárica en el momento del aumento de LH o justo después, confirmando que al menos algunos de sus efectos ocurren directamente en el ovario. El ulipristal también puede bloquear la implantación endometrial del óvulo fertilizado, aunque no está claro si esto contribuye a sus efectos como anticonceptivo de emergencia.

Usos terapéuticos

En Estados Unidos, el acetato de ulipristal tiene licencia como anticonceptivo de emergencia. Los estudios que compararon el ulipristal con el levonorgestrel (anticoncepción de emergencia sólo con progesterona) demuestran que el ulipristal es al menos igual de efectivo cuando se toma hasta 72 horas después de una relación sexual sin protección. Además, el ulipristal permanece efectivo hasta 120 h (5 días) después del acto sexual, lo que hace de este fármaco un anticonceptivo de emergencia más versátil que el levonorgestrel, que no funciona mucho más allá de las 72 h después del coito sin protección. El efecto secundario más grave en los ensayos clínicos con ulipristal ha sido un dolor de cabeza autolimitado y un poco de dolor abdominal.

Usos terapéuticos de estrógenos y progestinas

Anticoncepción hormonal

Tipos de anticonceptivos hormonales

Combinación de anticonceptivos orales. En Estados Unidos, los agentes utilizados con mayor frecuencia son los anticonceptivos orales combinados, que contienen tanto un estrógeno como un progestágeno. Estos agentes vienen en una variedad de formulaciones y potencias (tabla 44-2). Por lo general, se considera que su eficacia teórica es 99.9%. En la práctica, las tasas de fracaso de los anticonceptivos orales, a un año, son algo mayores que 0.1% (tabla 44-3). Los anticonceptivos orales combinados están disponibles en muchas formulaciones. Casi todos contienen etinilestradiol como estrógeno y un derivado de 17α-alquil-19-nortestosterona como progestina. Las píldoras monofásicas, bifásicas o trifásicas se proporcionan generalmente en paquetes de 21 días (prácticamente todas las preparaciones vienen en paquetes de 28 días y las píldoras de los últimos 7 días contienen sólo ingredientes inertes). Para los agentes monofásicos, las cantidades fijas de estrógeno y progestina están presentes en cada píldora, que se toman a diario, durante 21 días, a esto sigue un periodo de 7 días sin píldoras. Las preparaciones bifásicas y trifásicas proporcionan dos o tres píldoras diferentes que contienen cantidades variables de ingredientes activos, que deben tomarse en diferentes momentos durante el ciclo de 21 días. Esto reduce la cantidad total de esteroides administrados y se aproxima más a las proporciones de estrógeno/progestina que ocurren durante el ciclo menstrual. Con estas preparaciones el sangrado menstrual predecible ocurre, generalmente, durante el periodo de "inactividad" de 7 días cada mes. Sin embargo, actualmente están disponibles varios anticonceptivos orales, en los que la supresión de progestina sólo se induce cada 3 meses.

El contenido de estrógeno de las preparaciones actuales varía de 20 a 50 µg, la mayoría contiene 30-35 µg. Las preparaciones que contienen 35 µg o menos de un estrógeno se denominan generalmente píldoras de "baja dosis" o "modernas". La dosis de progestina es más variable debido a las diferencias en la potencia de los compuestos utilizados.

Una preparación transdérmica de norelgestromina y etinilestradiol se comercializa para ser aplicada semanalmente en glúteos, abdomen, parte superior del brazo o torso, de forma consecutiva durante las primeras 3

Anticoncepción hormonal: una historia breve

Al comienzo del siglo XX, varios científicos europeos, entre ellos Beard, Prenant y Loeb, desarrollaron el concepto de que las secreciones del cuerpo lúteo suprimían la ovulación durante el embarazo. El fisiólogo austríaco Haberlandt produjo esterilidad temporal en roedores en 1927, al alimentarlos con extractos ováricos y placentarios, un claro ejemplo de anticonceptivo oral. En 1937, Makepeace y sus colegas demostraron que la progesterona pura bloqueaba la ovulación en conejos, y Astwood y Fevold encontraron un efecto similar en ratas en 1939.

En la década de 1950, Pincus, García y Rock descubrieron que la progesterona y las 19-norprogestinas impedían la ovulación en las mujeres. Irónicamente, este hallazgo surgió de sus intentos por tratar la infertilidad con combinaciones de estrógeno-progestina. Los hallazgos iniciales fueron que estos tratamientos bloquearon eficazmente la ovulación en la mayoría de las mujeres. Sin embargo, la preocupación por el cáncer y otros posibles efectos secundarios del estrógeno que usaron (como el DES) condujo al uso de una única progestina en sus estudios. Uno de los compuestos utilizados fue noretinodrel, y los primeros lotes de este compuesto se contaminaron con una pequeña cantidad de mestranol. Cuando se eliminó el mestranol, se observó que el tratamiento con noretinodrel puro, condujo a un aumento del sangrado intermenstrual y una inhibición menos consistente de la ovulación. El mestranol se reincorporó a la preparación, y esta combinación se empleó en el primer ensayo clínico a gran escala de anticonceptivos orales combinados.

Los estudios clínicos en la década de 1950 en Puerto Rico y Haití establecieron el éxito anticonceptivo, prácticamente completo, de la combinación noretinodrel/mestranol. A principios de 1961, Enovid (noretinodrel más mestranol, que ya no se comercializa en Estados Unidos) fue la primera "píldora" aprobada por la FDA para su uso como agente anticonceptivo en Estados Unidos, esto fue seguido en 1962 por la aprobación de Ortho-Novum (noretindrona más mestranol). En 1966, se disponía de numerosas preparaciones que usaban mestranol o etinilestradiol con una 19-norprogestina. En la década de 1960 se desarrollaron e introdujeron las minipíldoras, sólo de progestina, y las preparaciones inyectables de acción prolongada.

Millones de mujeres comenzaron a usar anticonceptivos orales y en la década de 1970, comenzaron a aparecer informes frecuentes de efectos adversos. El reconocimiento de que estos efectos secundarios eran dependientes de la dosis, y la constatación de que los estrógenos y las progestinas inhibían sinérgicamente la ovulación, condujo a la reducción de las dosis y al desarrollo de los llamados anticonceptivos de dosis baja o de segunda generación. El uso creciente de preparaciones bifásicas y trifásicas, a lo largo de la década de 1980, redujo aún más las dosis de esteroides. Es posible que las dosis utilizadas en la actualidad, sean las más bajas y proporcionen anticonceptivos confiables. En la década de 1990, los anticonceptivos orales de "tercera generación", que contienen progestinas con actividad androgénica reducida (p. ej., norgestimato y desogestrel), se volvieron disponibles en Estados Unidos, tras su uso en Europa. Actualmente, se cuenta con una variedad de formulaciones anticonceptivas, que incluyen píldoras, inyecciones, parches cutáneos, implantes subdérmicos, anillos vaginales y dispositivos intrauterinos que liberan hormonas.

semanas, seguidas de una semana libre de parches, para cada ciclo de 28 días. Para el anillo intravaginal que contiene etinilestradiol y etonogestrel, se emplea un ciclo similar de 3 semanas activas y 1 semana de reposo.

Anticonceptivos sólo de progestina. En la actualidad están disponibles varios agentes para la anticoncepción sólo con progesterona, con eficacia teórica de 99%. Las preparaciones específicas incluyen la "minipill", dosis bajas de progestinas (p. ej., 350 µg de noretindrona) tomadas diariamente sin interrupción; implantes subdérmicos de 216 mg de norgestrel para la acción anticonceptiva a largo plazo (p. ej., hasta 5 años); o 68 mg de etonogestrel para anticoncepción que dura 3 años y suspensiones cristalinas de MPA para inyección intramuscular de 104 mg o 150 mg de fármaco. Cada uno proporciona anticoncepción efectiva por 3 meses.

Dispositivos intrauterinos. Dos sistemas intrauterinos liberadores de levonorgestrel (IUS), con dosis distintas, están disponibles en Estados Unidos. El LNg20 contiene 52 mg de levonorgesterol, que se libera inicialmente a una velocidad de 20 µg/día y disminuye de forma gradual a 10-14 µg/día, después de 5 años. Un IUS LNg, más pequeño, está disponible para mujeres con una cavidad uterina pequeña, o con estenosis cervical, y puede provocar menos dolor con la inserción. El LNg14 contiene 13.5 mg de levonorgesterol que, al comienzo, se libera a una velocidad de 14 µg/día y disminuye a 5 µg/día, después de 3 años. Un DIU de cobre, TCu380A, también está disponible en Estados Unidos y contiene 380 mm^2 de cobre y está aprobado para un uso de 10 años. El TCu380A puede preferirse a un IUS de LNg, en mujeres que desean un método anticonceptivo a largo plazo, desean evitar las hormonas exógenas y los efectos secundarios hormonales, y también que puedan usar como anticonceptivos de emergencia.

Mecanismo de acción

Combinación de anticonceptivos orales. Los anticonceptivos orales combinados actúan evitando la ovulación. Las mediciones directas de los niveles de hormona en plasma indican que los niveles de LH y FSH están suprimidos, el aumento de LH en medio del ciclo está ausente, los niveles de esteroides endógenos están disminuidos y la ovulación no ocurre. Aunque se puede demostrar que cualquiera de los componentes por sí solo ejerce estos efectos en ciertas situaciones, la combinación disminuye sinérgicamente los niveles de gonadotropina en plasma y suprime la ovulación de forma más consistente que cada uno de ellos por sí solos.

Dadas las múltiples acciones de los estrógenos y las progestinas en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario durante el ciclo menstrual, es muy probable que varios efectos contribuyan al bloqueo de la ovulación.

Las acciones hipotalámicas de los esteroides juegan un papel importante en el mecanismo de la acción anticonceptiva oral. La progesterona disminuye la frecuencia de los pulsos de GnRH. Debido a que la frecuencia adecuada de pulsos de LH es esencial para la ovulación, es posible que este efecto de la progesterona desempeñe un papel importante en la acción anticonceptiva de estos agentes.

Probablemente los múltiples efectos hipofisiarios de los componentes de estrógeno y progestina contribuyan a la acción anticonceptiva oral. Los anticonceptivos orales parecen disminuir la respuesta hipofisiaria a la GnRH. Los estrógenos también suprimen la liberación de FSH de la hipófisis durante la fase folicular del ciclo menstrual, y este efecto parece contribuir a la falta de desarrollo folicular en los usuarios de anticonceptivos orales. El componente de progestina también puede inhibir la oleada de LH inducida por estrógenos a mitad del ciclo. Otros efectos pueden contribuir, en menor medida, a la extraordinaria eficacia de los anticonceptivos orales. El tránsito del esperma, el óvulo y el óvulo fertilizado, son importantes para establecer el embarazo, y es probable que los esteroides afecten el transporte en las trompas de Falopio. En el cuello uterino, los efectos de la progestina también pueden producir una mucosidad espesa y viscosa para reducir la penetración de los espermatozoides y en el endometrio para producir un estado que no es receptivo a la implantación. Sin embargo, es difícil evaluar cuantitativamente las contribuciones de estos efectos porque los medicamentos bloquean la ovulación de manera muy efectiva.

Anticonceptivos sólo de progestina. Las píldoras de progestina y los implantes de levonorgestrel son muy eficaces pero sólo bloquean la ovulación en 60-80% de los ciclos. Se cree que su eficacia se debe, en gran medida, a un engrosamiento del moco cervical que disminuye la penetración de los espermatozoides, y a alteraciones endometriales que afectan la implantación, tales efectos locales explican la eficacia de los IUD que liberan progestinas. Se cree que las inyecciones de depósito de MPA ejercen efectos similares, pero también producen niveles plasmáticos del fármaco lo suficientemente altos como para evitar la ovulación en casi todos los pacientes, presumiblemente al disminuir la frecuencia de los pulsos de GnRH.

Dispositivos intrauterinos. Si bien el beneficio anticonceptivo del IUS LNg se atribuye a los efectos de alteraciones de mucosas y endometriales mediadas por progestina, el mecanismo anticonceptivo del IUD de cobre está relacionado con una reacción inflamatoria dentro del endometrio que afecta la viabilidad, la motilidad y la fertilización.

Efectos adversos

Combinación de anticonceptivos orales. Los efectos adversos de los anticonceptivos hormonales tempranos caen en varias categorías, principalmente: efectos cardiovasculares, que incluyen hipertensión, infarto de miocardio, apoplejía hemorrágica o isquémica, trombosis venosa y embolia; cánceres de mama, hepatocelular y cervical; y una serie de efectos endocrinos y metabólicos. El consenso actual es que las preparaciones de dosis baja presentan riesgos mínimos para la salud en mujeres que no tienen factores de riesgo como la predisposición, y estos medicamentos también proporcionan muchos efectos beneficiosos (Burkman *et al.*, 2004).

TABLA 44-2 Formulaciones de anticonceptivos orales representativos

PRODUCTO	FORMULACIÓN[a]	
COMBINACIÓNB MONOFÁSICA	**ESTRÓGENO (µg)**	**PROGESTINA (mg)**
Etinilestradiol/drospirenona	30	0.15
Etinilestradiol/etinodiol	30	3
Etinilestradiol/levonorgestrel	35	1
	50	1
Etinilestradiol/norgestrel	20	0.1
Etinilestradiol/norgestrel	30	0.3
	50	0.5
Etinilestradiol/noretindrono	20	1
	30	1.5
	35	0.4
	50	1
Etinilestradiol/norgestimato	35	0.25
Mestranol/noretindrona	50	1
COMBINACIÓN BIFÁSICA	**ESTRÓGENO (µg)**	**PROGESTINA (mg)**
Etinilestradiol/desogestrel	20	0.15 (21 tabletas)
Etinilestradiol/noretindrona	35	0.5 (10 tabletas)
	35	1 (11 tabletas)
COMBINACIÓN TRIFÁSICA	**ESTRÓGENO (µg)**	**PROGESTINA (mg)**
Etinilestradiol/desogestrel	25	0.1 (7 tabletas)
	25	0.15 (7 tabletas)
Etinilestradiol/levonorgestrel	30	0.05 (6 tabletas)
	40	0.075 (5 tabletas)
	30	0.125 (10 tabletas)
Etinilestradiol/noretindrona	35	0.5 (7 tabletas)
	35	1 (7 tabletas)
Etinilestradiol/norgestimato	25 o 35	0.18 (7 tabletas)
	25 o 35	0.215 (7 tabletas)
	25 o 35	0.25 (7 tabletas)
COMBINACIÓN ESTROFÁSICA	**ESTRÓGENO (µg)**	**PROGESTINA (mg)**
Etinilestradiol/noretindrona	20	1 (5 tabletas)
	35	1 (9 tabletas)
COMBINACIÓN DE CICLO EXTENDIDO	**ESTRÓGENO (µg)**	**PROGESTINA (mg)**
Etinilestradiol/drospirenona	20	3 (24 tabletas)
Etinilestradiol/levonorgesterol	20	0.09 (28 tabletas)
	30	0.15 (84 tabletas)
Etinilestradiol/noretindrona	20	1 (24 tabletas)
SÓLO PROGESTINA	**ESTRÓGENO (µg)**	**PROGESTINA (mg)**
Noretindrona	—	0.35[c]
Norgestrel	—	0.075[c]

A menos que se indique lo contrario, los productos están envasados con 21 píldoras activas (que contienen hormonas) y 7 tabletas de placebo. Para formulaciones que difieren de este estándar (p. ej., píldoras multifásicas, formulaciones de ciclo extendido), se indica el número de tabletas de cada concentración de píldora.

[a] Algunas formulaciones también contienen hierro para disminuir el riesgo de anemia por deficiencia de hierro, éstas no se enumeran aquí por separado.

[b] Las formulaciones combinadas contienen tanto un estrógeno como un progestágeno.

[c] Denota la administración continua de píldoras activas.

TABLA 44-3 Tasa de fallas de un año, con varias formas de anticoncepción

MÉTODO DE CONTROL DE NACIMIENTO	FALLA (*Uso perfecto*)	TASA (%) (*Uso típico*)
Píldoras anticonceptivas orales combinadas	0.3	8
Minipíldora sólo de progestina	0.5	8
Depo-Provera	0.3	3
Dispositivo intrauterino de cobre	0.6	0.8
Dispositivo intrauterino de progestina	0.2	0.2
Implanon	0.05	0.05
Ortho Evra	0.3	8
NuvaRing	0.3	8
Condones/diafragmas	2	15
Espermicidas	18	9
Ligadura de trompas	0.5	0.5
Vasectomía	0.1	0.15
Ninguna	85	85

Efectos cardiovasculares. La cuestión de los efectos secundarios cardiovasculares ha sido reexaminada para los nuevos anticonceptivos orales de dosis baja (Burkman *et al.*, 2004). Para las no fumadoras, sin otros factores de riesgo como la hipertensión o la diabetes, no hay un aumento significativo en el riesgo de infarto al miocardio o accidente cerebrovascular. Hay un aumento de 28% en el riesgo relativo de tromboembolia venosa, pero el aumento absoluto estimado es muy pequeño porque la incidencia de estos eventos, en mujeres sin otros factores de predisposición, es baja (p. ej., aproximadamente la mitad de las asociadas al riesgo de tromboembolia venosa en el embarazo). El riesgo aumenta, de modo significativo, en las mujeres que fuman o que tienen otros factores que predisponen a la trombosis o al tromboembolismo (Castelli, 1999). Los estudios epidemiológicos posteriores a la comercialización, indicaron que las mujeres que usan anticonceptivos transdérmicos tienen una exposición al estrógeno superior a la esperada y un mayor riesgo de desarrollar tromboembolismo venoso. Los anticonceptivos orales combinados, de dosis iniciales altas causaron hipertensión en 4-5% de las mujeres normotensas y aumentaron la presión arterial en 10-15% de las personas con hipertensión preexistente. Esta incidencia es mucho menor con las preparaciones de dosis bajas más recientes, y la mayoría de los cambios informados en la presión arterial no son significativos. Los estrógenos aumentan la HDL sérica y disminuyen los niveles de LDL, y las progestinas tienden a tener el efecto opuesto. Estudios recientes de varias preparaciones de dosis bajas no han encontrado cambios significativos en el colesterol sérico total o en los perfiles de lipoproteínas, aunque se han informado aumentos leves en los triglicéridos.

Cáncer. Teniendo en cuenta los efectos estimulantes del crecimiento de los estrógenos, existe la preocupación desde hace tiempo, de que los anticonceptivos orales puedan aumentar la incidencia de cánceres de endometrio, cuello uterino, ovario, mama y de otros tipos. Estas preocupaciones se intensificaron, todavía más, a finales de la década de 1960, mediante informes de cambios endometriales causados por anticonceptivos orales secuenciales, que desde entonces se han eliminado del mercado en Estados Unidos. Sin embargo, ahora está claro, que no existe una asociación generalizada entre el uso de anticonceptivos orales y el cáncer (Burkman *et al.*, 2004; Westhoff, 1999).

La evidencia epidemiológica sugiere que el uso de anticonceptivos orales combinados puede aumentar el riesgo de cáncer de cuello uterino en dos veces aproximadamente, pero sólo en usuarias a largo plazo (>5 años) con infección persistente por el virus del papiloma humano (Moodley, 2004).

Se han recibido informes de aumentos en la incidencia de adenomas hepáticos y carcinoma hepatocelular en usuarias de anticonceptivos orales. Las estimaciones actuales indican que hay una duplicación en el riesgo de cáncer de hígado, después de 4-8 años de uso. Sin embargo, estos son cánceres raros, y los aumentos absolutos son pequeños.

La principal preocupación actual, sobre los efectos cancerígenos de los anticonceptivos orales, se centra en el cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama en mujeres en edad de procrear es muy bajo, y las usuarias actuales de anticonceptivos orales en este grupo tienen un aumento muy pequeño en el riesgo relativo de 1.1-1.2, dependiendo de otras variables. Este pequeño aumento no se ve afectado sustancialmente por la duración del uso, la dosis o el tipo de componente, la edad del primer uso o la paridad. Es importante destacar que, 10 años después de la interrupción del uso de anticonceptivos orales, no hay diferencia en la incidencia de cáncer de mama entre consumidoras y no consumidoras de estos anticonceptivos. Además, los cánceres de mama, diagnosticados en mujeres que alguna vez usaron anticonceptivos orales, tienen más probabilidades de ser localizados en el seno y, por tanto, más fáciles de tratar (Westhoff, 1999).

Los anticonceptivos orales, combinados, disminuyen la incidencia de cáncer de endometrio en 50%, un efecto que dura 15 años después de que se suspenden las píldoras. Se cree que esto se debe a la inclusión de un progestágeno, que se opone a la proliferación inducida por estrógenos, a lo largo de todo el ciclo de 21 días de administración. Estos agentes, también disminuyen la incidencia de cáncer de ovario. Se acumulan datos de que el uso de anticonceptivos orales disminuye el riesgo de cáncer colorrectal (Fernandez *et al.*, 2001).

Efectos metabólicos y endocrinos. Los efectos de los esteroides sexuales sobre el metabolismo de la glucosa y la sensibilidad a la insulina son complejos (Godsland, 1996) y pueden diferir entre los agentes de la misma clase (p. ej., las 19-norprogestinas). Los primeros estudios con altas dosis de anticonceptivos orales informaron intolerancia a la glucosa, estos efectos han disminuido a medida que se han reducido las dosis de esteroides, y los anticonceptivos combinados de dosis bajas actuales incluso pueden mejorar la sensibilidad a la insulina. De manera similar las progestinas en dosis altas en los anticonceptivos orales inicialmente utilizados elevaban la LDL y reducían los niveles de HDL, pero las preparaciones modernas de dosis bajas no producen perfiles lipídicos desfavorables (Sherif, 1999). También han habido informes periódicos de que los anticonceptivos orales aumentan la incidencia de la enfermedad de la vesícula biliar, pero cualquier efecto de este tipo parece ser débil y limitado a las usuarias de muy largo plazo (Burkman *et al.*, 2004).

El componente estrogénico de los anticonceptivos orales puede aumentar la síntesis hepática de varias proteínas séricas, incluidas las que se unen a hormonas tiroideas, glucocorticoides y esteroides sexuales. Aunque los mecanismos de retroalimentación fisiológica por lo generalajustan la síntesis hormonal para mantener los niveles hormonales "libres" normales, estos cambios pueden afectar la interpretación de las pruebas de función endocrina, que miden los niveles totales de hormonas plasmáticas y pueden requerir ajustes de dosis en pacientes que reciben reemplazo hormonal tiroideo.

El etinilestradiol presente en los anticonceptivos orales parece causar un aumento dependiente de la dosis en varios factores séricos, que se conoce que aumentan la coagulación. Sin embargo, en las mujeres sanas que no fuman se presenta un aumento en la actividad fibrinolítica, que ejerce un efecto contrario, por lo que en general hay un efecto mínimo sobre el equilibrio hemostático. Este efecto compensatorio se ve disminuido en las fumadoras (Fruzzetti, 1999).

Efectos misceláneos. En algunos individuos se producen náuseas, edema y dolor de cabeza leve, y su uso puede precipitar cefaleas migrañosas más graves en una fracción más pequeña de mujeres. Algunos pacientes pueden experimentar sangrado intermenstrual, durante el ciclo de 21 días, cuando se toman las píldoras activas. La hemorragia por abstinencia puede no ocurrir en una pequeña fracción de mujeres durante el periodo de 7 días de descanso, lo que provoca confusión sobre un posible embarazo. Se cree que el acné y el hirsutismo están mediados por la actividad androgénica de las 19-norprogestinas.

Anticonceptivos sólo de progestinas. Los episodios de manchado irregular e impredecible, y de sangrado intermenstrual, son el efecto adverso más frecuente y la principal razón por la que las mujeres abandonan el uso de los tres tipos de anticonceptivos de progestina sola. Con el tiempo disminuye la incidencia de estos episodios de sangrado.

No hay evidencias que indiquen que las preparaciones de "minipíldoras" elaboradas sólo con progestina, aumenten los eventos tromboembólicos, que se cree que están relacionados con el componente estrogénico de las preparaciones combinadas. El acné puede ser un problema, debido a la actividad androgénica de las preparaciones que contienen noretindrona. Estas preparaciones pueden ser atractivas para las madres lactantes porque no disminuyen la lactancia, al igual que los productos que contienen estrógenos.

El dolor de cabeza es el efecto adverso más comúnmente reportado del MPA de depósito. También se han informado cambios de humor y aumento de peso, pero no se cuenta con estudios clínicos controlados de estos efectos. Muchos estudios han encontrado disminuciones en los niveles de HDL y aumentos en los niveles de LDL, y ha habido varios infor-

mes de disminución de la densidad ósea. Estos efectos pueden ser causados por la reducción de los estrógenos endógenos, debido a que el MPA de depósito es particularmente efectivo para disminuir los niveles de gonadotropinas. Debido al tiempo requerido para eliminar completamente el medicamento, el efecto anticonceptivo de este agente puede permanecer entre 6 y 12 meses después de la última inyección.

Los medicamentos sólo de progesterona se han asociado con una disminución de la densidad mineral ósea, como se observa en una advertencia de recuadro negro en la etiqueta del producto. Los adolescentes y las mujeres más jóvenes que no han alcanzado la densidad ósea máxima pueden estar particularmente en riesgo, aunque los datos sugieren que la densidad ósea se revierte bastante rápido a los niveles anteriores al tratamiento después del cese de la medicación.

Los implantes de noretindrona pueden estar asociados con infección, irritación local, dolor en el sitio de inserción y rara vez, expulsión de los insertos. Han sido reportados dolor de cabeza, aumento de peso y cambios de humor; el acné se ve en algunos pacientes. La ovulación ocurre bastante poco después de la eliminación del implante, alcanzando 50% en 3 meses y casi 90% en 1 año.

Dispositivos intrauterinos. Los dispositivos intrauterinos por lo general son bien tolerados, aunque pueden ocurrir complicaciones relacionadas con el dispositivo y efectos secundarios relacionados con la progestina. La expulsión del dispositivo es mayor en el primer año y se ha informado en un 3-6% de mujeres con un LNg20 y un 3.2% en mujeres con un LNg14. La mala posición del dispositivo, que se extiende hacia el miometrio o el canal endocervical, ocurre en 10% de las mujeres y se asocia con una colocación difícil, distorsión uterina y obesidad. No todos los dispositivos mal posicionados necesitan ser eliminados, ya que esta condición a menudo es asintomática y no compromete la eficacia anticonceptiva del dispositivo.

La perforación uterina en el momento de la inserción del IUD se complica aproximadamente, en una por cada 1 000 inserciones. Los síntomas de perforación pueden incluir dolor pélvico y sangrado, aunque las perforaciones a menudo son asintomáticas. Se prefiere la extracción quirúrgica del IUD para minimizar las complicaciones graves relacionadas con las adherencias o la perforación del intestino, la vejiga o los vasos sanguíneos.

La enfermedad inflamatoria pélvica es infrecuente en el momento de la inserción (1-10 por cada 1 000 mujeres sometidas a inserción) y después de la inserción (1.4 por cada 1 000 mujeres después de la inserción). Las infecciones en el momento de la inserción o 1 mes después por lo general están relacionadas con nuevas infecciones de transmisión sexual. El LNg20 se asocia con un menor riesgo de EIP debido al engrosamiento del moco cervical. Se puede intentar el tratamiento con antibióticos por vía oral, y el empeoramiento de las infecciones se debe tratar con antibióticos intravenosos y con la extracción del IUD.

Los embarazos ectópicos e intrauterinos rara vez ocurren con un IUD *in situ*. Los embarazos intrauterinos, con un IUD *in situ*, tienen un mayor riesgo de resultados adversos para el embarazo, tanto si el IUD se deja en su lugar o se retira. La decisión de dejar el IUD en su lugar o eliminarlo, durante el embarazo, debe individualizarse en función de la historia obstétrica de la mujer, el trimestre en que se diagnostica y la dificultad anticipada de extraer el IUD.

Si bien las complicaciones relacionadas con los dispositivos son infrecuentes, los efectos secundarios relacionados con la progestina son comunes. El sangrado irregular en los primeros 3-6 meses, después de la inserción, y la amenorrea al cabo de 1 año, después de la inserción, son comunes. Las quejas de efectos secundarios como hirsutismo, acné, cambio de peso, náuseas, dolor de cabeza, cambios de humor y sensibilidad en los senos están relacionadas con los efectos sistémicos del levonorgestrel y son la razón más común de discontinuación (aproximadamente, 12% de las mujeres con LNg20). El IUD de cobre puede ser una alternativa para las mujeres que descontinúan el LNg IUS debido a los efectos secundarios hormonales, pero se asocia con sangrado intermenstrual y aumento de su volumen.

Contraindicaciones

Los anticonceptivos orales modernos, por lo general, se consideran seguros en la mayoría de las mujeres sanas, *sin embargo, estos agentes pueden contribuir a la incidencia e intensidad de enfermedades cardiovasculares, tromboembólicas o malignas, en particular si otros factores de riesgo están presentes*. Las contraindicaciones para el uso combinado de contraceptivos orales son las siguientes: presencia o antecedentes de enfermedad tromboembólica, enfermedad cerebrovascular, infarto de miocardio, enfermedad arterial coronaria o hiperlipidemia congénita; carcinoma de mama conocido o sospechado, carcinoma del tracto reproductivo femenino; sangrado vaginal anormal no diagnosticado; embarazo conocido o sospechado y tumores hepáticos pasados o presentes, o función hepática alterada. *El riesgo de efectos secundarios cardiovasculares graves es particularmente marcado en mujeres de más de 35 años que fuman mucho* (p. ej., >15 cigarrillos por día), en tales pacientes están contraindicados incluso los anticonceptivos orales de dosis bajas.

Otras contraindicaciones relativas incluyen: dolores de cabeza por migraña, hipertensión, diabetes mellitus, ictericia obstructiva del embarazo o uso previo de anticonceptivos orales y enfermedad de la vesícula biliar. Si se planifica una cirugía electiva, muchos médicos recomiendan suspender los anticonceptivos orales durante varias semanas a 1 mes, para minimizar la posibilidad de tromboembolia después de la cirugía. Estos agentes deben usarse con precaución en mujeres con diabetes gestacional o con fibromas uterinos previos, y en tales casos deben utilizarse por lo general las píldoras de dosis bajas.

Los anticonceptivos únicamente de progestina, están contraindicados en presencia de sangrado vaginal no diagnosticado; enfermedad hepática benigna o maligna y evidencia o sospecha de cáncer de mama.

Los criterios de elegibilidad médica de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, en Estados Unidos, enumeran todos los IUD que contienen progestina como categoría 2, para la historia de tromboembolismo venoso, lo que significa una condición para la cual las ventajas de utilizar este método comúnmente superan los riesgos. Las contraindicaciones de los IUD para distorsión uterina grave son: infección pélvica activa y hemorragia uterina anormal no explicada. El IUD de cobre debe evitarse en las mujeres con enfermedad de Wilson o alergia al cobre.

Beneficios de salud no anticonceptivos

Los anticonceptivos orales reducen de modo significativo la incidencia de cáncer de ovario y endometrio, al cabo de los 6 meses de uso y la incidencia disminuye 50%, después de 2 años de uso. Las inyecciones de depósito MPA también reducen sustancialmente la incidencia de cáncer uterino. Este efecto protector persiste hasta 15 años, después de suspender el uso de anticonceptivos orales. Estos agentes también disminuyen la incidencia de quistes ováricos y de enfermedad fibroquística benigna de la mama.

Los anticonceptivos orales tienen importantes beneficios relacionados con la menstruación en muchas mujeres. Éstos incluyen menstruación más regular; disminución de la pérdida de sangre menstrual y menos anemia por deficiencia de hierro, y disminución de la frecuencia de dismenorrea. También hay una menor incidencia de PID y embarazos ectópicos, y la endometriosis puede mejorarse. Algunas mujeres también pueden obtener estos beneficios con anticonceptivos solamente de progestina. Hay sugerencias de que el MPA puede mejorar los parámetros hematológicos, en mujeres con enfermedad de células falciformes (Cullins, 1996).

Desde una perspectiva puramente estadística, la regulación de la fertilidad por contraceptivos orales, es mucho más segura que el embarazo o el parto para la mayoría de las mujeres, incluso sin considerar los beneficios adicionales para la salud de estos agentes.

Además de la prevención efectiva del embarazo, el LNg20 reduce la dismenorrea y la pérdida de sangre menstrual. Un año después de la inserción, el 30-40% de las mujeres experimenta amenorrea. El LNg20 también se puede usar para prevenir y tratar la hiperplasia endometrial, aunque es necesario un seguimiento estrecho, ya que el adenocarcinoma endometrial se ha producido en los usuarios de LNg20. Si bien el LNg14 es eficaz para prevenir el embarazo, se sabe menos sobre sus beneficios no anticonceptivos.

Contracepción poscoital

La anticoncepción poscoital (o de emergencia) está indicada en casos de falla mecánica de dispositivos de barrera o en circunstancias de relaciones sexuales sin protección (Cheng *et al.*, 2008). Debido a que es menos efectivo que los regímenes anticonceptivos orales estándar, no pretende ser un método anticonceptivo regular. Los mecanismos de acción de los anticonceptivos poscoitales no se comprenden completamente, pero su eficacia no puede explicarse sólo por la inhibición de la ovulación. Otros posibles mecanismos de acción incluyen sus efectos sobre la función y supervivencia de los gametos y sobre la implantación. Estos agentes no afectan los embarazos establecidos.

Un IUD de cobre es más efectivo que los anticonceptivos orales de emergencia y puede proporcionar prevención continua de embarazo. El IUD de cobre se puede insertar dentro de 5-7 días después de un acto desprotegido, tras de una prueba de embarazo negativa.

Los moduladores selectivos del receptor de la progesterona (PRM), como el ulipristal, están aprobados como anticonceptivos de emergencia, y son efectivos hasta 120 horas después del coito sin protección. La mifepristona, en dosis orales que van de 10 a 50 mg cuando se toma dentro de los cinco días posteriores a la relación sexual sin protección, también se puede usar, pero no está aprobada por la FDA.

El plan B, que contiene dos tabletas de progestina levonorgestrel (0.75 mg cada uno), se comercializa, específicamente para la anticoncepción poscoital y en Estados Unidos las mujeres mayores de 18 años pueden obtenerlo sin receta médica. El tratamiento es más efectivo si la primera dosis se toma dentro de las 72 h, posteriores al coito, seguida de una segunda dosis 12 h después; una dosis única de 1.5 mg, dentro de las 72 h posteriores al coito, parece ser igualmente efectiva.

Interrupción del embarazo

Si la anticoncepción no se utiliza o falla, se puede usar mifepristona (RU-486) o metotrexato (50 mg/m^2 por vía intramuscular u oral) para terminar un embarazo no deseado en entornos fuera de los centros quirúrgicos. A continuación, se administra una PG para estimular las contracciones uterinas y expulsar el embrión desprendido; en Estados Unidos, las PG usadas incluyen dinoprostona (PGE_2) administrada por vía vaginal, o el misoprostol del análogo de PGE_1, administrado por vía oral o vaginal; ambos se usan con este propósito sin que estén aprobados para ello por la FDA. Las PG usadas en otros países incluyen la sulprostona análoga de PGE_2, y el gemeprost análogo de PGE_1.

La mifepristona (600 mg) está aprobada por la FDA para la terminación del embarazo, dentro de los 49 días posteriores al inicio del último periodo menstrual de la mujer. El misoprostol análogo de PGE_1 sintético (400 µg) se administra por vía oral 48 h después; la administración vaginal es también efectiva pero no está aprobada por la FDA. El aborto completo usando este procedimiento excede el 90%; cuando la interrupción del embarazo falla o está incompleta, se requiere intervención quirúrgica. Otros regímenes publicados incluyen dosis más bajas de mifepristona (200 o 400 mg) y diferentes intervalos entre la mifepristona y el misoprostol. Finalmente, las dosis repetidas de misoprostol solo (p. ej., 800 µg por vía vaginal o sublingual, cada 3 horas, o cada 12 horas para tres dosis) también han sido eficaces en entornos donde la mifepristona no está disponible. La hemorragia vaginal sigue a la terminación del embarazo y típicamente dura de 1 a 2 semanas, pero rara vez (en 0.1% de los pacientes) es lo suficientemente grave como para requerir una transfusión de sangre. Un alto porcentaje de mujeres también experimenta dolor abdominal y calambres uterinos, náuseas, vómitos y diarrea secundaria a la PG. La isquemia e infarto de miocardio han sido reportados en asociación con sulprostona y gemeprost.

Debido a que la mifepristona conlleva el riesgo de infecciones graves –a veces fatales– y hemorragias después de su uso para el aborto con medicamentos, se ha agregado una advertencia de cuadro negra a la etiqueta del producto. El choque séptico fulminante asociado con las infecciones por *Clostridium sordellii* puede ser el resultado de los efectos combinados de la infección uterina y la inhibición de la acción de los glucocorticoides por la mifepristona (Cohen *et al.*, 2007). Los pacientes que desarrollan síntomas y signos de infección, en especial leucocitosis marcada, incluso sin fiebre, deben ser tratados agresivamente con antibióticos efectivos contra organismos anaerobios como *Clostridium sordellii* (p. ej., penicilina, ampicilina, un macrólido, clindamicina, tetraciclina o metronidazol).

Inducción de la maduración sexual

Tratamiento con estrógenos en la carencia del desarrollo ovárico

En varias afecciones (p. ej., el síndrome de Turner), los ovarios no se desarrollan y la pubertad no se produce. La terapia con estrógenos, en el momento apropiado, replica los eventos de la pubertad, y los andrógenos (capítulo 45) o la hormona del crecimiento (capítulo 42), se pueden usar en concomitancia para promover el crecimiento normal. Aunque los estrógenos y los andrógenos promueven el crecimiento óseo, también aceleran la fusión epifisiaria, y su uso prematuro puede dar como resultado una altura final más corta.

Los tipos de estrógenos utilizados y los regímenes de tratamiento pueden variar según el país o las preferencias individuales. Los ejemplos incluyen estrógenos conjugados, 0.3-1.25 mg; 17β-estradiol micronizado, 0.5-2.0 mg; etinilestradiol, 5-20 µg, y 17β-estradiol transdérmico, 25-50 µg. Para lograr un desarrollo mamario óptimo, el tratamiento se inicia usualmente con una dosis baja de estrógeno (p. ej., estrógenos conjugados a una dosis inicial de 0.3 mg/día, o etinilestradiol a 5 µg/día) en pacientes entre las edades de 10 y 12 años, o inmediatamente, si el diagnóstico se hace después de esta edad. Después de 3-6 meses, la dosificación se aumenta (p. ej., 0.9-1.25 mg/día de estrógenos conjugados o 20 µg/día de etinilestradiol). Una vez que esto se logra, se agrega al régimen una progestina (p. ej., medroxiprogesterona, 10 mg/día, o progesterona micronizada, 200-400 µg/día) durante 12 días por cada ciclo, para optimizar el desarrollo mamario y permitir menstruaciones cíclicas, evitando así la hiperplasia endometrial y el consiguiente riesgo de cáncer uterino. Una vez que se establecen las menstruaciones, muchos médicos cambiarán a una píldora anticonceptiva oral de dosis baja estándar, o incluso pueden usar una formulación de ciclo extendido.

La baja estatura, una característica universal del síndrome de Turner no mosaico o quimérico, por lo general se trata con la hormona de crecimiento humano, a menudo junto con un andrógeno como la oxandrolona (véase capítulo 45). El inicio del tratamiento con hormona de crecimiento humana y andrógeno, y retrasar la aparición de la terapia con estrógenos por lo general produce una mejor respuesta de crecimiento. Las dosis para el tratamiento hormonal de crecimiento en este contexto son más altas que las de los niños con deficiencia de hormona de crecimiento (p. ej., 67 µg/kg/día, véase el capítulo 42 para un análisis adicional de la terapia de reemplazo de hormona de crecimiento).

Inducción de la ovulación

La infertilidad (es decir, la incapacidad de concebir después de 1 año de relaciones sexuales sin protección) afecta, aproximadamente, a 10-15% de las parejas en las naciones desarrolladas, y su incidencia es cada vez mayor a medida que más mujeres optan por retrasar el embarazo hasta periodos posteriores de su vida. La causa de la infertilidad se atribuye en principio a la mujer, en alrededor de un tercio de los casos; al hombre en aproximadamente un tercio y a ambos en cerca de un tercio.

La anovulación representa aproximadamente 50% de la infertilidad femenina y es el foco principal de las intervenciones farmacológicas, utilizadas para lograr la concepción. Aunque una historia de sangrado cíclico regular es una fuerte evidencia presuntiva para la ovulación, la evaluación de los niveles de LH urinaria con un kit de predicción de la ovulación, o la medición de los niveles séricos de progesterona durante la fase lútea, proporcionan información más definitiva. La evaluación de la anovulación puede revelar PCOS, trastornos tiroideos, hiperprolactinemia o hipogonadismo, pero la causa suele ser idiopática.

Se han usado varios enfoques para estimular la ovulación en mujeres anovulatorias. A menudo se adopta un enfoque gradual, que en principio utiliza tratamientos más simples y menos costosos, seguido de regímenes más complejos y costosos si la terapia inicial no tiene éxito.

Clomifeno

El citrato de clomifeno fue revisado previamente en este capítulo. Un régimen típico suele ser de 50 mg/día, vía oral, durante 5 días consecutivos, comenzando entre los días 2 y 5 del ciclo, en mujeres que tienen sangrado uterino espontáneo, o después de una hemorragia inducida por la abstinencia de progesterona, en mujeres que no lo hacen. Si este régimen no induce la ovulación, la dosis de clomifeno se aumenta primero a un máximo de 100 mg/día –aprobado por la FDA–, y posiblemente a niveles más altos de 150 o 200 mg/día. Aunque el clomifeno es eficaz en 75% de las mujeres para inducir la ovulación, sólo se produce un embarazo exitoso en 40-50% de las que ovulan. Esto se ha atribuido a la inhibición de la acción de los estrógenos en el endometrio porque el clomifeno produce un ambiente que no es óptimo para la fertilización o la implantación.

Inhibidores de aromatasa

Los inhibidores de aromatasa (p. ej., letrozol, 2.5-7.5 mg/día durante 5 días, se inician típicamente el día 3 del ciclo) inducen el desarrollo de folículos, al inhibir la biosíntesis de estrógenos, disminuyendo la retroalimentación negativa de estrógenos y aumentando los niveles de FSH y el desarrollo de folículos. Al comparar el letrozol y el clomifeno para la inducción de la ovulación en mujeres con PCOS e infertilidad, el letrozol se asoció con una mayor tasa de embarazo y nacidos vivos (Legro *et al.*, 2014). El letrozol se ha asociado con menos efectos secundarios de deprivación estrógenica (sofocos, cambios de humor) y, posiblemente, menos gestaciones multifetales que el clomifeno.

Gonadotropinas

Las preparaciones de gonadotropinas, disponibles para uso clínico, se detallan en el capítulo 42. Las gonadotropinas están indicadas para la inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias con hipogonadismo hipogonadotrópico secundario a la disfunción hipotalámica o hipofisiaria. Las gonadotropinas también se utilizan para inducir la ovulación en mujeres con PCOS que no responden a clomifeno.

Dado el marcado aumento en las complicaciones maternas y fetales, asociado con la gestación multifetal, el objetivo de la inducción de la ovulación en mujeres anovulatorias es inducir la formación y la ovulación de un solo folículo dominante. Generalmente, si hay dos folículos presentes, se aceptará el mayor riesgo de gestación gemelar.

Como se muestra en la figura 44-6, un régimen típico para la inducción de la ovulación es administrar 75 iu de FSH, diariamente en "dosis baja, protocolo de incremento gradual". La dosis se ajusta en función del

aumento de estradiol y de la tasa de crecimiento de folicular, según se determine por los niveles de estradiol y ultrasonografía transvaginal. Si se inducen tres o más folículos maduros, se puede iniciar el tratamiento con gonadotropina y se puede usar la anticoncepción de barrera para evitar así el embarazo multifetal.

Para completar la maduración folicular e inducir la ovulación, se administra hCG (5 000-10 000 IU), 1 día después de la última dosis de gonadotropina. Luego se intenta la fertilización de los ovocitos ya sea por cópula o por inseminación intrauterina, 36 h después de la administración de hCG.

La inducción gonadotrópica también se utiliza para la estimulación ovárica, en combinación con la IVF (figura 44-6, Macklon *et al.*, 2006). En este contexto, se administran dosis mayores de FSH (típicamente 225-300 IU/día) para inducir la maduración de ovocitos múltiples (lo ideal, al menos 5 y hasta 20) que se pueden recuperar para la IVF. Para evitar el aumento de LH y la posterior luteinización prematura de los folículos ováricos, las gonadotropinas se administran por lo general en conjunto con un agonista o un antagonista de GnRH. La duración del protocolo de IVF se basa en el brote inicial de la secreción de gonadotropina, que se produce en respuesta a los agonistas de GnRH. En el protocolo largo, el agonista se inicia en la fase lútea del ciclo anterior (por lo general, en el día 21 del ciclo), y luego se mantiene hasta el momento de la inyección de hCG para inducir la ovulación. Alternativamente, en el protocolo "destello", el agonista de GnRH se inicia el día 2 del ciclo (acto seguido al comienzo de la menstruación), y las inyecciones de gonadotropina se agregan 1 día después. En el "protocolo corto" del antagonista de GnRH, el antagonista puede usarse para inhibir la secreción de LH endógena, y es típico que se inicie después de que se inicia el reclutamiento folicular. Los regímenes actuales incluyen la inyección diaria con una dosis de 0.25 mg (ganirelix o cetrorelix) comenzando en el quinto o sexto día de la estimulación con gonadotropina, o una dosis única de 3 mg de cetrorelix administrado el día 8 o 9 de la última fase folicular. La maduración folicular adecuada demora comúnmente de 8 a 12 días después de iniciada la terapia con gonadotropina.

Usando protocolos largos o cortos, se administra hCG (a dosis típicas de 5 000-10 000 IU de producto derivado de orina, o 250 µg de hCG re-

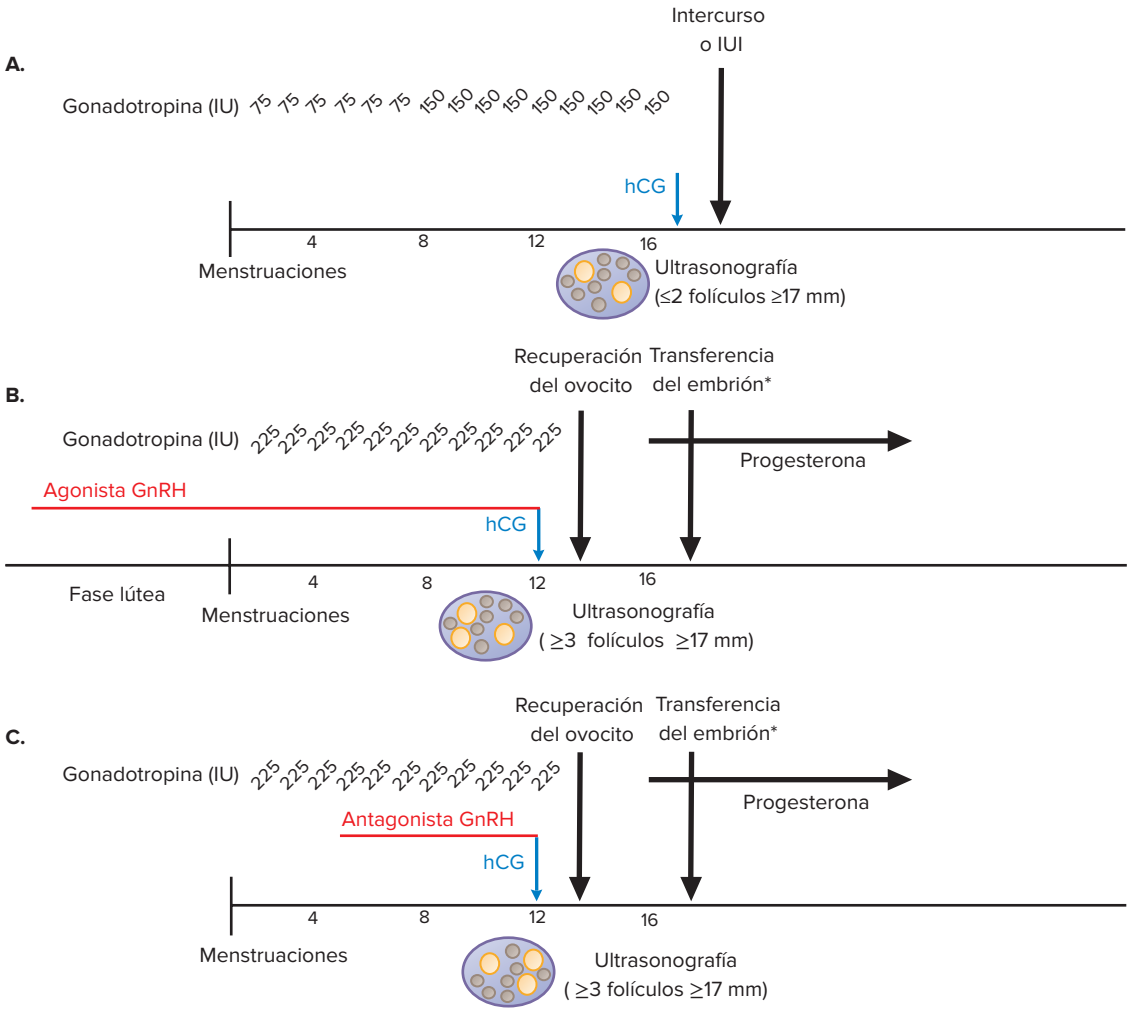


Figura 44-6 *Regímenes idealizados que usan gonadotropinas exógenas para la inducción de la fertilidad.* **A.** Régimen de aumento para la inducción de la ovulación. Después de la menstruación se inician las inyecciones diarias de gonadotropina (75 IU). La maduración folicular se evalúa mediante la medición en serie del estradiol plasmático y el tamaño del folículo, como se analiza en el texto. Si se observa una respuesta inadecuada, la dosis de gonadotropina se aumenta a 112 o 150 IU/día. Cuando uno o dos folículos han alcanzado un diámetro de 17 mm o más, la inducción de la maduración folicular final y la ovulación se inducen mediante la inyección de hCG. Luego, la fertilización se logra 36 h después de la inyección de hCG, mediante el acto sexual o por inseminación intrauterina (IUI). Si se observan más de dos folículos maduros, se termina el ciclo y se usa la anticoncepción de barrera para evitar trillizos o grados más altos de gestación múltiple. **B.** Protocolo largo para la hiperestimulación ovárica usando un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) para inhibir la ovulación prematura, seguido de la fertilización *in vitro* (IVF). Después de que el agonista de GnRH ha inhibido la secreción endógena de gonadotropinas, se inicia el tratamiento con gonadotropinas exógenas. La maduración folicular se evalúa mediante mediciones seriales de estradiol plasmático y del tamaño del folículo mediante ultrasonografía. Cuando tres o más folículos tienen 17 mm o más de diámetro, la ovulación se induce por inyección de hCG. Después de 32-36 h de la inyección de hCG, los óvulos se recuperan y se utilizan para la IVF. La progesterona exógena se proporciona para promover un endometrio receptivo, seguido de transferencia de embriones 3-5 días después de la fertilización. **C.** Protocolo para la hiperestimulación ovárica en un protocolo de IVF, usando un antagonista de GnRH. La duración del ciclo es más corta porque el antagonista de GnRH no induce un "destello" transitorio de secreción de gonadotropina que podría interrumpir el tiempo del ciclo, pero muchos otros elementos del ciclo son análogos a los de **B.**

combinante) para inducir el desarrollo final de ovocitos, y los óvulos maduros se recuperan de los folículos preovulatorios 36 h después. Los óvulos se recuperan mediante aspiración transvaginal, guiada por ultrasonido y se fertilizan *in vitro* con esperma (IVF) o mediante inyección intracitoplásmica de espermatozoides; uno o dos embriones se transfieren luego al útero, 3-5 días después de la fecundación.

Debido a los efectos inhibidores de los agonistas o antagonistas de la GnRH sobre los gonadotropos de la hipófisis, no se produce la secreción de LH que normalmente sostiene el cuerpo lúteo después de la ovulación. Las inyecciones repetidas de hCG mientras se mantiene el cuerpo lúteo pueden aumentar el riesgo de OHSS. Por tanto, los regímenes estándares de IVF suelen proporcionar reemplazo exógeno de progesterona para mantener al feto hasta que la placenta adquiera la capacidad biosintética para asumir esta función; los regímenes incluyen progesterona en aceite (50-100 mg/día, por vía intramuscular) o progesterona micronizada (180-300 mg dos veces al día, por vía vaginal). Las preparaciones vaginales que contienen 100 o 90 mg de progesterona micronizada están aprobadas para ser administradas dos o tres veces al día como parte de la IVF.

Además de las complicaciones concomitantes de la gestación multifetal, el principal efecto secundario del tratamiento con gonadotropinas es el OHSS. Se cree que este evento, potencialmente, mortal, es el resultado del aumento de la secreción ovárica de sustancias que aumentan la permeabilidad vascular, y se caracteriza por la rápida acumulación de líquido en la cavidad peritoneal, el tórax e incluso, el pericardio. Los síntomas y signos incluyen dolor o distensión abdominal, náuseas y vómitos, diarrea, disnea, oliguria y agrandamiento de los ovarios en la ecografía. El OHSS puede conducir a hipovolemia, alteraciones electrolíticas, síndrome de dificultad respiratoria aguda, eventos tromboembólicos y disfunción hepática.

En un esfuerzo por minimizar el OHSS, en pacientes con riesgo, la FSH se puede retener por un día o dos. La razón de este enfoque es que los folículos más grandes se vuelven relativamente independientes de las gonadotropinas y, por tanto, continuarán madurando, mientras que los folículos más pequeños experimentan atresia en respuesta a la privación de gonadotropinas. De manera alternativa, se puede inducir aumento de LH endógena con un agonista de GnRH, durante un protocolo corto de antagonista de GnRH, lo que casi elimina la incidencia de OHSS, al evitar el uso de hCG para desencadenar la maduración de los ovocitos.

Los efectos potencialmente nocivos de las gonadotropinas han sido debatidos. Algunos estudios han sugerido que las gonadotropinas están asociadas con un mayor riesgo de cáncer de ovario, pero esta conclusión es controvertida (Brinton *et al.*, 2005).

Sensibilizadores de insulina

El síndrome de ovario poliquístico afecta a 4-7% de las mujeres en edad reproductiva y es la causa más frecuente de infertilidad anovulatoria. Dado que los pacientes con PCOS a menudo presentan hiperinsulinemia y resistencia a la insulina, los sensibilizadores a la insulina, como la metformina, han sido evaluados por sus efectos sobre la ovulación y la fertilidad (véase capítulo 47). Aunque varios ensayos pequeños sugirieron que la metformina aumenta la ovulación en comparación con el placebo en pacientes con PCOS, un ensayo no logró demostrar un efecto significativo de la metformina sobre la fertilidad (Legro *et al.*, 2007); la metformina fue menos efectiva que el clomifeno para inducir la ovulación, promover la concepción o mejorar las tasas de nacidos vivos, y no hubo beneficio de combinar metformina con clomifeno en los nacidos vivos, excepto posiblemente en mujeres resistentes al clomifeno. Por tanto, excepto en las mujeres que presentan intolerancia a la glucosa, el consenso es que la metformina, por lo general, no debe utilizarse para la inducción de la fertilidad en mujeres con PCOS (Thessaloniki ESHRE/ASRM-PCOS Consensus Workshop Group, 2008).

Las tiazolidinedionas también han sido evaluadas por su capacidad para inducir la ovulación en pacientes con PCOS, pero no se utilizan para esta indicación, dado que el mayor riesgo de insuficiencia cardiaca congestiva e isquemia miocárdica.

Terapia farmacológica en obstetricia

Hipertensión inducida por el embarazo/preeclampsia

La hipertensión afecta hasta 10% de las mujeres embarazadas en Estados Unidos

Se cree que la hipertensión que precede al embarazo, o se manifiesta antes de las 20 semanas de gestación, coincide considerablemente con la patogénesis de la hipertensión esencial. Estas pacientes parecen estar en mayor riesgo de diabetes gestacional y necesitan un control cuidadoso. En contraste, la hipertensión inducida por el embarazo o preeclampsia por lo general se presenta después de 20 semanas de gestación como una hipertensión de nuevo inicio con proteinuria (>300 mg de proteína urinaria/24 h). Se cree que la preeclampsia involucra factores derivados de la placenta que afectan la integridad vascular y la función endotelial en la madre, causando así edema periférico, disfunción: renal, hepática y en casos graves, convulsiones. La hipertensión crónica es un factor de riesgo establecido para la preeclampsia. El panel de consenso recomendó la iniciación de la terapia con medicamentos en mujeres con una presión arterial diastólica >105 mm Hg o una presión arterial sistólica >160 mm Hg. Si se produce una preeclampsia intensa con hipertensión marcada y evidencia de daño en el órgano final, entonces la interrupción del embarazo por parto del bebé es el tratamiento de elección, siempre que el feto esté lo suficientemente maduro para sobrevivir fuera del útero. Si el bebé es muy prematuro, se puede emplear la hospitalización y la farmacoterapia, en un esfuerzo para permitir una mayor maduración fetal en el útero.

En las mujeres embarazadas no se deben usar varios fármacos que son empleados comúnmente para la hipertensión en pacientes no embarazadas (p. ej., inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina), debido a la evidencia inequívoca de efectos adversos en el feto. Muchos expertos suministrarán al paciente el agonista alfa-adrenérgico de acción central α-metildopa (250 mg dos veces al día) (categoría B de la FDA), que rara vez se utiliza para la hipertensión en pacientes no embarazadas. También se pueden utilizar otros medicamentos con evidencia de seguridad razonable (categoría C), incluyendo la combinación α_1-selectivo, β-no selectivo antagonista adrenérgico labetalol (100 mg dos veces al día), y el bloqueador del canal del Ca^{2+} nifedipina (30 mg una vez al día).

Si la preeclampsia grave o el parto inminente requieren hospitalización, la presión arterial puede controlarse de forma aguda con hidralazina (5 o 10 mg por vía intravenosa o intramuscular, con dosis repetidas a intervalos de 20 minutos, dependiendo de la respuesta de la presión arterial) o labetalol (20 mg por vía intravenosa, con aumento de la dosis a 40 mg al cabo de 10 minutos, si el control de la presión arterial es inadecuado). Además de recibir medicamentos para el control de la presión arterial, las mujeres con preeclampsia grave o que tienen manifestaciones del CNS (p. ej., dolor de cabeza, trastornos visuales o estado mental alterado) se tratan como pacientes hospitalizados con sulfato de magnesio, según su eficacia documentada en la prevención de convulsiones y la carencia de efectos adversos en la madre o el bebé. Tal tratamiento también debe considerarse para las mujeres posparto con manifestaciones del CNS: ~20% de los episodios de eclampsia ocurren en las mujeres después de 48 horas del parto.

Prevención o detención del parto prematuro

Alcance del problema y etiología

El nacimiento prematuro, definido como el parto antes de las 37 semanas de gestación, se produce en más de 10% de los embarazos en Estados Unidos y está aumentando en frecuencia; esta situación se asocia con complicaciones significativas, como el síndrome de dificultad respiratoria neonatal, la hipertensión pulmonar y la hemorragia intracraneal.

Aunque no se entienden completamente los factores de riesgo para el trabajo de parto prematuro incluyen la gestación multifetal, la ruptura prematura de las membranas, la infección intrauterina y la insuficiencia placentaria. Cuanto más prematuro sea el bebé, mayor será el riesgo de complicaciones, lo que provocará esfuerzos para prevenir o interrumpir el trabajo de parto prematuro.

El objetivo terapéutico en el trabajo de parto prematuro es retrasar el parto para que la madre pueda ser transportada a un establecimiento regional especializado en la atención de bebés prematuros, y se puedan administrar agentes de apoyo; tales tratamientos de soporte incluyen glucocorticoides para estimular la maduración pulmonar fetal (véase capítulo 46) y antibióticos (p. ej., eritromicina, ampicilina), para disminuir la frecuencia de la infección neonatal con *Streptococcus* β-hemolítico del grupo B. En base a las preocupaciones sobre los efectos nocivos de la terapia con antibióticos, es esencial que los antibióticos no se administren de forma indiscriminada a todas las mujeres que se considera que tienen trabajo de parto prematuro, sino que se reserven para aquellos casos con ruptura prematura de las membranas y evidencia de infección.

Prevención del trabajo de parto prematuro: terapia con progesterona

Los niveles de progesterona en algunas especies disminuyen considerablemente en asociación con el trabajo de parto, mientras que la administración de progesterona inhibe la secreción de citocinas proinflamatorias,

y retrasa la maduración cervical. Por tanto, la progesterona y sus derivados se han recomendado, desde hace mucho tiempo, para disminuir el inicio del trabajo de parto prematuro en mujeres con mayor riesgo, debido a un parto prematuro previo. A pesar de la considerable controversia, los ensayos aleatorios recientes han revivido el interés en este enfoque. Se ha demostrado que el caproato de hidroxiprogesterona, administrado por inyección intramuscular en una dosis de 250 mg por semana, reduce el nacimiento prematuro en alrededor de un tercio en mujeres con un nacimiento prematuro anterior. Se ha demostrado que la administración vaginal de progesterona (200 mg cada noche) reduce el parto prematuro verificado mediante una ecografía en mujeres con acortamiento cervical a mitad del trimestre. El papel de la progesterona para la prevención del parto prematuro en gestaciones múltiples es controvertido.

Terapia tocolítica para el parto pretérmino establecido

La inhibición de las contracciones uterinas del trabajo de parto prematuro, o tocólisis, ha sido un enfoque de terapia (Simhan y Caritis, 2007). Aunque los agentes tocolíticos retrasan el parto en aproximadamente 80% de las mujeres, ni previenen los nacimientos prematuros ni mejoran efectos adversos del feto, como el síndrome de dificultad respiratoria.

Los agentes tocolíticos específicos incluyen agonistas del receptor β-adrenérgico, $MgSO_4$, bloqueadores de los canales del Ca^{2+}, inhibidores de la COX, antagonistas de los receptores de oxitocina y donadores de NO. Los mecanismos de acción de estos agentes se ilustran en la figura 44-7.

Los agonistas del receptor β-adrenérgico relajan el miometrio, activando la cascada de señalización cíclica AMP-PKA que fosforila e inactiva la MLCK, una enzima clave en la contracción uterina. La *ritodrina*, un agonista β_2 selectivo, se desarrolló específicamente como un relajante uterino y sigue siendo el único fármaco tocolítico que ha obtenido la aprobación de la FDA; fue retirado voluntariamente del mercado de Estados Unidos. La terbutalina, que está autorizada por la FDA para el asma, se ha utilizado sin aprobación para este propósito, y se puede administrar por vía oral, subcutánea o intravenosa. La terbutalina puede retrasar el nacimiento, pero sólo durante las primeras 48 h de tratamiento, y se asocia con una serie de efectos adversos para la madre como taquicardia, hipotensión y edema pulmonar.

De forma similar, los bloqueadores de los canales del Ca^{2+} inhiben el flujo de Ca^{2+}, a través de canales del Ca^{2+} sensibles a voltaje activados por despolarización, en la membrana plasmática, evitando de ese modo la activación de MLCK y la estimulación de la contracción uterina. La *nifedipina*, el bloqueador de los canales del Ca^{2+} comúnmente utilizado para este propósito, puede administrarse por vía parenteral u oral. En comparación con los agonistas adrenérgicos β_2, la nifedipina tiene más probabilidades de mejorar los resultados fetales y es menos probable que cause efectos secundarios maternos.

Con base en el papel de las PG en la contracción uterina, se han utilizado inhibidores de la COX (p. ej., indometacina) para inhibir el trabajo de parto prematuro, y algunos datos sugieren que pueden reducir el número de partos prematuros. Debido a que también pueden inhibir la función plaquetaria e inducir el cierre del conducto arterioso en el útero, estos inhibidores no deben emplearse en embarazos a término (o en embarazos superiores a las 32 semanas de gestación, cuando el riesgo de complicaciones graves de la prematuridad es relativamente menor). Los tratamientos cortos (<72 h) presentan menos riesgo de alteración de la circulación en el feto.

A pesar de numerosos ensayos clínicos, no se ha establecido la superioridad de ninguna terapia, y ninguno de los fármacos ha demostrado definitivamente mejorar el resultado fetal.

Iniciación del trabajo de parto

La inducción del parto está indicada cuando el riesgo que se percibe de continuar el embarazo para la madre o el feto excede los riesgos del parto o la inducción farmacológica.

Prostaglandinas y maduración cervical

Las prostaglandinas desempeñan papeles clave en el parto (véase capítulo 37). Por lo que PGE_1, PGE_2 y $PGF_{2\alpha}$ se utilizan para facilitar el trabajo de parto, al promover la maduración y la dilatación del cuello uterino. Se pueden administrar por vía oral o por administración local (por vía vagi-

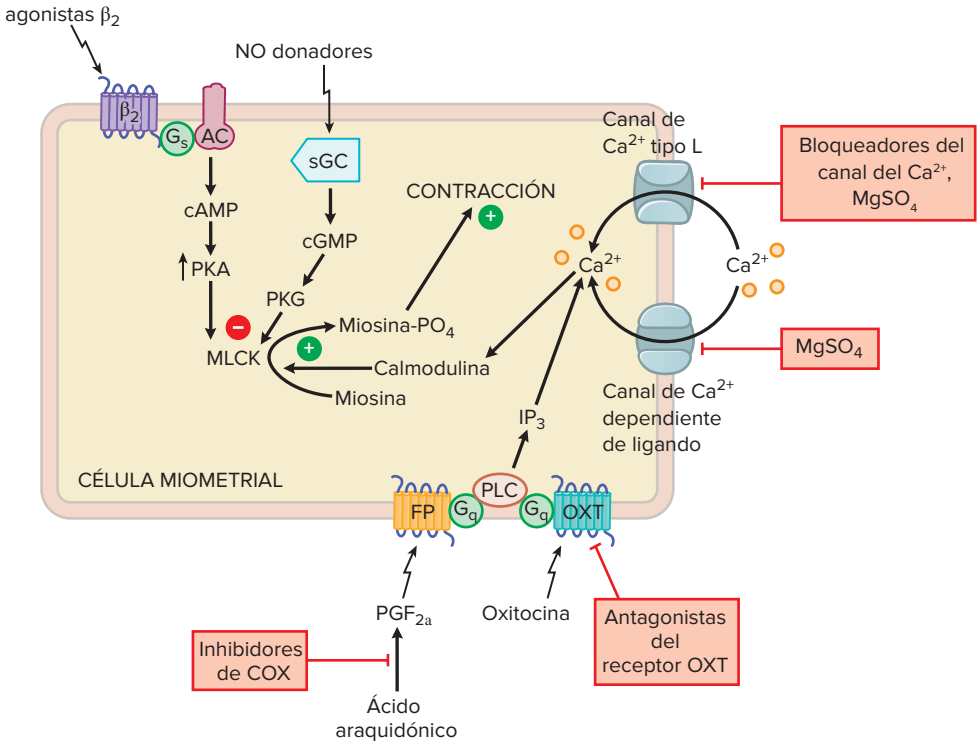


Figura 44-7 *Sitios de acción de medicamentos tocolíticos en el miometrio uterino.* La elevación del Ca^{2+} celular promueve la contracción, a través de la activación de MLCK dependiente de Ca^{2+}/calmodulina. La relajación se promueve por la elevación de nucleótidos cíclicos (cAMP y cGMP) y la activación de proteínas cinasa, que provocan la fosforilación/inactivación de MLCK. Las manipulaciones farmacológicas para reducir la contracción miometrial incluyen las siguientes: 1) inhibición de la entrada de Ca^{2+} (bloqueadores de los canales del Ca^{2+}, Mg_2SO_4); 2) reducción de la movilización de Ca^{2+} intracelular antagonizando la activación mediada por GPCR de la ruta Gq-PLC-IP_3-Ca^{2+} (con antagonistas de los receptores FP y OXT) o reduciendo la producción del agonista de FP, $PGF_{2\alpha}$ (con inhibidores de COX); 3) potenciando la relajación, elevando el cAMP celular (con agonistas adrenérgicos β_2 que activan Gs-AC) y cGMP celular (con donadores de NO que estimulan la sGC). Téngase en cuenta que los activadores farmacológicos de sGC (p. ej., riociguat) están contraindicados en el embarazo (capítulo 31). AC: adenilil ciclasa; COX: ciclooxigenasa; FP: receptor de PGF_2; OXT: receptor de oxitocina; PLC: fosfolipasa C; sGC: guanilil ciclasa soluble.

nal o intracervical). La capacidad de ciertas PG para estimular las contracciones uterinas, también las convierte en agentes valiosos en la terapia de la hemorragia posparto.

Las preparaciones disponibles incluyen dinoprostona (PGE_2), que está aprobada por la FDA para facilitar la maduración cervical. La dinoprostona está formulada como un gel para administración intracervical mediante una jeringa, con una dosis de 0.5 mg o como inserto vaginal (pesario) con una dosis de 10 mg, este último está diseñado para liberar PGE_2 activa, a una velocidad de 0.3 mg/h durante 12 horas, y debe eliminarse al inicio del trabajo de parto o 12 horas después de la inserción. No deben usarse más de tres dosis en un periodo de 24 horas. La dinoprostona no debe ser utilizada en mujeres con antecedentes de asma, glaucoma o infarto de miocardio. El principal efecto adverso es la hiperestimulación uterina, que se puede revertir más rápidamente removiendo el inserto vaginal con la cinta adhesiva.

El misoprostol, un derivado sintético de PGE_1 (véase capítulo 38), se usa sin indicación, ya sea por vía oral o vaginal, para inducir la maduración cervical; las dosis típicas son 100 µg (por vía oral) o 25 µg (por vía vaginal). Una ventaja del misoprostol en este entorno es su considerablemente menor costo. Los efectos adversos incluyen hiperestimulación uterina y en raras ocasiones, ruptura uterina. El misoprostol debe suspenderse por al menos 3 h antes de iniciar el tratamiento con oxitocina.

Oxitocina

La estructura y fisiología de la oxitocina se analizan en el capítulo 42. Esta sección presenta los usos terapéuticos de la oxitocina en obstetricia, que incluyen la inducción del trabajo de parto; el aumento del trabajo de parto que no progresa, y la profilaxis o tratamiento de la hemorragia posparto. Aunque muy utilizada, la oxitocina se agregó recientemente a una lista de medicamentos "que conllevan un mayor riesgo de daño" (Clark *et al.*, 2009), su papel y aplicaciones específicas en Estados Unidos permanecen abiertos al debate. Por tanto, es esencial una revisión cuidadosa de las indicaciones apropiadas para la administración de oxitocina, la atención a la dosis y el progreso del parto durante la inducción.

Trabajo de inducción. La oxitocina es el fármaco de elección para la inducción del trabajo de parto, para este fin se administra por infusión intravenosa una solución, de preferencia diluida, a través de una bomba de infusión. Los protocolos actuales comienzan con una dosis de oxitocina de 6 mIU/min, seguida por un aumento de la dosis según sea necesario hasta 40 mIU/min. La hiperestimulación uterina debe evitarse, sin embargo, en caso de que ocurra como pueden evidenciarlo contracciones demasiado frecuentes (más de cinco contracciones en un intervalo de 10 minutos) o el desarrollo de tetania uterina, en donde la infusión de oxitocina debe suspenderse de inmediato. Debido a que la $t_{1/2}$ de la oxitocina intravenosa es relativamente corta (12-15 minutos), los efectos de hiperestimulación de la oxitocina se disiparán bastante rápido, después que la infusión se interrumpa. A partir de entonces, la infusión se puede reiniciar con la mitad de la dosis que produjo la hiperestimulación y se incrementará con precaución según se tolere.

Debido a su similitud estructural con la vasopresina, la oxitocina en dosis más altas activa el receptor de vasopresina V_2 y tiene efectos antidiuréticos. Si los fluidos hipotónicos (p. ej., dextrosa en agua) se infunden con demasiada liberalidad, la intoxicación con agua puede provocar convulsiones, coma, e incluso la muerte. También se han observado acciones vasodilatadoras de la oxitocina, particularmente a altas dosis que pueden provocar hipotensión y taquicardia refleja. La anestesia profunda quizá exagere el efecto hipotensor de la oxitocina, al prevenir la taquicardia refleja.

Aumento del trabajo de parto disfuncional. La oxitocina también se usa cuando el parto espontáneo no avanza a un ritmo aceptable. Para aumentar las contracciones hipotónicas en el trabajo de parto disfuncional, una velocidad de infusión de 10 mIU/min es suficiente; las dosis superiores a 40 mIU/min rara vez son eficaces cuando fallan las concentraciones más bajas. Al igual que con la inducción del parto, las posibles complicaciones de la sobrestimulación uterina incluyen el trauma de la madre o el feto, debido al paso forzado a través de un órgano dilatado incompleto, ruptura uterina y oxigenación fetal comprometida, a causa de la disminución de la irrigación uterina.

Menopausia y terapia hormonal

La menopausia se refiere al cese permanente de los periodos menstruales (es decir, >12 meses), como resultado de la pérdida de la actividad folicular ovárica que ocurre generalmente cuando las mujeres tienen entre 45 y 60 años. La disminución de los niveles de estradiol produce una variedad de síntomas y signos, que incluyen alteraciones vasomotoras (sofocos o ruborización), sudoración, irritabilidad, alteraciones del sueño y atrofia de los tejidos dependientes de estrógenos. Además, las mujeres posmenopáusicas corren un mayor riesgo de osteoporosis, fracturas óseas y enfermedad coronaria, y experimentan una mayor pérdida de memoria y otras dificultades cognitivas.

Estrógenos

Los estrógenos se usan con mayor frecuencia para tratar las alteraciones vasomotoras ("sofocos") en mujeres posmenopáusicas. Otros beneficios importantes son la mejora de los efectos de la atrofia urogenital; una menor incidencia de cáncer de colon y la prevención de la pérdida ósea. Una variedad de preparaciones, incluyendo oral, transdérmica y vaginal, están disponibles. *Independientemente de los medicamentos específicos seleccionados, el tratamiento debe usar la dosis y la duración mínimas para alcanzar el punto final terapéutico deseado.*

En mujeres posmenopáusicas con *útero intacto*, se incluye una progestina para prevenir el cáncer de endometrio. El *MPA* se usa en Estados Unidos, pero se prefiere la progesterona micronizada; la *noretindrona* y el *norgestrel/levonorgestrel* también se usan, comúnmente. A las mujeres *sin útero* se les administra estrógeno solo. La terapia hormonal posmenopáusica y la anticoncepción son los usos más frecuentes de las progestinas.

Los dos principales usos de los estrógenos son para MHT y como componentes de anticonceptivos orales combinados, y las consideraciones farmacológicas para su uso y los medicamentos específicos, y las dosis utilizadas, difieren en estos entornos. Históricamente, los estrógenos equinos conjugados han sido los agentes más comunes para el uso posmenopáusico (0.625 mg/día). Al contrario, la mayoría de los anticonceptivos orales combinados actualmente en uso, emplean 20-35 µg/día de etinilestradiol. Estas preparaciones difieren ampliamente en sus potencias orales (p. ej., una dosis de 0.625 mg de estrógenos conjugados, por lo general, se considera equivalente a 5-10 µg de etinilestradiol). Por tanto, la dosis "efectiva" de estrógeno, utilizada para MHT, es menor que en los anticonceptivos orales cuando se considera la potencia. Además, en las últimas dos décadas, las dosis de estrógenos empleados en ambos entornos, han disminuido sustancialmente. Los efectos adversos de las dosis de 20 a 35 µg que ahora se usan por lo común tienen una incidencia y gravedad menores que las informadas en estudios anteriores (p. ej., con anticonceptivos orales que contenían 50-150 µg de etinilestradiol o mestranol).

Terapia de hormonas para la menopausia

Los beneficios establecidos de la terapia con estrógeno, en mujeres posmenopáusicas, incluyen la mejora de los síntomas vasomotores; la prevención de las fracturas óseas y la atrofia urogenital.

Síntomas vasomotores

La disminución de la función ovárica en la menopausia se asocia con síntomas vasomotores en la mayoría de las mujeres. Los sofocos característicos pueden alternar sensaciones de frío, sudoración inapropiada y (con menos frecuencia) parestesias. El tratamiento con estrógenos es específico, y es la farmacoterapia más eficaz para estos síntomas (Belchetz, 1994). Si el estrógeno está contraindicado o no es deseable, se pueden considerar otras opciones. El MPA puede proporcionar cierto alivio de los síntomas vasomotores para ciertos pacientes, y el agonista adrenérgico α_2 la clonidina, disminuye los síntomas vasomotores en algunas mujeres, presumiblemente al bloquear el flujo de salida del CNS regulando el flujo sanguíneo a los vasos cutáneos. En muchas mujeres los sofocos disminuyen en varios años; cuando se prescribe para este fin, la dosis y la duración del uso de estrógenos debe ser, por tanto, el mínimo necesario para proporcionar alivio.

Osteoporosis

La osteoporosis es un trastorno del esqueleto, asociado con la pérdida de masa ósea (capítulo 48). El resultado es un adelgazamiento y debilitamiento de los huesos, y una mayor incidencia de fracturas, en particular fracturas de compresión de las vértebras y fracturas por traumatismos mínimos de la cadera y la muñeca. La frecuencia y gravedad de estas fracturas, y sus complicaciones asociadas (p. ej., muerte y discapacidad permanente) son un problema importante de salud pública, en especial a medida que la población continúa envejeciendo. La osteoporosis es una indicación para la terapia con estrógenos, que claramente es eficaz para disminuir la incidencia de fracturas. Sin embargo, debido a los riesgos asociados con el uso de estrógenos, se debe considerar el uso de primera línea de otros medicamentos, como los bisfosfonatos (capítulo 48). La mayoría de las fracturas, en el periodo posmenopáusico, ocurre en muje-

res sin antecedentes de osteoporosis, y los estrógenos son los agentes más eficaces disponibles para la prevención de fracturas en cualquier parte del cuerpo en dichas mujeres (Anderson *et al.*, 2004; Rossouw *et al.*, 2002).

Los estrógenos actúan en principio para disminuir la reabsorción ósea; en consecuencia, los estrógenos son más efectivos para prevenir que para restaurar la pérdida ósea (Belchetz, 1994; Prince *et al.*, 1991). Los estrógenos son más efectivos si se inicia el tratamiento antes de que ocurra una pérdida ósea significativa, y sus efectos beneficiosos máximos requieren un uso continuo; la pérdida de hueso se reanuda cuando el tratamiento se suspende. Una dieta adecuada con una ingesta adecuada de Ca^{2+} y vitamina D y ejercicio con pesas, aumenta los efectos del tratamiento con estrógenos.

Sequedad vaginal y atrofia urogenital

La pérdida de tejido que recubre la vagina o la vejiga conduce a una variedad de síntomas, en muchas mujeres posmenopáusicas (Robinson y Cardozo, 2003). Estos incluyen sequedad y prurito vaginal, dispareunia; hinchazón de los tejidos en la región genital, dolor durante la micción, urgencia urinaria, frecuencia e incontinencia urinaria repentina o inesperada. Cuando los estrógenos se utilizan únicamente para el alivio de la atrofia vulvar y vaginal se puede considerar la administración local, mediante formulaciones, de crema vaginal, dispositivo de anillo o tabletas.

Enfermedad cardiovascular

La incidencia de enfermedades cardiovasculares es baja en mujeres premenopáusicas, aumentando con rapidez después de la menopausia, y los estudios epidemiológicos mostraron consistentemente una asociación entre el uso de estrógenos y la reducción de la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos producen un perfil favorable de lipoproteínas; promueven la vasodilatación; inhiben la respuesta a la lesión vascular y reducen la aterosclerosis. Sin embargo, los estrógenos promueven la coagulación y los eventos tromboembólicos. Estudios prospectivos, aleatorizados, han indicado de forma inesperada, que la incidencia de enfermedad cardiaca y accidente cerebrovascular en mujeres posmenopáusicas mayores, tratadas con estrógenos conjugados y progestina se incrementó inicialmente, aunque la tendencia se revirtió con el paso del tiempo (Grady *et al.*, 2002; Rossouw *et al.*, 2002). La terapia combinada de estrógeno y progestina se asocia con una disminución de los ataques cardiacos en mujeres más jóvenes.

Otros efectos terapéuticos

Muchos otros cambios ocurren en mujeres posmenopáusicas, incluyendo un adelgazamiento general de la piel; cambios en la uretra, la vulva y los genitales externos; y una variedad de cambios, que incluyen dolor de cabeza, fatiga y dificultad para concentrarse. La falta crónica de sueño creada por los sofocos y otros síntomas vasomotores, puede ser factor contribuyente. El reemplazo de estrógenos puede ayudar a aliviar o disminuir algunos de éstos, a través de acciones directas (p. ej., mejora de los síntomas vasomotores) o efectos secundarios, que resultan en una mejor sensación de bienestar (Belchetz, 1994). La WHI demostró que un estrógeno conjugado en combinación con un progestágeno reduce el riesgo de cáncer de colon en alrededor de la mitad de las mujeres posmenopáusicas (Rossouw *et al.*, 2002).

Regímenes de hormonas para la menopausia

En las décadas de 1960 y 1970, hubo un aumento en la terapia de reemplazo de estrógenos o ERT (es decir, estrógenos solos) en mujeres posmenopáusicas, principalmente para reducir los síntomas vasomotores, la vaginitis y la osteoporosis. Alrededor de 1980, los estudios epidemiológicos indicaron que este tratamiento aumentó la incidencia de carcinoma endometrial. Esto condujo al uso de *terapia de reemplazo hormonal* (HRT), incluyendo una progestina para limitar la hiperplasia endometrial relacionada con el estrógeno. Cuando esté indicada la HRT posmenopáusica, debe incluir tanto un estrógeno como una progestina para mujeres con útero (Belchetz, 1994). Para las mujeres que se han sometido a una histerectomía, el carcinoma endometrial no es una preocupación, y el estrógeno solo evita los posibles efectos nocivos de las progestinas.

Los estrógenos conjugados y el MPA se han usado históricamente, de modo más común en los regímenes hormonales de la menopausia, aunque estradiol, estrona y estriol se han usado como estrógenos; noretindrona, norgestimato levonorgestrel, noretisterona y progesterona también se han utilizado ampliamente (en especial en Europa). Se han usado varios regímenes "continuos" o "cíclicos", los últimos regímenes incluyen días libres de medicamentos. Un examen de un régimen cíclico es el siguiente: 1) administración de un estrógeno durante 25 días; 2) adición de MPA durante los últimos 12-14 días de tratamiento con estrógenos, y 3) 5-6 días sin tratamiento hormonal, durante el cual la hemorragia, por suspensión del tratamiento ocurre normalmente debido a la degradación y desprendimiento del endometrio. La administración continua de estrógeno combinado con progestina, no conduce a la excreción endometrial periódica y recurrente, pero puede causar manchado o sangrado intermitente, en especial durante el primer año de uso. Otros regímenes incluyen un progestágeno de forma intermitente (p. ej., cada 3 meses), pero la seguridad endometrial a largo plazo de estos regímenes aún no se ha establecido firmemente. Los estrógenos conjugados, más MPA administrados como dosis fija diaria, y los estrógenos conjugados, administrados durante 28 días más; MPA administrado durante 14 de 28 días, son formulaciones de combinación ampliamente utilizadas. Otros productos de combinación disponibles en Estados Unidos son etinilestradiol más acetato de noretindrona, estradiol más noretindrona, estradiol y norgestimato, y estradiol y drospirenona. Por lo general, las dosis y los regímenes se ajustan empíricamente en función del control de los síntomas; la aceptación del paciente de los patrones de sangrado u otros efectos adversos.

Otra consideración farmacológica es la ruta de administración de estrógenos. La administración oral expone al hígado a mayores concentraciones de estrógenos que la administración transdérmica, y puede aumentar la SHBG, otras globulinas de unión, el angiotensinógeno y, posiblemente, el contenido de colesterol de la bilis. El estrógeno transdérmico parece causar cambios benéficos más pequeños en los perfiles de LDL y HDL (~50% de los observados con vía oral) (Walsh *et al.*, 1994).

La tibolona es muy utilizada en Estados Unidos para el tratamiento de los síntomas vasomotores y la prevención de la osteoporosis, pero actualmente no está aprobada. El compuesto original en sí está desprovisto de actividad, pero se metaboliza de forma selectiva en tres metabolitos que tienen acciones predominantemente estrogénicas, progesterogénicas y androgénicas. La incidencia de este medicamento sobre las fracturas, el cáncer de mama y los efectos a largo plazo, aún no se han establecido (Modelska y Cummings, 2002).

Independientemente del agente o régimen específico para lograr un objetivo terapéutico apropiado, la MHT con estrógenos debe usar la dosis más baja y la duración necesaria más corta.

Reacciones adversas

El uso de estrógenos sin oposición para el tratamiento hormonal, en mujeres posmenopáusicas, aumenta el riesgo de carcinoma endometrial cinco a 15 veces (Shapiro *et al.*, 1985). Este aumento del riesgo puede prevenirse si una progestina se coadministra con el estrógeno (Pike *et al.*, 1997), lo cual se aplica en la actualidad como una práctica estándar.

El vínculo entre el uso de estrógeno, o estrógeno-progestina, y el cáncer de mama es motivo de gran preocupación. Los resultados de dos grandes ensayos clínicos aleatorios de estrógeno/progestina y estrógeno solamente (es decir, las dos armas de WHI), en mujeres posmenopáusicas establecieron de manera evidente un aumento pequeño pero significativo en el riesgo de cáncer de mama en los estudios CEE+MPA (CEE, *conjugated equine estrogens,* estrógenos equinos conjugados) (Anderson *et al.*, 2004; Rossouw *et al.*, 2002). En el estudio WHI, CEE+MPA se asoció con un aumento del riesgo relativo de cáncer de mama en 25%, el aumento absoluto en los casos atribuibles de enfermedad fue de seis por cada 1 000 mujeres, y requirió tres o más años de tratamiento. En las mujeres sin útero que recibieron CEE solo, el riesgo relativo de cáncer de mama en realidad se redujo en 23%, y la estrecha disminución apenas alcanzó significancia estadística. Curiosamente, la incidencia de cáncer de colon se redujo 26% en el ensayo WHI.

El Estudio de Millón de Mujeres (MWS, *Million Women Study*) en el Reino Unido fue un estudio poblacional, más que un ensayo clínico (Beral *et al.*, 2003). Se encuestó a más de 1 millón de mujeres aproximadamente, la mitad había recibido algún tipo de tratamiento hormonal, y la mitad nunca había usado este tipo de tratamiento. Las que recibieron una combinación de estrógeno-progesterona tenían un riesgo relativo incrementado de cáncer de mama invasivo de grado 2, y las que recibían sólo estrógeno tenían un riesgo relativo aumentado de 1.3, pero el aumento en los casos atribuibles reales de la enfermedad fue, una vez más, pequeño.

Tanto los datos WHI como MWS son consistentes con estudios anteriores, que indican que el componente progestágeno (p. ej., medroxiprogesterona) combinado con HRT juega un papel importante en este aumento del riesgo de cáncer de mama (Ross *et al.*, 2000; Schairer *et al.*, 2000). Es significativo destacar que aunque los datos a largo plazo no se han acumulado para los ensayos de WHI, los datos disponibles sugieren que el exceso de riesgo de cáncer de mama, asociado con el uso de hormonas menopáusicas parece disminuir 5 años después de suspender el tratamiento. Por tanto, la HRT se prescribe a menudo durante 5 años o menos para mitigar los sofocos, y es probable que tenga un efecto mínimo sobre el riesgo de cáncer de mama.

Históricamente se pensaba que las acciones cancerígenas de los estrógenos estaban relacionadas con sus efectos tróficos. Sin embargo, si los catecol-estrógenos, en especial los 4-hidroxicatecoles, se convierten en semiquinonas o quinonas antes de la "inactivación" por COMT, la generación de ROS puede causar daño químico directo a las bases de ADN (Yue *et al.*, 2003). A este respecto, el CYP1B1, que tiene actividad específica estrógeno-4-hidroxilasa, está presente en tejidos tales como el útero, el seno, el ovario y la próstata, que a menudo dan lugar a cánceres que responden a la hormona.

Efectos metabólicos y cardiovasculares

Aunque pueden elevar ligeramente los triglicéridos en plasma, los estrógenos tienen en general efectos favorables sobre los genes de las lipoproteínas plasmáticas. Sin embargo, la adición de progestinas puede reducir las acciones favorables de los estrógenos. Los estrógenos aumentan los niveles de colesterol en la bilis y causan un aumento relativo de dos a tres veces, de la enfermedad de la vesícula biliar. Actualmente las dosis recetadas de estrógenos, por lo general, no aumentan el riesgo de hipertensión, y los estrógenos que interactúan con el receptor ERβ comúnmente reducen la presión sanguínea.

Muchos estudios y ensayos clínicos sugirieron que la terapia con estrógenos en mujeres posmenopáusicas, reduciría el riesgo de enfermedad cardiovascular en 35-50% (Manson y Martin, 2001). Sin embargo, dos ensayos clínicos recientes y estandarizados no han encontrado tal protección. El estudio HERS hizo seguimiento a mujeres con CHD establecida, y descubrió que el estrógeno más una progestina aumentaba el riesgo relativo de infarto de miocardio no fatal, o muerte por CHD dentro del primer año de tratamiento, pero no hubo un cambio general en 5 años (Hulley *et al.*, 1998). El seguimiento de HERS II no encontró un cambio general en la incidencia de CHD después de 6.8 años del tratamiento (Grady *et al.*, 2002). En mujeres sin CHD existente (pruebas WHI), tratadas con un estrógeno más progestina, se observaron efectos protectores, pero sólo cuando se inició el reemplazo hormonal dentro de los primeros 10 años de la menopausia (Rossouw *et al.*, 2002).

Sin embargo, está claro que los estrógenos orales aumentan el riesgo de enfermedad tromboembólica en mujeres sanas y en mujeres con enfermedad cardiovascular preexistente (Grady *et al.*, 2000). El aumento en el riesgo absoluto es pequeño pero significativo. En la WHI, por ejemplo, una combinación de estrógeno y progestina condujo a un aumento en ocho casos atribuibles de accidente cerebrovascular por cada 10 000 mujeres mayores, y un aumento similar en la embolia pulmonar (Rossouw *et al.*, 2002). Este último se observó, de modo más especíco, en mujeres que fumaban cigarrillos.

Efectos sobre la cognición

Varios estudios retrospectivos habían sugerido que los estrógenos tenían efectos beneficiosos sobre la cognición y retrasaban la aparición de la enfermedad de Alzheimer (Green y Simpkins, 2000). Sin embargo, el Estudio de Memoria de la Iniciativa de Salud para Mujeres (WHIMS, *Women's Health Initiative Memory Study*) de un grupo de mujeres de 65 años o más, reveló que el tratamiento con estrógeno y progestina estaba asociado al doble del número de mujeres diagnosticadas con probable demencia, y no se observó un beneficio global de la función cognitiva como resultado del tratamiento hormonal (Rapp *et al.*, 2003; Shumaker *et al.*, 2003).

Otros posibles efectos adversos

Las náuseas y los vómitos son una reacción inicial en algunas mujeres al tratamiento con estrógenos, pero estos efectos pueden desaparecer con el tiempo y pueden minimizarse al tomar los estrógenos con alimentos, o justo antes de dormir. Pueden presentarse sensación de plenitud y sensibilidad de los senos y edema, pero a veces esto puede atenuarse al disminuir la dosis.

Terapia farmacológica en la endometriosis, hirsutismo y el transición de género

Endometriosis

La endometriosis es un trastorno dependiente de los estrógenos, que se produce a partir del tejido endometrial ubicado ectópicamente fuera de la cavidad uterina (Farquhar, 2007). Afecta de forma predominante a las mujeres durante sus años reproductivos, con una prevalencia de 0.5-5% en mujeres fértiles, y de 25-40% en mujeres infértiles. Es común que el diagnóstico se realice a través de una laparoscopia, indicada ya sea por un dolor pélvico inexplicable (dismenorrea o dispareunia) o por infertilidad. Aunque se conoce poco, se cree que la infertilidad refleja la implicación de las trompas de Falopio con el proceso subyacente y, posiblemente, la maduración deteriorada del ovocito.

Debido a que la proliferación del tejido endometrial ectópico responde a las hormonas esteroides ováricas, muchos enfoques sintomáticos de la terapia apuntan a producir un estado relativamente hipoestrogénico. Los anticonceptivos orales combinados han sido el tratamiento de primera línea estándar de los síntomas de la endometriosis, y una amplia evidencia de ensayos de observación respalda su beneficio. Se cree que el mecanismo de acción predominante es la supresión de la secreción de gonadotropina, con la consiguiente inhibición de la biosíntesis de estrógenos. Las progestinas (p. ej., medroxiprogesterona, dienogest) también se han usado para promover la decidualización del tejido endometrial ectópico. El UIS levonorgestrel aprobado para la anticoncepción, también se ha utilizado para esta indicación y para la menorragia, sin contar con la aprobación para ello.

Los agonistas estables de GnRH pueden suprimir la secreción de gonadotropina y por tanto provocar la castración médica. Los fármacos que llevan una indicación para la endometriosis incluyen leuprolida, goserelina y nafarelina, otros agonistas de GnRH también pueden usarse sin que estén aprobados para este propósito (véase capítulo 42). Debido a la disminución significativa en la densidad ósea y a los síntomas de la abstinencia de estrógenos, se ha utilizado una terapia "complementaria" con una dosis baja de estrógenos sintéticos (p. ej., estrógenos equinos conjugados, 0.625-1.25 mg), o una dosis alta de progestina (p. ej., noretindrona, 5 mg) cuando la duración de la otra terapia ha excedido los 6 meses (Olive, 2008). El danazol, un andrógeno sintético que inhibe la producción de gonadotropinas mediante la inhibición por retroalimentación del eje hipofisiario-ovárico, también está aprobado por la FDA para la terapia de endometriosis. En la actualidad, rara vez, se usa debido a sus notables efectos adversos, incluidos el hirsutismo y la elevación de las transaminasas hepáticas. En Europa y otros lugares se ha empleado la antiprogestina gestrinona. En virtud de su capacidad para bloquear el paso terminal en la biosíntesis de estrógenos, se están investigando los inhibidores de aromatasa para tratar la endometriosis (revisado por Barbieri, 2008).

Hirsutismo

El hirsutismo, o el aumento del crecimiento del cabello en la distribución masculina, afecta aproximadamente 10% de las mujeres en edad reproductiva. Puede ser un proceso relativamente benigno e idiopático o parte de un trastorno más grave del exceso de andrógenos que incluye virilización manifiesta (aumento de la gravedad de la voz, aumento de la masa muscular, patrón de calvicie masculina, clitoromegalia) y a menudo se debe a tumores ováricos o suprarrenales. Las etiologías específicas asociadas con el hirsutismo incluyen hiperplasia suprarrenal congénita, PCOS y síndrome de Cushing. Después de excluir la patología grave, como una malignidad productora de esteroides, el tratamiento se vuelve en gran medida empírico (Martin *et al.*, 2008).

La farmacoterapia está dirigida a disminuir la producción y acción de los andrógenos. La terapia inicial a menudo implica el tratamiento con una combinación de píldoras anticonceptivas orales que suprimen la secreción de gonadotropina y, por tanto, la producción de andrógenos ováricos. El estrógeno también aumenta la concentración de SHBG, disminuyendo así la concentración libre de testosterona. El efecto total de esta supresión puede tomar hasta 6-9 meses. Los agonistas de GnRH regulan negativamente la secreción de gonadotropina y también pueden usarse para suprimir la producción de esteroides ováricos.

En pacientes que no responden a la supresión ovárica, los esfuerzos para bloquear la acción de andrógenos pueden ser efectivos. La espironolactona, un antagonista de los receptores mineralocorticoides, y la flutamida (capítulo 45), inhibidor del receptor de andrógenos. En Europa y en otros lugares, la ciproterona (50-100 mg/día) se usa como un bloqueador de los receptores de andrógenos, a menudo en conjunto con una combinación de anticonceptivos orales. También es eficaz, la finasterida, un inhibidor de la isozima tipo 2 de 5α-reductasa, que bloquea la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. Los descendientes masculinos de mujeres que quedan embarazadas mientras toman alguno de estos inhibidores de andrógenos, corren el riesgo de una virilización alterada secundaria a una síntesis o acción de dihidrotestosterona (riesgo de embarazo categoría X de la FDA, véase "Apéndice I"). El ketoconazol antifúngico, que inhibe los esteroides hidroxilasas CYP (véanse capítulos 46 y 61), también puede bloquear la biosíntesis de andrógenos pero puede causar toxicidad hepática. La eflornitina tópica, un inhibidor de la ornitina descarboxilasa, se ha utilizado con cierto éxito para disminuir la tasa de crecimiento del vello facial.

Los enfoques no farmacológicos incluyen blanqueamiento, tratamientos depilatorios (p. ej., afeitado, tratamiento con productos químicos para eliminar el vello), o métodos que eliminan todo el folículo capilar (p. ej., depilación, electrólisis, ablación con láser).

Transición de género

En los últimos 10-20 años, los esteroides sexuales se han usado con más frecuencia en pacientes transgénero. Debido a que no se han realizado ensayos clínicos significativos, existe una gran variabilidad en los enfoques adoptados, tanto en pacientes transgénero de hombre a mujer, como de mujer a hombre. En general, los pacientes más jóvenes durante su adolescencia temprana, a menudo se mantienen alejados de la pubertad natural mediante el uso de agonistas de GnRH hasta que son mayores y lo suficientemente maduros como para estar seguros de su decisión. Una vez que se toma la decisión, en dependencia de si los pacientes son más jóvenes o mayores, los enfoques pueden ser innumerables, aunque siguen los mismos principios: 1) suprimir la producción endógena de esteroides sexuales y 2) promover las características físicas y mentales del género deseado.

Transiciones de hombre a mujer

El principal medicamento utilizado para la transición de hombre a mujer es alguna formulación de estrógeno, ya sea estradiol oral (2-6 mg diarios), estradiol transdérmico (0.1-0.4 mg cada 24 h), o estrógenos inyectables como valerato de estradiol o cipionato de estradiol (5-10 mg IM cada 2 semanas). Los efectos secundarios con estrógenos, incluida la trombosis y el cáncer de mama (no establecido en realidad, en pacientes transgénero de hombre a mujer) deben discutirse con los pacientes. Los niveles de estradiol en suero que deben alcanzarse por lo general están en el rango de 100-200 pg/mL. En muchos pacientes, el tratamiento con estrógenos sólo será suficiente para suprimir la producción endógena de andrógenos y, por tanto, los efectos mediados por los andrógenos, sin embargo, en pacientes donde esto no es posible, se pueden usar antiandrógenos, tales como espironolactona (100-400 mg diarios). Alternativamente, la producción endógena de andrógenos puede ser suprimida con agonistas de GnRH. La ventaja de usar antiandrógenos o agonistas de GnRH es que las dosis de estradiol, con frecuencia, pueden ser significativamente menores.

Transiciones de mujer a hombre

El medicamento principal utilizado en las transiciones de mujer a hombre es alguna formulación de andrógeno, ya sea inyectable, como enantato de testosterona o cipionato (50-100 mg por semana), o geles de andrógenos (25-100 mg de testosterona por día). Los niveles de andrógenos en plasma deben estar en el rango normal de los hombres (300-500 mg por día). Los efectos secundarios del exceso de andrógenos, incluyendo policitemia y anomalías lipídicas, deben discutirse y controlarse con todos los pacientes. En general, estas dosis de andrógenos son suficientes para suprimir la producción endógena de hormonas esteroides ováricas; sin embargo, si aun así se produce hemorragia uterina, los pacientes pueden tratarse con medroxiprogesterona de depósito (150 mg cada 3 meses) hasta que desaparezca el sangrado.

***Reconocimiento**: David S. Loose y George M. Stancel contribuyeron al presente capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *estrógenos, progestinas, GnRH, gonadotropinas*

Fármaco	Usos farmacológicos	Toxicidad principal y datos clínicos relevantes
Estrógenos		
Estrógenos esteroideos y sus derivados Estradiol Valerato de estradiol Cipionato de estradiol Etinilestradiol Mestranol, equilina Sulfato de estrona **Compuestos no esteroideos** Dietilestilbestrol Bisfenol A, genisteína	• Terapia hormonal para la menopausia • Componentes de anticonceptivos orales • Tratamiento de personas transgénero • Dependiendo de la preparación, puede estar disponible para administración oral, parenteral, transdérmica o tópica	• Actúa a través de ERα y ERβ • Precaución: prescriba la dosis efectiva más baja, por el tiempo más breve compatible con los objetivos y riesgos del tratamiento, para cada paciente en particular • Mayor riesgo de tromboembolismo • Las potencias de diversas preparaciones orales difieren, debido a las diferencias en el metabolismo de primer paso
Moduladores selectivos del receptor de estrógeno		
Tamoxifeno	• Tratamiento del cáncer de mama • Actividad antiestrogénica, estrogénica o mixta, según el tejido	• Acciones selectivas de tejido en ER • Acciones estrogénicas beneficiosas en los huesos, el cerebro y el hígado durante la terapia hormonal posmenopáusica • Actividad antagonista en mama y endometrio • Mayor riesgo de tromboembolismo
Raloxifeno	• Tratamiento de la osteoporosis (agonista de estrógenos en el hueso) • Reduce el colesterol total y el LDL pero no aumenta el HDL • Para reducir el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas de alto riesgo	
Toremifeno	• Tratamiento del cáncer de mama	
Antiestrógenos		
Clomifeno	• Tratamiento de la infertilidad en mujeres anovulatorias	• Primariamente, un receptor antagonista pero también tiene actividad agonista débil
Fulvestrant	• Tratamiento del cáncer de mama en mujeres con progresión de la enfermedad después del tamoxifeno • Se usa en mujeres con resistencia a los inhibidores de aromatasa	• Antagonista del receptor en todos los tejidos

Inhibidores de la síntesis de estrógenos		
Inhibidores de aromatasa *Inhibidores esteroidales* Formestan Exemestan *Inhibidores no esteroideos* Anastrozol Letrozol, vorozol	• Tratamiento del cáncer de mama (exemestano, letrozol y anastrozol aprobados en Estados Unidos)	• Inhibidores de esteroides: análogos de sustrato que inactivan, irreversiblemente, la aromatasa • Inhibidores no esteroideos: interactúan reversiblemente con los grupos hemo de CYP • Riesgo de osteoporosis con uso a largo plazo
Progestinas		
Pregnanos Progesterona Acetato de medroxiprogesterona Acetato de megestrol	• Terapia hormonal de la menopausia • Anticoncepción • Tecnología de reproducción asistida • MPA de depósito, utilizado como un anticonceptivo inyectable de acción prolongada	• Formulaciones: oral, inyección, gel vaginal, dispositivo intrauterino de liberación lenta, inserción vaginal • Progesterona: metabolismo rápido de primer paso • El MPA y la progesterona micronizada, en dosis altas, están disponibles para uso oral
Estranos Noretindrona 19-Noretindrona	• Se usan en anticonceptivos orales e inyectables	• Derivados de 19-nortestosterona • Actividad progestacional pero también algunas actividades androgénicas y de otro tipo
Gonanos Norgestrel Norgestimato	• Se usan en anticonceptivos orales e inyectables	• Derivados de 19-nortestosterona, grupo etilo en lugar de metilo en la posición 13 • Componentes progestacionales de los anticonceptivos
Antiprogestinas y moduladores del receptor de progesterona		
Mifepristona (RU 38486)	• Interrupción del embarazo temprano	• Antagonista competitivo del receptor de ambos receptores de progesterona • Puede tener alguna actividad agonista
Acetato de ulipristal	• Anticoncepción de emergencia	• Agonista parcial del receptor de progesterona
Agonistas y antagonistas de GnRH		
Agonista de GnRH Leuprolida	• Hiperestimulación ovárica controlada • Endometriosis • Leiomiomas uterinos • Pubertad precoz • Supresión menstrual en circunstancias especiales (p. ej., trombocitopenia)	• La acción agonista inicial ("efecto destello") produce un aumento de FSH y LH • Después de 1-3 semanas, la desensibilización y la baja regulación hipofisiaria producen un estado hipogonadotrópico e hipogonadal • Riesgo de osteoporosis por uso prolongado
Antagonista de GnRH Cetrorelix, ganirelix Goserelina, buserelina Triptorelina, nafarelina	• Hiperestimulación ovárica controlada	• Antagonista competitivo del receptor de GnRH • Disminución inmediata de los niveles de LH y FSH • Riesgo de osteoporosis por uso prolongado
Gonadotropinas		
FSH *FSH recombinante* α-folitropina β-folitropina *Menotropinas menopáusicas humanas* Menotropinas Urofolitropinas FSH urinaria, altamente, purificada	• Inducción de la ovulación • Hiperestimulación ovárica controlada	• La hMG puede contener FSH, LH y hCG y la purificación resulta en la estandarización de la actividad de FSH y LH • Inyectable o intravenosa
LH LH recombinante	• Hiperestimulación ovárica controlada en mujeres con deficiencia de LH por hipogonadismo hipogonadotrópico	• Inyectable o intravenosa
hCG hCG recombinante hCG urinaria hCG urinaria, altamente purificada	• Promueve la maduración meiótica desde la profase I a la metafase II, en los ovocitos	• Inyectable o intravenosa • También se usa para estimular la producción de testosterona y esperma en hombres

Bibliografía

Anderson GL, *et al.* for The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **2004**;*291*:1701–1712.

Barbieri RL. Update in female reproduction: A life-cycle approach. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**;*93*:2439–2446.

Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* **1994**;*330*:1062–1071.

Beral V, for the Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* **2003**;*362*:419–427.

Blackmore PF. Extragenomic actions of progesterone in human sperm and progesterone metabolites in human platelets. *Steroids* **1999**;*64*:149–156.

Brinton LA, *et al.* Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril* **2005**;*83*:261–274.

Burkman R, *et al.* Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol* **2004**;*190*(suppl 4):S5–S22.

Castelli WP. Cardiovascular disease: pathogenesis, epidemiology, and risk among users of oral contraceptives who smoke. *Am J Obstet Gynecol* **1999**;*180*:349S–356S.

Cheng L, *et al.* Interventions for emergency contraception. *Cochrane Database Syst Rev* **2008**;*16*:CD001324.

Cheskis BJ, *et al.* Estrogen receptor ligands modulate its interaction with DNA. *J Biol Chem* **1997**;*272*:11384–11391.

Christin-Maitre S, *et al.* Medical termination of pregnancy. *N Engl J Med* **2000**;*342*:946–956.

Clark SL, *et al.* Oxytocin: New perspectives on an old drug. *Am J Obstet Gynecol* **2009**;*200*:35.e1–35.e6.

Cohen AL, *et al.* Toxic shock associated with Clostridium sordellii and Clostridium perfringens after medical and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* **2007**;*110*:1027–1033.

Collingwood TN, *et al.* Nuclear receptors: co-activators, co-repressors and chromatin remodeling in the control of transcription. *J Mol Endocrinol* **1999**;*23*:255–275.

Conneely OM, *et al.* Reproductive functions of progesterone receptors. *Recent Prog Horm Res* **2002**;*57*:339–355.

Coombes RC, *et al.*, for the Intergroup Exemestane Study. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* **2004**;*350*:1081–1092.

Cullins VE. Noncontraceptive benefits and therapeutic uses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Reprod Med* **1996**;*41*(suppl 5):428–433.

Cummings SR, *et al.* The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation. *JAMA* **1999**;*281*: 2189–2197.

Delmas PD, *et al.* Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**;*87*: 3609–3617.

DeManno D, *et al.* Asoprisnil (J867): A selective progesterone receptor modulator for gynecological therapy. *Steroids* **2003**;*68*:1019–1032.

Ettinger B, *et al.* Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* **1999**;*282*:637–645.

Farquhar C. Endometriosis. *BMJ* **2007**;*334*:249–253.

Fernandez E, *et al.* Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer* **2001**;*84*:722–727.

Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: hope or hype? *Maturitas* **2003**;44(suppl 1):S21–S29.

Fotherby K. Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* **1996**;*54*:59–69.

Fruzzetti F. Hemostatic effects of smoking and oral contraceptive use. *Am J Obstet Gynecol* **1999**;*180*:S369–S374.

Giangrande PH, *et al.* The opposing transcriptional activities of the two isoforms of the human progesterone receptor are due to differential cofactor binding. *Mol Cell Biol* **2000**;*20*:3102–3115.

Giangrande PH, McDonnell DP. The A and B isoforms of the human progesterone receptor: two functionally different transcription factors encoded by a single gene. *Recent Prog Horm Res* **1999**;*54*:291–313.

Godsland IF. The influence of female sex steroids on glucose metabolism and insulin action. *J Intern Med Suppl* **1996**;*738*:1–60.

Grady D, *et al.*, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* **2002**;*288*: 49–57.

Grady D, *et al.* Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. *Ann Intern Med* **2000**;*132*:689–696.

Green PS, Simpkins JW. Neuroprotective effects of estrogens: potential mechanisms of action. *Int J Dev Neurosci* **2000**;*18*:347–358.

Grumbach MM, Auchus RJ. Estrogen: consequences and implications of human mutations in synthesis and action. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**;*84*:4677–4694.

Hall JM, McDonnell DP. The estrogen receptor β-isoform (ER β) of the human estrogen receptor modulates ER β transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology* **1999**;*140*:5566–5578.

Hammes SR. Steroids and oocyte maturation—a new look at an old story. *Mol Endocrinol* **2004**;*18*:769–775.

Han W, *et al.* Full sequencing analysis of estrogen receptor-α gene polymorphism and its association with breast cancer risk. *Anticancer Res* **2003**;*23*:4703–4707.

Hanstein B, *et al.* Insights into the molecular biology of the estrogen receptor define novel therapeutic targets for breast cancer. *Eur J Endocrinol* **2004**;*150*:243–255.

Harrington WR, *et al.* Activities of estrogen receptor α- and β-selective ligands at diverse estrogen responsive gene sites mediating transactivation or transrepression. *Mol Cell Endocrinol* **2003**;*206*:13–22.

Haynes BP, *et al.* The pharmacology of letrozole. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2003**;*87*:35–45.

Herrington DM, Howard TD. ER-α variants and the cardiovascular effects of hormone replacement therapy. *Pharmacogenomics* **2003**;*4*: 269–277.

Herrington DM, Klein KP. Pharmacogenetics of estrogen replacement therapy. *J Appl Physiol* **2001**;*91*:2776–2784.

Hewitt SC, Korach KS. Oestrogen receptor knockout mice: roles for oestrogen receptors α and β in reproductive tissues. *Reproduction* **2003**; *125*:143–149.

Hotchkiss J, Knobil E. The menstrual cycle and its neuroendocrine control. In: Knobil E, Neill JD (eds.). *The Physiology of Reproduction*. 2nd ed. New York:Raven Press; **1994**. p. 711–749.

Hulley S, *et al.* Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* **1998**;*280*:605–613.

Jaiyesimi IA, *et al.* Use of tamoxifen for breast cancer: twenty-eight years later. *J Clin Oncol* **1995**;*13*:513–529.

Jang GR, Benet LZ. Antiprogestin pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism: implications for their long-term use. *J Pharmacokinet Biopharm* **1997**;*25*:647–672.

Kato S, *et al.* Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase. *Science* **1995**;*270*:1491–1494.

Kettel LM, *et al.* Hypothalamic-pituitary-ovarian response to clomiphene citrate in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **1993**;*59*:532–538.

Knobil E. Patterns of hypophysiotropic signals and gonadotropin secretion in the rhesus monkey. *Biol Reprod* **1981**;*24*:44–49.

Koh KK, *et al.* Effects of hormone-replacement therapy on fibrinolysis in postmenopausal women. *N Engl J Med* **1997**;*336*:683–690.

Kos M, *et al.* Minireview: genomic organization of the human ERalpha gene promoter region. *Mol Endocrinol* **2001**;*15*:2057–2063.

Kousteni S, *et al.* Reversal of bone loss in mice by nongenotropic signaling of sex steroids. *Science* **2002**;*298*:843–846.

Kuiper GG, *et al.* Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors ER α and β. *Endocrinology* **1997**;*138*:863–870.

Kurabayashi T, *et al.* Association of vitamin D and estrogen receptor gene polymorphism with the effects of long term hormone replacement therapy on bone mineral density. *J Bone Miner Metab* **2004**;*22*: 241–247.

Labrie F, *et al.* The combination of a novel selective estrogen receptor modulator with an estrogen protects the mammary gland and uterus in a rodent model: the future of postmenopausal women's health? *Endocrinology* **2003**;*144*:4700–4706.

Lahti E, *et al.* Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. *Obstet Gynecol* **1993**;*81*:660–664.

Legro RS, *et al.* Cooperative multicenter reproductive medicine network. *N Engl J Med* **2007**;*356(6)*:551–566.

Legro RS, *et al.* Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* **2014**;*371*:119–129.

Leonhardt SA, Edwards DP. Mechanism of action of progesterone antagonists. *Exp Biol Med* **2002**;*227*:969–980.

Levin ER. Rapid signaling by steroid receptors. *Am J Physiol* **2008**;*295*: R1425–R1430.

Lewandowski S, *et al.* Estrogen receptor β. Potential functional significance of a variety of mRNA isoforms. *FEBS Lett* **2002**;*524*:1–5.

Love RR, *et al.* Effects of tamoxifen on cardiovascular risk factors in postmenopausal women after 5 years of treatment. *J Natl Cancer Inst* **1994**;*86*:1534–1539.

Manson JE, Martin KA. Clinical practice. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* **2001**;*345*:34–40.

Martin KA, *et al.* Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**;*93*:1105–1120.

McDonnell DP, Goldman ME. RU486 exerts antiestrogenic activities through a novel progesterone receptor A form-mediated mechanism. *J Biol Chem* **1994**;*269*:11945–11949.
McInerney EM, *et al.* Transcription activation by the human estrogen receptor subtype beta (ER beta) studied with ER beta and ER alpha receptor chimeras. *Endocrinology* **1998**;*139*:4513–4522.
Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* **1999**;*340*:1801–1811.
Modelska K, Cummings S. Tibolone for postmenopausal women: systematic review of randomized trials. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**;*87*:16–23.
Moodley J. Combined oral contraceptives and cervical cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* **2004**;*16*:27–29.
Mulac-Jericevic B, *et al.* Defective mammary gland morphogenesis in mice lacking the progesterone receptor B isoform. *Proc Natl Acad Sci USA* **2003**;*100*:9744–9749.
Mulac-Jericevic B, *et al.* Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science* **2000**;*289*:1751–1754.
Olde B, Leeb-Lundberg LM. GPR30/GPER1: searching for a role in estrogen physiology. *Trends Endocrinol Metab* **2009**;*20*:409–416.
Olive DL. Gonadotropin-releasing hormone agonists for endometriosis. *N Engl J Med* **2008**;*359*:1136–1142.
Paech K, *et al.* Differential ligand activation of estrogen receptors ERα and ERβ at AP1 sites. *Science* **1997**;*277*:1508–1510.
Pedram A, *et al.* Nature of functional estrogen receptors at the plasma membrane. *Mol Endocrinol* **2006**;*20*:1996–2009.
Peltoketo H, *et al.* Regulation of estrogen action: role of 17 β-hydroxysteroid dehydrogenases. *Vitam Horm* **1999**;*55*:353–398.
Pike AC, *et al.* A structural biologist's view of the oestrogen receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2000**;*74*:261–268.
Pike MC, *et al.* Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* **1997**;*89*:1110–1116.
Prince RL, *et al.* Prevention of postmenopausal osteoporosis. A comparative study of exercise, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. *N Engl J Med* **1991**;*325*:1189–1195.
Rapp SR, *et al.*, for the WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: randomized controlled trial. *JAMA* **2003**;*289*:2663–2672.
Riggs BL, *et al.* Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* **2002**;*23*:279–302.
Robertson JF, *et al.* Fulvestrant versus anastrozole for the treatment of advanced breast carcinoma in postmenopausal women: a prospective combined analysis of two multi-center trials. *Cancer* **2003**;*98*:229–238.
Robinson D, Cardozo LD. The role of estrogens in female lower urinary tract dysfunction. *Urology* **2003**;*62*(suppl 4A):45–51.
Ross RK, *et al.* Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst* **2000**;*92(4)*:328–332.
Rossouw JE, *et al.*, for the Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* **2002**;*288*:321–333.
Saville B, *et al.* Ligand-, cell-, and estrogen receptor subtype (α/β)-dependent activation at GC-rich (Sp1) promoter elements. *J Biol Chem* **2000**;*275*:5379–5387.
Schairer C, *et al.* Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* **2000**;*283*:485–491.
Seminara SB. Mechanisms of disease: the first kiss—a crucial role for kisspeptin-1 and its receptor G-protein-coupled receptor 54, in puberty and reproduction. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* **2006**;*2*: 328–334.
Shapiro S, *et al.* Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* **1985**;*313*:969–972.
Sherif K. Benefits and risks of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* **1999**;*180*:S343–S348.
Shumaker SA, *et al.*, for the WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* **2003**;*289*:2651–2662.
Simhan HN, Caritis SN. Prevention of preterm delivery. *N Engl J Med* **2007**;*357*:477–487.
Simoncini T, *et al.* Interaction of oestrogen receptor with the regulatory subunit of phosphatidylinositol-3-OH kinase. *Nature* **2000**;*407*: 538–541.
Simpson ER. Sources of estrogen and their importance. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2003**;*86*:225–230.
Simpson ER, *et al.* Aromatase—a brief overview. *Annu Rev Physiol* **2002**;*64*:93–127.
Smith CL, O'Malley BW. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr Rev* **2004**;*25*:45–71.
Smith EP, *et al.* Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* **1994**;*331*:1056–1061.
Smith RE. A review of selective estrogen receptor modulators and national surgical adjuvant breast and bowel project clinical trials. *Semin Oncol* **2003**;*30*(suppl 16):4–13.
Spitz IM, Chwalisz K. Progesterone receptor modulators and progesterone antagonists in women's health. *Steroids* **2000**;*65*:807–815.
Sridar C, *et al.* Effect of tamoxifen on the enzymatic activity of human cytochrome CYP2B6. *J Pharmacol Exp Ther* **2002**;*301*:945–952.
Tamrazi A, *et al.* Molecular sensors of estrogen receptor conformations and dynamics. *Mol Endocrinol* **2003**;*17*:2593–2602.
Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus. Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* **2008**;*89*:505–522.
Thorneycroft IH, *et al.* The relation of serum 17-hydroxyprogesterone and estradiol-17β levels during the human menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* **1971**;*111*:947–951.
Van Den Bemd GJ, *et al.* Distinct effects on the conformation of estrogen receptor α and β by both the antiestrogens ICI 164,384 and ICI 182,780 leading to opposite effects on receptor stability. *Biochem Biophys Res Commun* **1999**;*261*:1–5.
Walsh BW, *et al.* Effects of raloxifene on serum lipids and coagulation factors in healthy postmenopausal women. *JAMA* **1998**;*279*: 1445–1451.
Walsh BW, *et al.* Effects of postmenopausal hormone replacement with oral and transdermal estrogen on high density lipoprotein metabolism. *J Lipid Res* **1994**;*35*:2083–2093.
Weiderpass E, *et al.* Estrogen receptor α gene polymorphisms and endometrial cancer risk. *Carcinogenesis* **2000**;*21*:623–627.
Westhoff CL. Breast cancer risk: perception versus reality. *Contraception* **1999**;*59*(suppl):25S–28S.
Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* **1995**;*273*:199–208.
Yue W, *et al.* Genotoxic metabolites of estradiol in breast: potential mechanism of estradiol induced carcinogenesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2003**;*86*:477–486.

Capítulo 45

Andrógenos y tracto reproductor masculino

Peter J. Snyder

TESTOSTERONA Y OTROS ANDRÓGENOS

SECRECIÓN Y TRANSPORTE DE TESTOSTERONA

METABOLISMO DE LA TESTOSTERONA A LOS COMPUESTOS ACTIVOS E INACTIVOS

EFECTOS FISIOLÓGICOS Y FARMACOLÓGICOS DE LOS ANDRÓGENOS
- Efectos que se producen a través del receptor de andrógenos
- Efectos que ocurren mediante el receptor de estrógenos
- Efectos de los andrógenos en las diferentes etapas de la vida

CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE ANDRÓGENOS
- Durante el desarrollo fetal
- Antes de la finalización de la pubertad
- Después de la finalización de la pubertad
- En las mujeres

PREPARACIONES TERAPÉUTICAS DE LOS ANDRÓGENOS
- Ésteres de testosterona
- Andrógenos alquilados
- Sistemas de administración transdérmica
- Moduladores selectivos del receptor androgénico

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS ANDRÓGENOS
- Hipogonadismo masculino
- Senescencia masculina
- Hipogonadismo femenino
- Mejoría del rendimiento deportivo
- Estados catabólicos y de desgaste
- Angioedema
- Discrasias sanguíneas

ANTIANDRÓGENOS
- Inhibidores de la secreción de testosterona
- Inhibidores de la acción de los andrógenos

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL
- Señalización y disfunción eréctiles
- Inhibidores de PDE5
- Terapias de desarrollo para la disfunción eréctil

Testosterona y otros andrógenos

En los hombres, la *testosterona* es el principal andrógeno segregado. Las *células de Leydig* sintetizan la mayoría de la testosterona por las vías que se muestran en la figura 45-1. En las mujeres, la testosterona también es el andrógeno principal y se sintetiza en el *corpus luteum* y la corteza suprarrenal por vías similares. Los precursores de testosterona, la *androstenediona* y la *dehidroepiandrosterona* (*DHEA*) son andrógenos débiles, los cuales pueden convertirse periféricamente en testosterona.

Secreción y transporte de testosterona

La secreción de testosterona es mayor en hombres que en mujeres en casi todas las etapas de la vida, una diferencia que explica muchas de las otras disparidades existentes entre hombres y mujeres. En el primer trimestre del embarazo, en el útero, los testículos fetales comienzan a segregar testosterona, factor principal en la diferenciación sexual masculina, probablemente estimulada por la hCG de la placenta. Al comienzo del segundo trimestre, la concentración sérica de testosterona es cercana a la de la mediana edad, aproximadamente 250 ng/dL (véase figura 45-2). La producción de testosterona cae hacia el final del segundo trimestre, pero al nacimiento, el valor vuelve a ser de cerca de 250 ng/dL, posiblemente debido a la estimulación de las células fetales de Leydig por parte de la *LH* de la glándula pituitaria fetal. El valor de testosterona vuelve a caer en los primeros días después del nacimiento, pero aumenta y alcanza un máximo de aproximadamente 250 ng/dL a los 2-3 meses después del mismo y disminuye a menos de 50 ng/dL en 6 meses, donde permanece hasta la pubertad. Durante esta última, aproximadamente entre los 12 a 17 años, la concentración sérica de testosterona en los hombres aumenta, mientras que al inicio de la edad adulta la concentración sérica de testosterona es de 300 a 800 ng/dL en los hombres, en comparación con 30 a 50 ng/dL en las mujeres. La magnitud de la concentración de testosterona en el varón es responsable de los cambios de la pubertad que diferencian aún más a los hombres de las mujeres. A medida que los hombres envejecen, sus concentraciones séricas de testosterona disminuyen gradualmente, lo que puede contribuir a otros efectos del envejecimiento en los hombres.

La hormona luteinizante, segregada por las gonadotropas pituitarias (véase capítulo 42), es el principal estímulo de la secreción de testosterona en los hombres, tal vez potenciada por la *FSH*, también segregada por las gonadotropas. La secreción de LH por las gonadotropas está regulada positivamente por la *GnRH* hipotalámica; la testosterona inhibe directamente la secreción de LH en un ciclo de retroalimentación negativa. La LH se segrega en pulsos, que ocurren aproximadamente cada 2 h y son de mayor magnitud en la mañana (Crowley *et al.*, 1985). La pulsatilidad parece ser el resultado de la secreción pulsátil de GnRH del hipotálamo. La secreción de testosterona también es pulsátil y diurna, las concentraciones plasmáticas más elevadas se producen alrededor de las 8:00 am y las más bajas alrededor de las 8:00 pm. Los picos de la mañana disminuyen a medida que los hombres envejecen. La SHBG une alrededor de 40% de la testosterona circulante con alta afinidad, lo que hace que la hormona unida no esté disponible para efectos biológicos. La albúmina liga casi 60% de la testosterona circulante con baja afinidad, dejando alrededor de 2% desunida o libre. En las mujeres, la LH estimula el *corpus luteum* (formado a partir del folículo después de la liberación del óvulo) para segregar testosterona. Sin embargo, en circunstancias normales, el *estradiol* y la *progesterona*, no la testosterona, son los principales inhibidores de la secreción de LH en las mujeres.

Metabolismo de la testosterona a los compuestos activos e inactivos

La testosterona tiene muchos efectos diferentes en los tejidos, tanto directamente como a través de su metabolismo a *dihidrotestosterona* y *estradiol* (véase figura 45-3). La enzima 5α-reductasa cataliza la conversión de testosterona en dihidrotestosterona. La dihidrotestosterona se une al *AR* con mayor afinidad que la testosterona y activa la expresión génica de manera más eficiente. Se han identificado dos formas de 5α-reductasa:

Abreviaturas

AR: (*androgen receptor*) Receptor de andrógenos
AUC: (*area under the curve*) Área bajo la curva
cGMP: (*cyclic guanosine monophosphate*) Monofosfato de guanosina cíclico
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DHEA: (*dehydroepiandrosterone*) Dehidroepiandrosterona
eNOS: (*endothelial nitric oxide synthase, NOS3*) Óxido nítrico sintasa endotelial, NOS3
FSH: (*follicle-stimulating hormone*) Hormona foliculoestimulante
GnRH: (*gonadotropin-releasing hormone)* Hormona liberadora de gonadotropina
hCG: (*human chorionic gonadotropin*) Gonadotropina coriónica humana
HDL: (*high-density lipoprotein*) Lipoproteína de alta densidad
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
LH: (*luteinizing hormone*) Hormona luteinizante
NANC: (*nonadrenergic/noncholinergic*) No adrenérgica/no colinérgica
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
PDE5: (*phosphodiesterase 5*) fosfodiesterasa 5
PKG: (*protein kinase G*) Proteína cinasa G
sGC: (*soluble guanylate cyclase*) guanilatociclasa soluble
SHBG: (*sex hormone-binding globulin*) Globulina transportadora de hormonas sexuales
THG: (*tetrahydrogestrinone*) Tetrahidrogestrinona

tipo I, que se encuentra predominantemente en la piel, el hígado y el hueso no genitales; y *tipo II*, que se encuentra de manera primordial en el tejido urogenital en hombres y en la piel genital en hombres y mujeres. La enzima aromatasa compleja, presente en muchos tejidos, cataliza la conversión de testosterona a estradiol. Esta conversión representa aproximadamente 85% del estradiol circulante en los hombres; el resto es segregado directamente por los testículos (MacDonald *et al.*, 1979). El metabolismo hepático convierte la testosterona en los compuestos biológicamente inactivos androsterona y etiocolanolona (véase figura 45-3). La dihidrotestosterona se metaboliza a androsterona, androstanediona y androstanodiol.

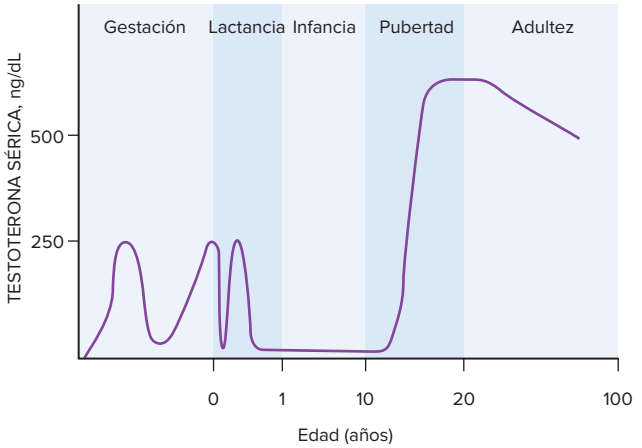


Figura 45-2 *Representación gráfica de la concentración sérica de testosterona desde la gestación temprana hasta la vejez.*

Efectos fisiológicos y farmacológicos de los andrógenos

La testosterona es el principal andrógeno circulante en los hombres. Al menos tres mecanismos contribuyen a los diversos efectos de la testosterona:

- unión directa al AR;
- conversión en ciertos tejidos a dihidrotestosterona, que también se une al AR; y
- conversión a estradiol, que se une al receptor de estrógeno (véase figura 45-4).

Efectos que se producen a través del receptor de andrógenos

La testosterona y la dihidrotestosterona actúan como andrógenos a través de un AR único, un miembro de la superfamilia de receptores nucleares designado como NR3A. El AR tiene un dominio amino terminal que contiene una repetición de poliglutamina de longitud variable, un dominio

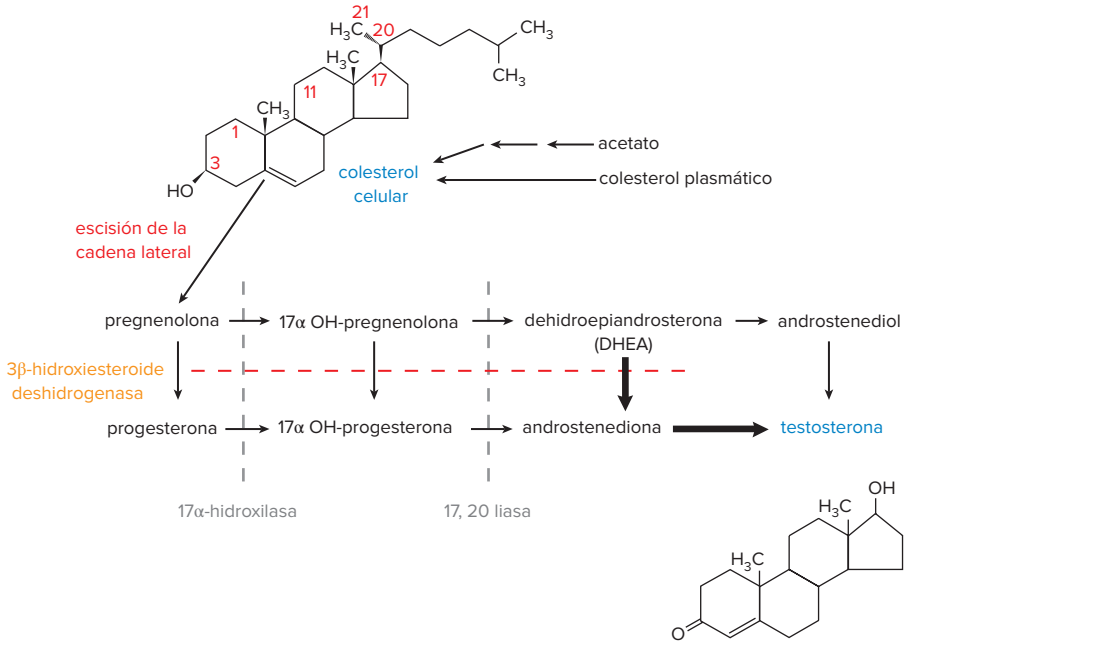


Figura 45-1 ***Vía de síntesis de testosterona en las células de Leydig de los testículos.*** En las células de Leydig, las 11 y 21 hidroxilasas (presentes en la corteza suprarrenal) están ausentes, pero la CYP17 (17α-hidroxilasa) está presente. Por tanto, los andrógenos y estrógenos se sintetizan; la corticosterona y el cortisol no se forman. Las flechas en negrita indican las vías favoritas.

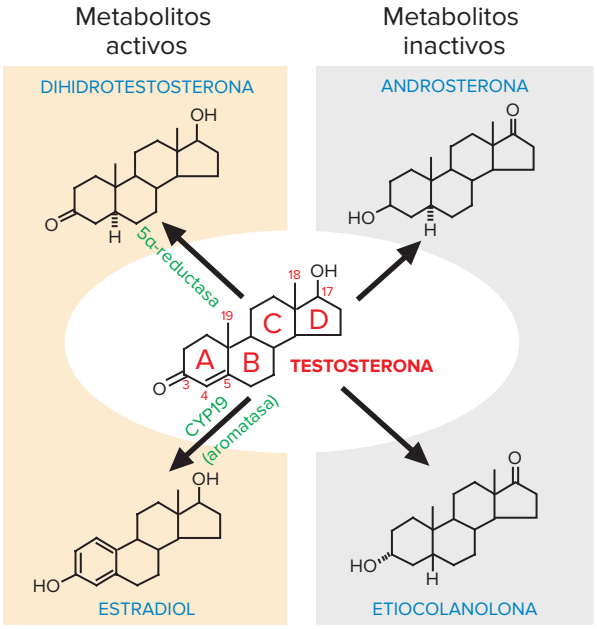


Figura 45-3 *Metabolismo de la testosterona a sus principales metabolitos activos e inactivos.*

de unión a ADN que consiste en dos puntos señalados de Zn y un dominio de unión a ligando carboxiterminal. La repetición de poliglutamina de longitud variable es exclusiva del AR; una longitud más corta parece aumentar la actividad del receptor.

En ausencia de un ligando, el AR se localiza en el citoplasma asociado con un complejo de proteína de choque térmico. Cuando la testosterona o dihidrotestosterona se une al dominio de unión al ligando, el AR se disocia del complejo de proteína de choque térmico, se dimeriza y se transloca al núcleo. El dímero luego se une a través de los dominios de unión al ADN a los elementos de respuesta androgénica en ciertos genes sensibles. El complejo ligando-receptor recluta coactivadores y actúa como un factor de transcripción complejo, estimulando o reprimiendo la expresión de esos genes (Agoulnik y Weigel, 2008).

Las mutaciones en la hormona o en las regiones de unión al ADN del AR dan como resultado una resistencia a la acción de la testosterona, comenzando en el útero (McPhaul y Griffin, 1999); como consecuencia, la diferenciación sexual masculina y el desarrollo puberal son incompletos. Otras mutaciones del AR ocurren en pacientes con atrofia muscular espinal y bulbar, conocida como enfermedad de Kennedy. Estos pacientes tienen una expansión de la repetición de CAG, que codifica la glutamina, en el extremo amino de la molécula (Walcott y Merry, 2002). El resultado es una resistencia a los andrógenos muy leve, que se manifiesta principalmente por la ginecomastia y la atrofia progresiva e intensa de la neurona motora (Dejager *et al.*, 2002). El mecanismo por el cual ocurre la atrofia neuronal es desconocido. Otras mutaciones en el AR pueden explicar por qué el cáncer de próstata metastásico a menudo retrocede inicialmente en respuesta al tratamiento de privación de andrógenos, pero luego deja de responder a la privación continuada. El AR continúa expresándose en el cáncer de próstata andrógeno-independiente, y su señalización permanece activa. La señalización independiente del ligando puede ser el resultado de mutaciones en el gen AR o cambios en las proteínas correguladoras del AR. En algunos pacientes resistentes a la terapia estándar de privación de andrógenos, el tumor responde a una mayor depleción de andrógenos por inhibidores de la síntesis de andrógenos suprarrenales, como la *abiraterona*.

Efectos que ocurren mediante el receptor de estrógenos

Ciertos efectos de la testosterona están mediados por su conversión a estradiol, catalizada por CYP19 (aromatasa). En casos raros en hombres deficientes en CYP19 o el receptor de estrógeno, las epífisis no se fusionan, y el crecimiento de los huesos largos continúa indefinidamente; además, tales pacientes son osteoporóticos. La administración de estradiol corrige las anomalías óseas en pacientes con deficiencia de aromatasa, pero no en aquellos con un defecto del receptor de estrógeno. Debido a que los hombres tienen huesos más grandes que las mujeres, y los huesos expresan el AR (Colvard *et al.*, 1989), la testosterona también puede tener un efecto sobre los huesos a través del AR. La administración de estradiol a un hombre con deficiencia de CYP19 puede aumentar la libido, lo que sugiere que el efecto de la testosterona en la libido masculina puede estar mediado por la conversión a estradiol (Smith *et al.*, 1994).

La supresión de la producción de testosterona con un análogo de GnRH y luego el reemplazo de testosterona con o sin *anastrozol*, un inhibidor de CYP19, también ilustra los efectos de la testosterona que requieren conversión a estradiol. Este paradigma demostró que el aumento del deseo sexual y la función eréctil y la disminución de la grasa subcutánea y abdominal requieren la conversión de testosterona a estradiol, pero no lo requieren el aumento de la masa y la fuerza musculares (Finkelstein *et al.*, 2013).

Efectos de los andrógenos en las diferentes etapas de la vida

En el útero

Cuando los testículos fetales, estimulados por hCG, comienzan a segregar testosterona alrededor de la octava semana de gestación, la alta concentración local de testosterona alrededor de los testículos estimula los conductos wolffianos cercanos para diferenciar los genitales internos en

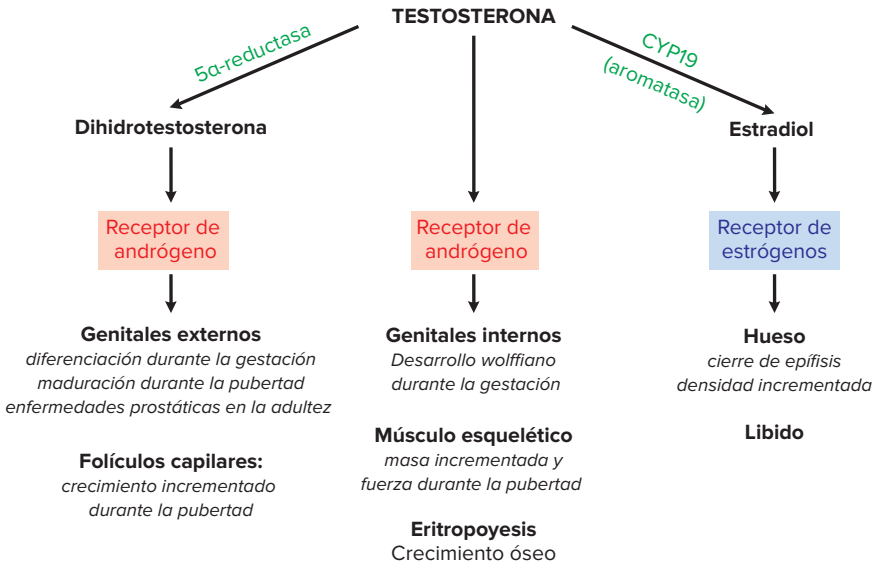


Figura 45-4 *Efectos directos de la testosterona y efectos mediados indirectamente a través de dihidrotestosterona o estradiol.*

el varón: el epidídimo, el conducto deferente y las vesículas seminales. En el anlage de los genitales externos, la testosterona se convierte en dihidrotestosterona, que causa el desarrollo de los genitales externos masculinos. El aumento de la testosterona al final de la gestación puede dar como resultado un mayor crecimiento fálico.

Infancia

Las consecuencias del incremento de la secreción de la testosterona por los testículos, durante los primeros meses de vida, no son aún conocidos.

Pubertad

La pubertad en el varón comienza a una edad promedio de 12 años con un aumento en la secreción de FSH y LH desde los gonadotropos, estimulada por una mayor secreción de GnRH desde el hipotálamo. La mayor secreción de FSH y LH estimula los testículos. El aumento en la producción de testosterona por las células de Leydig y el efecto de la FSH en las células de Sertoli estimulan el desarrollo de los túbulos seminíferos, que eventualmente producen espermatozoides maduros. El aumento de la secreción de testosterona en la circulación sistémica afecta a muchos tejidos simultáneamente, y los cambios en la mayoría de ellos ocurren gradualmente durante el curso de varios años. El falo se agranda en longitud y anchura, el escroto se vuelve rugoso, y la próstata comienza a segregar el fluido que contribuye al semen. La piel se vuelve más gruesa y grasosa debido al aumento de la producción de sebo, lo que contribuye al desarrollo del acné. El vello sexual comienza a crecer, inicialmente vello púbico y axilar, luego vello en la parte inferior de las piernas y finalmente otro vello corporal y facial. La masa muscular y la fuerza, especialmente de la cintura escapular, aumentan y la grasa subcutánea disminuye. El crecimiento óseo epifisiario se acelera, lo que da como resultado la aceleración del crecimiento puberal, pero la maduración epifisiaria lleva eventualmente a la desaceleración y luego al cese del crecimiento. El hueso también se vuelve más grueso. La eritropoyesis aumenta, lo que da como resultado mayores concentraciones de hematócrito y hemoglobina en hombres que en niños o mujeres. La laringe se engrosa, dando como resultado una voz más grave. La libido se desarrolla. Otros cambios pueden resultar del aumento de la testosterona durante la pubertad; los hombres tienden a tener un mejor sentido de las relaciones espaciales que las mujeres y muestran un comportamiento que difiere en algunos aspectos del de las mujeres, incluyendo ser más agresivo.

Adultez

La concentración de testosterona en suero y las características del hombre adulto se mantienen en gran parte durante la adultez temprana y la mediana edad. Un cambio durante este tiempo es el desarrollo gradual de la calvicie de patrón masculino, que comienza con la recesión del cabello en las sienes o en el vértice.

Otras dos condiciones son de gran importancia médica. Una de ellas es la *hiperplasia prostática* benigna, que se produce en un grado variable en casi todos los hombres, obstruyendo a veces el flujo de orina por compresión de la uretra debido a la próstata. Este desarrollo está mediado por la conversión de testosterona en dihidrotestosterona por la 5α-reductasa II en las células prostáticas (Wilson, 1980). El otro cambio es el desarrollo del *cáncer de próstata*. Aunque no hay evidencia directa que sugiera que la testosterona causa la enfermedad, el cáncer de próstata depende de la estimulación con andrógenos. Esta dependencia es la base del tratamiento del cáncer de próstata metastásico al disminuir la concentración de testosterona en suero o al bloquear su acción en el receptor.

Senescencia

A medida que los hombres envejecen, la concentración de testosterona disminuye gradualmente (véase figura 43-2) y la concentración de SHBG aumenta de manera gradual, de modo que a los 80 años la concentración total de testosterona es de aproximadamente 80% y la testosterona libre es de casi 40% en los hombres a los 20 años (Harman *et al.*, 2001). Este descenso de la testosterona en suero podría contribuir a varios otros cambios que ocurren con el aumento de la edad en los hombres, como la disminución de la energía, la libido, la masa y la fuerza muscular y la densidad mineral ósea, así como un aumento de la masa grasa y las fracturas. La privación de andrógenos también conduce a la resistencia a la insulina, la obesidad troncular y los lípidos séricos anormales, como se observa en pacientes con cáncer de próstata metastásico que reciben este tratamiento (véase también el capítulo 68).

Consecuencias de la deficiencia de andrógenos

Las consecuencias de la deficiencia de andrógenos dependen de la etapa de la vida durante la cual se produce la deficiencia y del grado de deficiencia.

Durante el desarrollo fetal

La deficiencia de testosterona en un feto masculino durante el primer trimestre en el útero provoca una diferenciación sexual incompleta. La deficiencia completa de la secreción de testosterona produce genitales externos totalmente femeninos. La deficiencia de testosterona en esta etapa de desarrollo también conduce a la falla de los conductos wolffianos para diferenciarse en los genitales internos masculinos, pero los conductos müllerianos no se diferencian en los genitales internos femeninos, siempre y cuando los testículos estén presentes y segreguen la sustancia inhibidora mülleriana. Se producen cambios similares si la testosterona se segrega normalmente, pero su acción se ve disminuida debido a una anomalía del AR o de la 5α-reductasa.

Las anomalías del AR pueden tener efectos bastante variados. La forma más grave da como resultado la ausencia completa de acción androgénica y un fenotipo femenino; las formas moderadamente graves producen una virilización parcial de los genitales externos; y las formas más leves permiten la virilización normal en el útero y dan como resultado sólo una espermatogénesis alterada en la edad adulta (McPhaul y Griffin, 1999). La 5α-reductasa anormal da como resultado una virilización incompleta de los genitales externos en el útero, pero un desarrollo normal de los genitales internos masculinos, que sólo requieren testosterona (Wilson *et al.*, 1993). La deficiencia de testosterona durante el tercer trimestre afecta el crecimiento del falo. El resultado, el microfalo, es un caso común en niños que, como posteriormente se descubrió, no podían segregar LH, debido a anomalías de la secreción o acción de GnRH. Además, con la deficiencia de testosterona, los testículos no descienden al escroto; esta condición, la criptorquidia, ocurre comúnmente en niños cuya secreción de LH es subnormal (véase capítulo 42).

Antes de la finalización de la pubertad

Cuando un niño puede segregar testosterona normalmente en el útero, pero pierde la capacidad de hacerlo antes de la edad anticipada de la pubertad, el resultado es la imposibilidad de completar la misma. Todos los cambios puberales previamente descritos, incluidos los de los genitales externos, el vello sexual, la masa muscular, la voz y el comportamiento, están alterados en un grado proporcional a la anomalía de la secreción de testosterona. Además, si la secreción de la hormona de crecimiento es normal cuando la secreción de testosterona es subnormal durante los años de pubertad esperada, los huesos largos continúan alargándose debido a que las epífisis no se cierran. El resultado es brazos y piernas más largos en relación con el tronco. Otra consecuencia de la secreción subnormal de testosterona durante la pubertad esperada es la ampliación del tejido mamario glandular, llamado *ginecomastia*.

Después de la finalización de la pubertad

Cuando la secreción de testosterona se deteriora después de la pubertad (p. ej., castración o tratamiento antiandrógeno), la regresión de los efectos puberales de la testosterona depende tanto del grado como de la duración de la deficiencia de testosterona. Cuando el grado de deficiencia de testosterona es considerable, la libido y la energía disminuyen en una semana o dos, pero otras características dependientes de la testosterona disminuyen más lentamente. Una disminución clínicamente detectable en la masa muscular en un individuo no ocurre durante varios años. Una disminución pronunciada en el hematócrito y la hemoglobina ocurrirá dentro de varios meses. Una disminución en la densidad mineral ósea probablemente se pueda detectar mediante absorciometría de energía dual en 2 años, pero no es probable que ocurra un aumento en la incidencia de fracturas durante muchos años. Una pérdida de vello sexual lleva muchos años.

En las mujeres

La pérdida de secreción de andrógenos en las mujeres produce una disminución en el vello sexual, pero no durante muchos años. Los andrógenos pueden tener otros efectos importantes en las mujeres y la pérdida de andrógenos (especialmente con la pérdida extrema de los andrógenos ováricos y suprarrenales que ocurre en el panhipopituitarismo) puede provocar la pérdida de los efectos asociados con la libido, la energía, la masa muscular, la fuerza y la densidad mineral ósea.

Preparaciones terapéuticas de los andrógenos

La ingestión de testosterona no es un medio eficaz para reemplazar la deficiencia de testosterona debido al catabolismo rápido del hígado. La mayoría de las preparaciones farmacéuticas de andrógenos, por tanto, están diseñadas para eludir el catabolismo hepático de la testosterona.

TABLA 45-1 Andrógenos disponibles para uso terapéutico

Testosterona
Ésteres de testosterona Enantato de testosterona/undecanoato/cipionato
Andrógenos 17α-alquilados Metiltestosterona, oxandrolona, estanozolol Fluoximesterona, danazol
Otros 7α-Metil-19-nortestosterona, tetrahidrogestrinona

Ésteres de testosterona

Esterificar un ácido graso hasta la forma del grupo 17α-hidroxilo de la testosterona crea un compuesto que es incluso más lipofílico que la testosterona en sí misma. Cuando un éster, como enantato de testosterona (heptanoato) o cipionato (ciclopentilpropionato) (tabla 45-1), se disuelve en aceite y se administra por vía intramuscular cada 1-2 semanas a hombres hipogonadales, el éster se hidroliza *in vivo* y da como resultado concentraciones séricas de testosterona que alcanzan un rango más alto de lo normal en los primeros días después de la inyección a bajo normal justo antes de la siguiente inyección (véase figura 45-5). Los intentos de disminuir la frecuencia de las inyecciones aumentando la cantidad de cada inyección dan lugar a fluctuaciones más amplias y resultados terapéuticos más pobres. El éster de undecanoato de testosterona, cuando se disuelve en aceite y se ingiere por vía oral, se absorbe en la circulación linfática, evitando así el catabolismo hepático inicial. El *undecanoato de testosterona* en aceite también se puede inyectar y produce concentraciones séricas estables de testosterona durante 2 meses.

Andrógenos alquilados

Hace varias décadas, los químicos descubrieron que agregar un grupo alquilo a la posición 17α de la testosterona retrasa su catabolismo hepático. En consecuencia, los andrógenos 17α alquilados son androgénicos cuando se administran por vía oral; sin embargo, son menos androgénicos que la testosterona y causan hepatotoxicidad, mientras que la testosterona nativa no. Algunos andrógenos 17α-alquilados muestran mayores efectos anabólicos que los efectos androgénicos en comparación con la testosterona nativa en pruebas de laboratorio en ratas; sin embargo, no se ha demostrado convincentemente que estos esteroides "anabólicos", tan favorecidos por los atletas para mejorar ilícitamente el rendimiento, tengan un efecto diferencial en los seres humanos. Citando riesgos de salud potencialmente graves, la FDA ha recomendado que no se usen productos para fortalecer el cuerpo que se comercialicen como esteroides o sustancias similares a los esteroides (FDA, 2009; FDA, 2016).

Sistemas de administración transdérmica

Para evitar la inactivación de "primer paso" de la testosterona por el hígado, los productos químicos llamados excipientes se utilizan para facilitar la absorción de la testosterona nativa a través de la piel de forma controlada. Estas preparaciones transdérmicas proporcionan concentraciones de testosterona en suero más estables que las inyecciones de ésteres de testosterona. Las preparaciones disponibles incluyen geles aplicados sobre la piel o la mucosa nasal, un parche transdérmico y una tableta bucal (véase figura 45-5).

Moduladores selectivos del receptor androgénico

Se han desarrollado moduladores selectivos del receptor de estrógenos (véase capítulo 44). ¿Son posibles los moduladores del AR selectivos que muestran los efectos deseables de la testosterona en algunos tejidos (como los músculos y los huesos) sin los efectos indeseables en otros tejidos,

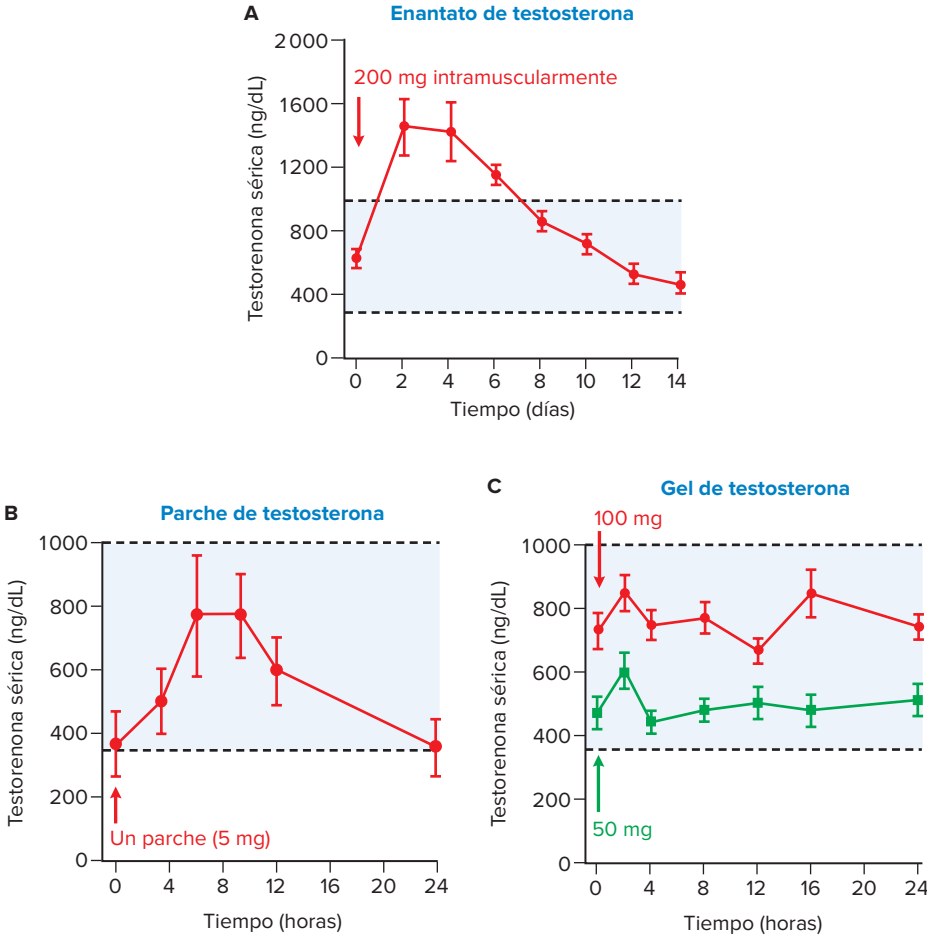


Figura 45-5 ***Perfiles farmacocinéticos de preparaciones de testosterona durante la administración permanente a hombres hipogonadales.*** Las dosis de cada uno se administraron en el tiempo 0. Las áreas sombreadas indican el rango de niveles normales. (**A.** Datos adaptados de Snyder *et al.*, 1980. **B.** Datos adaptados de Dobs *et al.*, 1999. **C.** Datos adaptados de Swerdloff *et al.*, 2000).

como la próstata? Las moléculas no esteroideas con estas propiedades se han desarrollado y se han probado en humanos, pero ninguna ha sido efectiva todavía.

Usos terapéuticos de los andrógenos

Hipogonadismo masculino

La mejor indicación establecida para la administración de andrógenos es la deficiencia de testosterona en los hombres. Cualquiera de las preparaciones de testosterona o ésteres de testosterona descritos se puede usar para tratar la deficiencia de testosterona.

Monitoreo de la eficacia

El objetivo de administrar testosterona a un hombre hipogonadal es imitar lo más posible la concentración sérica normal (véase figura 45-5). Por tanto, la medición de la concentración sérica de testosterona durante el tratamiento es el aspecto más importante del monitoreo de la eficacia del tratamiento con testosterona. Con los geles de testosterona, la concentración sérica de testosterona es relativamente constante de una aplicación a la siguiente (Swerdloff *et al*., 2000). Cuando el enantato o el éster de cipionato de testosterona se administra una vez cada 2 semanas, la concentración sérica de testosterona medida a mitad de camino entre las dosis debe ser normal; si no, por consiguiente, el programa de la dosificación se debe ajustar. Si la deficiencia de testosterona da como resultado una enfermedad testicular, como lo indica una concentración sérica elevada de LH, la adecuación del tratamiento con testosterona también puede evaluarse indirectamente mediante la normalización de la LH dentro de los 2 meses posteriores al inicio del tratamiento (Snyder y Lawrence, 1980).

La normalización de la concentración sérica de testosterona induce virilización normal en niños prepúberes y restablece la virilización en hombres adultos que se volvieron hipogonadales como adultos. En unos meses, y con frecuencia antes, la libido, la energía y el hematócrito vuelven a la normalidad. En 6 meses, la masa muscular aumenta y la masa grasa disminuye. Sin embargo, la densidad ósea continúa aumentando durante 2 años (Snyder *et al*., 2000).

Monitoreo de los efectos nocivos

La testosterona administrada por sí misma como una preparación transdérmica no tiene "efectos secundarios" (es decir, no tiene efectos que la testosterona segregada endógenamente no tenga), siempre que la dosis no sea excesiva. Los compuestos de testosterona modificados, como los andrógenos 17α-alquilados, tienen efectos indeseables incluso cuando las dosis se dirigen a la sustitución fisiológica. Algunos de estos efectos indeseables ocurren poco después de que se inicia la administración de testosterona, mientras que otros generalmente no ocurren hasta que la administración se ha continuado por muchos años. Aumentar la concentración sérica de testosterona puede provocar efectos indeseables similares a los que ocurren durante la pubertad, como el acné, la ginecomastia y un comportamiento sexual más activo. Las cantidades fisiológicas de testosterona no parecen afectar los lípidos ni las apolipoproteínas séricas.

La sustitución de niveles fisiológicos de testosterona ocasionalmente puede tener efectos indeseables en presencia de enfermedades concomitantes. Si la dosis de testosterona es excesiva, la eritrocitosis y, excepcionalmente, la retención de sal y agua y el edema periférico ocurren incluso en hombres que no tienen predisposición a estas afecciones.

Cuando un hombre tiene más de 40 años de edad está sujeto a ciertas enfermedades dependientes de testosterona, que incluyen hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata. Los principales efectos adversos de los andrógenos 17α-alquilados son hepáticos, incluida la colestasis y, excepcionalmente, la peliosis hepática, quistes hepáticos llenos de sangre. El cáncer hepatocelular se ha notificado en raras ocasiones. Los andrógenos 17α-alquilados, especialmente en grandes cantidades, pueden reducir el colesterol HDL en suero.

Monitoreo en la etapa anticipada de la pubertad

La testosterona acelera la maduración epifisaria, lo que lleva inicialmente a un crecimiento acelerado, pero luego al cierre epifisiario y al cese permanente del crecimiento lineal. En consecuencia, se debe considerar la altura y el estado de la hormona de crecimiento del niño tratado. Los niños que son bajos debido a la deficiencia de la hormona del crecimiento deben ser tratados con hormona del crecimiento antes de que su hipogonadismo se trate con testosterona.

Senescencia masculina

Los niveles séricos de testosterona disminuyen a medida que los hombres envejecen y los paralelismos entre las consecuencias del envejecimiento y los del hipogonadismo debido a la enfermedad pituitaria o testicular, como la disminución de la masa muscular y la fuerza, la función sexual, la densidad ósea y la hemoglobina sugieren la posibilidad de que la disminución de la testosterona con el envejecimiento puede contribuir a este tipo de cambios. Varios estudios demostraron que el tratamiento con testosterona en hombres mayores con niveles bajos de testosterona aumentó su masa muscular y disminuyó su masa grasa. Un nuevo estudio en 788 hombres de 65 años o más con bajas concentraciones de testosterona demostró que el tratamiento con testosterona, en comparación con el placebo, durante un año mejoró la función sexual, el estado de ánimo y disminuyó los síntomas depresivos (Snyder *et al*., 2016).

Hasta la fecha, ningún estudio ha sido lo suficientemente extenso como para determinar si el tratamiento con testosterona en hombres mayores aumentará el riesgo de cáncer de próstata, los síntomas del tracto urinario o enfermedad cardiaca. La FDA, sin embargo, se ha preocupado lo suficiente sobre el posible riesgo de enfermedad cardiovascular, según estudios epidemiológicos y ensayos clínicos pequeños, que han requerido un cambio de etiqueta para las preparaciones de testosterona para indicar que están aprobadas sólo para hombres con "hipogonadismo clásico" lo que significa hipogonadismo debido a la enfermedad pituitaria o testicular discernible (Ngyuen *et al*., 2015).

Hipogonadismo femenino

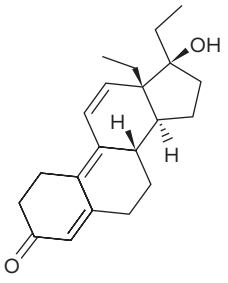
Existe poca información sobre si el aumento de las concentraciones séricas de testosterona de las mujeres cuyas concentraciones séricas de testosterona están por debajo de lo normal mejorará su libido, energía, masa muscular y fuerza, o la densidad mineral ósea. En un estudio de mujeres con concentraciones séricas bajas de testosterona debido a panhipopituitarismo, aumentar la concentración de testosterona a normal se asoció con pequeños incrementos en la densidad mineral ósea, masa libre de grasa y función sexual en comparación con el placebo (Miller *et al*., 2006).

Mejoría del rendimiento deportivo

Algunos atletas toman fármacos, incluidos los andrógenos, en un intento de mejorar su rendimiento. Debido a que los andrógenos para este propósito generalmente se toman subrepticiamente, la información sobre sus posibles efectos no es tan completa como la de los andrógenos que se toman para el tratamiento del hipogonadismo masculino. Refiriéndose a los riesgos de salud potencialmente graves, la FDA ha recomendado que no se usen productos para fortalecer el cuerpo que se comercialicen como esteroides o sustancias similares a los esteroides (FDA, 2009 y 2016).

Tipos de andrógenos usados

Prácticamente todos los andrógenos producidos con fines humanos o veterinarios han sido tomados por atletas. Cuando este uso por parte de los atletas comenzó hace más de 30 años, los andrógenos 17α-alquilados y otros compuestos (los llamados esteroides anabólicos) que se pensaba que tenían mayores efectos anabólicos que los efectos androgénicos en relación con la testosterona se usaron con mayor frecuencia. Debido a que estos compuestos pueden ser detectados fácilmente por las organizaciones que gobiernan las competiciones atléticas, otros agentes que aumentan la concentración de testosterona sérica en sí, como los ésteres de testosterona o la hCG, han aumentado en popularidad. Los precursores de testosterona, como la *androstenediona* y la DHEA, también han aumentado su popularidad recientemente debido a que son tratados como suplementos nutricionales y, por tanto, no están regulados por organizaciones deportivas. Un nuevo desarrollo en el uso de andrógenos por parte de los atletas es la *THG*, un andrógeno potente que parece haber sido diseñado y sintetizado para evitar ser detectado por los laboratorios anti*doping* sobre la base de su estructura novedosa y catabolismo rápido.



TETRAHIDROGESTRINONA (THG)

Eficacia

Los pocos estudios controlados de los efectos de las dosis farmacológicas de andrógenos sugieren un efecto dependiente de la dosis de la testosterona sobre la fuerza muscular que actúa sinérgicamente con el ejercicio (Bhasin *et al*., 1996). En un estudio controlado, 43 hombres jóvenes normales fueron aleatorizados a uno de cuatro grupos: entrenamiento de fuerza con o sin 600 mg de enantato de testosterona una vez por semana (más de seis veces la dosis de reemplazo) o sin ejercicio con o sin testosterona. Los hombres que recibieron testosterona experimentaron un aumento en la fuerza muscular en comparación con los que recibieron placebo, y los hombres que se ejercitaron simultáneamente experimentaron aumentos incluso mayores (Bhasin *et al*., 1996). En otro estudio, hombres jóvenes normales fueron tratados con un análogo de GnRH para reducir intensamente la secreción endógena de testosterona y, de forma aleatoria y ciega, dosis semanales de enantato de testosterona de 25 a 600 mg. Hubo un efecto dependiente de la dosis de la testosterona sobre la fuerza muscular (Bhasin *et al*., 2001). Por el contrario, en un estudio doble ciego de androstenediona, los hombres que tomaron 100 mg tres veces al día durante 8 semanas no experimentaron un aumento en la fuerza muscular en comparación con los hombres que tomaron placebo. El tratamiento tampoco aumentó la concentración sérica media de testosterona (King *et al*., 1999).

Efectos secundarios

Todos los andrógenos suprimen la secreción de gonadotropina cuando se toman en dosis altas y, por tanto, suprimen la función testicular endógena. Esto disminuye la producción endógena de testosterona y esperma, lo que da como resultado una disminución de la fertilidad. Si la administración continúa por muchos años, el tamaño testicular puede disminuir. La producción de testosterona y esperma generalmente vuelve a la normalidad en unos pocos meses después de la interrupción, pero puede llevar más tiempo. Las altas dosis de andrógenos también causan eritrocitosis.

Cuando se administran en dosis altas, los andrógenos que se pueden convertir en estrógenos, como la testosterona en sí, causan ginecomastia. Los andrógenos cuyo anillo A ha sido modificado para que no se pueda aromatizar, como la dihidrotestosterona, no causan ginecomastia incluso en dosis altas.

Los andrógenos 17α-alquilados son los únicos andrógenos que causan hepatotoxicidad. Estos andrógenos, cuando se administran en dosis altas, afectan las concentraciones de lípidos en suero, específicamente para disminuir el colesterol HDL y aumentar el colesterol LDL. Las mujeres y los niños experimentan virilización, incluido el hirsutismo facial y corporal, la recesión temporal del cabello en un patrón masculino y el acné. Los niños experimentan agrandamiento fálico y las mujeres agrandamiento del clítoris. Niños y niñas cuyas epífisis aún no se han cerrado experimentan cierre prematuro y atrofia del crecimiento lineal.

Detección

Se puede detectar un andrógeno distinto de la testosterona mediante cromatografía de gases y espectroscopia de masas si el atleta todavía lo está tomando cuando se analizó. La testosterona exógena se puede detectar por uno de dos métodos. Una es la relación T/E, la proporción de glucurónido de testosterona a su epímero endógeno, glucurónido de epitestosterona, en la orina. La administración de testosterona exógena suprime la secreción tanto de testosterona como de epitestosterona y los reemplaza sólo con testosterona, por lo que la relación T/E es más alta que lo normal. Sin embargo, esta técnica está limitada por la heterocigosidad en la UDP-glucuronosil transferasa que convierte la testosterona en glucurónido de testosterona. Un atleta que tiene una deleción de una o ambas copias del gen que codifica esta enzima y que toma testosterona exógena tendrá una relación T/E mucho menor que la que tienen ambas copias (Schulze *et al*., 2008).

Una segunda técnica para detectar la administración de testosterona exógena emplea cromatografía de gases-espectrometría de masas de relación de isótopos de combustión para detectar la presencia de compuestos ^{13}C y ^{12}C. Los esteroides urinarios con una baja relación $^{13}C/^{12}C$ es probable que se hayan originado de fuentes farmacéuticas en comparación con fuentes fisiológicas endógenas (Aguilera *et al*., 2001).

Estados catabólicos y de desgaste

La testosterona, debido a sus efectos anabólicos, se ha utilizado en intentos de mejorar los estados catabólicos y de pérdida de masa muscular, pero esto no ha sido en general efectivo. Una excepción es en el tratamiento del desgaste muscular asociado con sida, que a menudo se acompaña de hipogonadismo. El tratamiento de hombres con atrofia muscular relacionada con el sida y concentraciones séricas anormales de testosterona aumenta su masa muscular y su fuerza (Bhasin *et al*., 2000).

Angioedema

El tratamiento permanente con andrógenos en pacientes con angioedema previene eficazmente los ataques. La enfermedad es causada por un deterioro hereditario del inhibidor de la C1-esterasa o por el desarrollo adquirido de anticuerpos contra el mismo. Los andrógenos 17α-alquilados (p. ej., estanozolol, danazol) estimulan la síntesis hepática del inhibidor de esterasa. En las mujeres, la virilización es un efecto secundario potencial. En los niños, la virilización y el cierre epifisiario prematuro evitan el uso permanente de andrógenos para la profilaxis, aunque se usan ocasionalmente para tratar episodios agudos. Alternativamente, el inhibidor concentrado de la C1-esterasa derivado del plasma humano se puede usar para la protección en pacientes con angioedema hereditario.

Discrasias sanguíneas

Los andrógenos se utilizaron una vez para tratar de estimular la eritropoyesis en pacientes con anemias de diversas etiologías, pero la disponibilidad de eritropoyetina ha suplantado ese uso. Los andrógenos, como el danazol, todavía se usan ocasionalmente como tratamiento adyuvante de la anemia hemolítica y la púrpura trombocitopénica idiopática que son refractarios a los fármacos de primera línea.

Antiandrógenos

Debido a que algunos efectos de los andrógenos son indeseables, al menos en ciertas circunstancias, los agentes se han desarrollado específicamente para inhibir la síntesis o los efectos de los andrógenos. Se ha encontrado de manera accidental que otros fármacos, que fueron desarrollados para diferentes propósitos, son antiandrógenos y ahora se usan intencionalmente para esta indicación. Véase el capítulo 68 para un análisis más detallado de la terapia de privación de andrógenos para el cáncer de próstata.

Inhibidores de la secreción de testosterona

Los análogos de la GnRH inhiben eficazmente la secreción de testosterona al inhibir la secreción de LH. Los análogos de GnRH, administrados de manera repetida, regulan negativamente el receptor de GnRH y están disponibles para el tratamiento del cáncer de próstata.

Algunos fármacos antimicóticos de la familia del imidazol, como el *ketoconazol* (véase capítulo 61), inhiben los CYP y bloquean la síntesis de hormonas esteroideas, como la testosterona y el cortisol. Debido a que pueden inducir insuficiencia suprarrenal y se asocian con hepatotoxicidad, estos fármacos generalmente no se usan para inhibir la síntesis de andrógenos, pero a veces se emplean en casos de exceso de glucocorticoides (véase capítulo 46).

Inhibidores de la acción de los andrógenos

Estos fármacos inhiben la unión de los andrógenos al AR o inhiben la 5α-reductasa.

Antagonistas del receptor de andrógenos

La flutamida, bicalutamida, nilutamida y enzalutamida. Los antagonistas del AR relativamente potentes, la flutamida, bicalutamida, nilutamida y enzalutamida tienen una eficacia limitada cuando se usan solos porque el aumento de la secreción de LH estimula las concentraciones séricas de testosterona más elevadas. Se usan principalmente junto con un análogo de GnRH en el tratamiento del cáncer de próstata metastásico (véase capítulo 68). En esta situación, bloquean la acción de los andrógenos suprarrenales, que no son inhibidos por los análogos de GnRH. La flutamida también se ha usado para tratar el hirsutismo en mujeres; sin embargo, su asociación con la hepatotoxicidad requiere precaución en relación con su uso para este fin estético.

Espironolactona. La *espironolactona* (véase capítulo 25) es un inhibidor de la aldosterona que también es un inhibidor débil del AR y un inhibidor débil de la síntesis de testosterona. Cuando el agente se usa para el tratamiento de la retención de líquidos o la hipertensión en los hombres, la ginecomastia es un efecto secundario común. En parte debido a este efecto adverso, se desarrolló el antagonista selectivo del receptor mineralocorticoide *eplerenona.* La espironolactona puede usarse en mujeres para tratar el hirsutismo.

Acetato de ciproterona. El *acetato de ciproterona* es una progestina y un antiandrógeno débil en virtud de la unión a AR. Es moderadamente eficaz para reducir el hirsutismo solo o en combinación con un anticonceptivo oral, pero no está aprobado para su uso en Estados Unidos.

Inhibidores de la 5α-reductasa

La finasterida y la dutasterida son antagonistas de la 5α-reductasa. Bloquean la conversión de testosterona a dihidrotestosterona, especialmente en los genitales externos masculinos. Estos fármacos se desarrollaron para tratar la hiperplasia prostática benigna y están aprobados en Estados Unidos y en muchos otros países para este fin. Cuando se administran a hombres con síntomas moderadamente intensos debido a la obstrucción de la salida del tracto urinario, disminuyen las concentraciones séricas y prostáticas de dihidrotestosterona, disminuye el volumen prostático y aumenta el índice de flujo urinario (McConnell *et al.*, 1998). La impotencia es un efecto secundario documentado, aunque infrecuente, de este uso. La ginecomastia es un efecto secundario poco común.

La finasterida también está aprobada para su uso en el tratamiento de la calvicie de patrón masculino y es eficaz en el tratamiento del hirsutismo.

Tratamiento farmacológico de la disfunción eréctil

La función eréctil normal depende de una combinación de muchos factores, incluidos los visuales, psicológicos, hormonales y neurológicos, que actúan a través del mecanismo común de aumentar la síntesis de NO, por el endotelio vascular, en las arteriolas que irrigan los cuerpos cavernosos y en ellos mismos. El NO se difunde a las células musculares lisas adyacentes y causa la vasodilatación de las arteriolas y el aumento del cumplimiento del espacio cavernoso, lo que permite su congestión con sangre. Esta acumulación de sangre también restringe el flujo de salida al comprimir las venas contra la envoltura circundante (*tunica albuginea*). El resultado general es la erección del pene.

La disfunción eréctil puede ser el resultado de causas psicológicas, hormonales y vasculares, incluido el daño al endotelio y los efectos secundarios de diversos fármacos, incluidos algunos que se utilizan en la terapia de la hipertensión; se asocia con una variedad de estados patológicos, incluida la diabetes (Dean y Lue, 2005).

Señalización y disfunción eréctiles

El óxido nítrico actúa mediante la unión y activación de sGC, que cataliza la producción de GMP cíclico a partir de GTP celular. El GMP cíclico es un segundo mensajero que activa la PKG, lo que lleva a la fosforilación de las proteínas contráctiles y los canales iónicos para disminuir la concentración de Ca^{++} intracelular, lo que produce relajación del músculo liso y aumento del flujo sanguíneo a los cuerpos cavernosos. PDE5 degrada el GMP cíclico; por tanto, la disfunción eréctil se puede mejorar con fármacos que retarden la degradación de GMP cíclico inhibiendo PDE5 (Goldstein *et al.*, 1998) (véase figura 45-6).

Inhibidores de PDE5

Los inhibidores disponibles de PDE5 incluyen sildenafil, vardenafil, tadalafil y avanafil. Todos estos agentes compiten por la unión de GMP cíclico en el sitio de hidrólisis de GMP cíclico en PDE5. Los inhibidores de PDE5 también se usan en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (véase capítulo 31).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

La tabla 45-2 resume varias propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de PDE5 disponibles. Estos agentes se absorben adecuadamente por vía oral, se distribuyen ampliamente y actúan con bastante rapidez (dentro de ~30 min). Sus afinidades, el tiempo hasta el inicio y las vidas medias difieren un tanto, dando a los pacientes opciones para el inicio y la duración del efecto. Los fármacos son eliminados por el CYP3A4 hepático, con pequeñas contribuciones de CYP2C9 (20% para sildenafil). La excreción de metabolitos se produce principalmente a través de las heces, con la excreción urinaria desempeñando un papel secundario en la excreción de tadalafil (36%) (Mehrotra *et al.*, 2007).

Uso clínico

Todos estos agentes producen resultados satisfactorios en la mayoría de los pacientes. Las recomendaciones de dosis iniciales varían, y los pacientes deben comenzar con la dosis más baja recomendada. Esto es especialmente importante en pacientes mayores de 65 años.

Efectos adversos, precauciones

Los efectos adversos son similares pero no idénticos en toda esta clase de fármacos debido a su mecanismo de acción similar, aunque con sus diferentes especificidades hacia PDE5 en comparación con otras isoformas de PDE. Los efectos adversos comunes son dolor de cabeza, enrojecimiento, dispepsia, congestión nasal, mareos y dolor de espalda. Algunos pacientes que usan sildenafil o vardenafil pueden notar visión borrosa y un tinte

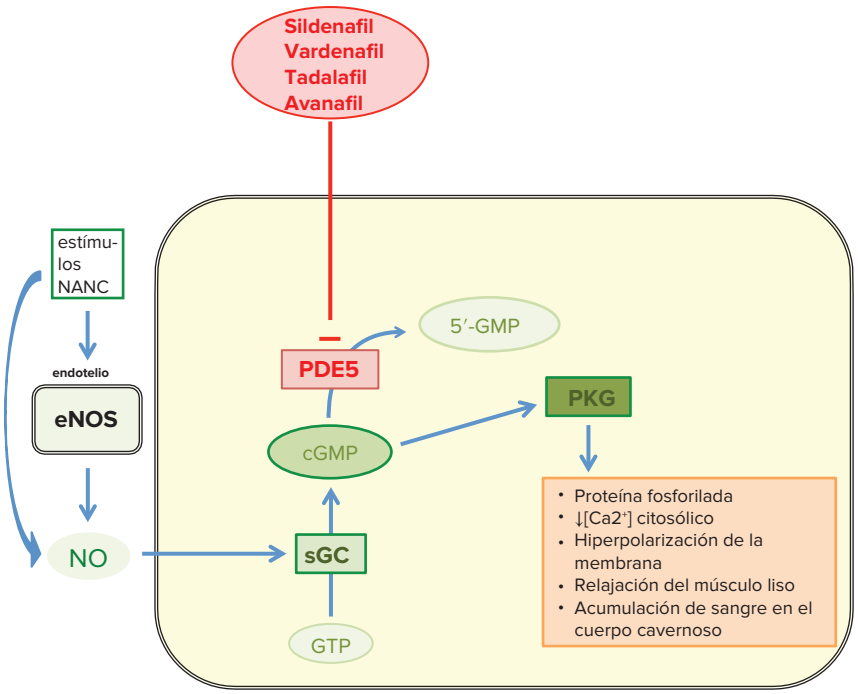


Figura 45-6 *Mecanismo de acción de los inhibidores de PDE5 en los cuerpos cavernosos.* Fisiológicamente, la erección del pene se inicia mediante la estimulación neural NANC que da como resultado la liberación de NO de las neuronas y las células endoteliales. Los inhibidores de PDE5 mejoran la señalización a través de la vía NO-guanilil ciclasa-cGMP-PKG inhibiendo la degradación de cGMP, mejorando así la activación de PKG. La activación de PKG conduce a la relajación del músculo liso cavernoso, que permite la congestión de los cuerpos cavernosos con sangre, lo que produce la erección del pene.

TABLA 45-2 Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de PDE5

	SILDENAFIL	VARDENAFIL	TADALAFIL	AVANAFIL
K_i (nM)	4	0.1	2	4
$t_{1/2}$ del plasma (h)	4	4	17.5	1.3-2
Biodisponibilidad oral (%)	40	15	40	70
Inicio de la acción (min)	30-60	30-60	30-120	15-30
Tiempo hasta $C_{Pmáx}$ (min)	60	60	120	30
Duración máxima de la acción (h)[b]	12	10	36	6
Efectos ópticos/ PDE6	+	+	–	–
Comida[a] altera el AUC, $C_{pmáx}$?	+	+	–	±

[a] Comida con alto contenido graso; generalmente reduce AUC y $C_{Pmáx}$, pero para el avanafil prolonga el periodo de absorción y el tiempo hasta $C_{Pmáx}$ (en 1 h), disminuye $C_{Pmáx}$ (-24%) y aumenta el AUC (+14%).
[b] La duración variará con la dosis y la velocidad de eliminación.
Para los datos PK sobre los inhibidores PDE5, véase FDA, 2012, y Mehrotra *et al.*, 2007.

azul verdoso en la visión, que se relaciona con la inhibición de la PDE6 retiniana, que está involucrada en la fototransducción (véase figura 69-9).

La administración concomitante de inductores potentes del CYP3A (p.ej., el bosentán) por lo general provocará disminuciones sustanciales en los niveles plasmáticos de los fármacos de esta clase. Los inhibidores de CYP3A (p. ej., inhibidores de proteasa usados en la terapia con virus de inmunodeficiencia humana, la eritromicina y la cimetidina) inhiben el metabolismo de inhibidores de PDE5, prolongando así las vidas medias y elevando los niveles en sangre de estos agentes. De acuerdo con su mecanismo de acción, la potenciación de la señalización cíclica de GMP, los inhibidores de PDE5 potencian los efectos hipotensores de los vasodilatadores de nitrato, produciendo presiones sanguíneas peligrosamente bajas. Por tanto, la administración de inhibidores de PDE5 a pacientes que reciben nitratos orgánicos está contraindicada. El estado cardiovascular subyacente del paciente y el uso simultáneo de agentes hipotensores (p. ej., nitratos, antagonistas α adrenérgicos) deben considerarse antes del uso de esta clase de fármacos. El priapismo (erección que dura más de 4 h) inducido por inhibidores de PDE5 corre el riesgo de daño isquémico al músculo liso cavernoso y al epitelio sinusoidal y requiere atención médica.

Terapias de desarrollo para la disfunción eréctil

Además del uso de inhibidores de la PDE5, se están explorando activamente vías alternativas para regular el tono del músculo liso en el cuerpo cavernoso. Por ejemplo, los activadores directos de guanilil ciclasa están ahora disponibles (p. ej., el riociquat). La inhibición local de la arginasa puede potenciar la producción de NO, en los casos en que la arginina, sustrato del NO sintasa, limita la producción de NO (Caldwell *et al.*, 2015). Rho A y Rho cinasa están altamente expresadas en el músculo liso del pene, donde Rho cinasa fosforila e inhibe la subunidad reguladora de la fosfatasa de la cadena ligera de la miosina y ayuda a mantener un estado tónico contraído del músculo liso cavernoso (un estado antieréctil), promoviendo así el mantenimiento del estado flácido. En preparaciones experimentales, los inhibidores de Rho cinasa (p. ej., el fasudil) provocarán la erección del pene (Sopko *et al.*, 2014). El mirabegrón, un agonista adrenérgico β_3 utilizado en el tratamiento de la vejiga hiperactiva, relaja las bandas musculares aisladas del cuerpo cavernoso humano y de los roedores (Gur *et al.*, 2016) y el H_2S tiene actividad proeréctil mediada por su efecto sobre un K^+ activado por Ca^{++} de gran conductividad en el músculo liso cavernoso (Jupiter *et al.*, 2015).

Datos farmacológicos para su formulario personal: *andrógenos; inhibidores de PDE5*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Ésteres de testosterona • Eficaz por semanas o meses. Amplias fluctuaciones en las concentraciones séricas		
Enantato de testosterona Cipionato de testosterona	• Tratamiento del hipogonadismo masculino	• Formulado como aceites para inyección • Adminístrese como una inyección IM profunda cada 1-2 semanas • Generalmente efectivo para causar y mantener la virilización • Las fluctuaciones en las concentraciones séricas provocan fluctuaciones en la energía, el estado de ánimo y la libido • Disponible como geles, implantes, pestañas bucales
Undecanoato de testosterona	• Tratamiento del hipogonadismo masculino	• Formulado como aceite para inyección • Administrar como una inyección profunda glútea IM. Observar durante 30 minutos después de la inyección por anafilaxis o microembolismo pulmonar • Administrar cada 10 semanas
Undecanoato de testosterona para administración oral (no disponible en Estados Unidos)	• Tratamiento del hipogonadismo masculino	• Tomado 2-3 veces al día con comida • Absorbido en linfáticos
Parche transdérmico de testosterona		
Varios productos aprobados por la FDA	• Tratamiento del hipogonadismo masculino	• Se usa sin interrupción y se cambia una vez al día • Tasa alta de erupción cutánea
Geles transdérmicos de testosterona		
Varios productos aprobados por la FDA	• Tratamiento del hipogonadismo masculino	• Aplicado una vez al día • Concentración sérica de testosterona relativamente constante

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *andrógenos; inhibidores de PDE5 (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Andrógenos 17α-alquilados		
Danazol Estanozolol (no comercializado en Estados Unidos)	• Tratamiento del angioedema • Tratamiento de la anemia hemolítica • Profilaxis del angioedema • Endometriosis • Enfermedad de la mama fibroquística	• Riesgo de hepatotoxicidad
Análogos de GnRH		
Leuprolida Goserelina Triptorelina Histrelina Buserelina (no disponible en Estados Unidos)	• Tratamiento del cáncer de próstata metastásico • La leuprolida también está aprobada para endometriosis, pubertad precoz, cáncer de próstata y leiomioma uterino • La goserelina también está aprobada para cáncer de mama, sangrado uterino disfuncional y endometriosis • La histrelina también está aprobada para la pubertad precoz y el cáncer de próstata	• Administración parenteral • Suprime la secreción de LH y, por tanto, causa hipogonadismo profundo
Antagonistas del receptor de andrógenos		
Flutamida Bicalutamida Nilutamida Enzalutamida	• Tratamiento adyuvante del cáncer de próstata metastásico	• Usado junto con agonistas de GnRH
Inhibidores de la 5α-reductasa		
Finasterida Dutasterida	• Tratamiento de los síntomas del tracto urinario inferior debido a la hiperplasia prostática benigna • La finasterida también está aprobada para la alopecia	• Reduce el tamaño de la próstata al disminuir la producción de dihidrotestosterona en la próstata • La dutasterida también se comercializa como una combinación de dosis fija con tamsulosina
Inhibidores de PDE5		
Sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil	• Disfunción eréctil masculina • Hipertensión arterial pulmonar (sildenafil, tadalafil)	• Está contraindicado en pacientes que usan vasodilatadores de nitrato (puede causar presión arterial peligrosamente baja) • Efectos secundarios: dolor de cabeza, sofocos, visión tintada azul verdosa • La erección que dura >4 h requiere atención médica

Bibliografía

Agoulnik IU, Weigel NL. Androgen receptor coactivators and prostate cancer. *Adv Exp Med Biol* **2008**;*617*:245–255.

Aguilera R, *et al*. Performance characteristics of a carbon isotope ratio method for detecting doping with testosterone based on urine diols: controls and athletes with elevated testosterone/epitestosterone ratios. *Clin Chem* **2001**;*47*:292–300.

Bhasin S, *et al*. The effects of supraphysiologic doses of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* **1996**;*335*:1–7.

Bhasin S, *et al*. Testosterone replacement and resistance exercise in HIV-infected men with weight loss and low testosterone levels. *JAMA* **2000**;*283*:763–770.

Bhasin S, *et al*. Testosterone dose response relationships in healthy young men. *Am J Physiol* **2001**;*281*:E1172-E1181.

Caldwell RB, *et al*. Arginase: an old enzyme with new tricks. *Trends Pharm Sci* **2015**;*36*:395–405.

Colvard DS, *et al*. Identification of androgen receptors in normal osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **1989**;*86*:854–857.

Crowley WF Jr, *et al*. The physiology of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) secretion in men and women. *Recent Prog Horm Res* **1985**;*41*:473–531.

Dean RC, Lue TF. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *Urol Clin North Am* **2005**;*32*:379–395.

Dejager S, *et al*. A comprehensive endocrine description of Kennedy's disease revealing androgen insensitivity linked to CAG repeat length. *J Clin Endocrinol Metab* **2002**;*87*:3893–3901.

Dobs AS, *et al*. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a permeation-enhanced testosterone transdermal system in comparison with bi-weekly injections of testosterone enanthate for the treatment of hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**;*84*:3469–3478.

FDA. Public health advisory: the FDA recommends that consumers should not use body building products marketed as containing steroids or steroid-like substances. **2016**. Disponible en: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm174060.htm. Consultado en abril 19, 2016.

FDA. Clinical pharmacology and biopharmaceutics review (avanafil).2012.http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202276Orig1s000ClinPharmR.pdf. Consultado en junio 24, 2016.

FDA. Warning on Body Building Products Marketed as Containing Steroids or Steroid-Like Substances. 2009. Disponible en: https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm173739.htm. Consultado en junio 9, 2017.

Finkelstein JS, *et al*. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in man. *N Engl J Med* **2013**;*369*:2457.

Goldstein I, *et al*. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. *N Engl J Med* **1998**;*338*:1397–1404.

Gur S, *et al*. Mirabegron causes relaxation of human and rat corpus cavernosum: could it be a potential therapy for erectile dysfunction? *BJU Int* **2016**;*118*:464–474. doi:10.1111/bju.13515.

Harman SM, *et al*. Longitudinal effects of aging on serum total and free testosterone levels in healthy men. Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Clin Endocrinol Metab* **2001**;*86*:724–731.

Jupiter RC, *et al*. Analysis of erectile responses to H2S donors in the anesthetized rat. *Am J Physiol* **2015**;*309*:H835–H843.

King DS, *et al*. Effect of oral androstenedione on serum testosterone and adaptation to resistance training in young men: a randomized controlled trial. *JAMA* **1999**;*28*:2020–2028.

MacDonald PC, *et al*. Origin of estrogen in normal men and in women with testicular feminization. *J Clin Endocrinol Metab* **1979**;*49*: 905–917.
McConnell JD, *et al*. The effect of finasteride on the risk of acute urinary retention and the need for surgical treatment among men with benign prostatic hyperplasia. Finasteride Long-Term Efficacy and Safety Study Group. *N Engl J Med* **1998**;*338*:557–563.
McPhaul MJ, Griffin JE. Male pseudohermaphroditism caused by mutations of the human androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* **1999**; *84*:3435–3441.
Miller KK, *et al*. Effects of testosterone replacement in androgen-deficient women with hypopituitarism: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* **2006**;*91*:1683–1690.
Nguyen CP, *et al*. Testosterone and "Age-related Hypogonadism"—FDA Concerns. *N Engl J Med* **2015**;*373*:689–691.
Schulze JJ, *et al*. Genetic aspects of epitestosterone formation and androgen disposition: influence of polymorphisms in CYP17 and UGT2B enzymes. *Pharmacogenet Genomics* **2008**;*18*:477–485.
Smith EP, *et al*. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen receptor gene in a man. *N Engl J Med* **1994**;*331*:1056–1061.
Snyder PJ, *et al*. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med* **2016**;*374*:611–624.
Snyder PJ, Lawrence DA. Treatment of male hypogonadism with testosterone enanthate. *J Clin Endocrinol Metab* **1980**;*51*:1535–1539.
Snyder PJ, *et al*. Effects of testosterone replacement in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**;*85*:2670–2677.
Sopko NA, *et al*. Understanding and targeting the Rho kinase pathway in erectile dysfunction. *Nat Rev Urol* **2014**;*11*:622–628.
Swerdloff RS, *et al.* Long-term pharmacokinetics of transdermal testosterone gel in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* **2000**;*85*:4500–4510.
Walcott J, Merry D. Trinucleotide repeat disease. The androgen receptor in spinal and bulbar muscular atrophy. *Vitam Horm* **2002**;*65*:127–147.
Wilson JD. The pathogenesis of benign prostatic hyperplasia. *Am J Med* **1980**;*68*:745–756.
Wilson JD, *et al*. Steroid 5 alpha-reductase 2 deficiency. *Endocr Rev* **1993**; *14*:577–593.

Capítulo 46

Hormona adrenocorticotrópica, esteroides suprarrenales y corteza suprarrenal

Bernard P. Schimmer y John W. Funder

CORTICOTROPINA

- Acciones sobre la corteza suprarrenal
- Mecanismo de acción
- Regulación de la secreción de la ACTH
- Usos terapéuticos y aplicaciones de diagnóstico de la ACTH
- Absorción, destino y toxicidad

ESTEROIDES ADRENOCORTICALES

- Funciones fisiológicas y efectos farmacológicos
- ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)
- Relaciones estructura-actividad
- Toxicidad de los esteroides adrenocorticales
- Usos terapéuticos y aplicaciones de diagnóstico en enfermedades endocrinas
- Usos terapéuticos en enfermedades no endocrinas

INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN Y LA BIOSÍNTESIS DE ACTH Y ACCIONES DE LOS ESTEROIDES ADRENOCORTICALES

- Inhibidores de la secreción de ACTH
- Inhibidores de la esteroidogénesis
- Antagonistas de glucocorticoides

Los principales efectos fisiológicos y farmacológicos de la *ACTH* son el resultado del aumento de los niveles circulantes de *esteroides adrenocorticales* provocados por la ACTH. Los derivados sintéticos de ACTH se usan principalmente en la evaluación diagnóstica de la función adrenocortical. Debido a que los corticosteroides imitan los efectos terapéuticos de la ACTH, los esteroides sintéticos por lo regular se usan terapéuticamente en lugar de la ACTH.

Los corticosteroides y sus derivados sintéticos biológicamente activos difieren en sus actividades metabólicas (glucocorticoides) y reguladoras de electrolitos (mineralocorticoides). Estos agentes se usan en dosis fisiológicas como terapia de reemplazo cuando la producción endógena se ve afectada. Los glucocorticoides suprimen potentemente la inflamación, y su uso en enfermedades inflamatorias y autoinmunes los convierte en una de las clases de fármacos prescritos con mayor frecuencia. Debido a que los glucocorticoides ejercen efectos en casi todos los sistemas orgánicos, su administración y retiro pueden complicarse por efectos secundarios graves. Por tanto, la decisión de introducir la terapia con glucocorticoides sistémicos siempre requiere una consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos en cada paciente.

Corticotropina

La ACTH humana, un péptido de 39 aminoácidos, se sintetiza como parte de una proteína precursora más grande, POMC, y se deriva del precursor mediante escisión proteolítica en residuos dibásicos por la *serina endoproteasa, prohormona convertasa 1* (también conocida como prohormona convertasa 3) (véase figura 46-1). Otros péptidos biológicamente importantes, incluidas las *endorfinas*, las *lipotropinas* y las *MSH*, también se producen por el procesamiento proteolítico del mismo precursor de POMC (véase el capítulo 20 y Takahashi y Mizusawa, 2013).

Las acciones de ACTH y otras melanocortinas derivadas de POMC están mediadas por sus interacciones específicas con cinco subtipos de MCR (MC_1R-MC_5R) que comprenden una subfamilia de GPCR (Cone, 2006; Montero-Melendez, 2015). Los efectos bien conocidos de MSH sobre la pigmentación son el resultado de las interacciones con MC_1R en los melanocitos. La ACTH, que es idéntica a la α-MSH en sus primeros 13 aminoácidos, ejerce sus efectos sobre la corteza suprarrenal a través de MC_2R. La afinidad de ACTH por MC_1R es mucho menor que por MC_2R; sin embargo, en condiciones patológicas en las que los niveles de ACTH son persistentemente elevados, como en la insuficiencia suprarrenal primaria, la ACTH también puede señalizar a través de MC_1R y causar hiperpigmentación. La β-MSH y posiblemente otras melanocortinas, que actúan a través de MC_4R y MC_3R en el hipotálamo, desempeñan un papel en la regulación del apetito y en el peso corporal. El papel de MC_5R está menos definido, pero los estudios en roedores sugieren desempeños

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Addison describió los resultados fatales en pacientes con destrucción suprarrenal en una presentación en la Sociedad Médica del sur de Londres, en 1849. Estos estudios pronto se ampliaron cuando Brown-Séquard demostró que la adrenalectomía bilateral era mortal en animales de laboratorio. Más tarde se demostró que la corteza suprarrenal, más que la médula, era esencial para la supervivencia en estos experimentos de ablación, y que la corteza suprarrenal regulaba tanto el metabolismo de los carbohidratos como el equilibrio de líquidos y electrolitos. El aislamiento y la identificación de los esteroides suprarrenales por Reichstein y Kendall y los efectos de estos compuestos en el metabolismo de los carbohidratos (de ahí el término *glucocorticoides*) culminaron con la síntesis de *cortisona*, el primer glucocorticoide farmacológicamente efectivo disponible. Posteriormente, Tait y sus colegas aislaron y caracterizaron un corticosteroide distinto, la *aldosterona*, que afectó potencialmente el equilibrio hidroelectrolítico y por tanto se denominó *mineralocorticoide*. El aislamiento de distintos corticosteroides que regulan el metabolismo de carbohidratos o el equilibrio de líquidos y electrolitos condujo al criterio de que la corteza suprarrenal comprende dos unidades ampliamente independientes: una zona externa que produce mineralocorticoides y una región interna que sintetiza glucocorticoides y precursores de andrógenos (revisado por Miller, 2013).

Los estudios de esteroides adrenocorticales también desempeñaron un papel clave para delinear el papel de la función hipofisiaria anterior en la función endocrina. Ya en 1912, Cushing caracterizó a los pacientes con hipercorticismo, y más tarde reconoció que el basofilismo hipofisiario causaba hiperactividad suprarrenal, estableciendo así el vínculo entre la función hipofisiaria anterior y la suprarrenal. Estos estudios condujeron a la purificación de la ACTH y la determinación de su estructura química. También se demostró que la ACTH es esencial para mantener la integridad estructural y la capacidad esteroidogénica de las zonas corticales internas. Harris estableció el papel del hipotálamo en el control de la hipófisis y postuló que un factor soluble producido por el hipotálamo activaba la liberación de la ACTH. Estas investigaciones culminaron con la determinación de la estructura de la CRH, un péptido hipotalámico que, junto con AVP, regula la secreción de ACTH de la hipófisis (Miller, 2013).

Poco después de que la cortisona sintética estuvo disponible, Hench y sus colegas demostraron su efecto decisivo en el tratamiento de la artritis reumatoide, preparando el escenario para el uso clínico de corticosteroides en una amplia variedad de enfermedades, como se analiza en este capítulo.

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ACTH: (*corticotropin (formerly adrenocorticotropic hormone)* Corticotropina (anteriormente hormona adrenocorticotropa)
AngII: (*angiotensin II*) Angiotensina II
AP-1: (*activator protein 1*) Proteína activadora 1
ATPasa: (*adenosine triphosphatase*) Adenosina trifosfatasa
AVP: (*arginine vasopressin*) Arginina vasopresina
CAH: (*congenital adrenal hyperplasia*) Hiperplasia suprarrenal congénita
CBG: (*corticosteroid-binding globulin*) Globulina de unión a corticosteroides
CIRCI: (*critical illness-related cortisol insufficiency*) Insuficiencia de cortisol relacionada con la enfermedad crítica
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
CRF: (*corticotropin-releasing factor (CRF$_1$, CRF$_2$)* Factor liberador de corticotropina (CRF$_1$, CRF$_2$)
CRH: (*corticotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de corticotropina
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
CYP11A1: (*cholesterol side-chain cleavage enzyme*) Enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol
CYP11B1: (*11β-hydroxylase*) 11β-hidroxilasa
CYP11B2: (*aldosterone synthase*) Aldosterona sintasa
CYP17: (*17a-hydroxylase*) 17α-hidroxilasa
CYP19: (*aromatase*) Aromatasa
CYP21: (*steroid 21-hydroxylase*) Esteroide 21-hidroxilasa
DHEA: (*dehydroepiandrosterone*) Deshidroepiandrosterona
ELAM-1: (*endothelial-leukocyte adhesion molecule 1*) Molécula de adhesión leucocitaria endotelial 1
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GM-CSF: (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
GR: (*glucocorticoid receptor*) Receptor de glucocorticoides
GRE: (*glucocorticoid-response element*) Elemento de respuesta a glucocorticoides
HPA: (*hypothalamic-pituitary-adrenal)* Hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal
3β-HSD: (*3β-hydroxysteroid dehydrogenase*) 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa
11β-HSD1: (*11β-hydroxysteroid dehydrogenase* [*type 1*]) 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (tipo 1)
11β-HSD2: (*11β-hydroxysteroid dehydrogenase* [*type 2*]) 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (tipo 2)
HSP70: (*70-kDa heat shock protein*) Proteína de choque térmico de 70 kDa
HSP90: (*90-kDa heat shock protein*) Proteína de choque térmico de 90 kDa
ICAM-1: (*intercellular adhesion molecule 1*) Molécula de adhesión intercelular 1
Ig: (*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
IL: (*interleukin*) Interleucina
IP: (*56-kDa immunophilin*) Inmunofilina de 56 kDa
IP$_3$: (*inositol trisphosphate*) Trifosfato de inositol
LPH: (*lipotropin*) Lipotropina
LT: (*leukotrien*) Leucotrieno
MCR: (*melanocortin receptor*) Receptor de melanocortina
MR: (*mineralocorticoid receptor*) Receptor mineralocorticoide
mRNA:(*messenger RNA*) RNA mensajero
MSH: (*melanocyte-stimulating hormone*) Hormona estimulante de melanocitos
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NF-κB: (*nuclear factor kappa B*) Factor nuclear kappa B
NOS: (*nitric oxide synthase*) Óxido nítrico sintasa
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PK: (*protein kinase*) Proteína cinasa
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
POMC: (*pro-opiomelanocortin*) Proopiomelanocortina
RANK: (*receptor for activating NF-κB*) Receptor para activar NF-κB
SSTR: (*somatostatin receptor*) Receptor de somatostatina
TNF: (*tumor necrosis factor*) Factor de necrosis tumoral

en la secreción exocrina y el comportamiento agresivo relacionado con las feromonas (Morgan y Cone, 2006).

Acciones sobre la corteza suprarrenal

Al actuar a través de MC$_2$R, la ACTH estimula la corteza suprarrenal para secretar *glucocorticoides*, *mineralocorticoides* y el precursor de andrógenos

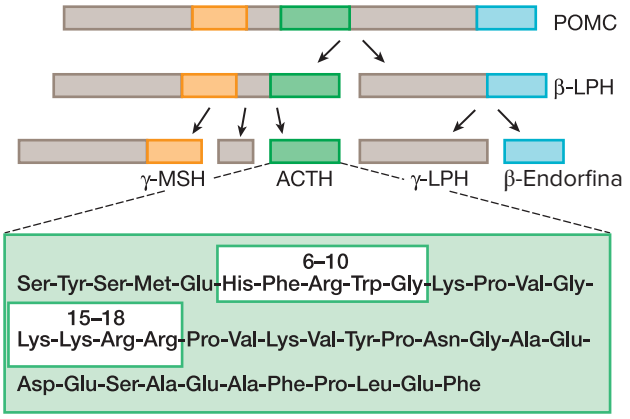


Figura 46-1 *Procesamiento de POMC a ACTH.* La POMC se convierte en ACTH y otros péptidos en la hipofisiaria anterior. Las cajas dentro de la estructura de ACTH indican regiones importantes para la actividad esteroidogénica (residuos 6-10) y la unión al receptor de ACTH (15-18). La α-MSH también se deriva del precursor de POMC y contiene los primeros 13 residuos de ACTH.

DHEA. La corteza suprarrenal histológica y funcionalmente se puede separar en tres zonas (véase figura 46-2) que producen diferentes productos esteroideos bajo diferentes influencias reguladoras:

- La *zona glomerular externa* secreta la aldosterona mineralocorticoide.
- La *zona media fasciculada* secreta el cortisol glucocorticoide.
- La *zona reticular interna* secreta DHEA y su derivado sulfatado DHEA-S (concentración en plasma 1 000 veces la de DHEA). DHEA sulfatasa convierte DHEA-S a DHEA en la periferia.

Las células de la zona externa tienen receptores tanto para ACTH como para AngII y expresan *aldosterona sintasa* (CYP11B2), la enzima que cataliza las reacciones terminales en la biosíntesis de mineralocorticoides. No obstante que la ACTH estimula de manera aguda la producción de mineralocorticoides por la zona glomerular, esta zona está regulada predominantemente por AngII y K^+ *extracelular* (véase capítulo 25) y no sufre atrofia en ausencia de estimulación continua por parte de la glándula hipofisiaria. Con una ACTH persistentemente elevada, los niveles de mineralocorticoides inicialmente aumentan y luego vuelven a la normalidad (un fenómeno denominado *escape de ACTH*).

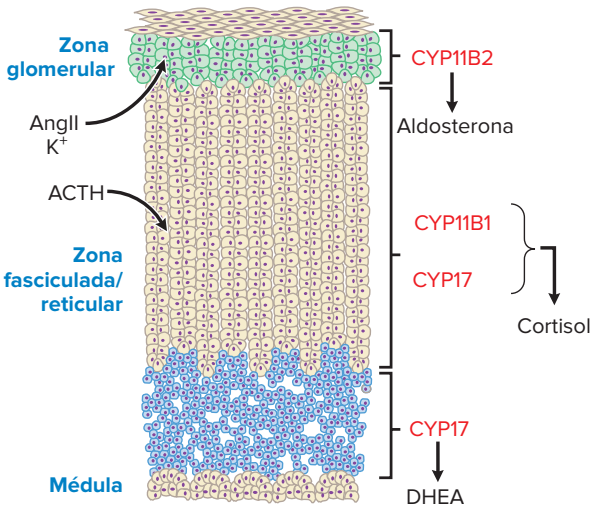


Figura 46-2 *Los tres compartimentos anatómicos y funcionalmente distintos de la corteza suprarrenal.* Se muestran los principales compartimentos funcionales de la corteza suprarrenal, junto con las enzimas esteroidogénicas que determinan los perfiles únicos de los productos de corticosteroides. También se muestran los reguladores fisiológicos predominantes de la producción de esteroides: AngII y K^+ para la zona glomerular y ACTH para la zona fasciculada. No se conocen los reguladores fisiológicos de la producción de DHEA por la zona reticular, aunque la ACTH aumenta de manera aguda la biosíntesis de DHEA.

Las células de la zona fasciculada tienen menos receptores para AngII y expresan *17a-hidroxilasa* (CYP17) y *11β-hidroxilasa* (CYP11B1) *esteroideas*, enzimas que catalizan la producción de glucocorticoides. En la zona reticular, CYP17 lleva a cabo una reacción adicional de la C17-20 liasa que convierte los corticosteroides C21 en precursores de andrógenos C19.

En ausencia de la estimulación de la hipófisis anterior y de la ACTH, las zonas internas de la atrofia de la corteza y la producción de glucocorticoides y andrógenos suprarrenales están notablemente alteradas. Los niveles persistentemente elevados de ACTH, debido a la administración repetida de grandes dosis de ACTH o a una producción endógena excesiva, inducen hipertrofia e hiperplasia de las zonas internas de la corteza suprarrenal, con producción excesiva de cortisol y andrógenos suprarrenales. La hiperplasia suprarrenal es más marcada en los trastornos congénitos de la esteroidogénesis, en los que los niveles de ACTH se elevan continuamente como una respuesta secundaria a la alteración de la biosíntesis del cortisol.

Mecanismo de acción

La corticotropina estimula la síntesis y liberación de hormonas adrenocorticales al aumentar la biosíntesis *de novo*. La ACTH, que se une a MC_2R, activa la vía de AMP-PKA cíclico de G_s-adenililciclasa. El AMP cíclico es el segundo mensajero para la mayoría de los efectos de la ACTH sobre la esteroidogénesis.

Temporalmente, la respuesta de las células adrenocorticales a ACTH tiene dos fases. La *fase aguda*, que se produce en cuestión de segundos a minutos, refleja en gran medida un mayor suministro de sustrato de colesterol a las enzimas esteroidogénicas. La *fase crónica*, que se produce durante horas o días, se debe en gran medida al aumento de la transcripción de las enzimas esteroidogénicas.

Una serie de reguladores transcripcionales participa en la inducción de las enzimas esteroidogénicas por ACTH. Entre éstos se encuentra el receptor nuclear NR5A1 (factor esteroidogénico 1), un factor de transcripción requerido para el desarrollo de la corteza suprarrenal y para la expresión de la mayoría de las enzimas esteroidogénicas (Schimmer y White, 2010). Las vías de la biosíntesis de esteroides suprarrenales y las estructuras de los principales intermedios esteroideos y productos de la corteza suprarrenal humana se muestran en la figura 46-3. El paso limitante en la producción de hormonas esteroides es la translocación del *colesterol* a través de las membranas mitocondriales por la *proteína reguladora aguda esteroidea*. El colesterol es convertido entonces en *pregnenolona* por la enzima de escisión de la cadena lateral, CYP11A1, que representa el primer paso enzimático en la biosíntesis de la hormona esteroidea (Miller y Auchus, 2011). La mayoría de las enzimas necesarias para la biosíntesis de la hormona esteroidea, incluyendo CYP11A1, son miembros de la superfamilia del citocromo P450 (véase capítulo 6). Para garantizar un suministro adecuado de sustrato para la esteroidogénesis, la corteza suprarrenal usa múltiples fuentes de colesterol, incluido el colesterol circulante y los ésteres de colesterol captados a través de las vías de las lipoproteínas de baja densidad y los receptores de lipoproteínas de alta densidad; colesterol endógeno liberado de las reservas de ésteres de colesterol a través de la activación de colesterol esterasa; y colesterol endógeno a partir de la biosíntesis *de novo*.

Efectos de la ACTH fuera de las suprarrenales

En grandes dosis, la ACTH causa una serie de cambios metabólicos en animales adrenalectomizados, que incluyen cetosis, lipólisis, hipoglucemia (inmediatamente después del tratamiento) y resistencia a la insulina (más tarde después del tratamiento). Dadas las grandes dosis de ACTH requeridas, la importancia fisiológica de estos efectos es cuestionable.

Regulación de la secreción de la ACTH

Eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal

La tasa de secreción de glucocorticoides está determinada por las fluctuaciones en la liberación de ACTH por las células corticotropas de la hipófisis. Estas células están reguladas por *CRH* y *AVP*, hormonas peptídicas liberadas por neuronas especializadas del hipotálamo endocrino en la red de venas portales que bañan la hipófisis anterior (Papadimitriou y Priftis, 2009). Este eje HPA forma un sistema integrado que mantiene los niveles apropiados de glucocorticoides (véase figura 46-4). Los tres modos característicos de la regulación fisiológica del eje HPA son:

- El *ritmo diurno* en la esteroidogénesis basal.
- La *regulación de retroalimentación negativa* por los corticosteroides suprarrenales.
- Los marcados *aumentos en la esteroidogénesis en respuesta al estrés*.

La elevación patológica de la esteroidogénesis se observa en la enfermedad de Cushing, el síndrome de ACTH ectópico y las afecciones en las que los GR o MR son defectuosos.

El *ritmo diurno* está determinado por ritmos circadianos en el hipotálamo, el núcleo supraquiasmático y la glándula suprarrenal en sí misma y es arrastrado por centros neuronales superiores en respuesta a ciclos de sueño y vigilia, de manera que los niveles de ACTH alcanzan el máximo en la madrugada, causando que los niveles circulantes de glucocorticoides lleguen a su punto máximo aproximadamente a las 8:00 am (Leliavski *et al.*, 2015). La *regulación por retroalimentación negativa* ocurre en múltiples niveles del eje HPA y es el principal mecanismo que mantiene los niveles circulantes de glucocorticoides en el rango apropiado. El *estrés* puede anular los mecanismos normales de control de retroalimentación negativa, lo que lleva a aumentos marcados en las concentraciones plasmáticas de glucocorticoides.

Después de la liberación en el plexo hipofisiario, la CRH se transporta a través de este sistema portal a la hipofisiaria anterior, donde se une a los receptores de membrana específicos en las corticotropas. En la unión de CRH, el receptor de CRH activa la vía de AMP cíclico de G_s-adenililciclasa dentro de las corticotropas, estimulando en última instancia la biosíntesis y la secreción de ACTH. La CRH y los péptidos relacionados con CRH llamados *urocortinas* también se producen en otros sitios, incluidos la amígdala y el rombencéfalo, el intestino, la piel, la glándula suprarrenal, el tejido adiposo, la placenta y sitios adicionales en la periferia. El receptor CRH clásico, ahora denominado receptor CRF_1, pertenece a la familia de clase II de GPCR que incluye receptores para calcitonina, hormona paratiroidea, hormona liberadora de hormona del crecimiento, secretina, glucagón y péptido similar al glucagón. Un segundo receptor de CRH, el receptor CRF_2, se distingue del receptor CRF_1 en sus especificidades de unión por CRH y las urocortinas. El hallazgo de que el eje HPA a menudo está alterado en pacientes con trastornos depresivos mayores ilustra las complejas relaciones entre el estrés y el estado de ánimo y ha estimulado un considerable interés en el posible uso de antagonistas de CRH en trastornos como la ansiedad y la depresión (Holsboer e Ising, 2008).

Arginina vasopresina

La arginina vasopresina también actúa como un secretagogo de las corticotropas, potenciando significativamente los efectos de la CRH. La AVP se produce en el núcleo paraventricular y se secreta en las venas portales hipofisiarias desde la eminencia media. La AVP se une a los receptores V_{1b} y activa la ruta G_q-$PLCIP_3$-Ca^{2+} para mejorar la liberación de ACTH. En contraste con CRH, AVP no aumenta la síntesis de ACTH.

Retroalimentación negativa de los glucocorticoides

Los glucocorticoides inhiben la secreción de ACTH a través de acciones directas e indirectas sobre las neuronas CRH para disminuir los niveles de mRNA de CRH y la liberación de CRH y por medio de efectos directos sobre las corticotropas. Los efectos inhibidores indirectos sobre las neuronas CRH parecen estar mediados por ambos receptores de corticosteroides en el hipocampo. A niveles más bajos de cortisol, los MR, que tienen una mayor afinidad por los glucocorticoides que los GR, son las principales especies de receptores ocupadas. A medida que aumentan las concentraciones de glucocorticoides y saturan los MR, los GR se vuelven cada vez más ocupados. Tanto los MR como los GR aparentemente controlan la actividad basal del eje HPA, mientras que la inhibición de la retroalimentación por parte de los glucocorticoides implica predominantemente GR. En la hipófisis, los glucocorticoides actúan a través de los GR para inhibir la liberación de ACTH a partir de las corticotropas y la expresión de POMC. Estos efectos son tanto rápidos (ocurriendo en cuestión de segundos a minutos) como retrasados (requiriendo horas e implicando cambios en la transcripción génica mediada por GR).

La respuesta al estrés

El estrés supera la regulación de retroalimentación negativa del eje HPA, lo que lleva a un marcado aumento en la producción de corticosteroides. Los ejemplos de señales de estrés incluyen lesiones, hemorragia, infección grave, cirugía mayor, hipoglucemia, frío, dolor y miedo. Aunque los mecanismos precisos que subyacen a esta respuesta al estrés y las acciones esenciales que desempeñan los corticosteroides no están completamente definidos, el aumento de la secreción de corticosteroides es vital para mantener la homeostasis en estos entornos. Como se analiza más adelante en el capítulo, las interacciones complejas entre el eje HPA y el sistema inmune pueden ser un componente fisiológico fundamental de esta respuesta al estrés.

Usos terapéuticos y aplicaciones de diagnóstico de la ACTH

La corticotropina tiene una utilidad terapéutica limitada. Todos los efectos terapéuticos probados de ACTH se pueden lograr con dosis apropiadas de

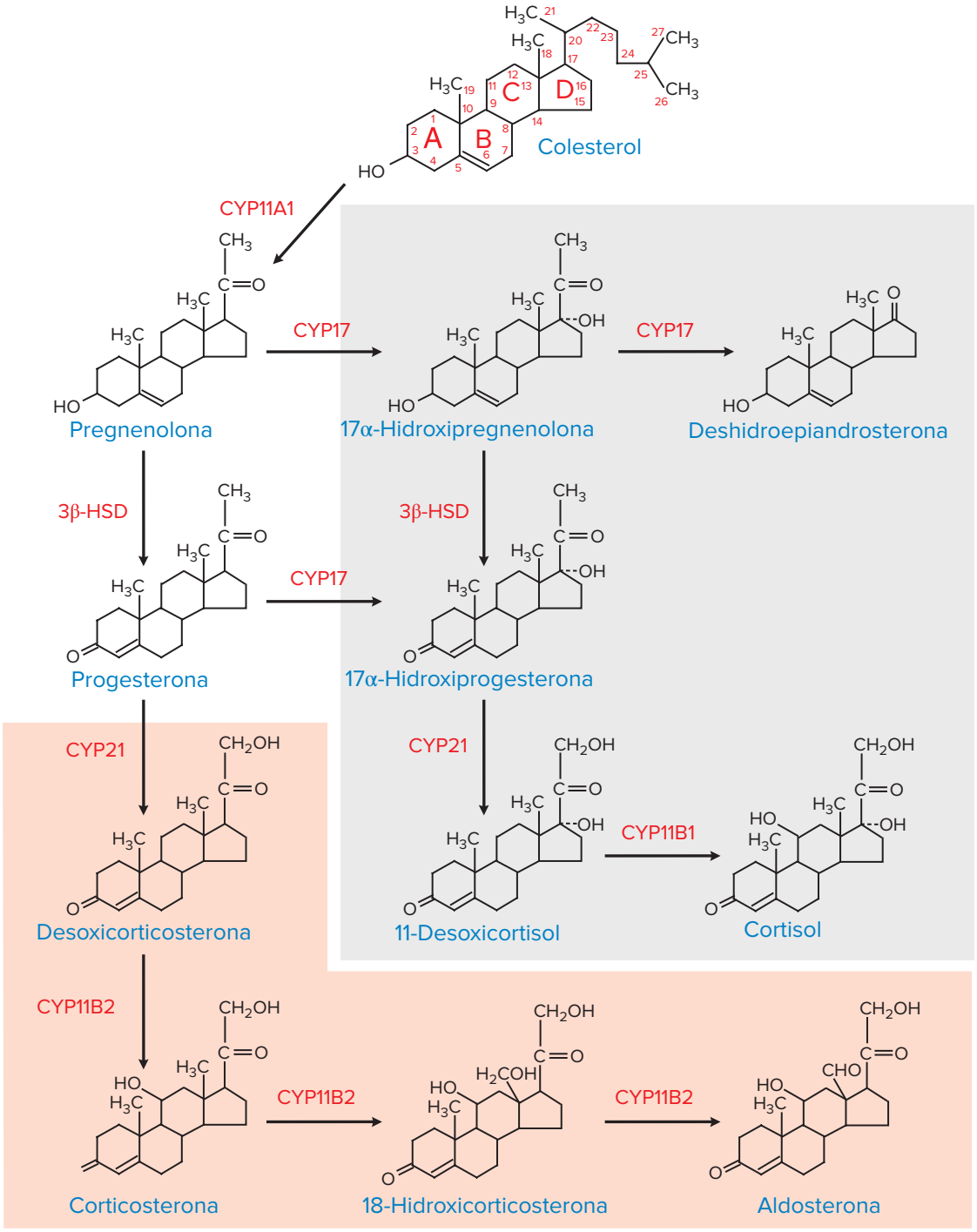


Figura 46-3 ***Vías de biosíntesis de corticosteroides.*** Se muestran las vías esteroidogénicas utilizadas en la biosíntesis de los corticosteroides, junto con las estructuras de los intermediarios y los productos. Las vías exclusivas de la zona glomerular se muestran en la casilla naranja; las que se producen en la zona interna fasciculada y la zona reticular se muestran en la caja gris. La zona reticular no expresa 3β-HSD y por tanto preferentemente sintetiza DHEA.

corticosteroides con un menor riesgo de efectos secundarios. Además, la terapia con ACTH es menos predecible y menos conveniente que la terapia con corticosteroides. La ACTH estimula la secreción de mineralocorticoides y de andrógenos suprarrenales y, por tanto, puede causar retención aguda de sal y agua, así como virilización. La cosintropina, un péptido sintético que corresponde a los residuos 1-24 de ACTH humana, se usa para probar la integridad del eje HPA. En la dosis considerablemente suprafisiológica de 250 µg, la cosintropina estimula al máximo la esteroidogénesis corticosuprarrenal. Un aumento en la circulación del cortisol a un nivel mayor a 18-20 µg/dL indica una respuesta normal. La cosintropina se puede utilizar de forma diagnóstica en el muestreo venoso suprarrenal para distinguir entre la sobresecreción de aldosterona unilateral y bilateral en el aldosteronismo primario.

Prueba de estimulación con CRH

La CRH ovina (corticorelina) y la CRH humana (no disponible en Estados Unidos) se utilizan para las pruebas de diagnóstico del eje HPA. En pacientes con hipercortisolismo dependiente de ACTH documentado, las pruebas de CRH pueden ayudar a diferenciar la hipofisiaria (es decir, la enfermedad de Cushing) de las fuentes ectópicas de ACTH.

Ensayos para ACTH

Los ensayos inmunoquimioluminiscentes que usan dos anticuerpos separados dirigidos a distintos epítopos en la molécula de ACTH ahora están ampliamente disponibles. Estos ensayos aumentan la capacidad de diferenciar a pacientes con hipoadrenalismo primario debido a enfermedad suprarrenal intrínseca, que tienen niveles altos de ACTH debido a la

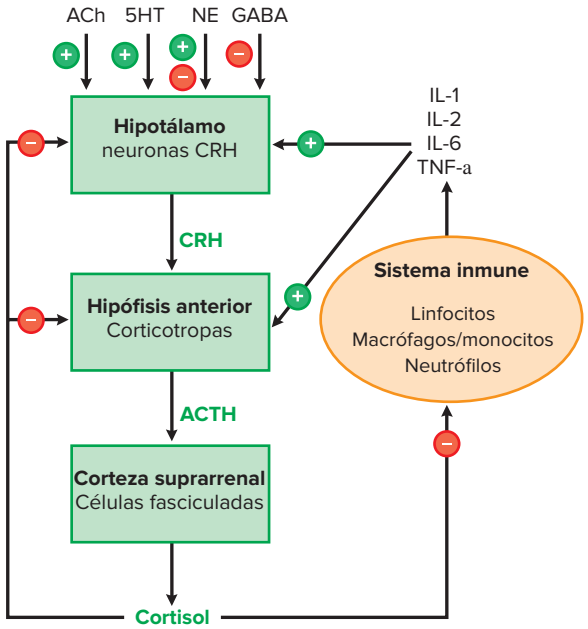


Figura 46-4 *El eje HPA y la red inmune inflamatoria.* Las entradas de los centros neuronales superiores regulan la secreción de CRH. + indica un regulador positivo, —indica un regulador negativo, + y – juntos indican un efecto mixto, como para NE. Además, la AVP estimula la liberación de ACTH a partir de corticotropas.

pérdida de la inhibición de retroalimentación normal de glucocorticoides, de aquellos con formas secundarias de hipoadrenalismo debido a niveles bajos de ACTH resultantes de trastornos hipotalámicos o hipofisiarios. Los ensayos de ACTH inmunoquimioluminiscentes también son útiles para diferenciar las formas de hipercortisolismo dependientes de ACTH de las independientes de ACTH: se observan niveles altos de ACTH cuando el hipercortisolismo es el resultado de adenomas hipofisiarios (p. ej., enfermedad de Cushing) o tumores no hipofisiarios que secretan ACTH (p. ej., el síndrome de ACTH ectópica), mientras que se observan niveles bajos de ACTH en pacientes con producción excesiva de glucocorticoides debido a trastornos suprarrenales primarios. Un problema con los inmunoensayos para ACTH es que su especificidad para ACTH intacta puede conducir a valores falsamente bajos en pacientes con secreción ectópica de ACTH; estos tumores pueden secretar formas de ACTH procesadas aberrantemente que tienen actividad biológica pero no reaccionan en los ensayos de anticuerpos.

Absorción, destino y toxicidad

La corticotropina se absorbe muy fácil en sitios parenterales. La hormona desaparece rápidamente de la circulación después de la administración intravenosa; en los humanos, la $t_{1/2}$ en el plasma es de casi 15 minutos, en especial debido a la rápida hidrólisis enzimática. Además de raras reacciones de hipersensibilidad, la toxicidad de ACTH se debe de manera primordial a la mayor secreción de corticosteroides. La cosintropina de manera primordial es menos antigénica que la ACTH nativa.

Esteroides adrenocorticales

La corteza suprarrenal sintetiza dos clases de esteroides: los *corticosteroides* (glucocorticoides y mineralocorticoides, véase figura 46-3), que tienen 21 átomos de carbono, y los *andrógenos*, que tienen 19 carbonos (véase figura 45-3). Históricamente, las acciones de los corticosteroides se describieron como *glucocorticoides* (que reflejan su actividad reguladora del metabolismo de carbohidratos) y *mineralocorticoides* (lo que refleja su actividad reguladora del equilibrio electrolítico). En los humanos, el cortisol es el principal glucocorticoide y la aldosterona es el mineralocorticoide fisiológico. La tabla 46-1 muestra las tasas típicas de secreción de cortisol y aldosterona, así como sus concentraciones circulantes normales.

Aunque la corteza suprarrenal es una fuente importante de precursores de andrógenos en mujeres, los pacientes con insuficiencia suprarrenal pueden recuperar una expectativa de vida normal mediante la terapia

TABLA 46-1 Tasas de producción diaria normal y niveles de circulación de los corticosteroides predominantes

	CORTISOL	ALDOSTERONA
Tasa de secreción en condiciones óptimas	10 mg/d	0.125 mg/d
Concentración en plasma periférico:		
8:00 am	16 µg/100 mL	0.01 µg /100 mL
4:00 am	4 µg/100 mL	0.01 µg/100 mL

de reemplazo con glucocorticoides y mineralocorticoides. Los andrógenos suprarrenales no son esenciales para la supervivencia. El derivado sulfatado DHEA-S es el esteroide suprarrenal más secretado; los niveles de DHEA y DHEA-S alcanzan su punto máximo en la tercera década de la vida y disminuyen progresivamente a partir de entonces. Además, los pacientes con varias enfermedades crónicas tienen niveles muy bajos de DHEA, lo que lleva a algunos a proponer que el tratamiento con DHEA al menos en parte podría aliviar la pérdida de la libido, la disminución de la función cognitiva, la disminución de la sensación de bienestar y otros efectos fisiológicos adversos consecuencias del envejecimiento. Sin embargo, los estudios sobre los beneficios de la adición de DHEA al régimen de reemplazo estándar en mujeres con insuficiencia suprarrenal no han sido concluyentes. A pesar de la ausencia de datos definitivos, la DHEA se usa ampliamente como un suplemento nutricional de venta libre por sus presuntos beneficios para la salud.

Funciones fisiológicas y efectos farmacológicos

Los corticosteroides tienen numerosos efectos, que incluyen alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, proteínas y lípidos; mantenimiento del equilibrio de líquidos y electrolitos; y la preservación de la función normal del sistema cardiovascular, el sistema inmune, el riñón, el músculo esquelético, el sistema endocrino y el sistema nervioso. Además, los corticosteroides dotan al organismo de la capacidad de resistir a los estímulos estresantes y nocivos y a los cambios ambientales. En ausencia de una secreción adecuada de corticosteroides de la corteza suprarrenal, los procesos estresantes como las infecciones, los traumatismos y los extremos de temperatura pueden ser fatales.

Las acciones de los corticosteroides están relacionadas con las de otras hormonas. Por ejemplo, en ausencia de hormonas lipolíticas, el cortisol prácticamente no tiene ningún efecto sobre la tasa de lipólisis por los adipocitos. Por el contrario, en ausencia de glucocorticoides, la epinefrina y NE tienen sólo efectos menores sobre la lipólisis. La administración de una pequeña dosis de glucocorticoides, sin embargo, potencia notablemente la acción lipolítica de estas catecolaminas. Esos efectos de los corticosteroides que implican acciones concertadas con otros reguladores hormonales se denominan *permisivos* y muy probablemente reflejan cambios inducidos por esteroides en la síntesis de proteínas, que a su vez modifican la respuesta del tejido a otras hormonas.

Los corticosteroides se denominan *mineralocorticoides* o *glucocorticoides*, de acuerdo con sus potencias relativas en la retención de Na^+ y los efectos sobre el metabolismo de los carbohidratos (es decir, la deposición hepática de glucógeno y la gluconeogénesis). En general, las potencias de los esteroides sobre el metabolismo de la glucosa son muy similares a sus potencias como agentes antiinflamatorios. Los efectos sobre la retención de Na^+ y las acciones de carbohidratos/antiinflamatorios no están estrechamente relacionados y reflejan acciones selectivas en distintos receptores. Como se señala en un análisis posterior (véase relaciones estructura-actividad y la tabla 46-3), algunos derivados esteroideos proporcionan selectividad relativa como estimulantes de la retención de Na^+ o efectos antiinflamatorios.

Mecanismos generales para los efectos corticosteroideos

Los corticosteroides se unen a proteínas receptoras específicas en tejidos blanco para regular la expresión de genes que responden a corticosteroides, cambiando así los niveles y el conjunto de proteínas sintetizadas por los diversos tejidos blanco (véase figura 46-5). Muchos efectos de los corticosteroides no son inmediatos sino que se manifiestan después de varias horas; clínicamente, a menudo, pero no invariablemente, se produce un retraso antes de que se manifiesten los efectos beneficiosos de la terapia con corticosteroides. Aunque los corticosteroides actúan predomi-

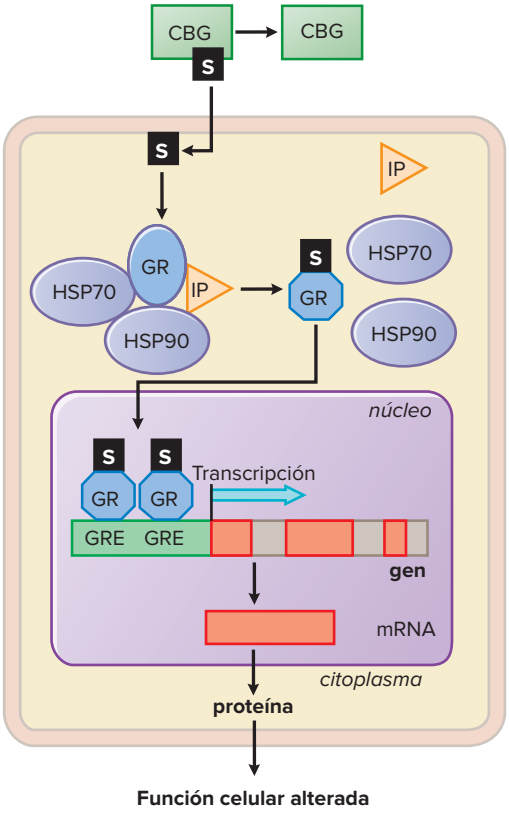


Figura 46-5 *Mecanismo de acción intracelular del GR.* La figura muestra la vía molecular por la cual el cortisol (etiquetado S) entra en las células e interactúa con el GR para cambiar la conformación de GR (indicado por el cambio en la forma del GR), inducir la translocación nuclear de GR y activar la transcripción de los genes blanco. Los glucocorticoides también inhiben la expresión de ciertos genes, incluida la expresión de POMC por corticotropas. Aquí, GRE indica los GRE en el ADN que están unidos por GR, lo que proporciona especificidad a la inducción de la transcripción de genes por los glucocorticoides. Dentro del gen hay intrones (grises) y exones (rojos); la transcripción y el procesamiento del mRNA conducen al corte y la eliminación de intrones y al ensamblaje de exones en el mRNA.

nantemente al aumentar la transcripción génica, hay ejemplos en los que los glucocorticoides disminuyen la transcripción génica. Además, los corticosteroides ejercen sus efectos inmediatos por mecanismos no genómicos, generalmente a través de GR clásicos o MR (Prigent *et al.*, 2004).

Receptores de glucocorticoides. Los receptores para corticosteroides son miembros de la familia de receptores nucleares de factores de transcripción. Los GR (también llamados NR3C1, receptor nuclear subfamilia 3, grupo C, miembro 1) residen predominantemente en el citoplasma en una forma inactiva complejizada con otras proteínas. La unión a esteroides produce la activación del receptor y la translocación al núcleo (véase figura 46-5). Varias isoformas de GR son el resultado del corte y empalme de RNA alternativo y del inicio de la traducción en sitios alternativos. De éstos, el GRα es la isoforma prototípica sensible a glucocorticoides. Una segunda gran isoforma de GR, GRβ, es una variante truncada, dominante y negativa que carece de 35 aminoácidos en el extremo C y no puede unirse a los glucocorticoides ni activar la expresión génica. Múltiples polimorfismos en el GR humano se asocian con diferencias en la función del GR y se han relacionado con la insensibilidad a los glucocorticoides (Vandevyver *et al.*, 2014).

Regulación de la expresión génica por glucocorticoides. Después de la unión al ligando, los GR se disocian de sus proteínas asociadas y se translocan al núcleo. Allí, interactúan con secuencias de ADN específicas llamados GRE, que proporcionan especificidad en términos de inducción de la transcripción génica por glucocorticoides. Los genes pueden ser activados o inhibidos por las interacciones GR-GRE. Los mecanismos mediante los cuales GR activa la transcripción son complejos y no se entienden completamente, pero implican la interacción con coactivadores transcripcionales y con las proteínas que componen el aparato de transcripción basal. En un ejemplo de inhibición transcripcional, los GR inhiben la transcripción de POMC mediante una interacción directa con un GRE en el promotor *POMC*, contribuyendo así a la regulación por retroalimentación negativa del eje HPA. Otros genes regulados negativamente por los glucocorticoides incluyen genes para COX-2, NOS inducible (NOS2) y citocinas inflamatorias. Algunos efectos inhibidores de los glucocorticoides, como la regulación descendente de la expresión de genes que codifican varias citocinas, colagenasa y estromelisina, se han relacionado con interacciones proteína-proteína entre los GR y otros factores de transcripción (p. ej., NF-κB y AP-1) en lugar de los efectos negativos de los GR en los GRE específicos. Dichas interacciones proteína-proteína y sus consiguientes efectos negativos sobre la expresión génica parecen contribuir significativamente a los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides (De Bosscher *et al.*, 2003).

Regulación de la expresión génica por mineralocorticoides. Al igual que los GR, el MR también es un factor de transcripción activado por ligando y se une a un elemento muy similar a la hormona sensible. Los MR también se asocian con HSP90 y GRE para activar la transcripción de conjuntos discretos de genes en los tejidos blanco. Los GR y MR difieren en su capacidad para inhibir la activación del gen mediado por AP-1 y, en términos de transcripción génica, por su reclutamiento diferencial de otros factores de transcripción. Además, los GR son esencialmente omnipresentes, mientras que los MR se expresan en los tejidos epiteliales implicados en el transporte electrolítico (p. ej., el riñón, el colon, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas) y en algunos tejidos no epiteliales (p. ej., el hipocampo, el corazón, la vasculatura y el tejido adiposo).

La *aldosterona* ejerce sus efectos sobre la homeostasis de Na^+ y K^+ principalmente a través de sus acciones sobre las células principales de los túbulos renales distales y los conductos colectores, mientras que los efectos sobre la secreción de H^+ se ejercen principalmente en las células intercaladas. La unión de aldosterona a los MR en el riñón inicia una secuencia de eventos que incluye la inducción rápida de *cinasa regulada por suero y glucocorticoides*, que a su vez fosforila y activa los canales del Na^+ epiteliales sensibles a amilorida en la membrana apical. A partir de entonces, la entrada incrementada de Na^+ estimula la Na^+, K^+-ATPasa en la membrana basolateral. Además de estas acciones genómicas rápidas, la aldosterona aumenta la síntesis de los componentes individuales de estas proteínas de membrana como parte de un efecto más tardío.

Mecanismo independiente del receptor para la especificidad de corticosteroides. La aldosterona (un mineralocorticoide clásico) y el cortisol (generalmente visto como glucocorticoide predominantemente) se unen a los MR con la misma afinidad. En las células epiteliales del riñón, el colon y las glándulas salivales, la aldosterona activa específicamente los MR frente a los niveles circulantes de glucocorticoides mucho más altos debido a la coexpresión de la isoenzima tipo II de *11β-HSD2*. Esta enzima metaboliza los glucocorticoides, como el cortisol, a derivados de 11-ceto inactivos, como la cortisona (véase figura 46-6). La aldosterona escapa a esta inactivación y mantiene la actividad mineralocorticoide porque su forma fisiológica predominante es el derivado hemiacetal que es resistente a la acción de la 11β-HSD (véase figura 46-7). En ausencia de 11β-HSD2, como ocurre en el *síndrome de la enfermedad hereditaria del exceso aparente de*

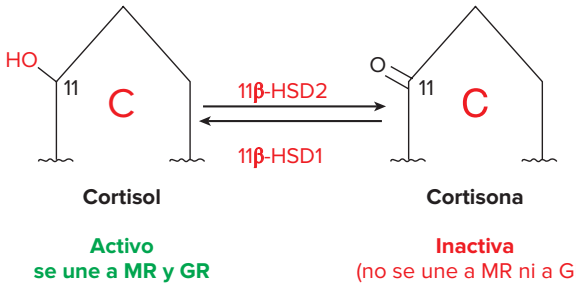


Figura 46-6 *La 11β-HSD confiere especificidad a la acción de los corticosteroides.* 11β-HSD2 convierte el cortisol, que se une tanto al MR como al GR, en cortisona, que no se une ni al MR ni al GR, protegiendo así al MR de las altas concentraciones circulantes de cortisol. Esta inactivación permite respuestas específicas a la aldosterona en sitios como la nefrona distal. 11β-HSD1 cataliza la reacción inversa, que convierte la cortisona inactiva en cortisol activo en tejidos tales como el hígado y la grasa. Sólo se representa el anillo C del corticosteroide. La aldosterona es resistente a 11β-HSD2 en virtud de la condensación de su grupo 11β-hidroxilo con su 18-aldehído para formar una estructura hemiacetal.

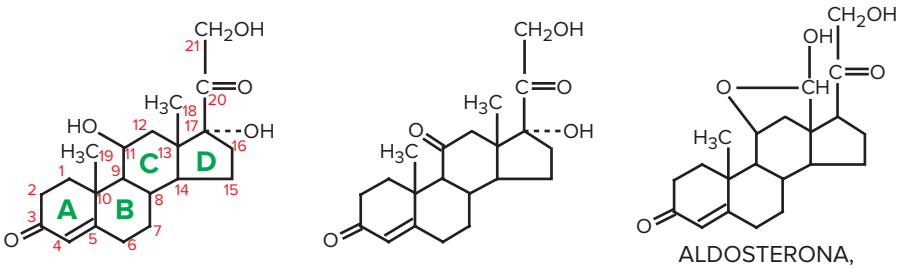


Figura 46-7 *Estructura y nomenclatura de los agonistas de GR y MR.*

mineralocorticoides, el MR se activa por cortisol, lo que lleva a hipopotasemia grave e hipertensión relacionada con mineralocorticoides. También se puede inducir un estado de exceso de mineralocorticoides inhibiendo la 11β-HSD con *ácido glicirrícico*, un componente del regaliz implicado en la hipertensión inducida por éste.

Metabolismo de carbohidratos y proteínas

Los glucocorticoides afectan notablemente el metabolismo de los carbohidratos y las proteínas, que pueden verse como protectores de los tejidos dependientes de la glucosa (p. ej., el cerebro y el corazón) de la inanición. Los glucocorticoides estimulan el hígado para formar glucosa a partir de aminoácidos y glicerol y para almacenar glucosa en forma de glucógeno. En la periferia, los glucocorticoides disminuyen la utilización de glucosa, aumentan la degradación de proteínas y la síntesis de glutamina y activan la lipólisis, proporcionando así aminoácidos y glicerol para la gluconeogénesis. El resultado neto es aumentar los niveles de la glucosa en sangre. A través de sus efectos sobre el metabolismo de la glucosa, los glucocorticoides pueden empeorar el control glucémico en pacientes con diabetes manifiesta y pueden precipitar la aparición de hiperglucemia en pacientes susceptibles.

Metabolismo lipídico

Dos efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los lípidos están firmemente establecidos. El primero es la redistribución crítica de la grasa corporal que se produce en el hipercortisolismo, como el síndrome de Cushing. En este contexto, hay un aumento de grasa en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"), cara ("facies lunar") y el área supraclavicular, junto con una pérdida de grasa en las extremidades. El otro es la facilitación permisiva del efecto lipolítico de otros agentes, como la hormona del crecimiento y los agonistas del betarreceptor adrenérgico, lo que trae como consecuencia un aumento de los ácidos grasos libres después de la administración de glucocorticoides.

Balance de agua y electrolitos

La aldosterona es ampliamente el corticosteroide endógeno más potente con respecto al balance de líquidos y electrolitos. Los mineralocorticoides actúan sobre los túbulos distales y los conductos colectores del riñón para mejorar la reabsorción de Na^+ del líquido tubular; también aumentan la excreción urinaria de K^+ e H^+. Estas acciones sobre el transporte de electrolitos, en el riñón y en otros tejidos (p. ej., el colon, las glándulas salivales y las glándulas sudoríparas), parecen explicar las actividades fisiológicas y farmacológicas que son características de los mineralocorticoides. Por tanto, las características principales del hiperaldosteronismo son el balance positivo de Na^+ con la consiguiente expansión del volumen de líquido extracelular, aumentos normales o leves en la concentración plasmática de Na^+, K^+ plasmático normal o bajo y alcalosis. La deficiencia de mineralocorticoides, por el contrario, conduce a la pérdida de Na^+ y la contracción del volumen de líquido extracelular, hiponatremia, hiperpotasemia y acidosis. Crónicamente, el hiperaldosteronismo causa hipertensión, mientras que la deficiencia de aldosterona puede provocar hipotensión y colapso vascular.

Los glucocorticoides también ejercen efectos sobre el equilibrio de líquidos y electrolitos, en gran parte debido a los efectos permisivos sobre la función tubular y las acciones que mantienen la tasa de filtración glomerular. Los glucocorticoides desempeñan un papel permisivo en la excreción renal de agua libre. En parte, la incapacidad de los pacientes con deficiencia de glucocorticoides para excretar agua libre es el resultado de la mayor secreción de AVP, que estimula la reabsorción de agua en el riñón. Además de sus efectos sobre los cationes monovalentes y el agua, los glucocorticoides ejercen múltiples efectos sobre el metabolismo de Ca^{2+}, disminuyen la captación de Ca^{2+} del intestino y aumentan la excreción de Ca^{2+} por el riñón, llevando colectivamente a la disminución de las reservas totales de Ca^{2+}.

Sistema cardiovascular

Los efectos más notables de los corticosteroides en el sistema cardiovascular son el resultado de cambios inducidos por mineralocorticoides en la retención renal de Na^+, como es evidente en el aldosteronismo primario. La activación de MR tiene efectos directos sobre el corazón y las paredes de los vasos; la aldosterona induce hipertensión y fibrosis cardiaca intersticial en modelos animales. El aumento de la fibrosis cardiaca parece ser el resultado de acciones directas de mineralocorticoides en el corazón (Zannad y Radauceanu, 2005). La segunda acción principal de los corticosteroides en el sistema cardiovascular es mejorar la reactividad vascular a otras sustancias vasoactivas. El hipoadrenalismo se asocia con una respuesta reducida a los vasoconstrictores como NE y AngII, tal vez debido a la disminución de la expresión de los receptores adrenérgicos en la pared vascular. Por el contrario, la hipertensión se observa en pacientes con secreción excesiva de glucocorticoides, que ocurre en la mayoría de los pacientes con síndrome de Cushing y en un subconjunto de pacientes tratados con glucocorticoides sintéticos (incluso aquellos que carecen de una acción mineralocorticoide significativa).

Músculo esquelético

Se requieren concentraciones permisivas de corticosteroides para la función normal del músculo esquelético, y la disminución de la capacidad de trabajo es un signo prominente de insuficiencia adrenocortical. En pacientes con enfermedad de Addison, la debilidad y la fatiga son síntomas frecuentes. Las cantidades excesivas de glucocorticoides o mineralocorticoides también afectan la función muscular. En el aldosteronismo primario, la debilidad muscular se debe principalmente a la hipopotasemia más que a los efectos directos de los mineralocorticoides en el músculo esquelético. Por el contrario, el exceso de glucocorticoides durante periodos prolongados, secundarios a la terapia con glucocorticoides o al hipercortisolismo endógeno, causa desgaste del músculo esquelético. Este efecto, la *miopatía esteroidea*, explica en parte la debilidad y la fatiga en pacientes con exceso de glucocorticoides.

CNS

Los corticosteroides del CNS ejercen una serie de efectos indirectos sobre el sistema nervioso central, a través del mantenimiento de la presión arterial, las concentraciones de glucosa en plasma y las concentraciones de electrolitos. Cada vez más, se han reconocido los efectos directos de los corticosteroides en el CNS, incluidos los efectos sobre el estado de ánimo, el comportamiento y la excitabilidad cerebral. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal muestran una gran variedad de manifestaciones neurológicas, que incluyen apatía, depresión, irritabilidad e incluso psicosis. La terapia de reemplazo adecuada corrige estas anomalías. Por el contrario, la administración de glucocorticoides puede inducir múltiples reacciones del CNS. La mayoría de los pacientes responde con un mejoramiento del estado de ánimo, lo que puede crear una sensación de bienestar a pesar de la persistencia de la enfermedad subyacente. Algunos pacientes muestran cambios conductuales más pronunciados, como manía, insomnio, inquietud y aumento de la actividad motora. Un porcentaje más pequeño pero significativo de pacientes tratados con glucocorticoides se vuelve ansioso, deprimido o abiertamente psicótico. Se observa una alta incidencia de neurosis y psicosis en pacientes con síndrome de Cushing. Estas anomalías usualmente desaparecen después del cese de la terapia con glucocorticoides o el tratamiento del síndrome de Cushing.

Elementos formados de la sangre

Los glucocorticoides ejercen efectos menores sobre la hemoglobina y el contenido de eritrocitos en la sangre, como lo demuestra la frecuente aparición de policitemia en el síndrome de Cushing y de la anemia normocítica normocrómica en la insuficiencia suprarrenal. Se observan efec-

tos más profundos en el contexto de la anemia hemolítica autoinmune, en la cual los efectos inmunosupresores de los glucocorticoides pueden disminuir la destrucción de los eritrocitos.

Los corticosteroides también afectan a los glóbulos blancos circulantes. La enfermedad de Addison se asocia con una mayor masa de tejido linfoide y linfocitosis; por el contrario, el síndrome de Cushing se caracteriza por linfocitopenia y una disminución de la masa de tejido linfoide. La administración de glucocorticoides conduce a una disminución del número de linfocitos circulantes, eosinófilos, monocitos y basófilos. Una dosis única de hidrocortisona conduce a una disminución de estas células circulantes dentro de 4-6 h; este efecto persiste durante 24 h y es el resultado de la redistribución de las células fuera de la periferia en lugar de una mayor destrucción. Por el contrario, los glucocorticoides aumentan los leucocitos polimorfonucleares circulantes como resultado del aumento de la liberación de la médula ósea, la disminución de la velocidad de eliminación de la circulación y la disminución de la adherencia a las paredes vasculares. Finalmente, los glucocorticoides son efectivos en el tratamiento de ciertas neoplasias linfoides, posiblemente relacionadas con la capacidad de los glucocorticoides para activar la apoptosis.

Acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras

Además de sus efectos sobre el número de linfocitos, los glucocorticoides alteran profundamente la respuesta inmune de los linfocitos. Estos efectos son facetas importantes de las acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras de los glucocorticoides. Aunque el uso de glucocorticoides como agentes antiinflamatorios no aborda la causa subyacente de la enfermedad, la supresión de la inflamación tiene una enorme utilidad clínica y los ha convertido en los agentes indicados con mayor frecuencia. Del mismo modo, los glucocorticoides son de gran valor en el tratamiento de enfermedades que son el resultado de reacciones inmunes indeseables. Estas enfermedades varían desde condiciones que son la causa predominantemente de la inmunidad humoral, como la urticaria (véase capítulo 70), hasta aquellas que están mediadas por mecanismos inmunes celulares, como el rechazo del trasplante (véase capítulo 35). Las acciones inmunosupresoras y antiinflamatorias de los glucocorticoides están inextricablemente unidas, tal vez porque ambas implican la inhibición de las funciones leucocitarias.

Múltiples mecanismos están involucrados en la supresión de la inflamación por glucocorticoides. Los glucocorticoides inhiben la producción por múltiples células de factores que son esenciales para generar la respuesta inflamatoria. Como resultado, hay una menor liberación de factores vasoactivos y quimioatractivos, disminución de la secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas, disminución de la extravasación de leucocitos a las áreas de lesión y, en última instancia, disminución de la fibrosis. Los glucocorticoides también pueden reducir la expresión de citocinas proinflamatorias, así como de COX-2 y NOS2. Algunos de los tipos de células y mediadores que son inhibidos por los glucocorticoides se resumen en la tabla 46-2.

Entre las citocinas proinflamatorias, IL-1, IL-6 y TNF-α estimulan el eje HPA, con IL-1 que tiene el más amplio rango de acciones. IL-1 estimula la liberación de CRH por las neuronas hipotalámicas, interactúa directamente con la hipofisiaria para aumentar la liberación de ACTH y puede estimular directamente la glándula suprarrenal para producir glucocorticoides. La mayor producción de glucocorticoides, a su vez, inhibe profundamente el sistema inmune en sitios múltiples como se analizó anteriormente. Por tanto, el eje HPA y el sistema inmune son capaces de interacciones bidireccionales en respuesta al estrés, y estas interacciones parecen ser importantes para la homeostasis (Turnbull y Rivier, 1999).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Absorción

La hidrocortisona y numerosos congéneres, incluidos los análogos sintéticos, son eficaces por vía oral. Ciertos ésteres de hidrocortisona solubles en agua y sus congéneres sintéticos se administran por vía intravenosa para alcanzar altas concentraciones de fármaco rápidamente en fluidos corporales sistémicos o específicos. Los efectos más prolongados se obtienen por inyección intramuscular de suspensiones de hidrocortisona, sus ésteres y congéneres. Los cambios menores en la estructura química pueden alterar marcadamente la tasa de absorción, el tiempo de inicio del efecto y la duración de la acción. Los glucocorticoides también se absorben sistémicamente de sitios de administración local, como los espacios sinoviales, el saco conjuntival, la piel y el tracto respiratorio. Cuando la administración es prolongada, cuando el sitio de aplicación se cubre con un apósito oclusivo, o cuando se ven afectadas grandes áreas de la piel, la absorción puede ser suficiente para causar efectos sistémicos, incluida la supresión del eje HPA.

Distribución, metabolismo y excreción

Después de la absorción, 90% o más de cortisol en el plasma se une reversiblemente a la proteína en circunstancias normales. En la mayoría de los tejidos, sólo la fracción de corticosteroide que está libre se activa y puede ingresar a las células. Dos proteínas plasmáticas representan casi la totalidad de la capacidad de unión a esteroides: *CBG* (también llamada *transcortina*) y *albúmina*. La CBG es una alfaglobulina secretada por el hígado que tiene alta afinidad por esteroides (constante de disociación de ~1 nM) pero de una capacidad de unión total relativamente baja, mientras que la albúmina, también producida por el hígado, tiene una capacidad de unión relativamente grande pero baja afinidad (constante de disociación de 1 nM). En tejidos con tiempo de tránsito capilar prolongado (p. ej., el hígado, el bazo), el esteroide se disocia de la albúmina. A concentraciones altas de esteroides, se excede la capacidad de unión de CBG, y existe una fracción ligeramente mayor del esteroide en estado libre. La CBG tiene una afinidad relativamente alta por el cortisol y algunos de sus congéneres sintéticos y baja afinidad por la aldosterona y los metabolitos esteroideos conjugados con glucurónidos; por tanto, se encuentran porcentajes mayores de estos últimos esteroides en la forma libre. Se produce un estado especial de hipercortisolismo fisiológico durante el embarazo. Los niveles elevados de estrógenos circulantes inducen la producción de CBG, y la CBG y el cortisol plasmático total aumentan varias veces; la importancia fisiológica de estos cambios aún no se ha establecido.

TABLA 46-2 Efectos inhibidores de los glucocorticoides en respuestas inflamatorias/inmunes

TIPO DE CÉLULA	FACTOR INHIBIDO	COMENTARIOS
Macrófagos y monocitos	Ácido araquidónico, PG, y Lt	Mediado por la inhibición de glucocorticoides de COX-2 y PLA_2
	Citocinas: IL-l, IL-6,y TNF-α	La producción y la liberación están bloqueadas; las citocinas ejercen efectos múltiples sobre la inflamación (p. ej., ↑ células T, ↑ proliferación de fibroblastos
		Incluyendo el tercer componente del complemento
Células endoteliales	ELAM-1 e ICAM-1	ELAM-1 e ICAM-1 son esenciales para la localización de leucocitos
	Reactantes de fase aguda Citocinas (p. ej., IL-1) Derivados del ácido araquidónico	Igual que arriba para macrófagos y monocitos
Basófilos	Histamina, LTC_4	Liberación dependiente de IgE ↓ por glucocorticoides
Fibroblastos	Metabolitos de ácido araquidónico	Igual que arriba para macrófagos y monocitos. Glucocorticoides ↓ la síntesis de DNA y la proliferación de fibroblastos inducidos por factor de crecimiento
Linfocitos	Citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-6, TNF-α, GM-CSF, interferón γ)	Igual que arriba para macrófagos y monocitos

Los niveles de aldosterona también aumentan de tres a 10 veces en el embarazo, lo que refleja la actividad de los niveles elevados de progesterona en plasma como antagonista de MR. Debido a que la progesterona también es un antagonista de GR, puede contribuir a los niveles elevados de cortisol.

Como regla general, el metabolismo de las hormonas esteroideas implica adiciones secuenciales de átomos de O o H, seguido de la conjugación para formar derivados solubles en agua. La reducción del doble enlace 4,5 (véase figura 46-3) ocurre tanto en sitios hepáticos como extrahepáticos, produciendo compuestos inactivos. La reducción posterior del sustituyente 3-cetona en el derivado 3-hidroxilo, formando tetrahidrocortisol, se produce sólo en el hígado. La mayoría de estos esteroides A de anillo reducido se conjugan a través del grupo 3-hidroxilo con sulfato o glucurónido mediante reacciones enzimáticas que tienen lugar en el hígado y, en menor medida, en el riñón. Los ésteres de sulfato y glucurónidos resultantes son solubles en agua y se excretan en la orina. Ni la excreción biliar ni fecal tiene una importancia cuantitativa en los humanos.

Los esteroides sintéticos con un grupo 11-ceto, como la cortisona y la prednisona, deben reducirse enzimáticamente al derivado de 11β-hidroxi correspondiente antes de que sean biológicamente activos (véase figura 46-6). La isoenzima tipo 1 de 11β-HSD (11β-HSD1) cataliza esta reducción, predominantemente en el hígado, pero también en sitios especializados como los adipocitos, los huesos, los ojos y la piel. En entornos en los que esta actividad enzimática se ve afectada, es prudente utilizar esteroides que no requieran activación enzimática (p. ej., hidrocortisona o prednisolona en lugar de cortisona o prednisona). Tales entornos incluyen personas con insuficiencia hepática grave, y pacientes con la muy rara afección de deficiencia de cortisona reductasa.

Relaciones estructura-actividad

Las modificaciones químicas de la molécula de cortisol han generado derivados con una mayor separación de actividad de glucocorticoides y mineralocorticoides (véase tabla 46-3); para varios glucocorticoides sintéticos, los efectos sobre los electrolitos son mínimos incluso a las dosis más altas utilizadas. Además, estas modificaciones han llevado a derivados con mayores potencialidades y con duraciones de acción más largas. Una amplia gama de preparaciones de esteroides está disponible para uso oral, parenteral y tópico. Algunos de éstos se resumen en la tabla 46-4. Ninguno de estos derivados actualmente disponibles separa eficazmente los efectos antiinflamatorios de los efectos sobre el metabolismo de carbohidratos, proteínas y grasas o de los efectos supresores en el eje HPA.

Las estimaciones de las potencialidades conservadoras de Na^+ y antiinflamatorias de los esteroides representativos se enumeran en la tabla 46-3. Algunos esteroides que se clasifican predominantemente como glucocorticoides (p. ej., cortisol) también poseen actividad mineralocorticoide de modesta pero significativa y, por tanto, pueden afectar el manejo de líquidos y electrolitos en el entorno clínico. En las dosis utilizadas para la terapia de reemplazo en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria, los efectos mineralocorticoides de estos "glucocorticoides" son insuficientes para reemplazar a la aldosterona, y generalmente se necesita una terapia concurrente con un mineralocorticoide más potente. Por el contrario, la aldosterona es extremadamente potente con respecto a la retención de Na^+, pero tiene sólo efectos mínimos sobre el metabolismo de los carbohidratos. Incluso a niveles que afectan al máximo el equilibrio electrolítico, la aldosterona no tiene una actividad glucocorticoide significativa y, por tanto, actúa como un mineralocorticoide puro.

Toxicidad de los esteroides adrenocorticales

Efectos tóxicos de dos categorías son el resultado del uso terapéutico de los glucocorticoides: los que son la consecuencia de la retirada de la terapia con esteroides y del uso continuo a dosis suprafisiológicas. Los efectos secundarios de ambas categorías son potencialmente mortales y requieren una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente.

Terapia de abstinencia

El problema más frecuente en la abstinencia de esteroides es el brote de la enfermedad subyacente para la que se recetaron los esteroides. Otras complicaciones variadas están asociadas con la abstinencia de esteroides. La más grave insuficiencia suprarrenal aguda, como resultado de una retirada demasiado rápida de corticosteroides después de una terapia prolongada, ha suprimido el eje HPA. Muchos pacientes se recuperan de la supresión de HPA inducida por glucocorticoides en varias semanas o meses; sin embargo, en algunas personas, el tiempo de recuperación total puede ser de un año o más.

Se han propuesto protocolos para interrumpir la terapia con corticosteroides en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo. Se debe considerar que los pacientes que han recibido dosis suprafisiológicas de glucocorticoides durante un periodo de 2 a 4 semanas en el año anterior tienen algún grado de alteración del HPA. Un síndrome característico de abstinencia a los glucocorticoides consiste en fiebre, mialgias, artralgias y malestar general, que pueden ser difíciles de diferenciar de algunas de las enfermedades subyacentes para las que se instituyó la terapia con esteroides. Finalmente, el *pseudotumor cerebral*, un síndrome clínico que incluye aumento de la presión intracraneal con papiledema, es una afección rara que a veces se relaciona con la reducción o la retirada del tratamiento con corticosteroides.

Uso continuo de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides

Además de las consecuencias que resultan de la supresión del eje HPA, el tratamiento prolongado con glucocorticoides causa una serie de otras complicaciones. Éstas incluyen anomalías de líquidos y electrolitos, hipertensión, hiperglucemia, mayor susceptibilidad a infecciones, úlceras pépticas, osteoporosis, miopatía, alteraciones del comportamiento, cataratas, detención del crecimiento y el hábito característico de sobredosis de esteroides, incluida la redistribución de grasa, estrías y equimosis.

Manejo de fluidos y electrolitos. Las alteraciones en el manejo de líquidos y electrolitos pueden causar alcalosis e hipertensión hipopotasiémicas,

TABLA 46-3 Potencialidades relativas y dosis equivalentes de corticosteroides representativos

COMPUESTO	POTENCIALIDAD ANTIINFLAMATORIA	NA^+- POTENCIALIDAD DE RETENCIÓN	DURACIÓN DE ACCIÓN[a]	DOSIS EQUIVALENTE (mg)[b]
Hidrocortisona[c]	1	1	S	20
Cortisona	0.8	0.8	S	25
Fludrocortisona	10	125	I	—[d]
Prednisona	4	0.8	I	5
Prednisolona	4	0.8	I	5
Metilprednisolona	5	0.5	I	4
Triamcinolona	5	0	I	4
Betametasona	25	0	L	0.75
Dexametasona	25	0	L	0.75

[a] $t_{1/2}$ biológica: S, corta (8-12 h); I, intermedia (12-36 h); L, larga (36-72 h).
[b] Las relaciones de dosis sólo se aplican a la administración oral o intravenosa; las potencias pueden diferir en gran medida después de la administración intramuscular o intraarticular.
[c] El nombre del cortisol cuando se usa como fármaco.
[d] Este agente se usa por sus efectos mineralocorticoides, no por los efectos de los glucocorticoides.

TABLA 46-4 Preparaciones disponibles de esteroides adrenocorticos y sus análogos sintéticos

NOMBRE GENÉRICO	TIPO DE PREPARACIÓN
Acetato de betametasona	Inyectable
Acetato de fludrocortisona[a]	Oral
Acetato de fluorometolona	Oftálmico
Acetato de hidrocortisona	Tópico, rectal
Acetato de metilprednisolona	Inyectable
Acetato de prednisolona	Oral, oftálmico
Acetónido de fluocinolona	Tópico, champú, ótico, implante
Acetónido de triamcinolona	Nasal, tópico, inyectable, dental
Amcinonida	Tópico
Budesónido	Oral, inhalado, nasal, rectal
Butirato de hidrocortisona	Tópico
Ciclesónido	Inhalado, nasal
Desónido	Tópico
Desoximetasona	Tópico
Dexametasona	Oral, oftálmico, implante ocular
Diacetato de diflorasona	Tópico
Dipropionato de alclometasona	Tópico
Dipropionato de beclometasona	Inhalado, nasal
Flunisólido	Inhalado nasal
Fluocinónido	Tópico
Fluorometolona	Oftálmico
Flurandrenólido	Vendaje impregnado, tópico
Fosfato sódico de betametasona	Oral, inyectable
Fosfato sódico de dexametasona	Oftálmico, inyectable
Fosfato sódico de prednisolona	Oral, oftálmico
Furoato de mometasona	Inhalado, nasal, tópico
Halcinónido	Tópico
Hexacetónido de triamcinolona	Inyectable
Hidrocortisona	Tópico, oral, rectal
Metilprednisolona	Inyectable
Pivalato de clocortolona	Tópico
Prednisolona	Oral
Prednisona	Oral
Probutato de hidrocortisona	Tópico
Propionato de clobetasol	Tópico, champú
Sucinato sódico de hidrocortisona	Inyectable
Sucinato sódico de metilprednisolona	Inyectable
Valerato de betametasona	Tópico
Valerato de hidrocortisona	Tópico

Nota: Las preparaciones *tópicas* incluyen agentes para su aplicación en la piel o en las membranas mucosas en cremas, soluciones, ungüentos, geles, pastas (para lesiones orales) y aerosoles; las preparaciones *oftálmicas* incluyen soluciones, suspensiones y ungüentos; las preparaciones para inhalación incluyen agentes para la inhalación nasal u oral.
[a] El acetato de fludrocortisona está diseñado para su uso como mineralocorticoide.

particularmente en pacientes con hiperaldosteronismo primario secundario a un adenoma suprarrenal o en pacientes tratados con mineralocorticoides potentes. Del mismo modo, la hipertensión es una manifestación relativamente común de la administración exógena de glucocorticoides, incluso en pacientes tratados con glucocorticoides que carecen de actividad mineralocorticoide apreciable.

Cambios metabólicos. Los efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermediario se analizaron previamente. La hiperglucemia con glucosuria generalmente se puede tratar con dieta o insulina, y su aparición no debe ser un factor importante en la decisión de continuar el tratamiento con corticosteroides o iniciar el tratamiento en pacientes diabéticos.

Respuestas inmunes. Debido a sus múltiples efectos para inhibir el sistema inmune y la respuesta inflamatoria, el uso de glucocorticoides se asocia con una mayor susceptibilidad a la infección y al riesgo de reactivación de la tuberculosis latente. En presencia de infecciones conocidas de alguna consecuencia, los glucocorticoides deben administrarse sólo si es absolutamente necesario y de forma concomitante con una terapia antimicrobiana o antifúngica adecuada y efectiva.

Posible riesgo de úlceras pépticas. Existe un considerable debate sobre la asociación entre las úlceras pépticas y la terapia con glucocorticoides. La posible aparición de hemorragia y perforación en estas úlceras y su comienzo insidioso hacen que las úlceras pépticas sean un problema terapéutico grave (véase capítulo 49). La prudencia sugiere vigilancia por la formación de úlcera péptica en pacientes que reciben terapia con corticosteroides, especialmente si se administran concomitantemente con ácido acetilsalicílico o coxibs.

Miopatía. La miopatía, caracterizada por la debilidad de los músculos de las extremidades proximales, puede ocurrir en pacientes que toman grandes dosis de corticosteroides y también es parte del cuadro clínico en pacientes con síndrome de Cushing endógeno. Puede ser de suficiente gravedad para impedir la deambulación y es un síntoma para la retirada de la terapia. La atención también se ha centrado en la miopatía esteroidea de los músculos respiratorios en pacientes con asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (véase capítulo 40); esta complicación puede disminuir la función respiratoria. La recuperación de las miopatías esteroideas puede ser lenta e incompleta.

Cambios de comportamiento. Las alteraciones del comportamiento son comunes después de la administración de corticosteroides y en pacientes con síndrome de Cushing secundario a hipercorticismo endógeno; estas alteraciones pueden tomar muchas formas, incluyendo nerviosismo, insomnio, cambios en el estado de ánimo o la psiquis, y la psicosis manifiesta.

Cataratas. Las cataratas son una complicación bien establecida del tratamiento con glucocorticoides y están relacionadas con la dosis y la duración de la terapia. Los niños parecen estar particularmente en riesgo. La interrupción de la terapia puede no conducir a la resolución completa de las opacidades, y las cataratas pueden progresar a pesar de la reducción o el cese de la terapia. Los pacientes tratados con glucocorticoides a largo plazo con dosis de prednisona de 10 a 15 mg/día o más deben recibir exámenes periódicos con lámpara de hendidura para detectar cataratas subcapsulares posteriores inducidas por glucocorticoides.

Osteoporosis. La osteoporosis, una complicación grave frecuente de la terapia con glucocorticoides, se produce en pacientes de ambos sexos y de todas las edades y está relacionada con la dosis y la duración de la terapia. Alrededor de 30-50% de todos los pacientes que reciben terapia permanente con glucocorticoides finalmente desarrollará fracturas osteoporóticas. Los glucocorticoides afectan preferentemente el hueso trabecular y el borde cortical de los cuerpos vertebrales; las costillas y las vértebras son los sitios más frecuentes de fractura. Los glucocorticoides disminuyen la densidad ósea por múltiples mecanismos, incluyendo la inhibición de las hormonas esteroides gonadales, disminución de la absorción GI de Ca^{2+}, y la inhibición de la formación de hueso debido a los efectos supresores sobre los osteoblastos y la estimulación de la reabsorción de los osteoclastos a través de los cambios en la producción de osteoprotegerina y el ligando de RANK (véase capítulo 48). Además, la inhibición de glucocorticoides de la captación intestinal de Ca^{2+} puede conducir a aumentos secundarios en la hormona paratiroidea, lo que aumenta la resorción ósea.

El inicio de la terapia con glucocorticoides a 5 mg/d o más de prednisona (o su equivalente) durante 3 meses o más es una indicación para la densitometría ósea para detectar anomalías en el hueso trabecular. Debido a que la pérdida ósea asociada con los glucocorticoides ocurre predominantemente dentro de los primeros 6 meses de tratamiento, se debe

iniciar la evaluación densitométrica de la columna lumbar y la cadera, junto con medidas profilácticas. La mayoría de las autoridades recomienda mantener una ingesta de Ca^{2+} de 1 500 mg/d con suplementos dietéticos más Ca^{2+} y una ingesta de vitamina D de 800 IU/d, suponiendo que estas medidas no aumentan la excreción urinaria de calcio por encima del rango normal. Un avance importante en la prevención de la osteoporosis relacionada con glucocorticoides es el uso exitoso de bisfosfonatos (p. ej., risedronato y ácido zoledrónico), que se ha demostrado que contrarrestan la disminución de la densidad ósea y la incidencia de fracturas en pacientes que reciben terapia con glucocorticoides. Se puede encontrar un análisis adicional de estos temas en los capítulos 44 y 48.

Osteonecrosis. La osteonecrosis (también conocida como necrosis avascular o aséptica) es una complicación relativamente común de la terapia con glucocorticoides. La cabeza femoral se afecta con mayor frecuencia, pero este proceso también puede afectar la cabeza humeral y el fémur distal. El dolor articular y la rigidez suelen ser los primeros síntomas, y este diagnóstico se debe considerar en pacientes que reciben glucocorticoides y desarrollan repentinamente dolor de cadera, hombro o rodilla. Aunque el riesgo aumenta con la duración y la dosis de la terapia con glucocorticoides, la osteonecrosis también puede ocurrir cuando se administran altas dosis de glucocorticoides durante periodos cortos. La osteonecrosis generalmente progresa, y la mayoría de los pacientes afectados por último requiere reemplazo articular.

Regulación del crecimiento y desarrollo. El retraso del crecimiento en los niños puede ser el resultado de la administración de dosis relativamente pequeñas de glucocorticoides. Aunque se desconoce el mecanismo preciso, hay informes de que la síntesis de colágeno y el crecimiento lineal en estos niños se pueden restablecer mediante un tratamiento (sin prescripción médica) con hormona del crecimiento; se necesitan más estudios para definir el papel del tratamiento simultáneo con la hormona del crecimiento en este contexto. En animales de experimentación, la exposición prenatal a los glucocorticoides está claramente relacionada con el paladar hendido y el desarrollo neuronal alterado, lo que finalmente da lugar a anomalías conductuales complejas. Las acciones de los glucocorticoides para promover la diferenciación celular desempeñan papeles fisiológicos importantes en el desarrollo humano en la etapa final de la gestación y en el periodo neonatal (p. ej., producción de agente tensoactivo pulmonar e inducción de enzimas gluconeogénicas hepáticas); a pesar de esas acciones, los esteroides prenatales pueden provocar anomalías sutiles en el desarrollo fetal. Los bebés nacidos de mujeres que reciben grandes dosis de corticosteroides durante el embarazo deben ser monitoreados para detectar signos de insuficiencia suprarrenal e iniciar el tratamiento apropiado, de ser necesario.

Usos terapéuticos y aplicaciones de diagnóstico en enfermedades endocrinas

Con la excepción de la terapia de reemplazo en estados de deficiencia, el uso de glucocorticoides es en gran medida empírico. Dado el número y la gravedad de los efectos secundarios potenciales, la decisión de introducir la terapia con glucocorticoides siempre requiere una consideración cuidadosa de los riesgos y beneficios relativos de cada paciente. Para cualquier enfermedad y en cualquier paciente, la dosis óptima para lograr un determinado efecto terapéutico debe determinarse por ensayo y error y una reevaluación periódica a medida que la actividad de la enfermedad subyacente cambia o cuando surgen complicaciones de la terapia. *Una dosis única de glucocorticoides, incluso una grande, no tiene prácticamente efectos nocivos, y es poco probable que un tratamiento breve (hasta 1 semana), en ausencia de contraindicaciones específicas, sea nocivo. A medida que la duración de la terapia con glucocorticoides aumenta más allá de 1 semana, hay aumentos relacionados con el tiempo y la dosis en la incidencia de efectos incapacitantes y potencialmente letales.* Excepto en pacientes que reciben terapia de reemplazo, los glucocorticoides no son específicos ni curativos; más bien, son paliativos en virtud de sus acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras. Finalmente, *el cese brusco de los glucocorticoides después de una terapia prolongada se asocia con el riesgo de insuficiencia suprarrenal, que puede ser fatal.*

Cuando los glucocorticoides deben administrarse durante periodos prolongados, la dosis, determinada empíricamente, debe ser la más baja que logre el efecto deseado. Cuando el objetivo terapéutico es el alivio de los síntomas dolorosos o angustiantes no asociados con una enfermedad que pone en peligro la vida inmediatamente, no se busca alivio completo, y la dosis de esteroides se reduce gradualmente hasta que los síntomas empeoran indicando que se ha encontrado la dosis mínima aceptable. Siempre que sea posible, la sustitución por otros fármacos, como los antiinflamatorios no esteroideos, puede facilitar el estrechamiento de la dosis de glucocorticoides una vez que se haya logrado el beneficio inicial de la terapia. Cuando la terapia se dirige a una enfermedad potencialmente mortal (p. ej., pénfigo o lupus cerebritis), la dosis inicial debe ser grande para lograr un control rápido de la crisis. Si no se observa algún beneficio rápidamente, entonces la dosis debe duplicarse o triplicarse. Después del control inicial en una enfermedad potencialmente letal, la reducción de la dosis debe llevarse a cabo en condiciones que permitan observaciones frecuentes y precisas del paciente.

La ausencia de efectos perjudiciales demostrados de una dosis única de glucocorticoides dentro del rango terapéutico convencional justifica su administración a pacientes críticamente enfermos que pueden tener insuficiencia suprarrenal. Si la afección subyacente es consecuencia de la deficiencia de glucocorticoides, entonces una inyección intravenosa única de un glucocorticoide soluble puede prevenir la muerte inmediata y dar tiempo para un diagnóstico definitivo. Si la enfermedad subyacente no es la insuficiencia suprarrenal, la dosis única no dañará al paciente. Los tratamientos prolongados a altas dosis deben reservarse para la enfermedad potencialmente mortal.

Para disminuir la supresión del eje HPA, las preparaciones de esteroides de acción intermedia (p. ej., prednisona o prednisolona) se deben administrar por la mañana como una dosis única. La terapia de día alterno con los mismos glucocorticoides se emplea para los pacientes que obtienen respuestas terapéuticas adecuadas en este régimen. Alternativamente, la terapia de pulso con dosis mayores de glucocorticoides (p. ej., dosis de 1-1.5 g/d IV de metilprednisolona durante 3 días) se usa con frecuencia para iniciar la terapia en pacientes con trastornos fulminantes inmunológicamente relacionados, como las exacerbaciones agudas de la esclerosis múltiple, el rechazo agudo de trasplante, la glomerulonefritis necrosante y la nefritis lúpica.

Terapia de reemplazo para la insuficiencia suprarrenal

La insuficiencia suprarrenal puede ser el resultado de lesiones estructurales o funcionales de la corteza suprarrenal (insuficiencia suprarrenal primaria o enfermedad de Addison) o de lesiones estructurales o funcionales de la hipofisiaria anterior o hipotálamo (insuficiencia suprarrenal secundaria). En los países desarrollados, la insuficiencia suprarrenal primaria es con alguna frecuencia secundaria a la enfermedad suprarrenal autoinmune, mientras que la adrenalitis tuberculosa es la etiología más frecuente en los países en desarrollo. Otras causas incluyen extirpación de suprarrenales, hemorragia suprarrenal bilateral, infiltración neoplásica de las glándulas suprarrenales, sida, trastornos hereditarios de las enzimas esteroidogénicas y adrenoleucodistrofia ligada a X. La insuficiencia suprarrenal secundaria resultante de la disfunción hipofisiaria o hipofisiaria generalmente se presenta de una manera más insidiosa que el trastorno primario, probablemente porque se conserva la biosíntesis mineralocorticoide.

Insuficiencia suprarrenal aguda. La enfermedad de la insuficiencia suprarrenal aguda que pone en peligro la vida se caracteriza por síntomas GI (náuseas, vómitos y dolor abdominal), deshidratación, hiponatremia, hiperpotasemia, debilidad, letargia e hipotensión. Por lo general, se asocia con trastornos de la glándula suprarrenal en lugar de la hipofisiaria o el hipotálamo, y en ocasiones se produce una abstinencia abrupta de los glucocorticoides que se usan a dosis elevadas o durante periodos prolongados.

El tratamiento inmediato de los pacientes con insuficiencia suprarrenal aguda incluye terapia intravenosa con solución isotónica de NaCl complementada con 5% de glucosa y corticosteroides y un tratamiento adecuado para causas precipitantes como infección, trauma o hemorragia. Debido a que la función cardiaca a menudo se reduce en el contexto de una insuficiencia adrenocortical, se debe controlar al paciente para detectar evidencia de sobrecarga de volumen, como aumento de la presión venosa central o edema pulmonar. Después de un bolo intravenoso inicial de 100 mg, se debe administrar hidrocortisona por infusión continua a una velocidad de 50-100 mg cada 8 h, una dosis que confiera suficiente actividad mineralocorticoide para cumplir con todos los requisitos. A medida que el paciente se estabiliza, la dosis de hidrocortisona puede reducirse a 25 mg cada 6-8 h. A partir de entonces, los pacientes son tratados de la misma manera que aquellos con insuficiencia suprarrenal crónica. Para el tratamiento inicial de la insuficiencia suprarrenal aguda no confirmada, se pueden sustituir 4 mg de fosfato sódico de dexametasona por hidrocortisona; la dexametasona no tiene reacción cruzada en el ensayo de cortisol y no interferirá con la medición del cortisol (ya sea en la base o en respuesta a la prueba de estimulación con cosintropina [ACTH]). La falta de respuesta a la cosintropina en este contexto es un diagnóstico de insuficiencia suprarrenal.

Insuficiencia suprarrenal crónica. Los pacientes con insuficiencia suprarrenal crónica presentan muchas de las mismas manifestaciones que se

observan en la crisis suprarrenal, pero con menor gravedad. Estos pacientes requieren un tratamiento diario con corticosteroides. La adecuación de la terapia de reemplazo de corticosteroides se juzga por criterios clínicos y mediciones bioquímicas. El bienestar subjetivo del paciente es un parámetro clínico importante en la enfermedad primaria y secundaria. En la insuficiencia suprarrenal primaria, la desaparición de la hiperpigmentación y la resolución de anomalías electrolíticas son indicadores valiosos de un reemplazo adecuado. El tratamiento excesivo puede causar manifestaciones del síndrome de Cushing en adultos y disminución del crecimiento lineal en los niños. Los niveles plasmáticos de ACTH pueden usarse para monitorear la terapia en pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria; el nivel de ACTH temprano en la mañana no se debe suprimir, pero debe ser inferior a 100 pg/mL (22 pmol/L).

Los regímenes de reemplazo tradicionales han usado hidrocortisona en dosis de 20-30 mg/d; sin embargo, algunas autoridades usan dosis más bajas de 15-20 mg/d sobre la base de las estimaciones de las tasas diarias de producción de cortisol (véase tabla 46-1). El *acetato de cortisona*, que es inactivo hasta que se convierte en cortisol por 11β-HSD1, también se ha usado en dosis que varían de 25 a 37.5 mg/d. En un esfuerzo por imitar el ritmo diurno normal de la secreción de cortisol, estos glucocorticoides generalmente se han administrado en dosis divididas, con dos tercios de la dosis administrados por la mañana y un tercio administrado por la tarde. Aunque algunos pacientes con insuficiencia suprarrenal primaria pueden mantenerse con hidrocortisona y una ingesta de sal abundante, la mayoría de estos pacientes también requiere reemplazo de mineralocorticoides; el acetato de fludrocortisona generalmente se usa en dosis de 0.05-0.2 mg/d. En la insuficiencia suprarrenal secundaria, la administración de un glucocorticoide sólo es generalmente adecuada porque la zona glomerular, que produce mineralocorticoides, por lo general está intacta.

Al iniciar el tratamiento en pacientes con panhipopituitarismo, administre glucocorticoides antes de iniciar el tratamiento con hormona tiroidea, ya que la administración de hormona tiroidea puede precipitar la insuficiencia suprarrenal aguda al aumentar el metabolismo del cortisol. La dexametasona y la prednisona también se han usado como terapia de reemplazo permanente; sin embargo, se requiere un monitoreo cuidadoso del hipercorticoide debido a su mayor potencia y mayor duración de acción.

Las dosis estándar de glucocorticoides a menudo deben ajustarse hacia arriba en pacientes que también están tomando fármacos que aumentan su aclaramiento metabólico (p. ej., fenitoína, barbitúricos o rifampina) o que sufren el estrés de enfermedades intercurrentes. *Todos los pacientes con insuficiencia suprarrenal deben usar un brazalete o etiqueta de alerta médica que registre su diagnóstico y transmita información sobre su régimen de esteroides*. Durante una enfermedad menor, la dosis de glucocorticoides debe duplicarse. El paciente y los miembros de la familia también deben ser entrenados para administrar dexametasona parenteral (4 mg por vía intramuscular) en el caso de que las náuseas o los vómitos intensos impidan la administración oral de los fármacos; posteriormente deben buscar atención médica de inmediato. Las dosis de glucocorticoides también se ajustan cuando los pacientes con insuficiencia suprarrenal se someten a cirugía. En este contexto, las dosis están diseñadas para aproximarse o superar la tasa máxima de secreción de cortisol de 200 mg/d; un régimen estándar es hidrocortisona 100 mg por vía parenteral cada 8 h. Después de la cirugía, la dosis se reduce a la mitad cada día hasta que se reduce a los niveles de mantenimiento de rutina.

Hiperplasia suprarrenal congénita. La CAH es un grupo de trastornos genéticos en los que existe una deficiencia en la actividad de una de varias enzimas necesarias para la biosíntesis de los glucocorticoides. La producción alterada de cortisol y la consiguiente falta de inhibición de retroalimentación negativa conducen a una mayor liberación de ACTH. Como resultado, otros esteroides hormonalmente activos que están proximales al bloque enzimático en la vía esteroidogénica se producen en exceso. La CAH incluye un espectro de trastornos para los cuales la presentación clínica precisa, los hallazgos de laboratorio y el tratamiento dependen de cuál de las enzimas esteroidogénicas es deficiente. En aproximadamente 90% de los pacientes, la CAH es el resultado de mutaciones en CYP21, la enzima que lleva a cabo la reacción de 21-hidroxilación (véase figura 46-3).

Clínicamente, los pacientes se dividen en aquellos con CAH clásica, que tienen defectos extremos en la actividad enzimática, condición aparecida por primera vez durante la infancia, y aquellos con CAH no clásica, que se presenta después de la pubertad con signos y síntomas de un leve exceso de andrógenos, como hirsutismo, amenorrea e infertilidad y acné. Las pacientes con CAH clásica frecuentemente nacen con genitales externos virilizados (pseudohermafroditismo femenino) que es el resultado de una producción elevada de precursores de andrógenos suprarrenales en etapas decisivas de la diferenciación sexual en el útero y que a menudo requieren cirugía genital reconstructiva. Algunos centros médicos han experimentado con éxito la administración de dexametasona en el útero; sin embargo, este enfoque es muy controvertido debido a las preocupaciones sobre el desarrollo anormal del comportamiento después de la exposición prenatal a los glucocorticoides (Miller y Witchel, 2013). Los varones parecen normales al nacer y más tarde pueden tener un desarrollo precoz de características sexuales secundarias (pubertad isosexual precoz). En ambos sexos, el crecimiento lineal se acelera en la infancia, pero la altura adulta se reduce por el cierre prematuro de las epífisis. Algunos pacientes con CAH clásica no pueden conservar Na^+ normalmente y, por tanto, se les llama "derrochadores de sal".

Todos los pacientes con CAH clásica requieren terapia de reemplazo con hidrocortisona o un congénere adecuado, y aquellos con pérdida de sal también requieren reemplazo de mineralocorticoides. Los objetivos de la terapia son restaurar los niveles de hormonas esteroides fisiológicas al rango normal y suprimir la ACTH y, por tanto, derogar los efectos de la sobreproducción de andrógenos suprarrenales. La dosis oral típica de hidrocortisona es de aproximadamente 0.6 mg/kg diariamente en dos o tres dosis divididas. El mineralocorticoide utilizado es acetato de fludrocortisona (0.05-0.2 mg/d). Muchos expertos también administran sal de mesa a los bebés (una quinta parte de una cucharadita disuelta en fórmula todos los días) hasta que el niño coma alimentos sólidos. La terapia se guía por la ganancia de peso y altura, por los niveles plasmáticos de 17-hidroxiprogesterona y por la presión arterial. La actividad de renina plasmática elevada sugiere que el paciente está recibiendo una dosis inadecuada de mineralocorticoide. Los brotes repentinos en el crecimiento lineal a menudo indican una supresión hipofisiaria inadecuada y una excesiva secreción de andrógenos, mientras que la insuficiencia del crecimiento sugiere un tratamiento excesivo con glucocorticoides.

Aplicaciones diagnósticas de la dexametasona

Además de sus usos terapéuticos, la dexametasona se utiliza como agente de primera línea para diagnosticar el hipercortisolismo y para diferenciar entre las diferentes causas del síndrome de Cushing (Arnaldi *et al*., 2003). Para determinar si los pacientes con manifestaciones clínicas sugestivas de hipercortisolismo tienen evidencia bioquímica de aumento de la biosíntesis de cortisol, se ha ideado una prueba de supresión nocturna de dexametasona. Los pacientes reciben 1 mg de dexametasona por vía oral a las 11:00 pm, y el cortisol se mide a las 8:00 de la mañana siguiente. La supresión del cortisol plasmático a menos de 1.8 μg/dL sugiere fuertemente que el paciente no tiene síndrome de Cushing. Los fármacos como los barbitúricos que mejoran el metabolismo de la dexametasona o los fármacos (estrógenos) o las condiciones (embarazo) que aumentan las concentraciones de CBG pueden interferir con la supresión y comprometer la prueba.

La prueba de supresión formal de dexametasona se usa en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing documentado bioquímicamente. Después de la determinación de los niveles de cortisol basales durante 48 h, se da dexametasona (0.5 mg cada 6 h) por vía oral durante 48 h. Esta dosis suprime notablemente los niveles de cortisol en sujetos normales, incluidos los que tienen elevaciones inespecíficas de cortisol debido a la obesidad o el estrés, pero no suprime los niveles en pacientes con síndrome de Cushing. En la fase de dosis alta de la prueba, la dexametasona se administra por vía oral a 2 mg cada 6 h durante 48 h. Los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de la hipofisiaria (p. ej., enfermedad de Cushing) generalmente responden con niveles reducidos de cortisol. Por el contrario, los pacientes con producción ectópica de ACTH o con tumores adrenocorticales generalmente no presentan niveles reducidos de cortisol. A pesar de estas generalidades, la dexametasona puede suprimir los niveles de cortisol en algunos pacientes con producción de ACTH ectópica, particularmente con tumores como los carcinoides bronquiales, y muchos expertos prefieren utilizar el muestreo del seno petroso inferior después de la administración de CRH para hacer esta distinción.

Usos terapéuticos en enfermedades no endocrinas

Hay usos importantes de los glucocorticoides en enfermedades que no involucran directamente el eje HPA. Los trastornos analizados a continuación ilustran los principios que gobiernan el uso de glucocorticoides en las enfermedades seleccionadas. La dosificación glucocorticoide varía considerablemente según la naturaleza y la gravedad del trastorno subyacente. Se proporcionan dosis aproximadas de un glucocorticoide representativo (p. ej., prednisona).

Trastornos reumáticos

Los glucocorticoides se utilizan ampliamente en el tratamiento de trastornos reumáticos y son un pilar en el tratamiento de las enfermedades reumáticas inflamatorias más graves, como el lupus eritematoso sistémi-

co y una variedad de trastornos vasculíticos, como poliarteritis nodosa, granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg-Strauss y arteritis de células gigantes. Para estos trastornos más graves, la dosis inicial de glucocorticoides debería ser suficiente para suprimir la enfermedad rápidamente y minimizar el daño tisular resultante. Inicialmente, a menudo se usa prednisona (1 mg/kg/d en dosis divididas), por lo regular seguido de la consolidación a una única dosis diaria, con una disminución posterior a una dosis efectiva mínima determinada por el cuadro clínico.

Los glucocorticoides a menudo se usan junto con otros agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida y el metotrexato, que ofrecen un mejor control a largo plazo que los esteroides solos. La excepción es la arteritis de células gigantes, para la cual los glucocorticoides siguen siendo superiores a otros agentes. Se debe tener precaución en el uso de glucocorticoides en algunas formas de vasculitis (p. ej., poliarteritis nodosa), para las cuales las infecciones subyacentes con virus de hepatitis pueden desempeñar un papel patogénico. Los glucocorticoides de acción intermedia, como la prednisona y la prednisolona, generalmente se prefieren a los esteroides de acción más prolongada como la dexametasona.

En la artritis reumatoide, debido a los efectos secundarios graves y debilitantes asociados con su uso crónico, los glucocorticoides se usan como agentes estabilizadores para la enfermedad progresiva que no responde a los tratamientos de primera línea, como la fisioterapia y los fármacos antiinflamatorios no esteroideos. En este caso, los glucocorticoides proporcionan alivio hasta que otros fármacos antirreumáticos de acción más lenta (p. ej., metotrexato o agentes dirigidos al TNF) tengan efecto. Una dosis inicial típica es 5-10 mg de prednisona por día. En el contexto de una exacerbación aguda, se pueden emplear dosis más altas de glucocorticoides (por lo general, 20-40 mg/d de prednisona o equivalente), con una disminución gradual posterior. Alternativamente, los pacientes con sintomatología principal confinados a una o algunas articulaciones pueden tratarse con inyecciones intraarticulares de esteroides. Dependiendo del tamaño de la articulación, las dosis típicas son 5-20 mg del acetónido de triamcinolona de larga duración o su equivalente.

En enfermedades articulares degenerativas no inflamatorias (p. ej., osteoartritis) o en una variedad de síndromes regionales de dolor (p. ej., tendinitis o bursitis), los glucocorticoides se pueden administrar mediante inyección local para el tratamiento de un ataque episódico. Es de importancia usar un glucocorticoide que no requiera bioactivación (p. ej., prednisolona en lugar de prednisona) y minimizar la frecuencia de la administración local de esteroides siempre que sea posible. En el caso de la inyección intraarticular repetida de esteroides, hay una incidencia significativa de destrucción articular indolora, similar a la artropatía de Charcot. Se recomienda que las inyecciones intraarticulares se realicen con intervalos de al menos 3 meses para minimizar las complicaciones.

Enfermedades renales

Los pacientes con síndrome nefrótico secundario al cambio mínimo generalmente responden bien a la terapia con esteroides, y los glucocorticoides son el tratamiento de primera línea en adultos y niños. Las dosis diarias iniciales de prednisona son de 1-2 mg/kg durante 6 semanas, seguidas de una reducción gradual de la dosis durante 6-8 semanas, aunque algunos nefrólogos recomiendan la terapia de día alterno. La evidencia objetiva de respuesta, como disminución de la proteinuria, se observa en 2 a 3 semanas en 85% de los pacientes y más de 95% de los pacientes ingresan a la remisión en 3 meses. Los pacientes con enfermedad renal secundaria a lupus eritematoso sistémico también reciben generalmente una prueba terapéutica de glucocorticoides. En el caso de la glomerulonefritis membranosa, muchos nefrólogos recomiendan un ensayo de glucocorticoides en días alternos durante 8-10 semanas (p. ej., prednisona 120 mg cada 2 días), seguido de un periodo de 1 a 2 meses de reducción.

Enfermedades alérgicas

El inicio de la acción de los glucocorticoides en las enfermedades alérgicas se retrasa, y los pacientes con reacciones alérgicas graves como la anafilaxia requieren terapia inmediata con epinefrina. Las manifestaciones de enfermedades alérgicas de duración limitada, tales como fiebre del heno, enfermedad del suero, urticaria, dermatitis de contacto, reacciones a fármacos, picaduras de abeja, y edema angioneurótico puede ser suprimida por dosis adecuadas de los glucocorticoides dadas como suplementos a la terapia primaria. En la enfermedad grave, los glucocorticoides intravenosos (metilprednisolona 125 mg IV cada 6 horas o equivalente) son apropiados. Para la rinitis alérgica, muchos expertos recomiendan los esteroides intranasales.

Enfermedades pulmonares

El uso de glucocorticoides en el asma bronquial y otras enfermedades pulmonares se analiza en el capítulo 40. Los glucocorticoides prenatales se utilizan con frecuencia en el trabajo de parto prematuro, disminuyendo la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular y muerte en recién nacidos. Se administra betametasona (12 mg IM cada 24 h para dos dosis) o dexametasona (6 mg IM cada 12 h para cuatro dosis) a mujeres con signos definitivos de parto prematuro entre las 26 y 34 semanas de gestación. Para las mujeres que todavía tienen riesgo de parto prematuro siete o más días después de recibir la dosis inicial de glucocorticoides, un metaanálisis de 10 ensayos clínicos aleatorizados que involucraron a más de 4730 mujeres y 5700 niños mostró que un segundo ciclo de tratamiento redujo el riesgo de síndrome de dificultad respiratoria y morbilidad neonatal grave sin efectos adversos en los niños durante 2 a 3 años después (McKinlay *et al*., 2012).

Enfermedades infecciosas

Aunque el uso de glucocorticoides inmunosupresores en enfermedades infecciosas puede parecer paradójico, hay un número limitado de entornos en los que están indicados en la terapia de patógenos infecciosos específicos. Un ejemplo es en pacientes con sida con neumonía por *Pneumocystis carinii* e hipoxia moderada a intensa; la adición de glucocorticoides al régimen antibiótico aumenta la oxigenación y disminuye la incidencia de insuficiencia respiratoria y mortalidad. Del mismo modo, los glucocorticoides disminuyen claramente la incidencia de daño neurológico a largo plazo asociado con la meningitis por *Haemophilus influenzae* tipo b en bebés y niños de 2 meses de edad o más.

Enfermedades oculares

Los glucocorticoides con frecuencia se usan para suprimir la inflamación en el ojo y pueden preservar la vista cuando se usan adecuadamente. Se administran por vía tópica para enfermedades del ojo externo y segmento anterior y alcanzan concentraciones terapéuticas en el humor acuoso después de la instilación en el saco conjuntival. Para las enfermedades del segmento posterior, se requiere inyección intraocular o administración sistémica. Estos usos de los glucocorticoides se analizan en el capítulo 69.

Enfermedades de la piel

Los glucocorticoides son muy eficaces en el tratamiento de una gran variedad de dermatosis inflamatorias. Un régimen típico para una erupción eccematosa es un ungüento de hidrocortisona al 1% aplicado localmente dos veces al día. La eficacia se potencia mediante la aplicación del esteroide tópico debajo de una película oclusiva, como una envoltura de plástico; desafortunadamente, el riesgo de absorción sistémica también aumenta con los vendajes oclusivos, y esto puede ser un problema significativo cuando los glucocorticoides más potentes se aplican a la piel inflamada. Los glucocorticoides se administran por vía sistémica para los episodios graves de trastornos dermatológicos agudos y para las exacerbaciones de los trastornos crónicos. La dosis en estos entornos suele ser de 40 mg/d de prednisona. La administración sistémica de esteroides puede salvar vidas en el pénfigo, que puede requerir dosis diarias de hasta 120 mg de prednisona. El capítulo 70 presenta los usos dermatológicos de los glucocorticoides.

Enfermedades gastrointestinales

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa crónica y enfermedad de Crohn) que no responden a un tratamiento más conservador (es decir, reposo, dieta y sulfasalazina) pueden beneficiarse de los glucocorticoides; los esteroides son más útiles para las exacerbaciones agudas (véase capítulo 51).

Enfermedades hepáticas

El uso de corticosteroides en la enfermedad hepática ha sido controvertido. Los glucocorticoides son claramente beneficiosos en la hepatitis autoinmune; hasta 80% de los pacientes muestra remisión histológica cuando reciben tratamiento con prednisona (40-60 mg al día inicialmente, disminuyendo a una dosis de mantenimiento de 7.5-10 mg diarios después de que los niveles de transaminasas séricas caen). El papel de los corticosteroides en la hepatopatía alcohólica no está completamente definido; los metaanálisis más recientes no respaldaron una función beneficiosa de los corticosteroides. En el caso de una enfermedad hepática grave, se debe usar prednisolona en lugar de prednisona, que requiere que la conversión hepática sea activa.

Malignidades

Los glucocorticoides se usan en la quimioterapia de la leucemia linfocítica aguda y los linfomas debido a sus efectos antilinfocíticos, más comúnmente como un componente de la terapia combinada (véanse capítulos 67 y 68). También se usan para controlar las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia (véase tabla 50-5) y para reducir las reacciones

de hipersensibilidad y la retención de líquidos asociadas con la quimioterapia con taxanos (véase capítulo 66).

Edema cerebral

Los corticosteroides en dosis muy altas (p. ej., dexametasona 4-16 mg cada 6 h) se usan comúnmente en la reducción o prevención del edema cerebral asociado con parásitos y neoplasmas, especialmente los que son metastásicos.

Varios usos

Sarcoidosis. Los corticosteroides son un tratamiento indicado para pacientes con síntomas debilitantes o formas de sarcoidosis potencialmente mortales. Los pacientes con compromiso pulmonar grave se tratan con 20-40 mg/d de prednisona, o una dosis equivalente de esteroides alternativos, para inducir la remisión. Se pueden requerir dosis más altas para otras formas de esta enfermedad. Las dosis de mantenimiento pueden ser tan bajas como 5 mg/d de prednisona. Todos los pacientes que requieren terapia permanente con glucocorticoides a dosis que exceden la tasa de producción diaria normal tienen un mayor riesgo de tuberculosis secundaria; por tanto, los pacientes con una reacción positiva a la tuberculina u otra evidencia de tuberculosis deben ser considerados para la terapia antituberculosis profiláctica.

Trombocitopenia. En la trombocitopenia, se usa prednisona (0.5 mg/kg) para disminuir la tendencia a la hemorragia. En los casos más graves, y para el inicio del tratamiento de la trombocitopenia idiopática, se emplean dosis diarias de prednisona (1-1.5 mg/kg). Los pacientes con trombocitopenia idiopática refractaria pueden responder al tratamiento con pulsos de dosis altas de glucocorticoides.

Destrucción autoinmune de eritrocitos. Los pacientes con destrucción autoinmune de eritrocitos (es decir, anemia hemolítica con una prueba de Coombs positiva) se tratan con prednisona (1 mg/kg/d). En el contexto de una hemólisis grave, se pueden usar dosis más altas, con disminución progresiva a medida que mejore el paciente con anemia. Es posible que se requieran pequeñas dosis de mantenimiento durante varios meses en pacientes que responden al tratamiento.

Transplante de órgano. En el trasplante de órganos, se administran altas dosis de prednisona (50-100 mg) en el momento de la cirugía de trasplante, junto con otros agentes inmunosupresores, y la mayoría de los pacientes se mantiene en un régimen de mantenimiento que incluye dosis más bajas de glucocorticoides (véase capítulo 35).Para algunos trasplantes de órganos sólidos (p. ej., páncreas), los protocolos que retiran los corticosteroides temprano después del trasplante o que los evitan por completo se han vuelto más comunes (Niederhaus *et al.*, 2013).

Lesión de la médula espinal. Grandes dosis de succinato sódico de metilprednisolona (30 mg/kg inicialmente seguido de una infusión de 5.4 mg/kg/h durante 23 h) son una opción de tratamiento para pacientes con lesión aguda de la médula espinal. Aunque los ensayos controlados multicéntricos han demostrado disminuciones en los defectos neurológicos en pacientes con lesión aguda de la médula espinal tratados dentro de las 8 h de la lesión (Bracken, 2012), algunas preocupaciones sobre el análisis estadístico, la reproducibilidad de los datos y los posibles efectos secundarios del tratamiento abogan contra el uso de metilprednisolona en este contexto (Hurlbert *et al.*, 2013).

Inhibidores de la secreción y la biosíntesis de ACTH y acciones de los esteroides adrenocorticales

El hipercortisolismo con su morbilidad y mortalidad concomitantes es causado con mayor frecuencia por adenomas corticotropos que sobreproducen ACTH (enfermedad de Cushing) o por tumores adrenocorticales o hiperplasias bilaterales que sobreproducen cortisol (síndrome de Cushing). Con menos frecuencia, el hipercortisolismo puede ser el resultado de carcinomas adrenocorticales o tumores ectópicos productores de ACTH o CRH. Aunque la cirugía es el tratamiento de elección, no siempre es efectivo, y se necesita terapia adyuvante con inhibidores farmacológicos. En estos entornos, los inhibidores de la secreción de ACTH y de la esteroidogénesis suprarrenal son clínicamente útiles. Todos estos agentes presentan el riesgo común de precipitar la insuficiencia suprarrenal aguda; por tanto, deben usarse en dosis apropiadas, y el estado del eje HPA del paciente debe ser monitoreado cuidadosamente. La mayoría de los inhibidores discutidos aquí se consideran en detalle en otros capítulos; los antagonistas mineralocorticoides no se consideran aquí, pero se analizan en el capítulo 25.

Inhibidores de la secreción de ACTH

Pasireótido

El pasireótido es un análogo de la somatostatina que es un agonista en cuatro de los cinco subtipos de SSTR, con una afinidad especialmente alta por SSTR5. A través de estas interacciones, el pasireótido inhibe eficazmente la secreción de la hormona del crecimiento y se usa en el tratamiento de la acromegalia (véase capítulo 42). El pasireótido también inhibe la secreción de ACTH y reduce los niveles circulantes de cortisol en pacientes con tumores hipofisiarios productores de ACTH; el agente está aprobado por la FDA para su uso en aquellos pacientes con enfermedad de Cushing que no son candidatos para cirugía o que tienen enfermedad recurrente. A dosis subcutáneas de 0.6 o 0.9 mg dos veces al día, el pasireótido reduce los niveles de cortisol libre urinario en al menos 50% en aproximadamente la mitad de los pacientes tratados; dependiendo de la dosis, los niveles de cortisol alcanzan el rango normal en 15-26% de los pacientes. El tratamiento mejora los signos y síntomas del hipercortisolismo, incluida la presión arterial, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad y el índice de masa corporal. Los efectos adversos comunes incluyen hiperglucemia, cálculos biliares y malestar gastrointestinal transitorio (Colao *et al.*, 2012).

Cabergolina

La cabergolina es un potente agonista del receptor D_2 de la dopamina de acción prolongada utilizado principalmente para tratar la hiperprolactinemia (véase capítulo 42). La cabergolina también inhibe la secreción de ACTH a partir de tumores corticotropos, que a menudo son receptores D_2 positivos. Varios estudios pequeños han demostrado que 37% de los pacientes con enfermedad de Cushing recurrente alcanzan niveles normales de cortisol urinario libre cuando se tratan con cabergolina. La FDA aún no ha aprobado la cabergolina para este uso.

Inhibidores de la esteroidogénesis

Ketoconazol

El ketoconazol es un agente antifúngico (véase capítulo 61). En dosis superiores a las empleadas en terapia antifúngica, es un inhibidor eficaz de la esteroidogénesis suprarrenal y gonadal, principalmente porque inhibe la actividad de CYP17 (17α-hidroxilasa). En dosis incluso mayores, el ketoconazol también inhibe el CYP11A1, bloqueando de manera eficaz la esteroidogénesis en todos los tejidos esteroidogénicos primarios. El ketoconazol es un inhibidor efectivo de la biosíntesis de la hormona esteroidea en pacientes con hipercortisolismo (aunque la FDA no ha aprobado el uso para esta indicación). En la mayoría de los casos, se requiere un régimen de dosificación de 600-800 mg/d (en dos dosis divididas), y algunos pacientes pueden requerir hasta 1 200 mg/d (en dos o tres dosis). Los efectos secundarios incluyen disfunción hepática con la posibilidad de lesión hepática grave. El potencial del ketoconazol para alterar el transporte y el metabolismo del fármaco al inhibir la glucoproteína P y el CYP3A4 puede provocar interacciones farmacológicas graves (véanse capítulos 5 y 6).

Metirapona

La metirapona es un inhibidor relativamente selectivo de CYP11B1 y, por tanto, inhibe la conversión de 11-desoxicortisol en cortisol, reduciendo así la producción de cortisol y elevando los niveles de precursor (p. ej., 11-desoxicortisol y su precursor 11-desoxicorticosterona). Aunque la biosíntesis de la aldosterona también se ve afectada, los niveles elevados de 11-desoxicorticosterona y 11-desoxicortisol mantienen las funciones dependientes de mineralocorticoides. En una prueba diagnóstica de todo el eje HPA, se administra metirapona (30 mg/kg, dosis máxima de 3 g) por vía oral con un refrigerio a medianoche, y se mide el cortisol plasmático y 11-desoxicortisol a la mañana siguiente a las 8:00. Un cortisol en plasma inferior a 8 μg/dL valida la inhibición adecuada de CYP11B1; en este contexto, un nivel de 11-desoxicortisol inferior a 7 μg/dL es altamente sugestivo de una función de HPA alterada.

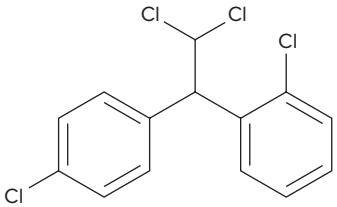
La metirapona se ha utilizado sin indicación médica para tratar el hipercortisolismo resultante de neoplasmas o tumores suprarrenales que producen ectópicamente ACTH. La supresión máxima de la esteroidogénesis requiere dosis de 4 g/d. Con más frecuencia, la metirapona se usa como terapia adyuvante en pacientes que recibieron irradiación hipofisiaria o en combinación con otros agentes que inhiben la esteroidogénesis. En este contexto, se emplea una dosis de 500-750 mg tres o cuatro veces al día. El uso de metirapona en el tratamiento del síndrome de Cushing secundario a la hipersecreción hipofisiaria de ACTH es más controvertido. La administración permanente de metirapona puede causar hirsutismo, como consecuencia del aumento de la síntesis de andrógenos suprarrenales corriente arriba del bloqueo enzimático, e hipertensión,

que resulta de niveles elevados de 11-desoxicortisol/11-desoxicorticosterona. Otros efectos secundarios incluyen náuseas, dolor de cabeza, sedación y sarpullido.

Etomidato

El etomidato, un imidazol sustituido que se usa principalmente como agente anestésico y sedante, inhibe la secreción de cortisol en dosis subhipnóticas principalmente inhibiendo la actividad de CYP11B1. El etomidato se ha utilizado sin indicación médica para tratar el hipercortisolismo cuando se requiere un control rápido en un paciente que no puede tomar medicamentos por vía oral. El etomidato se administra como un bolo de 0.03 mg/kg por vía intravenosa, seguido de una infusión de 0.1 mg/kg/h hasta un máximo de 0.3 mg/kg/h (Biller *et al.*, 2008).

Mitotano



MITOTANO (*o,p'* DDD)

El mitotano es un agente adrenocorticolítico utilizado para tratar el carcinoma adrenocortical inoperable. Su acción citolítica se debe a su conversión metabólica a un cloruro de acilo reactivo por CYP mitocondriales suprarrenales y su posterior reactividad con proteínas celulares. También inhibe CYP11A1 (enzima de escisión de la cadena lateral del colesterol), lo que reduce la síntesis de esteroides. Las dosis iniciales varían de 2 a 6 g/d administrados por vía oral en tres o cuatro dosis divididas. La dosis de mantenimiento es de 9-10 g/d en tres o cuatro dosis divididas. La dosis máxima puede ser tan alta como 16 g/d, si se tolera. El inicio de su acción lleva de semanas a meses, y las alteraciones gastrointestinales y la ataxia son sus principales efectos tóxicos. Véase el capítulo 66 para la estructura del mitotano y detalles adicionales sobre su uso.

Antagonistas de glucocorticoides

Mifepristona

La mifepristona (RU-486) es un antagonista del receptor de la progesterona utilizado para interrumpir el embarazo temprano (véase el capítulo 44). En dosis más altas, la mifepristona también inhibe los GR, bloqueando la regulación de la retroalimentación del eje HPA y aumentando secundariamente los niveles de ACTH y cortisol endógenos. Debido a su capacidad para inhibir la acción de los glucocorticoides, la mifepristona también se ha estudiado como posible agente terapéutico en un pequeño número de pacientes con hipercortisolismo. A la mifepristona se le ha otorgado el estado de fármaco huérfano en Estados Unidos para el tratamiento de la hiperglucemia secundaria al síndrome de Cushing endógeno en pacientes que tienen diabetes mellitus tipo 2 o intolerancia a la glucosa y han suspendido la cirugía o no son candidatos para la cirugía.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *relacionados con las glándulas suprarrenales*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Terapia de reemplazo		
Hidrocortisona/cortisona	Insuficiencia suprarrenal crónica primaria y secundaria	• Hidrocortisona es el equivalente sintético de cortisol • La dosis oral de hidrocortisona es 20-30 mg preferentemente como dosis divididas • Aunque los glucocorticoides no fisiológicos son algunas veces usados, la hidrocortisona o la cortisona se prefiere para terapia de reemplazo • Consejo: dos tercios de dosis en la mañana, un tercio de dosis en la noche
Hidrocortisona, otros glucocorticoides	Insuficiencia suprarrenal aguda Insuficiencia de cortisol relacionada con enfermedad crítica (CIRCI)	• CIRCI refleja la producción inadecuada de cortisol o puede ocurrir con interrupción abrupta de glucocorticoides administrados • Dosis altas de hidrocortisona intravenosa (50-100 mg/6 h) o se necesita una infusión constante de 10 mg/h • Una alternativa es prednisona en 1 mg/kg/d
Fludrocortisona (9α-Fluorocortisol)	Reemplazo de mineralocorticoide	• Dosis de 0.05-0.2 mg/d • Inicialmente se usa una dosis más baja y se valora hacia arriba según lo requieran la presión arterial, los niveles de renina en plasma y la respuesta a la postura erguida • La fludrocortisona tiene una $t_{1/2}$ ≥24 h por lo que las dosis divididas no son necesarias
Agentes antiinflamatorios: sistémicos		
Prednisolona, metilprednisolona Dexametasona, budesonida Otros	A través del espectro de enfermedad inflamatoria Parto pretérmino (24-34 semanas)	• Dosis inicial alta reduciendo a dosis bajas en la terapia a corto plazo • En terapia temprana-insomnio, aumento de peso, inestabilidad emocional • Con dosis alta/terapia a largo plazo: psicosis, susceptibilidad incrementada a la infección, osteoporosis, osteonecrosis, miopatía, supresión del eje HPA • Al cesar la terapia; hipocortisolismo agudo • Consejo: vigilancia constante
Agentes antiinflamatorios: tópicos		
Betametasona Hidrocortisona Beclometasona Dexametasona Acetónido de triamcinolona	Dermatitis, pénfigo, dermatitis atópica, vitiligo, psoriasis, etc.	• Los esteroides fluorinados tienen mejor penetración en la piel que la hidrocortisona • Los efectos se intensifican con el vendaje oclusivo • Eventos locales adversos: atrofia, estrías y exacerbación de las enfermedades de la piel • Consejo: los cosméticos para aclarar la piel incluyen corticosteroides y pueden producir graves eventos adversos

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *relacionados con las glándulas suprarrenales (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Agentes antiinflamatorios: oftálmicos		
Dexametasona Acetónido de triamcinolona Acetónido de fluocinolona (implante)	Enfermedad macular (degeneración, edema, oclusión de la vena retinal) Inflamación posoperatoria Lesión corneal Uveítis	• Comúnmente repetidos en intervalos de 3 meses • Efectos adversos: glaucoma, formación de cataratas • Contraindicaciones: glaucoma, infecciones oculares
Agentes antiinflamatorios: inhalados		
Beclometasona, budesonida, ciclesónido, flunisólido, fluticasona, mometasona, acetónido de triamcinolona	Asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica	• El metabolismo rápido posabsorción en la sangre es la clave para la selectividad pulmonar y la menor incidencia de eventos adversos • El uso permanente en los niños puede disminuir la velocidad del crecimiento sin comprometer la estatura final • Consejo: ciclesónido, un profármaco convertido a desciclesónido activo en el pulmón tiene baja biodisponibilidad oral y menos supresión HPA
Agentes antiinflamatorios intranasales		
Furoato de mometasona Furoato de fluticasona Propionato de fluticasona	Rinitis alérgica, rinosinusitis, rinoconjuntivitis, poliposis nasal, posoperatorio para cirugía de estenosis de *ostia* sinusal	• Actividad localizada potente, riesgo sistémico mínimo • Consejo: evite el uso frecuente
Esteroides antiinflamatorios: intraarticulares		
Hidrocortisona	Alivio de los dolores articulatorios	• Eventos adversos locales y sistémicos raros • El éxito varía con la dificultad (p. ej., articulaciones planas vertebrales *versus* rodillas)
Quimioterapia		
Dexametasona Prednisolona Metilprednisolona Prednisona	Leucemia linfática aguda Leucemia linfática crónica Timoma Linfoma de no Hodgkin Mieloma múltiple, cáncer de mama	• Se usa en combinación con una variedad de agentes quimioterapéuticos • Usado para efectos citotóxicos primarios, más alivio del dolor y náuseas y estimulación del apetito • Consejo: no se usa en la leucemia mielógena aguda o crónica
Diagnóstico		
Dexametasona	Enfermedad de Cushing	• ↓ Secreción de ACTH por corticotropos hipofisiarios pero no por fuentes ectópicas
Metirapona	Integridad de todo el eje HPA	• Inhibe CYP11B1, lo que reduce el cortisol y ↑ los niveles de esteroides precursores • La insuficiencia para ↑ niveles de precursores adecuados indica una función de HPA deteriorada
Cosintropina (ACTH sintética)	Secreción ectópica de ACTH Insuficiencia suprarrenal Lateralización de la sobreproducción de aldosterona	• La cosintropina es una forma sintética truncada de ACTH utilizada para evaluar la reserva suprarrenal • Consejo: la cosintropina se usa comúnmente como un bolo previo o una infusión continua durante el muestreo venoso suprarrenal para distinguir entre la sobresecreción de aldosterona unilateral y bilateral en el aldosteronismo primario
Estimulante de la secreción de ACTH		
Corticorelina	Edema peritumoral cerebral después de la cirugía (uso no indicado en la etiqueta); pruebas de diagnóstico	• Una CRH sintética, preferida a la dosis alta de dexametasona para aliviar el edema cerebral peritumoral • Uso diagnóstico para distinguir la enfermedad de Cushing del síndrome de ACTH ectópico
Inhibidores de la secreción de ACTH		
Pasireótido	Sobresecreción de ACTH (enfermedad de Cushing)	• Objetivos $SSTR_5$ (abundantes en corticotropos), ↓ secreción de ACTH; utilizado para adenomas secretores de ACTH recurrentes o no resecables
Cabergolina	Sobresecreción de ACTH e hiperprolactinemia	• Agonista del receptor D_2; ↓ secreción de ACTH, ↓ secreción de prolactina; útil pero no aprobado por la FDA para la enfermedad de Cushing
Inhibidores de la producción de corticosteroides		
Ketoconazol	Hipercortisolismo (uso no indicado en la etiqueta) (Se usa a dosis más bajas como agente antifúngico, véase capítulo 61)	• ↓ CYP17 (17α-hidroxilasa) y CYP11A1 (escisión de la cadena lateral del colesterol), ↓ esteroidogénesis suprarrenal y gonadal • Efectos adversos: toxicidad hepática; interacciones medicamentosas debido a la inhibición de CYP3A4 y P-glucoproteína
Metirapona	Hipercortisolismo; terapia adjunta después de la irradiación hipofisiaria	• Inhibe CYP11B1 (11-desoxicortisol → cortisol), • ↓ cortisol; 4 g/d como máximo ↓ esteroidogénesis • El uso crónico puede causar hirsutismo e hipertensión
Etomidato	Control rápido del hipercortisolismo (uso no indicado en la etiqueta) (También es un anestésico de acción corta; véase capítulo 21)	• Inhibe CYP11B1 (11-desoxicortisol → cortisol), • ↓ producción de cortisol a dosis subanestésicas • Administrar como bolo IV, 0.03 mg/kg

Inhibidores de la producción de corticosteroides		
Mitotano	Tratamiento del carcinoma adrenocortical inoperable (Véase también el capítulo 66)	• Activado por CYP adrenales corticales a un cloruro de acilo con efectos citolíticos • Inhibe CYP11A1 (escisión de la cadena lateral del colesterol), ↓ esteroidogénesis
Antagonista de glucocorticoides		
Mifepristona (RU486)	Hipercortisolismo (Se usa en dosis más bajas como antiprogesterona para la terminación del embarazo temprano; véase capítulo 44)	• Antagonista de GR, IC_{50} ~2.2 nM (IC_{50} para efecto antiprogesterona, ~0.025 nM) • Se usa a 300-1200 mg/d para tratar el hipercortisolismo inoperable que es resistente a otros agentes

Bibliografía

Arnaldi G, *et al*. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* **2003**;*88*:5593–5602.

Biller BM, *et al*. Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* **2008**;*93*:2454–2462.

Bracken MB. Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst Rev* 1 **2012**;(1):CD001046. doi:10.1002/14651858.CD001046.pub2, consultado en marzo, 2016.

Colao A, *et al*. Pasireotide B2305 Study Group. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* **2012**;*366*:914–924.

Cone RD. Studies on the physiological functions of the melanocortin system. *Endocr Rev* **2006**;*27*:736–749.

De Bosscher K, *et al.* The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappa B or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression. *Endocr Rev* **2003**;*24*:488–522.

Holsboer F, Ising M. Central CRH system in depression and anxiety—evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol* **2008**;*583*:350–357.

Hurlbert RJ, *et al*. Pharmacological therapy for acute spinal cord injury. *Neurosurgery* **2013**;72(suppl 2):93–105.

Leliavski A, *et al*. Adrenal clocks and the role of adrenal hormones in the regulation of circadian physiology. *J Biol Rhythms* **2015**;*30*:20–34.

McKinlay CJ, *et al*. Repeat antenatal glucocorticoids for women at risk of preterm birth: a Cochrane Systematic Review. *Am J Obstet Gynecol* **2012**;*206*:187–194.

Miller WL. A brief history of adrenal research: steroidogenesis—the soul of the adrenal. *Mol Cell Endocrinol* **2013**;*371*:5–14.

Miller WL, Auchus RJ. The molecular biology, biochemistry, and physiology of human steroidogenesis and its disorders. *Endocr Rev* **2011**;*32*:81–151.

Miller WL, Witchel SF. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia: risks outweigh benefits. *Am J Obstet Gynecol* **2013**;*208*:354–359.

Montero-Melendez T. ACTH: The forgotten therapy. *Semin Immunol* **2015**;*27*:216–226.

Morgan C, Cone RD. Melanocortin-5 receptor deficiency in mice blocks a novel pathway influencing pheromone-induced aggression. *Behav Genet* **2006**;*36*:291–300.

Niederhaus SV, *et al*. Induction therapy in pancreas transplantation. *Transpl Int* **2013**;*26*:704–714.

Papadimitriou A, Priftis KN. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroimmunomodulation* **2009**;*16*:265–271.

Prigent H, *et al*. Science review: mechanisms of impaired adrenal function in sepsis and molecular actions of glucocorticoids. *Crit Care* **2004**;*8*:243–252.

Schimmer BP, White PC. Minireview: steroidogenic factor 1: its roles in differentiation, development, and disease. *Mol Endocrinol* **2010**;*24*:1322–1337.

Takahashi A, Mizusawa K. Posttranslational modifications of proopiomelanocortin in vertebrates and their biological significance. *Front Endocrinol* (Lausanne) **2013**;*4*:143.

Turnbull AV, Rivier CL. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by cytokines: actions and mechanisms of action. *Physiol Rev* **1999**;*79*:1–71.

Vandevyver S, *et al*. Comprehensive overview of the structure and regulation of the glucocorticoid receptor. *Endocr Rev* **2014**;*35*:671–693.

Zannad F, Radauceanu A. Effect of MR blockade on collagen formation and cardiovascular disease with a specific emphasis on heart failure. *Heart Fail Rev* **2005**;*10*:71–80.

Capítulo 47

Páncreas endocrino y farmacoterapia de la diabetes mellitus y la hipoglucemia

Alvin C. Powers y David D'Alessio

FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS DE LA GLUCOSA
- Regulación de la glucosa en sangre
- Fisiología de los islotes pancreáticos y secreción de insulina
- Acción de la insulina
- El receptor de insulina

FISIOPATOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO DE LA DIABETES MELLITUS
- Homeostasis de la glucosa y diagnóstico de la diabetes
- Detección de diabetes y categorías del incremento en el riesgo de diabetes
- Patogénesis de la diabetes tipo 1
- Patogénesis de la diabetes tipo 2
- Patogénesis de otras formas de diabetes
- Complicaciones relacionadas con la diabetes

TERAPIA DE LA DIABETES
- Objetivos de la terapia
- Aspectos no farmacológicos de la terapia de la diabetes
- Terapia con insulina
- Manejo de la diabetes en pacientes hospitalizados
- Secretagogos de insulina y agentes reductores de la glucosa
- Enfoque farmacológico combinado para la diabetes tipo 2
- Terapias emergentes para la diabetes

HIPOGLUCEMIA
- Agentes usados para tratar la hipoglucemia

OTRAS HORMONAS O FÁRMACOS RELACIONADOS CON LOS ISLOTES PANCREÁTICOS
- Diazóxido
- Somatostatina

La diabetes mellitus es un espectro de trastornos metabólicos ocasionados por muchos mecanismos patógenos, que dan como resultado la hiperglucemia. Los factores genéticos, así como los ambientales, contribuyen a su patogénesis, que implica la insuficiente secreción de insulina, reducción en la respuesta a la insulina endógena o exógena, aumento de la producción de glucosa y anormalidades en el metabolismo de las grasas y las proteínas. La hiperglucemia resultante puede conducir a síntomas agudos de glucosa y anormalidades metabólicas. Las principales fuentes de la morbilidad de la diabetes son las complicaciones crónicas producidas por la hiperglucemia prolongada, incluyendo la retinopatía, neuropatía, nefropatía, y enfermedad cardiovascular. Estas complicaciones crónicas pueden ser mitigadas en muchos pacientes mediante el control sostenido de la glucosa en sangre y el tratamiento de comorbilidades tales como hipertensión y dislipidemia (Nathan, 2014; Orchard *et al*, 2015). En la actualidad existen muchas opciones para el tratamiento de la hiperglucemia que están dirigidas a los diferentes procesos que intervienen en la regulación o desregulación de la glucosa (Nathan, 2015).

Fisiología de la homeostasis de la glucosa

Regulación de la glucosa en sangre

El mantenimiento de la homeostasis de la glucosa, denominado *tolerancia a la glucosa*, es un proceso sistémico muy desarrollado que implica la integración de varios órganos fundamentales (figura 47-1). Aunque las acciones de la insulina son de importancia capital, también las redes de comunicación interórganos mediante las hormonas, nervios, factores locales, y sustratos desempeñan un papel primordial. La célula β pancreática es vital en este proceso homeostático al ajustar de modo muy preciso la cantidad de insulina que se segrega para promover la absorción de glucosa después de las comidas, y regular la cantidad de glucosa que sale del hígado durante los ayunos.

En el *estado de ayuno* (figura 47-1A), las demandas de combustible del cuerpo se satisfacen con la oxidación de los ácidos grasos. El cerebro no usa eficazmente los ácidos grasos para satisfacer sus necesidades energéticas y en el estado de ayuno necesita glucosa para el funcionamiento normal. Los requerimientos de glucosa están en el orden de los 2 mg/kg/min en los humanos adultos, principalmente para suministrarle al CNS una fuente de energía. *Los requerimientos de glucosa en el estado de ayuno son proporcionados principalmente por el hígado.* El almacenamiento de glucógeno en el hígado suministra parte de esta glucosa, y el resto mediante la conversión en glucosa del lactato, la alanina y el glicerol. La regulación dominante de la *glucogenolisis* y de *la gluconeogénesis* hepáticas es controlada por las hormonas *insulina* y glucagón de los islotes pancreáticos. La insulina inhibe la producción de glucosa hepática, y reduce las concentraciones de insulina circulantes en el estado de posabsorción de alimentos (ayuno) permitiendo la salida de una cantidad mayor de glucosa. En ausencia de carbohidratos exógenos (por la noche y en el periodo entre las comidas), el glucagón mantiene las concentraciones de glucosa en sangre en niveles fisiológicos, estimulando la gluconeogénesis y glucogenólisis por parte del hígado. La secreción de insulina es estimulada por la *ingestión de alimentos*, la absorción de nutrientes y aumento de la glucosa en sangre; y la insulina promueve el anabolismo de los lípidos y las proteínas (figura 47-1B). El papel central de la insulina en el metabolismo de la glucosa se enfatiza por el hecho de que todas las formas de diabetes humanas tienen como raíz causal algún tipo de anormalidad en la secreción o acción de la insulina.

La función de la *célula β* pancreática *es* controlada fundamentalmente por las concentraciones de glucosa en el plasma. Los aumentos de glucosa en sangre son necesarios para la liberación de insulina por encima de los niveles basales, y otros estímulos son relativamente ineficaces cuando la glucosa en plasma está en los niveles de ayuno (4.4-5.5 mmol/L u 80-100 mg/100 mL). Entre estos otros estímulos se encuentran los sustratos nutritivos, *hormonas insulinotrópicas* liberadas por el tracto GI, y las vías de reacciones autónomas neurales. Los estímulos neurales inducen algún aumento en la secreción de insulina previo al consumo de alimentos. La estimulación neural de la secreción de insulina tiene lugar durante la ingestión de las comidas y contribuye de forma significativa a la tolerancia de la glucosa. La llegada del bolo alimenticio al intestino hace que las células endocrinas especializadas de la mucosa intestinal liberen péptidos insulinotrópicos. El *GIP* y el *GLP-1* que en conjunto se les conoce como *incretinas,* son las hormonas intestinales esenciales que contribuyen a la *tolerancia a la glucosa*. Son secretadas proporcionalmente a la carga de nutrientes ingeridos y pasan esta información a los grupos de células endocrinas como parte de un mecanismo de retroalimentación-positiva que permite una respuesta apropiada de insulina al tamaño de la comida. Los índices de secreción de insulina en humanos saludables son más elevados en la primera fase digestiva de las comidas, que precede y limita los picos de glucosa en sangre. Este patrón premonitorio de la secreción de insulina es un aspecto esencial de la tolerancia normal a la glucosa y uno de los principales retos para la terapia exitosa con insulina de los pacientes diabéticos es imitar este patrón.

Abreviaturas

AC: (*adenylyl cyclase*) Adenilciclasa
A1c: (*hemoglobin A_{1c}*) Hemoglobina A_{1c}
ADA: (*American Diabetes Association*) Asociación Americana de la Diabetes
BP: (*blood pressure*) Presión sanguínea
CHF: (*congestive heart failure*) Falla cardiaca congestiva
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CSII: (*continuous subcutaneous insulin infusion*) Infusión subcutánea continua de insulina
CV: (*cardiovascular*) Cardiovascular
CVD: (*cardiovascular disease*) Enfermedad cardiovascular
DPP-4: (*dipeptidyl peptidase IV*) Dipeptidil peptidasa IV
EPI: (*epinephrine*) Epinefrina
GDM: (*gestational diabetes mellitus*) Diabetes mellitus gestacional
GEF: (*guanine nucleotide exchange factor*) Factor de intercambio de nucleótido de guanina
GFR: (*glomerular filtration rate*) Índice de filtración glomerular
GIP: (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*) Polipéptido insulinotrópico dependiente de la glucosa
GIRK: (*G protein-coupled inwardly rectifying K^+ channel*) Canal de K de rectificación interna unido a proteína G
GK: (*glucokinase [hexokinase IV]*) Glucocinasa
GLP: (*glucagon-like peptide*) Péptido similar al glucagón
GLP-1RA: (*GLP-1 receptor agonist*) Agonista del receptor GLP-1
GLUT: (*glucose transporter*) Transportador de glucosa
G6P: (*glucose-6-phosphate*) Fosfato de glucosa-6
GPCR: (*G protein–coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
GRPP: (*glicentin-related pancreatic polypeptide*) Polipéptido pancreático relacionado con la glicentina
Hb: (*hemoglobin*) Hemoglobina
HbA_{1c}: (*hemoglobin A_{1c}*) Hemoglobina A_{1c}
HDL: (*high-density lipoprotein*) Lipoproteína de alta densidad
HGP: (*hepatic glucose production*) Producción de glucosa hepática
HNF: (*hepatocyte nuclear transcription factor*) Factor de transcripción nuclear de hepatocitos
IAPP: (*islet amyloid polypeptide*) Polipéptido amiloideo de los islotes
ICU: (*intensive care unit*) Unidad de cuidados intensivos
IFG: (*impaired fasting glucose*) Glucosa alterada en ayuno
IFN: (*interferon*) Interferón
IGF-1: (*insulinlike growth factor 1*) Factor de crecimiento tipo insulínico 1
IGT: (*impaired glucose tolerance*) Tolerancia a la glucosa afectada
IL: (*interleukin*) Interleucina
IRS: (*insulin receptor substrate*) Sustrato del receptor de insulina
K_{ir}: (*inward rectifying K^+ channel*) Canal K^+ de rectificación interna
LDL: (*low-density lipoprotein*) Lipoproteína de baja densidad
MAOI: (*monoamine oxidase inhibitor*) Inhibidor de monoamino oxidasa
MODY: (*maturity onset diabetes of the young*) Diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes
mTOR: (*mammalian target of rapamycin*) Mamíferos blanco de la rapamicina
NE: (*norepinephrine*) Norepinefrina
NPH: (*neutral protamine Hagedorn*) Protamina neutral de Hagedorn
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Fármaco antiinflamatorio no esteroideo
OCT: (*organic cation transporter*) Transportador de catión orgánico
PC: (*prohormone convertase*) Convertasa de prohormona
PI3K: (*phosphatidylinositol-3-kinase*) Fosfatidilinositol-3-cinasa
PIP3: (*phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate*) 3,4,5-trifosfato de fosfatidilinositol
PLC: (*phospholipase*) Fosfolipasa
PPAR: (*peroxisome proliferator-activated receptor*) Receptor activado por proliferador peroxisoma
SGLT2: (*sodium-glucose cotransporter 2*) Cotransportador 2 de glucosa de sodio
Shc: (*src-homology-2-containing [protein]*) Proteína que contiene Src-homólogo-2
SST: (*somatostatin*) Somatostatina
SUR: (*sulfonylurea receptor*) Receptor de sulfonilurea
TGF: (*transforming growth factor*) Factor transformador del crecimiento
TNF: (*tumor necrosis factor*) Factor de necrosis tumoral

Las concentraciones elevadas de insulina circulante reducen la glucosa en sangre inhibiendo la producción de glucosa hepática (HGP) y estimulando la captura y metabolismo de la glucosa por los tejidos musculares y adiposos. La producción de glucosa es inhibida a la mitad como máximo con una concentración de insulina de alrededor de 120 pmol/L, mientras que la utilización de glucosa es estimulada también a la mitad como máximo a cerca de 300 pmol/L. Algunos de los efectos de la insulina sobre el hígado ocurren de forma rápida, dentro de los primeros 20 minutos posteriores a la ingestión de los alimentos, mientras que la estimulación de la captura de glucosa periférica pueden requerir hasta una hora para alcanzar cifras significativas. La insulina tiene efectos potentes para reducir la lipólisis de los adipocitos, principalmente a través de la inhibición de la hormona-lipasa sensible; la insulina también incrementa el almacenamiento de lípidos al promover la síntesis de lipoproteína-lipasa y la captura de glucosa en los adipocitos. En músculo y otros tejidos, la insulina estimula la captura de aminoácidos y la síntesis de proteínas e inhibe su degradación.

El almacenamiento limitado de glucógeno en el músculo esquelético es movilizado al comienzo de la actividad física, pero la mayor parte de la glucosa de apoyo en el ejercicio proviene de la gluconeogénesis hepática. La EPI y la NE son las responsables de la regulación dominante de la producción de glucosa hepática durante la realización de ejercicio. Las catecolaminas estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis, inhiben la secreción de insulina, y aumentan la liberación de glucagón, todo esto contribuye al aumento de la producción de glucosa hepática. Adicionalmente, las catecolaminas promueven la lipólisis, promoviendo la liberación de ácidos grasos para la oxidación en los músculos ejercitados, y de glicerol para la gluconeogénesis hepática.

Fisiología de los islotes pancreáticos y secreción de insulina

Los islotes pancreáticos abarcan 1-2% del volumen pancreático, y constituyen un miniórgano altamente vascularizado e inervado que contiene cinco tipos de células endocrinas: *células* α que secretan *glucagón, células β* que segregan *insulina*, *células δ* que secretan *SST*, células *PP* que secretan *polipéptido pancreático*, y *células ε* que secretan *grelina*.

La insulina es sintetizada inicialmente como una cadena sencilla de polipéptido, *preproinsulina* (110 aminoácidos), que es procesada primero a *proinsulina* y después a *insulina* y *péptido C* (figura 47-2). Este complejo y altamente regulado proceso involucra al complejo de Golgi, el retículo endoplásmico, y los gránulos secretores de las células β. Los gránulos secretores son esenciales para la división y procesamiento de la prohormona hasta llegar a los productos finales de la secreción, insulina y péptido C, y para llevar la insulina a la membrana celular para la exocitosis. Cantidades equimolares de insulina y péptido C (31 aminoácidos) son cosecretadas. La insulina tiene una $t_{1/2}$ de 5-6 min debido a su aclaramiento hepático extensivo. En contraste, el péptido C, cuyo receptor o función fisiológica son desconocidos, tiene una $t_{1/2}$ cercana a 30 min. El péptido C es útil para evaluar la secreción de la célula β y para diferenciar la hiperinsulinemia endógena y exógena (p. ej., en la evaluación de hipoglucemia inducida por insulina). La célula β también sintetiza y secreta IAPP o *amilina*, un péptido de 37 aminoácidos. El IAPP influencia la motilidad GI y la velocidad de absorción de la glucosa. La *pramlintida* es un agente utilizado en el tratamiento de la diabetes que imita la acción del IAPP.

La secreción de insulina es regulada rigurosamente para proporcionar concentraciones estables de glucosa en la sangre durante el ayuno y la ingestión de alimentos. Esta regulación se logra por la interacción coordinada de varios nutrientes, hormonas del GI, hormonas pancreáticas, y neurotransmisores del sistema nervioso autónomo. La secreción de insulina es promovida por glucosa, aminoácidos, ácidos grasos, y cuerpos cetónicos. La glucosa es el principal secretagogo de insulina, y la secreción de insulina se ajusta rigurosamente a la concentración de glucosa extracelular. La secreción de insulina es mucho mayor cuando la misma cantidad de glucosa es administrada por vía oral comparada con la administrada por vía intravenosa, respuesta que es conocida como *efecto de incretinas*, atribuido a los péptidos GI insulinotrópicos. Los islotes pancreáticos están muy inervados tanto por nervios adrenérgicos como por colinérgicos. La estimulación de los receptores adrenérgicos α_2 inhibe la secreción de insulina, mientras que los agonistas de los receptores adrenérgicos β_2 y la estimulación del nervio vago favorecen la liberación. En sentido general, cualquier condición que active el sistema simpático del sistema nervioso autónomo (tales como hipoxia, hipoglucemia, ejercicio, hipotermia, cirugía o quemaduras graves) suprimen la secreción de insulina al estimular los receptores adrenérgicos α_2.

Los eventos moleculares que controlan la secreción de insulina estimulada por la glucosa inician con el transporte de glucosa hacia las células β a través de GLUT, un facilitador del transporte de glucosa, principalmente

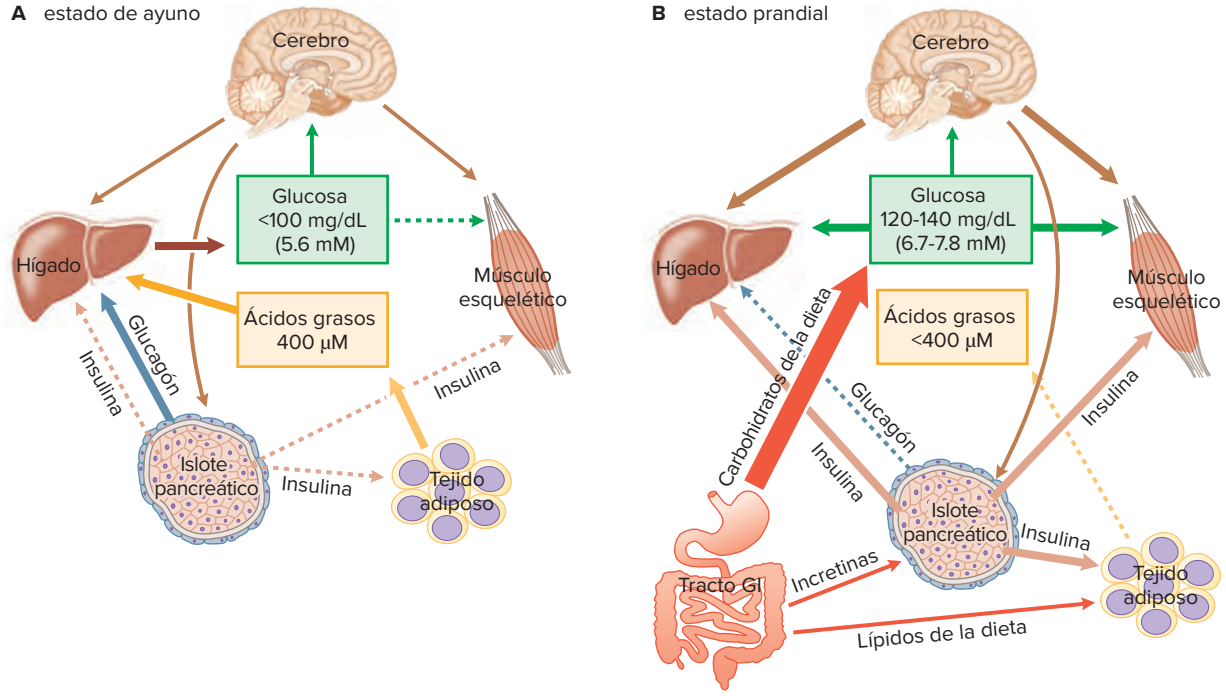


Figura 47-1 ***Homeostasis de la insulina, glucagón, y glucosa.*** **A.** *Estado de ayuno.* En humanos saludables, la glucosa plasmática se mantiene en un rango de 4.4 a 5 mM y los ácidos grasos cerca de 400 µM. En ausencia de absorción de nutrientes del tracto GI, la glucosa es suministrada básicamente por el hígado y los ácidos grasos por el tejido adiposo. En ayuno, los niveles de insulina plasmática son bajos y los de glucagón altos contribuyendo a aumentar la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas; la insulina en bajas concentraciones libera adipocitos de la inhibición, permitiendo el incremento de la lipogénesis. La mayoría de los tejidos oxida principalmente los ácidos grasos durante el ayuno, reservando glucosa adicional para uso del CNS. **B.** *Estado prandial.* Durante la ingestión de alimentos, la absorción de nutrientes origina aumento en la glucosa plasmática, resultando en liberación de incretinas de los intestinos y estímulos neurales que promueven la secreción de insulina. Controlados por la insulina, hígado, músculo esquelético, y tejido adiposo absorben activamente la glucosa. La producción y lipólisis de la glucosa hepática se inhiben, y aumenta la oxidación de la glucosa corporal total. El cerebro detecta las concentraciones de glucosa plasmática y proporciona estímulos reguladores que contribuyen a la homeostasis del combustible. Las flechas gruesas reflejan intensidad relativa de la acción y las líneas punteadas indican poca o ninguna actividad.

el GLUT1 de las células β humanas (figura 47–3). Al penetrar en las células β, la glucosa es fosforilada rápidamente por la GK (hexocinasa IV); *esta fosforilación es el paso que limita la velocidad del metabolismo de la glucosa en las células β*. La afinidad distintiva de la GK por la glucosa conduce a un marcado aumento en el metabolismo de la glucosa en un rango superior a 5-10 mM de glucosa, en donde la secreción de insulina estimulada por

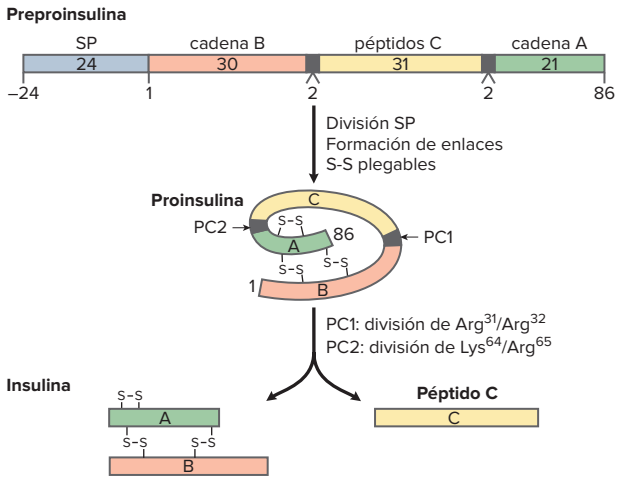


Figura 47-2 ***Síntesis y procesamiento de insulina.*** El péptido inicial, preproinsulina (110 aminoácidos) consiste en un péptido señalizador (SP, *signal peptide*), cadena B, péptido C, y una cadena A. El SP se escinde y se forman las uniones S-S que dan lugar a una estructura en pliegues que forman la proinsulina. Dos convertasas de la prohormona, PC1 y PC2, rompen la proinsulina en insulina, péptido C, y dos dipéptidos. La insulina y el péptido C se almacenan en gránulos y se cosecretan en cantidades equimolares.

glucosa es la más pronunciada. La G6P producida por la actividad de GK inicia la vía de reacciones glucolíticas, provocando cambios en la NADPH y en los índices de ADP/ATP. La ATP elevada inhibe el canal del K^+ sensible a la ATP (canal K_{ATP}) dando lugar a la despolarización de la membrana celular. Este canal K_{ATP} heteromérico está compuesto por un canal del K^+ de rectificación interior (Kir6.2) y una proteína estrechamente asociada conocida como SUR. Las mutaciones que se producen en el canal K_{ATP} son las causantes de ciertos tipos específicos de diabetes neonatal e hipoglucemia hiperinsulinémica. La despolarización de la membrana después del cierre de K_{ATP} conduce a la apertura de un canal del Ca^{2+} dependiente del voltaje y a un incremento del Ca^{2+} intracelular, lo que da como resultado la exocitosis de insulina de las vesículas de almacenamiento. Estos eventos intracelulares son modulados por los cambios en la producción de cAMP, el metabolismo de los aminoácidos y el nivel de factores de transcripción. El GPCR para glucagón, GIP, y GLP-1 y otros péptidos reguladores se unen a G_s para estimular la secreción de adenililciclasa e insulina; los receptores de SST y los agonistas adrenérgicos α_2 se acoplan a G_i para reducir la producción y secreción celular de cAMP.

La célula pancreática α secreta principalmente *glucagón*, en respuesta a la hipoglucemia. La biosíntesis del glucagón se inicia con el *preproglucagón*, que es procesado de forma específica en las células para producir varios péptidos biológicamente activos, tales como glucagón, GLP-1, y GLP-2 (véase figura 47-9). *En general, la secreción de glucagón e insulina está regulada de manera recíproca; es decir, los agentes o procesos que estimulan la secreción de insulina inhiben la secreción de glucagón. Las excepciones notables son la arginina y la SST: la arginina estimula y la SST inhibe la secreción de ambas hormonas.*

Acción de la insulina

El receptor de insulina se expresa prácticamente en todos los tipos de células de los mamíferos. El hígado, el músculo esquelético, la grasa (figura 47-1) y ciertas regiones específicas del cerebro y los islotes pancreáticos son vitales para la regulación de la glucosa en sangre. Las acciones de la insulina son anabólicas, y la señalización de ésta es fundamental para promover la captura, utilización y almacenamiento de los nutrientes principales: glucosa, lípidos, y aminoácidos. La insulina estimula la glu-

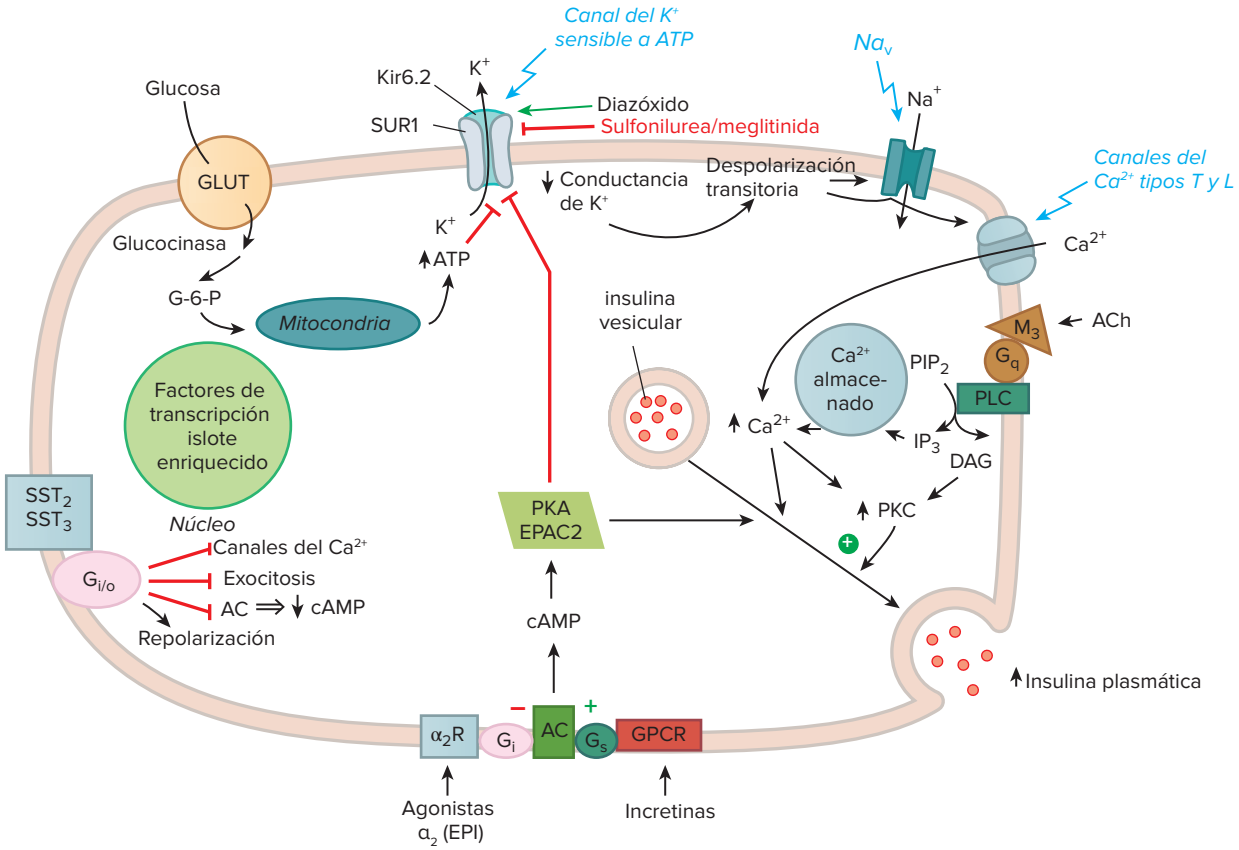


Figura 47-3 ***Regulación de la secreción de insulina por las células β pancreáticas.*** Las células β pancreáticas están hiperpolarizadas cuando se encuentran en estado de reposo (glucosa sanguínea en ayuno). La glucosa plasmática elevada ingresa a la célula vía GLUT (principalmente GLUT1 en los humanos). El metabolismo de glucosa incrementado resultante eleva la ATP celular, la cual reduce la conductancia de K^+ a través del canal K_{ATP}. Esta reducción de la conductancia de K^+ provoca la despolarización de la membrana local y la activación de los canales del Ca^{2+} y Na^+; el aumento del canal $[Ca^{2+}]_{in}$ estimula la exocitosis de la insulina almacenada, usando los mecanismos básicos descritos para la exocitosis de los neurotransmisores (figuras 8-4 a 8-6). El canal A, actuando por intermedio de los receptores M_3, puede activar la vía de señalización G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}-PKC; las incretinas, actuando también vía GPCR, pueden activar las secuencias de reacción de G_s-AC-cAMP-PKA/EPAC2; ambas secuencias de reacción activadas por GPCR fortalecen la exocitosis. La AMP elevada también lleva a la inhibición del canal K_{ATP}, fortaleciendo la despolarización y ampliando la exocitosis. El periodo de despolarización/exocitosis es limitado por el cierre de los canales de iones sensibles al voltaje, mediante la exportación de Ca^{2+} y Na^+, y por la eliminación de Ca^{2+} dentro de SR por el transportador SERCA. La SST, actuando vía SST2 y SST3 que se suman a $G_{i/o}$, pueden ayudar a restablecer el estado hiperpolarizado de las células, tal y como lo pueden hacer los agonistas α_2. El canal K_{ATP} tiene subunidades SUR1 y Kir 6.2; la ATP se une a Kir 6.2 y la inhibe; las sulfonilureas y meglitinidas se unen a la SUR1 y la inhiben; por tanto, estos tres agentes promueven la secreción de insulina. El diazóxido y la ADP-Mg^{2+} (ATP baja) se unen a SUR1 y la activan, inhibiendo así la secreción de insulina. Las mutaciones mitocondriales y los factores de transcripción islote-enriquecidos pueden contribuir al desarrollo de la diabetes. Este esquema es una simplificación; Rorsman y Braun (2013) han revisado el tema a mayor detalle. G, proteína G con subtipos indicados en subíndice; AC, adenililciclasa; EPAC, intercambio de proteína activada por cAMP; transportador de glucosa GLUT, GLUT1; GPCR, receptor acoplado a proteína G; PKA, proteína cinasa A; PKC, proteína cinasa C; PLC, fosfolipasa C; SST2/3, receptores de somatostatina.

cogénesis, lipogénesis, y la síntesis de proteínas; y también inhibe el catabolismo de estos compuestos. A nivel celular, la insulina estimula el transporte de sustratos y iones al interior de las células, promueve la translocación de las proteínas entre los compartimentos celulares, regula la acción de enzimas específicas, y controla la transcripción génica y la traducción de mRNA. Algunos de los efectos de la insulina (p. ej., activación de los sistemas de transporte de glucosa y de iones, fosforilación o desfosforilación de enzimas específicas) ocurren en cuestión de segundos o minutos; otros efectos (p. ej., los que promueven la síntesis de proteínas y regulan la transcripción de genes y la proliferación celular) se manifiestan en el transcurso de minutos, horas y días. Los efectos de la insulina sobre la proliferación y diferenciación celular ocurren durante periodos más largos.

El receptor de insulina

La acción de la insulina se transmite a través de un receptor tirosina cinasa que tiene similitud funcional con el *receptor IGF-1* (Samuel y Shulman, 2016). El receptor de insulina está compuesto por un dímero de subunidades de α/β que son productos de un solo gen. Los dímeros unidos por enlaces de bisulfuro forman una glucoproteína heterotetramérica transmembranal compuesta por dos subunidades extracelulares α y dos subunidades β que amplían la membrana (figura 47-4). El número de receptores varía de 40/célula en los eritrocitos a 300000/célula en los adipocitos y hepatocitos.

Las subunidades α inhiben la inherente actividad tirosina cinasa de las subunidades β. La unión de la insulina con las subunidades α libera esta inhibición y permite la transfosforilación de una subunidad β por la otra y se produce la autofosforilación en sitios específicos que van desde la región de la yuxtamembranal hasta la cola intracelular del receptor. La activación del receptor de insulina da inicio a la señalización mediante la fosforilación de un conjunto de proteínas intracelulares, incluyendo la IRS y la proteína Shc. Estas proteínas interactúan con los efectores que amplifican y extienden la cascada de señalización.

La acción de la insulina para el transporte de la glucosa depende de la activación de PI3K, la cual es activada e interacciona con proteínas IRS generando PIP3, que regula la localización y actividad de varias cinasas descendentes, incluidas la PKB (Akt), isoformas atípicas de PKC (ς y λ/τ), y mTOR. La isoforma Akt2 parece controlar etapas importantes para la captura de la glucosa en músculo esquelético y tejido adiposo; y regular la producción de glucosa en el hígado. Los sustratos de Akt2 coordinan la translocación de GLUT4 hacia la membrana plasmática mediante procesos que implican la remodelación de actina y otros sistemas de tráfico a nivel membranal. Otras proteínas G pequeñas, como Rac y TC10, también han sido implicadas en la remodelación de la actina que es necesaria para la translocación de GLUT4.

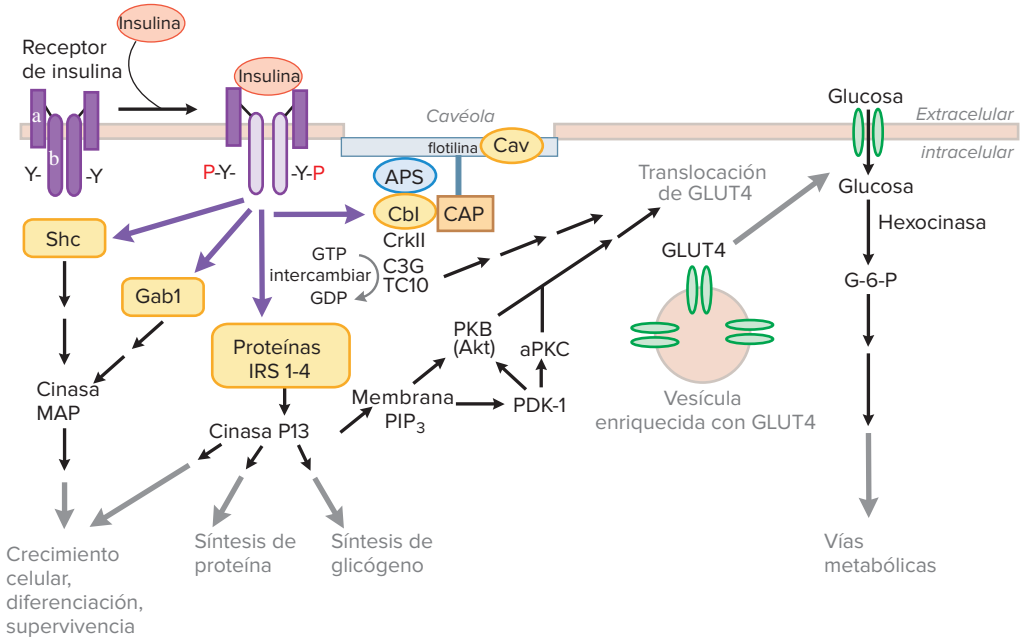


Figura 47-4 ***Secuencia de reacciones de señalización de insulina.*** La unión de la insulina a su receptor de la membrana plasmática activa una cascada de eventos de señalización descendente. La unión de la insulina activa la actividad intrínseca de la cinasa de tirosina del dímero del receptor, originando la fosforilación de la tirosina (Y-P indican el residuo de tirosina fosforilada) de las subunidades β del receptor y un número pequeño de sustratos específicos (figuras en amarillo): las proteínas IRS Gab-1 y Shc; dentro de la membrana, un grupo caveolar de fosforilatos Cav, APS, y Cbl del receptor de insulina. Estas proteínas fosforiladas por la tirosina interactúan con la cascada de señalización vía SH2 y SH3 para mediar los efectos de la insulina, con efectos específicos originados en cada secuencia de reacciones. En los tejidos blanco, como el músculo esquelético y los adipocitos, se produce la translocación de GLUT4 desde las vesículas intracelulares a la membrana plasmática; esta translocación es estimulada por las secuencias de reacciones tanto caveolares como no caveolares. En la vía no caveolar, la activación de PI3K es de vital importancia, y PKB/Akt (anclado a la membrana por PIP3) o una forma atípica de PKC participa en esto. En la vía caveolar, la proteína caveolar flotilina localiza el complejo de señalización a la cavéola; la secuencia de señalización implica a una serie de interacciones de los dominios SH2 que aportan a la proteína adaptadora CrkII, la proteína C3G de intercambio de nucleótido de guanina, y la proteína TC10 de unión de GTP. Las secuencias de reacciones son inactivadas por fosfatasa de fosfoproteína específicas (p. ej., PTB1B). Además de las acciones mostradas, la insulina estimula el Na^+ de la membrana plasmática y la K^+-ATP por un mecanismo que todavía está en estudio; el resultado es un aumento en la actividad de la bomba y una acumulación neta de K^+ en las células. APS, adaptador de proteína con PH y dominios SH2; CAP, proteína asociada Cbl; CAV, caveolina; CrkII, regulador de la cinasa II de virus de tumor de pollo; elemento de unión asociado Gab-1, Grb-2; GLUT4, transportador de glucosa 4; PDK, cinasa dependiente de fosfoinosítida; Y-P, residuo fosforilado de tirosina.

GLUT4

El GLUT4 se expresa en tejidos que responden a la insulina tales como el músculo esquelético y tejido adiposo. En su estado basal, la mayor parte de GLUT4 reside en los espacios intracelulares. Después de la activación de los receptores de insulina, el GLUT4 se mueve rápidamente y en abundancia hacia la membrana plasmática (Saltiel, 2016), donde facilita el transporte de la glucosa, desde la circulación hacia el interior de la célula. La señalización de insulina reduce también la endocitosis de GLUT4, aumentando el tiempo de permanencia de la proteína en la membrana plasmática (Saltiel, 2016). Después de la difusión facilitada siguiendo un gradiente de concentración, hacia el interior de las células la glucosa es fosforilada a G6P por las hexocinasas. La hexocinasa II se encuentra asociada a GLUT4 en los músculos esquelético y cardiaco, y en el tejido adiposo. Al igual que GLUT4, la hexocinasa II es regulada por la insulina mediante la transcripción. El G6P puede mediante isomerización convertirse en G1P y almacenarse como glucógeno (la insulina incrementa la actividad de la sintasa de glucógeno); el G6P puede seguir la vía de reacción glicolítica (para la producción de ATP) y también la vía de fosfatopentosa.

Fisiopatología y diagnóstico de la diabetes mellitus

Homeostasis de la glucosa y diagnóstico de la diabetes

Las diferentes categorías en la homeostasis de la glucemia se definen con base a los niveles de glucosa en sangre en ayuno, o bien los niveles de glucosa obtenidos después de la administración de glucosa por vía oral.

Entre éstas se incluyen:

- Homeostasis normal de la glucosa: glucosa plasmática en ayuno <5.6 mmol/L (100 mg/dL).
- Glucosa alterada en ayuno (IFG): 5.6-6.9 mmol/L (100-125 mg/dL).
- Intolerancia a la glucosa (IGT): nivel de glucosa entre 7.8 y 11.1 mmol/L (140 y 199 mg/dL) 120 min después de la ingestión de 75 g de solución de glucosa líquida.
- Diabetes mellitus (véase tabla 47-1).

La Asociación Americana de la Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) han adoptado criterios para el diagnóstico de la diabetes basados en la glucosa en sangre en ayuno, valores de la glucosa después de la administración oral de glucosa, o el nivel de HbA_{1c} (o

TABLA 47-1 Criterios para el diagnóstico de la diabetes

• Síntomas de diabetes más concentración de glucosa en muestra de sangre aleatoria ≥11.1 mM (200 mg/dL)[a] o
• Glucosa plasmática en ayuno ≥7.0 mM (126 mg/dL)[b] o
• Glucosa plasmática en dos horas ≥11.1 mM (200 mg/dL) durante la prueba de tolerancia a la glucosa oral[c]
• HBA_{1c} ≥6.5%

Nota: En ausencia de hiperglucemia inequívoca y descompensación metabólica aguda, estos criterios deben confirmarse repitiendo la prueba otro día.
[a] Se define como muestra de sangre aleatoria aquella obtenida sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde el último alimento.
[b] Ayuno se define como la ausencia de ingestión calórica durante 8 h como mínimo.
[c] La prueba debe realizarse usando una cantidad de glucosa que contenga el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua; no se recomienda esta prueba para uso clínico rutinario.
Criterios compilados de *Diabetes Care*, 2017,40:S11-524.

simplemente, A1c; la exposición de las proteínas a la glucosa elevada produce la glicación no enzimática de las proteínas, incluyendo Hb, de manera que el nivel de A1c representa una medida de la concentración promedio de glucosa a la que ha sido expuesta la Hb) (véase tabla 47-1). IFG y la IGT indican un riesgo marcadamente aumentado de que se avance hacia la diabetes tipo 2, y están asociadas al aumento de riesgo de enfermedades cardiovasculares.

Las cuatro categorías de diabetes incluyen diabetes tipo 1, diabetes tipo 2, otras formas de diabetes, y GDM (tabla 47-2). A pesar de que la hiperglucemia es común a todas las formas de diabetes, los mecanismos patogénicos que conducen a la diabetes son bastante distintos.

Detección de diabetes y categorías del incremento en el riesgo de diabetes

Muchos individuos con diabetes tipo 2 son asintomáticos al momento del diagnóstico, y con frecuencia la diabetes se detecta en análisis de sangre rutinarios realizados por otros motivos. La ADA recomienda la amplia detección de diabetes tipo 2 en los adultos, que tengan las características siguientes:

- Edad superior a 45 años, o
- Índice de masa corporal superior a 25 kg/m^2 (o superior a 23 kg/m^2 en personas de origen asiático), e incluyendo uno de estos factores de riesgo adicionales: inactividad física; hipertensión; valor de HDL bajo; antecedentes familiares de diabetes tipo 2; grupo étnico de alto riesgo (afroamericanos, latinos, americanos nativos, americanos de origen asiático, y habitantes de las islas del Pacífico); prueba de glucosa anormal (IFG, IGT, A1c de 5.7-6.4%); enfermedad cardiovascular; resistencia a la insulina; o mujeres con síndrome de ovario poliquístico, o que han dado a luz un bebé grande anteriormente, o que han tenido GDM.

En la detección de diabetes, la glucosa plasmática en ayuno, A1c, y la glucosa plasmática después de realizada una prueba de tolerancia a la glucosa oral son igualmente válidas, pero la glucosa en ayuno y la A1c se usan con mayor frecuencia. El diagnóstico y tratamiento temprano de la diabetes tipo 2 deben retardar la ocurrencia de complicaciones afines a la diabetes y reducir la carga de la enfermedad. Numerosas intervenciones, incluyendo los agentes farmacológicos y la modificación del estilo de vida resultan efectivos. En la actualidad no se recomienda la detección de la diabetes tipo 1.

TABLA 47-2 Diferentes formas de diabetes mellitus

I. **Diabetes tipo 1 por la destrucción de las células β**, generalmente conduce a deficiencia absoluta de insulina
   A. Inmunomediada
   B. Idiopática

II. **Diabetes tipo 2** (puede variar en rango; de la resistencia a la insulina con deficiencia relativa de insulina; hasta defectos predominantes en la secreción de insulina con resistencia a la insulina)

III. **Otros tipos específicos de diabetes**
   A. Trastornos monogénicos de la función de las células β
      1. HNF-4α (MODY 1)
      2. Glucocinasa (MODY 2)
      3. HNF-1α (MODY 3)
      4. Otras formas de MODY: factor 1 promotor de insulina, HNF-1β, NeuroD1, y otras
      5. Diabetes neonatal permanente del Gen KCNJ11 codificador de la subunidad Kir6.2 del canal K_{ATP} de células β, gen de insulina
      6. ADN mitocondrial
   B. Defectos genéticos en la acción de la insulina, incluyendo resistencia a insulina tipo A, leprecaunismo, síndrome de Rabson-Mendenhall, síndromes de lipodistrofia
   C. Enfermedades del páncreas exocrino —pancreatitis, pancreatectomía, neoplasia, fibrosis quística, hemocromatosis, pancreatopatía fibrocalculosa, mutaciones en la carboxil éster lipasa
   D. Endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, hipertiroidismo, somatostatinoma, aldosteronoma
   E. Inducida por fármacos o compuestos químicos: Pirinuron (rodenticida que ya no se vende en Estados Unidos); véanse fármacos listados en la tabla 47–3
   F. Infecciones: rubéola congénita, citomegalovirus
   G. Formas no comunes de diabetes inmunomediadas: síndrome de "persona-rígida", anticuerpos contra receptores de insulina
   H. Otros síndromes genéticos que a veces se asocian con la diabetes: síndromes de Wolfram, Down, Klinefelter, Laurence-Moon-Biedl, Prader-Willi, y Turner; ataxia de Friedreich; enfermedad de Huntington; distrofia miotónica; porfiria

IV. **Diabetes mellitus gestacional**

Patogénesis de la diabetes tipo 1

La diabetes tipo 1 es responsable de 5-10% de la diabetes y es el resultado de la destrucción autoinmune de las células β en el páncreas, lo que conduce a la deficiencia total o casi total de insulina (Atkinson *et al*, 2014). La terminología anterior incluía la diabetes mellitus de la pubertad o diabetes mellitus insulinodependiente. La diabetes tipo 1 puede presentarse a cualquier edad. Los individuos con diabetes tipo 1 o sus familias tienen prevalencia alta de enfermedades autoinmunes tales como enfermedades de Addison, Graves, y Hashimoto; anemia perniciosa; vitiligo; y esprue celiaco. La concordancia de la diabetes tipo 1 en gemelos genéticamente idénticos es de 40-60%, lo que indica un componente genético significativo. El riesgo genético mayor (40-50%) es conferido por los genes HLA clase II que codifican la HLA-DR y HLA-DQ. Sin embargo, es probable que haya una interacción vital de la genética y los agentes ambientales o infecciosos. La mayor parte de los individuos con diabetes tipo 1 (casi 75%) no tiene ningún miembro de la familia con diabetes tipo 1, y en la población no diabética se han encontrado los genes que confieren la susceptibilidad genética.

Se cree que los individuos genéticamente susceptibles tienen un número o masa de células β normales hasta que se desarrolla la autoinmunidad dirigida en contra de las células β iniciando la pérdida de estas células β. Se desconoce el estímulo que inicia o desencadena el proceso autoinmune, pero es favorecido en gran parte por la exposición a virus (enterovirus, etc.) u otros agentes ambientales existentes en todas partes. Es probable que la destrucción de las células β esté mediada por células, y también hay evidencia de que las células que se infiltran producen agentes inflamatorios locales tales como TNF-α, IFN-γ, e IL-1, los cuales pueden llevar a la muerte de las células β. La destrucción de las células β se produce en el transcurso de meses o años, periodo en el cual más de 80% de las células β son destruidas, la hiperglucemia aparece y se realiza el diagnóstico clínico de la diabetes tipo 1. La ADA y otras instituciones ahora reconocen tres estadios de la diabetes tipo 1: 1) autoinmunidad más secreción normal de insulina; 2) autoinmunidad con disglucemia; 3) autoinmunidad con hiperglucemia (diabetes). La mayoría de los pacientes reporta varias semanas de poliuria y polidipsia, fatiga, y frecuentemente pérdida de peso abrupta y significativa. Algunos adultos con apariencia fenotípica de diabetes tipo 2 (obesidad, que no necesita insulina inicialmente) tienen autoanticuerpos de los islotes pancreáticos, lo que sugiere la destrucción autoinmune de las células β y se les diagnostica diabetes autoinmune latente de los adultos (LADA).

Patogénesis de la diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 se entiende mejor como síndrome heterogéneo de homeostasis de glucosa desregulada asociada con la secreción y acción alteradas de insulina. El sobrepeso u obesidad es un correlato común de la diabetes tipo 2 que se presenta en casi 80% de los individuos afectados. En la vasta mayoría de las personas con diabetes tipo 2 no se conoce con certeza el incidente que la inicia; más bien, se cree que la condición se desarrolla gradualmente durante años, con una progresión a través de una fase prediabética identificable. La diabetes tipo 2 se produce cuando la acción de la insulina no es suficiente para mantener los niveles de glucosa en plasma en los parámetros normales. La acción de la insulina consiste en el efecto combinado de las concentraciones de insulina en el plasma (determinado por la función de las células β pancreáticas) y la sensibilidad a la insulina de los tejidos clave a la que está dirigida (hígado, músculo esquelético, y tejido adiposo). En pacientes con diabetes tipo 2 estos sitios de regulación sufren alteraciones variables en cierto modo (figura 47-5). La etiología de la diabetes tipo 2 tiene un fuerte componente genético. Es una condición heredable con un aumento relativo del riesgo de enfermedad de cuatro veces en personas con un padre o un hijo diabético, incrementándose hasta seis veces si ambos padres tienen diabetes tipo 2. Aunque en estudios recientes del genoma se han identificado más de 80 posiciones genéticas asociadas claramente con la diabetes tipo 2, la contribución de cada una de ellas es relativamente pequeña (Fuchsberger *et al*, 2016).

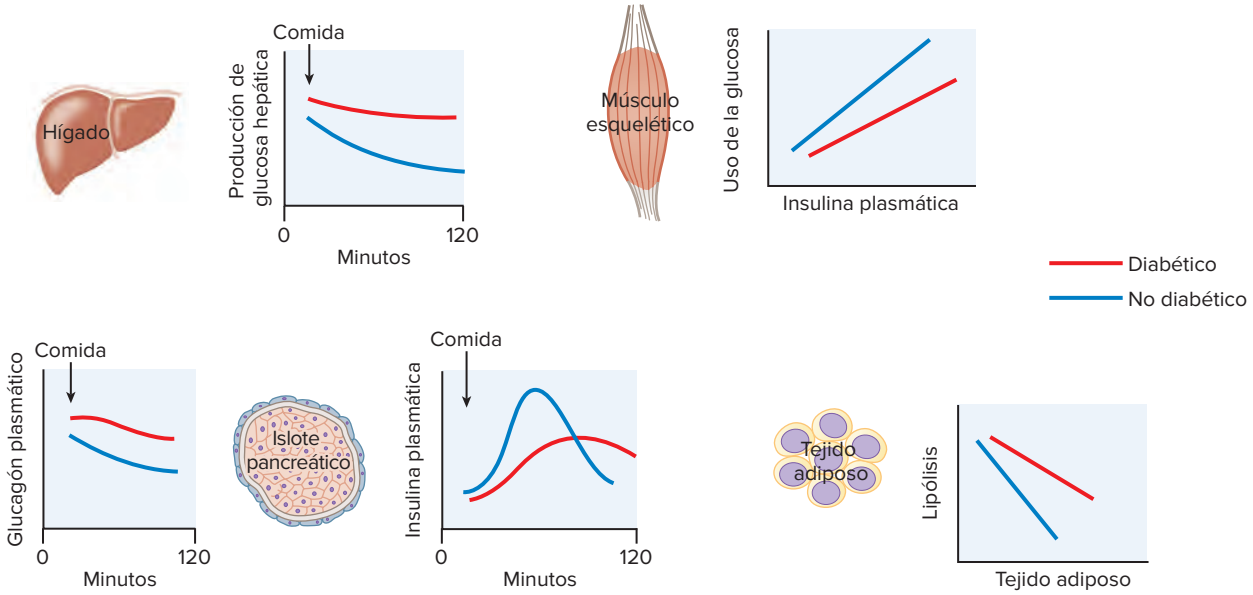


Figura 47-5 ***Fisiopatología de la diabetes mellitus tipo 2.*** Los gráficos muestran los datos de individuos no diabéticos (líneas azules) y de individuos con diabetes (líneas rojas), comparando la secreción posprandial de insulina y glucagón y la producción hepática de insulina.

Alteración de la función de las células β

En la diabetes tipo 2, se produce alteración de la sensibilidad de las células β a la glucosa, y también aparece una pérdida de capacidad de respuesta a otros estímulos, tales como hormonas GI insulinotrópicas y la señalización neural. Esto da como resultado una secreción tardía de cantidades insuficientes de insulina, permitiendo que la glucosa en sangre aumente drásticamente después de las comidas, y que se produzca una falla en la contención de la liberación de glucosa hepática durante el ayuno. En pacientes con diabetes tipo 2 también se produce una reducción de la masa absoluta de las células β. La reducción progresiva de la masa y función de las células β explica la historia natural de la diabetes tipo 2 en la mayoría de los pacientes que requieren un aumento sostenido de la terapia para poder mantener el control de la glucosa.

Los pacientes con diabetes tipo 2 a veces presentan niveles elevados de insulina en ayuno, resultado de sus niveles más altos de glucosa en ese momento y la resistencia a la insulina. La presencia de cantidades aumentadas de proinsulina en los primeros estadios de la enfermedad es otro factor que aparentemente contribuye a los niveles de insulina altos. La proinsulina, el precursor de la insulina, se procesa de forma ineficaz en los islotes pancreáticos diabéticos. Mientras los sujetos sanos tienen solamente 2-4% del total de la insulina circulante en forma de proinsulina, los pacientes con diabetes tipo 2 pueden tener 10-20% de la insulina plasmática, evaluada de esta forma. Comparada con la insulina, la proinsulina ejerce un efecto considerablemente menor en la reducción de la glucosa en sangre. Otro rasgo destacado de la diabetes tipo 2 es la secreción excesiva y desregulada de glucagón (D'Alessio, 2011).

Resistencia a la insulina

La *sensibilidad a la insulina* se mide como la cantidad de glucosa eliminada de la sangre en respuesta a una dosis fija de insulina. La incapacidad de las cantidades normales de insulina de provocar la respuesta esperada se conoce como *resistencia a la insulina.* Existe una variabilidad inherente en la sensibilidad a la insulina entre las células, tejidos, e individuos. Muchos son los factores que afectan la sensibilidad de la insulina, incluyendo la edad, peso corporal, niveles de actividad física, padecimientos y medicaciones. No obstante, las personas con diabetes tipo 2 o intolerancia a la glucosa responden menos a la insulina y pueden distinguirse de los grupos cuya tolerancia a la insulina es normal (Samuel y Shulman, 2016).

El músculo esquelético, el tejido adiposo y el hígado constituyen los tejidos fundamentales que responden a la insulina. La resistencia a la insulina en los músculos y la grasa generalmente se caracteriza por una disminución en el transporte de glucosa desde la circulación. La resistencia hepática a la insulina generalmente se refiere a la habilidad que tiene la insulina de suprimir la producción de glucosa. La resistencia a la insulina en los adipocitos aumenta el índice de lipólisis y de liberación de ácidos grasos hacia la circulación, lo que puede contribuir a la resistencia a la insulina en el hígado y el músculo, a la esteatosis hepática y las dislipidemias. La sensibilidad de los humanos a los efectos de la administración de insulina está inversamente relacionada con la cantidad de grasa almacenada en la cavidad abdominal; una mayor adiposidad visceral conduce a mayor resistencia a la insulina. Los lípidos intracelulares y sus subproductos pueden tener efectos directos que impiden la señalización de la insulina. El aumento acumulativo de tejido adiposo visceral o de otro tipo, frecuentemente se encuentra infiltrada con macrófagos y puede convertirse en sitio de inflamación crónica. La resistencia sistémica a la insulina puede ser provocada también por las adipocitocinas, secretadas por los adipocitos y las células inmunes, incluyendo el TNF-α, IL-6, resistina, y proteína 4-retinol.

Las personas sedentarias son más resistentes a la insulina que las activas, y el entrenamiento físico puede mejorar la sensibilidad a la insulina. La actividad física puede disminuir el riesgo de desarrollo de diabetes y mejorar el control glucémico en personas que padecen diabetes. La resistencia a la insulina es más común en los ancianos, y dentro de las poblaciones, la sensibilidad a la insulina disminuye de forma lineal con la edad. A nivel celular, la resistencia a la insulina implica alteración en los pasos en la cascada de señalización desde el receptor tirosina-cinasa de insulina hasta la translocación de los transportadores de GLUT4, sin embargo, los mecanismos moleculares aún no están definidos completamente. Se han descubierto más de 75 mutaciones distintas en el receptor de insulina, y la mayoría de ellas daña significativamente la acción de la insulina. Estas mutaciones afectan el número de receptores de insulina, la unión del ligando, la fosforilación de los receptores y el transporte. Las mutaciones que involucran a los dominios de la cadena α extracelular de unión de la insulina provocan los síndromes más graves. La sensibilidad a la insulina es controlada genéticamente, pero no está claro si los individuos resistentes a la insulina tienen mutaciones en componentes específicos de la cascada de señalización de la insulina, o si tienen complementos de efectores de señalización que operan por debajo de los parámetros normales. Independientemente de esto, es evidente que la resistencia a la insulina tiene predisposición familiar, que es un factor fundamental de riesgo de desarrollo de diabetes.

Desregulación del metabolismo hepático de la glucosa

En la diabetes tipo 2, la producción de glucosa hepática es excesiva en la fase de ayuno y suprimida de forma inadecuada después de las comidas. La secreción anormal de hormonas en las células pancreáticas —insuficiente insulina y exceso de glucagón— es la responsable de una parte significativa de la desregulación del metabolismo hepático de la glucosa en la diabetes tipo 2. El aumento de las concentraciones de glucagón, especialmente en conjunto con la resistencia a la insulina hepática, puede provocar glucogénesis y glucogenólisis hepática excesivas, así como concentraciones de glucosa de ayuno anormalmente altas. En la diabetes tipo 2, el hígado es resistente a la acción de la insulina, reduciéndose la capacidad que tiene la insulina de suprimir la HGP y promover la captura de glucosa hepática y la síntesis del glucógeno después de las comidas. A pesar de los efectos in-

eficaces de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa hepática, se mantienen los efectos lipogénicos de la insulina en el hígado, e incluso se acentúan por la hiperinsulinemia en ayuno. Esto contribuye a la esteatosis hepática y el ulterior empeoramiento de la resistencia a la insulina.

Patogénesis de otras formas de diabetes

Las mutaciones en genes clave que intervienen en la homeostasis de la glucosa provocan diabetes monogénica, que es heredada con un patrón autosómico dominante (Hattersley y Patel, 2017). Éstas caen en dos categorías amplias: diabetes de inicio en el periodo neonatal inmediato (<6 meses de edad) y la diabetes en niños y adultos. Algunas formas de diabetes neonatal son provocadas por mutaciones en el SUR o en sus canales K^+ rectificadores de entrada, o mutaciones en el gen de la insulina. La diabetes monogénica posterior al primer año de vida puede ser clínicamente similar a las diabetes tipos 1 y 2. En otros casos, los niños, adolescentes, y adultos jóvenes pueden presentar formas monogénicas de diabetes conocidas como diabetes MODY (diabetes de inicio en la madurez de los jóvenes). Desde el punto de vista fenotípico, estos individuos no son obesos ni resistentes a la insulina y al principio pueden tener sólo una hiperglucemia modesta. Las causas más comunes son mutaciones en los factores de transcripción enriquecidos en los islotes o la GK (tabla 47-2). La mayoría de los individuos con MODY son tratados de forma similar a los que tienen diabetes tipo 2, y algunos pueden responder a las sulfonilureas.

Las enfermedades crónicas del páncreas, como la pancreatitis o fibrosis quística, o las endocrinopatías como la acromegalia y la enfermedad de Cushing (véase tabla 47-2) pueden causar diabetes. Numerosos fármacos promueven la hiperglucemia o conducen a la diabetes al dañar la secreción o la acción de la insulina (tabla 47-3).

Complicaciones relacionadas con la diabetes

La diabetes no tratada puede ocasionar trastornos metabólicos graves tales como cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar hiperglucémico, que pueden amenazar la vida seriamente, y que requieren de la hospitalización para la administración de insulina, rehidratación con líquidos intravenosos y monitoreo cuidadoso de los electrolitos y los parámetros metabólicos. Los efectos crónicos de la diabetes en los órganos terminales generalmente se dividen en complicaciones microvasculares y macrovasculares. Las complicaciones microvasculares se presentan solamente en individuos con diabetes e incluyen la retinopatía, nefropatía, y neuropatía, que son específicas de la diabetes. Las complicaciones macrovasculares están relacionadas con la aterosclerosis, tales como infarto de miocardio y derrame cerebral, se presentan con mayor frecuencia en individuos con diabetes, pero no son específicas de la diabetes. En Estados Unidos, la diabetes es la causa principal de la ceguera en los adultos, de la falla renal que requiere de diálisis o trasplante renal, y de las amputaciones de las extremidades inferiores no provocadas por trauma. La evidencia obtenida en ensayos clínicos revela que la mayoría de estas complicaciones relacionadas con la diabetes pueden prevenirse, retardarse o reducirse con la disminución eficaz crónica de la glucosa.

No se conocen con certeza los mecanismos mediante los cuales la hiperglucemia largamente establecida provoca complicaciones en los órganos terminales. Existen evidencias experimentales que sugieren el desempeño de algún papel por parte de los AGE (productos finales de la glicosilación avanzada), incremento del metabolismo de la glucosa a través de la vía de reacciones del sorbitol, aumento en la formación de diacilglicerol que provoca la activación de PKC, e incremento del flujo a través de la vía de la hexosamina. Los factores de crecimiento tales como VEGF-A ([*vascular endothelial growth factor-A*] factor-A de crecimiento endotelial vascular) pueden estar implicados en la retinopatía diabética y el TGF-β en la nefropatía diabética.

TABLA 47-3 Algunos medicamentos que pueden promover la hiperglucemia o hipoglucemia

HIPERGLUCEMIA	HIPOGLUCEMIA
Glucocorticoides; hormona de la tiroides	Antagonistas β-adrenérgicos
Antipsicóticos (atípicos, otros)	Teofilina
Inhibidores de proteasa	Inhibidores de la ACE
Antagonistas β-adrenérgicos; epinefrina	Salicilatos, NSAID
Diuréticos de tiazida	LiCl
Hidantoínas (fenitoína y otros)	Etanol
Opiáceos (fentanilo, morfina, otros)	Pentamidina
Diazóxido; ácido nicotínico	Bromocriptina
Interferones; anfotericina B	
Acamprosato; basiliximab; asparaginasa	

Para más detalles y discusión de estos temas, véase Murad *et al*, 2009.

Terapia de la diabetes

Objetivos de la terapia

La terapia de la diabetes está dirigida a aliviar los síntomas relacionados con la hiperglucemia (fatiga, poliuria, pérdida de peso) y a prevenir o reducir la descompensación metabólica aguda y las complicaciones crónicas de los órganos terminales.

El control glucémico se evalúa tanto a corto plazo (automonitoreo de glucosa en sangre; monitoreo continuo de la glucosa) como a largo plazo (A1c, fructosamina). Mediante mediciones de la glucosa en sangre capilar, los pacientes pueden medir la glucosa en sangre capilar durante los periodos de ayuno y consumo alimentario y reportar estos valores al equipo encargado del manejo de la diabetes. El monitoreo continuo de la glucosa intersticial es una tecnología que evoluciona rápidamente y que permite rastrear casi en tiempo real los niveles de glucosa en sangre y se utiliza cada vez con mayor frecuencia en el manejo de la diabetes tipo 1. A1c refleja el control glucémico durante los 3 meses precedentes, mientras que las mediciones de proteínas o albúmina (fructosamina) glicosiladas en suero reflejan el control glucémico durante las 2 semanas previas.

El termino *atención integral de la diabetes* describe la terapia óptima, que involucra no sólo el manejo de la glucosa, sino que incluye, además, el tratamiento de anormalidades en la presión sanguínea y los lípidos y la detección y manejo de complicaciones relacionadas con la diabetes (figura 47-6). La tabla 47-4 ilustra los objetivos del tratamiento recomendado por ADA para la atención integral de la diabetes y el control de la glucosa, la presión arterial y los lípidos (véanse capítulos 28 y 33). Los objetivos del tratamiento deben individualizarse a cada paciente y tomar en consideración factores tales como el riesgo de hipoglucemia, esperanza de vida, edad, otras condiciones médicas, duración de la diabetes, y complicaciones macrovasculares/microvasculares de la diabetes en estado avanzado (Cahn *et al*, 2015) (véase tabla 47-4). También se debe tener en cuenta la actitud del paciente hacia la diabetes, expectativas, recursos, y sistemas de apoyo. La tabla 47-8 ilustra la comparación de los costes de varios agentes.

Aspectos no farmacológicos de la terapia de la diabetes

Los pacientes con diabetes deben ser educados en relación con la nutrición, ejercicios, y fármacos dirigidos a disminuir la glucosa en plasma (Asociación Americana de la Diabetes, 2017). En la diabetes tipo 1, es importante hacer coincidir la aportación calórica con la dosificación de la insulina. En la diabetes tipo 2, la dieta está dirigida a la pérdida de peso y la reducción de la presión arterial y del riesgo aterosclerótico. Existen evidencias importantes de que la cirugía metabólica puede prevenir e incluso revertir la diabetes tipo 2, ensayos clínicos muestran que es más eficaz que el manejo médico (Rubino *et al*, 2016).

Terapia con insulina

La insulina es la base del tratamiento de prácticamente todos los pacientes con diabetes tipo 1 y de muchos con diabetes tipo 2 (Cefalu *et al*,

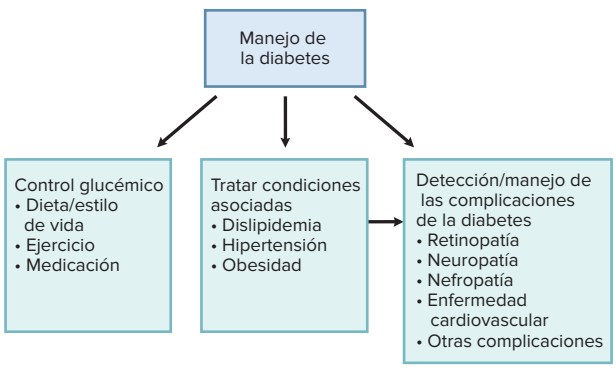


Figura 47-6 *Componentes del cuidado integral de la diabetes.*

TABLA 47-4 Objetivos de la terapia para la diabetes en mujeres adultas no embarazadas

ÍNDICE	META[a]
Control glucémico[b]	
A1C	<7.0%
Glucosa plasmática capilar preprandial	4.4-7.2 mmol/L (80-130 mg/dL)
Pico máximo de glucosa plasmática capilar posprandial	<10.0 mmol/L (<180 mg/dL)[c]
Presión sanguínea	<140/90[d]
Intensidad de la terapia con estatina para los lípidos[e]	
Edad <40 años	
-No factores de riesgo de ASCVD	Ninguno
-Factores de riesgo de ASCVD	Moderado o alto
-ASCVD	Alto
Edad 40-75 años	
-No factores de riesgo de ASCVD	Moderado
-Factores de riesgo de ASCVD	Alto
-ASCVD	Alto
Edad >75 años	
-No factores de riesgo de ASCVD	Moderado
-Factores de riesgo de ASCVD	Moderado o alto
-ASCVD	Alto

[a] Las metas deben individualizarse para cada paciente y pueden ser diferentes para ciertas poblaciones de pacientes (bajas o altas). De acuerdo con la ADA, "Las metas se individualizan en base a la duración de la diabetes, edad/esperanza de vida, condiciones comórbidas conocidas como CVD o complicaciones microvasculares avanzadas, desconocimiento de la hipoglucemia y consideraciones individuales de los pacientes".
[b] La meta primaria es alcanzar el valor de A1c.
[c] 1-2 h después del inicio de ingestión de alimento.
[d] Para ciertos individuos diabéticos puede ser apropiado poner metas de BP más bajas (<130/80).
[e] Para individuos con síndrome coronario agudo y LDL >50 mg/dL (1.3 mmol/L) o que no toleran dosis altas de estatinas, véase el capítulo 33. Pueden encontrarse recomendaciones más detalladas en American Diabetes Association, 2017. ASCVD (*arteriosclerotic cardiovascular disease*), enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

2015). Aunque existen preparados específicos de insulina que pueden ser administrados por vía intramuscular, intravenosa y nasal, el tratamiento a largo plazo se lleva a cabo principalmente mediante inyección subcutánea. La administración subcutánea de insulina mantiene en la circulación periférica una glucemia casi normal, pero difiere de la secreción fisiológica de insulina en dos formas fundamentales:

- La cinética de la absorción no reproduce el aumento y descenso rápidos de la insulina endógena en respuesta a los cambios de la glucosa en sangre.
- La insulina inyectada llega a la circulación periférica en lugar de liberarse en la circulación portal. Así pues, la concentración de insulina portal/periférica no es fisiológica, y esto puede alterar la influencia de la insulina sobre el metabolismo hepático.

Preparación y química de la insulina

La insulina humana, producida con tecnología de ADN recombinante, es soluble en solución acuosa. Las dosis y concentraciones de los preparados de insulina de uso clínico se expresan en unidades internacionales. Una unidad internacional de insulina se define como el bioequivalente de 34.7 μg de insulina cristalina; esto es equivalente a la definición anterior de unidad, de la farmacopea estadounidense, como la cantidad requerida para reducir la concentración de glucosa en sangre a 45 mg/dL (2.5 mM) en un conejo de 2.2 kg, en ayuno por 24 h. La mayor parte de los preparados de insulina se suministran en solución o suspensión, en concentración de 100 unidades/mL, que es alrededor de 3.6 mg de insulina por mililitro (0.6 mM) y designada como U-100. También se dispone de preparados de insulina más concentrados (200 [insulina degludec y lispro], 300 [insulina glargina], y 500 [insulina regular] unidades/mL) para los pacientes resistentes a la hormona y que necesitan dosis mayores.

Formulaciones de insulina

Los preparados de insulina se clasifican de acuerdo con la duración de su acción en preparados de *acción corta* y preparados de *acción prolongada* (tabla 47-5). Dentro de la categoría de acción corta, generalmente se hace una distinción entre las *insulinas de acción muy rápida* (aspártica, glulisina, lispro) de la insulina regular. Asimismo, algunos establecen diferencias entre las formulaciones con *duración de acción más larga* (degludec, detemir, glargina) de la insulina NPH. Para modificar la absorción y el perfil farmacocinético de la insulina se utilizan dos enfoques: el primer enfoque se basa en formulaciones que reduzcan la absorción después de la inyección subcutánea; el otro consiste en alterar la secuencia de aminoácidos o la estructura proteica de la insulina humana para que retenga la capacidad de unirse al receptor de insulina, pero su comportamiento en solución o después de la inyección, se acelere o se prolongue, en comparación con la insulina nativa o regular (figura 47-7). La cinética de la acción de la insulina varía mucho entre los individuos e incluso en un mismo individuo con dosis repetidas. El tiempo para alcanzar el pico del efecto hipoglucémico y los niveles de insulina pueden variar hasta 50%, en parte debido a las grandes variaciones en el índice de absorción subcutánea.

Insulina regular de acción corta. Las moléculas de insulina nativa o regular se asocian como hexámeros en solución acuosa a pH neutro, y esta agregación desacelera la absorción después de la inyección subcutánea. La insulina regular debe inyectarse 30-45 min antes de una comida. La insulina regular, *100-unidades/mL*, puede administrarse también por vía intravenosa o intramuscular. No obstante, la insulina regular (*500 unidades/mL*), es para inyección subcutánea únicamente y no debe administrarse en inyección intravenosa o intramuscular.

Análogos de insulina de acción corta. Los análogos de insulina de acción corta son absorbidos de los sitios subcutáneos más rápidamente que la insulina regular (véanse figuras 47-7 y 47-8, y la tabla 47-5) (Kerr *et al*, 2013). Los análogos de insulina deben inyectarse 15 min o menos antes de una comida. Estos análogos tienen un perfil de tiempo-acción similar. Cuando se emplean para tratar la glucemia después de las comidas, los análogos de acción corta tienen índices de hipoglucemia más bajos y producen una mejoría en los niveles de Alc modesta en comparación con la insulina regular.

La *insulina lispro* es idéntica a la insulina humana excepto en las posiciones B28 y B29. A diferencia de la insulina regular, la lispro se disocia en monómeros casi instantáneamente después de ser inyectada, y esta propiedad da como resultado la absorción rápida y duración de acción más corta que la caracterizan, en comparación con la insulina regular.

La *insulina aspártica* se forma por sustitución de la prolina en B28 con ácido aspártico, reduciendo la auto-asociación. Al igual que la lispro, la insulina aspártica se disocia rápidamente en su monómero después de inyectarse.

La *insulina glulisina* se forma cuando el ácido glutámico sustituye la lisina en B29 y la lisina reemplaza la asparagina en B3. Estas sustituciones provocan una reducción de la auto-asociación y la rápida disociación en monómeros activos.

Insulinas de acción prolongada. La insulina *NPH* (isófono de insulina) es una suspensión de insulina nativa como complejo con zinc y protamina en un *buffer* de fosfato, cuyo resultado es una suspensión turbia o blanquecina que contrasta con el aspecto claro de otras soluciones de insulina. La insulina NPH se disuelve gradualmente cuando se inyecta por vía subcutánea, por tanto, tiene una duración de acción prolongada. La insulina NPH se administra generalmente o bien una vez al día (a la hora de dormir) o bien dos veces al día en combinación con insulina de acción corta.

La *insulina glargina* es un análogo de la insulina humana de acción prolongada, y se obtiene mediante la adición de dos residuos de arginina en el extremo del C términal de la cadena B, y la sustitución con glicina de una molécula de asparagina en la posición 21 de la cadena A. La insulina glargina es una solución clara con un pH de 4.0 que estabiliza el hexámero de insulina. Al inyectarse en el pH neutro del espacio subcutáneo se produce la agregación, dando como resultado la absorción prolongada y predecible a partir del sitio de inyección. Dado el pH ácido de la insulina glargina, no puede mezclarse con preparados de insulina de acción corta que son formulados con pH neutro. La glargina tiene un perfil de absorción sostenido sin picos y al inyectarse una vez al día proporciona una cobertura de insulina de 24 h, más predecible que la insulina NPH. Los datos obtenidos en los ensayos clínicos sugieren que la glargina tiene menos riesgo de hipoglucemia, particularmente durante la noche, en comparación con la insulina NPH. La glargina puede administrarse a cualquier hora del día con una eficacia equivalente y no se acumula después de varias inyecciones. Se formulan varios preparados con concentraciones distintas: *Lantus* se formula a 100 unidades/mL y una formulación nueva, *Toujeo*, a 300 unidades/mL. Toujeo puede tener una duración de acción más prolongada que Lantus. Basiglar es una formulación biosimilar de glargina.

TABLA 47-5 Perfil tiempo-acción de los preparados de insulina

TIPO	PREPARACIÓN	TIEMPOS		
		INICIO (H)	PICO (H)	DURACIÓN EFECTIVA (H)
Acción corta				
	Aspart	<0.25	0.5-1.5	3-4
	Glulisina	<0.25	0.5-1.5	3-4
	Lispro	<0.25	0.5-1.5	3-4
	Regular	0.5-1.0	2-3	4-6
Acción prolongada				
	Detemir	1-4	0	12-20
	Glargina[b]	1-4	0[a]	12-24
	Degludec	1-4	0	24-42
	NPH	1-2	6-10	10-16
Combinaciones de insulina				
	Mezcla: acción corta (25-50%) y acción prolongada (50-76%)	<0.25-1.0	1.5[c]	Hasta 10-16
Insulina inhalada				
	Afrezza	<0.25	0.5-1.5	2-3

[a] Glargina, degludec y detemir tienen una actividad pico mínima en estado estable.
[b] Disponible en preparados de U-100 y U-300.
[c] Algunas mezclas tienen picos dobles, uno a las 2-3 h, el segundo varias horas después.
[d] Discontinuado por el fabricante en Estados Unidos.

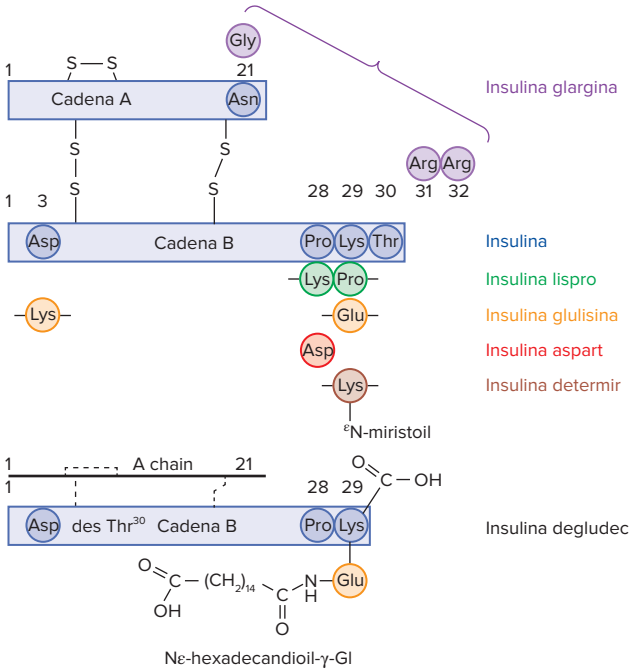


Figura 47-7 ***Análogos de la insulina.*** Las modificaciones de la insulina nativa pueden alterar su perfil farmacocinético. La reversión de los aminoácidos 28 y 29 en la cadena B (lispro) o la sustitución de Asp por Pro^{28B} (aspart) produce análogos con menor tendencia a la auto-asociación molecular que actúan más rápido. La alteración de Asp^{3B} a Lys y de Lys^{29B} a Glu produce una insulina (glulisina) que tiene un comienzo más rápido, y duración de acción más corta. La sustitución de Gly por Asn^{21A} y el alargamiento de la cadena B adicionándole Arg^{31} y Arg^{32} produce un derivado (glargina) con menor solubilidad a un pH 7.4 que es, por consiguiente, absorbido más lentamente y actúa durante un tiempo mayor. La eliminación de Thr^{30B} y la adición del grupo miristoil al grupo ε-amino de Lys^{29B} (detemir) aumentan la unión reversible a la albúmina, desacelerando de esa forma el transporte a través de los tejidos del endotelio vascular y propiciando una acción prolongada.

La insulina detemir es un análogo de insulina modificado por la adición de un ácido graso saturado al grupo ε amino de la LysB29, produciendo una insulina miristoilada. La insulina detemir inyectada por vía subcutánea se une a la albúmina a través de su cadena de ácido graso. En pacientes con diabetes tipo 1, la insulina detemir, administrada dos veces al día, tiene un perfil tiempo-acción más suave y la prevalencia de hipoglucemia es menor que con la insulina NPH. Los perfiles de absorción de la glargina y el detemir son similares, pero a menudo el detemir requiere administrarse dos veces al día.

La *insulina degludec* es una insulina modificada con un aminoácido eliminado (treonina en la posición B30) y está conjugada al ácido hexadecanodioico a través del espaciador γ-L-glutamil en la lisina aminoácido en la B29. El degludec, que es activo a un pH fisiológico, forma multihexámeros después de ser inyectado por vía subcutánea. Produce hipoglucemia menos intensa que con la glargina.

La *insulina degludec* es la insulina humana LysB29(Nε-hexadecandioil-γ-Glu) des(B30). Al inyectarse subcutáneamente forma complejos multihexaméricos que se absorben lentamente; degludec también se une bien a la albúmina, y estas dos características contribuyen a su efecto prolongado (>24 h en estado estable).

Otras formulaciones de insulina. Las combinaciones estables de insulinas de acción corta y prolongada son convenientes porque se reduce el número de inyecciones diarias.

La *insulina inhalada* (afrezza) se formula para la inhalación utilizando un dispositivo específico del fabricante (Leahy, 2015). Esta formulación debe usarse en combinación con una insulina de acción prolongada y tiene un inicio más rápido y una duración más corta que los análogos de insulina inyectables. No se utiliza mucho. Las reacciones adversas incluyen tos e irritación de la garganta. No debe ser utilizada en fumadores.

Administración de insulina

La mayor parte de las insulinas son administradas por inyección subcutánea. Los dispositivos tipo bolígrafo prellenados con insulina han demostrado su popularidad. Hay disponibilidad de sistemas inyectores que permiten a los pacientes recibir inyecciones subcutáneas de insulina sin agujas. Las infusiones intravenosas de insulina son útiles en pacientes con cetoacidosis o cuando los requerimientos de insulina cambian rápidamente, como es el caso del periodo perioperatorio, durante trabajo de parto y alumbramiento, y en situaciones de cuidados intensivos. La insulina de acción prolongada no debe administrarse por vía intravenosa o intramuscular o mediante un dispositivo de infusión.

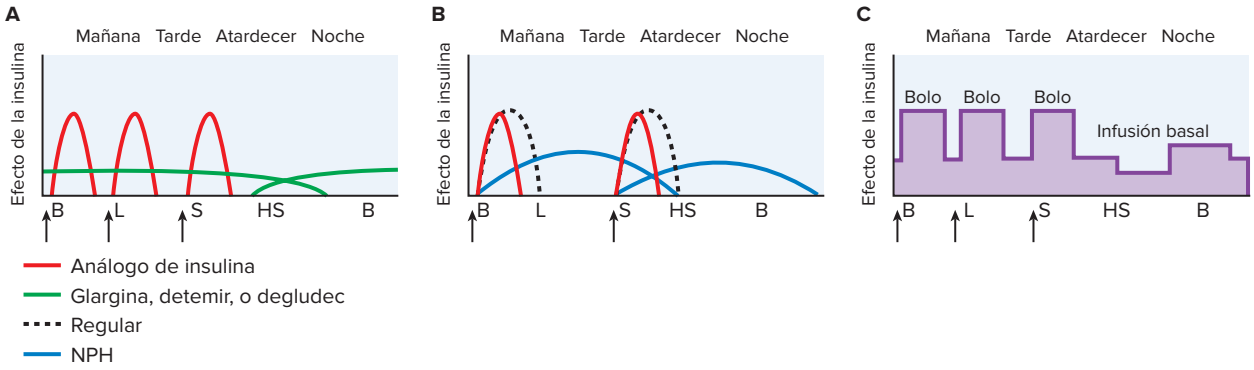


Figura 47-8 ***Regímenes de insulina utilizados comúnmente.*** El panel A ilustra la administración de una insulina de acción prolongada como la glargina (también puede usarse detemir o degludec; detemir puede requerir administración dos veces al día; degludec se usa una vez al día; para los detalles consúltese el texto) para proporcionar insulina basal y un análogo de insulina de acción corta antes de una comida (véase tabla 47-5). El panel B muestra un régimen de insulina menos intenso con inyección de insulina NPH dos veces al día que brinda insulina basal e insulina regular o un análogo de insulina proporcionando cobertura de insulina a la hora de la comida. Solamente se utilizaría un tipo de insulina de acción corta. El panel C muestra el nivel de insulina alcanzado después de la administración subcutánea de insulina (análogo de insulina de acción corta) mediante una bomba de insulina programada para proveer diferentes índices basales. Con cada comida se entrega un bolo de insulina. Aquí, B indica desayuno, L almuerzo, S cena, y HS hora de dormir. La flecha ascendente indica administración de insulina a la hora de las comidas. (Reimpreso con permiso de Kaufman FR, ed. *Medical Management of Type 1 Diabetes*, 6th ed. American Diabetes Association, Alexandria, VA; 2012. Copyright © 2012 by the American Diabetes Association).

Infusión subcutánea continua de insulina. Las insulinas de acción corta son la única forma de la hormona utilizadas en dispositivos de infusión subcutánea de insulina. Existe disponibilidad de varias bombas para la terapia CSII; esta tecnología está evolucionando aceleradamente con mejoras en los equipos y los programas (McAdams y Rizvi, 2016). Los dispositivos de infusión de insulina proporcionan una infusión basal constante de insulina y tienen la opción de utilizar diferentes ritmos de infusión durante el día y la noche para ayudar a evitar la elevación de la glucosa en sangre que se produce justo antes de despertar (fenómeno del amanecer) y las inyecciones en bolo que se programan de acuerdo con la cantidad y naturaleza de las comidas. Para que la CSII sea exitosa es extremadamente importante hacer una selección adecuada de los pacientes. Los dispositivos de infusión de insulina pueden producir un perfil más fisiológico de la sustitución de insulina durante el ejercicio (donde disminuye la producción de insulina) y por tanto menos hipoglucemia que la proporcionada por las inyecciones tradicionales de insulina por vía subcutánea. La tecnología para combinar el dispositivo de infusión de insulina y el monitoreo continuo de la glucosa están evolucionando aceleradamente con algoritmos que alteran el ritmo de la infusión (Thabit y Hovorka, 2016).

Factores que afectan la absorción de insulina

Entre los factores que determinan el ritmo de absorción de la insulina después de la administración de una inyección subcutánea se encuentran: sitio de inyección, tipo de insulina, flujo sanguíneo subcutáneo, hábito de fumar, actividad muscular regional en el sitio de inyección, volumen y concentración de la insulina inyectada, y profundidad de la inyección (la insulina actúa más rápidamente cuando se administra por la vía intramuscular que por la vía subcutánea). El aumento del flujo sanguíneo subcutáneo (provocado por masaje, baño caliente, o ejercicios) eleva el ritmo de absorción. En la actualidad el abdomen es el sitio preferido para la inyección matutina ya que la insulina se absorbe 20-30% más rápido que en el brazo. Se recomienda rotar el sitio de inyección de la insulina para evitar o limitar la formación de cicatrices subcutáneas, la lipohipertrofia, o la lipoatrofia.

Posología y regímenes de la insulina

En la figura 47-8 se muestran diferentes regímenes de dosificación comúnmente utilizados que incluyen mezclas de insulina administradas en dos o más inyecciones diarias. Para la mayoría de los pacientes, la terapia sustitutiva de insulina incluye insulina de acción prolongada (basal) e insulina de acción corta para las necesidades posprandiales. En una población mixta de pacientes con diabetes tipo 1, la dosis promedio de insulina es generalmente 6-0.7 unidades/kg de peso corporal por día, con un rango de 0.4-1 unidades/kg/d. Por lo general los pacientes obesos y los adolescentes en edad de pubertad pueden necesitar más (alrededor de 1-2 unidades/kg/d) debido a la resistencia de los tejidos periféricos a la insulina. Los pacientes que necesitan menos de 0.5 unidades/kg/d de insulina pueden tener algún tipo de producción endógena de insulina o pueden ser más sensibles a la hormona debido a una buena condición física. La dosis basal es usualmente 40-50% de la dosis total diaria, y el resto es insulina prandial o precomidas. La dosis de insulina a la hora de las comidas debe reflejar la absorción esperada de carbohidratos. A la dosis de insulina prandial se le adiciona una escala complementaria de insulina de acción corta para permitir la corrección de glucosa en sangre. *La insulina administrada como una dosis diaria única de insulina de acción prolongada, sola o combinada con insulina de acción corta, rara vez llega a ser suficiente para alcanzar la euglucemia. Para lograr esta meta, se necesitan regímenes más complejos que incluyan inyecciones múltiples de insulina de acción prolongada o de acción corta. En todos los pacientes, el monitoreo cuidadoso de los puntos finales rige la dosificación utilizada. El automonitoreo de la glucosa, las mediciones de A1c, y la individualización del régimen terapéutico del paciente facilitan este enfoque (tabla 47-4).* En los pacientes que tienen gastroparesia o pérdida del apetito, la inyección posprandial de un análogo de acción corta, basado en la cantidad de comida realmente consumida, puede proporcionar un control glucémico más suave.

Eventos adversos

La hipoglucemia constituye el riesgo principal que hay que sopesar con los beneficios de los esfuerzos encaminados a normalizar el control de la glucosa. El tratamiento de las diabetes tipos 1 y 2 está asociado a un modesto aumento de peso. Aunque no son comunes, se pueden producir reacciones alérgicas a la insulina humana recombinante como resultado de reacciones a las pequeñas cantidades de insulina agregada o desnaturalizada presente en los preparados de insulina, y a contaminantes menores, o por sensibilidad a un componente adicionado a la insulina en su formulación (protamina, Zn^{2+}, etc.). La atrofia de la grasa subcutánea en el sitio de la inyección de insulina (lipoatrofia) resultó ser un efecto secundario raro de los preparados de insulina más viejos. La lipohipertrofia (ampliación de los depósitos de grasa subcutáneos) se ha atribuido a la acción lipogénica de altas concentraciones locales de insulina.

Tratamiento con insulina de la cetoacidosis y otras situaciones especiales

La administración intravenosa de insulina es más apropiada para los pacientes con cetoacidosis o hiperglucemia grave en estado hiperosmolar (Umpierrez y Korytkowski, 2016). La infusión de insulina inhibe la lipólisis y la gluconeogénesis totalmente y produce una estimulación casi máxima de la aportación de glucosa. En la mayoría de los pacientes con cetoacidosis diabética, las concentraciones de glucosa en sangre caen casi 10% por hora; la acidosis demora más en corregirse. A medida que el tratamiento avanza, a menudo se hace necesario administrar glucosa junto con la insulina no sólo para prevenir la hipoglucemia sino además para permitir la eliminación de todas las cetosas. Los pacientes con un estado de hiperglucemia hiperosmolar no cetósica pueden ser más sensibles a la insulina que aquellos que tienen cetoacidosis. La sustitución adecuada de los líquidos y los electrolitos, particularmente K^+, es parte integral de la terapia en ambas situaciones ya que siempre hay un déficit significativo de K^+. Antes de descontinuar la infusión de insulina se debe administrar por vía subcutánea una insulina de acción prolongada.

Tratamiento de la diabetes en niños o adolescentes

La diabetes es una de las enfermedades crónicas más comunes de la infancia, y la tasa de diabetes tipo 1 en los jóvenes americanos se estima en

un rango de uno en 300. Un desafortunado corolario de las crecientes tasas de obesidad en las últimas tres décadas es un aumento en el número de niños y adolescentes con diabetes no autoinmune o tipo 2. Según datos actuales, 15-20% de los nuevos casos de diabetes pediátrica pueden ser de diabetes tipo 2; los índices varían según la etnicidad, siendo desproporcionalmente altos entre los americanos nativos, los afroamericanos y los latinos. La práctica actual para la diabetes tipo 1 contempla el reemplazo intensivo de la insulina con base fisiológica utilizando combinaciones basales y prandiales o la CSII con la meta de alcanzar un control de glucosa casi normal evitando al mismo tiempo la hipoglucemia (figura 47-7). La hipoglucemia constituye el principal factor limitante de la terapia agresiva con insulina. En niños y adolescentes con diabetes tipo 1, la meta A1c recomendada es inferior a 7.5%, con una más baja como apropiada. Los dispositivos de infusión de insulina y el monitoreo continuo de la glucosa se están utilizando cada vez más. Se recomienda ampliamente el objetivo de reducir el peso corporal e incrementar los niveles de actividad física en la población diabética pediátrica y en niños mayores y los adolescentes.

Debido a la asociación de la diabetes tipo 2 con la obesidad en el grupo etario pediátrico, el primer paso recomendado de la terapia es el manejo del estilo de vida. El único fármaco actualmente aprobado por la FDA específicamente para el tratamiento médico de la diabetes tipo 2 es *metformina*. La metformina está aprobada para niños de 10 años y está disponible en formulación líquida (100 mg/mL). Después de la metformina, la segunda línea típica de terapia es la insulina; puede agregarse insulina basal al agente de la terapia o se pueden usar inyecciones múltiples diarias si los regímenes más simples no tienen éxito. El aumento de peso es un problema más significativo que la hipoglucemia provocada por el tratamiento con insulina en la diabetes tipo 2 pediátrica.

Manejo de la diabetes en pacientes hospitalizados

La hiperglucemia es frecuente en los pacientes hospitalizados. Los estimados de prevalencia elevada de glucosa en sangre entre los pacientes hospitalizados con o sin diagnóstico previo de diabetes varían entre 20 y 100% de los pacientes tratados en ICU y entre 30 y 83% fuera de ICU. El estrés producido por la enfermedad se ha asociado con la resistencia a la insulina, posiblemente un resultado de la secreción de hormonas contrarreguladoras, las citocinas y otros mediadores inflamatorios. A menudo la absorción de los alimentos es variable debido a la enfermedad concurrente o los preparativos para las pruebas diagnósticas. Los fármacos usados en el hospital, tales como glucocorticoides o soluciones intravenosas que contienen dextrosa, pueden exacerbar las tendencias a la hiperglucemia. Por último, el equilibrio de los fluidos y la perfusión tisular pueden afectar la absorción de la insulina subcutánea y la eliminación de la glucosa. La terapia de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados tiene que ser ajustada a estas variables. Los datos recientes indican que la hiperglucemia augura malos resultados para los pacientes hospitalizados.

La piedra angular del tratamiento de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados es la insulina. Los agentes orales desempeñan un papel limitado en el tratamiento de los pacientes hiperglucémicos hospitalizados debido a su lento inicio de la acción, potencia insuficiente, necesidad de una función GI intacta, y los efectos secundarios. En los pacientes hospitalizados que no están en estado crítico, un régimen correctivo de insulina basal y en bolos, ajustado con la absorción oral, resulta óptimo (Jacobi *et al*, 2012; McDonnell y Umpierrez, 2012). Usar sólo insulinas de acción corta administradas en respuesta a la hiperglucemia (es decir, regímenes de escala deslizable) para tratar la diabetes en el ambiente intrahospitalario no es una terapia apropiada. La insulina intravenosa es el tratamiento de elección para los pacientes enfermos en estado crítico y para aquellos que tienen presión arterial variable, edema, y perfusión tisular. La administración intravenosa de insulina también es muy apropiada para el tratamiento de los pacientes diabéticos durante el periodo perioperatorio y durante el parto. La ADA sugiere metas de glucosa en sangre de 140-180 mg/dL (7.8-10.0 mM) para la mayoría de los pacientes hospitalizados, siendo estas metas más rigurosas, como 110-140 mg/dL (6.1-7.8 mmol/L) en algunos pacientes críticamente enfermos (si son alcanzables sin una hipoglucemia significativa).

Secretagogos de insulina y agentes reductores de la glucosa

Numerosas *sulfonilureas, meglitinidas, agonistas de GLP-1, e inhibidores de DPP-4 son utilizados como* secretagogos para estimular la liberación de insulina (tabla 47-6).

Moduladores del canal K_{ATP}: sulfonilureas

En la actualidad, muy raras veces se utilizan las sulfonilureas de primera generación (*tolbutamida, tolazamida, y clorpropamida*) para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La segunda y más potente generación de sulfonilureas hipoglucémicas incluye *gliburida* (glibenclamida), *glipizida*, y *glimepirida* (Kalra *et al*, 2015; Thule y Umpierrez, 2014). Algunas están disponibles en forma de liberación prolongada (glipizida) o en formulaciones micronizadas (gliburida).

Mecanismo de acción. Las sulfonilureas estimulan la liberación de insulina al unirse a un sitio específico del complejo (SUR) del canal K_{ATP} de las células β e inhiben su actividad. La inhibición del canal K_{ATP} provoca la despolarización de la membrana celular y la cascada de eventos que conducen a la secreción de insulina (véase figura 47-3). La administración aguda de sulfonilureas a los pacientes con diabetes tipo 2 aumenta la liberación de insulina del páncreas. Con la administración crónica, los niveles de la insulina circulante bajan hasta los que existían antes del tratamiento, pero a pesar de esta reducción en los niveles de insulina, se mantienen los niveles bajos de glucosa en sangre. La ausencia de efectos estimulantes agudos de las sulfonilureas sobre la secreción de insulina durante el tratamiento crónico se atribuye al efecto de las sulfonilureas sobre la regulación a la baja de los receptores en la superficie celular de las células β pancreáticas.

ADME. Las sulfonilureas son absorbidas de manera eficiente en el tracto GI. Los alimentos y la hiperglucemia pueden reducir la absorción. En gran parte las sulfonilureas en plasma se unen a las proteínas (90-99%), especialmente a la albúmina. El volumen de distribución de la mayor parte de las sulfonilureas es de alrededor de 0.2 L/kg. Aunque su vida media es corta (3-5 h), sus efectos hipoglucémicos son evidentes durante 12-24 h, y a menudo pueden administrarse una vez al día. El hígado metaboliza todas las sulfonilureas, y los metabolitos son excretados en la orina, y, por consiguiente, hay que tener precaución al administrarlas a pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Usos terapéuticos. Las sulfonilureas se usan para tratar la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. Entre 50-80% de los pacientes seleccionados adecuadamente responde a esta clase de agentes que, al parecer, son todos igualmente eficaces. Un número significativo de pacientes que inicialmente

TABLA 47-6 Propiedadaes de secretagogos de insulina

CLASE NOMBRE GENÉRICO	DOSIS DIARIA[a] (mg)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN (HORAS O FRECUENCIA DE DOSIFICACIÓN)
Sulfonilureas[b]		
Glimepirida	1-8	24
Glipizida	5-40	12-18
Glipizida (liberación prolongada)	5-20	24
Gliburida	1.25-20	12-24
Gliburida (micronizada)	0.75-12	12-24
No sulfonilureas (Meglitinidas)[c]		
Nateglinida	180-360	2-4
Repaglinida	0.5-16	2-6
Agonistas GLP-1		
Albiglutida	30-50	Semanal
Dulaglutida	0.75-1.5	Semanal
Exenatida	2	Semanal
Liraglutida	0.6-1.8	Diaria
Lixisenatida	0.010-0.020	Diaria
Inhibidores de Dipeptidil Peptidasa-4		
Alogliptin	25	Diaria
Linagliptin	5	Diaria
Saxagliptin	2.5-5	Diaria
Sitagliptin	25-100	12-16
Vildagliptin	50-100	Dos veces al día

[a] En algunos pacientes la dosis a de ser más baja.
[b] Se dispone de sulfonilureas más viejas, pero raras veces empleadas (véase texto). Las dosis >30 mg/d generalmente se dividen en dos dosis.
[c] Etiquetada para administrar 3-4 veces al día.

responden a estos agentes, luego dejan de hacerlo y desarrollan hiperglucemia inaceptable (la llamada falla secundaria). Este puede ser el resultado de un cambio en el metabolismo del fármaco o muy probablemente una progresión en la falla de las células β. Algunos individuos con diabetes neonatal o MODY-3 responden a estos agentes. El uso de estos medicamentos está contraindicado en la diabetes tipo 1, embarazo, lactancia y las formulaciones usadas con anterioridad en la insuficiencia hepática o renal significativa.

Reacciones adversas; interacción medicamentosa. Las sulfonilureas pueden causar reacciones hipoglucémicas incluyendo el coma. El aumento de peso en 1-3 kg es un efecto secundario común del mejoramiento del control glucémico con tratamiento de sulfonilurea. Los efectos secundarios menos frecuentes son: náuseas y vómitos, ictericia colestática, agranulocitosis, anemia anaplásica y hemolítica, reacciones de hipersensibilidad generalizada y dermatológicas. Raras veces, los pacientes tratados con estos medicamentos desarrollan un enrojecimiento inducido por alcohol similar al provocado por el disulfiram o la hiponatremia. Si esta clase de fármaco está asociado o no al aumento de la mortalidad cardiovascular sigue siendo un tema polémico.

Hay varios mecanismos (disminución del metabolismo hepático o la excreción renal, desplazamiento de los sitios de unión de las proteínas) que pueden realzar el efecto hipoglucémico de las sulfonilureas. Algunos fármacos (sulfonamidas, clofibrato, y salicilatos) desplazan a las sulfonil ureas de las proteínas de unión, provocando de ese modo un aumento transitorio de la concentración de medicamento libre. El etanol puede realzar la acción de las sulfonilureas y provocar hipoglucemia. La hipoglucemia puede presentarse con mayor frecuencia en pacientes que toman sulfonilurea en combinación con uno o más de estos agentes: andrógenos, anticoagulantes, antifungicidas de azole, cloranfenicol, fenfluramina, fluconazol, gemfibrozil, antagonistas de H_2, sales de magnesio, metildopa, MAOI, probenecid, sulfinpirazona, sulfonamidas, antidepresivos tricíclicos, y acidificadores urinarios. Otros fármacos pueden disminuir el efecto reductor de glucosa de las sulfonilureas al aumentar el metabolismo hepático y la excreción renal, o inhibiendo la secreción de insulina (β-bloqueadores, bloqueadores del canal del Ca^{2+}, colestiramina, diazóxido, estrógenos, hidantoína, isoniazida, ácido nicotínico, fenotiazina, rifampina, simpatomiméticos, diuréticos de tiazida, y alcalinizadores urinarios).

Formas de dosis disponibles. El tratamiento se inicia en el extremo más bajo del rango de la dosis y se incrementa con base en la respuesta glucémica del paciente. En algunos fármacos la acción tiene una duración más prolongada y pueden prescribirse en dosis únicas diarias (glimepirida), mientras otros son formulaciones de liberación sostenida o micronizadas para prolongar la duración de su acción (véase tabla 47-6). Las sulfonilureas como la glipizida o glimepirida parecen ser más seguras que las sulfonilureas de acción prolongada utilizadas en ancianos con diabetes tipo 2, pero incluso los agentes de duración corta han de ser utilizados con precaución en los pacientes de edad avanzada.

Moduladores del canal K_{ATP}: no sulfonilureas

Repaglinida. La repaglinida es un secretagogo de insulina oral de la clase meglitinida (véase tabla 47-6). Igual que las sulfonilureas, estimula la liberación de insulina al cerrar los canales K_{ATP} en las células β pancreáticas (Chen *et al*, 2015).

El medicamento se absorbe rápidamente en el tracto GI, y los niveles máximos en sangre se alcanzan en 1 h. La $t_{1/2}$ es de alrededor de 1 h. Estas características permiten usos múltiples preprandiales. La repaglinida es metabolizada principalmente por el hígado (CYP3A4) para convertirse en derivados inactivos. Una pequeña proporción (~10%) se metaboliza en los riñones, la dosificación del fármaco en pacientes con insuficiencia renal también debe hacerse con precaución.

La hipoglucemia es el principal efecto secundario de la repaglinida. La repaglinida también está asociada a la disminución de la eficacia (falla secundaria) que se produce después de haber mejorado inicialmente el control glucémico. Algunos medicamentos pueden potenciar la acción de la repaglinida al desplazarla de los sitios de unión de las proteínas plasmáticas (β-bloqueadores, cloranfenicol, coumarina, MAOI, NSAID, probenecid, salicilatos, y sulfonamida) o al alterar su metabolismo (gemfibrozil, itraconazol, trimetoprim, ciclosporina, simvastatina, claritromicina).

Nateglinida. La nateglinida es un secretagogo oral de insulina efectivo. Estimula la secreción de insulina al bloquear los canales K_{ATP} en las células β pancreáticas (Chen *et al*, 2015). Fomenta una secreción de insulina más rápida pero menos sostenida que otros agentes antidiabéticos disponibles. Su principal efecto terapéutico consiste en reducir los aumentos glucémicos posprandiales en los pacientes con diabetes tipo 2.

La nateglinida tiene mayor efectividad cuando se administra en dosis de 120 mg, tres veces al día, 1-10 min antes de una comida. Es metabolizada principalmente por las CYP (2C9, 70%; 3A4, 30%) hepáticas y debe ser utilizada con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática. Alrededor de 16% de una dosis administrada se excreta por los riñones como medicamento intacto. Algunos fármacos reducen su efecto reductor de la glucosa (corticosteroides, rifamicinas, simpatomiméticos, diuréticos de tiazida, productos de tiroides); otros (alcohol, NSAID, salicilatos, MAOI, y β-bloqueadores no selectivos) pueden incrementar el riesgo de hipoglucemia con el uso de la nateglinida. La terapia con nateglinida puede originar menos episodios de hipoglucemia que otros secretagogos orales de insulina disponibles actualmente, incluyendo la repaglinida. Igual que con las sulfonilureas y la repaglinida, pueden producir fallas secundarias.

Biguanida

La metformina es el único miembro de la clase biguanida de fármacos hipoglucémicos orales disponibles actualmente para su uso. Las biguanidas disponibles anteriormente, fenformina y buformina, fueron retiradas del mercado en los años de 1970 debido a los índices inaceptables de acidosis láctica asociados al fármaco.

Mecanismo de acción. Se han propuesto varios mecanismos para explicar la acción farmacológica central de la metformina: la reducción de la HGP principalmente limitando la gluconeogénesis. La metformina ejerce una acción específica sobre la respiración mitocondrial que reduce el ATP intracelular y aumenta el AMP. La evidencia experimental apoya la teoría de que la metformina activa la cinasa de proteína (AMPK) dependiente de AMP, que produce una estimulación de la oxidación de los ácidos grasos hepáticos, la captura de glucosa, metabolismo no oxidativo de glucosa y reducción de la litogénesis y la gluconeogénesis. La metformina también inhibe la deshidrogenasa de fosfato de glicerol mitocondrial, cambiando de esa manera el estado redox de la célula. Las evidencias más recientes implican a otros mecanismos, incluidos atenuar los efectos del glucagón que inhiben la conversión del lactato y el glicerol en glucosa, e inclinan al hígado hacia un balance lípido negativo.

La mayor parte de los efectos farmacológicos de la metformina son mediados en el hígado, con poco efecto sobre el metabolismo de la glucosa o en la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético. En el estado normoglucémico la metformina no ejerce mucho efecto sobre la glucosa en sangre, no estimula la liberación de insulina u otras hormonas en los islotes pancreáticos, y rara vez provoca hipoglucemia. No obstante, incluso en personas con hiperglucemia solamente ligera, la metformina disminuye la glucosa en sangre al reducir el HGP e incrementar la eliminación de la glucosa. Este último efecto no es bien comprendido debido a que la metformina ejerce una acción modesta en el fomento de la captura de la glucosa en los tejidos periféricos (p. ej., músculo esquelético y tejido adiposo). No hay mucha información que apoye el efecto directo de la metformina en la señalización de la insulina hepática, pero el fármaco tiene al menos efectos complementarios en la mejoría de la relación dosis-respuesta entre la insulina y la producción de glucosa hepática.

ADME. Existe disponibilidad de combinaciones de dosis fijas de metformina juntamente con glipizida, gliburida, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, linagliptina, saxagliptina, sitagliptina, alogliptina, canagliflozina, dapagliflozina, y empagliflozina. Con base en la farmacocinética de la forma de metformina común de liberación inmediata, en la actualidad se recomienda la administración de dos dosis diarias de 0.5-1.0 g. La dosis máxima es de 2 550 mg, pero los beneficios terapéuticos comienzan a estabilizarse con 2 000 mg. Se dispone de un preparado de liberación sostenida para una dosis diaria inicial de 500 mg, con aumentos hasta 2 000 mg, según sea necesario.

La metformina se absorbe principalmente en el intestino delgado con una biodisponibilidad del 70-80%. Las concentraciones máximas se obtienen alrededor de 2 h después de la administración de una dosis oral. La $t_{1/2}$ del medicamento en plasma es de 4-5 h. El fármaco no se une a las proteínas plasmáticas y es excretado intacto en la orina. La transportación de metformina hacia los hepatocitos es mediada principalmente por la OCT 1; la absorción renal está mediada por OCT 2. La exportación a la orina la realiza MATE1/2 (proteínas de extrusión de multifármacos y toxinas).

Usos terapéuticos. La metformina se acepta generalmente como el tratamiento de primera línea para la diabetes tipo 2, y en la actualidad es el agente oral que más comúnmente se usa para esta condición. La metformina es eficaz como monoterapia y en combinación con otros fármacos reductores de la glucosa (Mearns *et al*, 2015). La respuesta a la metformina puede ser mejor en afroamericanos que en los blancos.

La eficacia de la metformina en la reducción de la glucosa es superior o equivalente a la de otros agentes orales utilizados para tratar la diabetes, y el medicamento reduce las complicaciones microvasculares en los pacientes con diabetes tipo 2; otros datos más limitados apoyan un efecto beneficioso en la reducción de enfermedades macrovasculares también. Típicamente, la metformina no genera aumento de peso y en algunos casos lo reduce de manera ligera. En personas con IGT, el tratamiento con metformina retrasa el avance de la diabetes. La metformina se ha utilizado para tratar la infertilidad en mujeres con síndrome de ovario poliquístico. Aunque no está aprobada formalmente para tales propósitos, se ha demostrado que la metformina mejora la ovulación y el ciclo menstrual, y reduce los andrógenos circulantes y el hirsutismo.

Reacciones adversas; interacción medicamentosa. Los efectos secundarios más frecuentes (10-25%) de la metformina son GI: náusea, indigestión, calambre o inflamación abdominal, diarrea, o alguna combinación de éstos. La metformina tiene efectos directos en la función GI, incluyendo la interferencia de la absorción de glucosa y sales biliares. El uso de la metformina también se ha asociado a una reducción de 20-30% en los niveles de vitamina B_{12} en sangre, y estos niveles deben ser monitoreados. La mayor parte de las reacciones GI adversas de la metformina se reducen con el paso del tiempo con el uso continuo del fármaco y pueden minimizarse si se inicia el tratamiento con dosis bajas, aumentándolas gradualmente hasta una dosis objetivo en el transcurso de varias semanas, y también haciendo que los pacientes tomen el medicamento con las comidas. La mayoría de los estudios muestra que la metformina de liberación prolongada ha disminuido las reacciones GI adversas y que puede ser sustituida por la metformina de liberación inmediata en pacientes que tienen dificultad para tolerar el medicamento.

Como las biguanidas disponibles anteriormente —fenformina y buformina— provocan acidosis láctica, este efecto se ha analizado cuidadosamente en la metformina. Rara vez se ha reportado la acidosis láctica asociada a la metformina en pacientes con condiciones concurrentes que pueden ocasionar una mala perfusión tisular (p. ej., sepsis, infarto de miocardio, y falla cardiaca congestiva). No obstante, los análisis recientes ponen en duda si la asociación de la metformina con la acidosis láctica es casual o no. La falla renal es una comorbilidad común en los pacientes con acidosis láctica asociada con su uso, y los niveles de metformina en plasma están relacionados inversamente con la GFR debido a la reducción de la eliminación del fármaco de la circulación (p. ej., los niveles suben por encima de los parámetros terapéuticos usuales cuando la eliminación de creatinina cae por debajo de 40-50 mL/min). Sin embargo, los estudios recientes en pacientes con falla renal grave, incluidos algunos con necesidad de diálisis, no mostraron incrementos en los pacientes que toman metformina. La ADA sugiere que la metformina puede usarse de forma segura cuando la GFR está por encima de 45 mL/min/1.73 m^2, y que la dosis debe reducirse 50-75% si la GFR es de 30-45 mL/min/1.73 m^2.

Antes de iniciar el tratamiento con metformina es importante evaluar la función renal y monitorearla al menos una vez al año. Se debe descontinuar preventivamente el uso de metformina si la función renal disminuye precipitadamente, como ocurre antes de los procedimientos radiográficos que emplean agentes de contraste y durante la hospitalización por motivos de enfermedad intensa. No se debe usar metformina en pacientes con enfermedad pulmonar grave, falla cardiaca descompensada, enfermedad hepática extrema, o alcoholismo crónico. Los medicamentos catiónicos que son eliminados por la secreción tubular renal tienen el potencial de interactuar con la metformina al competir por los sistemas de transporte tubular renal comunes. Se recomienda ajustar el uso de metformina en los pacientes que toman fármacos catiónicos tales como cimetidina, furosemida y nifedipina.

Tiazolidinedionas

Las tiazolidinedionas son ligandos del receptor PPARγ, un receptor de hormona nuclear que tiene dos isoformas y que participa en la regulación de los genes relacionados con el metabolismo de la glucosa y los lípidos. En la actualidad existen dos tiazolidinedionas, *rosiglitazona* y *pioglitazona,* para el tratamiento de los pacientes con diabetes tipo 2; la tercera, *troglitazona*, fue retirada del mercado en el año 2000 debido a su hepatotoxicidad.

Mecanismo de acción; efectos farmacológicos. Las tiazolidinedionas activan los receptores PPARγ, que se expresan fundamentalmente en el tejido adiposo y en menor medida en las células del músculo cardiaco y esquelético; las células pancreáticas β; los macrófagos; y las células vasculares del endotelio. Los elementos de unión endógenos del PPARγ incluyen moléculas lipofílicas pequeñas, tales como ácido linoleico oxidado, ácido araquidónico y el metabolito de prostaglandina 15d-PGJ2. Su unión con PPARγ da lugar a la formación de heterodímeros del receptor retinoide X y la interacción con los elementos de respuesta de PPAR en genes específicos (véase capítulo 3).

La respuesta fundamental a la activación de PPARγ es la diferenciación adiposítica. La actividad del PPARγ también promueve la captura de ácidos grasos circulantes hacia las células grasas, y cambios en el almacenamiento de lípidos de los sitios extraadiposos al tejido adiposo.

El aumento de la sensibilidad tisular a la insulina es consecuencia de las respuestas celulares a la activación del PPARγ. La pioglitazona y la rosiglitazona son sensibilizadoras de la insulina e incrementan la captura de glucosa mediada por insulina en 30-50% en pacientes con diabetes tipo 2. Aunque el tejido adiposo parece ser el objetivo fundamental de los agonistas PPARγ, tanto los modelos clínicos como los preclínicos apoyan el papel que desempeña en el músculo esquelético, sitio principal de eliminación de la glucosa mediada por insulina, en la respuesta a las tiazolidinedionas. Además de fomentar la captura de glucosa hacia el músculo y el tejido adiposo, las tiazolidinedionas reducen la HGP y aumentan la absorción de glucosa hepática. No está claro si la mejoría inducida por las tiazolidinedionas en la resistencia a la insulina se debe a efectos directos en tejidos clave (músculo esquelético e hígado), efectos indirectos mediados por productos de adipocitos segregados (p. ej., adiponectina), o algún tipo de combinación de éstos.

Las tiazolidinedionas también afectan el metabolismo de los lípidos. La terapia con rosiglitazona o pioglitazona reduce los niveles plásmicos de los ácidos grasos al aumentar su eliminación y reducir la lipólisis. Estos fármacos también desvían el almacenamiento de los triglicéridos, de los tejidos no adiposos a los adiposos, y de los depósitos de grasa viscerales a los subcutáneos. La pioglitazona reduce los triglicéridos plásmicos en 10-15%, eleva los niveles de colesterol HDL, y aumenta el colesterol LDL. En cambio, los efectos de la rosiglitazona sobre los triglicéridos plásmicos son mínimos, y el único efecto constante sobre los lípidos circulantes es un aumento del colesterol LDL.

ADME. La rosiglitazona y la pioglitazona se administran en una dosis diaria. La dosis inicial de rosiglitazona es 4 mg, y la dosis máxima no debe exceder 8 mg diarios. La dosis inicial de pioglitazona es 15-30 mg, y se incrementa hasta un máximo de 45 mg diarios. La absorción de ambos agentes ocurre en un periodo de 2-3 h, y los alimentos no afectan su biodisponibilidad. Las tiazolidinedionas son metabolizadas por el hígado y pueden administrarse a pacientes con insuficiencia renal, pero no deben usarse si existe alguna enfermedad hepática activa. La rifampina induce CYP hepática y provoca un descenso significativo de las concentraciones de rosiglitazona y pioglitazona en el plasma; el gemfibrozil impide el metabolismo de las tiazolidinedionas y puede aumentar los niveles en plasma casi al doble; se sugiere una reducción de la dosis con esta combinación. El inicio de la acción de las tiazolidinedionas es relativamente lento, y los efectos máximos sobre la homeostasis de la glucosa se desarrollan gradualmente en un periodo de 1-3 meses.

Usos terapéuticos. Las tiazolidinedionas aumentan la acción de la insulina sobre el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético; confieren mejoras al control glucémico en personas con diabetes tipo 2; y originan reducciones promedio en A1c en el orden de 0.5-1.4%. Las tiazolidinedionas requieren la presencia de insulina para la actividad farmacológica y no se usan en el tratamiento de la diabetes tipo 1. Tanto pioglitazona como rosiglitazona son eficaces como monoterapia y como terapia suplementaria de metformina, sulfonilureas, o la insulina. Además, la pioglitazona se comercializa en una combinación de dosis fija con alogliptina.

Reacciones adversas; interacciones medicamentosas. El aumento de peso y el edema son la reacción adversa más común de las tiazolidinedionas. Las tiazolidinedionas provocan un incremento de la adiposidad corporal y una ganancia promedio de peso de 2-4 kg en el transcurso del primer año de tratamiento. El uso de la insulina con el tratamiento de tiazolidinediona aproximadamente duplica la incidencia de edema y la cantidad de ganancia de peso en comparación con el uso de cualquiera de ellos individualmente. Se ha reportado la presencia de edema macular en pacientes que usan tanto rosiglitazona como pioglitazona, pero esto no ha sido un hallazgo constante en los ensayos clínicos recientes (Ambrosius *et al*, 2010).

Al igual que con otros efectos secundarios de las tiazolidinedionas, la retención de líquido está relacionada con la dosis. El uso de tiazolidinedionas está asociado con una reducción ligera del hematócrito, lo cual puede ser un efecto de la retención de líquido, aunque no se ha descartado un efecto primario sobre la hematopoyesis.

La exposición a estos fármacos durante varios años de ensayos clínicos se ha asociado con un incremento que duplica la incidencia de falla cardiaca (Home, 2012; Horita *et al.*, 2015). Esto se ha atribuido generalmente a que estos fármacos provocan una expansión del volumen del plasma en pacientes con diabetes tipo 2, en los cuales el riesgo de falla cardiaca se incrementa. No parece que pioglitazona o rosiglitazona tenga un efecto agudo para reducir la contractibilidad de miocardio o la fracción de eyección.

Es posible iniciar el uso de tiazolidinedionas en pacientes diabéticos sin antecedentes de falla cardiaca, o con falla cardiaca compensada, pero es importante realizar un monitoreo de los signos y síntomas de falla cardiaca congestiva, especialmente cuando se emplea también insulina. No deben usarse tiazolidinedionas en pacientes con falla cardiaca moderada a intensa. Las evidencias pasadas sugerían que la rosiglitazona aumentaba el riesgo de la ocurrencia de episodios cardiovasculares (infarto de miocardio, derrame cerebral). Por tal motivo, la FDA restringió su uso durante varios años, pero ya se eliminó dicha regulación. La conexión del fármaco con la enfermedad cardiovascular sigue siendo un tema polémico; la mayoría de la evidencia favorece en general, a un impacto neutro de los efectos beneficiosos ligeros de la pioglitazona sobre los eventos cardiovasculares. En un ensayo con individuos no diabéticos con resistencia a la insulina y antecedentes recientes de derrame isquémico o TIA, la pioglitazona redujo el riesgo de derrame subsiguiente, o infarto de miocardio y diabetes (Kernan *et al*, 2016).

El tratamiento con tiazolidinedionas se ha asociado con un aumento constante del riesgo de fractura de los huesos en las mujeres, con algunos estudios que también muestran estos efectos en los hombres (Gilbert y Pratley, 2015). Por consiguiente, antes de iniciar la administración de tiazolidinedionas se debe considerar la presencia de osteoporosis u otros riesgos de fractura.

Pioglitazona y rosiglitazona están asociadas con la disminución de las transaminasas, lo que probablemente sea un reflejo de la reducción de la esteatosis hepática (Singh *et al*, 2015); así, las tiazolidinedionas en pacientes con enfermedad hepática clínicamente aparente, puede mantenerse monitoreando intermitentemente el funcionamiento del hígado durante el tratamiento.

Agentes basados en GLP-1

Las incretinas son hormonas GI que se liberan después de las comidas y estimulan la secreción de insulina. GLP-1 y GIP son las incretinas más conocidas. GIP reduce la eficacia para estimular la liberación de insulina y disminuye la glucosa en sangre en personas con diabetes tipo 2, mientras que GLP-1 es efectiva, y el sistema de señalización GLP-1 ha demostrado ser un blanco exitoso del blanco farmacológico.

Tanto GLP-1 como el glucagón se obtienen del preproglucagón, un precursor de 180 aminoácidos con cinco dominios procesados por separado (figura 47-9). Un péptido señalizador de aminoterminal va seguido de un péptido pancreático relacionado con la glicentina, glucagón, GLP-1 y GLP-2. El procesamiento de la proteína es secuencial y ocurre de forma específico-tisular. Las células α pancreáticas dividen el proglucagón en glucagón y un péptido grande de C-terminal que incluye a ambas GLP. Las células L intestinales y las neuronas específicas del cerebelo procesan el proglucagón y lo convierten en un péptido grande de N-terminal que incluye glucagón o GLP-1 y GLP-2. GLP-2 afecta la proliferación de las células epiteliales que recubren el tracto GI. La teduglutida, un análogo de GLP-2, está aprobada para el tratamiento del síndrome de intestino corto (véase capítulo 50).

Cuando se administra a sujetos diabéticos por vía intravenosa en cantidades suprafisiológicas, GLP-1 estimula la secreción de insulina, inhibe la liberación de glucagón, retarda el vaciado gástrico, reduce la ingestión de alimentos, y normaliza la secreción de insulina del ayuno y posprandial. El efecto insulinotrópico de GLP-1 es dependiente de la glucosa en el sentido de que la secreción de insulina bajo las concentraciones de glucosa de ayuno, aun con niveles altos de GLP-1 circulante, es mínima. GLP-1 es inactivado rápidamente por la enzima DPP-4, resultando su $t_{1/2}$ en plasma de 1-2 min; así, el péptido natural, por sí mismo no constituye un agente terapéutico útil. Se han adoptado dos estrategias amplias para aplicar GLP-1 en la terapéutica: el desarrollo de agonistas peptídicos inyectables del receptor GLP-1 resistente a DPP-4, y la creación de inhibidores moleculares pequeños de DPP-4 (figura 47-10; véase tabla 47-6).

Agonistas del receptor GLP-1

En Estados Unidos se han aprobado cinco GLP-1RA para el tratamiento de pacientes diabéticos (tabla 47-6); un sexto producto, lixisenatida, está disponible en Europa (Madsbad, 2016; Trujillo y Nuffer, 2014).

Exenatida. El exendin-4 es un péptido de reptil natural de 39 aminoácidos, con 53% de homología secuencial con GLP-1. Este péptido es un potente GLP-1RA que comparte muchos de los efectos fisiológicos y farmacológicos de GLP-1. No es metabolizado por DPP-4 y, por tanto, tiene una actividad prolongada después de la inyección. El exendin-4 sintético, exenatida, está aprobado para ser utilizado como monoterapia y como terapia adicional en pacientes con diabetes tipo 2 que no alcanzan las metas glucémicas con otros fármacos.

En los ensayos clínicos, exenatida, sola o combinada con metformina, sulfonilurea o tiazolidinediona, fue asociada con mejoras en el control glucémico, tal como se reflejó en la disminución de casi 1% en A1c y la pérdida de peso promedio de 2.5-4 kg. Las evidencias obtenidas en los ensayos clínicos indican que la exenatida puede usarse también en conjunto con insulina basal. La administración, una vez a la semana, por inyección subcutánea de una formulación de exenatida de acción prolongada es más eficaz que el tratamiento aplicado dos veces al día.

Liraglutida. El péptido liraglutida es una forma de GLP-1 de acción prolongada resistente a DPP-4, con una sustitución de Lys34Arg y adición de un espaciador de ácido glutámico α unido a un grupo de acilo graso C16 en Lys^{26}. La cadena de ácido graso permite la unión con la albúmina y otras proteínas plasmáticas y es la responsable de la $t_{1/2}$ prolongada que permite su administración una vez al día; también parece que el ácido graso brinda alguna protección contra la escisión del N-terminal por DPP-4. El perfil farmacodinámico de la liraglutida imita a GLP-1 y a la exenatida. En ensayos clínicos, la liraglutida ha mostrado mejorías en el control glucémico y en la pérdida de peso corporal. En un ensayo simple comparativo, la liraglutida redujo el A1c casi 30% más que la exenatida (Buse *et al*, 2009). La liraglutida esta indicada para terapia suplementaria en pacientes que no logran el control glucémico con agentes orales, y puede adicionarse a los agentes orales y la insulina basal. Según un reporte reciente, la liraglutida redujo el riesgo de muerte cardiovascular, infarto no fatal de miocardio, o derrame cerebral no fatal en pacientes con diabetes tipo 2 o con enfermedad cardiovascular establecida. En un ensayo con semaglutida, un compuesto en desarrollo con propiedades similares a la liraglutida, se han demostrado efectos positivos similares sobre el riesgo cardiovascular. Según los ensayos realizados hasta la fecha, otros agonistas (exenatida y lixisenatida) del receptor GLP-1 son neutros en relación con el riesgo cardiovascular.

Albiglutida. La albiglutida es una proteína de fusión que incluye dos motivos secuenciales de GLP-1 unidos a la albúmina humana; las secuencias

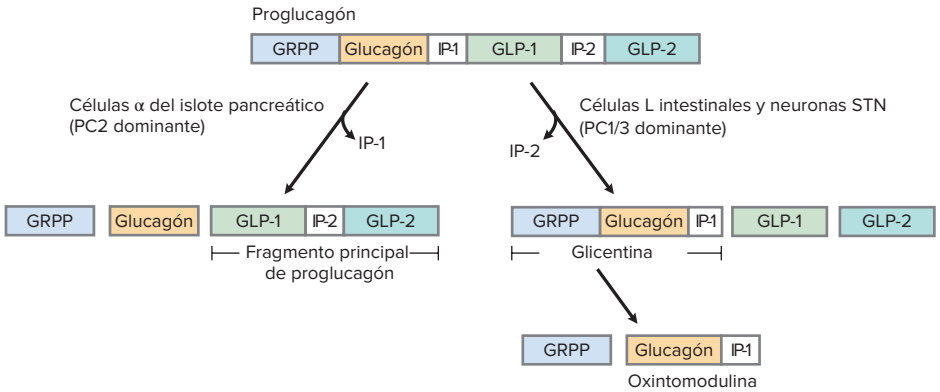


Figura 47-9 ***Procesamiento del proglucagón en glucagón, GLP-1, GLP-2, y GRPP.*** El proglucagón es sintetizado en las células α de los islotes, las células endocrinas intestinales (células L), y un subconjunto de neuronas en el cerebelo. En las células α, el procesamiento de la prohormona se realiza básicamente con proconvertasa 2, liberándose glucagón, GRPP, y un fragmento principal de proglucagón que contiene las dos GLP. En las células L y las neuronas, la división de proglucagón se realiza mayoritariamente a través de la proconvertasa 1/3, produciendo glicentina, oxintomodulina, GLP-1, y GLP-2. IP-1, péptido interventor-1; STN, núcleo del tracto solitario.

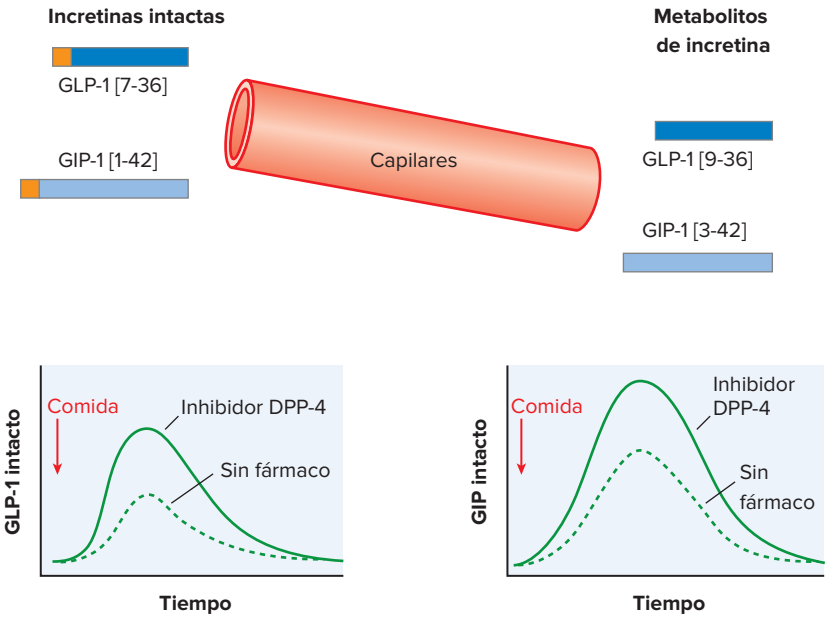


Figura 47-10 *Efectos farmacológicos de la inhibición de DDP-4.* La DPP-4, una ectoenzima localizada en la parte luminal de las células capilares del endotelio metaboliza las incretinas, GLP-1 y GIP, eliminando los dos aminoácidos finales del N-terminal. El producto de la ruptura de DPP-4 es un residuo de prolina o alanina en la segunda posición de la secuencia primaria de los péptidos. Los metabolitos truncados GLP-1[9-36] y GIP[3-42] constituyen las formas principales de las incretinas en el plasma y son inactivas como secretagogos de insulina. El tratamiento con un inhibidor de DPP-4 aumenta las concentraciones de GLP-1 y GIP intactos.

de GLP-1 están modificadas para evitar la división de DPP-4. La albiglutida también se indica para pacientes con diabetes tipo 2 con control subóptimo de glucosa, y puede usarse en conjunto con agentes orales e insulina basal.

Dulaglutida. La dulaglutida es una proteína de fusión compuesta por dos moléculas unidas que poseen una versión modificada de GLP-1 unida a una porción Fc de inmunoglobulina humana; las secuencias de GLP-1 están modificadas para dar protección contra la acción de DPP-4. Su farmacodinámica es comparable con la de otras GLP-1RA, y el fármaco puede usarse con otros agentes antidiabéticos.

Lixisenatida. La lixisenatida es una forma ligeramente más larga que la exendina-4, con una farmacodinámica comparable. Los datos de ensayos clínicos recientes en sujetos diabéticos con antecedentes de enfermedad cardiovascular indican que la lixisenatida no tiene impacto en los eventos recurrentes.

Todos los GLP-1RA han demostrado ser eficaces como monoterapia, pero ninguno es considerado como agente de primera línea. Existen varios ensayos clínicos que comparan directamente GLP-1RA, en términos generales las diferencias en eficacia son relativamente pequeñas en relación con el efecto global de estos medicamentos, se requieren estudios integrales para establecer diferencias definitivas.

Mecanismo de acción. Todos los GLP-1RA comparten un mecanismo común, activación del receptor GLP-1, un miembro de la familia GPCR (GPCR clase B) del receptor de glucagón. Los receptores GLP-1 son expresados por las células β, células de los sistemas nerviosos central y periférico, corazón y vasculatura, riñones, pulmones y mucosa GI. La unión de los agonistas al receptor GLP-1 activa la vía de AMP-PKA y varios GEF. La activación del receptor GLP-1 también da inicio a la señalización vía PKC y PI3K, y altera la actividad de varios canales iónicos. En las células β, el resultado final de estas acciones es un aumento de la biosíntesis y exocitosis de la insulina, de manera dependiente de la glucosa (véase figura 47-3). La activación de los receptores GLP-1 en el CNS es la responsable de los efectos agonistas de los receptores sobre la ingesta de alimentos, vaciado gástrico y efectos secundarios tales como náusea.

ADME. La *exenatida* se administra como inyección subcutánea dos veces al día, generalmente antes de las comidas. Se absorbe rápidamente, alcanza las concentraciones pico en 2 h aproximadamente, y tiene una $t_{1/2}$ en plasma de 2-3 h. La eliminación del medicamento se realiza principalmente por filtración glomerular, con proteólisis tubular y reabsorción mínima. La exenatida se comercializa en forma de bolígrafo para suministrar 5 o 10 μg; la dosificación se inicia típicamente con la cantidad más baja y se aumenta según sea necesario. Se dispone de un preparado semanal basado en la inserción de la exenatida en una microesfera polimérica que libera el medicamento lentamente después de la inyección. La exenatida semanal se administra en suspensión de 2 mg preparada con material liofilizado y diluente inmediatamente antes de la inyección. Una vez que entra en la circulación, el fármaco es metabolizado de forma similar a la exenatida de acción corta; no obstante, con base en el índice de liberación prolongada, se necesitan entre 5-6 dosis semanales para alcanzar un estado terapéutico estable.

La *liraglutida* se administra como inyección subcutánea una vez al día. Los niveles pico se producen en 8-12 h; la $t_{1/2}$ de eliminación es 12-14 h. La excreción renal o intestinal de la liraglutida es poca; la eliminación ocurre básicamente mediante las vías metabólicas de las proteínas plasmáticas grandes. Se suministra en un inyector tipo bolígrafo que libera 0.6, 1.2, o 1.8 mg del fármaco; la dosis más baja es para iniciar el tratamiento, y el aumento a dosis más altas se basa en la respuesta clínica.

La *albiglutida* tiene una $t_{1/2}$ de 5-7 días y puede dosificarse semanalmente. Se administra mediante un dispositivo tipo bolígrafo en dosis de 30 o 50 mg después de la reconstitución.

El aclaramiento del medicamento se produce fundamentalmente por degradación enzimática, aunque la eliminación renal se puede inferir debido a su aumento en los niveles plasmáticos en algunos pacientes con daño renal.

La *dulaglutida* tiene propiedades farmacocinéticas similares a la albiglutida; no se ha demostrado que cause efectos de daño renal o hepático.

La *lixisenatida* tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de 3-4 h que implica un grado significativo de eliminación renal.

Reacciones adversas; interacción medicamentosa. La administración intravenosa o subcutánea de GLP-1 causa náusea y vómitos, que se cree son mediados a través de la activación neuronal de neuronas específicas del CNS después de la dosificación periférica de los péptidos. Las dosis de GLP-1 que provocan efectos GI secundarios son mayores que las que se necesitan para regular la glucosa en sangre. A pesar de eso, hasta 30-50% de los sujetos reporta náusea al inicio de la terapia con cualquiera de las GLP-1RA, aunque los efectos GI secundarios de estos fármacos disminuyen con el paso del tiempo. La activación de los receptores de GLP-1 en el CNS media el retraso típico del vaciado gástrico, y los agonistas de GLP-1 pueden alterar la farmacocinética de los fármacos que requieren absorción GI rápida, tales como contraceptivos y antibióticos. En ausencia de otros fármacos antidiabetes que reducen la glucosa en sangre, la hipoglucemia asociada al tratamiento con agonistas de GLP-1 es rara, pero la combinación de agonistas de GLP-1 con una sulfonilurea aumenta el índice de hipoglucemia en comparación con el tratamiento a base de sulfonilurea sola. Debido a su dependencia de la eliminación renal, la exenatida, y probablemente la lixisenatida, no deben administrarse a personas con falla renal (eliminación de creatinina <30 mL/min) modera-

da a intensa. Según los datos de vigilancia, es posible que exista una asociación entre el tratamiento con exenatida y la pancreatitis; y, por tanto, estos fármacos no deben administrarse a personas con antecedentes de, o con predisposición a, pancreatitis. El receptor de GLP-1 es expresado por las células C tiroideas. Aunque no existe una asociación clínica establecida con el carcinoma medular de la tiroides, los agonistas de GLP-1 no deben administrarse a estos pacientes.

Inhibidores de DPP-4

La dipeptidil peptidasa IV es una proteasa serina distribuida ampliamente en todo el organismo, y se expresa como una ectoenzima en células vasculares del endotelio, la superficie de los linfocitos T, y en una forma circulante. DPP-4 se rompe en los dos aminoácidos N-terminales de los péptidos con una prolina o alanina en la segunda posición (Deacon y Lebovitz, 2016), y parece ser particularmente vital para la inactivacion GLP-1 y GIP. Los inhibidores de DPP-4 aumentan el AUC de GLP-1 y GIP estimulados por la ingestión de alimentos (véase figura 47-10). Varios agentes producen inhibición casi completa y de larga duración de DPP-4, aumentando la proporción de GLP-1 activo de 10-20% del total de la inmunorreactividad de GLP-1 circulante a casi 100%. *Sitagliptina*, *saxagliptina, linagliptina*, y *alogliptina* se encuentran disponibles en Estados Unidos; y *vildagliptina*, está disponible en Europa.

Mecanismo de acción; efectos farmacológicos. Alogliptina, linagliptina, y sitagliptina son inhibidores competitivos de DPP-4; vildagliptina y saxagliptina se unen a la enzima de forma covalente. Estos cinco medicamentos pueden ser administrados en dosis que reducen en más de 95% la actividad de DPP-4 durante 12 h. Esto eleva en más de dos veces las concentraciones en plasma de GIP y GLP-1 activos y está asociado a un aumento de la secreción de insulina, disminución de los niveles de glucagón, y mejoría en la hiperglucemia tanto de ayuno como posprandial. La inhibición de DPP-4 no parece tener efectos directos sobre la sensibilidad a la insulina, movilidad gástrica, o saciedad; y el tratamiento crónico con inhibidor de DPP-4 tampoco afecta el peso corporal. Los inhibidores de DPP-4, usados como monoterapia en los pacientes con diabetes tipo 2, reducen los niveles de A1c casi 0.8% como promedio. Estos compuestos también son efectivos para el control de la glucosa crónica cuando se adicionan al tratamiento de los pacientes diabéticos que reciben metformina, tiazolidinedionas, sulfonilureas e insulina, provocando una reducción adicional de A1c de casi 0.5%. Los efectos de los inhibidores de DPP-4 usados en regímenes combinatorios parecen ser aditivos.

ADME. Las dosis recomendadas de inhibidores de DPP4 son: alogliptina, 25 mg diarios; linagliptina, 5 mg diarios; saxagliptina, 5 mg diarios; sitagliptina, 100 mg diarios; y vildagliptina, 50 mg una o dos veces al día. Los inhibidores de DPP-4 son absorbidos de forma eficaz en el intestino delgado. Alogliptina, saxagliptina, sitagliptina, y vildagliptina circulan principalmente en forma libre y se excretan en gran medida intactas a través de la orina; a los pacientes con funcionamiento renal disminuido se les deben administrar dosis más bajas. La linagliptina se une ampliamente a las proteínas plasmáticas y se elimina básicamente por el sistema hepatobiliar, con poca eliminación renal. Sólo la saxagliptina es metabolizada por las enzimas microsomales hepáticas, y su dosis debe reducirse a 2.5 mg diarios cuando se coadministra con inhibidores de CYP3A4 potentes (p. ej., ketoconazol, atazanavir, claritromicina, indinavir, itraconazol, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, y telitromicina).

Reacciones adversas. En ensayos clínicos no se ha observado consistencia de las reacciones adversas con ninguno de los inhibidores de DPP-4. Han finalizado estudios amplios de seguridad cardiovascular para alogliptina, saxagliptina, y sitagliptina, y no se ha observado impacto de estos medicamentos en la incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos, aun cuando los pacientes tratados con saxagliptina mostraron un aumento en el índice de hospitalización por falla cardiaca. La FDA ha publicado una alerta acerca de que este tipo de fármacos está raramente asociado con dolor extremo en las articulaciones. DPP-4 se expresa en los linfocitos; la literatura inmunológica refiere a la enzima como CD26. Los efectos sobre el funcionamiento inmune están bajo escrutinio ya que el número de pacientes tratados con estos compuestos va en aumento.

Inhibidores de α-glucosidasa

Los inhibidores de α-glucosidasa reducen la absorción intestinal del almidón, la dextrina, y los disacáridos al inhibir la acción de la α-glucosidasa en el borde del cepillo intestinal (Standl y Schnell, 2012). Estos fármacos también aumentan la liberación de la hormona glucorreguladora GLP-1 en la circulación, lo cual puede contribuir a sus efectos reductores de la glucosa. Los fármacos incluidos en esta clase son *acarbosa*, *miglitol* y *voglibose* (no disponible en Estados Unidos).

ADME. Las dosificaciones de acarbosa y miglitol son similares. Ambos son suministrados en tabletas de 25, 50, o 100 mg que se toman antes de las comidas. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, aumentándolas según lo vayan indicando el equilibrio de glucosa, A1c, y los síntomas GI. La absorción del acarbosa es mínima, y la pequeña cantidad de medicamento que llega a la circulación sistémica es eliminada por los riñones. La absorción de miglitol es saturable, con 50-100% de cualquiera de las dosis que entran en la circulación. El miglitol se elimina casi en su totalidad a través de los riñones, y se recomienda reducir la dosis en aquellos pacientes con eliminación de creatinina por debajo de 30 mL/min.

Reacciones adversas; interacción medicamentosa. Las reacciones adversas más sobresalientes son malabsorción, flatulencia, diarrea e hinchazón abdominal. Con el uso de la acarbosa se han reportado aumentos ligeros a moderados de las transaminasas hepáticas, pero la enfermedad hepática sintomática es muy rara. Se ha descrito hipersensibilidad cutánea, pero también es rara. En los casos en que se adicionan inhibidores de α-glucosidasa a la insulina o a un secretagogo de insulina se ha descrito la presencia de hipoglucemia. La acarbosa puede disminuir la absorción de digoxina, y el miglitol reduce la absorción de propranolol y ranitidina. Los inhibidores de α-glucosidasa están contraindicados en pacientes con falla renal en fase 4.

Usos terapéuticos. Los inhibidores de α-glucosidasa están indicados como suplementos dietéticos y del ejercicio en pacientes diabéticos tipo 2 que no alcanzan metas glucémicas. También pueden usarse en combinación con otros agentes orales antidiabéticos o con insulina. Los estudios clínicos han demostrado que los inhibidores de α-glucosidasa reducen la A1c 0.5-0.8%, la glucosa del ayuno en casi 1 mM, y la glucosa posprandial en 2.0-2.5 mM. Estos agentes no provocan aumento de peso ni tienen efectos significativos en los lípidos del plasma.

Inhibidores del transportador 2 de glucosa Na^+

El SGLT2 es un cotransportador de glucosa-Na^+ localizado casi exclusivamente en la porción proximal del túbulo renal. Es un transportador de alta afinidad y baja capacidad que mueve la glucosa en contra de un gradiente de concentración desde el lumen tubular utilizando la energía generada por el flujo del Na^+ a través de las células epiteliales. La retención renal de glucosa es casi completa en personas no diabéticas, y SGLT2 es responsable de 80-90% de esta recuperación; el resto es recuperado por SGLT1 en el túbulo distal. Los primeros estudios realizados con animales diabéticos demostraron que era posible alcanzar una mejoría de la hiperglucemia con el compuesto natural *phlorizina*, un inhibidor de SGLT. Sobre la base de este principio de prueba han desarrollado fármacos que son inhibidores específicos de SGLT2 para tratar la diabetes (Mudaliar *et al*, 2015; White, 2015). Estos agentes bloquean el transporte de glucosa en el túbulo proximal y reducen la glucosa en sangre al promover la pérdida urinaria.

Mecanismo de acción; efectos farmacológicos. Los inhibidores de SGLT2 reducen la velocidad de demanda de glucosa en el túbulo proximal y varían el umbral renal de excreción de glucosa de 180 a 50 mg/dL (10 a 2.8 mM). Cuando se usan en la monoterapia, reducen A1c en 0.7-1.0%, originan pérdida de peso de 2-4 kg, y disminuyen la presión arterial en 2-4 mm Hg. En la actualidad existen tres inhibidores de SGLP2 disponibles para uso clínico —*canagliflozina, dapagliflozina* y *empagliflozina*— con varios miembros más de esta clase aún en fase de desarrollo. Estos agentes están indicados para usarse en combinación con otros agentes orales y la insulina; tal uso produce una reducción adicional de la A1c de 0.5-0.7%. Los inhibidores SGLT2 se encuentran disponibles en combinación con metformina y los inhibidores de DPP-4; se está investigando un inhibidor combinado de SGLT1/SGLT2.

ADME. Los inhibidores de SGLT2 disponibles comparten propiedades farmacocinéticas favorables. Tienen buena biodisponibilidad oral (60-80%) que no es afectada por los alimentos, y alcanzan los niveles pico 1-2 h después de la ingestión. En 90% se unen a las proteínas circulantes y tienen una vida media de alrededor de 12 h, lo que los hace apropiados para la dosificación diaria. Los compuestos son metabolizados por glucuronidación y los metabolitos inactivos son excretados por vía renal, y prácticamente no hay excreción renal del fármaco original. Los tres fármacos están disponibles en dos dosis, dapagliflozina 5 y 10 mg, canagliflozina 100 y 300 mg, y empagliflozina 10 y 25 mg.

Reacciones adversas; interacción medicamentosa. Los efectos secundarios de los inhibidores SGLT2 son predecibles a partir de su mecanismo de acción. Se produce un ligero incremento (1-2%) en las infecciones del tracto urinario bajo y un aumento (3-5%) de las infecciones micóticas genitales. La pérdida de glucosa en la orina provoca diuresis ligera, lo cual puede conducir a hipotensión y síntomas asociados, en un porcentaje pequeño de pacientes, generalmente personas mayores; es de gran importancia, porque los inhibidores SGLT2 dependen en última instancia

del índice de filtración de la glucosa para ser efectivos, la potencia disminuye 40-80% a lo largo del espectro de la enfermedad renal en estadio 3 (GFR 60-30 mL/min). Los inhibidores SGLT2 no causan hipoglucemia, pero pueden aumentar esa posibilidad cuando se combinan con fármacos que sí lo hacen. El análisis reciente de ensayos clínicos con inhibidores SGLT sugiere que éstos pueden incrementar el riesgo de fracturas (advertencia de la FDA), y hay evidencias preliminares de que estos medicamentos afectan el balance mineral y los niveles circulantes de hormona paratiroidea y de 1,25-hidroxivitamina D. Se están realizando estudios para determinar si este es un problema significativo. Se han reportado casos raros de cetoacidosis diabética en pacientes tratados con inhibidores SGLT2. En los ensayos clínicos de fase 3 no se obtuvieron evidencias de reacciones adversas de los inhibidores SGLT2 en las enfermedades cardiovasculares. Los datos obtenidos en ensayos controlados indican que empagliflozina y canagliflozina reducen el riesgo de ocurrencia de eventos cardiovasculares importantes (Zinman *et al*, 2015; Neal *et al*, 2017). La canagliflozina está asociada con un aumento del riesgo de amputación de las extremidades inferiores.

Otros agentes reductores de la glucosa

Pramlintida. Polipéptido amiloideo de los islotes de células β (amilina), es un péptido de 37 aminoácidos producido en las células β pancreáticas y secretado con insulina. Una forma sintética de la amilina, la *pramlintida,* con varias modificaciones de los aminoácidos para mejorar su biodisponibilidad, ha sido desarrollada como fármaco para tratar la diabetes (Bower y Hay, 2016). Quizá la pramlintida actúe mediante un receptor de amilina en zonas específicas del cerebelo. La activación del receptor de amilina reduce la secreción de glucagón, retarda el vaciado gástrico, y fomenta una sensación de saciedad.

ADME. La pramlintida se administra como inyección subcutánea antes de las comidas. No se une considerablemente a las proteínas plasmáticas y tiene una $t_{1/2}$ de 50 min. Su metabolismo y eliminación son principalmente renales. En los pacientes con diabetes tipo 1 la dosificación se inicia con 15 μg y se aumenta hasta un máximo de 60 μg; en la diabetes tipo 2 la dosis inicial es de 60 μg, y la máxima es de 120 μg. Debido a las diferencias en el pH de las soluciones, la pramlintida no debe administrarse con la misma jeringa utilizada para la insulina.

Reacciones adversas; interacción medicamentosa. Las reacciones adversas más comunes son náusea e hipoglucemia. Aunque la pramlintida sola no disminuye la glucosa en sangre, su adición a la insulina a la hora de las comidas puede provocar un aumento de la hipoglucemia, en ocasiones grave. En la actualidad se recomienda reducir la dosis de insulina 30-50% en el momento de iniciar la administración de pramlintida y después hacer el ajuste necesario. Debido a sus efectos sobre la movilidad GI, la pramlintida está contraindicada para pacientes con gastroparesia u otros trastornos de la motilidad. Es un medicamento de categoría C para el embarazo. La pramlintida puede usarse en personas con enfermedad renal moderada (eliminación de creatinina >20 mL/min).

Usos terapéuticos. La pramlintida está aprobada para el tratamiento de las diabetes tipos 1 y 2 como suplemento con las comidas en pacientes tratados con insulina. En la actualidad se está evaluando como fármaco para bajar el peso en personas no diabéticas.

Resinas de unión a ácido biliar. El único eliminador de ácido biliar aprobado específicamente para el tratamiento de la diabetes tipo 2 es el *colesevelam*.

Mecanismo de acción. El metabolismo del ácido biliar es anormal en pacientes con diabetes tipo 2, y se ha reportado de forma intermitente que las resinas de unión al ácido biliar reducen la glucosa en plasma en los pacientes diabéticos. No se ha establecido el mecanismo mediante el cual la unión y eliminación del ácido biliar en la circulación enterohepática reduce la glucosa en sangre.

Los eliminadores del ácido biliar pudieran reducir la absorción de glucosa intestinal, aunque no hay evidencias que apoyen esto. Los ácidos biliares también actúan como moléculas señalizadoras mediante los receptores nucleares, algunos de los cuales pueden actuar como sensores de la glucosa.

ADME. El colesevelam se suministra en polvo para solución oral y en tabletas de 625 mg; el uso típico es de tres tabletas dos veces al día antes del almuerzo y comida o seis tabletas antes de la comida principal del paciente. El medicamento se absorbe únicamente en el tracto intestinal a nivel de trazas por lo que su distribución se limita al tracto GI.

Reacciones adversas; interacción medicamentosa. Los efectos secundarios comunes del colesevelam son GI, con constipación, dispepsia, dolor abdominal y náusea que afectan hasta 10% de los pacientes tratados. Al igual que otras resinas de unión del ácido biliar, el colesevelam puede incrementar los triglicéridos en plasma en personas con una tendencia inherente a la hipertrigliceridemia y debe emplearse con precaución en pacientes con triglicéridos plásmicos mayores de 200 mg/dL. El colesevelam puede afectar la absorción de agentes que se usan comúnmente (p. ej., fenitoína, warfarina, verapamil, gliburida, L-tiroxina, y etinil estradiol y vitaminas solubles en grasas). El colesevelam es un fármaco categoría B para el embarazo y no está contraindicado en pacientes con enfermedad renal o hepática.

Usos terapéuticos. El colesevelam está aprobado para el tratamiento de la hipercolesterolemia y puede usarse para tratar la diabetes tipo 2, como suplemento de la dieta y del ejercicio. Los ensayos clínicos observaron que el colesevelam reduce la A1c 0.5% al ser adicionado a metformina, sulfonilurea, o al tratamiento con insulina de los pacientes con diabetes tipo 2.

Bromocriptina. Se ha aprobado una formulación de bromocriptina, un agonista del receptor de dopamina, para el tratamiento de la diabetes tipo 2. La bromocriptina es un tratamiento establecido para la enfermedad de Parkinson y la hiperprolactinemia (véanse capítulos 13, 18 y 42). Sus efectos sobre la glucosa en sangre son modestos y pueden reflejar una acción en el CNS. El rango de dosificación de la bromocriptina es de 1.6 a 4.8 mg, a tomar con alimentos en la mañana, 3 horas después de haber despertado. Los efectos secundarios incluyen náusea, fatiga, mareo, hipotensión ortostática, vómitos y cefalea.

Enfoque farmacológico combinado para la diabetes tipo 2

Manejo de la progresión de la diabetes tipo 2

En la mayoría de los pacientes, los cambios patológicos que origina la hiperglucemia en la diabetes tipo 2 se desarrollan con el paso del tiempo. Así, la mayor parte de los pacientes necesita una intensificación progresiva de la terapia para mantener la meta glucémica. Varias sociedades académicas y organizaciones sanitarias han emitido lineamientos, enfoques, algoritmos o diagramas de flujo para el tratamiento de la diabetes tipo 2 (Chamberlain *et al*, 2016; Garber *et al*, 2016). La figura 47-11 presenta una versión simplificada; en los lineamientos de la ADA, la Sociedad Europea para el Estudio de la Diabetes, la Asociación Americana de Endocrinología Clínica, y el Instituto Nacional de Salud y Atención de Excelencia (Reino Unido) se pueden encontrar más detalles. La tabla 47-7 resume los agentes farmacológicos disponibles para el tratamiento de la diabetes. Mientras no exista consenso en cuanto a las combinaciones preferidas o el orden en que deben usarse, la selección involucra, en sentido general, las consideraciones relativas al perfil de los efectos secundarios, costo y metas de ALC. Los resultados recientes sugieren que los individuos con diabetes tipo 2 que tienen riesgo alto de enfermedad cardiovascular se beneficien con los inhibidores SGLT2 y los agonistas GLP-1.

Hay consenso en que la metformina y los cambios en el estilo de vida deben ser las primeras intervenciones. Después de eso, se pueden utilizar diferentes vías o combinaciones de medicamentos para el tratamiento de la diabetes tipo 2 si el control de la glucosa no alcanza el objetivo terapéutico (Brietzke, 2015; Ismail-Beigi, 2012). Por ejemplo, la adición de un segundo agente oral puede proporcionar buenos resultados terapéuticos. Las combinaciones de dosis fijas de la mayoría de los agentes orales se encuentran disponibles actualmente. La mayor parte de los agentes orales tienen efectos aditivos, no se han demostrado combinaciones específicas con eficacia particular que puedan predecirse para la mayoría de los pacientes. Otro enfoque consiste en introducir insulina basal de acción prolongada (a la hora de dormir) en combinación con un agente oral reductor de la glucosa. Esta combinación permite que el agente oral proporcione control glucémico posprandial, al tiempo que la insulina basal provee las bases para la normalización de los niveles de glucosa en ayuno o basal. La insulina de acción prolongada puede combinarse con casi todos los agentes orales antiglucémicos que se muestran en la tabla 47-7. La combinación de terapias puede guiarse mediante un estimado de la reserva secretoria de las células β en el paciente (es decir, una medición del nivel de péptido-C) y las metas glucémicas individualizadas para cada paciente (Lathief e Inzucchi, 2016). La deficiencia progresiva de insulina en la diabetes tipo 2 a menudo dificulta aún más la consecución de las metas glucémicas solamente con agentes orales antihiperglucémicos, por tanto, se requiere insulina con frecuencia.

Costo de los fármacos de la diabetes. El tratamiento de la diabetes puede ser muy caro, especialmente porque la mayoría de los pacientes usa muchos agentes, así como fármacos para condiciones asociadas tales como hipertensión, dislipidemia y enfermedad cardiovascular. Por tanto, el costo es un tema central en el manejo de los pacientes diabéticos, un tema que puede afectar la adhesión a, y la elección de, los planes de tratamiento (tabla 47-8). Los agentes más novedosos resultan más costosos, mientras que los tipos de medicamentos más antiguos como la sulfonilurea y las biguanidas son baratos y están disponibles en formulaciones genéricas. En años recientes, el precio de las insulinas ha aumentado sos-

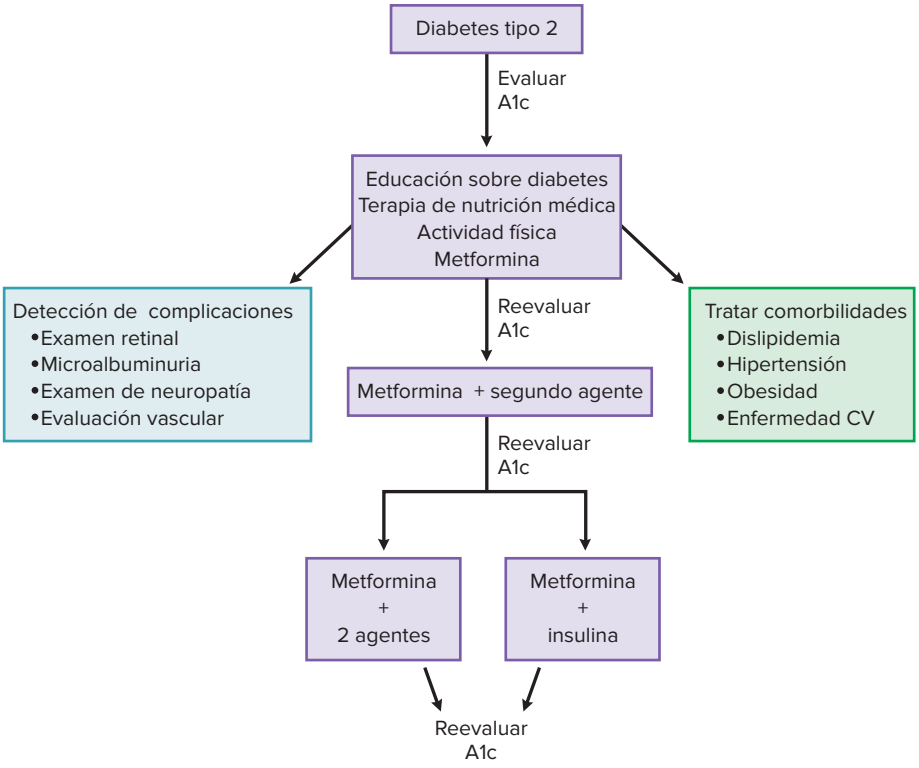


Figura 47-11 ***Algoritmo del tratamiento para el manejo de la diabetes mellitus tipo 2.*** Los pacientes diagnosticados con diabetes tipo 2, mediante prueba de glucosa en ayuno y tolerancia a la glucosa oral, o mediciones A1c, deben recibir educación sobre la diabetes incluyendo instrucción sobre terapia de nutrición médica y actividad física. La metformina es, por consenso, la terapia de primera línea y debe iniciarse en el momento en que se diagnostica la enfermedad. La imposibilidad de alcanzar la meta glucémica, generalmente A1c 7%, o menos, en un periodo de 2-3 meses, debe compulsar a la adición de un segundo agente (insulina, sulfonilurea, tiazolidinediona, inhibidor DPP-IV, agonista GLP-1, o inhibidor SGLT-2). Reforzar en cada visita las intervenciones relativas al estilo de vida y evaluar cada 3 meses las A1c. El tratamiento puede escalar al uso de metformina, más insulina o metformina, más otros dos agentes de la lista dada. Véase texto para las recomendaciones concernientes a los individuos con o en riesgo alto de enfermedad cardiovascular.

tenidamente a pesar de que se han agregado numerosos productos nuevos al mercado. El balance costo-beneficio y el perfil adverso de los nuevos agentes en comparación con los fármacos más viejos sigue siendo polémico y no está definido completamente.

Terapias emergentes para la diabetes

Se están investigando numerosos enfoques inmunomoduladores para prevenir o bloquear el proceso autoinmune que es eje central de la diabetes tipo 1, pero ninguno ha mostrado todavía una eficacia que supere los eventos adversos. Los activadores de GK, antagonistas de glucagón, e inhibidores de la deshidrogenasa β-hidroxiesteroide 11 están en fase de investigación, como terapias novedosas para la diabetes tipo 2 (Bailey *et al*, 2016). Los avances en la química de las proteínas han permitido el desarrollo de péptidos que activan más de un receptor para mejorar la regulación de la glucosa. La mayor parte de ellos incorpora el agonismo de receptores GLP-1 con capacidad de activar los receptores de glucagón, GIP, o gastrina. Estos compuestos han resultado potentes en los modelos preclínica y ahora en los ensayos en humanos. Algunos de los fármacos desarrollados para la diabetes tipo 2 se están probando como terapia suplementaria de la diabetes tipo 1 (Frandsen *et al*, 2016).

Hipoglucemia

En ausencia de ayuno prolongado, los humanos saludables casi nunca tienen niveles de glucosa en sangre por debajo de 3.5 mM. Esto se debe a un sistema neuroendocrino contrarregulador altamente especializado que previene la hipoglucemia aguda, una situación peligrosa y potencialmente letal. Los tres escenarios clínicos principales de la hipoglucemia son:

- Tratamiento de la diabetes.
- Producción inadecuada de insulina endógena o de una sustancia similar a la insulina por un tumor en el islote pancreático (insulinoma), o por un tumor fuera del mismo.
- Tratamiento (intencionado o inadvertido) con un agente reductor de glucosa en un individuo sin diabetes.

La hipoglucemia en los escenarios primero y tercero puede presentarse en cualquiera de los estados; ayuno y alimentación, mientras que la hipoglucemia secundaria a neoplasmas se presenta casi exclusivamente en el estado de ayuno o de posabsorción. Algunos fármacos no utilizados para el tratamiento de la diabetes promueven la hipoglucemia (véase tabla 47-7).

La hipoglucemia es una reacción adversa a numerosas terapias orales y es más pronunciada y seria con la terapia a base de insulina. La hipoglucemia puede ser el resultado de una dosis grande inadecuada de insulina, del cálculo incorrecto entre el tiempo de pico de liberación de insulina y la ingestión de alimentos, o por la superposición de factores adicionales que incrementan la sensibilidad a la insulina (p. ej., insuficiencia adrenal o de hipófisis) que aumentan la absorción de glucosa sin mediación de la insulina (p. ej., ejercicio). La hipoglucemia es el mayor riesgo que siempre debe sopesarse contra los beneficios de normalizar el control de la glucosa. La hipoglucemia es especialmente problemática en los ancianos y debe considerarse seriamente al individualizar las metas glucémicas.

La primera respuesta fisiológica a la hipoglucemia es una reducción de la secreción de insulina endógena de casi 70 mg/dL (3.9 mM), que se produce a nivel de la glucosa plasmática y, en lo sucesivo, se liberan las hormonas contrarreguladoras (EPI, NE, glucagón, hormona del crecimiento, y cortisol). Los síntomas de la hipoglucemia se disciernen primero a nivel de glucosa en plasma de 60-70 mg/dL (3.3-3.9 mM). Generalmente se ven primero la sudoración, hambre, parestesia, temblor, y ansiedad, principalmente de origen autonómico. A niveles más bajos de glucosa plasmática se presenta dificultad para concentrarse, confusión, debilidad, somnolencia, acaloramiento, mareo, visión borrosa, y pérdida de la conciencia (es decir, los síntomas neuroglicopénicos más importantes). La hipoglucemia grave puede producir postramiento y coma.

En pacientes con diabetes tipos 1 y 2 por un largo periodo, la respuesta secretoria del glucagón a la hipoglucemia es deficiente. Así pues, los pacientes diabéticos se hacen dependientes de EPI para la contrarregulación, y si este mecanismo es deficiente, entonces aumenta la incidencia de hipoglucemia intensa, especialmente en individuos con neuropatía autonómica y que no tienen conciencia acerca de la hipoglucemia. La po-

TABLA 47-7 Comparación de agentes usados en el tratamiento de la diabetes

TIPO DE AGENTE	MECANISMO DE ACCIÓN	REDUCCIÓN HbA_{1C} (%)[a]	VENTAJAS AGENTES ESPECÍFICOS	DESVENTAJAS AGENTES ESPECÍFICOS	CONTRAINDICACIONES Y PRECAUCIONES
Oral					
Biguanidas[c]	↓ Producción de glucosa hepática	1-2	Peso neutro, no causa hipoglucemia, económico	Diarrea, náusea, acidosis lactica	GFR <50 mL/min, CHF, estudios de contraste radiográfico, pacientes muy enfermos, acidosis
Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4	Prolonga acción endógena de GLP-1	0.5-0.8	No causa hipoglucemia	Costosa	↓ Dosis con enfermedad renal
Inhibidores de α-glucosidasa[c]	↓ Absorción glucosa GI	0.5-0.8	↓ Glucemia posprandial	Flatulencia GI, prueba de función del hígado	Enfermedad renal/ hígado
Secretagogos de insulina—sulfonilureas[c]	↑ Secreción de insulina	1-2	Económico	Hipoglucemia, aumento de peso	Enfermedad renal/ hepática
Secretagogos de insulina No sulfonilureas[c]	↑ Secreción de insulina	1-2	Inicio rápido de la acción, baja glucosa posprandial	Hipoglucemia, precauciones con ancianos y falla renal	Enfermedad renal/ hepática
Inhibidores de SGLT2 (gliflozinas)	↑ Excreción de glucosa renal	0.9-1.2	Ligera pérdida de peso y reducción de BP; no causa hipoglucemia; beneficio CV (empagliflozina, canagliflozina)	↑ Infección micótica genital y de tracto urinario; hipotensión; rara vez DKA; véase texto para canagliflozina	Enfermedad renal
Tiazolidinedionas (glitazonas)	↓ Resistencia a insulina, ↑ empleo de glucosa	0.5-1.4	Menor necesidad de insulina	Edema periférico, CHF, aumento de peso, fracturas en mujeres, edema macular	CHF, enfermedad del hígado
Parenteral					
Insulina	↑ Uso de la glucosa, ↓ producción de glucosa y otras acciones anabólicas	No limitado	Seguridad bien conocida/Perfil de efectos adversos de varias experiencias clínicas	Inyección, aumento de peso, hipoglucemia	Hipoglucemia
Agonistas de GLP-1R[c]	↑ Insulina, ↓ glucagón, vaciado gástrico lento, saciedad	0.5-1.5	Pérdida de peso, beneficio CV (liraglutida)	Inyección, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con secretagogos de insulina	Enfermedad renal, agentes que reducen movilidad GI pancreatitis, carcinoma medular de la tiroides
Agonistas de amilina[b,c]	Desacelera vaciado gástrico, ↓ glucagón	0.25-0.5	Reduce la glucemia posprandial; pérdida de peso	Inyección, náusea, ↑ riesgo de hipoglucemia con insulina	Agentes que también desaceleran la motilidad GI
OTROS					
Nutrición y terapia médica; actividad física	↓ Resistencia a la insulina, ↑ secreción de insulina	1-3	Pérdida de peso, mejora salud CV	Difícil de establecer correspondencia, lento éxito a largo plazo	
Insulina inhalada	↑ Utilización de la glucosa, ↓ producción de glucosa hepática, otras acciones anabólicas	0.25-0.5	Inicio rápido de la acción	Experiencia clínica limitada	Enfermedad pulmonar, hábito de fumar

[a] A_{1c} la reducción (absoluta) depende del valor A_{1C} inicial.
[b] Usado en conjunto con insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 1.
[c] Usado en el tratamiento de la diabetes tipo 2.
[d] Descontinuada la comercialización en Estados Unidos.
DKA (*Diabetic ketoacidosis*): cetoacidosis diabética.

sibilidad de monitorear la glucosa desde la casa permite documentar la hipoglucemia en la mayoría de los pacientes que experimenta síntomas sugestivos. La hipoglucemia que se produce durante el sueño puede ser difícil de detectar, pero se puede sospechar a partir de antecedentes de cefaleas matutinas, sudoración nocturna o síntomas de hipotermia. La hipoglucemia ligera a moderada puede tratarse simplemente ingiriendo glucosa oral (15-20 g de carbohidrato). La hipoglucemia extrema, debe tratarse con glucosa intravenosa o inyección de glucagón.

Agentes usados para tratar la hipoglucemia

El glucagón, un polipéptido de cadena sencilla que contiene 29 aminoácidos y que se produce ahora mediante tecnología de ADN recombinante, interactúa con el GPCR glucagón en la membrana plasmática de las células blanco, sobre todo en los hepatocitos, activando la vía de G_s-AMP-PKA. El glucagón debe prescribirse para los individuos con riesgo de hipoglucemia intensa, y se debe entrenar a los familiares y amigos del paciente para que puedan inyectarlo en caso de emergencia. El glucagón

TABLA 47-8 Costo relativo de los agentes terapéuticos de la diabetes

TIPO DE MEDICAMENTO	AGENTE	COSTO RELATIVO
Inhibidores de α-glucosidasa	Acarbosa	+
	Miglitol	+++
Análogo de amilina	Pramlintida	++++
Biguanidas	Metformina, metformina ER	+
Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4	Alogliptina, linagliptina, lixisenatidena saxagliptina, sitagliptina, vildagliptina	++++
Agonistas receptor GLP-1	Albiglutida, dulaglutida, exenatida, liraglutida	++++
Meglitinidas	Nateglinida, repaglinida	++
Inhibidores de SGLT2	Canagliflozina, dapagliflozina, empagliflozina	++++
Sulfonilureas, segunda generación	Glimepirida, glipizida, gliburida	+
Tiazolidinedionas	Pioglitazona	+
	Rosiglitazona	+++
Insulina humana recombinante	Humulin regular, NPH y U-500, Novolin regular y NPH	+++
Análogos de insulina basal	Degludec, detemir, glargina	++++
Análogos de insulina prandial	Asparto, glulisina, lispro	++++
Insulina inhalada	Afrezza	+++

Escala de costos con base en los precios minoristas promedio de 2016 en Estados Unidos. +, < $10/mes; ++, < $100/mes; +++, $100–300/mes; ++++, > $300/mes
[a] Comercialización descontinuada en Estados Unidos.

se usa para tratar la hipoglucemia grave cuando el paciente diabético no puede consumir de forma segura la glucosa oral y la glucosa intravenosa no está disponible.

Para las reacciones hipoglucémicas se administra 1 mg por vía intravenosa, intramuscular, o subcutánea. En tal emergencia se prefiere la vía intramuscular. La acción hiperglucémica del glucagón es temporal y puede resultar inadecuada si se produce una disminución en el almacenamiento de glucógeno. Después de la respuesta inicial al glucagón, los pacientes deben recibir glucosa oral o ingerir alimentos para evitar la hipoglucemia recurrente. Las reacciones adversas más comunes son náusea y vómitos. Los ensayos clínicos de fase inicial con formulaciones de glucagón que pueden administrarse como polvo intranasal han mostrado resultados promisorios.

Otras hormonas o fármacos relacionados con los islotes pancreáticos

Diazóxido

El diazóxido es un antihipertensivo y antidiurético derivado de benzotiadiazina que tiene una acción hiperglucémica potente cuando se administra oralmente. El diazóxido interactúa con el canal K_{ATP} en la membrana de las células β y puede prevenir su cierre o prolongar el tiempo que permanece abierto el canal. Este efecto, que es opuesto al de las sulfonilureas (figura 47-3), inhibe la secreción de insulina.

La dosis oral común es 3-8 mg/kg diarios en adultos y niños y 8 a 15 mg/kg diarios en bebés y neonatos. El fármaco puede provocar náusea y vómitos, y, por tanto, generalmente se administra en dosis divididas con las comidas. La diazoxida circula unida a las proteínas plasmáticas y tiene un $t_{1/2}$ de casi 48 h. Tiene numerosos efectos adversos, incluyendo la retención de Na^+ y líquidos, hiperuricemia, hipertricosis, trombocitopenia, y leucopenia, que a veces limitan su uso. A pesar de estas reacciones adversas, el medicamento puede ser útil en pacientes con insulinomas inoperables y en niños con hiperinsulinismo neonatal.

Somatostatina

La *somatostatina* es producida por las células δ del islote pancreático, células del tracto GI, y en el CNS. La SST inhibe una gran variedad de secreciones tanto endocrinas como exocrinas, incluyendo la TSH (hormona estimuladora de la tiroides) y GH (hormona del crecimiento) de la glándula pituitaria, y la gastrina, motilina, VIP (péptido vasointestinal activo) glicentina, insulina, glucagón, y polipéptido pancreático del tracto GI/islote pancreático. No se ha definido con precisión el papel fisiológico de la SST, pero su corta $t_{1/2}$ (3-6 min) evita su uso terapéutico. Los análogos de acción más prolongada tales como octreótido y lanreótido son útiles para el tratamiento de la diarrea secretoria intensa (capítulo 50) y los tumores carcinoides, glucagónomas, VIPomas, acromegalia, y enfermedad de Cushing (capítulo 42) (Baldelli *et al*, 2014). Las anormalidades de la vesícula biliar (piedras y sedimento biliares) se producen frecuentemente con el uso crónico de los análogos de SST, igual que los síntomas GI.

Agradecimientos: *Stephen N. Davis y Daryl K. Granner contribuyeron con este capítulo en ediciones anteriores del libro. Hemos mantenido parte de su texto en esta edición.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes para la diabetes y la hipoglucemia*

Fármaco	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Formulaciones de insulina		
Insulina de acción corta (regular)	• Diabetes tipo 1 y tipo 2 • Control del aumento prandial de la glucosa en sangre • Corrección aguda de la hiperglucemia • Infusión Intravenosa para DKA e hiperglucemia en hospital	• Inyectada SC, IM o IV • Inicia acción 30-45 min después de inyección subcutánea • Duración de la acción 4-6 h a partir de inyección subcutánea • Reacción adversa principal: hipoglucemia
Análogos de insulina, acción corta (lispro, aspart, glulisina)	• Diabetes tipo 1 y tipo 2 • Aumenta control prandial de glucosa en sangre • Usada en bombas de insulina para tratamiento de la diabetes	• Modificada genéticamente para acelerar la absorción de insulina • Inyección SC o IM • Inicia acción 5-15 min después de la inyección SC • Duración de la acción 3-4 h después de la inyección SC • Reacción adversa principal: hipoglucemia
Insulina acción prolongada (NPH)	• Proporciona insulina basal en diabetes tipo 1 y tipo 2 • Reduce hiperglucemia de ayuno en diabetes tipo 2	• Formulada para prolongar la absorción de insulina • Usualmente requiere inyección SC dos veces al día para proporcionar cobertura de insulina basal por 24 h. • Combinada con insulina de acción corta en régimen basal/bolo • Administrada a la hora de dormir en diabetes tipo 2 para reducir producción de glucosa hepática • Duración de la acción 8-12 h • Efecto adverso hipoglucemia
Análogos de insulina de acción prolongada (glargina, detemir, degludec)	• Insulina basal para diabetes tipos 1 y 2	• Modificada genéticamente para prolongar la absorción • Inyección SC una vez al día ⇒ 24 h cobertura insulina basal • Combinada con insulina de acción corta en régimen basal/bolo • Duración de la acción 18-42 h • Reacción adversa: hipoglucemia
Agentes orales reductores de la glucosa		
Biguanidas (metformina)	• Terapia de diabetes tipo 2 • Agente usualmente inicial en diabetes tipo 2	• Reduce producción de glucosa hepática • Peso neutro • No causa hipoglucemia • Efectos adversos pueden incluir diarrea, náusea, acidosis láctica (advertencia en cuadro negro) • Usar con precaución en insuficiencia renal, pacientes hospitalizados; descontinuar temporalmente la terapia previo a exámenes renales (p. ej., medios de radiocontraste) • Evitar uso en pacientes con disfunción hepática • Puede combinarse con otros fármacos • Económica
Inhibidores α-glucosidasa Acarbosa, miglitol, voglibosa	• Terapia de diabetes tipo 2	• Reduce desglose de los carbohidratos en el tracto GI • Reacciones adversas: flatulencia GI, exámenes de función hepática elevados • Pueden combinarse con otros agentes • Reducción modesta de la glucosa
Inhibidores de dipeptidil peptidasa 4 Sitagliptin, saxagliptna, linagliptna, alogliptna, vildagliptna	• Terapia de diabetes tipo 1 y tipo 2	• Prolonga acción de GLP-1; promueve secreción de insulina. • Puede combinarse con otros agentes • Reducción modesta de la glucosa
Secretagogos, sulfonilureas Segunda generación: gliburida, glibenclamida, glipizida y otros	• Terapia de diabetes tipo 2	• Estimula secreción de insulina • Efecto adverso principal: hipoglucemia • Ajustes necesarios en caso de enfermedad renal/hepática • Agentes más novedosos son más potentes, pueden tener mayor perfil de seguridad que los de primera generación. • Pueden combinarse con otros agentes • Ligera pérdida de peso Baratos
Secretagogos no sulfonilureas de insulina Repaglinida, nateglinida	• Terapia de la diabetes tipo 2	• ↑ Secreción de insulina; inicio más rápido y duración más corta que las sulfonilureas • Reacción adversa principal: hipoglucemia • Ajustes necesarios en caso de enfermedad renal/hepática • Pueden combinarse con otros agentes
Inhibidores de SLGT2 i Canagliflona, dapagliflona, empagliflona	• Terapia de diabetes tipo 2	• Previene la reabsorción y promueve la excreción de la glucosa renal • Ligera pérdida de peso y reducción de BP
		• No causa hipoglucemia • Puede aumentar índice de infección micótica genital y de tracto urinario, hipotensión, y DKA • Pueden combinarse con otros agentes

Otros agentes orales reductores de la glucosa		
Tiazolidinediones Rosiglitazona, pioglitazona	• Terapia de diabetes tipo 2	• Aumenta sensibilidad a la insulina • Efectos adversos: edema periférico, CHF, aumento de peso, fracturas, edema macular • Usar con precaución en CHF, y enfermedad hepática • Puede combinarse con otros agentes
Otros agentes orales reductores de la glucosa		
Agonistas de GLP-1 Albiglutida, dulaglutida, exenatida, Liraglutida	• Terapia de diabetes tipo 2	• ↑ Secreción de insulina, ↓ vaciado gástrico, ↓ glucagón • Inyectada SC • A menudo asociado con pérdida de peso • Efectos adversos incluyen náusea • No usar con agentes que puedan disminuir la motilidad GI • Riesgo de hipoglucemia si se administra con insulina
Análogo de amilina Pramlintida	• Terapia adjunta con insulina para la diabetes tipo 1 y tipo 2	• Desacelera el vaciado gástrico, disminuye el glucagón • Inyección SC • ↓Glucemia posprandial • A menudo asociado con pérdida de peso • Efectos adversos incluyen náusea • No usar con agentes que aumentan la motilidad GI • Riesgo de hipoglucemia si se usa con insulina
Fármacos que revierten la hipoglucemia		
Glucagón	• Tratamiento de emergencia de hipoglucemia intensa • Como agente adyuvante en el examen diagnóstico radiográfico GI	• Inyectada SC, IM o IV • Eleva con rapidez la glucosa sanguínea • Relaja el músculo liso del tracto GI • +Inotropismo y cronotropismo en corazón
Otras hormonas y fármacos relacionados con los islotes pancreáticos		
Diazoxido	• Tratamiento de crisis hipertensiva • Tratamiento patológico de la hiperinsulinemia	• Inhibe la secreción de insulina • Efectos adversos incluyen náusea, vómito, retención de líquidos, hiperuricemia, hipertricosis, trombocitopenia y leucopenia
Análogo de somatostatina Octreótido, lanreótido	• Tratamiento de tumores carcinoides, glucagónomas, VIPomas, acromegalia, y síndrome de Cushing	• Inyectado intramuscularmente • Inhibe la liberación de la hormona • Efectos adversos incluyen anormalidades en la vesícula biliar

Bibliografía

Ambrosius WT, *et al*. Lack of association between thiazolidinediones and macular edema in type 2 diabetes: the ACCORD eye substudy. *Arch Ophthalmol* **2010**;*128*:312–318.

American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2017. *Diabetes Care* **2017**;*40*(Suppl.1):S1–S135.

Atkinson MA, *et al*. Type 1 diabetes. *Lancet* **2014**;*383*:69–82.

Bailey CJ, *et al*. Future glucose-lowering drugs for type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2016**;*4*:350–359.

Baldelli R, *et al*. Somatostatin analogs therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current aspects and new perspectives. *Front Endocrinol* **2014**;*5*:7. doi:10.3389/fendo.2014.00007.

Brietzke SA. Oral antihyperglycemic treatment options for type 2 diabetes mellitus. *Med Clin N Am* **2015**;*99*:87–106.

Bower RL, Hay DL. Amylin structure-function relationships and receptor pharmacology: implications for amylin mimetic drug development. *Br J Pharmacol* **2016**;*173*:1883–1898.

Buse JB *et al*. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* **2009**;*374*:39-47.

Cahn A, *et al*. Clinical assessment of individualized glycemic goals in patients with type 2 diabetes: formulation of an algorithm based on a survey among leading worldwide diabetologists. *Diabetes Care* **2015**;*38*:2293–2300.

Cefalu WT, *et al*. Insulin's role in diabetes management: after 90 years, still considered the essential black dress. *Diabetes Care* **2015**;*38*:2200–2203.

Chamberlain JJ, *et al*. Diagnosis and management of diabetes: synopsis of the 2016 American Diabetes Association standards of medical care in diabetes. *Ann Intern Med* **2016**;*164*:542–552.

Chen M, *et al*. Pharmacogenomics of glinides. *Pharmacogenomics* **2015**.

D'Alessio D. The role of dysregulated glucagon secretion in type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* **2011**;*13*(suppl1):126–132.

CF, Lebovitz HE. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulphonylureas. *Diabetes Obes Metab* **2016**;*18*:333–347. doi:10.1111/dom.12610.

Frandsen CS, *et al*. Non-insulin drugs to treat hyperglycaemia in type 1 diabetes mellitus. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2016**;*4*:766–780.

Fuchsberger C, *et al*. The genetic architecture of type 2 diabetes. *Nature* **2016**;*536*:41-47.

Garber AJ, *et al*. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm–2016 executive summary. *Endocr Pract* **2016**;*22*:84–113.

Gilbert MP, Pratley RE. The impact of diabetes and diabetes medications on bone health. *Endocr Rev* **2015**;*36*:194–213.

Hattersley AT, Patel KA. Precision diabetes: learning from monogenic diabetes. *Diabetologia* **2017**;*60*:769-777.

Home P. Cardiovascular disease and oral agent glucose-lowering therapies in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Technol Thr* **2012**;*14*(suppl1):S33–S42.

Horita S, *et al*. Thazolidinediones and edema: recent advances in the pathogenesis of thiazolidinediones-induced renal sodium retention. *PPAR Res* **2015**;*2015*:646423.

Ismail-Beigi F. Clinical practice. Glycemic management of type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* **2012**;*366*:1319–1327. doi:10.1056/NEJMcp 1013127.

Jacobi J, *et al*. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* **2012**;*40*:3251–3276.

Kalra S, *et al*. Place of sulfonylureas in the management of type 2 diabetes mellitus in South Asia: a consensus statement. *Indian J Endocrinol Metab* **2015**;*19*(5):577–596

Kernan WN, *et al*. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* **2016**;*374*:1321-1331

Kerr D, *et al*. Stability and performance of rapid-acting insulin analogs used for continuous subcutaneous insulin infusion: a systematic review. *J Diabetes Sci Technol* **2013**;*7*:1595–1606.

Lathief S, Inzucchi SE. Approach to diabetes management in patients with CVD. *Trends Cardiovasc Med* **2016**;*26*:165–179.

Leahy JL. *Technosphere inhaled insulin: is faster better? Diabetes Care* **2015**;*38*:2282–2284.

Madsbad S. Review of head-to-head comparisons of glucagonlike peptide-1 receptor agonists. *Diabetes Obes Metab* **2016**;*18*(4):317–332.

McAdams BH, Rizvi AA. An overview of insulin pumps and glucose sensors for the generalist. *J Clin Med* **2016**;5:5.

McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am* **2012**;*41*:175–201.

Mearns ES, *et al*. Efficacy and safety of antihyperglycaemic drug regimens added to metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetic Med* **2015**;*32*:1530–1540.

Mudaliar S, *et al*. Sodium-glucose cotransporter inhibitors: effcts on renal and intestinal glucose transport: from bench to bedside. *Diabetes Care* **2015**;*38*:2344–2353.

Nathan DM. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study at 30 years: overview. *Diabetes Care* **2014**;*37*:9–16.

Nathan DM. Diabetes: advances in diagnosis and treatment. *JAMA* **2015**;*314*:1052–1062.

Neal B, *et al*. Canaglifozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2017**. doi: 10.1056/NEJMoa1611925. Consultado en Julio 31, 2017.

Orchard TJ, *et al*. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* **2015**;*313*:45–53.

Rorsman P, Braun M. Regulation of insulin secretion in human pancreatic islets. *Annu Rev Physiol* **2013**;*75*:155-179.

Rubino F, *et al*. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: A joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* **2016**;*39*:861-877.

Saltiel AR. Insulin signaling in the control of glucose and lipid homeostasis. *Handb Exp Pharmacol* **2016**;*233*:51-71.

Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Investig* **2016**;*126*:12–22.

Singh S, *et al*. Comparative effectiveness of pharmacological interventions for nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Hepatology* **2015**;*62*:1417–1432.

Standl E, Schnell O. Alpha-glucosidase inhibitors 2012—cardiovascular considerations and trial evaluation. *Diabetes Vasc Dis Res* **2012**;*9*:163–169.

Thabit H, Hovorka R. Coming of age: the artificial pancreas for type 1 diabetes. *Diabetologia* **2016**;*59*:1795-1805.

Thule PM, Umpierrez G. Sulfonylureas: a new look at old therapy. *Curr Diab Rep* **2014**;*14*:473.

Trujillo JM, Nuffer W. GLP-1 receptor agonists for type 2 diabetes mellitus: recent developments and emerging agents. Pharmacotherapy **2014**;*34*:1174–1186.

Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies—ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. **2016**;*12*(4):222–232.

White JR. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors. *Med Clin North Am* **2015**;*99*:131–143.

Zinman B, *et al*. Empaglifozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* **2015**;*373*:2117-2128.

Capítulo 48

Fármacos que modifican la homeostasis de iones minerales y el recambio óseo

Thomas D. Nolin y Peter A. Friedman

FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS DE IONES MINERALES
- Calcio
- Fosfato

REGULACIÓN HORMONAL DE LA HOMEOSTASIS DE CALCIO Y FOSFATO
- Hormona paratiroidea
- Factor de crecimiento de fibroblastos 23
- Vitamina D
- Calcitonina

FISIOLOGÍA ÓSEA
- Masa ósea
- Remodelación ósea

TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS MINERAL Y ÓSEA
- Metabolismo anormal del calcio
- Metabolismo alterado del fosfato
- Trastornos de la vitamina D
- Osteoporosis
- Enfermedad de Paget
- Enfermedad renal crónica-enfermedad ósea mineral

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LOS TRASTORNOS DE LA HOMEOSTASIS DE IONES MINERALES Y METABOLISMO ÓSEO
- Hipercalcemia
- Hipocalcemia y otros usos terapéuticos del calcio
- Vitamina D
- Calcitonina
- Bisfosfonatos
- Hormona paratiroidea
- Miméticos del receptor sensor de calcio
- Fluoruro

ENFOQUE INTEGRADO PARA LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS
- Agentes antirresortivos
- Agentes anabólicos
- Terapias combinadas

Este capítulo presenta una guía sobre la homeostasis de minerales iónicos y la endocrinología del metabolismo del Ca^{2+} y el fosfato, luego, algunas fisiopatologías relevantes y, finalmente, opciones farmacoterapéuticas en el tratamiento de los trastornos de la homeostasis de minerales iónicos.

Fisiología de la homeostasis de iones minerales

Calcio

El calcio elemental es esencial para muchas funciones biológicas, que van desde la contracción muscular y la señalización intracelular (véase capítulo 3) hasta la coagulación sanguínea y el apoyo a la formación y remodelación continua del esqueleto.

El Ca^{2+} extracelular se encuentra en el rango milimolar, mientras que el Ca^{2+} libre intracelular se mantiene a niveles submicromolares. Existen diferentes mecanismos complejos que regulan el Ca^{2+}, incluso en este intervalo de concentración de 10 000 veces. Los cambios en el Ca^{2+} citosólico (ya sea que se liberen de las reservas intracelulares o ingresen a través de los canales de Ca^{2+} de membrana) pueden modular los blancos efectores, a menudo interactuando con la *calmodulina*, una proteína ubicua que se une al Ca^{2+}. La rápida cinética de asociación/disociación de Ca^{2+} permite una regulación efectiva del Ca^{2+} citosólico en el rango de 100 nM a 1 µM.

El contenido corporal de calcio en mujeres y hombres adultos sanos, respectivamente, es sobre los 1 000 y 1 300 g, de los cuales más del 99% se encuentra en los huesos y los dientes. El Ca^{2+} en fluidos extracelulares está rigurosamente regulado dentro de límites estrechos. En adultos, la concentración sérica normal de Ca^{2+} varía de 8.5 a 10.4 mg/dL (4.25-5.2 mEq/L, 2.1-2.6 mM) e incluye tres formas químicas distintas: *ionizado* (50%), *unido a proteínas* (40%) y *como parte de complejos* (10%). Por tanto, la concentración total de Ca^{2+} en plasma es de aproximadamente 2.5 mM; la concentración de Ca^{2+} ionizado en plasma es cercana a 1.2 mM. La distribución de Ca^{2+} se ilustra esquemáticamente en la figura 48-1.

La albúmina representa aproximadamente un 90% de Ca^{2+} sérico unido a proteínas plasmáticas; se puede esperar que un cambio en la concentración de albúmina en plasma de 1.0 g/dL del valor normal de 4.0 g/dL altere la concentración total de Ca^{2+} en aproximadamente 0.8 mg/dL. El 10% restante del Ca^{2+} en suero está en forma de complejos con pequeños aniones polivalentes, principalmente fosfato y citrato. Sólo el Ca^{2+} difusible (es decir, el ionizado más el que se encuentra formando complejos) atraviesa las membranas celulares. El grado de formación de los complejos depende del pH y las concentraciones de Ca^{2+} ionizado y aniones en complejos. El Ca^{2+} ionizado es el componente fisiológicamente relevante que media los efectos biológicos del calcio, y cuando se altera, produce los signos y síntomas característicos de hipo o hipercalcemia. Las hormonas que afectan la absorción intestinal de calcio y la excreción renal de calcio controlan estrechamente la concentración extracelular de Ca^{2+}; cuando sea necesario, estas mismas hormonas regulan la retirada del gran reservorio esquelético.

Depósitos de calcio

El esqueleto contiene el 99% del calcio corporal total en una forma cristalina que se parece a la hidroxiapatita; otros iones, incluidos Na^+, K^+, Mg^+ y F^-, también están presentes en la red cristalina. El contenido en estado estable de Ca^{2+} en el hueso refleja el efecto neto de la resorción ósea y la formación de hueso. Aunque la mayor parte del calcio esquelético no está disponible para satisfacer las necesidades a corto plazo, una reserva de calcio rápidamente intercambiable en la superficie del endostio puede movilizarse y servir para secuestrar los aumentos agudos de calcio extracelular.

Absorción y excreción de calcio

En Estados Unidos, alrededor del 75% del Ca^{2+} en la dieta se obtiene de la leche y los productos lácteos. Las pautas para la suplementación diaria con vitamina D y calcio (Instituto de Medicina, 2011) se muestran en la tabla 48-1. La figura 48-2 ilustra los componentes del recambio diario de Ca^{2+} en todo el cuerpo. El Ca^{2+} ingresa al cuerpo sólo a través del intestino. El *transporte de Ca^{2+} dependiente de vitamina D* ocurre en la porción proximal del duodeno, mientras que la mayor parte de la captación de

Abreviaturas

BMD: (*bone mineral density*) Densidad mineral ósea
CaSR: (*calcium-sensing receptor*) Receptor sensor de calcio
CGRP: (*calcitonin gene–related peptide*) Péptido relacionado con el gen de calcitonina
CKD-MBD: (*chronic kidney disease–mineral bone disease*) Enfermedad renal crónica-enfermedad mineral ósea
CTR: (*calcitonin receptor*) Receptor de calcitonina
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DHT: (*dihydrotachysterol*) Dihidrotaquisterol
ERK: (*extracellular signal–regulated kinase*) Cinasa regulada por señal extracelular
FGF: (*fibroblast growth factor*) Factor de crecimiento de fibroblastos
FGF23: (*fibroblast growth factor 23*) Factor de crecimiento de fibroblastos 23
FGFR: (*FGF receptor*) Receptor de FGF
FGFR/KL: (*FGF receptor/Klotho*) Receptor de FGF/Klotho
FRS2α: (*FGFR substrate 2a*) FGFR sustrato 2α
HRT: (*hormone replacement therapy*) Terapia de reemplazo hormonal
HVDDR: (*hereditary 1,25-dihydroxyvitamin D resistance*) Resistencia hereditaria a la 1,25-dihidroxivitamina D
Ig: (*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
IL-1: (*interleukin 1*) Interleucina 1
IP_3: (*inositol triphosphate*) Inositol trifosfato
KL: (*klotho*) Klotho
MTC: (*medullary thyroid carcinoma*) Carcinoma medular de la tiroides
NF-κB: (*nuclear factor kappa B*) Factor nuclear kappa B
25-OHD_3: (*25-OH-cholecalciferol*) 25-OH-colecalciferol
OPG: (*osteoprotegerin*) Osteoprotegerina
NPT2: (*sodium-dependent phosphate transport protein 2*) Proteína 2 de transporte de fosfato dependiente de sodio
PDDR: (*pseudovitamin D–deficiency rickets*) Raquitismo por pseudodeficiencia de vitamina D
Pi: (*inorganic phosphate*) Fosfato inorgánico
PKC: (*protein kinase C*) Proteína cinasa C
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
PTH: (*parathyroid hormone*) Hormona paratiroidea
PTHR: (*PTH receptor*) Receptor de PTH
PTHrP: (*PTH-related protein*) Proteína relacionada con la PTH
RANK: (*receptor for activating NF-κB*) Receptor activador de NF-κB
RANKL: (*RANK ligand*) Ligando RANK
RDA: (*recommended daily allowance*) Aporte diario recomendado
REMS: (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*) Evaluación de riesgos y estrategia de mitigación
SERM: (*selective estrogen receptor modulator*) Modulador selectivo del receptor de estrógeno
SGK1: (*serum and glucocorticoid–regulated kinase 1*) Cinasa 1 regulada por suero y glucocorticoides
TK: (*tyrosine kinase*) Tirosina cinasa
RPV6: (*transient receptor potential cation channel V6*) Canal catiónico V6 de potencial de receptor transitorio
VDDR-1: (*vitamin D–dependent rickets type I*) Raquitismo tipo I dependiente de vitamina D
VDR: (*vitamin D receptor*) Receptor de vitamina D
XLH: (*X-linked hypophosphatemia*) Hipofosfatemia ligada a X

Ca^{2+} está mediada por la *absorción pasiva* en todo el intestino delgado. Cuando la ingesta de calcio es adecuada o alta, la absorción pasiva de calcio en el yeyuno y el íleon es el principal proceso de absorción. Por el contrario, cuando la ingesta es baja, la absorción activa de calcio dependiente de la vitamina D se regula por incremento en el duodeno y representa la mayor proporción de calcio que se absorbe.

Esta captación, ya sea activa o pasiva, se contrarresta con una pérdida intestinal diaria obligatoria de Ca^{2+} de cerca de 150 mg/d, que refleja el contenido de Ca^{2+} de las secreciones mucosas y biliares, y en las células intestinales desprendidas. La eficiencia de la absorción intestinal del Ca^{2+} está inversamente relacionada con la ingesta de calcio. Por tanto, una dieta baja en calcio conduce a un aumento compensatorio en la fracción absorbida debido en parte a la activación de la vitamina D. En las personas ancianas esta respuesta es considerablemente menos fuerte. Las enfermedades asociadas con esteatorrea, diarrea crónica o malabsorción promueven la pérdida fecal de Ca^{2+}. Los fármacos como los glucocorticoides y la fenitoína, reducen el transporte intestinal de Ca^{2+}.

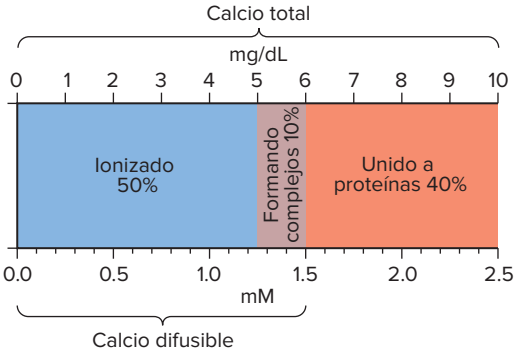


Figura 48-1 ***Formas de calcio en suero.*** Las concentraciones se expresan en miligramos por decilitro (eje superior) y en milimoles por litro (eje inferior). La concentración total de calcio sérico es de 10 mg/dL o 2.5 mM, dividida en tres formas: calcio unido a proteínas (40%), calcio formando complejos con aniones pequeños (10%) y calcio ionizado (50%). Los grupos complejo e ionizado representan las formas difusibles de calcio que pueden ingresar a las células.

La excreción urinaria de Ca^{2+} es la diferencia entre la cantidad filtrada en el glomérulo y la cantidad reabsorbida. Se filtran cada día alrededor de 9 g de calcio, de los cuales más del 98% es reabsorbido por los túbulos. La eficiencia de la reabsorción es altamente regulada por la PTH e influida por el Na^+ filtrado, la presencia de aniones no reabsorbidos y agentes diuréticos (véase capítulo 25). La ingesta de sodio y, por tanto, la excreción de Na^+, está directamente relacionada con la excreción urinaria de Ca^{2+}. Los diuréticos que actúan sobre la rama ascendente del asa de Henle (p. ej., la furosemida) aumentan la excreción de Ca^{2+}. Por el contrario, los diuréticos tiazídicos desacoplan la relación entre la excreción de Na^+ y Ca^{2+}, aumentando la excreción de sodio, pero disminuyendo la excreción de calcio. La excreción urinaria de Ca^{2+} está en función directa de la ingesta de proteínas en la dieta, presumiblemente debido al efecto de los aminoácidos que contienen azufre sobre la función tubular renal.

Fosfato

El fosfato está presente en el plasma, el líquido extracelular, fosfolípidos de la membrana celular, líquido intracelular, colágeno y en el tejido óseo.

TABLA 48-1 Aporte diario recomendado de calcio y vitamina D

GRUPO DE EDAD	CALCIO (mg/d)[a]	VITAMINA D (IU/d)[a, b]
Bebés de 0 a 6 meses	200[c]	400[d]
Bebés de 6 a 12 meses	260[c]	400[d]
1-3 años	700	600
4-8 años	1 000	600
9-13 años	1 300	600
14-18 años	1 300	600
19-30 años	1 000	600
31-50 años	1 000	600
51-70 años	1 000	600
Mujeres de 51 a 70 años	1 200	600
>70 años	1 200	600
14-18 años, embarazadas/que lactan	1 300	600
19-50 años, embarazadas/que lactan	1 000	600

[a] Ingesta que cubre las necesidades de ≥97.5% de la población.
[b] Cubre todas las formas de la vitamina D. Para más detalles, véase Instituto de Medicina (Institute of Medicine), 2011.
[c] Para los bebés de 0 a 6 meses de edad, la ingesta adecuada es de 200 mg/d; de 260 mg/d para bebés de 6 a 12 meses de edad. Las RDA no han sido establecidas para los bebés.
[d] Para los bebés de 0 a 6 meses de edad, la ingesta adecuada es de 400 UI/d; de 400 IU/d para bebés de 6 a 12 meses de edad. Las RDA no han sido establecidas para los bebés.

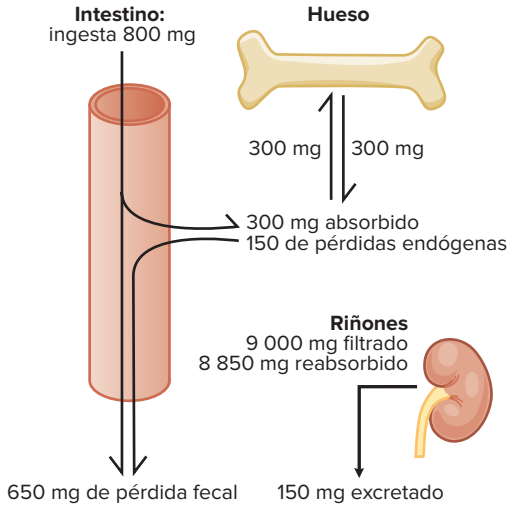


Figura 48-2 *Recambio diario de calcio en todo el cuerpo.* En adultos sanos, la ingesta de calcio es igual a la excreción de calcio y no se produce ganancia o pérdida neta de calcio esquelético. La ingesta diaria de calcio en la dieta promedia 800 mg. La absorción intestinal neta equivale a 150 mg y se equilibra con una cantidad equivalente de excreción de calcio por los riñones. La excreción de calcio fecal asciende a 650 mg. En ausencia de un desafío para la homeostasis del calcio, como la lactancia, los riñones son el sitio principal del metabolismo del calcio. (Adaptada con permiso de Yanagawa N, Lee DBN. Renal handling of calcium and phosphorus. In: Coe FL, Favus MJ (**eds.**). *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. New York: Raven Press; **1992**. p. 3-40).

Más del 80% del fósforo corporal total se encuentra en el hueso; alrededor del 15% se localiza en tejidos blandos. Además, el fosfato es un constituyente dinámico del metabolismo intermedio y energético y actúa como un regulador clave de la actividad enzimática cuando se transfiere mediante las proteincinasas desde el ATP hasta residuos fosforilables de serina, treonina y tirosina.

Biológicamente, el fósforo (P) existe tanto en forma orgánica como inorgánica (P_i). Las formas orgánicas incluyen fosfolípidos y diversos ésteres orgánicos. En el líquido extracelular, la mayor parte del fósforo está presente como fosfato inorgánico en forma de NaH_2PO_4 y Na_2HPO_4. A pH 7.4, la proporción de fosfato disódico a fosfato monosódico es 4:1, por lo que el fosfato plasmático tiene una valencia intermedia de 1.8. Debido a su concentración relativamente baja en el líquido extracelular, el fosfato contribuye poco a la capacidad de amortiguación. El nivel agregado de P_i modifica las concentraciones tisulares de Ca^{2+} y juega un papel principal en la excreción renal de H^+. Dentro del hueso, el fosfato forma complejos con el Ca^{2+} como hidroxiapatitas y como fosfato de calcio.

Absorción, distribución y excreción

El fosfato es un componente dietético abundante; incluso una dieta inadecuada rara vez causa una depleción de fosfato. El tracto gastrointestinal absorbe con amplitud el fosfato principalmente por el movimiento pasivo (proporcional a la concentración en la luz intestinal), con una fracción más pequeña mediada por el transporte activo dependiente de la vitamina D. El hecho de que la mayoría de los fosfatos intestinales se absorban pasivamente, explica porqué la absorción continúa aún en presencia de hiperfosfatemia, mientras que el transporte renal de fosfato está regulado negativamente por concentraciones elevadas de fosfato. El cotransportador de Na-fosfato NPT2B media el transporte gastrointestinal activo de fosfato, que se realiza a través de un mecanismo clásico de retroalimentación: Las disminuciones del fosfato sérico mejoran la biogénesis de la vitamina D, que a su vez aumenta la regulación positiva de la expresión de NPT2B.

En los adultos, aproximadamente dos tercios del fosfato ingerido se absorben y se excretan casi por completo en la orina. Pequeñas cantidades de fosfato se secretan en el intestino. En los niños en crecimiento, el balance de fosfato es positivo y las concentraciones de fosfato en el plasma son más altas que en los adultos.

La excreción de fosfato renal es la diferencia entre la cantidad filtrada y la reabsorbida. Más del 90% del fosfato del plasma es filtrado con libertad en el glomérulo, y el 80% se reabsorbe predominantemente por los túbulos proximales. La absorción renal de fosfato está regulada por la PTH y FGF23 y por otros factores, principalmente el fosfato dietético. Otros reguladores hormonales de la absorción del fosfato intestinal incluyen glucocorticoides, estradiol y factor de crecimiento epidérmico. Los factores no hormonales que contribuyen a la homeostasis del fosfato incluyen el volumen extracelular y el estado acidobásico.

La deficiencia de fosfato en la dieta regula positivamente los transportadores de fosfato renales y disminuye su excreción, mientras que una dieta alta en fosfato incrementa la excreción de estos últimos; estos cambios son independientes de cualquier efecto de P_i, Ca^{2+}, PTH o FGF23 en el plasma (Bourgeois *et al.*, 2013). La PTH y FGF23 aumentan la excreción urinaria de fosfato mediante el bloqueo de la reabsorción de fosfato. La expansión del volumen de plasma aumenta la excreción urinaria de fosfato.

Papel del fosfato en la acidificación de la orina

El fosfato se concentra progresivamente a medida que cruza el túbulo renal y se convierte en el sistema de tampón más abundante en el túbulo distal y nefrona terminal. El intercambio de H^+ y Na^+ en la orina tubular convierte el Na_2HPO_4 en NaH_2PO_4, permitiendo la excreción de grandes cantidades de ácido sin disminuir el pH de la orina hasta un grado que bloquearía el transporte de H^+.

Acciones farmacológicas de fosfato

Las sales de fosfato se emplean como laxantes suaves (véase capítulo 50) y para acidificar la orina también para el tratamiento de la hipofosfatemia.

Regulación hormonal de la homeostasis de calcio y fosfato

Varias hormonas interactúan para regular el balance de fosfato y Ca^{2+} extracelulares. Las más importantes son PTH, FGF23 y *1,25-dihidroxivitamina D_3 (calcitriol)*, que regula la homeostasis mineral por los efectos sobre el riñón, intestino y el hueso (figura 48-3).

Hormona paratiroidea

La hormona paratiroidea es un polipéptido que ayuda a regular el Ca^{2+} en el plasma al afectar la resorción/formación ósea, la excreción/reabsorción renal de Ca^{2+} y la síntesis de calcitriol (por tanto, la absorción gastrointestinal de Ca^{2+}).

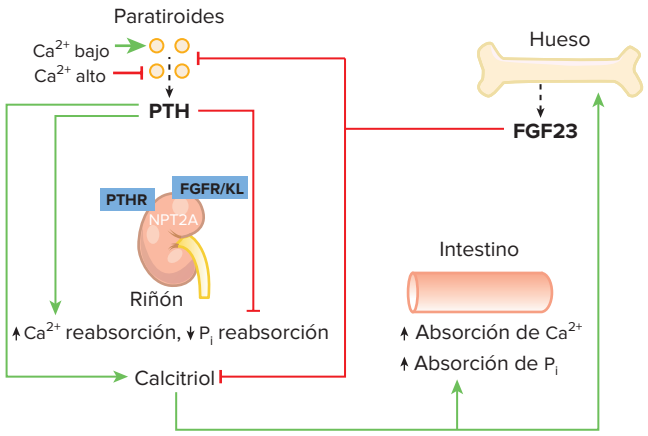


Figura 48-3 *Homeostasis del calcio y su regulación por la PTH, FGF23 y por la 1,25-dihidroxivitamina D.* La PTH liberada de las paratiroides (línea de puntos), tiene efectos estimuladores sobre el hueso y el riñón, incrementando la movilización y reabsorción de calcio, disminuyendo la reabsorción de fosfato, y estimulando la actividad de la 1α-hidroxilasa en las mitocondrias renales, que conduce a la generación de la 1,25-dihidroxivitamina D (calcitriol) a partir del 25-hidroxicolecalciferol (figura 48-6). El FGF23, liberado del hueso (línea de puntos), también amortigua la reabsorción de fosfato renal y aumenta la recuperación de calcio, pero disminuye la producción de 1,25-dihidroxivitamina D inhibiendo la 25 (OH) 1-α-hidroxilasa *(CYP27B1)* y aumentando el metabolismo al inducir la 1,25 $(OH)_2$ vitamina D 24-hidroxilasa *(CYP24A1)*. El FGF23 también suprime la liberación de PTH por las glándulas paratiroideas. El calcitriol es el metabolito biológicamente activo de la vitamina D, aumenta el calcio intestinal y la absorción de fosfato, y regula la síntesis de FGF23 y la liberación y movilización de calcio en los huesos.

HISTORIA

Sir Richard Owen, el conservador del Museo Británico de Historia Natural, descubrió las glándulas paratiroides en 1852 mientras disecaba un rinoceronte que había muerto en el zoológico de Londres. El crédito por el descubrimiento de las glándulas paratiroides humanas por lo general se le atribuye a Sandstrom, un estudiante de medicina sueco que publicó un informe anatómico en 1890. En 1891, von Recklinghausen notificó una nueva enfermedad ósea, que denominó *osteítis fibrosa quística*, y que Askanazy describió posteriormente en un paciente con un tumor paratiroideo en 1904. Las glándulas fueron redescubiertas una década más tarde por Gley, quien determinó los efectos de su extirpación conjunta con la tiroides. Vassale y Generali después eliminaron con éxito sólo las paratiroides y notaron que surgían la tetania, las convulsiones y la muerte rápidamente a menos que se administrara calcio en el postoperatorio.

MacCallum y Voegtlin notaron por primera vez el efecto de la paratiroidectomía en el Ca^{2+} plasmático. Se observó rápidamente la relación entre la baja concentración de Ca^{2+} y los síntomas y se comenzó a formar una imagen coherente de la función paratiroidea. Los extractos glandulares activos aliviaron la tetania hipocalcémica en animales paratiroidectomizados y elevaron el nivel de Ca^{2+} en el plasma en animales normales. Por primera vez, se apreció la relación de las anomalías clínicas con la hiperfunción paratiroidea.

Química

La hormona paratiroidea es una cadena polipeptídica única con 84 aminoácidos con una masa molecular de aproximadamente 9 500 Da. La actividad biológica está asociada con la porción N-terminal del péptido; los residuos 1 a 27 son necesarios para una unión óptima al PTHR y para la actividad hormonal. Los derivados que carecen del primer y segundo residuos se unen a PTHR, pero no activan las vías de señalización de AMP cíclico o IP3-Ca^{2+}. El fragmento de PTH que carece de los primeros seis aminoácidos inhibe la acción de la PTH.

Síntesis y secreción

La hormona paratiroidea se sintetiza como un péptido de 115 aminoácidos llamado *hormona preproparatiroidea*, que se convierte en *hormona proparatiroidea* por escisión de 25 residuos aminoterminales en el retículo endoplasmático. La hormona proparatiroidea se convierte en PTH en el complejo de Golgi mediante la separación de seis aminoácidos. La PTH (1-84) permanece dentro de los gránulos secretores hasta que se descarga en la circulación. La PTH (1-84) tiene una $t_{1/2}$ en el plasma de aproximadamente 4 minutos; la eliminación por el hígado y el riñón representa alrededor del 90% de su eliminación. La proteólisis de la PTH proporciona fragmentos más pequeños (p. ej., un fragmento N-terminal de 33 a 36 aminoácidos que es completamente activo, un péptido C-terminal más grande y PTH [7-84]). La PTH (7-84) y otros fragmentos de PTH amino truncados normalmente se eliminan de la circulación predominantemente por los riñones, mientras que la PTH intacta también se elimina por mecanismos extrarrenales.

Funciones fisiológicas y mecanismo de acción

La función principal de la PTH es mantener una concentración constante de Ca^{2+} y P_i en el fluido extracelular. Los principales procesos regulados son la absorción renal de Ca^{2+} y P_i y la movilización de Ca^{2+} óseo (véase figura 48-3). Las acciones de la PTH en sus tejidos blanco están mediadas por al menos dos GPCR que pueden acoplarse con G_s, G_q y $G_{12/13}$ en formas específicas de tipo celular (Garrido *et al.*, 2009). El PTHR tipo I, que también se une a PTHrP, media la homeostasis de los iones minerales y las acciones esqueléticas de la PTH. Un segundo PTHR expresado en el endotelio arterial y cardiaco, el cerebro, el páncreas, la placenta y en otros lugares se une a la PTH, pero no a la PTHrP. Un tercer PTHR putativo, llamado receptor de CPTH, interacciona con fragmentos de PTH carboxiterminales truncados en la región aminoterminal, contienen la mayor parte del extremo carboxilo y son inactivos en el receptor PTH_1. Los receptores CPTH se expresan en los osteocitos (Scillitani *et al.*, 2011).

Regulación de la secreción. *El Ca^{2+} plasmático es el principal factor que regula la secreción de PTH.* A medida que la concentración de Ca^{2+} disminuye, la secreción de PTH aumenta; la hipocalcemia induce hipertrofia e hiperplasia paratiroidea. Por el contrario, si la concentración de Ca^{2+} es alta, la secreción de PTH disminuye. Los cambios en el Ca^{2+} plasmático regulan la secreción de PTH por CaSR asociado a la membrana plasmática en las células paratiroideas. El CaSR es un GPCR que se acopla con G_q y G_i. La ocupación del CaSR por Ca^{2+} estimula la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+}, que conduce a la activación de PKC; esto se traduce en la inhibición de la secreción de PTH, un caso inusual en que la elevación de Ca^{2+} celular inhibe la secreción (otro corresponde a las células granulares en el complejo yuxtaglomerular en el riñón, donde la elevación de Ca^{2+} celular inhibe la secreción de renina). La activación simultánea de la vía de CaSR-G_i por Ca^{2+} reduce la síntesis de AMP cíclico y disminuye la actividad de PKA, también una señal negativa para la secreción de PTH. Por el contrario, la ocupación reducida de CaSR por el Ca^{2+} reduce la señalización a través de G_i y G_q, promoviendo la secreción de PTH. Otros agentes que aumentan los niveles de AMP cíclico de las células paratiroideas, como los agonistas del receptor β adrenérgico y la dopamina, también aumentan la secreción de PTH, pero mucho menos que la hipocalcemia. El metabolito activo de la vitamina D 1,25-dihidroxivitamina D (*calcitriol*) suprime directamente la expresión del gen de la PTH. La hipermagnesemia grave o la hipomagnesemia puede inhibir la secreción de PTH.

Efectos en el hueso. La hormona paratiroidea ejerce efectos tanto catabólicos como anabólicos en el hueso. La PTH crónicamente elevada aumenta la resorción ósea e incrementa la salida de Ca^{2+} al líquido extracelular, mientras que la exposición intermitente a la PTH promueve las acciones anabólicas. La célula esquelética primaria blanco para la PTH es el osteoblasto.

Efectos en el riñón. En el riñón, la PTH aumenta la eficacia de la reabsorción de Ca^{2+}, inhibe la reabsorción tubular de fosfatos y estimula la conversión de vitamina D a su forma biológicamente activa, la 1,25-dihidroxivitamina D_3 (calcitriol; véase figura 48-3). Como resultado, el Ca^{2+} filtrado se retiene con avidez, y su concentración aumenta en plasma, mientras que el fosfato se excreta y su concentración plasmática disminuye. La 1,25-dihidroxi vitamina D_3 recién sintetizada interactúa con receptores específicos de alta afinidad en el intestino para aumentar la eficiencia de la absorción intestinal de Ca^{2+}, contribuyendo así al aumento de Ca^{2+} en plasma.

Síntesis de calcitriol. El paso final en la activación de la vitamina D al calcitriol ocurre en las células del túbulo proximal renal. Tres reguladores primarios gobiernan la actividad enzimática de la 25-hidroxivitamina D_3-1α-hidroxilasa que cataliza este paso: P_i, PTH y Ca^{2+} (véase más adelante en este capítulo la discusión). La reducción del contenido de fosfato circulante o del tejido aumenta rápidamente la producción de calcitriol, mientras que la hiperfosfatemia o hipercalcemia lo suprime. La PTH estimula poderosamente la síntesis de calcitriol. Por tanto, cuando la hipocalcemia provoca un aumento de la concentración de PTH, tanto la reducción de Pi circulante dependiente de la PTH como el efecto directo de la hormona sobre la 1α-hidroxilasa conducen a un aumento de las concentraciones circulantes de calcitriol.

Regulación integrada de Ca^{2+} y fosfato extracelular por la PTH. Incluso reducciones moderadas de Ca^{2+} sérico estimulan la secreción de PTH. Para la regulación minuto a minuto de Ca^{2+}, los ajustes en el manejo renal de Ca^{2+} son suficientes para mantener la homeostasis del calcio en el plasma. Con hipocalcemia prolongada, se induce la 1α-hidroxilasa renal, mejorando la síntesis y liberación de calcitriol que estimula directamente la absorción del Ca^{2+} intestinal (véase figura 48-3), y se aumenta la entrega de Ca^{2+} de los huesos al líquido extracelular. Con hipocalcemia grave y prolongada, nuevas unidades de remodelación ósea se activan para restaurar las concentraciones de Ca^{2+} circulantes, aunque a expensas de la integridad esquelética.

Cuando la actividad del Ca^{2+} en el plasma aumenta, se suprime la secreción de PTH, y disminuye la reabsorción tubular de Ca^{2+}. La reducción de la PTH circulante promueve la retención renal de fosfato, y tanto la disminución de la PTH como el aumento del fosfato deprimen la producción de calcitriol y disminuyen la absorción intestinal de Ca^{2+}. Finalmente, se suprime la remodelación ósea. Estos eventos fisiológicos integrados aseguran una respuesta coherente a los cambios positivos o negativos de las concentraciones de Ca^{2+} en el plasma.

Factor de crecimiento de fibroblastos 23

El factor 23 de crecimiento de fibroblastos es un miembro de la familia FGF19 de FGF endocrinos. Los osteocitos y otras células óseas, incluidos los osteoblastos, y las células de revestimiento son la principal fuente de FGF23. El FGF23 se secreta en respuesta a la carga de fósforo en la dieta y en los cambios del fosfato sérico y a la 1,25-dihidroxivitamina D. *Su función principal es la promoción de la excreción urinaria de fosfato y la supresión de la producción activa de vitamina D por el riñón.* El FGF23, a diferencia de la PTH, también suprime la absorción intestinal de fosfato.

Síntesis y secreción

El factor 23 de crecimiento de fibroblastos se sintetiza como un péptido de 251 aminoácidos. La escisión de la secuencia de la señal aminoterminal y la glicosilación produce una proteína activa consistente de una secuencia central aminoterminal y un fragmento carboxiterminal más corto (figura 48-4). El FGF23 está ampliamente O-glicosilado, lo que lo protege de la proteólisis y mejora la secreción. El FGF23 posee un sitio de escisión por furina, ^{176}RXXR^{179}. La hidrólisis produce fragmentos de FGF23 que son biológicamente inactivos o que actúan como antagonistas. La fosforilación en Ser^{180} inhibe la O-glicosilación, lo que hace a la FGF23 más susceptible a la degradación por proteasa.

La proteólisis regulada de FGF23 puede contribuir a mantener los niveles de fosfato en el suero mediante la generación de más de un péptido cFGF23 carboxiterminal (cFGF23) en relación con la cantidad de iFGF23 (FGF23 intacto). El cFGF23 ahora se conoce que inhibe la acción de FGF23 por bloquear competitivamente la unión a FGFR y klotho.

A diferencia de los FGF parácrinos que requieren heparán sulfato para la activación del FGFR, FGF23 (y FGF19) se unen al sulfato de heparán con muy baja afinidad, y no es necesario para la transducción de señales. El FGF23 inhibe el transporte renal de fosfato mediante la activación de FGFR a través de un mecanismo que implica la forma transmembrana de α-klotho. *El klotho sirve como un co-receptor esencial para la activación de FGFR y la transducción de la señalización de FGF23*. El klotho escindido aumenta la formación de FGF23, mientras que el FGF23 disminuye la expresión del klotho transmembrana (Smith *et al.*, 2012). Los FGFR son receptores TK que consisten en un dominio extracelular con asas similares a inmunoglobulinas y una región intracelular que alberga dominios TK (figura 48-4). La porción aminoterminal de FGF23 se une al FGFR, mientras que el segmento carboxiterminal se une a klotho. Este complejo ternario (FGFR, klotho y FGF23) luego se dimeriza, permitiendo la autofosforilación de TK intracelular a gran escala de FGFR. La señalización intracelular se logra principalmente a través de ERK y PLC.

Regulación de la secreción. El factor 23 de crecimiento de fibroblastos se libera del hueso a la circulación en respuesta a las elevaciones de fosfato sérico, la PTH y la 1,25 vitamina D. Se desconoce el mecanismo de medición que responde a estos cambios y controla la secreción de FGF23. La deficiencia de hierro también influye en los niveles de FGF23. El FGF23 normalmente es liberado en ambas formas como fragmentos de iFGF23 inactivos y como cFGF23. En individuos sanos, el hierro sérico bajo se asocia con niveles elevados de cFGF23, pero no con iFGF23. La relación de iFGF23: cFGF23 varía apreciablemente en los estados de enfermedad y en los trastornos heredados del metabolismo de FGF23 (Wolf y White, 2014).

Funciones fisiológicas y mecanismo de acción

Efectos en el riñón. El factor 23 de crecimiento de fibroblastos aumenta la excreción de fosfato y disminuye la formación de vitamina D. La acción fosfatúrica de FGF23 está mediada por FGFR1c y en menor grado por FGFR4 (Gattineni *et al.*, 2014). El FGF23 y la PTH reducen el fosfato por mecanismos que involucran la endocitosis y la regulación negativa de NPT2a y NPT2C, los principales cotransportadores Na-fosfato que median la recuperación de fosfato desde el fluido tubular. *Notablemente, a pesar de que FGF23 y PTH ejercen acciones inhibitorias paralelas sobre la excreción de fosfato, tienen efectos opuestos sobre el metabolismo de la vitamina D. La PTH estimula la formación de la forma activa de vitamina D, mientras que el FGF23 reduce los niveles de vitamina D al aumentar su metabolismo a formas inactivas.*

La administración exógena de FGF23 reduce la síntesis de P_i sérico y de calcitriol. Aunque no se han desarrollado agentes clínicos basados en FGF23, los fragmentos bioactivos o los inhibidores de FGF23 pueden ser útiles para contrarrestar las acciones hiperfosfatémicas de la terapia con vitamina D. El nuevo anticuerpo monoclonal IgG humano KRN23 que se une e inhibe la actividad de FGF23, puede aumentar la reabsorción de P_i y las concentraciones séricas de P_i y calcitriol en pacientes con XLH (Carpenter *et al.*, 2014; Imel *et al.*, 2015).

El klotho soluble, un producto circulante de la escisión de klotho asociado a la membrana, cuando se administra a ratones aumenta los niveles séricos de FGF23 y reducen el contenido mineral óseo con un aumento concomitante en la incidencia de fractura (Smith *et al.*, 2012). Estos hallazgos sugieren que un anticuerpo eliminador dirigido al fragmento klotho soluble podría proporcionar medios adicionales para reducir los niveles de FGF23 en pacientes con hiperparatiroidismo secundario o CKD-MBD.

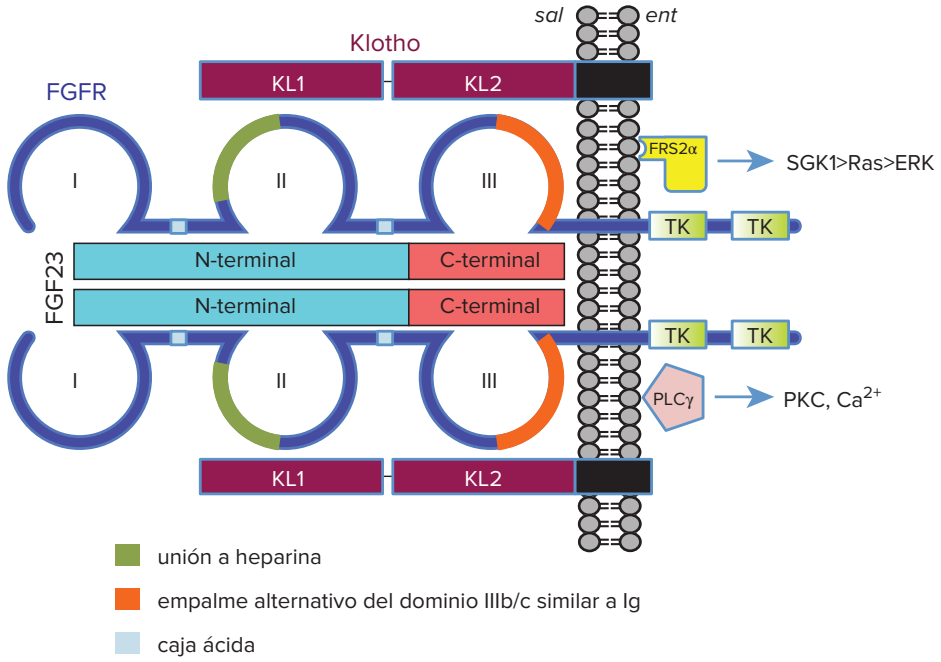


Figura 48-4 ***Complejo Klotho FGF23-FGFR.*** La unión de FGF23 al complejo FGFR + klotho promueve la dimerización del complejo ternario. Los FGFR poseen tres dominios similares a Ig (I, II, III). El corte y empalme alternativo en el dominio III da lugar a isoformas de FGFR1/2/3. Se cree que FGFR1c es el receptor FGF23. El FGF23 requiere α-klotho para unirse y activar FGFR1. El FGF23 consiste en una región ***N***-terminal más grande y un segmento ***C***-terminal más corto. La proteólisis intracelular y la inactivación de FGF23 se producen en un sitio que separa los dos dominios. Klotho es una proteína transmembrana con dos amplios dominios extracelulares, KL1 y KL2, que puede escindirse por una desintegrina y metaloproteinasa 10 y 17 (ADAM10/17). El klotho de longitud completa y el dominio extracelular de cubierta de KL tienen distintas funciones. En particular, klotho de longitud completa es correceptor para FGFR1. Los dominios TK intracelulares en FGFR median la señalización corriente abajo, principalmente a través de vías paralelas que implican FRS2α, SGK1, ERK1/2 para FGF23 (Andrukhova *et al.*, 2012), y PLCγ (que activan la señalización por PKC activada por Ca^{2+}) (Ornitz e Itoh, 2015).

HISTORIA

Antes del descubrimiento de la vitamina D, un alto porcentaje de niños que vivían en áreas urbanas de zonas templadas presentaban raquitismo. Algunos investigadores creían que la enfermedad era debido a la carencia de aire fresco y sol; otros afirmaron que un factor dietético era responsable. Mellanby y Huldschinsky demostraron que ambas nociones eran correctas; la adición de aceite de hígado de bacalao a la dieta o la exposición a la luz solar previenen o curan la enfermedad. En 1924, se descubrió que la irradiación ultravioleta de la comida de los animales era tan efectiva en la cura del raquitismo como lo era la irradiación del animal mismo. Estas observaciones llevaron al esclarecimiento de las estructuras del colecalciferol y el ergocalciferol y, finalmente, al descubrimiento de que estos compuestos requieren un procesamiento posterior en el cuerpo para activarse. El descubrimiento de la activación metabólica es principalmente atribuible a estudios conducido en los laboratorios de DeLuca y Kodicek (DeLuca, 1988).

Química y variedades

La vitamina D es una hormona en lugar de una vitamina, y desempeña un papel activo en la homeostasis de Ca^{2+}. Las acciones biológicas de la vitamina D están mediadas por el VDR, un receptor nuclear. Vitamina D es el nombre aplicado a dos sustancias relacionadas solubles en grasa, vitamina D_3 (colecalciferol) y vitamina D_2 (ergocalciferol). Estudios recientes mostraron claramente que la vitamina D_3 tiene una potencia alrededor de 10 veces mayor que la de la vitamina D_2. Es probable que esta diferencia sea atribuible a la más larga $t_{1/2}$ de la vitamina D_3 y a la menor afinidad de los metabolitos de vitamina D_2 por la proteína de unión a vitamina D (Jones *et al.*, 2014), disipando la noción largamente sostenida de que no existen diferencias entre la vitamina D_2 y la vitamina D_3. La concentración total de 25-hidroxivitamina D (D_2 + D_3) en el suero actualmente se acepta como un parámetro clínico para evaluar el estado de la vitamina D y la adecuación funcional de los tratamientos con vitamina D.

La principal provitamina que se encuentra en los tejidos animales es el *7-dehidrocolesterol*, que se sintetiza en la piel. La exposición de la piel a la luz solar convierte el 7-dehidrocolesterol en *colecalciferol* (vitamina D_3). El *ergosterol*, presente sólo en plantas y hongos, es la provitamina del *ergocalciferol* (vitamina D_2). La vitamina D_2 es el ingrediente activo de un número de preparaciones comerciales de vitaminas y se encuentra en el pan y la leche irradiados.

Requerimientos humanos y unidades

Aunque la luz solar proporciona un adecuado abastecimiento de vitamina D en el cinturón ecuatorial, en los climas templados la radiación solar insuficiente de la piel, especialmente en el invierno, puede necesitar usar suplementación dietética de vitamina D en los alimentos (Faurschou *et al.*, 2012). Los niveles séricos de vitamina D varían ampliamente, quizás reflejando antecedentes genéticos, dieta, latitud, tiempo pasado al aire libre, tamaño corporal, etapa del desarrollo y estado de salud, así como niveles plasmáticos de *proteína de unión a la vitamina D*, una globulina α específica. Las acciones de la vitamina D pueden diferir con la expresión de los componentes de las vías sintéticas y de acción de la vitamina D. Otros factores que contribuyen al desarrollo de la deficiencia de vitamina D pueden incluir la disminución del consumo de alimentos fortificados con vitamina D debido a la preocupación por la ingesta de grasas y a la reducción de la ingesta de productos lácteos; una mayor prevalencia y duración de la lactancia materna exclusiva (la leche materna es una fuente deficiente de vitamina D); y el uso incrementado de pantallas solares y la disminución de la exposición al sol para reducir el riesgo de cáncer de piel y prevenir el envejecimiento prematuro por la exposición a la radiación ultravioleta. La cantidad recomendada de protector solar y SPF aconsejado por la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization) puede abolir la producción endógena de vitamina D (Faurschou *et al.*, 2012). El Instituto de Medicina de Estados Unidos (The U.S. Institute of Medicine) sugiere lograr un nivel sérico de 25-OH vitamina D de 50 nmol/L (20 ng/mL). Las recomendaciones más recientes de la ingesta diaria de vitamina D y el calcio se muestran en la tabla 48-1.

Activación metabólica

La vitamina D requiere modificación para volverse biológicamente activa. El metabolito activo primario, 1α,25-dihidroxivitamina D (*calcitriol*), es el producto de hidroxilaciones sucesivas (véase figura 48-5).

25-hidroxilación de la vitamina D. La hidroxilación inicial se produce en el hígado para generar 25-OH-colecalciferol (25-OHD_3 o *calcifediol*) y 25-OHD_2 (ergocalciferol), respectivamente. El 25-OHD_3 es la principal forma circulante de vitamina D_3; tiene una $t_{1/2}$ biológica de 19 días, y las concentraciones normales en estado estable son 15-50 ng/mL, mientras que el 25-OHD_2 tiene una $t_{1/2}$ de 13 días.

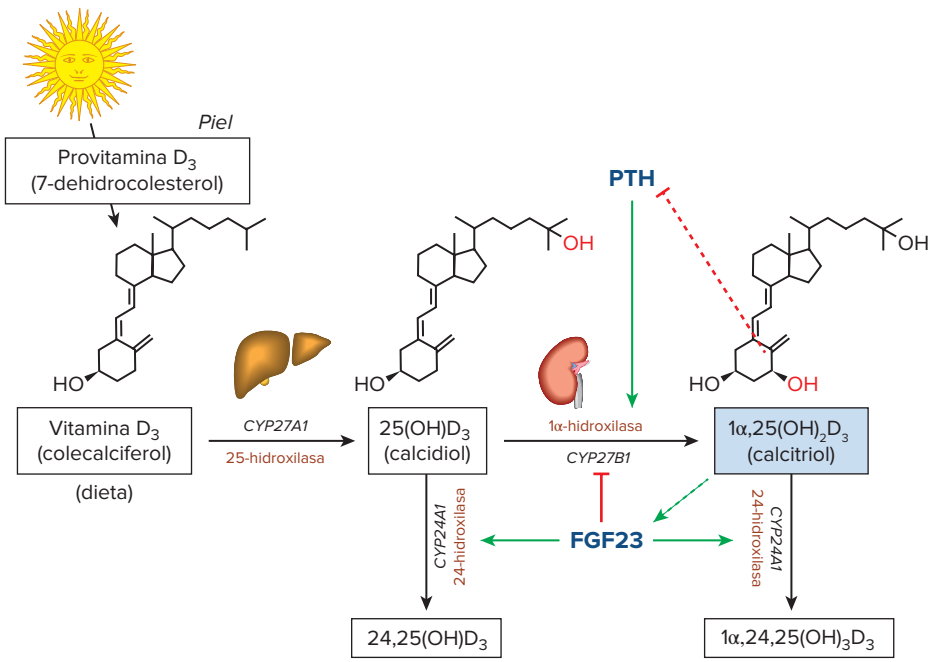


Figura 48-5 ***Metabolismo de la vitamina D.*** La vitamina D (colecalciferol) se forma en la piel mediante radiación ultravioleta del 7-dehidrocolesterol o se proporciona en la dieta o mediante suplementos. La hidroxilación secuencial en la posición 25 (roja) en el hígado hasta 25($OH)D_3$ (calcidiol) y en la posición 1 (roja) en los riñones produce 1α,25$(OH)_2D_3$ biológicamente activo (calcitriol). El metabolismo de calcidiol y calcitriol por la 24-hidroxilasa reduce los niveles séricos de 1α,25$(OH)_2D_3$. La PTH promueve la formación de 1α,25$(OH)_2D_3$, mientras que FGF23 reduce los niveles de 1α,25$(OH)_2D_3$ al estimular la 24-hidroxilación por *CYP24A1* e inhibir la 1α-hidroxilasa (*CYP27B1*). Los niveles elevados de calcitriol disminuyen la síntesis de PTH por las glándulas paratiroides y estimulan la liberación de FGF23 de los osteocitos.

1α-hidroxilación de 25-OHD. Después de la producción en el hígado, el 25-OHD ingresa a la circulación y es transportado por la globulina fijadora de vitamina D. La activación final se produce principalmente en el *riñón*, donde la enzima 25-hidroxivitamina D-1α-hidroxilasa (*CYP27B1*) en los túbulos proximales convierten el 25-OHD$_3$ a *calcitriol*. Este proceso está altamente regulado (figuras 48-3 y 48-5). La deficiencia dietética de vitamina D, calcio o fosfato estimula la 1α-hidroxilación de 25-OHD$_3$, aumentando la formación de 1,25(OH)$_2$D$_3$ biológicamente activo. Por el contrario, cuando las concentraciones de Ca^{2+} son elevadas, el 25-OHD$_3$ se inactiva mediante la 24-hidroxilación. Se producen reacciones similares con el 25-OHD$_2$ (ergocalciferol). El calcitriol controla la actividad de la 1α-hidroxilasa mediante un mecanismo de retroalimentación negativa que implica una acción directa sobre el riñón, así como la inhibición de la secreción de PTH. La $t_{1/2}$ en el plasma de calcitriol se estima en 3-5 días en humanos.

24-hidroxilación de calcitriol. La enzima 24-hidroxilasa de la 25(OH) vitamina D CYP24A1, cataliza varios pasos de degradación de 1,25(OH)$_2$D$_3$. La *CYP24A1* está regulada positivamente por FGF23 y el calcitriol, y negativamente por la PTH.

Funciones fisiológicas y mecanismo de acción

El calcitriol aumenta la absorción y la retención de Ca^{2+} y el fosfato y de este modo ayuda a mantener concentraciones normales de Ca^{2+} y fosfato en el plasma. El calcitriol facilita la captación de Ca^{2+} y fosfato en el intestino delgado, interactúa con la PTH para mejorar su movilización ósea y disminuye su excreción renal. Las acciones del calcitriol están mediadas por el receptor nuclear VDR, un miembro de la superfamilia de receptores nucleares de esteroides y hormonas tiroideas. El calcitriol se une a los VDR citosólicos dentro de las células blanco; el complejo de la hormona-VDR se traslada al núcleo e interactúa con el DNA para modificar la transcripción genética. El calcitriol también ejerce efectos rápidos, no genómicos. Estas acciones también involucran el VDR, pero en un sitio alternativo donde el calcitriol se une en una configuración planar.

El calcio se absorbe predominantemente desde el duodeno. En ausencia de calcitriol, la absorción gastrointestinal de calcio es ineficiente e implica la difusión pasiva a través de una vía paracelular. La absorción de Ca^{2+} es potentemente aumentada por el calcitriol. Es probable que el calcitriol mejore los tres pasos involucrados en la absorción intestinal de Ca^{2+} (Kellett, 2011):

- entrada a través de membranas mucosas mediadas por TRPV6 y canales de Ca^{2+} Ca(v)1.3;
- difusión a través de los enterocitos.
- extrusión activa a través de las membranas plasmáticas serosas.

El calcitriol intensifica la síntesis de FGF23, calbindina-D$_{9K}$, calbindina-D$_{28K}$ y la Ca^{2}+ -ATPasa de la membrana plasmática de la serosa. La calbindina-D$_{9K}$ intensifica la salida de Ca^{2+} por la acción de la Ca^{2+}-ATPasa; la función precisa de la cabildina-D$_{28k}$ no se ha establecido.

La función principal del calcitriol es estimular la absorción intestinal de Ca^{2+}, que a su vez promueve la mineralización ósea en forma indirecta. Por tanto, la PTH y el calcitriol actúan independientemente para mejorar la resorción ósea. Los osteoblastos, las células responsables de la formación de hueso, expresan VDR, y el calcitriol induce la generación de varias proteínas de osteoblastos, incluyendo la osteocalcina, una proteína dependiente de vitamina K que contiene residuos de ácido γ-carboxiglutámico, e IL-1, una linfoquina que promueve la resorción ósea. Por tanto, la visión actual es que el calcitriol es una hormona movilizadora del hueso, pero no una hormona formadora de hueso. En un escenario saludable, las actividades de los osteoblastos y osteoclastos están acopladas. La osteoporosis es una enfermedad en que este acoplamiento está alterado, la respuesta de los osteoblastos al calcitriol se ve afectada profundamente, predominando la actividad de los osteoclastos y la resorción ósea excede la formación.

Otros efectos del calcitriol. Los efectos del calcitriol se extienden mucho más allá de la homeostasis del calcio. Los receptores de calcitriol se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. El calcitriol afecta la maduración y la diferenciación de las células mononucleares e influye en la producción de citocinas y la función inmune. El calcitriol inhibe la proliferación de la epidermis, pero promueve su diferenciación y se utiliza como tratamiento para la psoriasis en placas (véase capítulo 70).

Calcitonina

La calcitonina es una hormona hipocalcémica cuyas acciones generalmente se oponen a las de la PTH. Las células C parafoliculares de la tiroides producen y secretan calcitonina. La calcitonina es el péptido inhibidor más potente de la resorción ósea mediada por osteoclastos y ayuda a proteger el esqueleto durante los periodos de "estrés por calcio", como el crecimiento, el embarazo y la lactancia. La calcitonina actúa a través del CTR, un GPCR que se une a G_s y G_q.

HISTORIA

Copp observó en 1962 que la perfusión de paratiroides caninas y glándulas tiroideas con sangre hipercalcémica causaba hipocalcemia transitoria de aparición significativamente más temprana que la provocada por la paratiroidectomía total. Concluyó que las glándulas paratiroideas secretaban una hormona reductora del calcio (calcitonina) en respuesta a la hipercalcemia y de esta forma se normalizaban las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+}. La relevancia fisiológica de la calcitonina se ha cuestionado vigorosamente: la calcitonina por lo regular circula a niveles muy bajos; la eliminación quirúrgica del tiroides no tiene un efecto apreciable sobre el metabolismo del calcio; y los trastornos asociados con profunda elevación de la concentración de la calcitonina sérica no se acompañan de hipocalcemia (Hirsch y Baruch, 2003). El principal interés en la calcitonina surge de su empleo farmacológico en el tratamiento de la enfermedad de Paget y la hipercalcemia, y en su uso diagnóstico como un marcador tumoral para el carcinoma medular de tiroides.

Regulación de la secreción

La calcitonina es un péptido monocatenario de 32 aminoácidos con un puente disulfuro que une cys1 y cys7. Las concentraciones séricas de Ca^{2+} regulan la biosíntesis y la secreción de calcitonina. La secreción de calcitonina aumenta cuando el Ca^{2+} en suero es alto y disminuye cuando el Ca^{2+} en plasma es bajo. Por tanto, la secreción de PTH disminuye y la liberación de calcitonina incrementa a medida que aumentan las concentraciones séricas de calcio (figura 48-6). Las concentraciones circulantes de calcitonina son bajas, casi siempre menos de 15 y 10 pg/mL para hombres y mujeres, respectivamente. La $t_{1/2}$ de la calcitonina circulante es de más o menos 10 min. Los niveles anormalmente elevados de calcitonina son característicos de la hiperplasia de células C tiroideas y de MTC. El gen de calcitonina está localizado en el cromosoma humano 11p y contiene seis exones; el empalme diferencial de los exones conduce a la producción específica de tejido de calcitonina, katacalcina y CGRP.

Fisiología ósea

El esqueleto es el soporte estructural primario para el cuerpo y proporciona un entorno protegido para la hematopoyesis. Contiene una gran matriz mineralizada y un compartimento celular altamente activo.

Masa ósea

La densidad mineral ósea y el riesgo de fractura en los últimos años de la vida reflejan el contenido máximo de minerales en el hueso presente en la maduración esquelética (masa ósea máxima) y la posterior tasa de pérdida ósea. Los mayores aumentos en la masa ósea, que representan alrededor del 60% de los niveles finales en adultos, ocurren durante la adolescencia, principalmente durante los años de mayor velocidad de crecimiento. La herencia explica gran parte de la variación en la adquisición de hueso; otros factores incluyen estrógenos y andrógenos circulantes, actividad física y calcio en la dieta. Los picos de masa ósea durante la tercera década permanecen estables hasta los 50 años, y luego disminuyen progresivamente. En las mujeres, la pérdida de estrógeno en la menopausia acelera la tasa de pérdida ósea. *Los reguladores primarios de la masa ósea del adulto incluyen actividad física, estado endocrino reproductivo y consumo de calcio. El mantenimiento óptimo de la BMD requiere la suficiencia de estas tres áreas, y la deficiencia de una no se compensa con una atención excesiva hacia otra.*

Remodelación ósea

Una vez que el nuevo hueso se deposita, está sujeto a un proceso continuo de descomposición y renovación llamado *remodelación* mediante el cual la masa ósea se ajusta durante toda la vida del adulto. La remodelación se lleva a cabo por innumerables unidades de remodelado óseo independientes en todo el esqueleto. En reacción a señales físicas o bioquímicas, el reclutamiento de las células precursoras de la médula

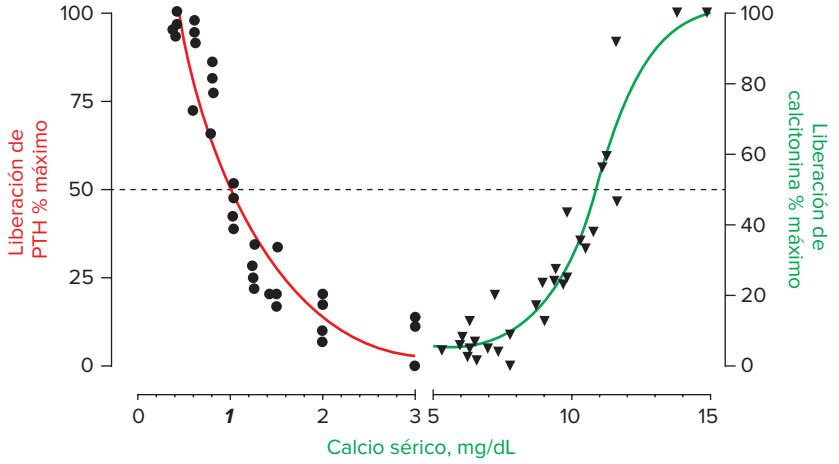


Figura 48-6 ***Relaciones inversas entre la liberación de PTH y de calcitonina.*** A medida que el calcio sérico cae por debajo de su punto de ajuste de 1.2 mM, la secreción de PTH aumenta como un medio para defender la homeostasis del calcio. Por el contrario, a medida que aumentan los niveles de calcio, la secreción de PTH se inhibe, mientras que la liberación de calcitonina aumenta. (Replicado de observaciones originales, Imanishi *et al.*, 2002, Torres *et al.*, 1991).

hasta la superficie del hueso hace que se fusionen en los característicos osteoclastos multinucleados que reabsorben, o excavan una cavidad en el hueso. La producción de osteoclastos está regulada por citocinas derivadas de osteoblastos (p. ej., IL-1 e IL-6). Un mecanismo importante es RANK y su ligando natural, RANKL (previamente llamado *factor de diferenciación de osteoclastos*). Al unirse con RANK, RANKL induce la formación de osteoclastos (figura 48-7). El RANKL inicia la activación de osteoclastos maduros, así como la diferenciación de precursores de osteoclastos. Los osteoblastos producen OPG, que actúa como un ligando señuelo que inhibe la producción de osteoclastos compitiendo eficazmente con RANKL por la unión a RANK. En condiciones que favorecen el aumento de la resorción ósea, como la privación de estrógenos, se suprime OPG, RANKL se une a RANK y aumenta la producción de osteoclastos. Cuando se restablece la suficiencia de estrógenos, la OPG aumenta y compite eficazmente con RANKL para unirse a RANK.

La fase de reabsorción es seguida por la invasión de preosteoblastos en la base de la cavidad de reabsorción. Estas células se convierten en osteoblastos y elaboran nuevos constituyentes de la matriz ósea que ayudan a formar el *osteoide*. Una vez que el nuevo osteoide formado alcanza un espesor de aproximadamente 20 µM, comienza la mineralización. Un ciclo completo de remodelación normalmente requiere alrededor de 6 meses. Pequeños déficits óseos persisten al finalizar cada ciclo, lo que refleja una dinámica de remodelación ineficiente. Por tanto, la acumulación de déficits de remodelación durante toda la vida subyace al fenómeno de la pérdida ósea relacionada con la edad, un proceso que comienza poco después de que se detiene el crecimiento. *Las alteraciones en la actividad de remodelación representan la vía final a través de la cual diversos estímulos, como la suficiencia dietética, el ejercicio, las hormonas y los fármacos, afectan el equilibrio óseo.*

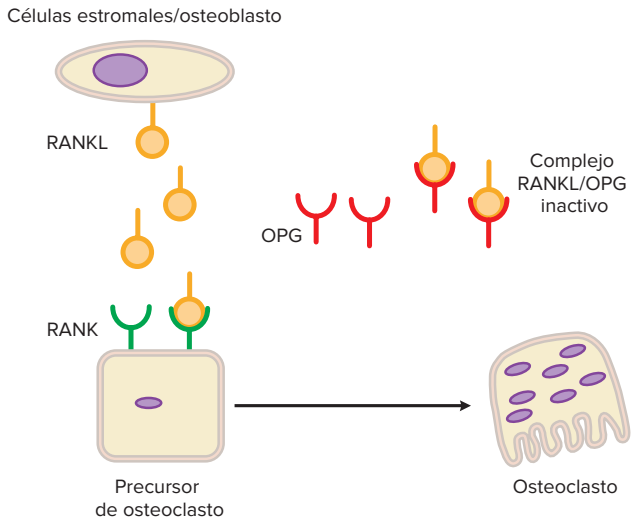


Figura 48-7 ***Formación de osteoclasto.*** El receptor por activación RANKL, que actúa en RANK, estimula la formación de osteoclastos y la resorción ulterior de la matriz ósea. La OPG, un receptor señuelo se une a RANKL, reduciendo su interacción con RANK y con ello anula la diferenciación de osteoclastos.

Trastornos de la homeostasis mineral y ósea

Metabolismo anormal del calcio

Hipercalcemia

La causa más frecuente de hipercalcemia en el medio extrahospitalario es el hiperparatiroidismo primario, que resulta de la hipersecreción de PTH por una o más glándulas paratiroideas. Los síntomas y signos de hiperparatiroidismo primario incluyen fatiga, agotamiento, debilidad, polidipsia, poliuria, dolor articular, dolores de huesos, estreñimiento, depresión, anorexia, náuseas, pirosis, nefrolitiasis y hematuria. Esta afección con frecuencia se acompaña de hipofosfatemia significativa, debido a los efectos de la PTH en la disminución de la reabsorción tubular renal de fosfato.

La hipercalcemia en pacientes hospitalizados generalmente es causada por una enfermedad maligna sistémica, con o sin metástasis ósea. La PTHrP es una proteína primitiva altamente conservada que puede expresarse anormalmente en el tejido maligno. La PTHrP interactúa con la PTHR en los tejidos blancos, causando hipercalcemia e hipofosfatemia observadas en la hipercalcemia humoral de malignidad (Grill *et al.*, 1998). En algunos pacientes con linfomas, la hipercalcemia es el resultado de la sobreproducción de 1,25-dihidroxivitamina D por las células tumorales debido a la estimulación de 25 (OH) vitamina D-1α-hidroxilasa.

El *exceso de vitamina D* puede causar hipercalcemia si hay suficiente 25-OHD para estimular la hiperabsorción de Ca^{2+} por los intestinos, lo cual culmina en hipercalcemia y supresión de los niveles de PTH y 1,25-dihidroxivitamina D. La medición de 25-OHD es diagnóstica. Ocasionalmente, los pacientes con *hipertiroidismo* muestran hipercalcemia leve, presumiblemente debido al aumento del recambio óseo. La *inmovilización* puede causar hipercalcemia en los niños en fase de crecimiento y en adultos jóvenes, pero raramente causan hipercalcemia en personas mayores a menos que el recambio óseo se haya incrementado como en la enfermedad de Paget o hipertiroidismo. La hipercalcemia se observa a veces en la deficiencia de la corteza suprarrenal, como en la enfermedad de Addison, o después de la extirpación de un tumor adrenocortical hiperfuncional. La hipercalcemia ocurre después del trasplante renal debido al tejido paratiroideo hiperfuncionante persistente que resultó de la insuficiencia renal previa. Los análisis séricos para PTH, PTHrP y 25-OH- y 1,25-$(OH)_2$D permiten un diagnóstico preciso en la mayoría de los casos.

Hipocalcemia

La privación combinada de Ca^{2+} y vitamina D, como se observa en los estados de malabsorción, provoca hipocalcemia fácilmente. Cuando se

produce por malabsorción, la hipocalcemia se acompaña de bajas concentraciones de fosfato, proteínas plasmáticas totales y magnesio. La hipocalcemia leve (es decir, Ca^{2+} sérico en el rango de 8-8.5 mg/dL [2-2.1 mM]) suele ser asintomática. Los pacientes presentan síntomas más intensos si la hipocalcemia se presenta de forma aguda.

Los síntomas de la hipocalcemia incluyen tetania y fenómenos relacionados como las parestesias, aumento de la excitabilidad neuromuscular, laringoespasmo, calambres musculares y convulsiones tónico-clónicas. En el *hipoparatiroidismo* crónico, ocurren cambios ectodérmicos (p. ej., que consisten en pérdida de cabello, uñas rotas y quebradizas, defectos del esmalte dental y cataratas). Los síntomas psiquiátricos como labilidad emocional, ansiedad, depresión y delirios a menudo están presentes. El hipoparatiroidismo suele ser una consecuencia frecuente de la cirugía tiroidea o del cuello, pero también puede deberse a trastornos genéticos o autoinmunes. El *pseudohipoparatiroidismo* es una familia de diversos trastornos hipocalcémicos e hiperfosfatémicos. El pseudohipoparatiroidismo resulta de la resistencia a la PTH; esta resistencia se debe a mutaciones en $G_s\alpha$(*GNAS1*), que normalmente media la activación de adenililciclasa inducida por hormonas (Bastepe, 2008). Múltiples anomalías hormonales se han asociado con la mutación *GNAS1*, pero ninguna es tan grave como la respuesta deficiente a la PTH.

Metabolismo alterado del fosfato

La insuficiencia dietética rara vez provoca la depleción de fosfato. Sin embargo, el uso sostenido de antiácidos puede limitar gravemente la absorción de fosfato y producir una disminución clínica del fosfato, que se manifiesta como malestar general, debilidad muscular y osteomalacia (véase capítulo 49). La *osteomalacia* se caracteriza por matriz ósea hipomineralizada y puede producirse cuando la disminución de fosfato sostenida es causada por la inhibición de la absorción en el tracto GI (como con antiácidos que contienen aluminio) o por excreción renal en exceso debido a la acción de la PTH. La *hiperfosfatemia* ocurre comúnmente en CKD. El aumento del nivel de fosfato reduce la concentración sérica de Ca^{2+}, que a su vez activa al CaSR de la glándula paratiroides, estimula la secreción de PTH y exacerba la hiperfosfatemia. El cinacalcet es un agonista de CaSR que suprime la secreción de PTH y ha sido aprobado como tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD que se encuentran en régimen dialítico, para la hipercalcemia secundaria a cáncer de paratiroides y para el hiperparatiroidismo primario en pacientes incapaces de ser manejados quirúrgicamente.

KRN23, el anticuerpo humano monoclonal recombinante experimental contra FGF23 es extremadamente eficaz para corregir la hipofosfatemia asociada con XLH, la forma más común de raquitismo y osteomalacia hereditaria. La administración mensual proporciona una restauración del fosfato sérico por reducción de la excreción del fosfato urinario sin alterar los niveles séricos de la PTH o de calcio (Carpenter *et al.*, 2014, Imel *et al.*, 2015). A la KRN23 se le otorgó el estatus de medicamento huérfano para tratar XLH u otras condiciones hipofosfatémicas en la Unión Europea en 2014 pero aún no ha sido aprobada en Estados Unidos.

Trastornos de la vitamina D

Hipervitaminosis D

La administración intensa o a largo plazo de cantidades excesivas de vitamina D, o una mayor reactividad a cantidades normales, conduce a perturbaciones en el metabolismo del calcio. En los adultos, la hipervitaminosis D resulta del tratamiento excesivo del hipoparatiroidismo y el uso de dosis excesivas de moda. La cantidad de vitamina D necesaria para causar hipervitaminosis varía ampliamente. Como una aproximación al asunto, la ingestión diaria continua de 50 000 unidades, o más, puede resultar en envenenamiento. Los signos y síntomas iniciales de la toxicidad de la vitamina D están relacionados con la hipercalcemia.

Deficiencia de vitamina D

La deficiencia de vitamina D produce una absorción inadecuada de Ca^{2+} y fosfato. La disminución resultante de la concentración plasmática de Ca^{2+} estimula la secreción de PTH, que actúa para restaurar el Ca^{2+} en el plasma a expensas del hueso. El FGF23 aumenta también. Las concentraciones plasmáticas de fosfato permanecen subnormales debido al efecto fosfatúrico del aumento de PTH circulante y FGF23. En los niños, el resultado es una falla en la mineralización de la matriz ósea y cartilaginosa causando el defecto en el crecimiento conocido como *raquitismo*. En los adultos, la deficiencia de vitamina D produce osteomalacia, una enfermedad caracterizada por la acumulación generalizada de matriz ósea desmineralizada. La debilidad muscular, particularmente en grandes músculos proximales, es típica y pudiera reflejar tanto la hipofosfatemia como una acción inadecuada de la vitamina D en los músculos. Las graves deformidades del hueso sólo ocurren en etapas avanzadas de la enfermedad. Las concentraciones circulantes de 25-OHD inferiores a 8 ng/mL son altamente predictivas de osteomalacia.

Raquitismo metabólico y osteomalacia

Los trastornos del raquitismo metabólico y la osteomalacia se caracterizan por anomalías en la síntesis o respuesta del calcitriol. Las variantes incluyen lo siguiente:

- *Raquitismo hipofosfatémico resistente a la vitamina D*: Por lo general, este es un trastorno ligado a X (XLH) del metabolismo del calcio y el fosfato. Los pacientes experimentan mejoría clínica cuando se tratan con grandes dosis de vitamina D, generalmente en combinación con fosfato inorgánico.
- *Raquitismo dependiente de la vitamina D*, llamado VDDR-1 o PDDR: Ésta es una enfermedad autosómica recesiva causada por un error innato del metabolismo de la vitamina D que incluye la conversión defectuosa de 25-OHD en calcitriol debido a mutaciones en CYP1α (1α-hidroxilasa).
- El *HVDDR*, también llamado *raquitismo dependiente de la vitamina D tipo II*: Se trata de un trastorno recesivo autosómico que se caracteriza por hipocalcemia, osteomalacia, raquitismo y alopecia total. Múltiples mutaciones heterogéneas del VDR causan esta variante.
- El *CKD-MBD* (*raquitismo renal*): Se refiere a la morfología ósea desordenada que acompaña a la CKD. La variante se caracteriza por anormalidades del recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fuerza ósea, así como defectos subyacentes de minerales iónicos, PTH o metabolismo de la vitamina D.

Osteoporosis

La osteoporosis es una condición de baja masa ósea y alteración microarquitectural que origina fracturas con un trauma mínimo. Muchas mujeres (30 al 50%) y hombres (15 al 30%) tienen fracturas relacionadas con la osteoporosis. Los sitios característicos de la fractura incluyen cuerpos vertebrales, el radio distal y el fémur proximal, pero los individuos osteoporóticos tienen fragilidad esquelética generalizada y son comunes las fracturas en sitios tales como las costillas y los huesos largos. Los riesgos de fracturas se incrementan exponencialmente con la edad y las fracturas de la columna y la cadera se asocian con una supervivencia reducida.

La osteoporosis puede ser categorizada como *primaria* o *secundaria*. La *osteoporosis primaria* representa dos condiciones diferentes: *osteoporosis tipo I*, caracterizada por la pérdida de hueso trabecular debido a la falta de estrógenos en la menopausia y la *osteoporosis tipo II*, caracterizada por la pérdida de hueso cortical y trabecular en los hombres y las mujeres debido a la ineficiencia en el remodelado durante largo tiempo, la dieta inadecuada y activación del eje paratiroideo con la edad. La *osteoporosis secundaria* es debido a enfermedades sistémicas y al uso crónico de medicamentos como los glucocorticoides o fenitoína. Los enfoques más exitosos para la osteoporosis secundaria son la erradicación inmediata de la causa subyacente y la interrupción del fármaco. Ya sea primaria o secundaria, la osteoporosis se asocia con la remodelación ósea desordenada, por lo que las mismas terapias se pueden utilizar en ambas condiciones.

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget se caracteriza por la existencia de sitios únicos o múltiples de remodelado óseo desordenados. Afecta hasta 2 a 3% de la población mayor de 60 años de edad. La anomalía patológica primaria es una reabsorción ósea incrementada seguida por una formación ósea exuberante. Sin embargo, la estructura ósea recién formada es desorganizada y de pobre calidad, resultando en un encorvamiento característico, fracturas por estrés y artritis de las articulaciones adjuntas. La estructura ósea alterada puede producir problemas secundarios, tales como sordera, compresión de la médula espinal, insuficiencia cardiaca con gasto aumentado y dolor. La degeneración maligna a sarcoma osteogénico es una complicación rara pero letal de la enfermedad de Paget.

Enfermedad renal crónica-enfermedad ósea mineral

La enfermedad ósea es una consecuencia frecuente de la CDK y el tratamiento de diálisis. Desde el punto de vista anatomopatológico, las lesiones son típicas del hiperparatiroidismo (osteítis fibrosa), la deficiencia de vitamina D (osteomalacia) o una combinación de ambas. La fisiopatolo-

gía subyacente refleja un aumento del fosfato sérico y una disminución del calcio, que conduce a la pérdida de hueso.

Tratamiento farmacológico de los trastornos de la homeostasis de iones minerales y metabolismo óseo

Hipercalcemia

La hipercalcemia puede ser potencialmente mortal. Dichos pacientes suelen estar gravemente deshidratados porque la hipercalcemia compromete los mecanismos de concentración renal. Por tanto, la reanimación líquida con grandes volúmenes de solución salina isotónica debe ser temprana y agresiva (6-8 L/d). Los agentes que aumentan la excreción de Ca^{2+}, como los diuréticos de asa (véase capítulo 25), pueden ayudar a contrarrestar el efecto de la expansión del volumen plasmático mediante solución salina, pero están contraindicados hasta que el volumen se reponga.

Los corticosteroides administrados en dosis altas (p. ej., 40-80 mg/d de prednisona) pueden ser útiles cuando la hipercalcemia es consecuencia de sarcoidosis, linfoma o hipervitaminosis D (véase capítulo 46). La respuesta a la terapia con esteroides es lenta; se puede requerir de 1 a 2 semanas antes de que la concentración plasmática de Ca^{2+} disminuya. La calcitonina puede ser útil para controlar la hipercalcemia. La reducción de Ca^{2+} puede ser rápida, aunque el "escape" de la hormona a menudo ocurre dentro de varios días. La dosis inicial recomendada es de 4 unidades/kg de peso corporal administradas por vía subcutánea cada 12 horas; si no hay respuesta dentro de 1-2 días, la dosis puede aumentarse hasta un máximo de 8 unidades/kg cada 12 h. Si la respuesta después de 2 días es aún más insatisfactoria, la dosis puede aumentarse a un máximo de 8 unidades/kg cada 6 h. La calcitonina puede reducir el calcio sérico en 1-2 mg/dL.

Los *bifosfonatos* intravenosos (*pamidronato*, *zoledronato*) han demostrado ser muy efectivos en el tratamiento de la hipercalcemia (véase más material para la discusión de los bisfosfonatos). Estos agentes inhiben potentemente la resorción ósea osteoclástica. El pamidronato se administra como una infusión intravenosa de 60 a 90 mg durante 4 a 24 h. Con el pamidronato, la resolución de la hipercalcemia ocurre luego de varios días, y generalmente dura varias semanas. El zoledronato en gran medida ha superado el pamidronato debido a su más rápida normalización del Ca^{2+} sérico y acción más prolongada.

La plicamicina (mitramicina, discontinuada en Estados Unidos) es un antibiótico citotóxico que disminuye niveles de Ca^{2+} en el plasma mediante la inhibición de la resorción ósea. La reducción de las concentraciones de Ca^{2+} en plasma se produce dentro de 24-48 horas cuando se da una dosis relativamente baja de este agente (15-25 μg/kg de peso corporal) para minimizar la alta toxicidad sistémica del fármaco; de hecho, su toxicidad generalmente descarta su uso.

Una vez que la crisis de hipercalcemia se ha resuelto o en pacientes con elevaciones de calcio moderada se inicia la terapia de larga duración. La paratiroidectomía sigue siendo el único tratamiento definitivo del hiperparatiroidismo primario. Como se describe en este capítulo, el mimético de calcio que estimula el CaSR es una opción terapéutica efectiva para el hiperparatiroidismo. La terapia de la hipercalcemia maligna está idealmente dirigida al cáncer subyacente. Cuando esto no es posible, los bisfosfonatos parenterales a menudo mantendrán los niveles de Ca^{2+} dentro de un rango aceptable.

Hipocalcemia y otros usos terapéuticos del calcio

El calcio se usa en el tratamiento de la deficiencia de calcio y como suplemento dietético. El hipoparatiroidismo se trata principalmente con vitamina D y diversas sales de calcio. El *cloruro de calcio* ($CaCl_2 \cdot 2H_2O$) contiene 27% de Ca^{2+}; es valioso en el tratamiento de la tetania hipocalcémica y el laringoespasmo. La sal se administra por vía intravenosa y *nunca debe inyectarse* en los tejidos. Las inyecciones de cloruro de calcio se acompañan de vasodilatación periférica y una sensación ardorosa de la piel. La preparación intravenosa habitual es una solución al 10% (equivalente a 1.36 mEq de Ca^{2+}/mL). La velocidad de inyección debe ser lenta (no más de 1 mL/min) para evitar arritmias cardiacas a partir de una alta concentración de Ca^{2+}. La inyección puede inducir una caída moderada de la presión sanguínea debida a vasodilatación.

La inyección de *gluceptato de calcio* (una solución al 22%, 18 mg o 0.9 mEq de Ca^{2+}/mL, no disponible en Estados Unidos) se administra por vía intravenosa a una dosis de 5 a 20 mL para el tratamiento de la tetania hipocalcémica grave. La administración de *gluconato de calcio* (una solución al 10%, 9.3 mg de Ca^{2+}/mL) se administra por vía intravenosa en el tratamiento de elección para la tetania hipocalcémica grave. Los pacientes con hipocalcemia moderada a grave generalmente se tratan mediante infusión intravenosa de gluconato de calcio a una dosis de 10-15 mg de Ca^{2+}/kg de peso corporal durante 4-6 h. Debido a que el vial habitual es de 10 mL de una solución al 10% contiene sólo 93 mg de Ca^{2+}, se necesitan muchos viales. El tratamiento con Ca^{2+} intravenoso, administrado como gluconato de calcio (10-30 mL de una solución al 10%), también puede salvar vidas en pacientes con hipercaliemia extrema (K^+ sérico >7 mEq/L).

Los usos adicionales aprobados por la FDA para administración intravenosa Ca^{2+} incluyen el tratamiento del envenenamiento por picadura de la araña viuda negra y el tratamiento de la toxicidad de magnesio. La vía intramuscular no se puede utilizar debido a la formación de abscesos en el sitio de la inyección.

Para el control de los síntomas hipocalcémicos leves, la medicación oral es suficiente, con frecuencia en combinación con vitamina D o uno de sus metabolitos activos. El carbonato de calcio es relativamente barato y bien tolerado, por lo que se prescribe con mayor asiduidad. El *carbonato de calcio* y el *acetato de calcio* se utilizan para restringir la absorción de fosfato en pacientes con CDK y absorción de oxalato en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Vitamina D

La fisiología y el mecanismo de acción correspondiente de la vitamina D se describió anteriormente en este capítulo.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

La vitamina D se absorbe del intestino delgado. La bilis es esencial para la absorción adecuada de esta vitamina y también es la ruta principal de excreción de la misma. Los pacientes que tienen cirugía de derivación intestinal o inflamación del intestino delgado pueden no absorber la vitamina D lo suficiente para mantener los niveles normales; la disfunción hepática o biliar también puede afectar seriamente la absorción. La vitamina D absorbida circula en la sangre en asociación con la proteína de unión a la vitamina D, la cual desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ de 20-30 h, pero se almacena en depósitos de grasa durante periodos prolongados.

Usos terapéuticos para la vitamina D

Los principales usos terapéuticos de la vitamina D son los siguientes:

- Profilaxis y cura del raquitismo nutricional.
- Tratamiento del raquitismo metabólico y la osteomalacia, especialmente en entorno de CKD.
- Tratamiento del hipoparatiroidismo.
- Prevención y tratamiento de la osteoporosis.
- Suplementos dietéticos.

Raquitismo nutricional. El raquitismo nutricional es el resultado de una exposición inadecuada a la luz solar o a una deficiencia dietética de la vitamina D. La incidencia de esta condición en Estados Unidos ahora está aumentando. Los bebés y niños que reciben cantidades adecuadas de vitamina D de los alimentos fortificados no la requieren de manera adicional; sin embargo, los bebés alimentados con leche materna o aquellos alimentados con la fórmula sin fortificar deben recibir 400 unidades de vitamina D al día como suplemento (véase tabla 48-1) (Wagner *et al.*, 2008), generalmente administradas con la vitamina A, para cuyo propósito una cantidad de preparaciones balanceadas con vitamina A y D están disponibles. *Debido a que el feto adquiere más del 85% de sus reservas de calcio durante el tercer trimestre, los bebés prematuros son particularmente propensos al raquitismo y pueden requerir suplementos de vitamina D.* El tratamiento del raquitismo completamente desarrollado requiere una dosis mayor de vitamina D que la profiláctica. Mil unidades diarias normalizarán las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} y fosfato en aproximadamente 10 días, con evidencia radiográfica de curación en aproximadamente 3 semanas. Sin embargo, a menudo se prescribe una dosis mayor de 3 000 a 4 000 unidades al día para una curación más rápida, especialmente cuando el raquitismo torácico grave compromete la respiración.

Tratamiento de osteomalacia y CKD-MBD. La osteomalacia, que se distingue por la desmineralización de la matriz ósea, ocurre comúnmente durante el agotamiento sostenido de fosfato. Los pacientes con CSK tienen riesgo de desarrollar osteomalacia, pero también producen una enfermedad ósea compleja llamada CKD-MBD, conocida anteriormente como *osteodistrofia renal*. En este contexto, el metabolismo óseo es estimulado por un aumento en la PTH y por un retraso en la mineralización ósea que se debe a la disminución de la síntesis renal de calcitriol. En la CKD-MBD, la baja BMD puede estar acompañada de lesiones óseas de alto recambio,

que se observan típicamente en pacientes con hiperparatiroidismo incontrolado o por una baja actividad de remodelado óseo observada en pacientes con enfermedad ósea adinámica.

El abordaje terapéutico del paciente con CKD-MBD depende de su manifestación esquelética. En la enfermedad de alto recambio (hiperparatiroidismo) o mixta de alto recambio con mineralización deficiente, se recomienda la restricción de fosfato en la dieta, generalmente en combinación con un quelante de fosfato. La administración de quelantes de fosfato que contienen calcio junto con calcitriol puede contribuir a la sobresupresión de la secreción de PTH y, de manera similar, a una enfermedad ósea adinámica. El aumento de la carga de calcio de los quelantes de fosfato basados en calcio probablemente contribuya a un incremento de la incidencia de calcificación vascular en pacientes con CDK.

Los quelantes de fósforo que no contienen calcio son alternativas altamente efectivas a los agentes basados en calcio tradicionales. El *hidrocloruro de sevelamer* es un polímero no absorbible que actúa como un intercambiador de aniones no selectivo. El fármaco es modestamente soluble en agua y sólo se absorben trazas del tracto GI. El sevelamer no sólo reduce las concentraciones séricas de fosfato en pacientes en hemodiálisis, sino también se une a los ácidos biliares y, en menor medida, al colesterol de lipoproteínas de baja densidad y las vitaminas liposolubles. Los efectos secundarios de hidrocloruro de sevelamer incluyen vómitos, náuseas, diarrea, dispepsia y acidosis metabólica.

El *carbonato de sevelamer* es equivalente al hidrocloruro de sevelamer en términos de seguridad y tolerabilidad, con una menor probabilidad de inducir acidosis metabólica. El *carbonato de lantano* es un catión trivalente poco permeable que es altamente eficaz en el tratamiento de la hiperfosfatemia asociada con CKD-MBD, pero se asocia con efectos secundarios GI.

Más recientemente, la FDA aprobó dos nuevos quelantes de fosfato a base de hierro. El *oxihidróxido sucroférrico* es un compuesto de hierro polinuclear (III)–oxihidróxido que une el fosfato por intercambio de ligandos. El fármaco muestra una eficacia similar a la de control de fosfato como sevelamer con una carga de píldoras diaria inferior. El *citrato férrico* también muestra una eficacia comparable para controlar el fosfato similar a sevelamer y al acetato de calcio. Además, el citrato férrico suministra una cantidad significativa de hierro, dando como resultado el aumento en los parámetros eritropoyéticos y la posibilidad de sobrecarga de hierro con la dosificación crónica. La diarrea es un efecto secundario común de ambos aglutinantes de fosfato a base de hierro (Shah *et al.*, 2015).

La niacina y el ácido nicotínico reducen el fosfato sérico y se han propuesto como alternativas al uso de sevelamer. Estudios recientes sugieren que la niacina de liberación prolongada no mejora los resultados cardiovasculares y se asocia con una mayor mortalidad por todas las causas. La comparación directa de ácido nicotínico y sevelamer en pacientes con CDK mostró que mientras el ácido nicotínico reducía la hiperfosfatemia, el sevelamer exhibía una mayor eficacia en el control de la hiperfosfatemia así como en el producto Ca · P (Ahmadi *et al.*, 2012, Kalil *et al.*, 2015).

Hipoparatiroidismo. La vitamina D y sus análogos son el pilar de la terapia del hipoparatiroidismo. La DHT, una forma reducida de vitamina D_2, tiene un inicio más rápido, una duración de acción más corta y un mayor efecto sobre la movilización ósea que lo que lo hace la vitamina D y ha sido tradicionalmente un agente preferido; sin embargo, no está ya mas disponible en Estados Unidos. Aunque la mayoría de los pacientes con hipoparatiroidismo responden a cualquier forma de vitamina D, el calcitriol se puede preferir para el tratamiento temporal de la hipocalcemia mientras se esperan los efectos de una forma de acción más lenta de la vitamina D.

Prevención y tratamiento de la osteoporosis. Se describe adicionalmente separado en el capítulo.

Complementación dietética. Véase la tabla 48-1.

Efectos adversos de la terapia con vitamina D

La toxicidad primaria asociada con el calcitriol refleja sus efectos potentes para incrementar la absorción intestinal de Ca^{2+} y fosfato, junto con el potencial de movilizar Ca^{2+} y fosfato óseos. La hipercalcemia, con o sin hiperfosfatemia, comúnmente complica el tratamiento con calcitriol y puede limitar su uso en dosis que supriman de manera efectiva la secreción de PTH. Los análogos de vitamina D no-calcémicos proporcionan intervenciones alternativas, aunque no eliminan la necesidad de monitorizar las concentraciones séricas de Ca^{2+} y fósforo. La hipervitaminosis D se trata mediante la retirada inmediata de la vitamina, una dieta baja en calcio, la administración de glucocorticoides y un soporte fluido vigoroso; la diuresis salina forzada con diuréticos de asa también es útil. Con este régimen, la concentración plasmática de Ca^{2+} cae a la normalidad, y el Ca^{2+} en el tejido blando tiende a movilizarse. Una mejoría notable se produce en la función renal a menos que el daño renal sea grave.

Análogos disponibles de vitamina D

El *colecalciferol* (vitamina D_3) y el *calcitriol* (1,25-dihidroxicolecalciferol) están disponibles para administración oral o inyección. Varios derivados de la vitamina D también se usan terapéuticamente.

El *doxercalciferol* (1α-hidroxivitamina D_2), un profármaco que primero debe ser activado por la 25-hidroxilación hepática, está aprobado para su uso en el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario. La DHT es una forma reducida de vitamina D_2. En el hígado, la DHT se convierte a su forma activa, 25-OH dihidrotaquiesterol. La DHT es efectiva en la movilización de minerales óseos a altas dosis; por tanto, puede usarse para mantener el Ca^{2+} plasmático en el hipoparatiroidismo. La DHT se absorbe bien por el tracto gastrointestinal y aumenta al máximo la concentración sérica de Ca^{2+} después de dos semanas de administración diaria. Los efectos hipocalcémicos generalmente persisten durante dos semanas, pero pueden alargarse al doble. La DHT (no comercializado en Estados Unidos) está disponible para la administración oral en dosis que varían de 0.2 a 1 mg/d (media 0.6 mg/d).

El *ergocalciferol (calciferol)* es la vitamina D_2. Está disponible para administración oral. El ergocalciferol está indicado para la prevención de la deficiencia de vitamina D y el tratamiento de la hipofosfatemia familiar, hipoparatiroidismo y raquitismo tipo II resistente a la vitamina D, típicamente, en dosis de 50 000 a 200 000 unidades/d en conjunción con suplementos de calcio. La *1α-hidroxicolecalciferol* (1-OHD_3, alfacalcidol) es un derivado de vitamina D_3 sintético que está ya hidroxilado en la posición 1α y es rápidamente hidroxilado por 25-hidroxilasa para formar 1,25-$(OH)_2D_3$. Es equivalente al calcitriol en ensayos para la estimulación de la absorción intestinal de Ca^{2+} y mineralización ósea; no requiere activación renal. Está disponible en Estados Unidos con fines experimentales.

Análogos del calcitriol. Varios análogos de la vitamina D suprimen la secreción de la PTH por las glándulas paratiroideas, pero tienen una actividad hipercalcémica menor o insignificante. Ellos, por tanto, ofrecen un medio más seguro y más efectivo para controlar el hiperparatiroidismo secundario.

Calcipotrieno (calcipotriol). El calcipotriol es un derivado sintético del calcitriol con una cadena lateral modificada. El calcipotriol tiene menos del 1% de la actividad del calcitriol en la regulación del metabolismo de Ca^{2+}. El calcipotriol ha sido estudiado ampliamente como tratamiento de la psoriasis y está disponible para uso tópico (véase capítulo 70).

Paricalcitol. El paricalcitol (1,25-dihidroxi-19-norvitamina D_2) es un derivado de calcitriol sintético que carece de C19 exocíclico y tiene una cadena lateral de vitamina D_2 en lugar de vitamina D_3. Reduce los niveles de PTH sin producir hipercalcemia ni alterar el fósforo sérico (Mazzaferro *et al.*, 2014). El paricalcitol por vía oral o intravenosa está aprobado por la FDA para tratar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD.

Maxicalcitol. Conocido diversamente como la 1,25-dihidroxi-22-oxavitamina D_3 OCT y 22-oxacalcitriol, el maxicalcitol difiere del calcitriol sólo en la sustitución de C-22 con un átomo de O. El oxacalcitriol tiene una baja afinidad por la proteína fijadora de vitamina D; por tanto, una mayor cantidad del fármaco circula en forma libre (no ligada) y se metaboliza más rápidamente que el calcitriol, con una consecuente $t_{1/2}$ más corta. El oxacalcitriol es un potente supresor de la expresión génica de la PTH y muestra una actividad muy limitada en el intestino y el hueso. Es un compuesto útil en pacientes con sobreproducción de PTH en CKD. El oxacalcitriol no está disponible en Estados Unidos.

Calcitonina

Mecanismo de acción

El CTR, un GPCR que se une a múltiples proteínas G, media las acciones de calcitonina. Los efectos hipocalcémicos e hipofosfatémicos de la calcitonina son causados predominantemente por la inhibición directa de la resorción ósea osteoclástica (Henriksen *et al.*, 2010). La familia de péptidos de calcitonina también incluye CGRP, el péptido estrechamente relacionado *adrenomedulina*, *intermedina* y *amilina*. El CGRP y adrenomedulina son potentes vasodilatadores endógenos.

Uso diagnóstico

La calcitonina es un marcador sensible y específico para la presencia de MTC, una malignidad neuroendocrina que se origina en las células C parafoliculares de la tiroides.

Uso terapéutico

La calcitonina reduce las concentraciones plasmáticas de Ca^{2+} y fosfato en pacientes con hipercalcemia. La calcitonina se administra por inyec-

ción o espray nasal. Aunque la calcitonina es eficaz hasta seis horas en el tratamiento inicial de la hipercalcemia, los pacientes se vuelven refractarios después de unos días. Es probable que esto se deba a una regulación negativa del receptor (Henriksen *et al.*, 2010). El uso de la calcitonina no sustituye a la reanimación agresiva con líquidos, y los bifosfonatos son los agentes preferidos. La calcitonina es efectiva en los trastornos de la remodelación esquelética incrementada, como la enfermedad de Paget, y en algunos pacientes con osteoporosis. Para la enfermedad de Paget, la calcitonina se administra por inyección subcutánea porque la administración intranasal es relativamente ineficaz debido a la limitada biodisponibilidad. Después de la terapia inicial a 100 unidades/día, la dosis generalmente se reduce a 50 unidades tres veces por semana. Los efectos secundarios de la calcitonina incluyen náuseas, edema de las manos, urticaria y, rara vez, cólicos intestinales. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia.

Bisfosfonatos

Química

Los bisfosfonatos son análogos de pirofosfato que contienen dos grupos fosfonato unidos a un carbono geminal (central) que reemplaza el oxígeno en el pirofosfato (figura 48-8). Estos agentes forman una estructura tridimensional capaz de quelar cationes divalentes tales como Ca^{2+} y tienen una gran afinidad por el hueso, centrándose específicamente en las superficies óseas sometidas a remodelación. Los *bisfosfonatos de primera generación* (medronato, clodronato y etidronato) contienen cadenas laterales mínimamente modificadas o poseen un grupo clorofenol (tiludronato) y son los agentes menos potentes. Los *aminobifosfonatos de segunda generación* (p. ej., alendronato y pamidronato) contienen un grupo de nitrógeno en la cadena lateral y son de 10 a 100 veces más potentes que los compuestos de primera generación. Los *bisfosfonatos de tercera generación* (p. ej., risedronato y zoledronato) contienen un átomo de nitrógeno dentro de un anillo heterocíclico y son hasta 10 000 veces más potentes que los agentes de primera generación (Ebetino *et al.*, 2011).

Mecanismo de acción

Los bisfosfonatos actúan por inhibición directa de la resorción ósea. Los bisfosfonatos se concentran en los sitios de remodelación activa, permanecen en la matriz hasta que se remodela el hueso, y luego se liberan en el ambiente ácido de las lagunas de reabsorción e inducen apoptosis en los osteoclastos. Aunque los bisfosfonatos previenen la disolución de la hidroxiapatita, su acción contra la resorción se debe a los efectos inhibidores directos sobre los osteoclastos más que a los efectos estrictamente fisioquímicos (Cremers y Papapoulos, 2011). La actividad antirresortiva aparentemente involucra dos mecanismos principales: apoptosis de osteoclastos y la inhibición de los componentes de la vía biosintética del colesterol

ADME

Todos los bisfosfonatos orales se absorben poco del intestino. Tienen una biodisponibilidad notablemente limitada (<1% [alendronato, risedronato] a 6% [etidronato, tiludronato]), que se reduce aún más con alimentos y medicamentos que contienen cationes divalentes, como suplementos de calcio, antiácidos e hierro. Por tanto, estos medicamentos deben tomarse con un vaso lleno de agua seguido de una noche de ayuno y al menos 30 minutos antes del desayuno. Los bisfosfonatos se distribuyen extensamente en el hueso, experimentan una depuración hepática insignificante y se excretan sin cambios en los riñones. La excreción renal de bisfosfonatos disminuye proporcionalmente con la función renal, y no se recomiendan para pacientes con una eliminación de creatinina de menos de 30 mL/min (Cremers y Papapoulos, 2011; Ott, 2015).

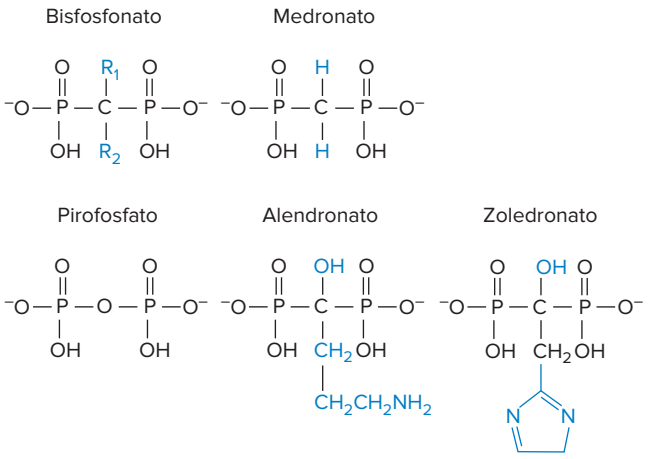


Figura 48-8 ***Pirofosfato y bisfosfonatos.*** Los sustituyentes (R_1 y R_2) en el carbono central de la estructura de bisfosfonato original se muestran en azul. Se muestran ejemplos de bisfosfonato (medronato) de primera generación, un aminobisfosfonato (alendronato) de segunda generación y un bisfosfonato (zoledronato) de tercera generación.

Usos terapéuticos

Los bisfosfonatos se usan ampliamente en las condiciones de resorción ósea mediada por osteoclastos, incluida la enfermedad de Paget, la osteólisis asociada a tumores y la hipercalcemia. En particular, se centra en el papel de los bisfosfonatos en el tratamiento de la osteoporosis, incluida la osteoporosis posmenopáusica y la osteoporosis inducida por esteroides. Los ensayos clínicos muestran que el tratamiento se asocia con un incremento de la BMD y protección contra las fracturas. Los bisfosfonatos también pueden tener una acción antitumoral directa al inhibir la activación de oncogenes a través de sus efectos antiangiogénicos. Los ensayos clínicos aleatorizados de bifosfonatos en pacientes con cáncer de mama sugieren que estos agentes retrasan o previenen el desarrollo de metástasis como un componente de la terapia adyuvante endocrina (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative, 2015). Los bisfosfonatos orales no se han usado ampliamente en niños o adolescentes debido a la incertidumbre de los efectos a largo plazo de los bisfosfonatos en el esqueleto en crecimiento.

Efectos adversos

Los bisfosfonatos orales pueden causar pirosis, irritación esofágica o esofagitis. Otros efectos secundarios gastrointestinales incluyen dolor abdominal y diarrea. Los síntomas a menudo disminuyen cuando los pacientes toman el medicamento después de pasar la noche en ayuno con agua de la llave o filtrada (no agua mineral), y permanecen en posición vertical. Los pacientes con enfermedad GI superior activa no deben recibir bisfosfonatos orales. La infusión parenteral inicial de pamidronato puede provocar enrojecimiento de la piel, síntomas similares a la gripe, dolores musculares y articulares, náuseas y vómitos, malestar abdominal y diarrea (o estreñimiento) pero principalmente cuando se administra en concentraciones más altas o a velocidades más rápidas que las recomendadas. Estos síntomas son de corta duración y generalmente no se repiten con administraciones posteriores.

El zoledronato puede causar hipocalcemia grave y se ha asociado con toxicidad renal, deterioro de la función renal y potencial enfermedad renal. La infusión de zoledronato, 4 mg, debe realizarse al menos en 15 min; los pacientes deben tener parámetros clínicos y de laboratorios de la función renal normales evaluados antes del tratamiento y periódicamente después para monitorizar el deterioro de la función renal. El uso del bisfosfonato está asociado con la osteonecrosis de la mandíbula (un raro evento, con una incidencia de ~2 en 100 000 pacientes al año en el cual el papel causal preciso de los bisfosfonatos no se ha dilucidado), así como las fracturas por estrés en la corteza lateral de la diáfisis femoral (por lo común asociado con alendronato y raramente con zoledronato, Reid, 2015).

Bisfosfonatos disponibles

El *etidronato de sodio* se usa para el tratamiento de la enfermedad de Paget y puede ser usado de manera parenteral para tratar la hipercalcemia (aunque ampliamente sustituido para su uso por amidronato y zoledronato). El pamidronato (disponible en Estados Unidos sólo para administración parenteral) está aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia asociada con enfermedades malignas y la enfermedad de Paget y para la prevención de la pérdida ósea en el cáncer de mama y el mieloma múltiple; también es efectivo en otros desórdenes esqueléticos. Para el tratamiento de la hipercalcemia, el pamidronato puede administrarse como una infusión intravenosa de 60 a 90 mg durante 2 a 24 h.

Se han aprobado varios bisfosfonatos más nuevos para el tratamiento de la enfermedad de Paget. Éstos incluyen *tiludronato, alendronato* y *risedronato*. La dosificación estándar de tiludronato es de 400 mg/d por vía oral durante 3 meses. El tiludronato en las dosis recomendadas no interfiere con la mineralización ósea, a diferencia del etidronato. El zoledronato está aprobado para tratar la enfermedad de Paget; como una infusión única de 5 mg, el zoledronato reduce los marcadores de recambio óseo durante 6 meses sin pérdida de efecto terapéutico. El zoledronato se usa ampliamente para la prevención de la osteoporosis en pacientes con cáncer de próstata y cáncer de mama que reciben terapia hormonal. Reduce las fracturas vertebrales y no vertebrales. Está disponible una

formulación de 4 mg para el tratamiento intravenoso de la hipercalcemia de las enfermedades malignas, mieloma múltiple o metástasis ósea como resultado de tumores sólidos. El potente bisfosfonato *ibandronato* está aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. La dosis oral recomendada es de 2.5 mg al día o 150 mg una vez al mes.

Para los pacientes en quienes los bisfosfonatos orales provocan malestar esofágico intenso, el zoledronato por vía *intravenosa* y el ibandronato ofrecen protección esquelética sin causar efectos gastrointestinales adversos. Para el tratamiento de la osteoporosis, el ibandronato (3 mg) se administra por vía intravenosa cada 3 meses. El zoledronato es el primer bisfosfonato aprobado para el tratamiento intravenoso una vez al año de la osteoporosis (5 mg al año).

Hormona paratiroidea

La administración continua de PTH o sus concentraciones circulantes altas alcanzadas en el hiperparatiroidismo primario causan desmineralización ósea y osteopenia. Sin embargo, la administración *intermitente* de PTH promueve el crecimiento óseo. Aunque el hipoparatiroidismo fue la última de las enfermedades clásicas de deficiencia endocrina en tener la hormona deficitaria disponible al tratamiento, ahora los análogos de PTH están disponibles para estos pacientes.

Química

Como se describió anteriormente, la PTH es un polipéptido de cadena simple de 84 aminoácidos con una masa molecular de alrededor de 9 500 Da. La actividad biológica clásica de la PTH está asociada con la porción N-terminal del péptido; los residuos 1-27 son necesarios para la unión óptima a PTHR y actividad de la hormona. Los análogos de PTH disponibles en la actualidad incluyen a la teriparatida, un fragmento de PTH de 34 aminoácidos N-terminal sintético [hPTH (1-34)]; una réplica completa de PTH endógena, recombinante humana de PTH que consta de 84 aminoácidos [rhPTH (1-84)] (Kim y Keating, 2015); y la abaloparatida, un análogo de 34 aminoácidos sintético recientemente aprobado de la PTHrP, hPTHrP humana (1-34).

Mecanismo de acción

Las funciones fisiológicas y el mecanismo de acción de la PTH se describieron anteriormente en el capítulo.

ADME

Estos agentes son péptidos y se administran por inyección subcutánea (véase "Medicamentos disponibles"). La farmacocinética y las acciones sistémicas de la teriparatida en el metabolismo mineral son las mismas que para la PTH. Las concentraciones séricas de PTH alcanzan un máximo a los 30 minutos después de la inyección y son indetectables a las 3 h, mientras que la concentración sérica de Ca^{2+} llega a su máximo a las 4 a 6 h después de la administración. La biodisponibilidad de teriparatida es, en promedio, del 95%. El volumen de distribución del medicamento es 0.1 L/kg. La eliminación de la teriparatida se realiza por mecanismos enzimáticos no específicos en el hígado, seguida de excreción renal. La eliminación sistémica de teriparatida promedia 62 L/h en las mujeres y 94 L/h en los hombres. La $t_{1/2}$ de eliminación del suero de teriparatida es de aproximadamente 1 h cuando se administra por vía subcutánea frente a 5 minutos cuando se administra por vía intravenosa.

La *abaloparatida* se suministra en un inyector de pluma con 30 dosis diarias. El péptido se absorbe rápidamente (biodisponibilidad = 36%), alcanzando pico de las concentraciones ~30 min después de la inyección subcutánea. La vida media de eliminación es ~1.7 h; su depuración se supone sea por hidrólisis proteolítica, con eliminación renal de fragmentos de péptidos.

Para *rhPTH (1-84)* se presentan aumentos proporcionales a la dosis en la concentración sérica de Ca^{2+}, que alcanza un máximo a las 10 a 12 h después de la administración subcutánea. La biodisponibilidad de rhPTH (1-84) es del 53% y su volumen de distribución es de 5.3 L. El hígado y los riñones son la principal vía de eliminación de rhPTH (1-84), como para la teriparatida. La eliminación de la $t_{1/2}$ de rhPTH (1-84) es ~3h (Clarke *et al*., 2014, Kim y Keating, 2015). En general, los efectos pico prolongados y la eliminación más lenta de rhPTH (1-84) en comparación con la teriparatida pueden explicar el por qué la teriparatida generalmente requiere inyecciones múltiples por día mientras que la rhPTH (1-84) requiere sólo una dosis diaria o en días alternos.

Usos terapéuticos

La *teriparatida* (PTH1-34) y la abaloparatida [PTHrP (1-34)] son los únicos agentes anabólicos actualmente disponibles que aumentan la formación de hueso nuevo. Están aprobados para usar en el tratamiento de la osteoporosis grave en pacientes con alto riesgo de fractura. En mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, la teriparatida aumenta la BMD y reduce el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Los candidatos para el tratamiento con teriparatida y abaloparatida incluyen mujeres con antecedentes de fractura osteoporótica, que tienen múltiples factores de riesgo de fractura, o que fracasaron o fueron intolerantes a tratamientos previos para la osteoporosis. Los hombres con osteoporosis primaria o hipogonadales también son candidatos para el tratamiento con estos agentes.

El *rhPTH (1-84)* está aprobado para tratar la hipocalcemia en pacientes con hipoparatiroidismo cuyas concentraciones séricas de Ca^{2+} no pueden controlarse únicamente con suplementos de calcio y tratamiento activo con vitamina D. El rhPTH intermitente (1-84) pronto puede aprobarse para su uso en la osteoporosis, pero sus beneficios sobre la teriparatida aún no se han establecido.

Efectos adversos

Los efectos adversos incluyen hipercalcemia; la incidencia con la abaloparatida es menor que la observada con teriparatida (Miller *et al*., 2016), la exacerbación de la nefrolitiasis y la elevación de los niveles séricos de ácido úrico. El desarrollo de osteosarcoma ha sido una preocupación seria en pacientes tratados con teriparatida; sin embargo, la información de la vigilancia poscomercialización sugieren que no existe una asociación causal entre el uso de teriparatida y el osteosarcoma (Andrews *et al*., 2012). Sin embargo, las advertencias en las cajas de teriparatida y abaloparatida aconsejan no prolongar el tratamiento por más de dos años y deben evitarse en pacientes que tienen un mayor riesgo inicial de osteosarcoma (incluidos aquellos con enfermedad de Paget ósea, elevaciones inexplicables de fosfatasa alcalina, epífisis abiertas o radioterapia previa en el esqueleto). La hipotensión ortostática puede ocurrir poco después de la inyección de abaloparatida.

Aunque la experiencia clínica con rhPTH (1-84) está relativamente limitada hasta la fecha, los efectos adversos notificados con más frecuencia en los ensayos clínicos, incluyen parestesia, hipo e hipercalcemia, dolor de cabeza y náuseas. Un posible riesgo de osteosarcoma se basa en datos preclínicos, y el medicamento no se debe utilizar en pacientes que tienen un mayor riesgo inicial de osteosarcoma (Kim y Keating, 2015).

Fármacos disponibles

La teriparatida se administra una vez al día por inyección subcutánea de 20 mcg en el muslo o el abdomen. La abaloparatida se administra a una dosis inicial de 80 mcg por inyección subcutánea en la región periumbilical del abdomen. El sitio de administración debe rotarse, pero el momento en que se realiza la inyección debe ser el mismo cada día. La dosis inicial de rhPTH (1-84) es 50 mcg una vez al día, también se administra por vía subcutánea en el muslo. Las concentraciones séricas de Ca^{2+} se deben controlar cada 3 a 7 días después de iniciar el tratamiento o ajustar la dosis. La administración subcutánea de abaloparatida redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales durante un periodo de 18 meses (Miller *et al*., 2016). Estudios más breves demostraron un aumento de la densidad de la columna lumbar y la cadera que fueron mayores que los logrados con la teriparatida (Leder *et al*., 2015). La dosis de rhPTH (1-84) puede ajustarse para mantener las concentraciones séricas de Ca^{2+} normales. La dosis mínima recomendada de rhPTH (1-84) es de 25 µg al día; la dosis no debe exceder los 100 µg diarios.

Actualmente se están desarrollando formulaciones de acción prolongada de PTH (LA-PTH) (Maeda *et al*., 2013). Tales formulaciones pueden ofrecer una ventaja sobre la teriparatida, la cual está limitada por su corta duración (de 4 a 6 horas) de los efectos sobre las concentraciones séricas de Ca^{2+}. Otro agente que consiste en la región N-terminal biológicamente activa de PTH unida a un dominio de unión al colágeno muestra aumentos sostenidos en la BMD de más del 10% por un año en roedores después la administración de una dosis única (Ponnapakkam *et al*., 2012). Las ventajas de estas formulaciones de LA-PTH sobre rhPTH (1-84) no están claras en este momento.

Una nueva clase de medicamentos que inhibe el CaSR (*calcilíticos*) estimula la secreción de PTH y disminuye la excreción renal de Ca^{2+}. El *ronacaleret* calcilítico, investigado para el tratamiento potencial de la osteoporosis posmenopáusica, fue menos efectiva que la teriparatida, y su desarrollo se detuvo posteriormente (Fitzpatrick *et al*., 2012). Se sigue explorando el papel de los calcilíticos en el tratamiento de las enfermedades que provocan hipocalcemia o hipercalciuria (Nemeth y Shoback, 2013).

Miméticos del receptor sensor de calcio

Los *calcimiméticos* son fármacos que imitan el efecto estimulador del Ca^{2+} en el CaSR para inhibir la secreción de PTH por las glándulas paratiroi-

deas. El *cinacalcet*, el primer y único fármaco aprobado de esta clase en la actualidad, ofrece una alternativa farmacoterapéutica a la cirugía para el tratamiento de enfermedades con hipersecreción de PTH.

Química

El cinacalcet está disponible como hidrocloruro (figura 48-9) y está formulado con un centro quiral que tiene una configuración R absoluta; el enantiómero R es el más potente y el principal responsable de la actividad farmacodinámica del cinacalcet.

Mecanismo de acción

Al aumentar la sensibilidad del CaSR al Ca^{2+} extracelular, los calcimiméticos disminuyen la concentración de Ca^{2+} necesaria para suprimir la secreción de PTH. Los cationes di- y trivalentes inorgánicos, junto con policationes tales como aminoglucósidos (p. ej., estreptomicina, gentamicina y neomicina) y aminoácidos polibásicos (p. ej., polilisina) son agonistas completos y se denominan *calcimiméticos de tipo I*. Pueden activar el CaSR directamente sin otros cofactores. Por otro lado, los derivados de fenilalquilamina, incluyendo el cinacalcet, que son moduladores alostéricos de CaSR requieren la presencia de Ca^{2+} u otros agonistas completos para aumentar la sensibilidad de activación sin alterar la respuesta máxima y son designados *calcimiméticos tipo II* (Cianferotti *et al.*, 2015, Filopanti *et al.*, 2013).

ADME

El cinacalcet presenta absorción de primer orden, con concentraciones séricas máximas alcanzadas de 2 a 6 h después de la administración oral. Los efectos máximos en la PTH sérica ocurren de 2 a 4 h después de la administración. Tiene un volumen de distribución extraordinariamente alto de 1 000 L y es metabolizado por múltiples CYP hepáticos, que incluye CYP 3A4, 2D6 e IA2. Los metabolitos son eliminables por bilis (15%) y excreción renal (85%). El cinacalcet tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de 30 a 40 h.

Usos terapéuticos

El cinacalcet está aprobado para el tratamiento de 1) el hiperparatiroidismo secundario en adultos con CDK en diálisis; 2) la hipercalcemia en pacientes adultos con carcinoma paratiroideo; y 3) la hipercalcemia en pacientes adultos con hiperparatiroidismo primario que no son candidatos para la paratiroidectomía quirúrgica. El tratamiento con cinacalcet disminuye los niveles de PTH sérico en pacientes con función renal normal o reducida (Nemeth y Shoback, 2013). En pacientes con hiperparatiroidismo secundario en diálisis, el tratamiento con cinacalcet reduce significativamente el recambio óseo y mejora la histología ósea (Behets *et al.*, 2015). Además, al disminuir las concentraciones séricas de FGF23, el tratamiento con cinacalcet disminuye la tasa de muerte cardiovascular y los principales eventos cardiovasculares (Moe *et al.*, 2015).

Efectos adversos

El principal evento adverso con cinacalcet es la hipocalcemia. Por tanto, el medicamento no debe usarse si [Ca^{2+}] en el suero inicial es menor a 8.4 mg/dL. Las concentraciones séricas de Ca^{2+} y fósforo deben medirse dentro de una semana y la PTH medirse dentro de las 4 semanas después de iniciar la terapia y de cambiar la dosis. El umbral de convulsiones disminuye por reducciones significativas en el Ca^{2+} sérico, por lo que los pacientes con un historial de trastornos convulsivos se deben controlar especialmente de cerca. Por último,, la enfermedad ósea adinámica puede desarrollarse si los niveles de PTH son inferiores a 100 pg/mL, y el fármaco debe suspenderse o reducirse si los niveles de PTH caen por debajo de a 150 pg/mL.

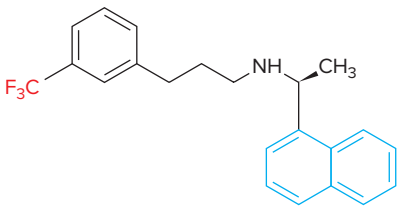


Figura 48-9 *Estructura de cinacalcet (representada como base libre).* El compuesto es un derivado de fenilpropilamina con un grupo 3-trifluorometilo (rojo) y una fracción de naftaleno (azul).

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas pueden anticiparse con medicamentos que interfieren con la homeostasis de Ca^{2+} o que dificultan la absorción de cinacalcet. Los fármacos potencialmente interferentes incluyen análogos de la vitamina D, quelantes de fosfato, bisfosfonatos, calcitonina, glucocorticoides, galio y cisplatino. Se recomienda precaución cuando el cinacalcet se coadministra con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, eritromicina o itraconazol). Debido a que el cinacalcet es un fuerte inhibidor de CYP2D6, podría requerirse ajustar la dosis de los medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP2D6 (p. ej., muchos bloqueadores del receptor adrenérgico β, flecainida, vinblastina y la mayoría de los antidepresivos tricíclicos).

Fármacos disponibles

El cinacalcet está disponible en tabletas de 30, 60 y 90 mg. La dosis inicial recomendada para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD en diálisis es de 30 mg una vez al día, con un máximo de 180 mg/d. Para el tratamiento del carcinoma paratiroideo, se recomienda una dosis inicial de 30 mg dos veces al día, con un máximo de 90 mg 4 veces al día. La dosis inicial se ajusta en incremento cada 2 a 4 semanas para mantener el nivel de PTH entre 150 y 300 pg/mL (hiperparatiroidismo secundario) o para normalizar el calcio sérico (carcinoma de paratiroides).

Fluoruro

El *fluoruro* se discute debido a sus efectos sobre la dentición y el hueso y sus propiedades tóxicas.

Mecanismo de acción

El fluoruro de sodio mejora la actividad de los osteoblastos y aumenta el volumen óseo. Estos efectos pueden ser bimodales, con dosis bajas estimulantes y dosis más altas que suprimen los osteoblastos. Sin embargo, los efectos aparentes del fluoruro en la osteoporosis son leves en comparación con los logrados con la PTH u otros. El fluoruro puede inhibir varios sistemas de enzimas y reducir la respiración tisular y la glucólisis anaeróbica.

ADME

El fluoruro se obtiene de la ingestión de plantas y agua, con absorción en el intestino. Una segunda vía de absorción es a través de los pulmones, y la inhalación de fluoruro presente en los polvos y gases es la principal vía de exposición industrial. El fluoruro se distribuye ampliamente en los órganos y tejidos, pero se concentra en los huesos y los dientes, y la carga del esqueleto se relaciona con la ingesta y la edad. La deposición ósea refleja la renovación esquelética; el hueso en crecimiento muestra una mayor deposición que el hueso maduro. Los riñones son los sitios principales de excreción de fluoruro. Pequeñas cantidades de fluoruro también aparecen en el sudor, la leche y las secreciones intestinales.

Uso terapéutico

Debido a que se concentra en el hueso, el radionúclido ^{18}F se ha utilizado en imágenes esqueléticas. El fluoruro de sodio es uno de los pilares de la terapia para la prevención de las caries dentales.

El fluoruro y caries dental. La suplementación del contenido de fluoruro en el agua a 1.0 ppm es una intervención segura y práctica que reduce sustancialmente la incidencia de caries en los dientes permanentes. Hay beneficios parciales para los niños que comienzan a beber agua fluorada a cualquier edad; sin embargo, se obtienen beneficios óptimos a edades anteriores a la erupción de los dientes permanentes. La aplicación tópica de soluciones de fluoruro por personal dental parece ser efectiva en los dientes recién brotados y puede reducir la incidencia de caries en 30 a 40%. Los suplementos dietéticos de fluoruro deben considerarse para los niños menores de 12 años de edad cuya agua de tomar contenga menos de 0.7 ppm de fluoruro. La adecuada incorporación de fluoruro en los dientes endurece las capas externas del esmalte e incrementa la resistencia a la desmineralización. Las sales de fluoruro por lo general empleadas en los dentífricos son fluoruro de sodio y fluoruro de estaño. El fluoruro de sodio también está disponible en una variedad de preparaciones para uso oral y tópico.

La regulación de la concentración de fluoruro en los suministros de agua de la comunidad tropieza periódicamente con la oposición verbal, incluyendo acusaciones de posibles consecuencias adversas del agua fluorada para la salud. Un cuidadoso examen de estas preocupaciones indica que el cáncer y la mortalidad por cualquier causa no difiere signi-

ficativamente entre las comunidades con agua fluorada y las que no se dispone de ella.

Envenenamiento agudo

El envenenamiento agudo por fluoruro por lo general resulta de la ingestión accidental de insecticidas o rodenticidas que contienen flúor. Los síntomas iniciales (salivación, náuseas, dolor abdominal, vómitos y diarrea) son secundarios a la acción local del fluoruro en la mucosa intestinal. Los síntomas sistémicos son variados e intensos: aumento de la irritabilidad del CNS consistente con el efecto de la unión del fluoruro al Ca^{2+} y la hipocalcemia resultante; hipotensión, presumiblemente debido a la depresión vasomotora central, así como a la cardiotoxicidad directa; y estimulación y luego depresión de la respiración. La muerte puede ser el resultado de parálisis respiratoria o insuficiencia cardiaca. La dosis letal de fluoruro de sodio para humanos es de aproximadamente 5 g, aunque hay una variación considerable. El tratamiento incluye la administración intravenosa de glucosa en solución salina y el lavado gástrico con agua de cal (solución de hidróxido de calcio al 0.15%) u otras sales de Ca^{2+} para precipitar el fluoruro. El gluconato de calcio se administra por vía intravenosa para la tetania; el volumen de orina se mantiene alto con una reanimación vigorosa con fluidos.

Envenenamiento crónico

En los humanos, las principales manifestaciones de la ingestión crónica o excesiva de fluoruro son la osteoesclerosis y el esmalte moteado. La osteoesclerosis se caracteriza por una mayor densidad ósea secundaria tanto por la actividad osteoblástica como la sustitución de la hidroxiapatita por la fluoroapatita que es más densa. El grado de afectación esquelética varía desde cambios apenas detectable radiológicamente hasta el engrosamiento marcado de la cortical de los huesos largos, numerosas exostosis diseminadas por todo el esqueleto y calcificación de ligamentos, tendones y zonas de inserción muscular. En su forma más grave, es una enfermedad devastadora e incapacitante.

El esmalte moteado, o fluorosis dental, se describió por primera vez hace más de 60 años. En los casos muy leves, las áreas pequeñas, opacas y de color blanco se encuentran diseminadas irregularmente sobre la superficie del diente. En casos graves, hay depresiones oscuras color marrón a negro discretas ó confluentes que le dan al diente una apariencia corroída. El esmalte moteado es el resultado de una incapacidad parcial de los ameloblastos formadores de esmalte para elaborar y depositar el esmalte. El moteado es uno de los primeros signos visibles de ingesta excesiva de fluoruro durante la infancia. El uso continuo de agua que contiene 1 ppm de fluoruro puede provocar manchas muy leves en el 10% de los niños; si se ingieren a 4-6 ppm, la incidencia se aproxima al 100%, con un marcado aumento en la gravedad. La fluorosis dental grave ocurría anteriormente en regiones donde el abastecimiento de agua local tenía un contenido de fluoruro muy alto (p. ej., Pompeya, Italia y Pike's Peak, CO). Las regulaciones actuales en Estados Unidos requieren una reducción del contenido de fluoruro en el suministro de agua o proporcionar una fuente alternativa de agua potable aceptable para las comunidades afectadas. El consumo sostenido de agua con un contenido de fluoruro de 4 mg/L (4 ppm) se asocia con deficiencia de la masa ósea cortical y mayores tasas de pérdida ósea con el tiempo.

Enfoque integrado para la prevención y tratamiento de la osteoporosis

La osteoporosis es un importante y creciente problema de salud pública en las naciones desarrolladas. Aproximadamente el 50% de las mujeres y el 25% de los hombres de más de 50 años experimentarán una fractura relacionada con la osteoporosis. Se pueden lograr importantes reducciones en el riesgo de fractura con la atención a la salud (ejercicio de fortalecimiento muscular; evitar fumar y el consumo excesivo de alcohol) y la nutrición (es decir, aumento de calcio en la dieta o de suplementos de calcio o vitamina D). Los agentes farmacológicos utilizados para manejar la osteoporosis actúan para disminuir la tasa de resorción ósea y por tanto reducen la velocidad de la pérdida ósea (tratamiento antirresortivo) o mediante la promoción de la formación del hueso (terapia anabólica). Debido a la remodelación ósea es un proceso acoplado, los fármacos antirresortivos en última instancia disminuyen la tasa de formación ósea y por tanto no promueven ganancias sustanciales en la BMD. Los aumentos en la BMD durante los primeros años de terapia antirresortiva representan una reducción de los espacios de remodelado a nivel de equilibrio, después de lo cual la DMO alcanza una nueva meseta (figura 48-10).

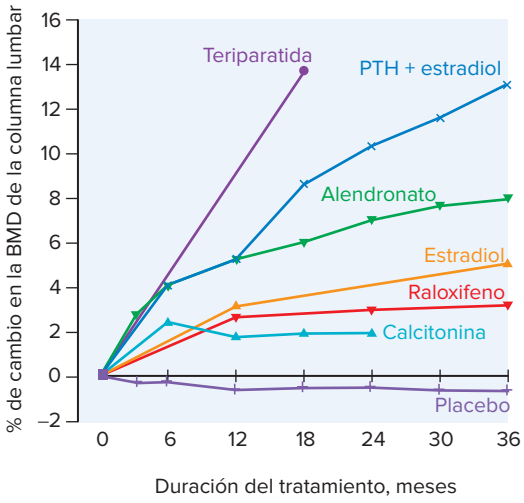


Figura 48-10 *Eficacia relativa de las diferentes intervenciones terapéuticas en la BMD de la columna lumbar.* La teriparatida (40 µg) (Neer *et al.*, 2001), PTH (25 µg) + estradiol, alendronato (10 mg), estradiol (0.625 mg/d), raloxifeno (120 mg), calcitonina (200 UI). Los resultados típicos con el tratamiento con placebo subrayan la pérdida ósea inexorable sin intervención. Algunas de las intervenciones de tratamiento indicadas involucraron terapia en combinación y no se deben hacer comparaciones absolutas.

El tratamiento farmacológico de la osteoporosis tiene como objetivo restaurar la fortaleza ósea y prevenir las fracturas. Los fármacos antirresortivos (como los bisfosfonatos, el estrógeno, el SERM raloxifeno y, en cierta medida, la calcitonina) inhiben la pérdida ósea mediada por osteoclastos, lo que reduce el recambio óseo. Aunque la administración de estrógenos en las mujeres en la menopausia es una intervención poderosa para proteger los huesos y contra las fracturas, los efectos adversos de la HRT han obligado a un mayor reexamen de las opciones de tratamiento (véase más adelante y el capítulo 44). Además de los agentes antirresortivos, la FDA ha aprobado el fragmento hPTH (1-34) (*teriparatida*) y el fragmento hPTHrP (1-34) (*abaloparatida*) para su uso en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. La teriparatida también está aprobada para su uso en incrementar la masa ósea en hombres con osteoporosis ósea primaria o hipogonadal.

Agentes antirresortivos

Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son los medicamentos más frecuentemente utilizados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. Los bisfosfonatos orales de segunda y tercera generación, alendronato y risedronato, tienen suficiente potencia para suprimir la resorción ósea a dosis que no inhiben la mineralización. El alendronato, el risedronato y el ibandronato se usan para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis y para el tratamiento de la osteoporosis asociada a glucocorticoides.

Denosumab

El ligando de RANK se une a su receptor afín RANK en la superficie del precursor y los osteoclastos maduros y estimula a estas células a madurar y reabsorber hueso. La OPG, que compite con RANK por unirse a RANKL, es el inhibidor fisiológico de RANKL. El denosumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad a RANKL, imitando el efecto de OPG y reduciendo la unión de RANKL a RANK. Denosumab bloquea la formación y activación de osteoclastos. Aumenta la BMD y disminuye los marcadores de recambio óseo cuando se administra por vía subcutánea, 60 mg una vez cada 6 meses. La osteonecrosis de la mandíbula y las fracturas de la diáfisis femoral han sido reportadas con el uso de denosumab. Está contraindicado en el contexto de una hipocalcemia preexistente.

Moduladores selectivos del receptor de estradiol

Se ha llevado a cabo un trabajo considerable para desarrollar compuestos estrogénicos con actividades selectivas por los tejidos. El raloxifeno actúa como un agonista de estrógenos en el hueso y el hígado, es inactivo en el útero y actúa como un antiestrógeno en las mamas (véase capítulo 44). En

las mujeres posmenopáusicas, el raloxifeno estabiliza y aumenta ligeramente la BMD y reduce el riesgo de fractura por compresión vertebral (Komm y Mirkin, 2014). El raloxifeno está aprobado tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis. Los efectos adversos del raloxifeno incluyen el empeoramiento de los síntomas vasomotores. El medicamento también se asocia con un mayor riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar, por lo que está contraindicado en adultos con antecedentes de tromboembolismo venoso.

Estrógeno

El estado posmenopáusico o la deficiencia de estrógenos a cualquier edad aumenta en los pacientes significativamente el riesgo para la osteoporosis y fracturas. Del mismo modo, la evidencia abrumadora respalda el impacto positivo de los estrógenos de remplazo en la conservación ósea y en la protección contra las fracturas osteoporóticas después de la menopausia (véase capítulo 44). Sin embargo, los estudios de la Iniciativa de Salud de la Mujer (*Women's Health Initiative*) indicaron que la HRT aumenta significativamente los riesgos de enfermedad cardiaca y cáncer de mama. Por tanto, la HRT sólo está disponible para el alivio a corto plazo de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia.

Calcio

La razón para usar calcio suplementario para proteger el hueso varía con el tiempo de vida. Para preadolescentes y adolescentes, se requiere un sustrato de calcio adecuado para la acumulación de hueso. Una mayor ingesta de Ca^{2+} durante la tercera década de la vida se relaciona positivamente con la fase final de la adquisición ósea. Existe controversia sobre el papel del calcio durante los primeros años después de la menopausia cuando la base principal para la pérdida ósea es el agotamiento de los estrógenos. En sujetos de edad avanzada, el calcio suplementario suprime el recambio óseo y mejora la BMD. Los pacientes pueden aumentar el calcio por medio de la dieta y elegir entre las preparaciones de calcio de bajo costo y apetitosas. El más prescrito es el carbonato, que se debe tomar con las comidas para facilitar la disolución y la absorción. La dosificación tradicional de calcio es de aproximadamente 1 000 mg/d, casi la cantidad presente en un cuarto de litro de leche. Los adultos mayores de 50 años de edad necesitan 1 200 mg de calcio por día. Puede ser necesaria una mayor cantidad para compensar las pérdidas de calcio intestinal endógeno, pero se informa que el consumo diario de 2 000 mg o más, frecuentemente provoca estreñimiento.

La vitamina D y sus análogos

La suplementación moderada con vitamina D (400-800 UI/d) puede mejorar la absorción intestinal de Ca^{2+}, suprimir la remodelación ósea y mejorar la BMD en pacientes con un estado de vitamina D marginal o deficiente. La vitamina D suplementaria en combinación con el calcio reduce la incidencia de fracturas.

El uso de calcitriol para tratar la osteoporosis es diferente de la adecuación nutricional de la vitamina D. Aquí, la justificación es suprimir la función paratiroidea directamente y reducir el recambio óseo. Las dosis más altas de calcitriol parecen ser más propensas a mejorar la BMD, pero con el riesgo de desarrollar hipercalciuria e hipercalcemia; por tanto, se requiere un escrutinio minucioso de los pacientes y la dosis. La restricción del calcio de la dieta puede reducir la toxicidad durante la terapia con calcitriol.

Calcitonina

La calcitonina inhibe la resorción ósea osteoclástica y aumenta un poco la masa ósea en pacientes con osteoporosis, más prominente en pacientes con altas tasas intrínsecas de recambio óseo. El espray nasal de calcitonina (200 unidades/d) reduce la incidencia de fracturas por compresión vertebral en aproximadamente un 40% en mujeres osteoporóticas (Chesnut *et al.*, 2000).

Diuréticos tiazídicos

Aunque no en plano estrictamente antirresortivo, las tiazidas reducen la excreción urinaria de Ca^{2+} y limitan la pérdida ósea en pacientes con hipercalciuria. La hidroclorotiazida, 25 mg una o dos veces al día, puede reducir sustancialmente la excreción urinaria de Ca^{2+}. Las dosis efectivas de tiazidas para reducir la excreción urinaria de Ca^{2+} son menores que las requeridas para el control de la presión arterial (véanse capítulos 25 y 28).

Agentes anabólicos

Teriparatida

La teriparatida es el único agente anabólico actualmente disponible que aumenta la formación de hueso nuevo. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis por hasta dos años tanto en hombres como en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. La teriparatida aumenta predominantemente el hueso trabecular en la columna lumbar y el cuello femoral; tiene efectos menos significativos en los sitios corticales. La teriparatida está aprobado en la dosis de 20 µg, administrada una vez al día mediante inyección subcutánea en el muslo o la pared abdominal. Los efectos adversos más comunes asociados con la teriparatida incluyen dolor en el sitio de la inyección, náuseas, dolores de cabeza, calambres en las piernas y mareos.

Terapias combinadas

Osteoporosis

Debido a que la teriparatida estimula la formación de hueso, mientras que los bisfosfonatos reducen la absorción, se predijo que la terapia que combinara los dos podría mejorar los efectos en la BMD más que el tratamiento con uno solo. Sin embargo, la adición de alendronato a la terapéutica con PTH no proporcionó un beneficio adicional para la BMD y redujo el efecto anabólico tanto en hombres como en mujeres. El tratamiento secuencial con PTH (1-84) seguido de alendronato aumenta la BMD vertebral en mayor grado que el alendronato o el estrógeno solo.

Enfermedad de Paget

Aunque la mayoría de los pacientes con enfermedad de Paget no requieren tratamiento, los factores como dolor intenso, compresión neural intensa, deformidad progresiva, hipercalcemia, insuficiencia cardiaca congestiva de gasto aumentado y riesgo de fracturas repetidas se consideran indicaciones para el tratamiento. Los bisfosfonatos y la calcitonina disminuyen los marcadores bioquímicos elevados del recambio óseo, como la actividad de la fosfatasa alcalina plasmática y la excreción urinaria de hidroxiprolina. Por lo general, se administra una dosis inicial de bisfosfonato una vez al día o una vez por semana durante 6 meses. Con tratamiento, la mayoría de los pacientes experimentan una disminución en el dolor óseo durante varias semanas. Tal tratamiento puede inducir una remisión de larga duración. Si los síntomas vuelven a aparecer, los tratamientos adicionales pueden ser efectivos.

La terapia óptima para la enfermedad de Paget varía entre los pacientes. Los bisfosfonatos son la terapia estándar. El pamidronato intravenoso induce la remisión a largo plazo después de una sola infusión. El zoledronato exhibe mayores tasas de respuesta y una mayor duración promedio de la respuesta completa. En comparación con la calcitonina, los bisfosfonatos tienen la ventaja de la administración oral, bajo costo, falta de antigenicidad y generalmente menos efectos secundarios.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes que modifican la homeostasis de iones minerales y el recambio óseo*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Análogos de la vitamina D		
Ergocalciferol	• Deficiencia de vitamina D • Raquitismo nutricional • Raquitismo resistente a la vitamina D • Hipofosfatemia familiar • Hipoparatiroidismo • Osteomalacia/osteoporosis	• Vitamina D_2 • Puede causar hipercalcemia
Colecalciferol		• Vitamina D_3 • Puede causar hipercalcemia
Doxercalciferol	• Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD	• Ergocalciferol 1-hidroxilado (1-OH-D_2) • "Activado" en el hígado por 25-hidroxilación • Puede causar hipercalcemia, hipercalciuria o hiperfosfatemia
Alfacalcidol	• Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD	• Colecalciferol 1-hidroxilado (1-OH-D_3) • "Activado" en el hígado por 25-hidroxilación • Puede causar hipercalcemia, hipercalciuria o hiperfosfatemia
Dihidrotaquisterol	• Hipofosfatemia familiar • Hipoparatiroidismo • Osteoporosis • Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD	• Forma reducida de ergocalciferol • "Activado" en el hígado por 25-hidroxilación • Puede causar hipercalcemia, hipercalciuria o hiperfosfatemia • No disponible en Estados Unidos
Calcifediol	• Hipocalcemia • Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD	• Forma 25-hidroxilada de colecalciferol • "Activado" en el riñón por 1-hidroxilación • No disponible en Estados Unidos
Calcitriol	• Hipocalcemia • Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD • Hipoparatiroidismo	• Forma 1,25-dihidroxilada de colecalciferol • Forma activada de vitamina D • Puede causar hipercalcemia, hipercalciuria o hiperfosfatemia
Paricalcitol	• Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD	• 1,25-dihidroxi-19-norvitamina D_2 • Efectos mínimos sobre el calcio y el fósforo en suero
Maxacalcitol	• Hiperparatiroidismo secundario en pacientes con CKD	• 1,25-dihidroxi-22-oxavitamina D_3 • Más corta $t_{1/2}$ que el calcitriol • Potente supresor de la expresión génica de PTH • No se comercializa en Estados Unidos.
Calcipotriol	• Psoriasis	• Efectos insignificantes sobre el calcio sérico • Sólo para aplicación tópica
Agentes quelantes de fosfato • Tomados con las comidas para reducir la cantidad de fosfato dietético absorbido		
Carbonato de calcio	• Tratamiento y prevención de CKD-MBD	• Bajo costo, bien tolerado, comúnmente utilizado • 40% de calcio elemental
Acetato de calcio	• Tratamiento y prevención de CKD-MBD	• Bien tolerado, comúnmente utilizado • 25% de calcio elemental
Hidrocloruro de sevelamer	• Tratamiento y prevención de CKD-MBD	• Polímero no absorbible que actúa como intercambiador aniónico no selectivo • Riesgo de acidosis metabólica
Carbonato de sevelamer	• Tratamiento y prevención de CKD-MBD	• La misma estructura polimérica que el hidrocloruro de sevelamer, con cloruro reemplazado por carbonato • Disminución del riesgo de acidosis metabólica
Carbonato de lantano	• Tratamiento y prevención de CKD-MBD	• Riesgo de obstrucción gastrointestinal e íleo • Contraindicado en la obstrucción intestinal
Oxihidróxido sucroférrico (formulación oral)	• Tratamiento y prevención de CKD-MBD	• Compuesto oxihidróxido polinuclear de hierro (III) que se une al fosfato por intercambio de ligando • Absorción insignificante de hierro • La formulación inyectable se usa para la terapia de reemplazo de hierro
Citrato férrico	• Tratamiento y prevención de CKD-MBD	• La absorción de hierro puede conducir a un aumento de los parámetros sistémicos de hierro y toxicidad

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes que modifican la homeostasis de iones minerales y el recambio óseo (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Bisfosfonatos • Inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos		
Etidronato	• Enfermedad de Paget • Osificación heterotópica • Hipercalcemia	• Esofagitis, úlceras esofágicas o erosiones reportadas con la administración oral • Contraindicado en aquellos con anormalidades que retrasan el vaciado esofágico • Riesgo de nefrotoxicidad • Reportada osteonecrosis de la mandíbula
Clodronato	• Enfermedad de Paget • Tratamiento y prevención de la osteoporosis • Hipercalcemia de la malignidad • Prevención de la pérdida ósea en el cáncer de mama y mieloma múltiple	• Riesgo de nefrotoxicidad • Reportada osteonecrosis de la mandíbula • No disponible comercialmente en Estados Unidos
Tiludronato	• Enfermedad de Paget	• Esofagitis, úlceras esofágicas o erosiones informadas con la administración oral • Precaución en la eliminación de creatinina <35 mL/min • Reportada osteonecrosis de la mandíbula
Pamidronato	• Enfermedad de Paget • Hipercalcemia de la malignidad • Prevención de la pérdida ósea en el cáncer de mama y mieloma múltiple	• 10-100 veces más potente que el etidronato • Riesgo de nefrotoxicidad • Reportada osteonecrosis de la mandíbula • Reportada fracturas de la diáfisis femoral • Disponible en Estados Unidos, sólo para administración parenteral
Alendronato	• Enfermedad de Paget • Tratamiento y prevención de la osteoporosis	• 10-100 veces más potente que el etidronato • Reportada esofagitis, úlceras esofágicas o erosiones con la administración oral • Contraindicado en aquellos con anormalidades que retrasan el vaciado esofágico • Reportada osteonecrosis de la mandíbula, fracturas de la diáfisis femoral
Ibandronato	• Tratamiento y prevención de osteoporosis	• Reportada esofagitis, úlceras esofágicas o erosiones con la administración oral • Contraindicado en aquellos con anormalidades que retrasan el vaciado esofágico • Riesgo de nefrotoxicidad • Reportada osteonecrosis de la mandíbula, fracturas de la diáfisis femoral, anafilaxia
Risedronato	• Enfermedad de Paget • Tratamiento y prevención de la osteoporosis	• Agente de tercera generación • 10 000 veces más potente que el etidronato • Reportada esofagitis, úlceras esofágicas o erosiones con la administración oral • Contraindicado en aquellos con anormalidades que retrasan el vaciado esofágico • Reportada osteonecrosis de la mandíbula, fracturas de la diáfisis femoral • Muchos regímenes de dosificación (diariamente por dos meses)
Zoledronato	• Enfermedad de Paget • Tratamiento y prevención de la osteoporosis • Hipercalcemia de malignidad • Tratamiento adyuvante de las metástasis óseas de tumores sólidos y lesiones osteolíticas de mieloma múltiple	• Agente de tercera generación • 10 000 veces más potente que el etidronato • Contraindicado en hipocalcemia y en eliminación de creatinina <35 mL/min • Puede causar hipocalcemia grave • Riesgo de nefrotoxicidad • Reportada osteonecrosis de la mandíbula, fracturas de la diáfisis femoral y anafilaxia • Dosificación anual para uso posmenopáusico
Hormona análoga paratiroidea		
Teriparatida *[hPTH (1-34)]* Abaloparatida *[HPTHrP (1-34)]*	• Tratamiento de la osteoporosis	• Agentes anabólicos • Aumenta la formación de hueso nuevo • El uso debe limitarse a ≤ 2 años • No debe usarse en pacientes que tienen un mayor riesgo inicial de osteosarcoma
rhPTH	• Tratamiento adjunto de hipocalcemia en pacientes con hipoparatiroidismo	• Hormona paratiroidea humana recombinante [rhPTH (1-84)] • Reportada hipercalcemia grave • No debe usarse en pacientes que tienen un mayor riesgo inicial de osteosarcoma • Sólo disponible bajo un programa REMS
PTH de acción prolongada	• Tratamiento de la osteoporosis	• Aumenta las concentraciones de calcio sérico en roedores durante casi 24 h • Sólo en uso de investigaciones
Miméticos del receptor sensor de calcio. Cinacalcet		
Cinacalcet	• Hiperparatiroidismo secundario en adultos con CKD en diálisis • Hipercalcemia en adultos con carcinoma de paratiroides • Hipercalcemia en adultos con insuficiencia o hiperparatiroidismo primario que no son candidatos para la paratiroidectomía quirúrgica	• Puede causar hipocalcemia grave • Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 • Es posible que sea necesario ajustar la dosis para los medicamentos concomitantes que son sustratos de CYP2D6

Agentes antirresortivos diversos		
Calcitonina	• Enfermedad de Paget • Hipercalcemia • Osteoporosis posmenopáusica	• Inhibidor directo de la resorción ósea osteoclástica • Reportada anafilaxia/hipersensibilidad
Denosumab	• Tratamiento y prevención de la osteoporosis • Tratamiento para aumentar la masa ósea en adultos con alto riesgo para fracturas que reciben terapia para el cáncer	• Anticuerpo monoclonal humano que se une con gran afinidad a RANKL • Contraindicado en el contexto de hipocalcemia preexistente • Reportada osteonecrosis de la mandíbula • Reportada fracturas de la diáfisis femoral
Raloxifeno	• Tratamiento y prevención de la osteoporosis	• Modulador selectivo del receptor de estrógeno • Contraindicado en adultos con antecedentes de tromboembolismo venoso; aumentado riesgo de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar
Hidroclorotiazida	• Osteoporosis • Hipercalciuria	• Reduce la excreción urinaria de calcio • Restringe la pérdida ósea en pacientes con hipercalciuria
Fluoruro		
Fluoruro de sodio	• Profilaxis de la caries dental	• Consumo de agua potable fluorada en la infancia reduce las caries en dientes permanentes • La aplicación tópica puede reducir la incidencia de caries de 30 a 40%

Bibliografía

Ahmadi F, *et al*. Comparison of efficacy of the phosphate binders nicotinic acid and sevelamer hydrochloride in hemodialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* **2012**;*23*:934–938.

Andrews EB, *et al*. The U.S. postmarketing surveillance study of adult osteosarcoma and teriparatide: study design and findings from the first 7 years. *J Bone Miner Res* **2012**;*27*:2429–2437.

Andrukhova O, *et al*. FGF23 acts directly on renal proximal tubules to induce phosphaturia through activation of the ERK1/2-SGK1 signaling pathway. *Bone* **2012**;*51*:621–628.

Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol* **2008**;*626*:27–40.

Behets GJ, *et al*. Bone histomorphometry before and after long-term treatment with cinacalcet in dialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* **2015**;*87*:846–856.

Bourgeois S, *et al*. The phosphate transporter NaPi-IIa determines the rapid renal adaptation to dietary phosphate intake in mouse irrespective of persistently high FGF23 levels. *Pflugers Arch* **2013**;*465*:1557–1572.

Carpenter TO, *et al*. Randomized trial of the anti-FGF23 antibody KRN23 in X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* **2014**;*124*:1587–1597.

Chesnut CH, 3rd, *et al*. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* **2000**;*109*:267–276.

Cianferotti L, *et al*. The calcium-sensing receptor in bone metabolism: from bench to bedside and back. *Osteoporos Int* **2015**;*26*:2055–2071.

Clarke BL, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous recombinant parathyroid hormone (1–84) in patients with hypoparathyroidism: an open-label, single-dose, phase I study. *Clin Ther* **2014**;*36*:722–736.

Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone* **2011**;*49*:42–49.

DeLuca HF. The vitamin D story: a collaborative effort of basic science and clinical medicine. *FASEB J* **1988**;*3*:224–236.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomized trials. *Lancet* **2015**;*386*:1353–1361.

Ebetino FH, *et al*. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. *Bone* **2011**;*49*:20–33.

Faurschou A, *et al*. The relation between sunscreen layer thickness and vitamin D production after ultraviolet B exposure: a randomized clinical trial. *Br J Dermatol* **2012**;*167*:391–395.

Filopanti M, *et al*. Pharmacology of the calcium sensing receptor. *Clin Cases Miner Bone Metab* **2013**;*10*:162–165.

Fitzpatrick LA, *et al*. Ronacaleret, a calcium-sensing receptor antagonist, increases trabecular but not cortical bone in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* **2012**;*27*:255–262.

Garrido JL, *et al*. Role of phospholipase D in parathyroid hormone receptor type 1 signaling and trafficking. *Mol Endocrinol* **2009**;*23*:2048–2059.

Gattineni J, *et al*. Regulation of renal phosphate transport by FGF23 is mediated by FGFR1 and FGFR4. *Am J Physiol Renal Physiol* **2014**;*306*:F351–F358.

Grill V, *et al*. Parathyroid hormone related protein (PTHrP) and hypercalcaemia. *Eur J Cancer* **1998**;*34*:222–229.

Henriksen K, *et al*. Oral salmon calcitonin—pharmacology in osteoporosis. *Expert Opin Biol Ther* **2010**;*10*:1617–1629.

Hirsch PF, Baruch H. Is calcitonin an important physiological substance? *Endocrine* **2003**;*21*:201–228.

Imanishi Y, *et al*. A new method for in vivo analysis of parathyroid hormone-calcium set point in mice. *J Bone Miner Res* **2002**;*17*:1656–1661.

Imel EA, *et al*. Prolonged correction of serum phosphorus in adults with X-linked hypophosphatemia using monthly doses of KRN23. *J Clin Endocrinol Metab* **2015**;*100*:2565–2573.

Institute of Medicine. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D*. Washington (DC): National Academies Press; **2011**. p. 1015.

Jones KS, *et al*. 25(OH)D2 half-life is shorter than 25(OH)D3 half-life and is influenced by DBP concentration and genotype. *J Clin Endocrinol Metab* **2014**;*99*:3373–3381.

Kalil RS, *et al*. Effect of extended-release niacin on cardiovascular events and kidney function in chronic kidney disease: a post hoc analysis of the AIM-HIGH trial. *Kidney Int* **2015**;*87*:1250–1257.

Kellett GL. Alternative perspective on intestinal calcium absorption: proposed complementary actions of Ca(v)1.3 and TRPV6. *Nutr Rev* **2011**;*69*:347–370.

Kim ES, Keating GM. Recombinant human parathyroid hormone (1–84): a review in hypoparathyroidism. *Drugs* **2015**;*75*:1293–1303.

Komm BS, Mirkin S. An overview of current and emerging SERMs. *J Steroid Biochem Mol Biol* **2014**;*143*:207–222.

Leder, B.Z., *et al*. Effects of abaloparatide, a human parathyroid hormone-related peptide analog, on bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* **2015**;*100*:697–706.

Maeda A, *et al*. Critical role of parathyroid hormone (PTH) receptor-1 phosphorylation in regulating acute responses to PTH. *Proc Natl Acad Sci USA* **2013**;*110*:5864–5869.

Mazzaferro S, *et al*. Vitamin D metabolites and/or analogs: which D for which patient? *Curr Vasc Pharmacol* **2014**;*12*:339–349.

Miller PD, *et al*. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA* **2016**;*316*:722–733.

Moe SM, *et al*. Cinacalcet, fibroblast growth factor-23, and cardiovascular disease in hemodialysis: the Evaluation of Cinacalcet HCl Therapy to Lower Cardiovascular Events (EVOLVE) trial. *Circulation* **2015**;*132*:27–39.

Neer RM, *et al*. Effect of parathyroid hormone (1–34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* **2001**;*344*:1434–1441.

Nemeth EF, Shoback D. Calcimimetic and calcilytic drugs for treating bone and mineral-related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2013**;*27*:373–384.

Ornitz DM, Itoh N. The fibroblast growth factor signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* **2015**;*4*:215–266.

Ott SM. Pharmacology of bisphosphonates in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* **2015**;*28*:363–369.

Ponnapakkam T, *et al*. A single injection of the anabolic bone agent, parathyroid hormone-collagen binding domain (PTH-CBD), results in sustained increases in bone mineral density for up to 12 months in normal female mice. *Calcif Tissue Int* **2012**;*91*:196–203.

Reid IR. Short-term and long-term effects of osteoporosis therapies. *Nat Rev Endocrinol* **2015**;*11*:418–428.

Scillitani A, *et al*. Carboxyl-terminal parathyroid hormone fragments: biologic effects. *J Endocrinol Invest* **2011**;*34*:23–26.

Shah HH, *et al*. Novel iron-based phosphate binders in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2015**;*24*:330–335.

Smith RC, *et al*. Circulating αKlotho influences phosphate handling by controlling FGF23 production. *J Clin Invest* **2012**;*122*:4710–4715.

Torres A, *et al*. Sigmoidal relationship between calcitonin and calcium: studies in normal, parathyroidectomized, and azotemic rats. *Kidney Int* **1991**;*40*:700–704.

Wagner CL, Greer FR, American Academy of Pediatrics Section on Breastfeeding and Committee on Nutrition. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* **2008**;*122*:1142–1152.

Wolf M, White KE. Coupling fibroblast growth factor 23 production and cleavage: iron deficiency, rickets, and kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* **2014**;*23*:411–419.

Sección VI

Farmacología gastrointestinal

Capítulo 49. Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico / 909

Capítulo 50. Motilidad gastrointestinal y flujo de agua; antieméticos; enfermedad biliar y pancreática / 921

Capítulo 51. Farmacoterapia de la enfermedad intestinal inflamatoria / 945

Capítulo 49

Farmacoterapia de la acidez gástrica, úlceras pépticas y enfermedad por reflujo gastroesofágico

Keith A. Sharkey y Wallace K. MacNaughton

FISIOLOGÍA DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA
- Célula parietal H^+, K^+-ATPasa
- Defensas gástricas contra el ácido

INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES
- Mecanismo de acción y farmacología
- Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME)
- Usos terapéuticos y efectos adversos

RECEPTORES ANTAGONISTAS H_2
- Mecanismo de acción y farmacología
- Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME)
- Usos terapéuticos y efectos adversos

TOLERANCIA Y REBOTE CON FÁRMACOS SUPRESORES DE ÁCIDO

FÁRMACOS QUE AUMENTAN LA DEFENSA DE LA MUCOSA
- Misoprostol
- Sucralfato
- Antiácidos
- Otros ácidos supresores y citoprotectores

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA TRASTORNOS ACIDOPÉPTICOS ESPECÍFICOS
- La enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Úlcera péptica
- Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*
- Úlceras relacionadas con NSAID
- Úlceras relacionadas con el estrés
- Síndrome de Zollinger-Ellison
- Dispepsia funcional
- Trastornos esofágicos funcionales

El ácido gástrico y la pepsina en el estómago de forma normal no producen daño o síntomas de enfermedades acidopépticas debido a los mecanismos intrínsecos de defensa. El estómago está protegido por una serie de factores, denominados de manera colectiva "defensa de la mucosa", muchos de los cuales son estimulados por la generación local de prostaglandina (PG) y óxido nítrico (NO). Si estas defensas se rompen, puede formarse una úlcera gástrica o duodenal. El tratamiento y la prevención de los trastornos relacionados con el ácido se logran al disminuir la acidez gástrica y mejorar la defensa de la mucosa. La apreciación de que un agente infeccioso, *Helicobacter pylori*, desempeña un papel clave en la patogénesis de las enfermedades acidopépticas, revitalizó los enfoques para la prevención y el tratamiento de estos trastornos comunes.

Las barreras para el reflujo del contenido gástrico hacia el esófago componen la defensa esofágica primaria. Si estas barreras protectoras fallan y se produce reflujo, es posible que se presente dispepsia o esofagitis erosiva. Las terapias están dirigidas a disminuir la acidez gástrica, mejorar el tono del esfínter esofágico inferior y estimular la motilidad esofágica (capítulo 50).

Fisiología de la secreción gástrica

La secreción de ácido gástrico es un proceso complejo y continuo: el neuronal [acetilcolina (ACh), péptido liberador de gastrina (GRP)]; el paracrino (histamina); y el endocrino (gastrina) son factores que regulan la secreción de H^+ por las células parietales (células secretoras de ácido) (figura 49-1). Sus receptores específicos (M_3, BB_2, H_2 y CCK_2, respectivamente) están en la membrana basolateral de las células parietales en el cuerpo y en el fondo del estómago. Algunos de estos receptores también están presentes en las células tipo enterocromafín (ECL), donde regulan la liberación de histamina. El receptor H_2 es un receptor acoplado a proteína G (GPCR) que activa la ruta G_s-adenililciclasa-AMP-PKA cíclica (véanse capítulos 3 y 39). La señal de ACh y gastrina a través de los GPCR que se unen a la vía Gq-PLC-IP_3-Ca^{2+} en las células parietales; GRP usa la misma vía de señalización para activar la secreción de gastrina de las células G. En las células parietales, el AMP cíclico y las vías dependientes de Ca^{2+} activan H^+, K^+-ATPasa (la bomba de protones), que intercambia H^+ y K^+ a través de la membrana celular parietal. Esta bomba genera el mayor gradiente de iones conocido en los vertebrados, con un pH intracelular aproximado de 7.3 y un pH intracanalicular aproximado de 0.8.

Las estructuras más importantes para la estimulación de la secreción de ácido gástrico por el sistema nervioso central (CNS) son el núcleo motor dorsal del nervio vagal, el hipotálamo y el núcleo del tracto solitario. Las fibras eferentes que se originan en los núcleos motores dorsales descienden al estómago a través del nervio vago y forman sinapsis con las células ganglionares del sistema nervioso entérico. La liberación de ACh a partir de fibras vagales posganglionares estimula de manera directa la secreción de ácido gástrico a través de los receptores muscarínicos M_3 en la membrana basolateral de las células parietales. El CNS modula de forma predominante la actividad del sistema nervioso entérico a través de ACh, estimulando la secreción de ácido gástrico en respuesta a la vista, el olor, el sabor o la anticipación de los alimentos (la fase "cefálica" de la secreción ácida). La ACh también afecta de manera indirecta a las células parietales al aumentar la liberación de histamina de las células ECL en el fondo del estómago y de la gastrina de las células G en el antro gástrico.

Las células ECL, fuente de histamina gástrica, por lo general tienen una estrecha relación con las células parietales. La histamina actúa como un mediador paracrino, que se difunde desde su sitio de liberación a las células parietales cercanas, donde activa los receptores H_2 para estimular la secreción de ácido gástrico.

La gastrina, producida por las células antrales G, es el inductor más potente de la secreción ácida. Múltiples vías estimulan la liberación de gastrina, incluida la activación del CNS, la distensión local y los componentes químicos de los contenidos gástricos. Además de liberar ACh, algunas fibras vagales en el estómago también liberan GRP (un péptido de 27 aminoácidos); GRP activa el receptor de bombesina BB_2 en las células G, activando la vía G_q-PLC-IP_3-Ca^{2+} y provocando la secreción de gastrina, la cual estimula la secreción ácida de forma indirecta al inducir la liberación de histamina por las células ECL; un efecto directo sobre las células parietales también juega un papel menor.

La somatostatina, producida por las células D antrales, inhibe la secreción de ácido gástrico. La acidificación del pH luminal gástrico a menos de 3 estimula la liberación de somatostatina, que a su vez suprime la liberación de gastrina en un ciclo de retroalimentación negativa. Las células productoras de somatostatina disminuyen en los pacientes con infección por *H. pylori*, y la consiguiente reducción del efecto inhibidor de la somatostatina puede contribuir al exceso de producción de gastrina.

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ATPase: (*adenosine triphosphatase*) ATPasa o trifosfatasa de adenosina
cAMP: (*cyclic adenosine monophosphate*) Monofosfato de adenosina cíclico
CCK: (*cholecystokinin*) Colecistocinina
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DU: (*duodenal ulcer*) Úlcera duodenal
ECG: (*electrocardiogram*) Electrocardiograma
ECL: (*enterochromaffin-like cell*) Célula tipo enterocromafín
ENS: (*enteric nervous system*) Sistema nervioso entérico
GERD: (*gastroesophageal reflux disease*) Enfermedad por reflujo gastroesofágico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
GRP: (*gastrin-releasing peptide*) Péptido liberador de gastrina
GU: (*gastric ulcer*) Úlcera gástrica
H^+: (*hydrogen*) Hidrógeno
HIST: (*histamine*) Histamina
IP_3: (*inositol 1,4,5-trisphosphate*) 1,4,5-trisfosfato de inositol
K^+: (*potassium*) Potasio
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
OTC: (*over the counter*) Medicamento sin receta
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PK: (*protein kinase*) Proteína cinasa
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
PPI: (*proton pump inhibitor*) Inhibidor de la bomba de protones
SST: (*somatostatin*) Somatostatina
$t_{1/2}$: (*half-life*) Vida media

Célula parietal H^+, K^+-ATPasa

H^+,K^+-ATPasa es la enzima responsable de secretar protones en la luz de la glándula gástrica (Shin *et al.*, 2009). Es una proteína heterodimérica compuesta por dos subunidades que son productos de dos genes. El gen *ATP4A* codifica la subunidad α que contiene los sitios catalíticos de la enzima y forma el poro de la membrana, y el *ATP4B* codifica la subunidad β de la H^+,K^+-ATPasa, que contiene un dominio citoplasmático *N*-terminal, un dominio transmembrana y un dominio extracelular altamente glucosilado. Los iones de hidronio se unen a tres sitios activos presentes en la subunidad α, y la secreción implica un cambio conformacional que permite el movimiento de protones. Este movimiento se equilibra con el transporte de K^+. La estequiometría de transporte depende del pH, variando entre dos H^+ y dos K^+ por molécula de ATP a cada uno de ellos bajo condiciones más ácidas. La inhibición de la H^+,K^+-ATPasa (o bomba de protones) es el pilar de la farmacoterapia moderna para los trastornos relacionados con el ácido.

Defensas gástricas contra el ácido

La concentración de forma muy alta de H^+ en la luz gástrica requiere mecanismos de defensa robustos para proteger el esófago, el estómago y el intestino delgado proximal (Wallace, 2008). La defensa esofágica primaria es la unión gastroesofágica (el esfínter esofágico inferior en asociación con el diafragma y el ángulo de *His*) que evita el reflujo del contenido gástrico ácido hacia el esófago. El estómago se protege del daño por ácido mediante una serie de mecanismos que requieren un flujo de sangre adecuado en la mucosa. Una defensa clave es la secreción de una capa mucosa que ayuda a proteger las células epiteliales gástricas al atrapar el bicarbonato secretado en la superficie celular. El moco gástrico es soluble cuando se secreta, pero de manera rápida forma un gel insoluble que recubre la superficie de la mucosa del estómago, ralentiza la difusión de iones y evita el daño de la mucosa por macromoléculas como la pepsina. La producción de moco es estimulada por PGE_2 e I_2, que también inhiben de forma directa la secreción de ácido gástrico por las células parietales. Por tanto, los fármacos que inhiben la formación de PG (p. ej., NSAID, etanol) disminuyen la secreción de moco y predisponen al desarrollo de la enfermedad acidopéptica. La parte proximal del duodeno está protegida del ácido gástrico mediante la producción de bicarbonato, principalmente de las glándulas de Brunner de la mucosa.

La figura 49-1 describe la base racional y farmacológica para la terapia de la enfermedad acidopéptica. Los PPI se usan con mayor frecuencia, seguidos por los antagonistas del receptor H_2 de histamina.

Inhibidores de la bomba de protones

Los supresores más potentes de la secreción de ácido gástrico son inhibidores de la bomba de protones o H^+,K^+-ATPasa gástrica (figura 49-2). Estos fármacos disminuyen la producción diaria de ácido (basal y estimulado) en un 80-95% (Shin y Sachs, 2008).

Mecanismo de acción y farmacología

Seis PPI están disponibles para uso clínico: *omeprazol* y su S- isómero, *esomeprazol*, *lansoprazol* y su R-enantiómero, *dexlansoprazol*, *rabeprazol* y *pantoprazol*. Todos los PPI tienen una eficacia equivalente a dosis comparables.

Los inhibidores de la bomba de protones son profármacos que requieren activación en un ambiente ácido. Después de la absorción en la circulación sistémica, el profármaco se difunde en las células parietales del estómago y se acumula en los canalículos secretores ácidos. Aquí, se activa mediante la formación catalizada por protones de una sulfenamida tetracíclica (véase figura 49-2), atrapando el fármaco de modo que no se difunda de nuevo a través de la membrana canalicular. La forma activada se une a través del enlace covalente con grupos sulfhidrilo de cisteínas en la H^+,K^+-ATPasa, inactivando irreversiblemente la molécula de la bomba. La secreción ácida se reanuda sólo después que las nuevas moléculas de la bomba se sintetizan e insertan en la membrana luminal, proporcionando una supresión prolongada (hasta 24-48 h) de la secreción ácida, a pesar de la $t_{1/2}$ mucho más corta del plasma de los compuestos iniciales, aproximadamente 0.5-3 h. Debido a que bloquean el paso final en la producción de ácido, los PPI suprimen de manera efectiva la producción de ácido estimulado, independientemente del estímulo fisiológico, así como de la producción de ácido basal.

La cantidad de H^+,K^+-ATPasa aumenta después del ayuno; por tanto, los PPI deben administrarse antes de la primera comida del día. En la mayoría de los individuos, la dosificación una vez al día es suficiente para lograr un nivel eficaz de inhibición de los ácidos, y una segunda dosis, que en ocasiones es necesaria, puede administrarse antes de la cena. La hipersecreción ácida de rebote ocurre después de un tratamiento prolongado con PPI, y los estudios clínicos sugieren que el rebote después de interrumpir el tratamiento puede provocar síntomas tales como dispepsia.

Para evitar la degradación de los PPI por ácido en la luz gástrica y mejorar la biodisponibilidad oral, las formas de dosificación oral se suministran en diferentes formulaciones:

- Gránulos con recubrimiento entérico dentro de cápsulas de gelatina (*omeprazol, dexlansoprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol*).
- Tabletas de liberación retardada (formulaciones de omeprazol).
- Cápsulas de liberación retardada (dexlansoprazol, formulaciones de esomeprazol).
- Paquetes de suspensión oral de liberación retardada (esomeprazol, omeprazol, pantoprazol).
- Microgránulos con recubrimiento entérico en tabletas que se desintegran por vía oral (*lansoprazol*).
- Tabletas con recubrimiento entérico (*pantoprazol, rabeprazol y omeprazol*).
- Omeprazol en polvo combinado con bicarbonato de sodio (cápsulas y suspensión oral).

Las tabletas de liberación retardada y con recubrimiento entérico se disuelven sólo a pH alcalino, mientras que la mezcla de *omeprazol* con bicarbonato de sodio simplemente neutraliza el ácido del estómago; ambas estrategias mejoran sustancialmente la biodisponibilidad oral de estos medicamentos lábiles a los ácidos. Los pacientes para quienes la vía de administración oral no está disponible se pueden tratar por vía parenteral con *esomeprazol sódico* o *pantoprazol*.

Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME)

Debido a que se requiere un pH ácido en el canalículo ácido parietal para la activación del fármaco y los alimentos estimulan la producción de ácido, estos fármacos se deben administrar aproximadamente 30 minutos antes de las comidas. La administración concurrente de alimentos puede reducir un poco la velocidad de absorción de los PPI, pero este efecto no se considera clínicamente significativo. Una vez en el intestino delgado, los PPI se absorben rápido, se unen a proteínas y se metabolizan de for-

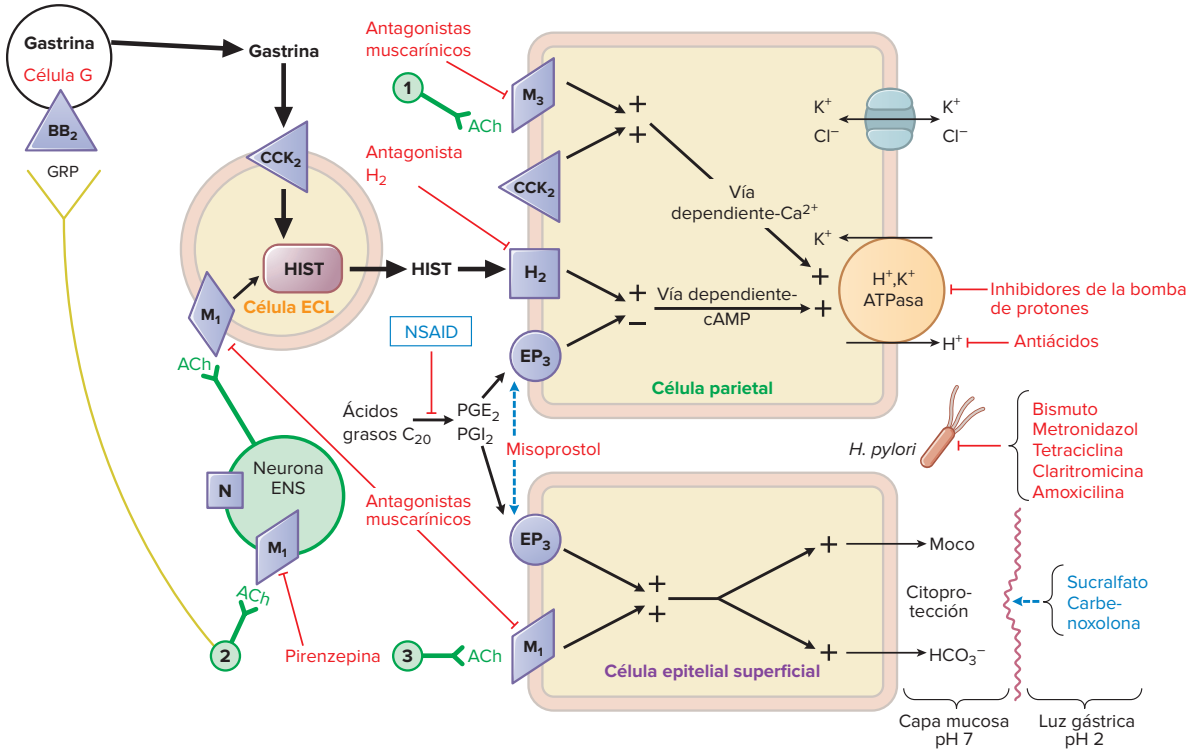


Figura 49-1 *La visión del farmacólogo de la secreción gástrica y su regulación: la base para el tratamiento de los trastornos acidopépticos.* Se muestran las interacciones entre la entrada neural y una variedad de células enteroendocrinas: una célula ECL que secreta histamina, una célula ganglionar del ENS, una célula G que secreta gastrina, una célula parietal que secreta ácido y una célula epitelial superficial que secreta moco y bicarbonato. Las vías fisiológicas, que se muestran en negro sólido, pueden ser estimulantes (+) o inhibitorias (–). 1 y 3 indican posibles entradas de fibras colinérgicas posganglionares; 2 muestra la entrada neural del nervio vago. Los agonistas fisiológicos y sus respectivos receptores de membrana incluyen ACh y sus receptores muscarínicos (M) y nicotínicos (N); GRP y su receptor, el receptor de bombesina BB_2; gastrina y su receptor, el CCK_2; HIST y el receptor H_2; y prostaglandina E_2 (PGE_2) y el receptor EP_3. Una línea roja con una barra T indica sitios de antagonismo farmacológico. Una flecha discontinua azul claro indica una acción farmacológica que imita o mejora una vía fisiológica. Se muestran en rojo los medicamentos utilizados para tratar los trastornos acidopépticos. Los NSAID pueden inducir úlceras a través de la inhibición de la ciclooxigenasa. No se muestra una vía fisiológica que reduzca la secreción de ácido: una célula D que secreta SST, que inhibe la liberación de gastrina por las células G.

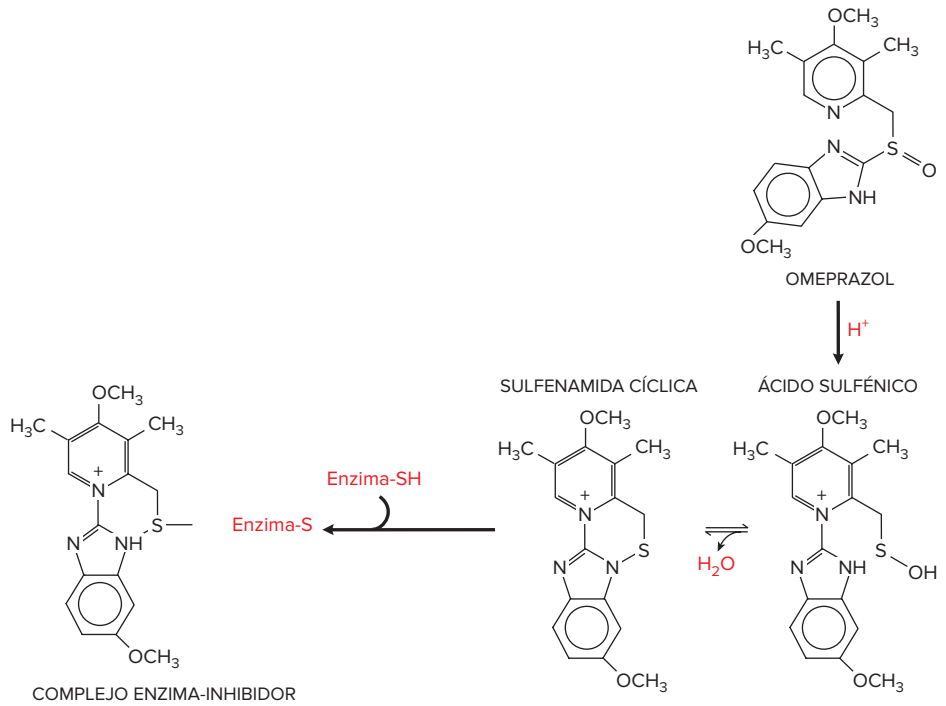


Figura 49-2 *Activación de un PPI desde su formulario de profármaco.* El omeprazol se convierte en una sulfenamida en los canalículos secretores de ácido de las células parietales. La sulfenamida interactúa a través de enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilo en la bomba de protones, inhibiendo de manera irreversible su actividad. El lansoprazol, el rabeprazol y el pantoprazol en todas las conversiones.

ma amplia por CYP hepáticos, de manera particular CYP2C19 y CYP3A4. Los asiáticos son más propensos que los caucásicos o afroamericanos a tener el genotipo CYP2C19 que se correlaciona con el metabolismo lento de los PPI (23 *vs*. 3%, respectivamente), lo que puede contribuir a una mayor eficacia o toxicidad en este grupo étnico (Camilleri, 2012).

Debido a que no todas las bombas y todas las células parietales están activas de manera simultánea, la supresión máxima de la secreción de ácido requiere varias dosis de los PPI. Por ejemplo, puede tomar de 2 a 5 días de terapia con una dosis de una vez al día para lograr la inhibición de alrededor del 70% de las bombas de protones que se observa en estado estacionario. Una dosificación inicial más frecuente (p. ej., dos veces al día) reducirá el tiempo para lograr la inhibición total, pero no se ha demostrado que mejore los resultados en el paciente. La inhibición resultante de la bomba de protones es irreversible; por tanto, la secreción de ácido se suprime durante 24-48 h, o más, hasta que se sinteticen nuevas bombas de protones y se incorporen en la membrana luminal de las células parietales. La insuficiencia renal crónica no conduce a la acumulación de fármacos con la dosificación de PPI una vez al día. La enfermedad hepática reduce sustancialmente el aclaramiento de esomeprazol y lansoprazol. Por tanto, en los pacientes con insuficiencia hepática grave, se recomienda una reducción de la dosis para esomeprazol y lansoprazol.

Usos terapéuticos y efectos adversos

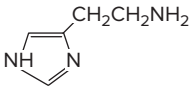
Los PPI recetados se usan principalmente para promover la cicatrización de úlceras gástricas y duodenales y para tratar la GERD, incluida la esofagitis erosiva, que es complicada o no responde al tratamiento con antagonistas del receptor H_2. También se usan junto con antibióticos para la erradicación de *Helicobacter pylori*. Los PPI también son el pilar principal en el tratamiento de afecciones hipersecretoras patológicas, incluido el síndrome de Zollinger-Ellison. El lansoprazol, el pantoprazol y el esomeprazol están aprobados para el tratamiento y prevención de la recurrencia de úlceras gástricas asociadas a NSAID en pacientes que continúan con el uso de NSAID. No está claro si los PPI afectan la susceptibilidad al daño y hemorragia inducidos por NSAID en el intestino delgado y grueso. Todos los PPI están aprobados para reducir el riesgo de recurrencia de la úlcera duodenal asociada a las infecciones por *H. pylori*. El *omeprazol*, el *esomeprazol* y el *lansoprazol* de venta sin receta están aprobados para el autotratamiento del reflujo ácido. Las aplicaciones terapéuticas de los PPI se discuten con más detalle en la sección "Estrategias terapéuticas para trastornos acidopépticos específicos".

Los PPI de forma general causan pocos efectos adversos y tienen un excelente historial de seguridad (Chen *et al*., 2012; Reimer, 2013). Los efectos secundarios más comunes son náuseas, dolor abdominal, estreñimiento, flatulencia y diarrea. También se han reportado miopatía subaguda, artralgias, dolores de cabeza, nefritis intersticial y erupciones en la piel. Los PPI son metabolizados por los CYP hepáticos y, por tanto, pueden interferir con la eliminación de otros medicamentos eliminados por esta vía. Se ha observado que los PPI interactúan con warfarina (*esomeprazol*, *lansoprazol*, *omeprazol* y *rabeprazol*); diazepam (*esomeprazol* y *omeprazol*); y ciclosporina (*omeprazol* y *rabeprazol*). Entre los PPI, sólo el omeprazol inhibe el CYP2C19 (disminuyendo así el aclaramiento de disulfiram, fenitoína y otros fármacos) e induce la expresión de CYP1A2 (lo que aumenta el aclaramiento de la imipramina, varios fármacos antipsicóticos, tacrina y teofilina). Existe cierta evidencia de que los PPI pueden inhibir la conversión de clopidogrel (a nivel de CYP2C19) a la forma anticoagulante activa, pero esto es controvertido (Huang *et al*., 2012). El pantoprazol tiene menos probabilidades de dar lugar a esta interacción; el uso concomitante de clopidogrel e PPI (principalmente pantoprazol) reduce de manera significativa la hemorragia GI sin aumentar los eventos cardiacos adversos (capítulo 32). Otra interacción farmacológica es entre el metotrexato y la terapia con PPI porque los PPI pueden inhibir de forma competitiva la eliminación del metotrexato y, por tanto, aumentar los niveles de metotrexato.

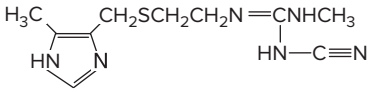
El tratamiento crónico con omeprazol disminuye la absorción de vitamina B_{12}, pero la relevancia clínica de este efecto no está clara. La pérdida de acidez gástrica también puede afectar la biodisponibilidad de medicamentos como ketoconazol, ésteres de ampicilina y sales de hierro. Se ha informado que el uso crónico de PPI se asocia con un mayor riesgo de fractura ósea y con mayor susceptibilidad a ciertas infecciones (p. ej., neumonía adquirida en el hospital, *Clostridium difficile* adquirida en la comunidad, peritonitis bacteriana espontánea en pacientes con ascitis). La hipergastrinemia es más frecuente y más severa con los PPI que con los antagonistas de los receptores H_2 y se asocia con hiperplasia ECL, poliposis de glándulas fúndicas y gastritis atrófica. Esta hipergastrinemia puede predisponer a la hipersecreción de rebote de ácido gástrico al interrumpir el tratamiento y también puede promover el crecimiento de tumores GI, aunque el riesgo parece muy bajo (Song *et al*., 2014). Se han realizado asociaciones recientes entre el uso de PPI a largo plazo y el aumento del riesgo de enfermedad renal crónica y demencia. Estos estudios aún no cuentan con el respaldo de ensayos prospectivos bien controlados y la evidencia de estos efectos adversos significativos sigue siendo muy limitada (Freedberg *et al*., 2017). Se ha observado que los PPI interactúan con los receptores antagonistas H_2.

Receptores antagonistas H_2

La llegada de antagonistas selectivos del receptor H_2 de histamina fue un nuevo punto de partida, en el tratamiento de la enfermedad acidopéptica. Antes de la disponibilidad de los antagonistas del receptor H_2, el estándar de cuidado era la neutralización del ácido en la luz del estómago, por lo general con resultados inadecuados. La larga historia de seguridad y eficacia con los antagonistas del receptor H_2 permitió su disponibilidad sin receta médica. Cada vez más, sin embargo, los PPI están reemplazando a los antagonistas del receptor H_2 en la práctica clínica.



HISTAMINA



CIMETIDINA

Mecanismo de acción y farmacología

Los antagonistas del receptor H_2 inhiben la producción de ácido mediante la reversibilidad de la histamina para unirse a los receptores H_2 en la membrana basolateral de las células parietales (Black, 1993). Cuatro diferentes antagonistas del receptor H_2, que difieren principalmente en su farmacocinética y propensión a causar interacciones medicamentosas, están disponibles en Estados Unidos: *cimetidina*, *ranitidina*, *famotidina* y *nizatidina*. Estos medicamentos son menos potentes que los PPI, pero aun así suprimen la secreción de ácido gástrico en 24 horas en un 70% de forma aproximada. La supresión de la secreción de ácido basal y nocturno es de un 70% de manera aproximada; debido a que la supresión de la secreción ácida nocturna es importante en la curación de las úlceras duodenales, la administración nocturna de un antagonista del receptor H_2 es la terapia adecuada en la mayoría de los casos. Existen pocas pruebas del uso de antagonistas del receptor H_2 para el tratamiento de las úlceras sangrantes, y ya no se recomiendan para este propósito. Los cuatro antagonistas del receptor H_2 están disponibles como formulaciones de ventas libres y prescritas para la administración oral. Las preparaciones intravenosas e intramusculares de cimetidina, ranitidina y famotidina también están disponibles para su uso en enfermos críticos (tabla 49-1).

Absorción, distribución, metabolismo, eliminación (ADME)

Los antagonistas del receptor H_2 se absorben rápido después de la administración oral, con concentraciones séricas máximas en 1-3 h. La absorción puede mejorarse con la comida o disminuirse con antiácidos, pero estos efectos pueden que no sean importantes desde el punto de vista clínico. Los niveles terapéuticos se alcanzan de forma rápida después de

TABLA 49-1 Dosis intravenosa de los receptores antagonistas H_2

	CIMETIDINA	RANITIDINA	FAMOTIDINA
Bolo intermitente	300 mg cada 6-8 h	50 mg cada 6-8 h	20 mg cada 12 h
Infusión continua	37.5-100 mg/h	6.25-12.5 mg/h	1.7-2.1 mg/h

la administración intravenosa y se mantienen durante 4-5 h (*cimetidina*), 6-8 h (*ranitidina*) o 10-12 h (*famotidina*). Los valores de la $t_{1/2}$ de estos agentes después de la administración oral en adultos varían de 1 a 3.5 h; el aclaramiento de cimetidina es más rápido en los niños, reduciendo su $t_{1/2}$ en 30% de manera aproximada. Sólo una pequeña fracción de estos medicamentos está unida a proteínas. Los riñones excretan estos fármacos y sus metabolitos por filtración y secreción tubular renal, y es importante reducir las dosis de los medicamentos en pacientes con una depuración de creatinina disminuida. Ni la hemodiálisis, ni la diálisis peritoneal eliminan cantidades significativas de estos medicamentos. El metabolismo hepático representa una pequeña fracción del aclaramiento (desde <10 hasta ~35%), pero la enfermedad hepática de forma general no es una indicación para ajustar la dosis.

Usos terapéuticos y efectos adversos

Las principales indicaciones terapéuticas para los antagonistas de los receptores H_2 son promover la cicatrización de las úlceras gástricas y duodenales, tratar la GERD no complicada y prevenir la aparición de úlceras por estrés. Para obtener más información acerca de las aplicaciones terapéuticas de los antagonistas del receptor H_2, véase "Estrategias terapéuticas para trastornos acidopépticos específicos".

Los antagonistas de los receptores H_2 en general son bien tolerados, con una incidencia baja (<3%) de efectos adversos (Sabesin, 1993). Los efectos secundarios son menores e incluyen diarrea, dolor de cabeza, somnolencia, fatiga, dolor muscular y estreñimiento. Los efectos secundarios menos comunes incluyen aquellos que afectan el CNS (confusión, delirio, alucinaciones, dificultad para hablar y dolores de cabeza), que ocurren con la administración intravenosa de los medicamentos o en sujetos de edad avanzada. Varios informes han asociado a los antagonistas del receptor H_2 con diversos trastornos sanguíneos, incluida la trombocitopenia. Los antagonistas del receptor H_2 atraviesan la placenta y se excretan en la leche materna. Aunque no se ha asociado ningún riesgo teratogénico importante con estos agentes, se debe tener precaución cuando se usan durante el embarazo.

Todos los agentes que inhiben la secreción de ácido gástrico pueden alterar la velocidad de absorción y la posterior biodisponibilidad de los antagonistas del receptor H_2 (véase sección "Antiácidos"). Las interacciones medicamentosas con los antagonistas del receptor H_2 se producen principalmente con cimetidina, y su uso ha disminuido de forma marcada. La cimetidina inhibe los CYP (p. ej., CYP1A2, CYP2C9 y CYP2D6) y por tanto puede aumentar los niveles de una variedad de fármacos que son sustratos para estas enzimas. La ranitidina también interactúa con las CYP hepáticas, pero con una afinidad de sólo 10% con respecto a la cimetidina. La famotidina y la nizatidina son incluso más seguras en este sentido. Se pueden producir ligeros aumentos en la concentración de alcohol en la sangre por el uso concomitante de antagonistas del receptor H_2 y alcohol.

Tolerancia y rebote con fármacos supresores de ácido

La tolerancia a los efectos supresores de ácido de los antagonistas del receptor H_2 puede desarrollarse dentro de los 3 días de iniciado el tratamiento y puede ser resistente al aumento de las dosis de los medicamentos (Sandevik *et al.*, 1997). La disminución de la sensibilidad a estos fármacos puede ser consecuencia del efecto de la hipergastrinemia secundaria para estimular la liberación de histamina de las células.

Fármacos que aumentan la defensa de la mucosa

Misoprostol

El misoprostol (15-desoxi-16-hidroxi-16-metil-PGE_1) es un análogo sintético de PGE_1 que está aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para prevenir la lesión de la mucosa inducida por NSAID.

Mecanismo de acción y farmacología

La prostaglandina E_2 y la prostaciclina (PGI_2) son las principales PG sintetizadas por la mucosa gástrica. De forma contraria a sus efectos cíclicos de elevación del AMP en muchas células a través de receptores EP_2 y EP_4, estos prostanoides se unen al receptor EP_3 en células parietales y estimulan la vía G_1, disminuyendo así el AMP cíclico intracelular y la secreción de ácido gástrico. La PGE_2 también puede prevenir la lesión gástrica por los efectos citoprotectores que incluyen la estimulación de la secreción de mucina y bicarbonato y el aumento del flujo sanguíneo de la mucosa. La supresión ácida parece ser el efecto clínico más importante (Wolfe y Sachs, 2000).

Debido a que los NSAID disminuyen la formación de PG al inhibir la ciclooxigenasa, los análogos de PG sintéticos ofrecen un enfoque lógico para contrarrestar el daño inducido por los NSAID.

ADME

El misoprostol se absorbe rápido después de la administración oral y se desesterifica de manera extensa y acelerada para formar el ácido de misoprostol, el principal metabolito activo del medicamento. Una sola dosis inhibe la producción de ácido en 30 minutos; el efecto terapéutico máximo lo alcanza a los 60-90 minutos y dura hasta 3 horas. Los alimentos y los antiácidos disminuyen la tasa de absorción de misoprostol. El ácido libre se excreta principalmente en la orina, con una eliminación en una $t_{1/2}$ de 20-40 min.

Usos terapéuticos y efectos adversos

El misoprostol rara vez se usa debido a sus efectos secundarios (Rostom *et al.*, 2009). El grado de inhibición de la secreción de ácido gástrico por misoprostol está relacionado de forma directa con la dosis; su dosificación oral es de 100-200 µg inhibiendo de manera significativa la secreción de ácido basal (hasta 85-95% de inhibición) o secreción ácida estimulada por alimentos (hasta 75-85% de inhibición). La dosis habitual recomendada para la profilaxis de la úlcera es 200 µg cuatro veces al día.

La diarrea, con o sin dolor abdominal y calambres, ocurre hasta un 30% de los pacientes que toman *misoprostol*. Aparentemente relacionada con la dosis, por lo general comienza dentro de las primeras 2 semanas después de que se inicia la terapia y a menudo, se resuelve de manera espontánea en una semana; casos más graves pueden requerir la interrupción del medicamento. El *misoprostol puede causar exacerbaciones clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal (véase capítulo 51). El misoprostol está contraindicado para reducir el riesgo de úlcera inducida por NSAID en mujeres en edad fértil a menos que el paciente tenga un alto riesgo de complicaciones por úlceras gástricas asociadas con el uso de NSAID. También está contraindicado de manera firme durante el embarazo* porque puede aumentar la contractilidad uterina.

Sucralfato

Mecanismo de acción y farmacología

En presencia de daño inducido por ácido, la hidrólisis mediada por pepsina de las proteínas de la mucosa contribuye a la erosión y ulceraciones de la mucosa. Este proceso puede ser inhibido por polisacáridos sulfatados. El *sucralfato* contiene el octasulfato de sacarosa al que se le ha añadido $Al(OH)_3$. En un entorno ácido (pH <4), el sucralfato experimenta extensos enlaces para producir un polímero viscoso y pegajoso que se adhiere a las células epiteliales y cráteres ulcerosos hasta 6 h después de la primera dosis. Además de inhibir la hidrólisis de las proteínas de la mucosa por la pepsina, el sucralfato puede tener otros efectos citoprotectores, incluida la estimulación de la producción local de PG y el factor de crecimiento epidérmico (Szabo, 2014). El *sucralfato* también se une a las sales biliares; por tanto, algunos médicos lo usan, para tratar individuos con los síndromes de esofagitis biliar o gastritis (cuya existencia es controversial).

Usos terapéuticos y efectos adversos

El uso de *sucralfato* para tratar la enfermedad acidopéptica ha disminuido en los últimos años. Sin embargo, dado que el aumento del pH gástrico puede ser un factor en el desarrollo de la neumonía nosocomial en enfermos críticos, el *sucralfato* puede ofrecer una ventaja sobre los PPI y los antagonistas del receptor H_2 para la profilaxis de las úlceras por estrés. El *sucralfato* también se ha usado en afecciones asociadas con inflamación/ulceración de la mucosa que pueden no responder a la supresión ácida, incluida la mucositis oral (radiación y úlceras aftosas) y la gastropatía por reflujo biliar. Administrado por enema rectal, el *sucralfato* se ha usado además para la proctitis por radiación y las úlceras rectales solitarias. Debido a que se activa con el ácido, el *sucralfato* debe tomarse con el estómago vacío 1 hora antes de las comidas. El uso de antiácidos dentro de los 30 min de una dosis de *sucralfato* debe evitarse. La dosis es de 1 g cuatro veces al día (para la úlcera duodenal activa) o 1 g dos veces al día (para la terapia de mantenimiento). Para los niños, se administran 40-80 mg/kg/d en dosis divididas cada 6 h.

El efecto secundario más común del *sucralfato* es el estreñimiento (alrededor del 2%). La administración de *sucralfato* debe evitarse en pacientes con insuficiencia renal que están en riesgo de sobrecarga de aluminio (Marks, 1991). Del mismo modo, los antiácidos que contienen aluminio no deben combinarse con *sucralfato* en estos pacientes. El *sucralfato* forma una capa viscosa en el estómago que puede inhibir la absorción de otros medicamentos, incluyendo fenitoína, digoxina, cimetidina, ketoconazol y antibióticos del grupo de las fluoroquinolonas. Por consiguiente, el *su-*

cralfato debe ser tomado al menos 2 h después de la administración de otros fármacos. La naturaleza "pegajosa" del gel viscoso producido por el *sucralfato* en el estómago también puede ser responsable del desarrollo de bezoares en algunos pacientes.

Antiácidos

Mecanismo de acción y farmacología

Existen agentes mucho más efectivos y persistentes que los antiácidos, pero su precio, accesibilidad y acción rápida los hacen populares entre los consumidores como OTC, y pueden usarse para el tratamiento agudo del reflujo ácido ("acidez estomacal") y la esofagitis (véase discusión que sigue). Muchos factores, incluida la sensación al paladar, determinan la efectividad y la elección del antiácido. Aunque el bicarbonato de sodio neutraliza de forma eficaz el ácido, es muy soluble en agua y se absorbe rápido desde el estómago, y las cargas alcalinas y de sodio pueden suponer un riesgo para los pacientes con insuficiencia cardiaca o renal. El $CaCO_3$ neutraliza de manera veloz y eficaz el H^+ gástrico, pero la liberación de CO_2 a partir de los antiácidos que contienen bicarbonato y carbonato puede causar eructos, náuseas, distensión abdominal y flatulencia. El calcio también puede inducir la secreción ácida de rebote, necesitando una administración más frecuente. Las combinaciones de hidróxidos de Mg^{2+} (que reaccionan rápido) y Al^{3+} (que reaccionan despacio) proporcionan una capacidad de neutralización bastante equilibrada y sostenida, y son los preferidos por la mayoría de los expertos. El magaldrato, un complejo de aluminato de hidroximagnesio, se convierte rápido en ácido gástrico a $Mg(OH)_2$ y $Al(OH)_3$, que se absorben poco y proporcionan así un efecto antiácido sostenido. Aunque las combinaciones fijas de Mg^{2+} y Al^{3+} contrarrestan, en teoría, los efectos adversos entre sí en el intestino (Al^{3+} puede relajar el músculo liso gástrico, produciendo retraso del vaciamiento gástrico y estreñimiento; Mg^{2+} ejerce los efectos opuestos), dicho equilibrio no siempre se logra en la práctica. La simeticona, un surfactante que puede retrasar la formación de espuma y, por tanto, el reflujo esofágico, se incluye en muchas preparaciones de antiácidos. Sin embargo, otras combinaciones fijas, particularmente aquellas con ácido acetilsalicílico, que se comercializan para la "indigestión ácida" son potencialmente inseguras en pacientes predispuestos a úlceras gastroduodenales y no deben usarse.

Usos terapéuticos y efectos adversos

Los antiácidos se administran por vía oral 1 y 3 h después de las comidas y antes de acostarse. Para los síntomas intensos o reflujo incontrolado, los antiácidos pueden administrarse cada 30 a 60 minutos. De manera general, los antiácidos se deben administrar en forma de suspensión porque tienen una mayor capacidad de neutralización que las formas de dosificación en polvo o en tabletas. Los antiácidos se eliminan del estómago vacío en aproximadamente 30 min. Sin embargo, la presencia de alimentos es suficiente para elevar el pH gástrico por encima de cinco alrededor de 1 hora y para prolongar los efectos neutralizantes de los antiácidos durante 2-3 horas.

Los antiácidos varían en la medida en que se absorben y, por tanto, en sus efectos sistémicos. En general, la mayoría de los antiácidos pueden elevar el pH urinario alrededor de 1 unidad de pH. Los antiácidos que contienen Al^{3+}, Ca^{2+} o Mg^{2+} se absorben menos que los que contienen $NaHCO_3$. Con insuficiencia renal, el Al^{3+} absorbido puede contribuir a la osteoporosis, la encefalopatía y la miopatía proximal. Alrededor del 15% del Ca^{2+} administrado por vía oral se absorbe, causando hipercalcemia transitoria. La hipercalcemia de tan sólo 3-4 g de $CaCO_3$ por día puede ser problemática en pacientes con uremia. En el pasado, cuando se administraban grandes dosis de $NaHCO_3$ y $CaCO_3$ de manera habitual con leche o crema para el tratamiento de la úlcera péptica, el síndrome de leche alcalina (alcalosis, hipercalcemia e insuficiencia renal) ocurría con frecuencia. Hoy en día, este síndrome es raro y de manera general es el resultado de la ingestión crónica de grandes cantidades de Ca^{2+} (cinco a cuarenta tabletas de 500 mg por día de carbonato de calcio) tomadas con leche.

Alterando el pH gástrico y urinario, los antiácidos pueden afectar una cantidad de medicamentos (p. ej., hormonas tiroideas, alopurinol y antifúngicos del grupo de imidazol, al alterar las tasas de disolución y absorción, biodisponibilidad y eliminación renal). Los antiácidos Al^{3+} y Mg^{2+} también son notables por su propensión a disminuir los otros fármacos presentes en el tracto GI y de ese modo reducir su absorción. La mayoría de las interacciones pueden evitarse tomando antiácidos 2 h antes o después de la ingestión de otros fármacos.

Otros ácidos supresores y citoprotectores

Los receptores antagonistas muscarínicos M_1 pirenzepina y telenzepina (véase capítulo 9) pueden reducir la producción de ácido basal en un 40-50%. El receptor de ACh en la célula parietal en sí es del subtipo M_3, y se cree que estos fármacos suprimen la estimulación neuronal de la producción de ácido a través de acciones en los receptores M_1 de los ganglios intramurales (véase figura 49-1). Debido a su pobre eficacia relativa, a los efectos colaterales anticolinérgicos significativos e indeseables, y al riesgo de trastornos sanguíneos (pirenzepina), rara vez se usan en la actualidad.

La rebamipida se usa para la terapia de úlceras en partes de India y Asia. Sus efectos citoprotectores se ejercen al aumentar la generación de PG en la mucosa gástrica y al atrapar especies reactivas de oxígeno. El ecabet, que parece aumentar la formación de PGE_2 y PGI_2, también se usa para la terapia de úlceras, muy común en Japón. La carbenoxolona, un derivado del ácido glicirrícico que se encuentra en la raíz de regaliz, se ha utilizado con moderado éxito para la terapia de úlceras en Europa. De forma desafortunada, la carbenoxolona inhibe la isoenzima tipo I de 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, que protege el receptor mineralocorticoide de la activación por cortisol en la nefrona distal; por tanto, causa hipopotasemia e hipertensión debido a la activación excesiva del receptor mineralocorticoide (véase capítulo 46). Los compuestos de bismuto (véase capítulo 50) se prescriben con frecuencia en combinación con antibióticos para erradicar el *H. pylori* y prevenir la recurrencia de la úlcera. Los compuestos de bismuto se unen a la base de la úlcera, promueven la producción de mucina y bicarbonato y tienen efectos antibacterianos significativos.

Estrategias terapéuticas para trastornos acidopépticos específicos

La enfermedad por reflujo gastroesofágico

Aunque la mayoría de los casos de reflujo ácido o regurgitación gastroesofágica siguen un relativo curso benigno, estos síntomas, a menudo referidos hasta como enfermedad de reflujo no erosiva, aún pueden ser preocupantes (Boeckxstaens *et al.*, 2014). La GERD más grave es la esofagitis erosiva, caracterizada por daño de la mucosa visible endoscópicamente. Esto puede conducir a la formación de estenosis y metaplasia de Barrett (reemplazo del epitelio escamoso intestinal por epitelio columnar), que se asocia con un riesgo pequeño pero significativo de adenocarcinoma. Los objetivos de la terapia de GERD son la resolución completa de los síntomas y la curación de la esofagitis (Altan *et al.*, 2012). Los PPI son más efectivos que los antagonistas de los receptores H_2 para lograr estos objetivos (véase figura 49-3).

En general, la dosis óptima para cada paciente se determina con base en el control de los síntomas. Las estenosis asociadas con GERD también responden mejor a los PPI que a los antagonistas de los receptores H_2. Una de las complicaciones de la GERD, el esófago de Barrett, parece ser más refractaria a la terapia porque no se ha demostrado que la supresión del ácido ni la cirugía antirreflujo produzcan regresión de la metaplasia de forma convincente.

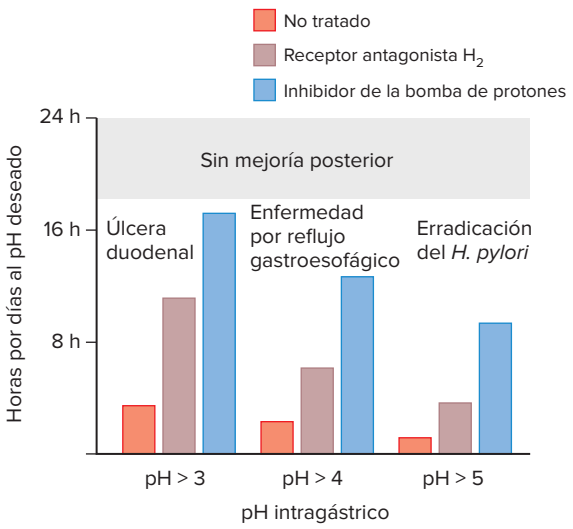


Figura 49-3 *Éxito comparativo de la terapia con PPI y antagonistas H_2.* Los datos muestran los efectos de un PPI (administrado una vez al día) y un antagonista del receptor H_2 (administrado dos veces al día) para elevar el pH gástrico a los intervalos objetivo (es decir, pH 3 para úlcera duodenal, pH 4 para GERD y pH 5 para erradicación de *H. pylori* por antibióticos).

TABLA 49-2 Regímenes de medicamentos antisecretores para el tratamiento de GERD

MEDICAMENTO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA
Receptores antagonista H_2[a]		
Cimetidina	400 mg cuatro veces al día u 800 mg dos veces al día por 12 semanas	20-40 mg/kg/d divididos cada 6 h por 8-12 semanas
Famotidina	20 mg dos veces al día por 12 semanas	0.5 mg/kg/d a la hora de acostarse o dividido cada 12 h (bebé <3 meses)[b]
Nizatidina	150 mg dos veces al día	<12 años: 10 mg/kg/d[c] divididos cada 12 h >12 años: 150 mg dos veces al día
Ranitidina	150 mg dos veces al día	5–10 mg/kg/d dividido cada 8–12 h
Inhibidores de la bomba protones		
Esomeprazol de magnesio Esomeprazol de sodio Esomeprazol de estroncio	20-40 mg al día por 4-8 semanas 20-40 mg al día (IV)[e] 24.65 o 49.3 mg al día por 4-8 semanas	2.5-20 mg al día[d] hasta 8 semanas IV:[d,e] 0.5 mg/kg al día (bebés >1 mes) Niños: 10 mg al día (<55 kg); 20 mg al día (>55 kg)
Dexlansoprazol	30 mg al día por 4 semanas (GERD no erosiva); GERD erosiva: 60 mg al día hasta 6 meses, entonces 30 mg al día hasta 6 meses (terapia de mantenimiento)	Seguridad/eficacia no establecida
Lansoprazol	15 mg (GERD no erosiva) o 30 mg (GERD erosiva) al día hasta 8 semanas	15-30 mg al día[d] hasta 12 semanas
Omeprazol	20 mg al día	5-20 mg al día[d]
Pantoprazol	40 mg al día (GERD erosiva)	20-40 mg al día[d] hasta 8 semanas
Rabeprazol	20 mg al día (GERD erosiva)	Niños 1-11 años: 5-10 mg al día hasta 12 semanas Adolescentes: 20 mg al día hasta 8 semanas

[a] No para la enfermedad erosiva.
[b] Para niños y adolescentes, individualizar la duración del tratamiento y la dosis según la respuesta clínica o la determinación del pH (gástrico o esofágico) y la endoscopia. Para los bebés, emplee medidas conservadoras (p. ej., brinde alimentos más espesos) y limite la terapia a 8 semanas.
[c] Uso no mostrado en la etiqueta.
[d] Varía según el peso.
[e] Usar cuando no se pueda administrar PPI oral y sólo a corto plazo.

Los regímenes para el tratamiento de la GERD con PPI y antagonistas del receptor H_2 de histamina se enumeran en la tabla 49-2. Aunque algunos pacientes con síntomas de GERD leve pueden tratarse con dosis nocturnas de antagonistas del receptor H_2, de forma general se requiere una dosificación de dos veces al día. Los antiácidos son insuficientes y se recomiendan sólo para los pacientes con episodios leves e infrecuentes de reflujo ácido agudo. En general, los agentes procinéticos (véase capítulo 50) no son útiles de manera particular para la GERD, ya sea solos o en combinación con medicamentos supresores de ácido. Existe evidencia razonable de que los PPI y, en menor medida, los antagonistas de los receptores H_2 son seguros y efectivos para el tratamiento de la GERD en los niños (Tighe *et al.*, 2014).

Síntomas intensos y avance del ácido nocturno

En pacientes con síntomas intensos o manifestaciones extraintestinales de GERD, puede ser necesaria una dosificación diaria con un PPI. Sin embargo, es difícil, por no decir imposible, hacer que los pacientes sean aclorhídricos, y dos tercios o más de los pacientes continuarán produciendo ácido, en particular por la noche. Este fenómeno, llamado *avance del ácido nocturno*, se ha invocado como una causa de síntomas refractarios en algunos pacientes con GERD. Sin embargo, las disminuciones en el pH gástrico durante la noche mientras están en tratamiento por lo general no están asociadas con el reflujo ácido en el esófago, y la razón para suprimir la secreción ácida nocturna aún no se ha establecido. Los pacientes con síntomas continuos en PPI dos veces al día a menudo se tratan al agregar un antagonista del receptor H_2 durante la noche. Aunque esto puede suprimir aún más la producción de ácido, el efecto es de corta duración, probablemente debido al desarrollo de tolerancia (Fackler *et al.*, 2002).

Terapia para manifestaciones extraintestinales de GERD

El reflujo ácido ha sido implicado en una variedad de síntomas atípicos, que incluyen dolor torácico no cardiaco, asma, laringitis, tos crónica y otras afecciones del oído, la nariz y la garganta. Los PPI (a dosis más altas) se han usado con cierto éxito en ciertos pacientes con estos trastornos.

GERD y embarazo

Se estima que el reflujo ácido ocurre en 30-50% de los embarazos, con una incidencia cercana al 80% en algunas poblaciones (Richter, 2003). En la gran mayoría de los casos, la GERD termina poco después del parto y, por tanto, no representa una exacerbación de una afección preexistente. Debido a su alta prevalencia y al hecho de que puede contribuir a las náuseas del embarazo, a menudo se requiere medicar. La elección del tratamiento en este entorno se complica por la escasez de datos de seguridad sobre el uso durante el embarazo de los medicamentos más comúnmente usados. En general, la mayoría de los medicamentos utilizados para tratar la GERD se clasifican en la categoría B de la FDA, con la excepción del *omeprazol* (categoría C de la FDA, consulte el Apéndice I para obtener información sobre estas categorías). En los casos leves de GERD durante la noche, el embarazo debe tratarse de forma conservadora; los antiácidos o el sucralfato se consideran los medicamentos de primera línea. Si los síntomas persisten, se pueden usar antagonistas del receptor H_2, la ranitidina tiene la trayectoria más establecida en este medio. Los PPI están reservados para mujeres con síntomas intratables o enfermedad de reflujo complicada. En estas situaciones, el omeprazol, el lansoprazol y el pantoprazol se consideran las opciones más seguras (Ali y Egan, 2007).

GERD pediátrico

La enfermedad por reflujo en bebés y niños está aumentando a un ritmo alarmante (Vandenplas, 2014). Los niños mayores de 10 años pueden ser diagnosticados y tratados de manera similar a los adultos, pero los bebés y los niños muy pequeños requieren un diagnóstico cuidadoso para descartar la alergia a la leche de vaca o la esofagitis eosinofílica. Muchos enfoques no farmacológicos se pueden utilizar para aliviar algunos de los síntomas más preocupantes de esta afección, que pueden no deberse al reflujo ácido. Si está indicada la reducción del ácido, los PPI son más efectivos que los antagonistas del receptor H_2; sin embargo, la eficacia terapéutica de los PPI en recién nacidos y lactantes es baja, y existe un

mayor riesgo de efectos adversos, que incluyen infecciones del tracto respiratorio y gastroenteritis, que deben considerarse de forma cuidadosa. Es probable que los PPI se usen en exceso en el tratamiento de la GERD pediátrica.

Úlcera péptica

La úlcera péptica se ve mejor como un desequilibrio entre los factores de defensa de la mucosa (bicarbonato, mucina, PG, NO y otros péptidos y factores de crecimiento) y los factores perjudiciales (ácido y pepsina) (Hunt *et al*., 2015; Wallace, 2008). En promedio, los pacientes con *úlceras duodenales* producen más ácido que los sujetos control, de manera particular durante la noche (secreción basal). Aunque los pacientes con *úlceras gástricas* tienen una producción normal de ácido o incluso disminuida, las úlceras rara vez o nunca ocurren en ausencia completa de ácido. Se presume que la defensa debilitada de la mucosa y la producción reducida de bicarbonato contribuyen a la lesión a pesar de los niveles más bajos de ácido en estos pacientes. El *Helicobacter pylori* y agentes exógenos como los NSAID interactúan de formas complejas para causar una úlcera. Hasta un 60% de las úlceras pépticas está asociado con la infección del estómago por *H. pylori*. Esta infección puede conducir a una producción deteriorada de somatostatina por parte de las células D y, con el tiempo, causar una inhibición disminuida de la producción de gastrina, dando como resultado un aumento en la producción de ácido y una producción reducida de bicarbonato duodenal. La tabla 49-3 resume las recomendaciones actuales para el tratamiento farmacológico de las úlceras gastroduodenales.

Los PPI alivian los síntomas de las úlceras duodenales y promueven la cicatrización de forma más rápida que los antagonistas del receptor H_2, aunque ambas clases de fármacos son eficaces en este contexto (consulte figura 49-3). Una úlcera péptica representa una enfermedad crónica, y se espera una recurrencia dentro de un año en la mayor parte de los pacientes que no reciben supresión profiláctica del ácido. Con la apreciación de que el *H. pylori* juega un importante papel etiopatogénico en la mayoría de las úlceras pépticas, la prevención de la recaída se centra en la eliminación de este organismo del estómago. *Esomeprazol* intravenoso (80 mg IV durante 30 min, seguido de infusión continua de 8 mg/h durante un total de 72 h, luego 40 mg por vía oral u otro PPI oral de dosis diaria única, durante un tiempo apropiado; uso indicado fuera de la etiqueta) y *pantoprazol* (uso indicado fuera de la etiqueta) son las terapias preferidas en pacientes con úlceras hemorrágicas agudas (Laine y Jensen, 2012; Wong y Sung, 2013). El beneficio teórico de la supresión máxima de ácido en este entorno es acelerar la curación de la úlcera subyacente. Además, un pH gástrico más alto aumenta la formación de coágulos y retarda la disolución del coágulo.

Los NSAID también se asocian de manera frecuente con úlceras pépticas y hemorragia. Los efectos de estos medicamentos están mediados de forma sistémica; en el estómago, los NSAID suprimen la síntesis de PG en las mucosas (en particular PGE_2 y PGI_2) y, por tanto, reducen la producción de moco y la citoprotección (véase figura 49-1). Por lo que minimizar el uso de NSAID es un complemento importante de la terapia de úlcera gastroduodenal.

Tratamiento de la infección por *Helicobacter pylori*

El *Helicobacter pylori*, un bastón gramnegativo, se ha asociado con gastritis y el posterior desarrollo de úlceras gástricas y duodenales, adenocarcinoma gástrico y linfoma de células B gástricas (Suerbaum y Michetti, 2002). Debido al papel crítico del *H. pylori* en la patogenia de las úlceras pépticas, la erradicación de esta infección es una atención estándar en pacientes con úlceras gástricas o duodenales (Malfertheiner *et al*., 2013). Siempre que los pacientes no tomen NSAID, esta estrategia elimina casi por completo el riesgo de recurrencia de la úlcera. La erradicación del *H. pylori* también está indicada en el tratamiento de la mucosa asociada al tejido linfoide en el linfoma de estómago, que puede retroceder de manera significativa después de dicho tratamiento. La eliminación de *Helicobacter pylori* también está indicada para el tratamiento de la gastritis atrófica crónica y la presencia de metaplasia/displasia intestinal (con biopsias positivas de *H. pylori*).

Cinco consideraciones importantes influyen en la selección de un régimen de erradicación (tabla 49-4) (Chey y Wong, 2007; Malfertheiner *et al*., 2012):

- Los regímenes de un solo antibiótico son ineficaces para erradicar la infección por *H. pylori* y conducen a la resistencia microbiana. La terapia de combinación con dos o tres antibióticos (más terapia supresora de ácido) se asocia con la mayor tasa de eliminación del *H. pylori*.
- Un PPI mejora de forma significativa la eficacia de los regímenes de antibióticos del *H. pylori* que contienen amoxicilina y claritromicina (consulte figura 49-3).
- Un régimen de 10-14 días de tratamiento parece ser mejor que los de tratamientos más cortos.
- El cumplimiento deficiente del paciente está relacionado con los efectos secundarios relacionados con la medicación experimentada hasta la mitad de los pacientes que toman regímenes de triple agente y por la inconveniencia de regímenes de tres o cuatro fármacos administrados varias veces al día. El envase que combina las dosis diarias en una unidad conveniente está disponible y puede mejorar el cumplimiento del paciente.

TABLA 49-3 Regímenes para tratar las úlceras gastroduodenales en adultos[a]

MEDICAMENTO	ÚLCERA ACTIVA	TERAPIA DE MANTENIMIENTO
Inhibidores de la bomba de protones[b]		
Esomeprazol de magnesio	NSAID reducción de riesgo: 20 o 40 mg al día hasta 6 meses	
Esomeprazol de estroncio	NSAID reducción de riesgo: 24.65 o 49.3 mg hasta 6 meses	
Lansoprazol	15 mg (DU) al día por 4 semanas 15 mg (NSAID reducción de riesgo) al día hasta 12 semanas 30 mg (GU incluyendo NSAID asociado) al día hasta 8 semanas	15 mg al día 30 mg al día[c]
Omeprazol	20 mg (DU) al día por 4-8 semanas 40 mg (GU) al día por 4-8 semanas	20 mg al día[c]
Pantoprazol	20 mg (NSAID reducción de riesgo) al día[c] 40 mg (GU) al día[c]	20 mg al día[c]
Rabeprazol	20 mg (DU hasta 4 semanas; GU[c]) al día	
Análogos de prostaglandina		
Misoprostol	200 µg cuatro veces al día (prevención de la úlcera asociada a NSAID)[d]	

[a] Hay pocas pruebas del uso de antagonistas del receptor H_2 para el tratamiento de las úlceras sangrantes.
[b] El deslansoprazol no está etiquetado para el tratamiento de las úlceras activas.
[c] Uso no mostrado en la etiqueta.
[d] Sólo se ha demostrado que el misoprostol 800 µg/d reduce el riesgo de complicaciones ulcerosas como perforación, hemorragia u obstrucción. (Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Grupo de Consenso de la Asociación Canadiense de Gastroenterología. Directrices canadienses de consenso sobre la terapia con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos a largo plazo y la necesidad de gastroprotección: beneficios *versus* riesgos. *Aliment Pharmacol Ther* 2009;29:481-496).

TABLA 49-4 Terapia de la infección por *Helicobacter pylori*

Triple terapia por 10-14 días: PPI + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1 g dos veces al día (metronidazol 500 mg dos veces al día puede ser sustituida por amoxicilina)
Cuádruple terapia por 10-14 días: PPI + metronidazol 250 mg + bismuto subsalicilato 525 mg + tetraciclina 500 mg cuatro veces al día
o
Terapia secuencial: PPI + amoxicilina 1 g dos veces al día por 5 días seguido por PPI + claritromicina 500 mg y tinidazol/metronidazol 500 mg dos veces al día por 5 días
o
PPI + amoxicilina 1 g dos veces al día + levofloxacina 250 o 500 mg dos veces al día por 10 días
PPI *dosis diaria*:
Omeprazol: 20 mg dos veces al día (triple terapia); 40 mg diario (terapia doble)
Lansoprazol: 30 mg dos veces al día (triple terapia); 30 mg tres veces al día por 14 días (terapia doble con amoxicilina)
Rabeprazol: 20 mg dos veces al día por 7 días
Pantoprazol: 40 mg dos veces al día[a]
Esomeprazol de magnesio: 40 mg diario (triple terapia)
Esomeprazol de estroncio: 49.3 mg diario (triple terapia)

[a] Uso no mostrado en la etiqueta.
Datos de Chey y Wong, 2007.

- La aparición de la resistencia a la claritromicina y al metronidazol se reconoce cada vez más como un factor importante en la incapacidad de erradicar al *H. pylori*. En presencia de evidencia *in vitro* de resistencia al metronidazol, se debe usar amoxicilina en su lugar. En áreas con una alta frecuencia de resistencia a la claritromicina y al metronidazol, un régimen cuádruple de 14 días (tres antibióticos combinados con un PPI) es, en términos generales, un tratamiento efectivo.

Úlceras relacionadas con NSAID

Los pacientes con uso crónico de NSAID tienen un riesgo del 2-4% de desarrollar una úlcera sintomática, sangrado gastrointestinal o perforación. Idealmente, los NSAID deben suspenderse en pacientes con úlcera si es posible. La cicatrización de úlceras a pesar del uso continuo de NSAID es posible con el uso de agentes supresores de ácido, de manera usual a dosis más altas y durante una duración considerablemente más larga que los regímenes estándar (p. ej., ≥8 semanas). Los PPI son superiores a los antagonistas del receptor H_2 y al misoprostol para promover la curación de úlceras activas y prevenir la recurrencia de úlceras gástricas y duodenales en el contexto de la administración continua de NSAID (Lanas y Hunt, 2006; Rostom *et al*., 2009). La FDA ha aprobado combinaciones de dosis fija de NSAID con un antagonista de PPI o H_2; estas combinaciones tienen la intención de reducir el riesgo de úlceras en pacientes que de forma regular usan NSAID para el dolor artrítico.

Úlceras relacionadas con el estrés

Las úlceras por estrés son del estómago o el duodeno que ocurren en el contexto de una enfermedad profunda o trauma que requieren cuidados intensivos (Bardou *et al*., 2015). La etiología de las úlceras relacionadas con el estrés difiere algo de las otras úlceras pépticas, que incluyen la ácida y la isquemia de la mucosa. Debido a las limitaciones en la administración oral de fármacos en muchos pacientes con úlceras relacionadas con el estrés, los antagonistas del receptor H_2 intravenoso se han usado de manera vasta para reducir la incidencia de hemorragia gastrointestinal debido a las úlceras por estrés. Ahora que las preparaciones intravenosas de PPI están disponibles, son apropiadas para considerarlas. *Sin embargo, existe cierta preocupación sobre el riesgo de neumonía secundaria a la colonización gástrica por bacterias en un medio alcalino*. En este contexto, el sucralfato parece proporcionar una profilaxis razonable contra el sangrado sin aumentar el riesgo de neumonía por aspiración.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison desarrollan gastrinomas pancreáticos o duodenales que estimulan la secreción de grandes cantidades de ácido, a veces en el marco de una neoplasia endocrina múltiple, tipo I (Krampitz y Norton, 2013). Esto puede provocar una ulceración gastroduodenal grave y otras consecuencias de la hiperclorhidria no controlada. Los PPI son los fármacos de elección, por lo general dos veces más que la dosis de rutina para úlceras pépticas (omeprazol 60 mg diarios, esomeprazol 80 mg diarios, lansoprazol 60 mg diarios, rabeprazol 60 mg diarios o pantoprazol 120 mg diarios); algunos pacientes necesitan de dos a tres veces estas dosis para controlar la secreción de ácido. Sin embargo, una vez que se ha logrado el control de la secreción ácida, generalmente es posible reducir la dosis. Los PPI son bien tolerados y seguros, incluso a dosis muy altas. Si los PPI no pueden controlar la secreción de ácido gástrico, se puede administrar el octreótido análogo de somatostatina de acción prolongada (indicación no mostrada en la etiqueta) para inhibir la secreción de gastrina. Este no es un agente de primera línea debido a las tasas de respuesta impredecibles y los efectos secundarios del tratamiento.

Dispepsia funcional

El término *dispepsia funcional* se refiere a los síntomas similares a la úlcera en pacientes que carecen de ulceración gastroduodenal manifiesta (Tack y Talley, 2013). La dispepsia funcional se puede subdividir en síndrome de angustia posprandial y síndrome de dolor epigástrico, de acuerdo con la presencia de síntomas relacionados con las comidas. Se define como la presencia de uno o más de los siguientes rasgos: llenura posprandial, saciedad temprana, dolor o ardor epigástrico y sin evidencia de enfermedad estructural. Puede estar asociado con gastritis (con o sin *H. pylori*) o con el uso de NSAID, pero la patogenia de este síndrome sigue siendo controvertida.

Los PPI parecen ser moderadamente efectivos en el tratamiento de pacientes con dispepsia funcional (Vanheel y Tack, 2014). En general, los PPI dos veces al día no son mejores que los PPI una vez al día. La dosificación es como para GERD (tabla 49-2). Los antagonistas del receptor H_2 son sólo de manera marginal efectivos para el tratamiento de la dispepsia funcional. Debido a que los mecanismos centrales pueden contribuir a la dispepsia funcional ya sea por hipersensibilidad visceral u otros mecanismos, los antidepresivos tricíclicos como amitriptilina o desipramina (10 a 25 mg por la noche) (véase el capítulo 15) pueden ser considerados en pacientes con dispepsia funcional cuyos síntomas persisten a pesar de la terapia con PPI durante 8 semanas. Los agentes procinéticos como la metoclopramida (véase el capítulo 50) no se consideran para la dispepsia funcional debido a su perfil de efectos secundarios. El nuevo agente gastroprocinético *acotiamida* está siendo investigado para su uso en el síndrome de angustia posprandial, y los agonistas del receptor de serotonina $5HT_{1A}$ que relajan el fondo (véase capítulo 13) se están probando en pacientes con síndrome de dificultad posprandial con saturación temprana. Los antiácidos de manera general no son útiles para el tratamiento de la dispepsia funcional.

Trastornos esofágicos funcionales

Los trastornos esofágicos funcionales son trastornos que causan síntomas esofágicos y que se diagnostican sobre la base de resultados negativos en las pruebas esofágicas estándar, excluyendo así los trastornos estructurales, los trastornos de la motilidad como la acalasia y la GERD (Amarasinghe y Sifrim, 2014). Hay cuatro de éstos, igualmente conocidos como trastornos comunes: 1) acidez de estómago funcional, 2) dolor de pecho funcional, 3) disfagia funcional y 4) globo. La terapia con PPI (uso no mostrado en la etiqueta) tal como se describió con anterioridad se usa de forma rutinaria para el tratamiento inicial de la acidez estomacal funcional, el dolor torácico funcional y el globo ocular. Como en la dispepsia funcional, los mecanismos centrales contribuyen a estos trastornos y se siguen enfoques similares para el tratamiento de la pirosis funcional y el dolor torácico funcional si la terapia con PPI es ineficaz, incluido el uso de antidepresivos tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Para el tratamiento del globo, se usa gabapentina o pregabalina.

Agradecimientos: *Laurence L. Brunton, Willemijntje A. Hoogerwerf, Pankaj Jay Pasricha y John L. Wallace contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antisecretores y gastroprotectores*

Medicamentos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Inhibidores de la bomba de protones		
Dexlansoprazol	• Enfermedad de reflujo gastroesofágico • Esofagitis erosiva	• Por lo general bien tolerado • Posible interacción con clopidogrel (controversial) • Aumenta la incidencia de osteoporosis: fracturas asociadas con la cadera, muñeca y columna • Diarrea • Nefritis intersticial • Puede causar deficiencia de cianocobalamina (vitamina B_{12}) con el uso diario prolongado (>3 años)
Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol	• Úlcera gástrica • Úlcera duodenal • Esofagitis erosiva • Enfermedad de reflujo gastroesofágico • Erradicación del *Helicobacter pylori* • Síndrome de Zollinger-Ellison	• Formas para el reflujo ácido sin receta • Por lo general bien tolerado • Posible interacción con clopidogrel (controversial) • Aumenta la incidencia de osteoporosis: fracturas asociadas con la cadera, muñeca y columna • Diarrea • Nefritis intersticial • Puede causar deficiencia de cianocobalamina (vitamina B_{12}) con el uso diario prolongado (>3 años) • Interacciones con investigaciones diagnósticas de tumores neuroendocrinos
Rabeprazol	• Enfermedad de reflujo gastroesofágico • Erradicación del *Helicobacter pylori* • Síndrome de Zollinger-Ellison	• Por lo general bien tolerado • Posible interacción con clopidogrel (controversial) • Aumenta la incidencia de osteoporosis: fracturas asociadas con la cadera, muñeca y columna • Diarrea • Nefritis intersticial
Receptores antagonistas de histamina 2		
Cimetidina Famotidina Nizatidina Ranitidina	• Úlcera gástrica (para promover la cura) • Úlcera duodenal (para promover la cura) • Enfermedad de reflujo gastroesofágico	• No se recomienda más para tratar úlceras activas • Por lo general bien tolerado
Agentes defensores de la mucosa		
Misoprostol	• Profilaxis de la úlcera	• Raramente usado por los efectos secundarios • No puede ser usado en la mujer en edad reproductiva • Diarrea • Vendido en combinación con el diclofenaco
Sucralfato	• Profilaxis de la úlcera	• Por lo general bien tolerado • Constipación
Antiácidos	• Reflujo ácido • Esofagitis	• Sin receta; por lo general bien tolerado • Na^+ y AL^{+3} produce problemas potenciales en CV y enfermedad renal

Bibliografía

Ali RA, Egan LJ. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* **2007**;*21*:793–806.

Altan E, Blondeau K, Pauwels A, Farré R, Tack J. Evolving pharmacological approaches in gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Emerg Drugs* **2012**;*17*:347–359.

Amarasinghe G, Sifrim D. Functional esophageal disorders: pharmacological options. *Drugs* **2014**;*74*:1335–1344.

Bardou M, Quenot JP, Barkun A. Stress-related mucosal disease in the critically ill patient. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2015**;*12*:98–107.

Black J. Reflections on the analytical pharmacology of histamine H_2 receptor antagonists. *Gastroenterology* **1993**;*105*:963–968.

Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ. Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. *Gut* **2014**;*63*:1185–1193.

Camilleri M. The role of pharmacogenetics in nonmalignant gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2012**;*9*:173–184.

Chen J, Yuan YC, Leontiadis GI, Howden CW. Recent safety concerns with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol* **2012**;*46*:93–114.

Chey WD, Wong BCY. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* **2007**;*102*:1808–1825.

Fackler WK, Ours TM, Vaezi MF, Richter JE. Long-term effect of H2RA therapy on nocturnal gastric acid breakthrough. *Gastroenterology* **2002**;*122*:625–632.

Freedberg DE, *et al*. The risks and benefits of long-term use of proton pump inhibitors: expert review and best practice advice from the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* **2017**;*152*:706–715.

Huang B, Huang Y, Li Y, *et al*. Adverse cardiovascular effects of concomitant use of proton pump inhibitors and clopidogrel in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Arch Med Res* **2012**;*43*:212–224.

Hunt RH, Camilleri M, Crowe SE, *et al*. The stomach in health and disease. *Gut* **2015**;*64*:1650–1668.doi:10.1136/gutjnl-2014-307595.

Krampitz GW, Norton JA. Current management of the Zollinger-Ellison syndrome. *Adv Surg* **2013**;*47*:59–79.

Laine L, Jensen DM. Management of patients with ulcer bleeding. *Am J Gastroenterol* **2012**;*107*:345–360.

Lanas A, Hunt RH. Prevention of anti-inflammatory drug-induced gastrointestinal damage: benefits and risks of therapeutic strategies. *Ann Med* **2006**;*38*:415–428.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, *et al*., European *Helicobacter* study group. Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht IV/Florence consensus report. *Gut* **2012**;*61*:646–664.

Malfertheiner P, Venerito M, Selgrad M. *Helicobacter pylori* infection: selected aspects in clinical management. *Curr Opin Gastroenterol* **2013**;*29*:669–675.
Marks IN. Sucralfate-safety and side effects. *Scand J Gastroenterol Suppl* **1991**;*185*:36–42.
Reimer C. Safety of long-term PPI therapy. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* **2013**;*27*:443–454.
Richter JE. Gastroesophageal reflux disease during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* **2003**;*32*:235–261.
Rostom A, Moayyedi P, Hunt R. Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits *versus* risks. *Aliment Pharmacol Ther* **2009**;*29*:481–496.
Sabesin SM. Safety issues relating to long-term treatment with histamine H_2-receptor antagonists. *Aliment Pharmacol Ther* **1993**;*7*(suppl 2):35–40.
Sandevik AK, Brenna E, Waldum HL. Review article: the pharmacological inhibition of gastric acid secretion-tolerance and rebound. *Aliment Pharmacol Ther* **1997**;*11*:1013–1018.
Shin JM, Munson K, Vagin O, Sachs G. The gastric HK-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch Eur J Physiol* **2009**;*457*:609–622.
Shin JM, Sachs G. Pharmacology of proton pump inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep* **2008**;*10*:528–534.
Song H, Zhu J, Lu D. Long-term proton pump inhibitor (PPI) use and the development of gastric pre-malignant lesions. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(*12*):CD010623. doi:10.1002/14651858.CD010623.pub2.
Suerbaum S, Michetti P. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med* **2002**;*347*:1175–1186.
Szabo S. "Gastric cytoprotection" is still relevant. *J Gastroenterol Hepatol* **2014**;*29*(suppl 4):124–132.
Tack J, Talley NJ. Functional dyspepsia—symptoms, definitions and validity of the Rome III criteria. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2013**;*10*:134–141.
Tighe M, Afzal NA, Bevan A, Hayen A, Munro A, Beattie RM. Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(11):CD008550. doi:10.1002/14651858.CD008550.pub2.
Vandenplas Y. Management of pediatric GERD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2014**;*11*:147–157.
Vanheel H, Tack, J. Therapeutic options for functional dyspepsia. *Dig Dis* **2014**;*32*:230–234.
Wallace JL. Prostaglandins, NSAIDs and mucosal defense. Why doesn't the stomach digest itself? *Physiol Rev* **2008**;*88*:1547–1565.
Wolfe MM, Sachs G. Acid suppression: optimizing therapy for gastroduodenal ulcer healing, gastroesophageal reflux disease, and stress-related erosive syndrome. *Gastroenterology* **2000**;*118*:S9–S31.
Wong SH, Sung JJY. Management of GI emergencies: peptic ulcer acute bleeding. *Best Prac Res Clin Gastroenterol* **2013**;*27*:639–647.

Capítulo 50

Motilidad gastrointestinal y flujo de agua; antieméticos; enfermedad biliar y pancreática

Keith A. Sharkey y Wallace K. MacNaughton

MOTILIDAD GASTROINTESTINAL
- Generación y regulación de la actividad motora GI
- Acoplamiento de la excitación y la contracción en el músculo liso GI

TRASTORNOS FUNCIONALES Y DE LA MOTILIDAD INTESTINAL

AGENTES PROCINÉTICOS Y OTROS ESTIMULANTES DE LA MOTILIDAD GI
- Antagonistas del receptor de la dopamina
- Agonistas del receptor de la serotonina
- Motilina y antibióticos macrólidos
- Agentes diversos para estimular la motilidad
- Agentes que suprimen la motilidad

LAXANTES, CATÁRTICOS Y TERAPIA PARA EL ESTREÑIMIENTO
- Descripción del flujo de agua y de electrolitos GI
- Estreñimiento: principios generales de fisiopatología y tratamiento
- Estreñimiento inducido por opioides
- Íleo posoperatorio

AGENTES ANTIDIARREICOS
- Diarrea: principios generales y enfoque del tratamiento

SÍNDROME DEL INTESTINO IRRITABLE
- Alosetrón
- Eluxadolina
- Rifaximina
- Antiespasmódicos
- Otros medicamentos

ANTINAUSEOSOS Y ANTIEMÉTICOS
- Náuseas y vómitos

TRASTORNOS GI DIVERSOS
- Fibrosis quística, pancreatitis crónica y esteatorrea
- Cálculos biliares y cirrosis biliar primaria
- Flatulencia
- Síndrome del intestino corto

Motilidad gastrointestinal

El tracto GI está en un continuo estado de contractilidad, absorción y secreción. El control de este estado es complejo, con contribuciones del músculo y el epitelio, y del sistema nervioso entérico (ENS), el sistema nervioso autónomo (ANS), y las hormonas locales y circulantes. De estos, quizás el regulador más importante de la función fisiológica del intestino sea el ENS (véase figura 50–1) (Furness, 2006; Furness, 2012; Grundy *et al.*, 2006).

El ENS es una amplia colección de nervios y células gliales que constituyen la tercera división del ANS. Es la única parte del ANS realmente capaz de funcionar de manera autónoma si se separa del CNS. El ENS está situado dentro de la pared del tracto GI y se organiza en dos redes conectadas de neuronas, fibras nerviosas y células gliales: el *plexo mientérico (Auerbach)*, que se encuentra entre las capas musculares circular y longitudinal, y el *plexo submucoso* (*Meissner)*, que se localiza en la submucosa (Furness, 2012; Sharkey, 2015). El primero es en gran parte responsable del control motor, mientras que el último regula la secreción, el transporte de fluido y el flujo sanguíneo.

Para prevenir la translocación no deseada de toxinas, los antígenos de bacterias comensales, y otros componentes potencialmente patógenos del contenido luminal, se ha desarrollado una elaborada "barrera intestinal". Consiste en una barrera física, una barrera inmune y una barrera secretora, que incluye la secreción de péptidos antimicrobianos, mucus y fluidos. Los componentes secretorios e inmunes de la barrera intestinal están regulados por el ENS y los mecanismos neurales del ANS, que integran el control de estos componentes de la función de la barrera con los procesos digestivos en el intestino (Mayer *et al.*, 2014; Sharkey y Savidge, 2014).

Generación y regulación de la actividad motora GI

El ENS es responsable de la naturaleza en gran parte autónoma de la mayor parte de la actividad del tracto GI. Esta actividad se organiza en programas relativamente distintos que responden a las aportaciones del ambiente local del intestino, así como del ANS y del CNS. Cada programa consiste en una serie de complejos, pero coordinados, patrones de secreción y movimiento que muestran variación regional y temporal (Deloose *et al.*, 2012). El *programa de ayuno* de la actividad motora en el intestino se denomina MMC (*complejo mioeléctrico migratorio [migrating myoelectric complex]* cuando se refiere a la actividad eléctrica, y *complejo motor migratorio [migrating motor complex]* cuando se refiere a las contracciones acompañantes) y consiste en una serie de cuatro actividades fásicas: I, estado de reposo; II, incremento de las frecuencias de los potenciales de acción y de las contracciones del músculo liso; III, actividad contráctil máxima, y IV, declinación de la actividad hacia una renovación de la fase I. La fase II del MMC se asocia con la liberación de la hormona peptídica *motilina*. Los agonistas de la motilina estimulan la motilidad en el intestino proximal. La fase más característica, la III, consiste en un grupo de contracciones rítmicas que ocupan segmentos cortos del intestino por un periodo de 6-10 minutos antes de proceder en sentido caudal (hacia el ano). Un ciclo de MMC (es decir, las cuatro fases) toma aproximadamente 80-110 minutos. El MMC ocurre en el estado de ayuno, ayuda a eliminar desechos caudales en el intestino y limita el crecimiento de bacterias comensales luminales. El MMC se interrumpe por el programa de alimentación en animales alimentados intermitentemente, como los seres humanos. El *programa de alimentación* consiste en contracciones de alta frecuencia (12-15/min) que se propagan por segmentos cortos (*propulsivas*) o que son irregulares y no propagadas (*mezcladoras*).

La *peristalsis* es una serie de respuestas reflejas a un bolo alimenticio en la luz de un segmento dado del intestino; el *reflejo excitador ascendente* causa la contracción del músculo circular en el lado oral del bolo, mientras que el *reflejo inhibidor descendente* ocasiona la relajación en el lado anal. El gradiente de presión neto mueve el bolo en sentido caudal. Las neuronas motoras reciben información de las interneuronas ascendentes y descendentes (que constituyen los sistemas de retrasmisión y programación), que son de dos amplios tipos, *excitadoras* e *inhibidoras*. El neurotransmisor primario de las *neuronas motoras excitadoras* es la ACh. El neurotransmisor principal en las *neuronas motoras inhibidoras* es el NO, aunque también pueden hacer contribuciones importantes el trifosfato de adenosina (ATP, *adenosine triphosphate*), el péptido intestinal vasoactivo (VIP) y el péptido activador de adenililciclasa hipofisaria (PACAP). Las células enterocromafines, la población principal de células enteroen-

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ANS: (*autonomic nervous system*) Sistema nervioso autónomo
AQP: (*aquaporin*) Acuoporina
CA: (*carbonic anhydrase*) Anhidrasa carbónica
CCK: (*cholecystokinin*) Colecistocinina
CFTR: (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) Regulador de la conductancia transmembrana de la fibrosis quística
CTZ: (*chemoreceptor trigger zone*) Zona gatillo quimiorreceptora
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DOR: (*delta opioid receptor*) Receptor opioide delta
DRA: (*downregulated in adenoma*) Regulado negativamente en el adenoma
ECG: (*electrocardiogram*) Electrocardiograma
ENaC: (*epithelial sodium channel*) Canal de sodio epitelial
ENS: (*enteric nervous system*) Sistema nervioso entérico
FDA: (*U.S Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos
GC: (*guanyl cyclase*) Guanilato ciclasa
GERD: (*gastroesophageal reflux disease*) Enfermedad por reflujo gastroesofágico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GLP: (*glucagon-like peptide*) Péptido similar al glucagón
GPCR: (*G protein-coupled receptor*) Receptor acoplado a proteína G
HERG: (*human ether-a-go-go related gene*) Gen humano relacionado al gen éter a-go-go
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de inmunodeficiencia humana
5HT: (*serotonin, 5-hydroxytryptamine*) Serotonina, 5-hidroxitriptamina
IBS: (*irritable bowel syndrome*) Síndrome de intestino irritable
KOR: (*kappa opioid receptor*) Receptor opioide kappa
MOR: (*mu opioid receptor*) Receptor opioide mu
NEP: (*neutral endopeptidase*) Endopeptidasa neutral
NHE: (Na^+-H^+ *exchanger*) Intercambiador Na^+-H^+
NK: (*neurokinin*) Neurocinina
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
OTC: (*over the counter*) Medicamento sin receta médica
PACAP: (*pituitary adenylyl cyclase-activing peptide*) Péptido activador de adenililciclasa hipofisaria
PAF: (*platelet-activating factor*) Factor activador de las plaquetas
PEG: (*polyethylene glycol*) *Polietilenglicol*
QT: (*ECG interval*) Intervalo del electrocardiograma
SERT: (*serotonin transporter*) Transportador de serotonina
SGLT: (*sodium-glucose cotransporter*) Cotransportador sodio-glucosa
SLC: (*solute carrier transporter*) Transportador de soluto
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina
SST: (*somatostatin*) Somatostatina
STN: (*solitary tract nucleus*) Tracto del núcleo solitario
TJ: (*tight junction*) Unión estrecha
TMEM: (*transmembrane protein*) Proteína transmembrana
USP: (*U.S Pharmacopeia*) Farmacopea de Estados Unidos
VIP: (*vasoactive intestinal peptide*) Péptido intestinal vasoactivo

docrinas, dispersadas en todas partes del epitelio del intestino, liberan serotonina (5HT) para iniciar muchos reflejos intestinales a través de una acción local sobre las neuronas entéricas (Gershon y Tack, 2007). La liberación excesiva de 5HT en la pared del intestino (p. ej., por agentes quimioterapéuticos) causa vómitos por acciones de la 5HT en las terminaciones nerviosas vagales en el intestino delgado proximal. Los compuestos que tiene como blanco al sistema 5HT son moduladores importantes de la motilidad, la secreción y la emesis.

Otros tipos de células también son importantes en la regulación de la motilidad GI, incluso las células intersticiales de Cajal y varias poblaciones de células enteroendocrinas. Las células intersticiales de Cajal, que están distribuidas en redes dentro de la pared intestinal, son responsables de establecer el ritmo eléctrico y el paso de las contracciones en varias regiones del intestino (Huizinga y Chen, 2014). Estas células también modulan la comunicación neuronal excitadora e inhibidora del músculo liso. Las poblaciones de células enteroendocrinas liberan hormonas que actúan localmente, como la *grelina*, la CCK, la *motilina* y el *GLP-1*, lo cual puede influir en la motilidad GI, antes (p. ej., grelina) o después de las comidas (p. ej., la CCK y el GLP-1) (Psichas *et al.*, 2015).

Acoplamiento de la excitación y la contracción en el músculo liso GI

El control de la tensión en el músculo liso GI depende de la concentración de Ca^{2+} intracelular (Sanders *et al.*, 2012). Existen básicamente dos tipos de acoplamiento de la excitación y la contracción en estas células. Los *receptores ionotropos* pueden mediar cambios del potencial de la membrana, que por su parte activan los canales de Ca^{2+} dependientes de voltaje para provocar un influjo de Ca^{2+} (unión electromecánica); los *receptores metabotropos* activan varias vías de señales de transducción para liberar el Ca^{2+} desde los depósitos intracelulares (acoplamiento farmacomecánico). Los receptores inhibidores actúan a través de la proteína cinasa A (PKA, *protein kinase A*) y la proteína cinasa G (PKG, *protein kinase G*) y llevan a la hiperpolarización, la disminución del $[Ca^{2+}]$ citosólico y la reducción de la interacción de la actina y la miosina. Por ejemplo, el NO puede inducir la relajación por la activación de la vía del guanilciclasa-GMP cíclico y la apertura de varios tipos de canales de K^+.

Trastornos funcionales y de la motilidad intestinal

Los trastornos de la motilidad GI son un grupo heterogéneo de afecciones (Drossman, 2006; Faure *et al.*, 2012). Los trastornos comunes de la motilidad incluyen acalasia del esófago (afectación de la relajación del esfínter esofágico inferior asociado con una deficiente peristalsis esofágica que resulta en disfagia y regurgitación), gastroparesia (retraso del vaciamiento gástrico), GERD (reflujo crónico del contenido gástrico hacia el esófago debido al incremento y la frecuencia de relajación transitoria del esfínter esofágico inferior, peristalsis esofágica inefectiva o dismotilidad gástrica), pseudoobstrucción intestinal (formas miopática y enteropática de la dismotilidad intestinal), estreñimiento, enfermedad de Hirschsprung, disfunción anorrectal y otras. Estos trastornos pueden ser congénitos, idiopáticos o secundarios a enfermedades sistémicas (p. ej., diabetes mellitus o esclerodermia). Los trastornos de la motilidad también suelen incluir las afecciones funcionales GI, tales como IBS, dispepsia funcional y dolor torácico no cardiaco. Éstos son trastornos cerebrointestinales que se caracterizan por la presencia de dolor intestinal asociado con trastornos motores GI y otros síntomas. Para la mayoría de estos trastornos el tratamiento es empírico y basado en los síntomas, lo que refleja la limitada comprensión de la fisiopatología involucrada en la mayoría de los casos.

Agentes procinéticos y otros estimulantes de la motilidad GI

Los agentes procinéticos son medicaciones que mejoran de forma coordinada la motilidad y el tránsito del material en el tracto GI (Acosta y Camilleri, 2015; Altan *et al.*, 2012; Corsetti y Tack, 2014; Tack y Zaninotto, 2015). Estos agentes parecen mejorar la liberación de neurotransmisores excitadores en la unión del nervio y el músculo sin interferir con el modelo fisiológico normal y el ritmo de la motilidad. Por el contrario, la activación de los receptores muscarínicos con los agentes colinomiméticos más antiguos (véase capítulo 9) o los inhibidores de la acetilcolinesterasa (véase capítulo 10) mejoran las contracciones de una forma relativamente no coordinada, que produce poca o ninguna actividad motora propulsiva neta.

Antagonistas del receptor de la dopamina

La dopamina está presente en cantidades significativas en el tracto GI y tiene varios efectos inhibidores en la motilidad, incluso la reducción de las presiones del esfínter esofágico inferior e intragástricas. Estos efectos, que resultan de la supresión de la liberación de la ACh de las neuronas motoras mientéricas, son mediados por los receptores dopaminérgicos D_2. Los antagonistas del receptor de la dopamina son efectivos como agentes procinéticos; ellos tienen la ventaja adicional de aliviar las náuseas y los vómitos por el antagonismo de los receptores de la dopamina en la CTZ del tallo cerebral. Los ejemplos son la *metoclopramida* y la *domperidona* (Acosta y Camilleri, 2015; Reddymasu *et al.*, 2007).

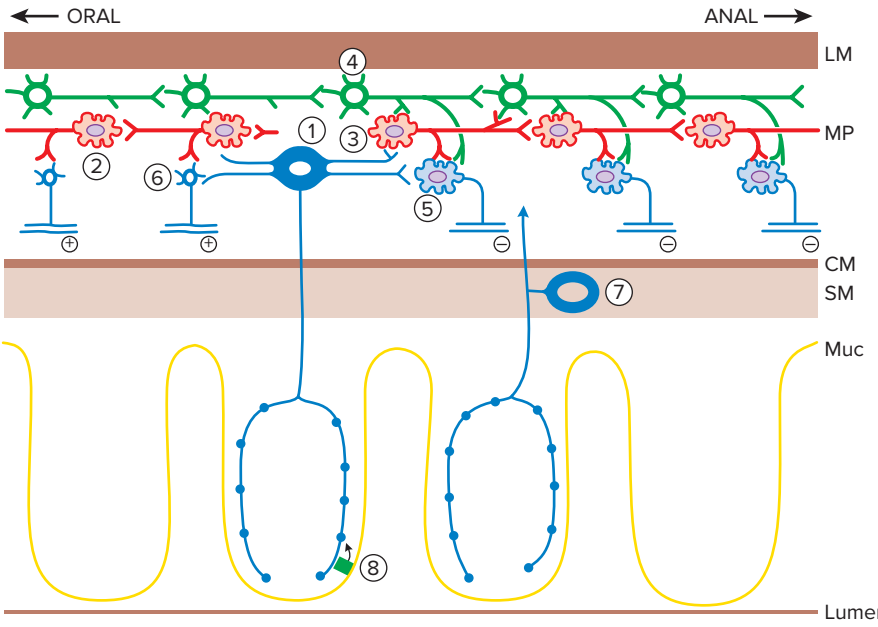
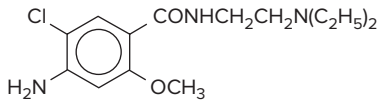


Figura 50-1 ***La red neuronal que inicia y genera la respuesta peristáltica.*** La estimulación de la mucosa conduce a la liberación de serotonina por las células enterocromafines (8), lo cual estimula las neuronas aferentes primarias intrínsecas (1), que luego se comunican con las interneuronas ascendentes (2) y descendentes (3) en las vías reflejas locales. El reflejo produce una contracción en el extremo oral a través de la neurona motora excitadora (6) y la vía de relajación aboral a través de la neurona motora inhibidora (5). El complejo mioeléctrico migratorio (véase texto) se muestra aquí conducido por una cadena diferente de interneuronas (4). También es mostrada otra neurona aferente primaria intrínseca con su cuerpo celular en la submucosa (7). El MP (*myenteric plexus*): plexo mientérico; CM (*circular muscle*): músculo circular; LM (*longitudinal muscle*): músculo longitudinal; SM (*submucosa*): submucosa; Muc (*mucosa*): mucosa. (Adaptada con permiso de Kunze WA, Furness JB. The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu Rev Physiol* **1999**;*61*:117-142. Permiso transmitido a través de la vía Copyright Clearance Center, Inc.).

Metoclopramida



METOCLOPRAMIDA

Mecanismo de acción y farmacología. La *metoclopramida* y otras benzamidas sustituidas son derivados del ácido *para*-aminobenzoico y están estructuralmente relacionadas con la procainamida. Los mecanismos de acción de la *metoclopramida* son complejos e involucran el agonismo del receptor $5HT_4$, el antagonismo vagal y central de la $5HT_3$ y la posible sensibilización de los receptores muscarínicos en el músculo liso, además del antagonismo del receptor de la dopamina. La administración de la *metoclopramida* produce contracciones coordinadas que mejoran el tránsito. Sus efectos se limitan en gran parte al tracto digestivo superior, donde aumenta el tono del esfínter esofágico inferior y estimula las contracciones antrales y del intestino delgado. La *metoclopramida* no tiene efectos clínicamente significativos en la motilidad del intestino grueso (Acosta y Camilleri, 2015).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción). La *metoclopramida* se absorbe rápidamente después de la ingestión oral, se somete a conjugación con sulfato y glucurónido por el hígado, y se excreta principalmente en la orina, con una $t_{1/2}$ de 4-6 h. Las concentraciones máximas ocurren al cabo de una hora después de una sola dosis oral; la duración de la acción es 1-2 h.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La *metoclopramida* está indicada en pacientes con gastroparesia, en quienes el medicamento puede causar mejoría moderada del vaciamiento gástrico. La inyección de *metoclopramida* se usa como medida complementaria en procedimientos médicos o de diagnóstico, como la endoscopia superior o la radiografía de contraste del tracto GI (dosis IV única de 10 mg). Su mayor utilidad radica en su capacidad para mejorar las náuseas y los vómitos que a menudo acompañan a los síndromes de dismotilidad GI. La *metoclopramida* está disponible en formas de dosificación oral (tabletas y solución) y como una preparación parenteral para administración intravenosa o intramuscular. El régimen inicial es de 10 mg por vía oral, 30 minutos antes de cada comida y antes de acostarse. El comienzo de la acción es al cabo de 30-60 minutos. En pacientes con náuseas intensas, se puede administrar una dosis inicial de 10 mg por vía intramuscular (inicio de acción 10-15 minutos) o por vía intravenosa (inicio de acción 1-3 minutos). Para la prevención de la emesis inducida por la quimioterapia, puede administrarse la *metoclopramida* como una infusión de 1-2 mg/kg durante al menos 15 minutos, comenzando 30 minutos antes del inicio de la quimioterapia y se repite según sea necesario cada 2 h para dos dosis, luego cada 3 h para tres dosis. Debido a los efectos adversos relacionados con la exposición al medicamento, la duración de uso recomendada es menor de 12 semanas. La *metoclopramida* tiene un uso muy limitado para el tratamiento de la GERD en niños debido a preocupaciones importantes de seguridad (véase la discusión que sigue) y eficacia limitada.

El principal efecto secundario de la *metoclopramida* incluye los efectos extrapiramidales. Las distonías, que suelen aparecer de forma aguda después de la administración intravenosa, y los síntomas tipo Parkinson que pueden aparecer varias semanas después del inicio de la terapia, generalmente responden al tratamiento con medicamentos anticolinérgicos o antihistamínicos y se revierten al suspender la *metoclopramida*. La discinesia tardía también puede ocurrir con un tratamiento crónico y ser irreversible. Los efectos extrapiramidales parecen ocurrir con mayor frecuencia en niños y adultos jóvenes y en dosis más altas. La *metoclopramida* también puede causar galactorrea bloqueando el efecto inhibidor de la dopamina sobre la liberación de prolactina (se ha visto con poca frecuencia en la práctica clínica). Ocasionalmente se ha reportado metahemoglobinemia en recién nacidos prematuros y en nacidos a término que reciben metoclopramida.

Domperidona

Mecanismo de acción y farmacología. A diferencia de la *metoclopramida*, la *domperidona* antagoniza predominantemente el receptor D_2 sin mayor participación de otros receptores, pero, por lo demás, su mecanismo de acción es similar (Reddymasu *et al.*, 2007).

ADME. La *domperidona* se absorbe rápidamente y produce concentraciones máximas en 30 minutos El medicamento experimenta metabolización a través del CYP3A4 hepático, *N*-desalquilación e hidroxilación; tiene una $t_{1/2}$ de 7 h. Se excreta en las heces (~ dos tercios) y en la orina (~ un tercio).

Usos terapéuticos y efectos adversos. La *domperidona* está disponible para su uso en Estados Unidos sólo a través de un acceso ampliado a medicamentos en investigación con la FDA, pero está fácilmente disponible en muchos otros países. Tiene una actividad procinética moderada en dosis de 10 mg tres veces al día. Aunque no atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica para causar efectos secundarios extrapiramidales, la *domperidona* ejerce efectos en las partes del CNS que carecen de esta barrera, como las que regulan la emesis, la temperatura y la liberación de prolactina. La *domperidona* no parece tener ningún efecto significativo sobre la motilidad GI más baja. Al igual que la metoclopramida, tiene una eficacia limitada en niños. Existe un mayor riesgo de arritmias ventriculares graves, incluida la muerte súbita cardiaca, asociadas con el uso de domperidona, especialmente en personas mayores (>60 años) y en dosis superiores a 30 mg/d. Al igual que la metoclopramida, también puede elevar los niveles de prolactina, presentándose como galactorrea, ginecomastia, amenorrea o impotencia.

Agonistas del receptor de la serotonina

La serotonina (5HT) desempeña un rol importante en la función normal motora y secretora del intestino (véase capítulo 13) (Gershon y Tack, 2007). De hecho, más de 90% del total de la 5HT en el cuerpo existe en el tracto GI. La célula enterocromafín produce la mayor parte de esta 5HT y la libera rápidamente en respuesta a la estimulación química y mecánica (p. ej., bolos de alimentos, agentes quimioterapéuticos tales como el cisplatino, ciertas toxinas microbianas, agonistas de los receptores adrenérgicos, colinérgicos y purinérgicos). La 5HT desencadena el *reflejo peristáltico* (véase figura 50-1) mediante la estimulación de las neuronas sensoriales intrínsecas en el plexo mientérico (a través de los receptores $5HT_{1p}$ y $5HT_4$), así como las neuronas sensitivas vagales y espinales extrínsecas (a través de los receptores $5HT_3$). Además, la estimulación de las neuronas aferentes intrínsecas de la submucosa, activa los reflejos secretomotores, lo cual da como resultado la secreción epitelial.

Los receptores 5HT se hallan en otras neuronas en el ENS, donde pueden ser estimulantes ($5HT_3$ y $5HT_4$) o inhibidores ($5HT_{1A}$). Además, la serotonina estimula la liberación de otros neurotransmisores. Por tanto, la estimulación del fondo gástrico con $5HT_1$ conduce a la liberación de NO y la reducción del tono del músculo liso. La estimulación de las neuronas motoras excitadoras con $5HT_4$ potencia la liberación de ACh en la unión neuromuscular y los receptores $5HT_3$ y $5HT_4$ facilitan la señalización interneuronal. En el desarrollo, la 5HT actúa como un *factor neurotrófico* para las neuronas entéricas a través de los receptores $5HT_{2B}$ y $5HT_4$. La recaptura de serotonina por las neuronas entéricas y el epitelio está mediada por el mismo transportador (SERT) igual que la recaptura de 5HT por las neuronas serotoninérgicas en el CNS. Esta recaptura también está bloqueada por los SSRI (véase figura 15-1), lo que explica el efecto secundario común de la diarrea que acompaña al uso de estos agentes (Gershon, 2013).

La modulación de los efectos múltiples, complejos y a veces opuestos de la 5HT en la función motora del intestino se ha convertido en el blanco principal para el desarrollo de fármacos. La disponibilidad de los fármacos procinéticos serotoninérgicos ha sido restringida en los últimos años debido a eventos cardiacos adversos graves (Tack *et al.*, 2012). En Estados Unidos, el *tegaserod* sólo está disponible como un nuevo medicamento en emergencia de investigación, y la *cisaprida* está disponible sólo a través de un protocolo de acceso limitado. Un nuevo agonista $5HT_4$, la *prucaloprida*, está aprobado en Europa y Canadá para el tratamiento sintomático del estreñimiento crónico en mujeres en quienes los laxantes no proporcionan el alivio adecuado.

Cisaprida

Mecanismo de acción y farmacología. La *cisaprida* es un agonista $5HT_4$ que estimula la actividad de la adenililciclasa en las neuronas. También tiene propiedades antagonistas $5HT_3$ débiles y puede estimular directamente el músculo liso. La *cisaprida* fue un agente procinético de uso común; sin embargo, ya no suele estar disponible en Estados Unidos debido a su potencial para inducir arritmias cardiacas graves y ocasionalmente fatales, que incluyen taquicardia ventricular, fibrilación ventricular y *torsades de pointes*. Estas arritmias son el resultado de un intervalo QT prolongado a través de una interacción con las subunidades formadoras de poros del canal HERG K^+ (véase capítulo 30).

ADME. La *cisaprida* se metaboliza en el hígado por el CYP3A4 (véase capítulo 6). Tiene un inicio de acción a los 30-60 min y una $t_{1/2}$ de 6-12 h.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La *cisaprida* está disponible sólo a través de un programa de investigación de acceso limitado para pacientes con GERD, gastroparesia, pseudoobstrucción intestinal, estreñimiento crónico refractario intenso e intolerancia a la alimentación enteral neonatal que han fallado con todas las modalidades terapéuticas estándar y que han sido sometidos a una exhaustiva evaluación diagnóstica, incluido un ECG. Tiene una actividad procinética moderada en dosis de 5 a 10 mg cuatro veces al día antes de las comidas. La *cisaprida* está contraindicada en pacientes con antecedentes de intervalo QT prolongado, insuficiencia renal, arritmias ventriculares, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca congestiva, insuficiencia respiratoria, anomalías electrolíticas no corregidas, o medicamentos concomitantes conocidos por prolongar el intervalo QT.

Prucaloprida

Mecanismo de acción y farmacología. La *prucaloprida* es un agonista específico del receptor $5HT_4$ (véase figura 50-2) que facilita la neurotransmisión colinérgica. Actúa a lo largo del intestino, aumentando el tránsito oral-cecal y el tránsito colónico sin afectar el vaciamiento gástrico en voluntarios sanos.

ADME. La *prucaloprida* tiene un tiempo para alcanzar una acción máxima de 2-3 horas y una $t_{1/2}$ de 24 h. Se excreta principalmente en la orina sin cambios.

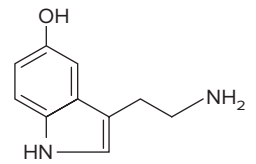
Usos terapéuticos y efectos adversos. Administrado en dosis de 1-4 mg por vía oral, una vez al día, el medicamento mejoró los hábitos intestinales, aumentó significativamente la cantidad de deposiciones espontáneas y completas, redujo la gravedad de los síntomas y mejoró la calidad de vida en pacientes con estreñimiento crónico intenso. La *prucaloprida* está aprobada o se usa en mujeres con estreñimiento crónico en quienes los laxantes no brindan un alivio adecuado. Las náuseas, la diarrea, el dolor abdominal y los dolores de cabeza son efectos adversos comunes. Los riesgos cardiovasculares no parecen ser elevados, pero debe mantenerse la vigilancia sobre los pacientes (Diederen *et al.*, 2015).

Motilina y antibióticos macrólidos

Mecanismo de acción y farmacología

La motilina, una hormona peptídica de 22 aminoácidos secretada por células M enteroendocrinas y por algunas células enterocromafines del intestino delgado superior, es un potente agente contráctil del tracto GI superior. Los niveles de motilina fluctúan en asociación con el MMC y parecen ser responsables de la amplificación, si no de la inducción real, de la actividad de fase III. Además, los receptores de la motilina son GPCR que se encuentran en las células del músculo liso y neuronas entéricas.

Los efectos de la motilina pueden ser imitados por la *eritromicina*, una propiedad compartida en diversos grados por otros antibióticos macrólidos (p. ej., la *azitromicina,* la *claritromicina*, etc.; véase capítulo 59). Además de sus efectos similares a los de la motilina, que son más pronunciados a dosis más altas (250-500 mg), la eritromicina en dosis más bajas (p. ej., 40-80 mg) también puede actuar por otros mecanismos poco definidos que pueden implicar a la facilitación colinérgica. La eritromicina tiene



LIGANDO	ESPECIFICIDAD
Alosetrón	Antagonista $5HT_3$
Metoclopramida	Antagonista $5HT_3$; Agonista $5HT_4$; Antagonista D_2
Prucaloprida	Antagonista $5HT_4$
Tegaserod	Agonista parcial $5HT_4$

Figura 50-2 *Agentes serotoninérgicos que modulan la motilidad GI.*

múltiples efectos sobre la motilidad del tracto GI superior, lo que aumenta la presión esofágica inferior y estimula la contractilidad gástrica y del intestino delgado. Por el contrario, tiene poco o ningún efecto sobre la motilidad colónica. En dosis superiores a 3 mg/kg puede producir una contracción espástica en el intestino delgado, que provoca cólicos, deterioro del tránsito y vómitos.

ADME

La *eritromicina* se metaboliza por desmetilación en el hígado por el CYP3A4. El tiempo para la acción máxima es aproximadamente 0.5-2.5 horas (etilsuccinato), y tiene una $t_{1/2}$ de 2 horas. Se excreta principalmente en las heces.

Usos terapéuticos y efectos adversos

La *eritromicina* se usa como agente procinético en pacientes con gastroparesia diabética, donde puede mejorar el vaciamiento gástrico a corto plazo. Las contracciones gástricas estimuladas por la *eritromicina* pueden ser intensas y dar como resultado el "vaciamiento rápido" de alimentos relativamente no digeridos en el intestino delgado. Esta posible desventaja puede explotarse clínicamente para eliminar del estómago residuos no digeribles, como los bezoares. El rápido desarrollo de la tolerancia (~28 días) a la *eritromicina*, posiblemente por regulación negativa del receptor de la motilina, y los efectos antibióticos (indeseables en este contexto) limitan el uso de este fármaco como agente procinético. Una dosis estándar de *eritromicina* para la estimulación gástrica es de 1.5-3 mg/kg de infusión intravenosa cada 6 horas en un entorno hospitalario o 125 mg por vía oral cada 12 horas (Acosta y Camilleri, 2015). Para la estimulación del intestino delgado, una dosis más pequeña (p. ej., 3 mg/kg IV cada 8 horas) puede ser más útil; las dosis más altas en realidad pueden retrasar la motilidad. La taquifilaxia a la eritromicina y los posibles efectos secundarios limitan su uso en el tratamiento de la gastroparesia. Las preocupaciones sobre la toxicidad GI, la ototoxicidad, la colitis pseudomembranosa y la inducción de cepas resistentes de bacterias, la prolongación del intervalo QT y la muerte súbita, particularmente cuando se usa en pacientes que toman medicamentos que inhiben CYP3A4, limitan el uso de la *eritromicina* en situaciones agudas o en circunstancias en las que los pacientes son resistentes a otros medicamentos.

Otros macrólidos (p. ej., la *azitromicina* y la *claritromicina*) aceleran el vaciamiento gástrico, pero debido a que no hay ensayos comparativos con otros medicamentos o placebo que indiquen algún beneficio, su costo adicional, potencial de riesgo y resistencia a los antibióticos excluiría la consideración de su uso en los trastornos de la motilidad.

Agentes diversos para estimular la motilidad

La hormona CCK se libera del intestino en respuesta a los alimentos y retrasa el vaciamiento gástrico, provoca la contracción de la vesícula biliar, estimula la secreción de enzimas pancreáticas, aumenta la motilidad intestinal y promueve la saciedad. El octapéptido C-terminal de la CCK, *sincalida*, es útil para estimular la vesícula biliar o el páncreas y para acelerar el tránsito del bario a través del intestino delgado para las pruebas de diagnóstico de estos órganos. Se administra por inyección o infusión intravenosa y tiene un inicio de acción de 5-15 min.

Actualmente, hay varios agentes en evaluación que estimulan la motilidad cuyos mecanismos de acción se basan en mecanismos neurohumorales bien establecidos (Camilleri, 2014). Éstos incluyen un nuevo *agonista del receptor de la motilina* (camicina), un *agonista del receptor de la grelina* (relamorelina) y nuevos *agonistas 5HT$_4$* (velusetrag y naronaprida).

Agentes que suprimen la motilidad

Los relajantes del músculo liso como los nitratos orgánicos, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y los antagonistas del canal de Ca^{2+} producen un alivio temporal, aunque parcial, de los síntomas en los trastornos de la motilidad como la acalasia, en la cual el esfínter esofágico inferior no se relaja, lo que ocasiona dificultad para tragar (Pandolfino y Gawron, 2015). Las preparaciones de toxina botulínica (onabotulinumtoxinaA), inyectada directamente en el esfínter esofágico inferior a través de un endoscopio, en dosis de 80-100 unidades, inhiben la liberación de la ACh de las terminaciones nerviosas y pueden producir parálisis parcial del músculo del esfínter, con mejoras significativas de los síntomas y la eliminación esofágica (Zhao y Pasricha, 2003). Otras afecciones GI en las que se ha utilizado la toxina botulínica A incluyen gastroparesia, disfunción del esfínter de Oddi y fisuras anales, aunque actualmente no existen datos de ensayos sólidos que respalden su eficacia.

Laxantes, catárticos y terapia para el estreñimiento

Descripción del flujo de agua y de electrolitos GI

Normalmente el agua representa 70-85% del peso total de las heces. El contenido neto de líquido de las heces refleja un equilibrio entre la entrada luminal (ingestión de fluidos y la secreción de agua y electrolitos dirigida hacia el lumen) y la salida (absorción) a lo largo del tracto GI. El desafío diario para el intestino es extraer agua, minerales y nutrientes del contenido luminal, y dejar atrás un conjunto manejable de fluidos para la expulsión adecuada del material de desecho a través del proceso de defecación.

Por lo general, alrededor de 8-9 L de líquido ingresan al intestino delgado diariamente a partir de fuentes exógenas y endógenas (véase figura 50-3). La absorción neta de agua se produce en el intestino delgado en respuesta a los gradientes osmóticos que resultan de la captura y secreción de iones y la absorción de nutrientes (principalmente azúcares y aminoácidos), con sólo 1-1.5 L que cruzan la válvula ileocecal. Luego el colon extrae la mayor parte del fluido restante, y deja aproximadamente 100 mL de agua fecal todos los días. En circunstancias normales, estas cantidades se encuentran dentro del rango de la capacidad total de absorción del intestino delgado (~16 L) y del colon (4-5 L). Los mecanismos neurohumorales, los patógenos y los medicamentos pueden alterar la secreción y la absorción de líquido por el epitelio intestinal (véase figura 50-4). La motilidad alterada también contribuye de manera general a este proceso. Con una motilidad disminuida y una eliminación excesiva de líquidos, las heces pueden volverse espesas e impactadas, lo que provoca estreñimiento. Cuando se supera la capacidad del colon para absorber líquido, se produce diarrea.

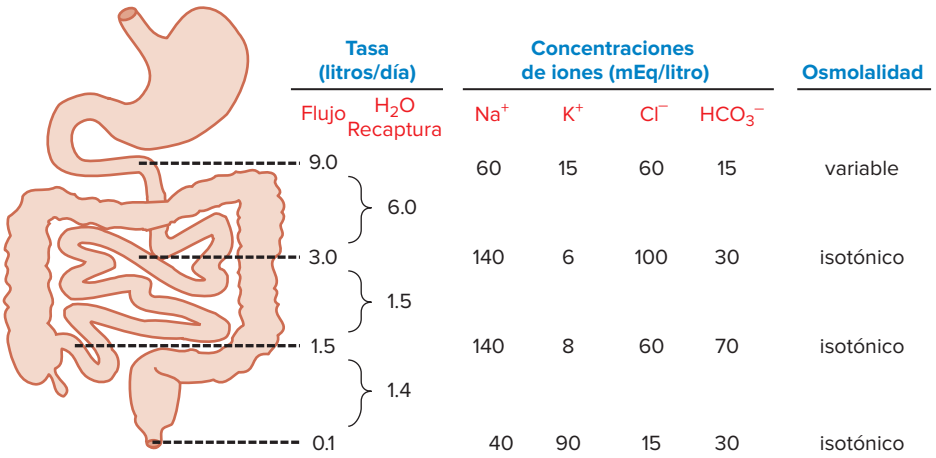


Figura 50-3 *Volumen y composición típicos del líquido que atraviesa el intestino delgado y grueso a diario.* De los 9 L de líquido que se presentan generalmente en el intestino delgado cada día, 2 L provienen de la dieta y 7 L de secreciones (salivales, gástricas, pancreáticas y biliares). La capacidad de absorción del colon es de 4-5 L por día.

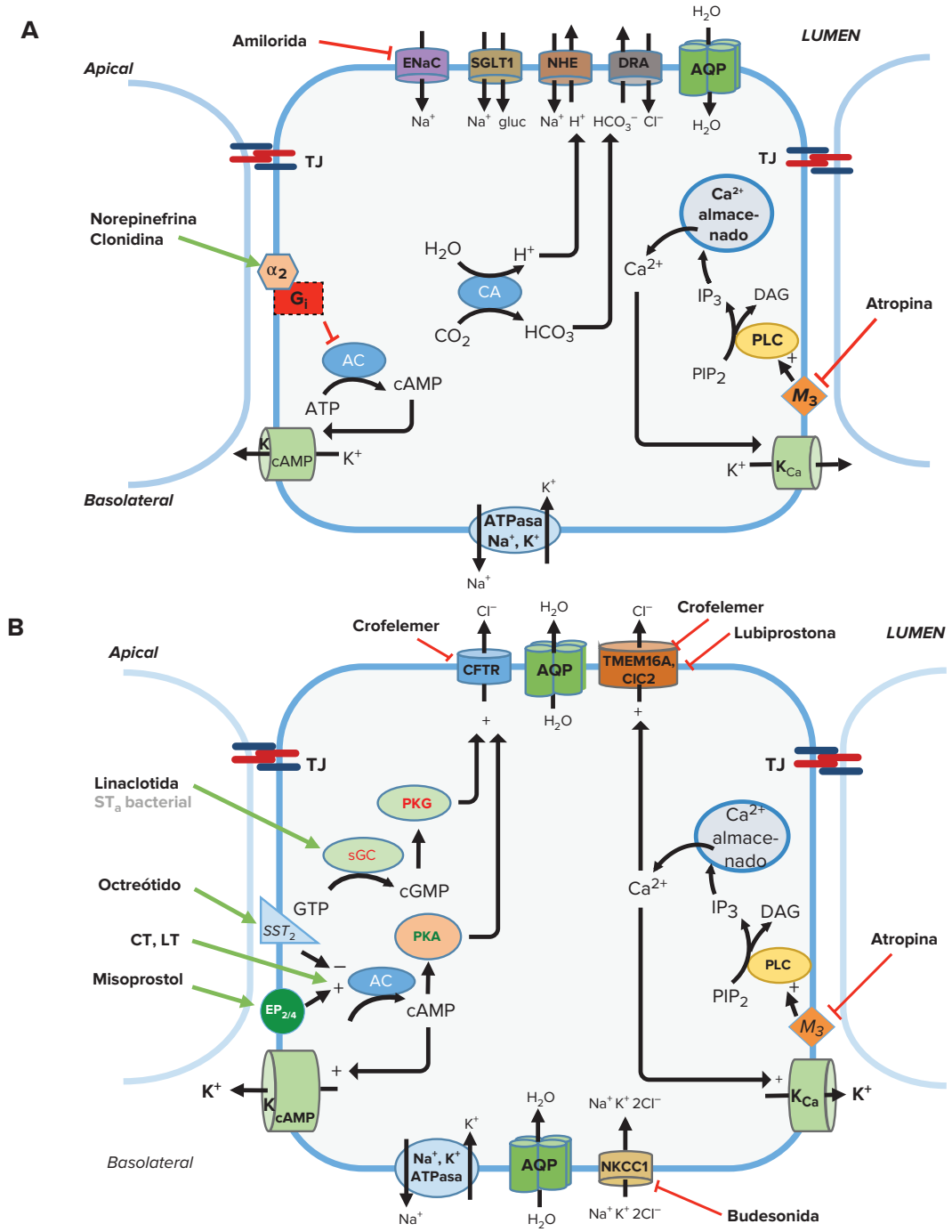


Figura 50-4 *Mecanismo de acción de los fármacos que alteran la secreción y absorción epitelial intestinal.* **A.** *Agentes que afectan la secreción epitelial intestinal.* La secreción es inducida en los enterocitos secretores por el gradiente de Na^+ establecido por la ATPasa-Na^+, K^+. Este gradiente de Na^+ impulsa al simportador NKCC1 (SLC12A2), que permite la acumulación de Cl^- en la célula. La regulación de los canales de cloruro en la membrana apical (luminal) impulsa la secreción de Cl^-. El movimiento vectorial del cloruro impulsa la secreción de agua a través de la ruta paracelular y de los canales de agua AQP. La secreción de cloruro se regula rápidamente a través de la fosforilación de CFTR por las proteínas cinasas dependientes de nucleótidos cíclicos, PKA y PKG. Por tanto, los fármacos que estimulan la adenililciclasa (es decir, misoprostol, que actúa a través de los receptores prostanoides EP2 o EP4) o GC (linaclotida) estimularán la secreción de Cl^- y agua. Varias toxinas bacterianas causan flujo de agua y diarrea por estos mecanismos: la toxina del cólera (CT, *cholera toxin*) y la toxina lábil al calor de *Escherichia coli* (LT, *labile* Escherichia coli *toxin*) estimulan la síntesis de AMP cíclico en el enterocito por la ADP-ribosilación de $G\alpha_s$, bloqueando su actividad GTPasa y conduciendo a la activación constitutiva de la adenililciclasa; las enterotoxinas termoestables (p. ej., ST_a) estimulan la forma unida a la membrana de la guanililciclasa. Los fármacos que inhiben la adenililciclasa (p. ej., el octreótido, que actúa en los receptores SST2) inhiben la secreción. Los canales de cloruro dependientes de calcio (TMEM 16A, ClC_2) están regulados por aumentos en el Ca^{2+} citosólico, como los inducidos por la activación de los receptores M3 muscarínicos que bloquean la atropina. Los incrementos en el AMP cíclico y el Ca^{2+} citosólico también regulan los canales de K^+ dependientes de AMP cíclico y dependientes de Ca^{2+}; esta regulación es esencial para mantener el gradiente de Na^+ necesario para facilitar la secreción. Los canales de cloruro apical (CFTR, TMEM 16A) también pueden ser inhibidos por fármacos tales como la lubiprostona y el crofelemer. Los fármacos como la budesonida inhiben la función del NKCC1 y, por tanto, reducen la secreción. **B.** *Agentes que afectan la absorción epitelial intestinal.* La absorción también es impulsada por la ATPasa -Na^+, K^+ en los enterocitos absorbentes, lo que crea el gradiente de Na^+ que facilita la absorción de Na^+ a través del ENaC o de transportadores acoplados como el cotransportador de Na^+-glucosa SGLT1 (SLC5A1) y miembros de la familia NHE. El ENaC está bloqueado por la amilorida y compuestos similares. El NHE y el intercambiador de bicarbonato-Cl, DRA, dependen de la acción de la anhidrasa carbónica (CA), que genera H^+ y HCO_3^- a partir del agua y el CO_2 en el citosol. El agua ingresa a la célula a través de las AQP apicales. Al igual que en la secreción, la regulación de los canales de K^+ por el AMP cíclico y el Ca^{2+} es esencial. Por tanto, los fármacos que actúan sobre los receptores α_2 adrenérgicos (p. ej., clonidina) reducirán la actividad de la adenililciclasa y disminuirán los niveles de AMP cíclico de los enterocitos, con lo cual se reduce la absorción.

Estreñimiento: principios generales de fisiopatología y tratamiento

Los pacientes usan el término *estreñimiento* no sólo para la disminución de la frecuencia, sino también para la dificultad en la iniciación o el paso de heces firmes o de pequeño volumen o una sensación de evacuación incompleta.

El estreñimiento tiene muchas causas reversibles o secundarias, incluida la falta de fibra dietética, fármacos, alteraciones hormonales, trastornos neurogénicos y enfermedades sistémicas. En la mayoría de los casos de estreñimiento crónico, no se encuentra una causa específica. Hasta 60% de los pacientes con estreñimiento tienen tránsito colónico normal. Estos pacientes tienen IBS o definen estreñimiento en términos distintos de la frecuencia de las deposiciones. En el resto, generalmente se intenta categorizar la fisiopatología subyacente como un trastorno del tránsito colónico retrasado debido a un defecto subyacente en la motilidad colónica o, con menos frecuencia, como un trastorno aislado de la defecación o evacuación (trastorno de salida) debido a la disfunción del aparato neuromuscular de la región rectoanal.

La motilidad colónica es responsable de mezclar los contenidos luminales para promover la absorción de agua y moverlos desde los segmentos proximales hasta los distales por medio de contracciones de propulsión (Dinning *et al.*, 2009). La mezcla en el colon se logra de manera similar a la del intestino delgado: por contracciones estacionarias (no propulsivas) de corta o larga duración. En algunos pacientes, el factor predominante a menudo no es obvio. En consecuencia, el enfoque farmacológico para el estreñimiento sigue siendo empírico y suele basarse en principios no específicos.

El estreñimiento generalmente puede corregirse mediante el cumplimiento de una dieta rica en fibra (20-35 g por día), la ingesta adecuada de líquidos, el entrenamiento y los hábitos intestinales adecuados y la evitación de medicamentos que provocan estreñimiento (Emmanuel *et al.*, 2009; Lacy *et al.*, 2014; Menees *et al.*, 2012). El estreñimiento relacionado con los fármacos puede corregirse con medicamentos alternativos cuando sea posible o el ajuste de la dosis. Si las medidas no farmacológicas solas son inadecuadas, se pueden complementar con agentes formadores de volumen o laxantes osmóticos.

Cuando se usan laxantes estimulantes, deben administrarse a la dosis efectiva más baja y durante el periodo más breve para evitar el abuso. Además de perpetuar la dependencia a los medicamentos, el hábito al laxante puede conducir a una pérdida excesiva de agua y electrolitos; el aldosteronismo secundario puede ocurrir si la depleción del volumen es prominente. Se reporta esteatorrea, enteropatía con pérdida de proteínas con hipoalbuminemia y osteomalacia debido a la pérdida excesiva de calcio en las heces. Los laxantes se emplean con frecuencia antes de los procedimientos quirúrgicos, radiológicos y endoscópicos en los que es deseable un colon vacío. Los términos *laxantes, catárticos*, *purgantes*, *aperientes* y *evacuantes* a menudo se usan indistintamente. Sin embargo, existe una diferencia entre la *laxación* (la evacuación de material fecal formado por el recto) y la *catarsis* (la evacuación de material fecal no formada, generalmente acuoso, de todo el colon). La mayoría de los agentes comúnmente usados promueven la laxación, pero algunos son realmente catárticos que actúan como laxantes en dosis bajas.

Los laxantes alivian el estreñimiento y promueven la evacuación del intestino a través de:

- Potenciación de la retención de fluido intraluminal por mecanismos hidrófilos u osmóticos.
- Disminución de la absorción neta de líquido por los efectos sobre el fluido y el transporte de electrolitos de los intestinos delgado y grueso.
- Alteración de la motilidad por la inhibición de las contracciones segmentadas (no propulsivas) o la estimulación de las contracciones propulsivas.

Los laxantes pueden clasificarse según sus acciones (véase tabla 50-1) o según el patrón de efectos producido por la dosificación clínica habitual (véase tabla 50-2), con cierta superposición entre las clasificaciones.

Una variedad de laxantes, tanto agentes osmóticos como estimulantes, aumentan la actividad de la NO sintasa y la biosíntesis del PAF (véase capítulo 37) en el intestino. El PAF es un mediador fosfolípido proinflamatorio que estimula la secreción colónica y la motilidad GI (Izzo *et al.*, 1998). El NO también puede estimular la secreción intestinal e inhibir las contracciones segmentadas en el colon, promoviendo de este modo la relajación. Los agentes que reducen la expresión de la NO sintasa o su actividad pueden prevenir los efectos laxantes del aceite de ricino, la cáscara sagrada, el sulfato de magnesio y el bisacodilo (pero no del senna).

Fibra dietética y suplementos

El volumen, la suavidad y la hidratación de las heces dependen del contenido de fibra de la dieta. La fibra es la parte de la comida que se resiste a la digestión enzimática y llega al colon prácticamente sin cambios. Las bacterias colónicas fermentan la fibra en diversos grados, en dependencia de su naturaleza química y la solubilidad en agua. La fermentación de la fibra tiene dos efectos importantes: 1) produce ácidos grasos de cadena corta que son tróficos para el epitelio colónico; 2) aumenta la masa bacteriana. Aunque la fermentación de la fibra generalmente disminuye el agua de las heces, los ácidos grasos de cadena corta pueden tener un efecto procinético y el aumento de la masa bacteriana puede contribuir a aumentar el volumen de las heces. Sin embargo, la fibra que no se fermenta puede atraer agua y aumentar el volumen de las heces. El efecto neto en la evacuación intestinal varía, por tanto, con diferentes composiciones de fibra dietética (véase tabla 50-3). En general, las fibras insolubles y poco fermentables, como la lignina, son las más eficaces para aumentar el volumen y el tránsito de las heces.

El *salvado*, el residuo que queda cuando la harina está hecha de granos de cereal, contiene más de 40% de fibra dietética. El salvado de trigo, con su alto contenido de lignina, es más eficaz para aumentar el peso de las heces (una dosis de 1-3 g hasta tres veces al día). Las frutas y verduras contienen más *pectinas* y *hemicelulosas*, que son más fácilmente fermentables y producen menos efecto en el tránsito de las heces. La cáscara de *Psyllium*, derivada de la semilla de la hierba de plantago (*Plantago ovata*, conocida como ispaghula o isabgol en muchas partes del mundo), es un componente de muchos productos comerciales para el estreñimiento. La

TABLA 50-1 Clasificación de los laxantes

1. **Agentes con acción luminal**
   - Coloides hidrofílicos; agentes formadores de volumen (salvado, *Psyllium*, etcétera)
   - Agentes osmóticos (sales o azúcares inorgánicos no absorbibles)
   - Agentes suavizantes de las heces (surfactantes) y emolientes (docusato, aceite mineral)
2. **Estimulantes o irritantes inespecíficos (con efectos sobre la secreción y motilidad de los fluidos)**
   - Difenilmetanos (bisacodilo)
   - Antraquinonas (senna y cáscara sagrada)
   - Aceite de ricino
3. **Agentes procinéticos (que actúan principalmente sobre la motilidad)**
   - Agonistas del receptor $5HT_4$
   - Antagonistas del receptor de la dopamina
   - Motílidos (eritromicina)

TABLA 50-2 Clasificación y comparación de los laxantes representativos

EFECTO LAXANTE Y LATENCIA EN LA DOSIFICACIÓN CLÍNICA HABITUAL		
ABLANDAMIENTO DE LAS HECES, 1-3 DÍAS	**HECES BLANDAS O SEMILÍQUIDAS, 6-8 HORAS**	**EVACUACIÓN LÍQUIDA, 1-3 H**
Laxantes formadores de volumen	***Laxantes estimulantes***	**Laxantes osmóticos**[a]
Salvado	Derivados de difenilmetano	Sulfato de magnesio
Preparaciones de *Psyllium*	Bisacodilo	Leche de magnesia
Metilcelulosa		Citrato de magnesio
Policarbófilo cálcico		
Laxantes surfactantes/osmóticos	***Derivados de antraquinona***	***Aceite de ricino***
Docusato	Senna	
Poloxámeros	Cáscara sagrada	
Lactulosa		

[a] Empleado en altas dosis para un efecto catártico rápido y en una dosis más baja para el efecto laxante.

TABLA 50-3 Propiedades de las diferentes fibras dietéticas

TIPO DE FIBRA	SOLUBILIDAD EN AGUA	% FERMENTADO
Nopolisacáridos		
Lignina	Pobre	0
Celulosa	Pobre	15
Polisacáridos sin celulosa		
Hemicelulosa	Buena	56-87
Mucílagos y resinas	Buena	85-95
Pectinas	Buena	90-95

En general, las fibras insolubles y poco fermentables, como la lignina, son las más efectivas para aumentar el volumen y el tránsito de las heces.

cáscara del *Psyllium* contiene un muciloide hidrófilo que se somete a una fermentación significativa en el colon, lo que lleva a un aumento en la masa bacteriana del colon; la dosis habitual es de 2.5-4 g (1-3 cucharaditas llenas en 250 mL de jugo de fruta), que debe aumentarse hasta alcanzar el objetivo deseado. También están disponibles varias celulosas semisintéticas, como la metilcelulosa (~2 g tres veces al día) y la resina hidrófila de calcio policarbófilo (1-2 g/d), un polímero de resina de ácido acrílico. Estos compuestos poco fermentables absorben agua y aumentan el volumen fecal. El extracto de sopa de malta, un extracto de malta de granos de cebada que contiene pequeñas cantidades de carbohidratos poliméricos, proteínas, electrolitos y vitaminas, es otro agente formador de volumen administrado por vía oral. El inicio de acción de estos laxantes formadores de volumen es generalmente entre 12 y 72 horas. La hinchazón es el efecto secundario más común de los productos de fibra soluble (quizás debido a la fermentación colónica), pero suele disminuir con el tiempo (Lacy *et al.*, 2014).

Agentes osmóticamente activos

Soluciones electrolíticas de polietilenglicol. Las cadenas largas de los PEG (MW~3350 Da) son mal absorbidas y retienen agua por su alta naturaleza osmótica (Paré y Fedorak, 2014). Cuando se usan en alto volumen, las soluciones acuosas de PEG con electrolitos producen una catarsis efectiva y han reemplazado a los fosfatos de sodio orales como las preparaciones más ampliamente usadas para la limpieza colónica antes de los procedimientos radiológicos, quirúrgicos y endoscópicos.

Por lo general, se toman 240 mL de esta solución cada 10 min hasta que se consumen 4 L o el efluente rectal esté claro. Para evitar la transferencia neta de iones a través de la pared intestinal, estas preparaciones contienen una mezcla isotónica de sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio y cloruro de potasio. La actividad osmótica de las moléculas de PEG retiene el agua añadida, y la concentración de electrolito asegura poco o ningún cambio iónico neto. Una forma en polvo de PEG 3350 está disponible como un producto OTC para el tratamiento del estreñimiento ocasional y para el tratamiento del estreñimiento más crónico; la preparación de PEG es adecuada porque tiene un perfil de efectos secundarios benigno. La dosis usual es de 8.5-34 g de polvo por día en 8 onzas de agua, con un inicio de acción esperado de 1-4 días. Estos laxantes pueden causar náuseas, cólicos e hinchazón.

Laxantes salinos. Los laxantes que contienen cationes de magnesio o aniones de fosfato comúnmente se llaman *laxantes salinos*: sulfato de magnesio, hidróxido de magnesio, citrato de magnesio y fosfato de sodio. Se considera que su acción catártica es el resultado de la retención osmótica de agua, que luego estimula la peristalsis. Otros mecanismos pueden contribuir, incluida la producción de mediadores inflamatorios.

Los *laxantes que contienen magnesio* pueden estimular la liberación de CCK, lo que conduce a la acumulación intraluminal de líquido y electrolito y al aumento de la motilidad intestinal. Por cada miliequivalente adicional de Mg^{2+} en el lumen intestinal, el peso fecal aumenta en aproximadamente 7 g. La dosis habitual de sales de Mg^{2+} contiene 40-120 mEq de Mg^{2+} y produce 300-600 mL de heces en 0.5-6 h. Los efectos secundarios más comunes de estos laxantes son la urgencia de defecar y las deposiciones acuosas.

Las *sales de fosfato* se absorben mejor que los agentes basados en Mg^{2+} y, por tanto, deben administrarse en dosis mayores para inducir la catarsis. Sin embargo, debido a los riesgos de la nefropatía aguda por fosfato, no se recomiendan los fosfatos orales para el tratamiento del estreñimiento y deben evitarse por completo en pacientes con riesgos (ancianos, pacientes con patología intestinal o disfunción renal conocida, y pacientes con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores del receptor de angiotensina y NSAID).

Las preparaciones que contienen Mg^{2+} deben usarse con precaución o evitarse en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad cardiaca o anomalías electrolíticas preexistentes y en pacientes bajo tratamiento con diuréticos.

Alcoholes y azúcares no digeribles. La *lactulosa* es un disacárido sintético de galactosa y fructosa que resiste la actividad de la disacaridasa intestinal. Este y otros azúcares no absorbibles como el *sorbitol* y el *manitol* se hidrolizan en el colon a ácidos grasos de cadena corta, que estimulan la motilidad de propulsión colónica mediante la extracción osmótica de agua en el lumen. El sorbitol y la lactulosa son igualmente eficaces en el tratamiento del estreñimiento causado por opioides y vincristina, el estreñimiento en los ancianos y el estreñimiento crónico idiopático. Están disponibles como soluciones a 70%, que se administran en dosis de 15-30 mL por la noche, con aumentos según sea necesario de hasta 60 mL/d en dosis divididas. Los efectos pudieran no verse durante las 24 a 48 h después de comenzada la dosificación. La incomodidad o distensión abdominal y la flatulencia son relativamente comunes, pero por lo general disminuyen con la administración continuada.

La lactulosa también se usa para tratar la encefalopatía hepática. Los pacientes con enfermedad hepática grave tienen una capacidad limitada para desintoxicar el amoniaco del colon, donde éste se produce por el metabolismo bacteriano de la urea fecal. El descenso del pH luminal que acompaña a la hidrólisis para formar ácidos grasos de cadena corta en el colon resulta en el "atrapamiento" del amoniaco por su conversión al ion amonio polar. Combinada con los aumentos en el tránsito colónico, esta terapia reduce significativamente los niveles circulantes de amoniaco. El objetivo terapéutico en esta afección es administrar cantidades suficientes de lactulosa (por lo general, 20-30 g de tres a cuatro veces por día) para producir de dos a tres heces blandas al día con un pH de 5-5.5.

Agentes suavizantes de las heces y emolientes

Docusato. Las sales de docusato son tensioactivos aniónicos que disminuyen la tensión superficial de las heces para permitir la mezcla de sustancias acuosas y grasas, suavizar las heces y propiciar una defecación más fácil. Estos agentes también estimulan la secreción de líquido intestinal y electrolitos (posiblemente al aumentar el AMP cíclico de la mucosa) y alteran la permeabilidad de la mucosa intestinal. El docusato sódico (dioctilsulfosuccinato de sodio, 100 mg dos veces al día) y el docusato cálcico (dioctilsulfosuccinato de calcio, 240 mg por día) se toleran bien, pero tienen una eficacia secundaria en la mayoría de los casos de estreñimiento.

Aceite mineral. El aceite mineral es una mezcla de hidrocarburos alifáticos obtenidos del petróleo. El aceite es indigerible y se absorbe sólo de forma limitada. Cuando se toma aceite mineral por vía oral durante 2-3 días, penetra y suaviza las heces y puede interferir con la reabsorción de agua. Los efectos secundarios del aceite mineral impiden su uso regular e incluyen la interferencia con la absorción de sustancias liposolubles (como las vitaminas), la provocación de reacciones a cuerpos extraños en la mucosa intestinal y otros tejidos, y la fuga de aceite más allá del esfínter anal. También pueden ocurrir complicaciones raras, como neumonitis por lípido debido a la aspiración, por lo que el aceite mineral "pesado" no debe tomarse antes de acostarse y el aceite mineral "ligero" (tópico) nunca debe administrarse por vía oral.

Laxantes estimulantes (irritantes)

Los laxantes estimulantes tienen efectos directos sobre los enterocitos, las neuronas entéricas y el músculo liso GI y probablemente inducen inflamación limitada de bajo grado en los intestinos delgado y grueso para promover la acumulación de agua y electrolitos y estimular la motilidad intestinal (Lacy *et al.*, 2014; Paré y Fedorak, 2014). Este grupo incluye *derivados del difenilmetano*, *antraquinonas* y *ácido ricinoleico.*

Derivados del difenilmetano. ***Bisacodilo***. El bisacodilo se comercializa como tabletas regulares con recubrimiento entérico y como supositorio para la administración rectal. La dosis diaria oral habitual de bisacodilo es de 10 a 30 mg para los adultos y de 5 a 10 mg para los niños de entre 6 y 12 años. El medicamento requiere hidrólisis por esterasas endógenas en el intestino para la activación, por lo que los efectos laxantes después de una dosis oral generalmente se producen en 6-10 h. Los supositorios (10 mg) funcionan en 15-60 min. Dada la posibilidad de desarrollar un colon atónico que no funciona, no debe usarse bisacodilo por más de 10

días consecutivos. El bisacodilo se excreta principalmente en las heces; alrededor de 5% se absorbe y se excreta en la orina como un glucurónido. La sobredosis puede provocar catarsis y déficits de líquidos y electrolitos. Los difenilmetanos pueden dañar la mucosa e iniciar una respuesta inflamatoria en el intestino delgado y el colon, y también pueden causar isquemia colónica.

Picosulfato de sodio. El picosulfato de sodio es un derivado del difenilmetano que se hidroliza por bacterias colónicas a su forma activa y actúa localmente sólo en el colon. Las dosis efectivas de los derivados del difenilmetano varían de 4 a 8 veces en pacientes individuales. Este agente sólo se usa para limpiar el intestino antes de la colonoscopia. Las reacciones adversas significativas incluyen la hipermagnesemia y reducción de la tasa de filtración glomerular. Debe tenerse precaución en pacientes con arritmias cardiacas y en aquellos con insuficiencia renal. La *fenolftaleína*, que una vez fue uno de los componentes más populares de laxantes, se ha retirado del mercado en Estados Unidos debido a su posible carcinogenicidad. La *oxifenisatina* se retiró por su hepatotoxicidad.

Laxantes de antraquinona. Estos derivados de plantas tales como el áloe, la cáscara sagrada y el senna comparten un núcleo tricíclico de antraceno modificado con los grupos hidroxilo, metilo o carboxilo para formar monoantronas, tales como reína y frángula. Para uso medicinal, las monoantronas (irritantes de la mucosa oral) se convierten en formas dímericas (diantronas) o glucósidas más inocuas. Este proceso se revierte mediante la acción bacteriana en el colon para generar las formas activas.

Senna. El senna se obtiene de las hojuelas secas en las vainas de *Cassia acutifolia* o *Cassia angustifolia* y contiene los senósidos glucósidos de reína de diantrona A y B. Los 15-30 mg se administran en una sola dosis o en una dosis dividida dos veces al día; tiene un inicio de acción de 6-12 h. El uso crónico de senna puede causar melanosis coli y los efectos adversos incluyen náuseas, vómitos y cólicos abdominales.

Cáscara sagrada. La cáscara sagrada se obtiene de la corteza del árbol de espino amarillo y contiene los glucósidos barbaloína y crisaloína. La monoantrona sintética dantrón se retiró del mercado de Estados Unidos debido a las preocupaciones sobre la posible carcinogenicidad.

La FDA ha clasificado los productos de sábila y cáscara sagrada vendidos como laxantes como no reconocidos generalmente como seguros y efectivos para el uso OTC debido a la falta de información científica sobre la posible carcinogenicidad. Es posible que estos ingredientes se vendan como OTC en Estados Unidos, pero legalmente no pueden etiquetarse para su uso como laxantes. Este juicio es médicamente sensato, pero puede provocar nostalgia entre los seguidores de Joyce, que recuerdan que la cáscara sagrada, la *sacred bark*, funcionó bien para Leopold Bloom, en Dublín, en la mañana del 16 de junio de 1904:

> A media mañana su resistencia cedía, él permitía que sus intestinos funcionaran con lentitud mientras leía, esperando pacientemente que el estreñimiento del día de ayer desapareciera. La esperanza no era demasiado grande como para que aparecieran de nuevo las hemorroides. No, sólo lo necesario; ¡Ah! El costo de una porción de cáscara sagrada. La vida puede ser así. (Joyce J. *Ulises*; 1922).

Aceite de ricino. La pesadilla de la infancia desde la época de los antiguos egipcios, el *aceite de ricino* se deriva de la semilla de la planta de ricino, *Ricinus communis*. La semilla de ricino es la fuente de una proteína extremadamente tóxica, la ricina, así como del aceite (principalmente del triglicérido del ácido ricinoleico). El triglicérido se hidroliza en el intestino delgado por la acción de las lipasas en glicerol y el agente activo, *ácido ricinoleico*, que actúa principalmente en el intestino delgado para estimular la secreción de líquidos y electrolitos y acelerar el tránsito intestinal. Cuando se toma con el estómago vacío, tan sólo 4 mL de aceite de ricino pueden producir un efecto laxante en 1-3 h; sin embargo, la dosis habitual para un efecto catártico es 15-60 mL para adultos. Debido a su sabor desagradable y sus posibles efectos tóxicos sobre el epitelio intestinal y las neuronas entéricas, en la actualidad no se recomienda el aceite de ricino.

Enemas y supositorios. Las enemas se emplean por sí mismas o como complementos de los regímenes de preparación intestinal para vaciar el colon o el recto distal del material sólido retenido. La distensión intestinal por cualquier medio producirá un reflejo de evacuación en la mayoría de las personas, y casi cualquier forma de enema, incluida la solución salina normal, puede lograrlo. Las enemas especializadas contienen sustancias adicionales que son osmóticamente activas o irritantes; sin embargo, su seguridad y eficacia no han sido estudiadas. Las enemas repetidas con soluciones hipotónicas pueden causar hiponatremia; las enemas repetidas con solución que contiene fosfato de sodio pueden causar hipocalcemia.

Glicerina. La glicerina se absorbe cuando se administra por vía oral, pero actúa como un agente higroscópico y lubricante cuando se administra por vía rectal. La retención de agua resultante estimula la peristalsis y generalmente produce una evacuación intestinal en menos de una hora. La glicerina es sólo para uso rectal y se administra en una sola dosis diaria, como supositorio rectal de 2 o 3 g, o 5-15 mL de una solución a 80% en forma de enema. La glicerina rectal puede causar malestar local, ardor o hiperemia y sangrado (mínimo). Los supositorios *CEO-TWO* contienen bicarbonato de sodio y bitartrato de potasio y hacen uso de la distensión rectal para iniciar la laxación. Cuando se administra por vía rectal, el supositorio produce CO_2, que inicia un movimiento intestinal en 5-30 minutos.

Agentes procinéticos y secretores para el estreñimiento

El término *procinético* se reserva para los agentes que mejoran el tránsito GI a través de la interacción con receptores específicos implicados en la regulación de la motilidad (Acosta y Camilleri, 2015; Altan *et al*., 2012; Corsetti y Tack, 2014; Tack y Zaninotto, 2015).

El potente agonista del receptor $5HT_4$, la *prucaloprida* (1-4 mg por día) puede ser útil para el tratamiento del estreñimiento crónico. El *misoprostol*, un análogo de la prostaglandina sintética, se usa principalmente para la protección contra úlceras gástricas que resultan del uso de los NSAID y para la interrupción médica del embarazo (véanse capítulos 37, 44 y 49). Las prostaglandinas pueden estimular las contracciones del colon, particularmente en el colon descendente; esto puede explicar no sólo la diarrea que limita la utilidad del misoprostol como un gastroprotector, sino también la utilidad del misoprostol en pacientes con estreñimiento intratable. Las dosis de 200 µg por día o cada dos días pueden ser efectivas cuando se usan con PEG. El misoprostol no debe usarse en mujeres que podrían estar embarazadas porque induce el parto. También puede aumentar el sangrado menstrual. La *colchicina*, un inhibidor de la formación de microtúbulos utilizado para la gota (véase capítulo 38), también ha demostrado ser efectiva en el estreñimiento (1 mg por día), pero su toxicidad limita el uso generalizado.

Tres agentes secretores recientemente introducidos, la *lubiprostona, la linaclotida* y la *plecanatida*, con nuevos mecanismos de acción restringidos al lumen intestinal, han demostrado efectividad en el tratamiento del estreñimiento crónico en adultos.

Lubiprostona. ***Mecanismo de acción y farmacología***. La lubiprostona es un activador prostanoide de los canales de Cl^-. El fármaco parece unirse al receptor EP_4 por el PGE_2, un GPCR que se acopla a G_s, activando la adenililciclasa y conduciendo a una mejor conductancia apical del Cl^-. El medicamento promueve la secreción de un líquido rico en cloruro, lo que mejora la consistencia de las heces y promueve una mayor frecuencia al activar de forma refleja la motilidad (Wilson y Schey, 2015).

Usos terapéuticos y efectos adversos. Se encontró que una dosis de 8 µg dos veces al día era efectiva en el IBS con estreñimiento predominante, aunque se administran dosis más altas (24 µg dos veces al día) para el estreñimiento crónico y el inducido por opioides (véase la discusión a continuación). El fármaco tiene biodisponibilidad deficiente, actúa solamente en el lumen del intestino. Los efectos secundarios de la lubiprostona incluyen náuseas (hasta 30% de los pacientes), dolor de cabeza, diarrea, reacciones alérgicas y disnea.

Linaclotida. ***Mecanismo de acción y farmacología.*** Otra clase de agente secretor es la linaclotida, un agonista peptídico de 14 aminoácidos de la GC-C que abarca la membrana. En el epitelio intestinal, la GC-C se activa fisiológicamente por la guanilina y la uroguanilina, patológicamente por toxinas bacterianas termoestables que causan diarrea, y farmacológicamente por la linaclotida. La activación de la GC-C ocasiona un aumento de la síntesis de GMP cíclico, lo que incrementa la secreción de cloruro y bicarbonato en el lumen intestinal, lo cual a su vez conduce a la secreción de agua y mejora de la motilidad. Algunos GMP cíclicos celulares pueden exportarse y reducir el dolor visceral por una acción en los nervios aferentes primarios que inervan el tracto GI (Yu y Rao, 2014).

Usos terapéuticos y efectos adversos. Este compuesto está aprobado en el tratamiento del IBS con estreñimiento predominante y el estreñimiento crónico en adultos a dosis de 290 y 145 µg diarios, respectivamente. Los efectos secundarios comunes incluyen diarrea (que puede ser grave), gases, dolor abdominal y dolores de cabeza. La linaclotida está contraindicada en niños menores de 6 años y no se recomienda para niños mayores.

Plecanatida. ***Mecanismo de acción y farmacología***. La plecanatida es un péptido de 16 aminoácidos relacionado con la uroguanilina; tiene esencialmente el mismo mecanismo de acción que la linaclotida.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Este agente está aprobado para el tratamiento del estreñimiento idiopático crónico en adultos a una dosis

de 3 mg al día, con o sin alimentos. La reacción adversa más común es la diarrea (5%; intensa en 0.6%). La plecanatida está contraindicada en niños menores de 6 años de edad y no recomendada en niños mayores hasta 18 años de edad.

Estreñimiento inducido por opioides

Los analgésicos opioides pueden causar estreñimiento grave. Los laxantes y las estrategias dietéticas con frecuencia son inefectivos en el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. Además de la *lubiprostona*, una estrategia alternativa prometedora es evitar el estreñimiento inducido por opioides con antagonistas MOR de acción periférica que se dirigen específicamente a la causa subyacente de esta condición, sin limitar la analgesia a nivel central y limitar los síntomas de abstinencia a los opioides (Nelson y Camilleri, 2016).

Metilnaltrexona

Mecanismo de acción y farmacología. El antagonista MOR con restricción periférica, la metilnaltrexona, está aprobada para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. La eficacia de este compuesto se ha demostrado en ensayos aleatorios controlados con placebo (Nelson y Camilleri, 2016).

ADME. En pacientes que responden al fármaco, su inicio de acción es de 30-60 min. Se excreta en gran parte sin cambios en la orina y las heces, pero sufre algún metabolismo hepático, incluida la sulfatación. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es de 30 min y la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 8 h.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La *metilnaltrexona* se administra en forma de inyección subcutánea (12 mg por día) en adultos con dolor crónico no canceroso después de suspender otros laxantes. En la enfermedad avanzada (cuidados paliativos), la dosificación varía de acuerdo con el peso corporal (0.15 mg/kg), con dosificación cada dos días hasta un máximo de inyección diaria si es necesario. Cuando se administró repetidamente cada dos días durante dos semanas, se produjeron deposiciones en aproximadamente 50% de los pacientes, en comparación con 8-15% de los pacientes que recibieron placebo. El dolor abdominal, la flatulencia y las náuseas acompañan frecuentemente a este tratamiento. A veces se produce diarrea grave que requiere suspender la terapia. Los pacientes con obstrucción GI conocida o sospechada, tienen un mayor riesgo de perforación. La abstinencia de opioides puede precipitarse en pacientes con barrera hematoencefálica comprometida.

Naldemedina

Mecanismo de acción y farmacología. La naldemedina es un antagonista opioide con restricción periférica. Es un derivado de la naltrexona hecho más polar y más grande en masa con la adición de una cadena lateral. También es un sustrato para el transportador de eflujo de Pgp. Estas dos propiedades limitan su acceso al CNS.

ADME. Después de la administración oral en ayunas, la naldemedina se absorbe rápidamente, y alcanza concentraciones máximas en ~45 min. La comida prolonga el tiempo para alcanzar su punto máximo (a ~2.5 h) pero no reduce el grado total de absorción. La naldemedina se metaboliza por el CYP3A hepático y se excreta tanto en la orina (57%) como en las heces (35%); su $t_{1/2}$ es 11 h.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La naldemedina está aprobada para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides en pacientes adultos con dolor crónico no canceroso; dosis, 0.2 mg/d, por vía oral. Las reacciones adversas frecuentes son dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos y gastroenteritis. La naldemedina está contraindicada en pacientes con obstrucción del tracto GI conocida o sospechada. La abstinencia de opioides puede precipitarse con el uso de este compuesto.

Naloxegol

Mecanismo de acción y farmacología. El *naloxegol* se compone del antagonista MOR naloxona conjugado a un polímero PEG. Esto limita la permeabilidad de la barrera hematoencefálica porque es un sustrato para el transportador de eflujo de la glucoproteína P, por lo que se comporta como un antagonista MOR restringido periféricamente. Está aprobado para el tratamiento del estreñimiento inducido por opioides. Los ensayos aleatorios controlados con placebo han demostrado la eficacia de este compuesto (Nelson y Camilleri, 2016).

ADME. El medicamento se administra por vía oral con el estómago vacío y se absorbe rápidamente. El tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima es de aproximadamente 2 h con una concentración secundaria pico que ocurre a las 0.4-3 h después de la primera. El naloxegol se metaboliza principalmente por el CYP3A hepático; los metabolitos se excretan en las heces (68%) y en la orina (16%). La $t_{1/2}$ plasmática es variable, 6-11 h.

Usos terapéuticos y efectos adversos. El *naloxegol* está aprobado para el estreñimiento inducido por opioides en adultos, administrado oralmente 12.5 o 25 mg una vez al día después de suspender otros laxantes. La diarrea, el dolor abdominal, la flatulencia y las náuseas y los vómitos son las principales reacciones adversas. Las precauciones son las mismas que para la *metilnaltrexona*: los pacientes con obstrucción GI conocida o sospechada tienen un mayor riesgo de perforación, y la abstinencia de opioides puede precipitarse en pacientes con una barrera hematoencefálica comprometida.

Naloxona y oxicodona

Mecanismo de acción y farmacología. Una combinación de medicamentos con una proporción fija (2:1 de oxicodona:naloxona) se administra por vía oral para aliviar el estreñimiento inducido por opioides cuando todavía se requiere mitigar el dolor por opioide. La *naloxona* desplaza la oxicodona del MOR en el tracto GI sin limitar el grado de analgesia central (Nelson y Camilleri, 2016). Esta combinación de medicamentos conlleva los riesgos inherentes a todos los opioides, incluida la adicción y la depresión respiratoria. Los detalles completos de este agente se encuentran en el capítulo 20.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La naloxona-oxicodona está aprobada en Canadá y otros países para el estreñimiento inducido por opioides en adultos, pero actualmente no lo está con este propósito en Estados Unidos. Esta dosificación de la medicación oral es para el control del dolor y es individualizada. No debe excederse una dosis única de 40 mg de oxicodona/20 mg de naloxona cada 12 horas. Las reacciones adversas GI incluyen náuseas y vómitos, estreñimiento y diarrea.

Otros agentes para el estreñimiento inducido por opioides. En los ensayos clínicos, el antagonista MOR *alvimopán* (véase discusión por separado en el siguiente material) aumentó las deposiciones espontáneas y mejoró otros síntomas del estreñimiento inducido por opioides sin comprometer la analgesia. El alvimopán está aprobado para su uso en Estados Unidos para la recuperación intestinal posoperatoria. Sin embargo, debido a eventos adversos cardiovasculares significativos, este fármaco no está aprobado por la FDA para el estreñimiento inducido por opioides, y se están realizando más ensayos de fase III. Además, el agonista de $5HT_4$, la *prucaloprida* y el agonista de GC-C, la *linaclotida* (véase discusión previa) están en ensayos clínicos para esta afección, como lo están otros nuevos antagonistas MOR periféricamente activos.

Íleo posoperatorio

El *íleo posoperatorio* se refiere a la intolerancia a la ingesta oral y la obstrucción no mecánica del intestino que ocurre después de la cirugía abdominal y no abdominal. La patogénesis es compleja y es una combinación de la activación de los reflejos inhibidores neuronales que involucran a los nervios simpáticos, el MOR entérico y la activación de mecanismos inflamatorios locales que reducen la contractilidad del músculo liso (Bragg *et al.*, 2015). La condición se exacerba por los opioides, que son el pilar de la analgesia posoperatoria. Los agentes procinéticos generalmente no tienen mucho efecto en esta condición, pero se ha introducido un nuevo agente terapéutico para reducir el tiempo de recuperación GI después de las intervenciones quirúrgicas.

Alvimopán

Mecanismo de acción y farmacología. El alvimopán es un antagonista MOR activo por vía oral y restringido periféricamente, que está aprobado para acelerar el tiempo de recuperación GI superior e inferior después de la cirugía de resección parcial del intestino grueso o delgado con anastomosis primaria (Curran *et al.*, 2008).

ADME. El fármaco es hidrolizado por la flora intestinal a la amida activa. El metabolito activo se metaboliza adicionalmente por las glucuronidasas hepáticas. La concentración plasmática máxima del metabolito activo ocurre en aproximadamente 36 h. La $t_{1/2}$ del medicamento es de 10-18 h; el medicamento se excreta en la orina y en las heces.

Usos terapéuticos y efectos adversos. El medicamento se administra de 30 minutos a 5 horas antes de la cirugía (12 mg) y luego dos veces al día durante un máximo de 7 días o hasta el alta, sin exceder las 15 dosis en total. Los efectos adversos incluyen hipocaliemia, dispepsia y anemia. Debido al riesgo de infarto del miocardio, este medicamento sólo está disponible a través de un programa de acceso restringido en Estados Unidos.

Agentes antidiarreicos

Diarrea: principios generales y enfoque del tratamiento

La diarrea (en griego y latín: *dia*, "a través", y *rheein*, "fluir o correr") no requiere ninguna definición para las personas que sufren "la evacuación demasiado rápida de deposiciones demasiado líquidas". Los científicos generalmente definen la diarrea como un excesivo peso líquido, con 200 g por día que representan el límite superior del peso normal del agua fecal para adultos sanos en el mundo occidental. Debido a que el peso de las heces está determinado en gran medida por el agua de las heces, la mayoría de los casos de diarrea se deben a trastornos del transporte intestinal de agua y electrolitos.

Una apreciación y conocimiento de los procesos causales subyacentes en la diarrea facilita el tratamiento efectivo (Thiagarajah *et al*., 2015). Desde una perspectiva mecanicista, la diarrea puede ocurrir por un incremento de la carga osmótica dentro del intestino (lo que resulta en la retención de agua dentro del lumen), por la secreción excesiva de electrolitos y agua en el lumen intestinal, por la exudación de proteína y fluido de la mucosa y por motilidad intestinal alterada que da como resultado un tránsito rápido (y una menor absorción de líquidos). En la mayoría de los casos, los procesos múltiples se afectan simultáneamente, lo que conduce a un aumento neto en el volumen y el peso de las heces, acompañado de aumentos en el contenido de agua fraccional.

Muchos pacientes con diarrea de aparición repentina tienen una enfermedad *benigna*, autolimitada, que no requiere tratamiento o evaluación. La *diarrea aguda* a menudo se debe a la infección por bacterias, virus o protozoos. En casos más graves de diarrea y en bebés y niños pequeños, la deshidratación y los desequilibrios electrolíticos son el principal riesgo. Por tanto, la *terapia de rehidratación oral* es una piedra angular para los pacientes con enfermedades agudas que producen diarrea significativa. Esta terapia explota el hecho de que el transporte conjunto de agua y electrolitos ligado a los nutrientes permanece intacto en el intestino delgado en la mayoría de los casos de diarrea aguda. La absorción de Na^+ se une a la captación de glucosa por el enterocito; esto es seguido por movimiento de agua en la misma dirección. Una mezcla balanceada de glucosa y electrolitos en volúmenes emparejados a pérdidas, por tanto puede prevenir la deshidratación. Esto puede proporcionarse por muchas fórmulas premezcladas comerciales que utilizan soluciones fisiológicas de glucosa-electrolitos o a base de arroz.

La farmacoterapia de la diarrea en adultos debe reservarse para pacientes con síntomas significativos o persistentes (Menees *et al*., 2012). Los agentes antidiarreicos inespecíficos generalmente no abordan la fisiopatología subyacente responsable de la diarrea. Muchos de estos agentes actúan disminuyendo la motilidad intestinal y deben evitarse en enfermedades diarreicas agudas causadas por organismos invasores. En tales casos, estos agentes pueden enmascarar el cuadro clínico, retrasar el aclaramiento de los organismos e incrementar el riesgo de invasión sistémica por parte de los organismos infecciosos.

Terapia antibiótica empírica

El uso de terapia antibiótica empírica para la diarrea aguda (terapia administrada en ausencia de evaluación diagnóstica) debe ser cuidadosamente balanceado con los riesgos. En pacientes con *Escherichia coli* enterohemorrágica sospechada o comprobada, se deben evitar los antibióticos debido al riesgo del síndrome hemolítico urémico. Del mismo modo, en pacientes con sospecha de *Clostridium difficile*, deben suspenderse otros antibióticos si es posible. Es apropiado el tratamiento, bajo algunas condiciones, a individuos con diarrea del viajero, con diarrea bacteriana y a aquellos con afecciones más graves, según la intensidad de la diarrea y la duración de los síntomas (Steffen *et al*., 2015). La terapia de primera línea para la diarrea aguda (con mayor frecuencia, la del viajero) en adultos es la administración oral de antibióticos *fluoroquinolónicos* (véase capítulo 56 para detalles específicos del medicamento): la *ciprofloxacina* (500 mg dos veces al día por 3 días), la *norfloxacina* (400 mg dos veces al día por 3 días), la *ofloxacina* (200 mg dos veces al día por 3 días) o la *levofloxacina* (500 mg al día por 3 días). La *azitromicina* (500 mg por día durante 1-3 días, o un máximo de 1 000 mg en dosis única) y la *rifaximina* (200 mg tres veces por día por 3 días) son agentes terapéuticos alternativos. El trimetoprim/sulfametoxazol también está aprobado por la FDA para este uso (una tableta de doble fuerza [160/8 000 mg] dos veces al día durante 5 días). En niños, el tratamiento de la diarrea del viajero sigue siendo controvertido. La *azitromicina* (10 mg/kg hasta un máximo de 500 mg en una dosis única) es el tratamiento preferido para los niños con diarrea del viajero.

Subsalicilato de bismuto

Mecanismo de acción y farmacología. Los compuestos de bismuto se usan para tratar una variedad de trastornos GI, aunque su mecanismo de acción sigue siendo poco entendido (Menees *et al*., 2012). El subsalicilato de bismuto es una popular preparación OTC que consiste en bismuto trivalente y salicilato suspendido en una mezcla de arcilla de silicato de magnesio y aluminio. En el pH bajo del estómago, el subsalicilato de bismuto reacciona con el ácido clorhídrico para formar oxicloruro de bismuto y ácido salicílico.

Se considera que el bismuto tiene efectos antisecretores, antiinflamatorios y antimicrobianos. El bismuto también alivia las náuseas y los cólicos abdominales. La arcilla en el subsalicilato de bismuto y las formulaciones genéricas pueden tener algunos beneficios adicionales en la diarrea, pero esto no está claro. El subsalicilato de bismuto se usa para la prevención y el tratamiento de la diarrea del viajero, pero también es efectivo en otras formas de diarrea episódica y en la gastroenteritis aguda.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Una dosis recomendada de subsalicilato de bismuto (30 mL de líquido de fuerza regular o 2 tabletas) contiene cantidades aproximadamente iguales de bismuto y salicilato (262 mg cada uno). Para controlar la indigestión, las náuseas o la diarrea, la dosis se repite cada 30-60 minutos, según sea necesario, hasta ocho veces al día. Las heces oscuras (a veces confundidas con melena) y manchas negras de la lengua en asociación con compuestos de bismuto son causados por el sulfuro de bismuto formado en una reacción entre el fármaco y los sulfuros bacterianos en el tracto GI. Aunque 99% del bismuto pasa inalterado y no se absorbe en las heces, el salicilato se absorbe en el estómago y el intestino delgado. Por tanto, el producto contiene la misma advertencia sobre el síndrome de Reye que otros salicilatos y también puede causar efectos secundarios en el CNS, pérdida de audición y tinnitus.

Probióticos

El tracto GI contiene una vasta y compleja microflora comensal necesaria para la salud. Las alteraciones en el equilibrio o la composición de la microflora son responsables de la diarrea asociada a los antibióticos y posiblemente de otras enfermedades (véase capítulo 51). Las preparaciones probióticas que contienen una variedad de cepas bacterianas han demostrado cierto grado de beneficio en las afecciones diarreicas agudas, la diarrea asociada a antibióticos y la diarrea infecciosa (Menees *et al*., 2012). En ensayos clínicos, se ha encontrado que las preparaciones que contienen *Lactobacillus* GG y *Saccharomyces boulardii* son efectivas para estas afecciones.

Antimotilidad y agentes antisecretores

Opioides. Los opioides continúan siendo muy utilizados en el tratamiento de la diarrea. Actúan por varios mecanismos diferentes, mediados principalmente a través de MOR o DOR en los nervios entéricos, las células epiteliales y el músculo (véase capítulo 20). Estos mecanismos incluyen efectos en la motilidad intestinal (MOR), la secreción intestinal (DOR) o la absorción (MOR y DOR). Los antidiarreicos comúnmente usados como el *difenoxilato*, la *difenoxina* y la *loperamida* actúan principalmente a través de MOR periféricos y son preferibles a los opioides que penetran en el CNS.

Loperamida. ***Mecanismo de acción y farmacología***. La *loperamida*, un compuesto con actividad MOR, es un agente antidiarreico activo por vía oral (Hanauer, 2008; Menees *et al*., 2012). El fármaco es 40-50 veces más potente que la morfina como agente antidiarreico y penetra poco en el CNS. Aumenta los tiempos de tránsito del intestino delgado y de la boca al ciego. La *loperamida* también aumenta el tono del esfínter anal. Además, la *loperamida* tiene actividad antisecretora contra la toxina del cólera y algunas formas de toxina de *E. coli*, presumiblemente por la actuación sobre los receptores ligados a Gi para contrarrestar la estimulación de la actividad adenililciclasa por las toxinas.

ADME. La *loperamida* está disponible OTC en forma de cápsulas, solución y tabletas masticables. Actúa rápidamente después de una dosis oral, con niveles plasmáticos máximos alcanzados en un lapso de 3-5 h. Tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 11 h y experimenta metabolismo hepático extenso.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La dosis habitual en adultos es de 4 mg inicialmente seguido de 2 mg después de cada liberación de heces subsiguiente, hasta 16 mg por día. Si la mejoría clínica en la diarrea aguda no ocurre dentro de las 48 h, debe suspenderse la loperamida. Las dosis diarias máximas recomendadas para los niños son de 3 mg para las edades de 2-5 años, 4 mg para las edades de 6-8 años y 6 mg para las edades de 8-12 años. No se recomienda el uso de la *loperamida* en niños menores de 2 años. Es efectiva contra la diarrea del viajero, usada sola o en combinación con antibióticos. Se usa como tratamiento complementario en muchas formas de la enfermedad diarreica crónica (en inicio, igual que para la diarrea aguda, pero con típicas dosis diarias divididas de 4-8 mg por día), con pocos efectos adversos. La *loperamida* carece de poten-

cial de abuso significativo y es más efectiva en el tratamiento de la diarrea que el difenoxilato. La sobredosis, sin embargo, puede causar estreñimiento, depresión del CNS (especialmente en niños) e íleo paralítico. En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal activa que afecta al colon (véase capítulo 51), la *loperamida* debe usarse con gran precaución, para evitar el desarrollo de megacolon tóxico.

Difenoxilato y difenoxina. ***Mecanismo de acción y farmacología.*** El *difenoxilato* y su metabolito activo *difenoxina* (ácido difenoxílico) están relacionados estructuralmente con la meperidina. Como agentes antidiarreicos, el *difenoxilato* y la *difenoxina* son algo más potentes que la morfina (Menees *et al.*, 2012). Ambos medicamentos están catalogados como sustancias controladas en la lista V por la Administración para el control de drogas, y ambas se formulan conjuntamente con la atropina para desalentar el hábito.

ADME. Ambos compuestos se absorben ampliamente después de la administración oral, con niveles máximos alcanzados en un lapso de 1-2 h. El *difenoxilato* se desesterifica con rapidez en *difenoxina*, que se elimina con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 12 h.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Ambos medicamentos están indicados para el tratamiento de la diarrea. La dosis habitual para adultos es de 2 tabletas inicialmente (*difenoxilato* o *difenoxina*), luego una tableta cada 3-4 h, que no exceda los 20 mg/d (difenoxilato) u 8 mg/d (difenoxina). La diarrea aguda por lo general mejora en 48 horas si el medicamento es efectivo. Si la diarrea crónica no mejora al cabo de los 10 días a la dosis máxima diaria, entonces estos agentes probablemente no sean efectivos. El *difenoxilato* también se vende como una solución oral (2.5 mg por 5 mL), que se recomienda en niños si se usa con precaución. Para los niños, la dosis inicial es de 0.3-0.4 mg/kg/d dividida en cuatro dosis hasta un máximo de 10 mg por día. Una vez que se controlan los síntomas, debe reducirse la dosificación; si no se observa ningún efecto en 48 h, es poco probable que el medicamento sea efectivo. Ambos medicamentos pueden producir efectos en el CNS cuando se usan en dosis más altas (40-60 mg por día) y, por tanto, tienen un potencial de abuso o adicción. Están disponibles en preparaciones que contienen pequeñas dosis de atropina (consideradas subterapéuticas) para desalentar el abuso y la sobredosis deliberada: 25 µg de sulfato de atropina por tableta con 2.5 mg de hidrocloruro de *difenoxilato* o 1 mg de hidrocloruro de *difenoxina*. Con el uso excesivo o la sobredosis, puede desarrollarse estreñimiento y (en condiciones inflamatorias del colon) megacolon tóxico. En dosis altas, estos medicamentos causan efectos en el CNS y efectos anticolinérgicos de la atropina (náuseas, boca seca, visión borrosa, etc.) (véase capítulo 9).

Otros opioides. Los opioides utilizados para la diarrea incluyen codeína (en dosis de 30 mg administradas tres o cuatro veces al día) y compuestos que contienen opio. El *paregórico* (tintura de opio alcanforado) contiene el equivalente a 2 mg de morfina por 5 mL (0.4 mg/mL); la *tintura de opio desodorizada*, que es 25 veces más fuerte, contiene el equivalente a 50 mg de morfina por cada 5 mL (10 mg/mL). Las dos tinturas a veces se confunden en la prescripción y la dosificación, lo que ocasiona sobredosis peligrosas. La dosis antidiarreica de la tintura de opio para adultos es de 0.6 mL (equivalente a 6 mg de morfina) cuatro veces al día; la dosis de paregórico para adultos es de 5-10 mL (equivalente a 2-4 mg de morfina) de una a cuatro veces al día. El *paregórico* se usa en niños a una dosis de 0.25-0.5 mL/kg (equivalente a 0.1-0.2 mg de morfina/kg) de una a cuatro veces al día.

Encefalinas. Las encefalinas son opioides endógenos que son neurotransmisores entéricos importantes; pueden inhibir la secreción intestinal sin afectar la motilidad. El *racecadotril* es un ejemplo.

Mecanismo de acción y farmacología. El *racecadotril* (*acetorfán*), un profármaco, se convierte rápidamente en el cuerpo en tiorfán, un dipéptido inhibidor de la encefalinasa (una NEP; EC 3.4.24.11) que no penetra en el CNS. Al inhibir la degradación periférica de la encefalina, el tiorfán potencia los efectos de las encefalinas endógenas en el MOR en el tracto GI para producir un efecto antidiarreico predominantemente como un agente antisecretor (Thiagarajah *et al.*, 2015). Además de las encefalinas, los sustratos de NEP incluyen al neuropéptido Y, a los péptidos natriuréticos auriculares y cerebrales, a la sustancia P y a las neurotensinas, entre otros (Erdös y Skidgel, 1989). Por tanto, la inhibición de la actividad de la encefalinasa también podría elevar los niveles de estos mensajeros y complicar la interpretación de los efectos del racecadotril en los sistemas fisiológicos.

Usos terapéuticos y efectos adversos. El *racecadotril* está indicado para la diarrea aguda. Se administra por vía oral como una dosis inicial de 100 mg, que se repite cada 8 h, según sea necesario, hasta que la diarrea se detiene, durante un máximo de 7 días. En niños, se administra con una solución de rehidratación oral según el peso corporal (1.5 mg/kg cada 8 h), hasta que los síntomas mejoran o por un máximo de 7 días. Este medicamento está disponible en muchos países, pero no en Estados Unidos, y es eficaz y seguro en niños con diarrea aguda. Produce menos estreñimiento que la *loperamida* y tiene un mínimo de otros efectos adversos (dolor de cabeza, picazón).

Agonistas del receptor adrenérgico α_2

Mecanismo de acción y farmacología. Los agonistas del receptor adrenérgico α_2 tales como la *clonidina* pueden interactuar con receptores específicos en las neuronas entéricas y en los enterocitos, lo cual estimula la absorción e inhibe la secreción de fluidos y electrolitos y aumenta el tiempo de tránsito intestinal. Estos agentes tienen utilidad para diabéticos con diarrea crónica.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La *clonidina* oral (a partir de 0.6 mg tres veces al día) se ha usado en pacientes diabéticos con diarrea crónica; el uso de una preparación tópica puede dar como resultado niveles plasmáticos más estables del fármaco. La *clonidin*a también puede ser útil en pacientes con diarrea causada por la abstinencia a los opioides. Los efectos secundarios como la hipotensión, la depresión y la fatiga percibida pueden limitar la dosis en pacientes susceptibles (véase capítulo 12 para obtener detalles sobre la farmacología de la clonidina).

Octreótido y somatostatina

Mecanismo de acción y farmacología. El octreótido (véase capítulo 43) es un octapéptido análogo de la SST efectivo en la inhibición de la diarrea secretora grave provocada por tumores secretores de hormonas del páncreas y el tracto GI. El *octreótido* inhibe la secreción de 5HT y varios péptidos GI. Su mayor utilidad puede ser en el "síndrome de vaciamiento" observado en algunos pacientes después de la cirugía gástrica y la piloroplastia, en los que el octreótido inhibe la liberación de hormonas (desencadenadas por el paso rápido de alimentos al intestino delgado) responsables de la afección local y los efectos sistémicos. El *octreótido* está ampliamente disponible; la SST está disponible en algunos países, pero no en Estados Unidos.

ADME. El *octreótido* tiene una $t_{1/2}$ de 1-2 h y se administra por vía subcutánea o intravenosa como una dosis en bolo. El tiempo máximo es de 0.4 h después de la inyección subcutánea y 1 h después de la inyección intramuscular. Se metaboliza en el hígado y se excreta en la orina. La SST tiene una $t_{1/2}$ en el plasma de 1-2 min.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La terapia inicial estándar con *octreótido* es de 50-100 µg, administrados por vía subcutánea dos o tres veces al día, con ajustes hasta una dosis máxima de 500 µg tres veces al día, según las respuestas clínicas y bioquímicas. Una preparación de acetato de *octreótido* de acción prolongada encerrada en microesferas biodegradables está disponible para su uso en el tratamiento de la diarrea asociada con tumores carcinoides y tumores secretores de VIP, así como en el tratamiento de la acromegalia (véase capítulo 42). Esta preparación se inyecta por vía intramuscular una vez al mes en una dosis de 20 mg. Los efectos secundarios del octreótido dependen de la duración de la terapia: pueden ocurrir a corto plazo náuseas transitorias, hinchazón, o dolor en los sitios de inyección; a largo plazo puede presentarse formación de cálculos biliares e hipoglucemia o hiperglucemia. Sin embargo, también hay muchos otros efectos secundarios, que incluyen cardiovasculares, endocrinos y del CNS.

Hemorragia por várices. La SST y el octreótido son efectivos para reducir el flujo sanguíneo hepático, la presión en cuña de la vena hepática y el flujo sanguíneo en las ácigos. Estos agentes constriñen las arteriolas esplácnicas mediante una acción directa sobre el músculo liso vascular y la inhibición de la liberación de péptidos que contribuyen al síndrome circulatorio hiperdinámico de la hipertensión portal. El *octreótido* también puede actuar a través del ANS. Para los pacientes con hemorragia varicosa, el tratamiento con *octreótido* suele iniciarse mientras el individuo está esperando la endoscopia (una dosis en bolo de 50 µg seguida de 50 µg por hora durante 2-5 días) (Bhutta y Garcia-Tsao, 2015). Debido a su corta $t_{1/2}$ (1-2 min), la SST puede administrarse sólo por infusión intravenosa (una dosis en bolo de 250 µg seguida de 250 µg por hora durante 2-5 días). Las dosis más altas (hasta 500 µg/h) son más eficaces y se pueden usar en pacientes que siguen sangrando con la dosis más baja.

Dismotilidad intestinal. El octreótido tiene efectos complejos y aparentemente conflictivos en la motilidad GI, incluida la inhibición de la actividad motora antral y el tono del colon. Sin embargo, el *octreótido* también puede inducir rápidamente la actividad de fase III del complejo motor migratorio en el intestino delgado para producir contracciones

más largas y rápidas que las que ocurren espontáneamente. Se ha demostrado que su uso mejora a los pacientes seleccionados con esclerodermia y disfunción del intestino delgado.

Pancreatitis. Tanto la SST como el *octreótido* inhiben la secreción pancreática y se han utilizado para la profilaxis y el tratamiento de la pancreatitis aguda (Li *et al*., 2011). La razón de su uso es descansar el páncreas para que la inflamación por la producción continua de enzimas proteolíticas no se agrave, reducir las presiones intraductales y aliviar el dolor. Sin embargo, los ensayos clínicos han demostrado que ningún agente es efectivo en el tratamiento de la pancreatitis aguda, aunque el octreótido confiere algún beneficio cuando se administra profilácticamente para evitar la pancreatitis por colangiopancreatografía retrógrada posendoscópica.

Telotristat de etilo

Mecanismo de acción y farmacología. Este medicamento reduce la diarrea asociada con tumores carcinoides al inhibir la triptófano hidroxilasa, la enzima limitante de la velocidad de la biosíntesis de 5HT. La secreción de 5HT estimula la secreción de fluido y la motilidad en el tracto GI.

ADME. El telotristat de etilo se absorbe después de la administración oral y se convierte en el agente activo telotristat por la acción de las carboxilesterasas. Los niveles plasmáticos máximos de telotristat ocurren 1-3 h después de la ingestión. El aclaramiento ocurre con una $t_{1/2}$ de 5 horas; la eliminación es a través de las heces.

Usos terapéuticos y efectos adversos. El telotristat se administra en combinación con terapia análoga a la somatostatina para el tratamiento de la diarrea en el síndrome carcinoide. Se puede administrar una dosis de 250 mg tres veces/d a pacientes adultos que no están controlados adecuadamente por la sola terapia con análogos de somatostatina. Los principales efectos adversos son estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, aumento de los niveles de gamma glutamil transferasa, depresión, edema periférico, flatulencia, disminución del apetito y pirexia.

Berberina

La berberina es un alcaloide vegetal que tiene acciones farmacológicas complejas que incluyen efectos antimicrobianos, estimulación del flujo biliar, inhibición de las taquiarritmias ventriculares, y posible actividad antineoplásica. Se usa con mayor frecuencia para tratar la diarrea bacteriana y el cólera, pero también es aparentemente efectiva contra los parásitos intestinales (Menees *et al*., 2012). Los efectos antidiarreicos en parte pueden estar relacionados con su actividad antimicrobiana, así como su capacidad para inhibir la contracción del músculo liso y retrasar el tránsito intestinal al antagonizar los efectos de la ACh (por mecanismos competitivos y no competitivos) y bloquear la entrada de Ca^{2+} en las células. Además, inhibe la secreción intestinal. La berberina no está aprobada por la FDA para su uso en Estados Unidos.

Agentes hidroscópicos y formadores de volumen

Los coloides o polímeros hidrofílicos y poco fermentables, como la *carboximetilcelulosa* y el policarbófilo cálcico absorben agua y aumentan el volumen de las heces (el policarbófil cálcico absorbe 60 veces su peso en agua). Por lo general se usan para el estreñimiento, pero a veces son útiles en la diarrea episódica aguda y en la diarrea crónica leve en pacientes con IBS. Algunos de estos agentes también pueden unirse a toxinas bacterianas y sales biliares.

Otro agente formador de volumen es el *dextranómero* y *ácido hialurónico*. Las microesferas de dextranómero son una red de perlas de dextrano-sacarosa con grupos hidroxi expuestos. Cuando este complejo se aplica a una superficie exudativa de la herida, el exudado se extrae mediante fuerzas capilares generadas por la hinchazón de las perlas. El hialuronato de sodio proporciona viscosidad y facilita la inyección del dextranómero. Este agente está autorizado (como un dispositivo) para el tratamiento de la incontinencia fecal en adultos. Se administra como inyección submucosa, cuatro veces 1 mL en el canal anal, que puede repetirse después de al menos cuatro semanas si el primer tratamiento es inadecuado. Los principales efectos adversos incluyen dolor y sangrado en el área de la inyección.

Secuestradores de ácidos biliares

La *colestiramina*, el *colestipol* y el *colesevelam* se unen eficazmente a los ácidos biliares y algunas toxinas bacterianas (Menees *et al*., 2012). La *colestiramina* es útil en el tratamiento de la diarrea inducida por sales biliares, como en pacientes con resección del íleo distal o después de la colecistectomía. En estos pacientes, las concentraciones excesivas de sales biliares llegan al colon y estimulan la secreción de agua y electrolito. Los pacientes con resección ileal extensa (generalmente >100 cm) con el tiempo desarrollan depleción neta de la sal biliar, que puede producir esteatorrea debido a la formación micelar inadecuada requerida para la absorción de la grasa. En tales pacientes, el uso de la *colestiramina* agrava la diarrea. En pacientes con diarrea inducida por sales biliares, la *colestiramina* y el *colesevelam* pueden administrarse como un uso fuera de la etiqueta a una dosis de 4-12 g de la resina seca por día. Si tiene éxito, la dosis puede ajustarse para lograr la frecuencia de deposiciones deseada. El uso de estos agentes está limitado por los efectos secundarios GI, que incluyen hinchazón, flatulencia, malestar abdominal y estreñimiento.

Crofelemer

Mecanismo de acción y farmacología. El crofelemer es una proantocianidina oligomérica purificada de "sangre de dragón", la savia rojiza parecida al látex de una euphorbia sudamericana. Este extracto botánico se usa para el tratamiento de la diarrea asociada con la terapia antirretroviral para el HIV/sida (Crutchley *et al*., 2010). No está aprobado para diarreas infecciosas u otras. Este fármaco tiene una absorción sistémica mínima y actúa por inhibición del canal de Cl^- CFTR estimulado por AMP cíclico y los canales de iones de cloruro activados por el Ca^{2+} en el aspecto luminal del enterocito, con lo cual reduce la pérdida de agua asociada con la secreción de cloruro en el lumen.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Este medicamento se administra por vía oral (125 mg dos veces al día) en adultos. Debe descartarse la diarrea infecciosa antes de usarlo. Los principales efectos adversos incluyen infecciones del tracto respiratorio superior, tos, flatulencia, náuseas, dolor en las articulaciones y la espalda y algunas otras afecciones GI.

Síndrome del intestino irritable

El síndrome del intestino irritable afecta hasta 15% de la población en Estados Unidos y a la mayoría de la población en otros países occidentales. Los pacientes pueden quejarse de una variedad de síntomas, de los cuales el más característico es el dolor abdominal recurrente asociado con movimientos intestinales alterados. El IBS parece ser el resultado de una combinación variable de alteraciones en la función sensorial y motora visceral, a menudo asociada con trastornos afectivos importantes (Khan y Chang, 2010; Mayer *et al*., 2014). Las alteraciones en la función intestinal pueden ser estreñimiento o diarrea o ambos en diferentes momentos. La considerable evidencia sugiere una mejora específica de la sensibilidad visceral (en oposición a la somática) a estímulos nocivos, así como fisiológicos en este síndrome (Dekel *et al*., 2013; Mayer *et al*., 2014).

Muchos pacientes pueden tratarse con restricciones dietéticas, en particular evitando los oligo-di-monosacáridos y polioles fermentables, la lactosa o gluten y los suplementos de fibra; muchos no pueden. El tratamiento de los síntomas intestinales (ya sea diarrea o estreñimiento) es predominantemente sintomático e inespecífico, con los agentes discutidos antes. Se ha sugerido una función importante de la serotonina en el IBS basada en su implicación en la sensibilización de neuronas nociceptoras en afecciones inflamatorias y su función en el control de la motilidad y la secreción (Dekel *et al*., 2013). Esto ha conducido al desarrollo de moduladores de receptores específicos para el tratamiento del IBS, como el antagonista $5HT_3$ *alosetrón* y el agonista $5HT_4$ *prucaloprida* (véase figura 50-2).

Los antidepresivos tricíclicos (véase capítulo 15), que pueden tener propiedades neuromoduladoras y analgésicas independientes de su efecto antidepresivo, han sido una clase efectiva de agentes para el IBS (Dekel *et al*., 2013). Los antidepresivos tricíclicos tienen un historial probado en el tratamiento del dolor visceral "funcional" crónico en adultos (uso fuera de etiqueta). La *amitriptilina*, la *nortriptilina*, la *imipramina* o la *desimipramina* pueden usarse en dosis menores que las usadas para tratar la depresión. Se deben administrar dosis iniciales de 10-25 mg de *amitriptilina*, *nortriptilina* o *imipramina* o 12.5-25 mg de *desimipramina* al acostarse, durante 3-4 semanas debido a su inicio de acción tardío; las dosis pueden aumentar si se tolera y el paciente responde al tratamiento. Aunque con estas dosis no suelen ocurrir cambios en el estado de ánimo, puede haber cierta disminución de la ansiedad y la restauración de los patrones de sueño. Los SSRI (véanse capítulos 13 y 15) tienen menos efectos secundarios y han sido recomendados especialmente para pacientes con estreñimiento funcional porque pueden aumentar las deposiciones e incluso causar diarrea. Sin embargo, probablemente no sean tan efectivos como los antidepresivos tricíclicos en el tratamiento del dolor visceral. El uso de antidepresivos en niños no está fuertemente respaldado por ensayos clínicos. Los agonistas adrenérgicos α_2, como la clonidina (véase capítulo 12), también pueden aumentar la elasticidad visceral y reducir el dolor inducido por la distensión.

Alosetrón

Mecanismo de acción y farmacología

El receptor $5HT_3$ participa en la sensibilización de las neuronas sensoriales espinales, la señalización vagal de las náuseas y los reflejos peristálticos. El efecto clínico del antagonismo de $5HT_3$ es una reducción general en la contractilidad GI con disminución del tránsito colónico, junto con un aumento en la absorción de líquidos. El alosetrón, un potente antagonista del receptor $5HT_3$, se retiró inicialmente del mercado de Estados Unidos debido a una incidencia inusualmente alta de colitis isquémica (hasta 3 por 1 000 pacientes), que llevó a la cirugía e incluso a la muerte en un pequeño número de casos. Sin embargo, la FDA ha vuelto a aprobar este medicamento bajo un sistema de distribución limitado para mujeres con IBS con diarrea predominante intensa (Camilleri, 2013). El fabricante requiere un programa de prescripción que incluya la certificación del médico y una cuidadosa educación del paciente y un protocolo de consentimiento antes de administrarse.

ADME

El *alosetrón* se absorbe rápidamente en el tracto GI; su duración de acción (~10 h) es más larga de la esperada por su $t_{1/2}$ de 1.5 h. Es metabolizada por los CYP hepáticos y se excreta en la orina y las heces.

Usos terapéuticos y efectos adversos

El medicamento debe comenzarse con 1 mg/d dividido en dos dosis durante las primeras 4 semanas y, si se tolera, se debe avanzar a un máximo de 1 mg dos veces al día si es necesario. Si la respuesta es inadecuada después de las 4 semanas con 1 mg dos veces al día, debe interrumpirse el tratamiento. Las reacciones adversas más serias son estreñimiento y colitis isquémica; la terapia debe suspenderse inmediatamente en pacientes que desarrollan esos síntomas. Otras reacciones adversas incluyen náuseas y vómitos, malestar y dolor GI, diarrea, flatulencia, hemorroides y otros.

Los antagonistas $5HT_3$ adicionales actualmente disponibles en Estados Unidos están aprobados para náuseas y vómitos (véase más adelante en este capítulo y en el capítulo 13).

Eluxadolina

Mecanismo de acción y farmacología

La *eluxadolina* es un agonista MOR mezclado, antagonista DOR y agonista del receptor κ opioide. Actúa localmente para reducir el dolor abdominal y la diarrea sin producir estreñimiento en pacientes con IBS. Este medicamento opioide está aprobado por la FDA para el tratamiento del IBS con diarrea predominante en adultos (Hornby, 2015).

ADME

El tiempo de la *eluxadolina* de máximo C_p es 1.5-2 h; su $t_{1/2}$ es 3.7-6 h. La ruta del metabolismo de la eluxadolina no está bien establecida; el medicamento y sus productos metabólicos se excretan en las heces.

Usos terapéuticos y efectos adversos

En pacientes con IBS con diarrea predominante con vesícula biliar, la dosis terapéutica es de 100 mg dos veces al día con los alimentos; puede reducirse a 75 mg dos veces al día en pacientes que no toleran la dosis de 100 mg. En individuos sin vesícula biliar, la eluxadolina se dosifica a 75 mg dos veces al día para reducir el riesgo de espasmo del esfínter de Oddi y posible complicación de pancreatitis. Los pacientes con obstrucción del conducto biliar conocida o sospechada, enfermedad o disfunción del esfínter de Oddi, o antecedentes de pancreatitis o enfermedades estructurales del páncreas, no deben recibir *eluxadolina*. También hay riesgos de estreñimiento y el medicamento debe suspenderse si ocurre el estreñimiento grave. Existe cierto potencial para la adicción. Las principales reacciones adversas al medicamento son estreñimiento, náuseas y dolor abdominal.

Rifaximina

Mecanismo de acción y farmacología

Los antibióticos no deben usarse de forma rutinaria en pacientes con IBS, pero la FDA ha aprobado el inhibidor de la síntesis de RNA bacteriano, la *rifaximina*, para el IBS con diarrea predominante (Saadi y McCallum, 2013).

ADME

La *rifaximina* se absorbe bien, con un tiempo máximo de menos de 1 h. Su $t_{1/2}$ es 6 h; se aclara por la acción del CYP3A hepático; los metabolitos se excretan en las heces.

Usos terapéuticos y efectos adversos

En pacientes con IBS con diarrea predominante, la dosis terapéutica es de 550 mg tres veces al día durante 2 semanas. Este régimen puede repetirse dos veces si los síntomas son recurrentes. Las reacciones adversas incluyen náuseas, edema periférico, mareos, fatiga y desarrollo de ascitis y elevación de la alanina aminotransferasa sérica. Si la diarrea empeora después del tratamiento con rifaximina, entonces debe realizarse una evaluación del desarrollo de una diarrea infecciosa grave, enterocolitis por *C. difficile*.

Antiespasmódicos

Los **agentes anticolinérgicos** ("espasmolíticos" o "antiespasmódicos") a menudo se usan en pacientes con SBI. Los agentes más comunes de esta clase disponibles en Estados Unidos son los antagonistas inespecíficos del receptor muscarínico (véase capítulo 9) e incluyen las aminas terciarias *diciclomina* e *hiosciamina* y los compuestos de amonio cuaternario *glicopirrolato* y *metescopolamina* (uso fuera de etiqueta). La ventaja de los dos últimos compuestos es que tienen una propensión limitada a cruzar la barrera hematoencefálica y, por tanto, un menor riesgo de efectos secundarios neurológicos como aturdimiento, somnolencia o nerviosismo. Estos agentes generalmente se administran según sea necesario o antes de las comidas para prevenir el dolor y la urgencia fecal que se producen en algunos pacientes con IBS.

La *diciclomina* se administra en dosis de 20 mg por vía oral cada 6 h, y se aumenta a 40 mg cada 6 h a menos que esté limitada por los efectos secundarios. La *hiosciamina* está disponible en tabletas sublinguales, tabletas de desintegración oral, cápsulas orales de liberación inmediata, tabletas, elixir y gotas (todas administradas como 0.125-0.25 mg cada 4 horas, según sea necesario) y formas de liberación prolongada para uso oral (0.25-0.375 mg cada 12 h, o 0.375 mg cada 8 h, según sea necesario), y como inyección para uso intramuscular, intravenoso o subcutáneo (0.25-0.5 mg cada 4 horas según sea necesario). El *glicopirrolato* se usa con poca frecuencia, pero está disponible como tabletas de liberación inmediata, como solución oral e inyectable; la dosis oral es de 1-2 mg dos o tres veces al día, sin exceder los 6 mg/d. La *metescopolamina* se proporciona en tabletas de 2.5 mg y 5 mg; la dosis es de 2.5 mg media hora antes de las comidas y 2.5-5 mg al acostarse.

Otros medicamentos

El *cimetropio* y la *acotiamida* son antagonistas muscarínicos efectivos en pacientes con IBS pero que no están disponibles en Estados Unidos. La *acotiamida* parece ser un agente prometedor para el tratamiento del *síndrome de dificultad posprandial*, una de las dos formas principales de dispepsia funcional (Zala *et al*., 2015). El bromuro de *otilonio* es una sal de amonio cuaternario con efectos antimuscarínicos que también parece bloquear los canales de Ca^{2+} y los receptores de la neurocinina NK_2; no está disponible en Estados Unidos. El clorhidrato de *mebeverina*, un derivado de la hidroxibenzamida, parece tener un efecto directo sobre la célula muscular lisa, al bloquear los canales de K^+, Na^+ y Ca^{2+}. La *mebeverina* se usa fuera de Estados Unidos como agente antiespasmódico. Se administra por vía oral, 100-135 mg tres veces al día o 200 mg dos veces al día, antes de las comidas.

Antinauseosos y antieméticos

Náuseas y vómitos

La *emesis* y la sensación de *náusea* que frecuentemente la acompañan suelen considerarse componentes de un reflejo protector, que sirve para librar al estómago y al intestino de sustancias tóxicas (*emesis*) y evitar su ingestión adicional (las *náuseas* sirven como un estímulo aversivo incondicional para el aprendizaje y la memoria) (Horn, 2008; Hornby, 2001). El *vómito* es un proceso complejo que parece estar coordinado por un centro de emesis en la formación reticular lateral del mesencéfalo adyacente tanto a la CTZ en el área postrema en la base del cuarto ventrículo como al STN. La falta de una barrera hematoencefálica en la CTZ permite la monitorización de la sangre y del líquido cefalorraquídeo constantemente para las sustancias tóxicas y la retrasmisión de información al centro de la emesis para provocar náusea y vómito. El centro de la emesis también recibe información del intestino, principalmente por el nervio vago (a través del STN) y también por los aferentes esplácnicos por la vía de la médula espinal. Otras dos importantes entradas al centro de la emesis provienen de la corteza cerebral (particularmente en las náuseas o vómitos anticipatorios) y el aparato vestibular (en la cinetosis). La CTZ tiene altas concentraciones de receptores de la serotonina ($5HT_3$), la dopamina

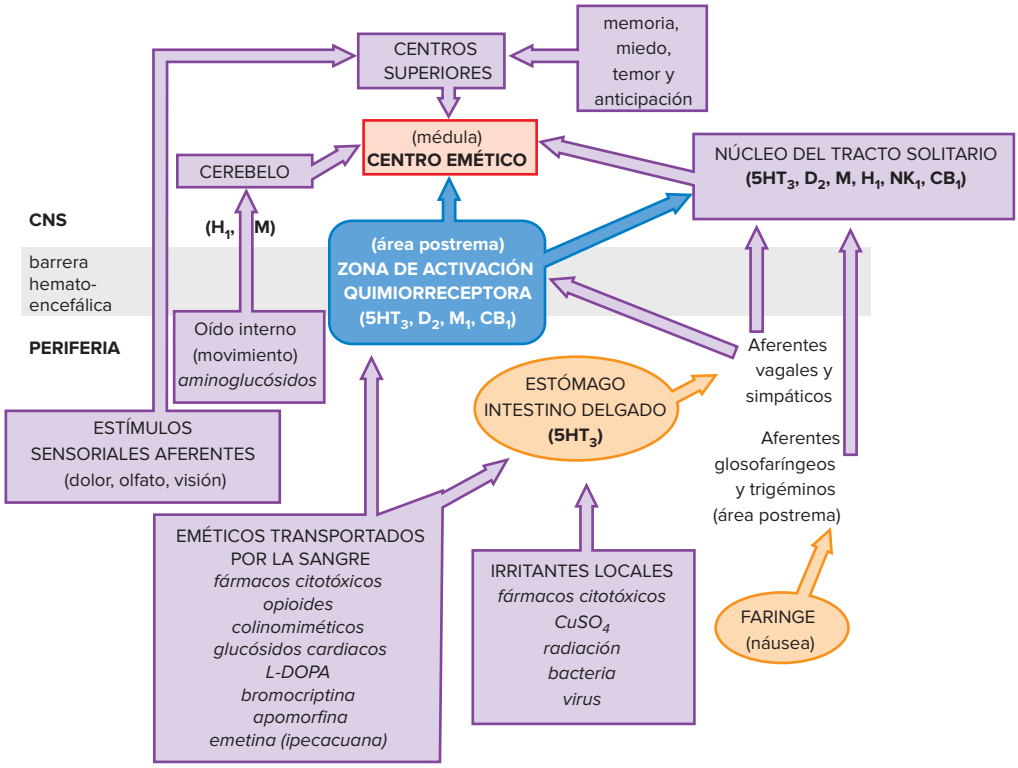


Figura 50-5 *Visión farmacológica del estímulo emético.* Muchas vías de señalización conducen desde la periferia hasta el centro emético. Los estímulos de estas vías se señalan en ***cursiva***. Estas vías involucran neurotransmisores específicos y sus receptores (en **negritas**). Se muestran los receptores para la dopamina (D_2), la ACh (muscarínico, M), la histamina (H_1), los cannabinoides (CB_1), la sustancia P (NK_1) y $5HT_3$. Algunos de estos receptores también pueden mediar la señalización en el centro emético.

(D_2), la ACh (muscarínico M_1), la neurocinina (NK_1), los cannabinoides (CB_1) y los opioides. El STN es rico en receptores para la encefalina, la histamina y la ACh y también expresa receptores $5HT_3$. Innumerables agonistas neurotransmisores para estos receptores están involucrados con la náusea y el vómito (véase figura 50–5). Los antieméticos generalmente se clasifican en correspondencia con el receptor predominante en el que se proponen actuar (véase tabla 50–4). Para el tratamiento y prevención de la náusea y la emesis asociadas con la quimioterapia por el cáncer pueden usarse de forma combinada varios agentes antieméticos de diferentes clases farmacológicas (véase tabla 50–5).

La náusea es distinta de la emesis y es un efecto secundario frecuente de las medicaciones así como un rasgo común de las enfermedades que varían desde trastornos del CNS a trastornos GI e infección. Los centros del cerebro implicados en la sensación de náusea se localizan en regiones cerebrales más altas que los centros eméticos, e incluyen la corteza insular, la cingulada anterior, la orbitofrontal, la somatosensorial y la prefrontal. La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la emesis son relativamente pobres en la prevención de la náusea. (Andrews y Sanger, 2014).

Antagonistas del receptor $5HT_3$

Mecanismo de acción y farmacología. Los antagonistas $5HT_3$ son los fármacos más efectivos para el tratamiento de la náusea posoperatoria e inducida por la quimioterapia y los vómitos en adultos y niños (Andrews y Sanger, 2014; Kovac, 2013; Navari, 2013). Sin embargo, son menos efectivos para suprimir la náusea aguda que para eliminar los vómitos agudos, y son inefectivos para reducir los casos de náuseas y vómitos retardados (24 h después) y las náuseas y los vómitos anticipatorios.

El *ondansetrón* es el fármaco prototípico en esta clase. Otros agentes en esta clase incluyen los antagonistas de primera generación: el *granisetrón*, el *dolasetrón* (no disponible en Canadá) y el *tropisetrón* (no disponible en Estados Unidos) y el antagonista de segunda generación, *palonosetrón*. El *palonosetrón* tiene mayor afinidad al receptor, una $t_{1/2}$ más prolongada y superioridad demostrada sobre los antagonistas de primera generación (Navari, 2014).

Los receptores $5HT_3$ están presentes en varios sitios críticos implicados con la emesis, incluidos los aferentes vagales, el STN (que recibe señales de los aferentes vagales) y el área postrema en sí (véase figura 50-5). La serotonina es liberada por las células enterocromafines del intestino delgado en respuesta a los agentes quimioterapéuticos y estimula los aferentes vagales (a través de los receptores $5HT_3$) para iniciar el reflejo del vómito. Las concentraciones más altas de receptores $5HT_3$ en el CNS se encuentran en el STN y la CTZ, y los antagonistas de los receptores $5HT_3$ también pueden suprimir las náuseas y los vómitos al actuar en estos sitios.

TABLA 50-4 Clasificación general de los agentes antieméticos

CLASE DE ANTIEMÉTICOS	EJEMPLOS	MÁS EFECTIVO CONTRA
Antagonistas[a] de los receptores $5TH_3$	Ondansetrón	Emesis inducida por fármacos citotóxicos
Antagonistas del receptor de la dopamina de acción central	Metoclopramida[b] Prometazina[c]	
Agonistas del receptor cannabinoide	Dronabinol Nabilona	
Antagonistas receptores de la neurocinina	Aprepitant	Emesis inducida por fármacos citotóxicos (vómitos retardados)
Antagonistas de la histamina H_1	Ciclizina	Emesis vestibular (cinetosis)
Anatagonista del receptor muscarínico	Hioscina (escopolamina)	

[a] Los agentes más efectivos para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia son los antagonistas $5HT_3$ y la metoclopramida. Además de su uso como agentes únicos, a menudo se combinan con otros medicamentos para mejorar la eficacia y reducir la incidencia de efectos secundarios. Véase tabla 50-5.
[b] También tiene actividad periférica en los receptores $5HT_3$.
[c] También tiene actividad antihistamínica y anticolinérgica.

TABLA 50-5 Agentes antieméticos en la quimioterapia del cáncer[a]

Bajo riesgo de emesis:
Prequimioterapia
- Dexametasona
- Metoclopramida ± difenhidramina
- Proclorperazina ± lorazepam

Posquimioterapia (emesis retardada)
- Ninguna

Riesgo moderado de emesis:
Prequimioterapia
- Antagonista $5HT_3$ + dexametasona
- Antagonista $5HT_3$ + dexametasona + antagonista NK_1

Posquimioterapia (emesis retardada)
- Aprepitant (días 2 y 3)
- Dexametasona o antagonista 5HT3 (días 2-3 o 4)
- Aprepitant (días 2-3, si se usa prequimio) ± dexametasona (días 2-4) ± lorazepam (días 2-4)

Alto riesgo de emesis:
Prequimioterapia
- Antagonista $5HT_3$ + dexametasona + antagonista NK_1 ± lorazepam
- Antagonista $5HT_3$/antagonista NK_1 + dexametasona

Posquimioterapia (emesis retardada)
- Dexametasona + aprepitant
- Dexametasona (días 2-4) + aprepitant (días 2 y 3) ± lorazepam (días 2-4)

[a] *Las recomendaciones y dosis específicas se adaptan al paciente y al régimen quimioterapéutico. Para obtener información actualizada, visite el sitio web del Instituto Nacional del Cáncer (véase Cancer Topics:* Nausea and Vomiting). Algunos pacientes se benefician de los cannabinoides (el dronabinol, la nabilona) con o sin fenotiazina o dexametasona.

ADME. Estos agentes se absorben bien del tracto GI y tienen un inicio de acción rápida. El *ondansetrón* se metaboliza ampliamente en el hígado por los CYP1A2, CYP2D6 y CYP3A4, seguido de la conjugación con glucurónido o sulfato. Su $t_{1/2}$ es 3-6 h. Los pacientes con disfunción hepática tienen un aclaramiento plasmático reducido, y es aconsejable algún ajuste en la dosificación. El *granisetrón* también se metaboliza predominantemente por el hígado por la familia CYP3A y tiene una $t_{1/2}$ de 6-9 h, en dependencia de la vía de administración. El *dolasetrón* se convierte rápidamente por la carbonil reductasa plasmática en su metabolito activo, el hidrodolasetrón. Una porción de este compuesto se somete a una biotransformación posterior por CYP2D6 y CYP3A4 en el hígado, mientras que aproximadamente un tercio de ella se excreta sin cambios en la orina. La $t_{1/2}$ del metabolito activo hidrodolasetrón es de 6-8 h. El *palonosetrón* se metaboliza principalmente por CYP2D6; las formas metabolizadas e inalteradas se excretan en la orina en proporciones aproximadamente iguales. La $t_{1/2}$ después de la inyección intravenosa es de cerca de 40 h en los adultos. Los efectos antieméticos de estos medicamentos persisten mucho después de que desaparecen de la circulación, lo que sugiere sus interacciones continuas en el nivel del receptor; estos medicamentos se pueden administrar de manera efectiva sólo una vez al día.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Estos agentes son más efectivos en el tratamiento de náuseas inducidas por la quimioterapia, y en el tratamiento de náuseas secundarias a la irradiación abdominal superior. También son efectivos contra la hiperemesis del embarazo y, en menor grado, las náuseas posoperatorias, pero no contra la cinetosis. A diferencia de otros agentes de esta clase, el *palonosetrón* puede ser útil en la emesis retardada, tal vez reflejo de su $t_{1/2}$ prolongada. Estos agentes están disponibles como tabletas, solución oral y preparaciones intravenosas para inyección. El *palonosetrón*, en combinación con el antagonista del receptor NK_1 netupitant (véase discusión más adelante), está aprobado por la FDA para el tratamiento de náuseas y vómitos agudos y retardados. Esta combinación es altamente efectiva cuando se combina con el corticosteroide *dexametasona* (véase discusión más adelante). Para los pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer, estos medicamentos pueden administrarse en una dosis intravenosa simple (véase tabla 50-6) infundida durante 15 minutos, con comienzo 30 minutos antes de la quimioterapia, o en dos o tres dosis divididas, con la primera generalmente administrada 30 minutos antes y las dosis posteriores a diversos intervalos después de la quimioterapia. Los medicamentos también se pueden usar por vía intramuscular (sólo *ondansetrón*) u oralmente. El *granisetrón* está disponible como una formulación transdérmica que se aplica 24-48 h antes de la quimioterapia y se usa hasta 7 días.

En general, estos fármacos son muy bien tolerados; sus efectos adversos más comunes son: estreñimiento o diarrea, el dolor de cabeza y el aturdimiento. Los cambios en el intervalo electrocardiográfico (prolongación QT) son una característica de los antagonistas de primera generación; la forma inyectable del *dolasetrón* está contraindicada para el tratamiento profiláctico de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia. La forma oral se asocia con un riesgo menor, pero que aún está presente. El *palonosetrón* no parece incrementar el intervalo QT (Gonullu *et al.*, 2012). Estos medicamentos también se han asociado con el síndrome de la serotonina, y se deben usar con precaución si los pacientes toman otros medicamentos, tales como los SSRI, que pudieran incrementar los niveles de la 5HT.

Antagonistas del receptor de dopamina

Mecanismo de acción y farmacología. El principal mecanismo de acción de los antagonistas de los receptores de la dopamina es el antagonismo del receptor D_2 en la CTZ, que reduce la liberación de neurotransmisores excitadores (Andrews y Sanger, 2014; Kovac, 2013).

Fenotiazinas. La *proclorperazina* y, en menor medida, la *clorpromazina* (véase capítulo 16), se encuentran entre los antinauseosos y antieméticos de "propósito general" más comúnmente usados en adultos y niños. Estos medicamentos no son efectivos de manera uniforme en la emesis inducida por la quimioterapia contra el cáncer, pero poseen actividades antihistamínicas y anticolinérgicas valiosas para otras formas de náuseas y vómitos, como la cinetosis y aquellos de origen GI. Estos medicamentos están disponibles en forma de tabletas, inyectables o supositorios. La dosificación típica de la *proclorperazina* es de 5-10 mg por vía oral cada 6-8 h, 5-10 mg de forma intramuscular, o de 2.5 mg a 10 mg por vía intravenosa cada 3-4 h (máximo 40 mg/d), o 25 mg por vía rectal cada 12 h. Los principales efectos adversos son las reacciones extrapiramidales, que incluyen la distonía, los efectos cardiacos y la hipotensión. Estos fármacos están contraindicados debido al aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia.

TABLA 50-6 Antagonistas $5HT_3$ en náuseas/emesis inducidas por quimioterapia

FÁRMACO	NATURALEZA QUÍMICA	INTERACCIONES DEL RECEPTOR	$t_{1/2}$	DOSIS PARA ADULTOS (IV)
Ondansetrón	Derivado del carbazol	Antagonista $5HT_3$, antagonista débil $5HT_4$	3.9 h	0.15 mg/kg
Granisetrón	Indazol	Antagonista $5HT_3$	9-11.6 h	10 µg/kg
Dolasetrón (no aprobado en Estados Unidos)	Mitad de indol	Antagonista $5HT_3$	7-9 h	1.8 mg/kg
Palonosetrón	Isoquinolina	Antagonista $5HT_3$; la mayor afinidad para el receptor $5HT_3$ en clase	40 h	0.25 mg

Benzamidas. Los agentes procinéticos de la benzamida (véase discusión previa) son antieméticos moderadamente útiles, pero ya no son los fármacos de elección para las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia aguda, debido a su falta de eficacia y perfil de efectos secundarios. Sin embargo, las acciones antieméticas aumentan su valor en el tratamiento de los trastornos motores GI, y la metoclopramida es un tratamiento útil de la emesis retardada.

La t*rimetobenzamida* se administra para la gastroenteritis y las náuseas y los vómitos posoperatorios (por vía oral a dosis de 300 mg cada 6 h o 200 mg IM).

Olanzapina. La olanzapina es un antipsicótico atípico (de segunda generación) antagonista receptor de la dopamina (D_{1-4}) y $5HT_2$ (véase capítulo 16). Es un agente efectivo para la prevención de las náuseas y vómitos retardados asociados a la quimioterapia (uso fuera de etiqueta, utilizado en combinación con un corticosteroide y un antagonista $5HT_3$) (Fonte *et al*., 2015). También está ganando atención para el tratamiento de las náuseas y los vómitos refractarios no inducidos por la quimioterapia. Se administra por vía oral, 10 mg una vez al día durante 3 a 5 días, con inicio el día 1 de la quimioterapia, o 5 mg una vez al día durante 2 días antes de la quimioterapia; seguido de 10 mg una vez al día (con inicio el día de la quimioterapia) durante 3 a 8 días. Las reacciones adversas son extensas e incluyen muchos efectos secundarios del CNS, cardiovasculares y metabólicos que se describen en el capítulo 16.

Antihistamínicos

Los antagonistas de la histamina H_1 son principalmente útiles para la cinetosis y la emesis posoperatoria. Actúan sobre los aferentes vestibulares y dentro del tronco encefálico. La *ciclizina,* la *meclozina*, la *prometazina* y la *difenhidramina* son ejemplos de esta clase de agentes. La *ciclizina* tiene efectos anticolinérgicos adicionales que pueden ser útiles para pacientes con cáncer abdominal. La sedación es siempre un efecto secundario común de estos medicamentos. Para una discusión detallada de estos medicamentos, véase el capítulo 39.

Agentes anticolinérgicos

El antagonista del receptor muscarínico que más suele utilizarse para la cinetosis es la escopolamina (hioscina), que se puede inyectar como hidrobromuro, pero generalmente se administra como base libre en forma de un parche transdérmico (1.5 mg cada 3 días). Su utilidad principal es la prevención y el tratamiento de la cinetosis, con cierta actividad en las náuseas y los vómitos posoperatorios. En general, sin embargo, los agentes anticolinérgicos no tienen ninguna función en las náuseas inducidas por la quimioterapia. Los principales efectos secundarios son sequedad de la boca, alteraciones visuales y somnolencia.

Antagonistas del receptor de la neurocinina

Mecanismo de acción y farmacología. Las náuseas y los vómitos asociados con la quimioterapia emetogénica (consúltese capítulo 65) tienen dos componentes: una fase aguda que se experimenta universalmente (dentro de las 24 h posteriores a la quimioterapia) y una fase retardada que afecta sólo a algunos pacientes (los días 2-5). Los antagonistas del receptor $5HT_3$ no son muy efectivos contra la emesis retardada. Sin embargo, los antagonistas de los receptores NK_1, los receptores para el neuropéptido sustancia P como el *aprepitant* (y su formulación parenteral *fosaprepitant*), tiene efectos antieméticos en las náuseas retardadas y mejora la eficacia de los regímenes antieméticos estándar en pacientes que reciben múltiples ciclos de quimioterapia (Aapro *et al*., 2015). Un nuevo antagonista altamente selectivo de NK_1, el *rolapitant*, con $t_{1/2}$ en el plasma excepcionalmente prolongada (180 h), fue aprobado por la FDA en septiembre de 2015 para la prevención de la emesis retardada inducida por la quimioterapia.

Aprepitant. El antagonista de NK_1, aprepitant, se administra generalmente con un antagonista de $5HT_3$ y dexametasona.

ADME. Después de la absorción, el *aprepitant* se une de forma extensiva a las proteínas plasmáticas (>95%); se metaboliza principalmente por el CYP3A4 hepático y se excreta en las heces; su $t_{1/2}$ es de 9-13 h. El *aprepitant* tiene el potencial de interactuar con otros sustratos de CYP3A4, lo que requiere el ajuste de otros medicamentos, incluida la dexametasona, la metilprednisolona (cuya dosis puede necesitar reducirse en 50%) y la warfarina.

Usos terapéuticos y efectos adversos. El aprepitant está contraindicado en pacientes que toman la cisaprida o la pimozida, en quienes ha sido reportada la prolongación del intervalo QT con amenaza para la vida. El *aprepitant* se suministra en cápsulas de 40, 80 y 125 mg y se administra durante 3 días de conjunto con la quimioterapia altamente emetogénica, junto con un antagonista $5HT_3$ y un corticosteroide. La forma inyectable, el fosaprepitant, en una dosis de 115 mg, puede sustituirse por la primera dosis de aprepitant al inicio del régimen de 3 días. La dosis recomendada de aprepitant en adultos es de 125 mg administrados 1 h antes de la quimioterapia el día 1, seguido de 80 mg una vez al día por la mañana los días 2 y 3 del régimen de tratamiento.

Rolapitant. El rolapitant es un potente antagonista de los receptores NK_1 que se administra con un antagonista $5HT_3$ y la dexametasona para ayudar a prevenir las náuseas y los vómitos de fase retardada inducidos por quimioterapia.

ADME. Después de una dosis oral única de 180 mg, el rolapitant se absorbe bien con un C_p máximo a las 4 h y $t_{1/2}$ cercana a 180 h. El *rolapitant* se metaboliza principalmente por el CYP3A4 para formar un metabolito activo, M19 (C4-pirrolidina-rolapitant hidroxilado). El M19 tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 158 h. El rolapitant se elimina por lo general a través de la vía hepática/biliar.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Se administra una dosis simple de 180 mg por vía oral 1-2 h antes de la quimioterapia (junto con el antagonista $5HT_3$ y la dexametasona). Los efectos adversos incluyen neutropenia, hipo, disminución del apetito y mareos. El *rolapitant* es un inhibidor moderado del CYP2D6 y de los transportadores Pgp y BCRP. El *rolapitant* está contraindicado en pacientes que reciben medicamentos que son sustratos del CYP2D6, como la tioridazina o la pimozida. Un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de tioridazina puede arrojar como resultado una prolongación del QT y *torsades de pointes*.

Combinación de netupitant y palonosetrón. Recientemente se aprobó una combinación del *antagonista del receptor NK_1 más el antagonista del receptor $5HT_3$* (netupitant y palonesetrón) (Abramovitz y Gaertner, 2016).

ADME. Esta combinación es bien absorbida; los fármacos tienen un tiempo similar de C_p máximo (5 h) y vidas medias muy prolongadas (el *netupitant*, ~80 h; *palonesetrón*, ~48 h). Se excretan en las heces y en la orina. El *netupitant* es ampliamente metabolizado por CYP3A4 (mayor) y CYP2C9 y CYP2D6 (menor) a metabolitos activos. Aproximadamente 50% del *palonesetrón* es metabolizado en el hígado a metabolitos inactivos.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Se administra una sola cápsula por vía oral alrededor de una hora antes de la quimioterapia (junto con la dexametasona, en dosis que varían de acuerdo con el tipo de quimioterapia). Los efectos adversos son los mismos que para los antagonistas $5HT_3$ (véase discusión previa).

Cannabinoides

Dronabinol. ***Mecanismo de acción y farmacología.*** El dronabinol (Δ-9-tetrahidrocannabinol) es un cannabinoide de origen natural que se puede sintetizar químicamente, o extraer de la planta de la marihuana, *Cannabis sativa*. El mecanismo de la acción antiemética del dronabinol está relacionado con la estimulación del subtipo CB_1 de receptores cannabinoides en las neuronas y alrededor del centro CTZ y emético (véase figura 50-5) (Sharkey *et al*., 2014).

ADME. El dronabinol es un compuesto altamente soluble en lípidos que se absorbe fácilmente después de la administración oral; su inicio de acción ocurre en el lapso de una hora, y los niveles máximos se alcanzan al cabo de 2-4 h. Se somete a un amplio metabolismo de primer paso con biodisponibilidad sistémica limitada después de dosis únicas (sólo 10-20%). El principal metabolito activo es el 11-OH-delta-9-tetrahidrocannabinol. Estos metabolitos se excretan principalmente por vía biliar-fecal, con sólo 10-15% excretado en la orina. Tanto el dronabinol como sus metabolitos están altamente unidos (>95%) a las proteínas plasmáticas. Una dosis simple de dronabinol puede resultar en niveles detectables de metabolitos durante varias semanas debido a su gran volumen de distribución.

Usos terapéuticos y efectos adversos. El dronabinol es un agente profiláctico útil en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer, cuando otros medicamentos antieméticos no son efectivos. También puede estimular el apetito y se ha utilizado en pacientes con sida y anorexia. Como agente antiemético, se administra a una dosis inicial de 5 mg/m^2 en 1-3 h antes de la quimioterapia y luego cada 2-4 h después para un total de cuatro a seis dosis. Si esto es inadecuado, los incrementos se pueden hacer hasta un máximo de 15 mg/m^2 por dosis. Para otras afecciones, la dosis inicial habitual es de 2.5 mg dos veces al día; esto puede ajustarse hasta un máximo de 20 mg por día.

El dronabinol tiene efectos complejos en el CNS, e incluye una actividad simpaticomimética central prominente. Esto puede provocar palpita-

ciones, taquicardia, vasodilatación, hipotensión e inyección conjuntival (ojos inyectados de sangre). Es necesario supervisar al paciente porque puede tener "excitación" similar a la de la marihuana (p. ej., euforia, somnolencia, desinterés, mareos, ansiedad, nerviosismo, pánico, etc.), así como efectos más perturbadores como reacciones paranoides y anomalías del pensamiento. Después de la retirada abrupta del dronabinol, puede ocurrir un síndrome de abstinencia (irritabilidad, insomnio e inquietud). Debido a su alta afinidad por las proteínas plasmáticas, el dronabinol desplaza a otros fármacos unidos a proteínas plasmáticas, cuyas dosis pudieran tener que ajustarse en consecuencia. El dronabinol debe prescribirse con mucha precaución a las personas con antecedentes de abuso de sustancias (alcohol, drogas) porque dichos pacientes pueden abusar también de este fármaco.

Nabilona. ***Mecanismo de acción y farmacología.*** La nabilona es un sintético cannabinoide con un modo de acción similar al del dronabinol.

ADME. La nabilona es un compuesto altamente soluble en lípidos que se absorbe rápidamente después de la administración oral; su inicio de acción ocurre en el lapso de una hora, y los niveles máximos se alcanzan dentro de las 2 h. La $t_{1/2}$ es de aproximadamente 2 h para el compuesto original y 35 h para los metabolitos. Estos últimos se excretan principalmente a través de la vía biliar-fecal (60%), y sólo aproximadamente 25% se excreta en la orina.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La nabilona es un agente profiláctico útil en pacientes que reciben quimioterapia contra el cáncer, cuando otros medicamentos antieméticos no son efectivos. Se puede administrar una dosis (1-2 mg) la noche anterior a la quimioterapia; la dosificación habitual comienza 1-3 h antes del tratamiento y luego cada 8-12 h durante el curso de la quimioterapia, y durante 2 días después del cese de esta. Los efectos adversos son en gran medida los mismos que para el dronabinol, con acciones significativas sobre el CNS en más de 10% de los pacientes. Los efectos secundarios cardiovasculares, GI y otros también son comunes y, junto con las acciones del CNS, limitan la utilidad de este agente.

Glucocorticoides y agentes antiinflamatorios

Los glucocorticoides como la dexametasona pueden ser complementos útiles (véase tabla 50-5) en el tratamiento de las náuseas en pacientes con cáncer diseminado, posiblemente al suprimir la inflamación peritumoral y la producción de prostaglandina. Se ha invocado un mecanismo similar para explicar los efectos beneficiosos de los NSAID en las náuseas y los vómitos inducidos por la irradiación sistémica (Chu *et al.*, 2014). Para una discusión detallada de estos fármacos, véanse los capítulos 38 y 46.

Benzodiacepinas

Las benzodiacepinas, como el *lorazepam* y el *alprazolam*, por sí solas no son antieméticos muy efectivos, pero sus efectos sedantes, amnésicos y antiansiedad pueden ser útiles para reducir el componente anticipatorio de las náuseas y los vómitos en los pacientes. Para una discusión detallada de estos medicamentos, véase el capítulo 19.

Soluciones de carbohidratos fosforados

Las soluciones acuosas OTC de *glucosa*, *fructosa* y *ortofosfórico* están disponibles para aliviar las náuseas. Estas soluciones se administran por vía oral (15-30 mL, adultos; 5-10 mL, niños, se repiten cada 15 minutos hasta que los síntomas se alivian. No se pueden tomar más de cinco dosis). Sus mecanismos de acción no están claros.

Succinato de doxilamina y piridoxina

Mecanismo de acción y farmacología. La náusea comúnmente ocurre en las primeras etapas del embarazo. Pueden o no acompañarse de vómitos. El tratamiento de esta afección depende de la seriedad de los síntomas, que generalmente se resuelven a la mitad del embarazo a pesar de su gravedad. La *piridoxina* (vitamina B_6) mejora las náuseas de leves a moderadas y su eficacia incrementa cuando se combina con el antagonista de la histamina H_1, *doxilamina* (Fantasia, 2014). Teniendo en cuenta las advertencias asociadas con el uso de medicamentos contra la náusea durante el embarazo temprano, los lectores si lo desean pueden revisar el historial de esta combinación de fármacos; véase el trabajo de Slaughter *et al.*, 2014.

ADME. La *doxilamina* se metaboliza en el hígado por N-desalquilación. Tiene una $t_{1/2}$ de 10-12 h y se excreta en la orina. La *piridoxina* se absorbe bien y tiene una $t_{1/2}$ de 2-3 semanas.

Usos terapéuticos y efectos adversos. Esta combinación de medicamentos y vitaminas se administra para el tratamiento de las náuseas y los vómitos del embarazo. Inicialmente se toman 2 tabletas de liberación retardada (un total de 20 mg de *doxilamina* y 20 mg de piridoxina) al acostarse. La dosis puede aumentarse a 4 tabletas por día, según sea necesario para náuseas más graves (1 tableta por la mañana, 1 por la tarde, 2 al acostarse). Los principales efectos secundarios de este medicamento incluyen somnolencia, sequedad de la boca, aturdimiento y estreñimiento.

Trastornos GI diversos

Fibrosis quística, pancreatitis crónica y esteatorrea

Enzimas pancreáticas

La *pancreatitis crónica* es un síndrome debilitante que ocasiona síntomas por la pérdida de la función glandular (exocrina y endocrina) y la inflamación (dolor). Los objetivos de la terapia farmacológica son la prevención de la malabsorción y el alivio del dolor (Trang *et al.*, 2014). La *fibrosis quística* es un trastorno genético que afecta la secreción exocrina. La insuficiencia pancreática exocrina ocurre en la mayoría de los pacientes con formas más graves de fibrosis quística. La terapia farmacológica se usa para tratar a dichos pacientes (Somaraju y Solis-Moya, 2014).

Formulaciones enzimáticas. Las enzimas pancreáticas (lipasa, amilasa y proteasas) se secretan juntas; por tanto, la lipasa puede usarse para ajustar las dosis de suplementos de enzimas pancreáticas, que generalmente se prescriben sobre la base del contenido de la lipasa. Sólo la *pancrelipasa* tiene autorización para venderse en Estados Unidos. Los productos de la pancrelipasa, de los cuales existen seis en el mercado, difieren en su contenido de la lipasa, la proteasa y la amilasa y, por tanto, pudieran no ser intercambiables.

Terapia de reemplazo para la malabsorción. La malabsorción de grasas (*esteatorrea*) y la mala digestión de proteínas ocurren cuando el páncreas pierde más de 90% de su capacidad de producir enzimas digestivas. Esto sucede en la pancreatitis crónica, después de la pancreatectomía, o en la fibrosis quística. La diarrea y malabsorción resultantes pueden manejarse bien, si se entregan 90 000 unidades USP de lipasa pancreática al duodeno durante un periodo de 4 h con, y después de, las comidas. Alternativamente, se puede ajustar la dosificación al contenido de grasa de la dieta, con alrededor de 8 000 unidades USP de actividad de lipasa requeridas por cada 17 g de grasa dietética. Las preparaciones disponibles de enzimas pancreáticas contienen 3 000-40 000 unidades USP de lipasa, 10 000-136 000 unidades USP de proteasa y 15 000-218 000 unidades USP de amilasa. En adultos y niños mayores de 4 años, la dosis inicial de lipasa es de 500 USP unidades/kg/comida, con un incremento de hasta 2 500 USP unidades/kg/comida. Los niños menores de 4 años tienen mayores necesidades de lipasa, y las dosis iniciales son más altas. También existen regímenes de dosificación especiales para lactantes. En todos los casos, la dosificación de la lipasa no debe exceder las recomendaciones máximas y, en general, no debe exceder las 2 500 USP unidades/kg/comida o 10 000 USP unidad/kg/d.

Enzimas para el dolor. El dolor es el otro síntoma cardinal de la pancreatitis crónica. La razón de su tratamiento con enzimas pancreáticas se basa en el principio de la inhibición de la retroalimentación negativa del páncreas por la presencia de proteasas duodenales. La liberación de CCK, el principal secretagogo para las enzimas pancreáticas, se desencadena por el péptido monitor liberador de CCK en el duodeno, que normalmente está desnaturalizado por la tripsina pancreática. En la pancreatitis crónica, la insuficiencia de tripsina conduce a la activación persistente de este péptido y a una mayor liberación de CCK, lo cual se considera causante del dolor pancreático debido a la estimulación continua de la producción de enzimas pancreáticas y al aumento de la presión intraductal. La entrega de proteasas activas al duodeno (lo que se puede hacer de manera confiable sólo con preparaciones sin recubrimiento) por tanto, es importante para la interrupción de este lazo. Aunque la terapia enzimática se ha afianzado firmemente para el tratamiento de la pancreatitis dolorosa, la evidencia que respalda esta práctica es equívoca en el mejor de los casos.

Efectos adversos. A pesar de que las enzimas no se absorben y se excretan en las heces, existen efectos adversos, que incluyen dolores de cabeza y abdominal; sin embargo, las preparaciones de enzimas pancreáticas son toleradas extremadamente bien por los pacientes. Puede ocurrir hiperuricosuria en pacientes con fibrosis quística, y se ha reportado la malabsorción de folato y hierro.

Cálculos biliares y cirrosis biliar primaria

Ácidos biliares

Los ácidos biliares y sus conjugados se sintetizan a partir del colesterol en el hígado. Los ácidos biliares inducen el flujo biliar, inhiben la síntesis del

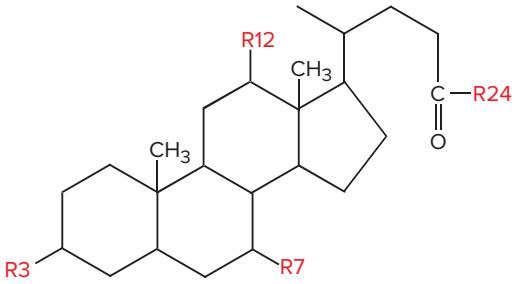
colesterol por la retroalimentación, promueven la excreción intestinal del colesterol, y facilitan la emulsificación y absorción de lípidos y vitaminas liposolubles. Después de la secreción en el tracto biliar, los ácidos biliares se reabsorben en gran parte (95%) en el intestino, se devuelven al hígado, y luego se secretan nuevamente en la bilis (circulación enterohepática). El ácido cólico, el ácido quenodesoxicólico y el ácido desoxicólico constituyen 95% de los ácidos biliares; el ácido litocólico y el ácido ursodesoxicólico son componentes menores. Los ácidos biliares existen en gran medida como conjugados de la glicina y la taurina, cuyas sales se denominan biliares.

La terapia tradicional para los cálculos biliares implica la litólisis oral con *ácido ursodesoxicólico* (ursodiol), pero ahora existe evidencia de que la inhibición de la síntesis de colesterol (con estatinas) o la absorción intestinal de colesterol (con ezetimiba) puede tener algunos efectos beneficiosos para reducir la formación de cálculos biliares (Portincasa *et al*., 2012). En cuanto al tratamiento de los cálculos biliares, los tratamientos para la cirrosis biliar primaria también implica el uso de *ácido ursodesoxicólico*. Se están desarrollando nuevas terapias que incluyen *ácido obeticólico*, un análogo semisintético del *ácido quenodesoxicólico*, un ligando endógeno del receptor farnesoide X (un receptor nuclear importante para regular el ácido biliar y el metabolismo del colesterol), y el tratamiento con fibratos, agonistas del receptor activados por proliferador de peroxisoma alfa. Otra terapia prometedora incluye combinar el *ácido ursodesoxicólico* con el esteroide budesonida (véase capítulo 46) para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria en etapa temprana (Tabibian y Lindor, 2015).

El ***ácido ursodesoxicólico*** (ursodiol) (véase figura 50-6) es un ácido biliar hidrofílico, dehidroxilado que se forma por la epimerización del ácido biliar ácido quenodesoxicólico (quenodiol) en el intestino por bacterias intestinales. El ursodiol se administra para la prevención y el tratamiento de los cálculos biliares, y para el tratamiento de la cirrosis biliar primaria (Portincasa *et al*., 2012; Tabibian y Lindor, 2015). Cuando se administran por vía oral, los ácidos biliares litolíticos como el quenodiol y el ursodiol alteran las concentraciones relativas de los ácidos biliares, disminuyen la secreción de los lípidos biliares, y reducen el contenido de colesterol de la bilis, de modo que es menos litogénico. El *ursodiol* también puede tener efectos citoprotectores sobre los hepatocitos y efectos sobre el sistema inmune que explican algunas de sus acciones beneficiosas en las enfermedades hepáticas colestásicas. Para el tratamiento de cálculos biliares, se administra por vía oral de 8-10 mg/kg/d en dosis divididas; para la prevención de los cálculos biliares, 300 mg dos veces al día, y para la cirrosis biliar primaria de 13-15 mg/kg/d divididas en dos a cuatro dosis con alimentos. Los efectos adversos a estas dosis son generalmente poco comunes, pero incluyen dolor de cabeza, trastornos GI y náuseas. A dosis superiores a las recomendadas, puede haber efectos adversos graves por el *ursodiol*. La disolución de los cálculos biliares con el quenodiol se reserva para los pacientes que tienen un mayor riesgo quirúrgico y poseen cálculos radiotransparentes.

Flatulencia

Los "gases" son una dolencia GI común pero relativamente vaga, nombrada no sólo como referencia a la flatulencia y el eructo, sino también de la hinchazón o plenitud. Los preparados a base de hierbas y los OTC son populares. La *simeticona*, una mezcla de polímeros de siloxano estabilizados con dióxido de silicio, es un líquido inerte, no tóxico e insoluble. Debido a su capacidad para colapsar burbujas al formar una capa delgada en su superficie, es un agente antiespumante efectivo; no está claro si esto logra un efecto terapéutico en el tracto GI. La simeticona está disponible en tabletas masticables, cápsulas rellenas de líquido, en suspensión y en tiras que se desintegran por vía oral, ya sea en forma individual o en combinación con otros medicamentos OTC, incluidos los antiácidos y otros digestivos. La dosis habitual en adultos es de 40-125 mg cuatro veces al día después de las comidas; la dosis pediátricas es de 20-50 mg cuatro veces al día después de las comidas y a la hora de acostarse, en dependencia de la edad del niño. El carbón activado puede usarse solo o en combinación con la simeticona, pero no se ha demostrado de manera concluyente que aporte mucho beneficio. Se dispone de un preparado de α-galactosidasa OTC para reducir los gases producidos por los frijoles cocinados.



Ácido biliar	R3	R7	R12	R24
Ácido cólico	–OH	–OH	–OH	
Ácido quenodesoxicólico	–OH	–OH	–H	Glicina (75%)
Ácido desoxicólico	–OH	–H	–OH	Taurina (24%)
Ácido litocólico	$–SO_2^-$ / –OH	–H	–H	–OH (<1%)
Ácido ursodesoxicólico	–OH	–OH	–H	

Figura 50-6 *Principales ácidos biliares en adultos.*

Síndrome del intestino corto

El síndrome de intestino corto es un trastorno de malabsorción causado por la extirpación del intestino delgado o, en raras ocasiones, por una anomalía congénita del intestino. Este síndrome requiere *nutrición parenteral* total; los tratamientos están dirigidos a reducir esta necesidad, e incluyen dietas suplementadas especializadas y la implementación de una terapia basada en los principios fisiológicos de las acciones de las hormonas intestinales.

Teduglutida

Mecanismo de acción y farmacología. La hormona intestinal GLP-2 se secreta por las células L del íleon y el colon, y es el único péptido intestinal intestinotrófico. Entre otras acciones, mejora el crecimiento de la mucosa intestinal mediante la liberación de mediadores, incluido el factor de crecimiento similar a la insulina 1. La *teduglutida* es un análogo del GLP-2 de 33 aminoácidos aprobado recientemente para el tratamiento del síndrome del intestino corto (Jeppesen, 2015).

ADME. El medicamento tiene una $t_{1/2}$ de 1-2 h y se excreta en la orina. Se cataboliza por la dipeptidil peptidasa 4, pero más lentamente que el péptido nativo debido a la sustitución de la estructura de aminoácidos.

Usos terapéuticos y efectos adversos. La *teduglutida* se administra por vía subcutánea una vez al día (0.05 mg/kg) para ayudar a mejorar la absorción intestinal de los nutrientes y de ese modo reducir la necesidad de soporte parenteral. Los efectos secundarios comunes incluyen dolor abdominal, náuseas, dolor de cabeza y síntomas parecidos a la gripe. También existe la posibilidad de que la *teduglutida* cause cáncer del intestino; por tanto, no se recomienda para pacientes con neoplasias malignas activas.

Agradecimientos: *Laurence L. Brunton, Pankaj Jay Pasricha y John L. Wallace contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antisecretores y gastroprotectores*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Agentes procinéticos (agentes que actúan a través de receptores específicos para regular la motilidad GI)		
Antagonista MOR Alvimopán	• Íleo posoperatorio	• Infarto del miocardio • Hipocaliemia • Dispepsia
Agonistas del receptor $5HT_4$ Cisaprida Prucaloprida	• Enfermedad por reflujo gastroesofágico • Gastroparesia • Pseudoobstrucción intestinal • Estreñimiento grave • Intolerancia a la alimentación neonatal	• Riesgos cardiacos graves • Dolor de cabeza • Diarrea
Antagonista del receptor D_2 Domperidona Metoclopramida (también antagonista del receptor $5HT_3$, agonista del receptor $5HT_4$)	• Gastroparesia • Prevención de náuseas y vómitos	• Riesgos cardiacos graves, especialmente en personas ancianas • Uso pediátrico limitado • Disquinesia tardía • Sólo uso a corto plazo
Receptores de motilina Eritromicina (estimula los receptores de motilina en las células del músculo liso GI)	• Gastroparesia	• Sólo uso a corto plazo • Ototoxicidad • Colitis pseudomembranosa • Riesgos cardiacos
Análogo del péptido CCK Sincalida (Octapéptido C-terminal de la CCK)	• Inyección intravenosa • Contracción de la vesícula biliar • Secreción pancreática • Motilidad intestinal • Acelera el tránsito del bario a través del intestino delgado para pruebas de diagnóstico	• Náuseas, vómitos, diarrea • Sudoración • Aturdimiento • Dolor de cabeza • Puede causar reacciones alérgicas graves
Laxantes		
Fibra dietética		
Psyllium Metilcelulosa	• Aumento del volumen fecal	• Hinchazón
Agentes suavizantes de heces		
Docusato	• Estreñimiento	• Eficacia secundaria
Aceite mineral	• Estreñimiento	• Los efectos secundarios impiden el uso regular • Interfiere con la absorción de las vitaminas liposolubles • Fuga de aceite
Agentes osmóticamente activos		
Soluciones electrolíticas de polietilenglicol	• Limpieza del colon antes del examen • Estreñimiento (forma de polvo)	• Náuseas • Cólicos e hinchazón
Laxantes salinos de Mg^{2+}	• Estreñimiento	• Urgencia • Heces acuosas • Insuficiencia renal • Enfermedad del corazón • Terapia diurética
Azúcares y alcoholes no digestivos Lactulosa Sorbitol	• Estreñimiento causado por opioides • Estreñimiento crónico idiopático • La lactulosa también se usa para tratar la encefalopatía hepática	• Malestar abdominal • Flatulencia
Laxantes estimulantes		
Derivados del difenilmetano Bisacodilo Picosulfato de sodio	• Estreñimiento • Limpieza intestinal antes de la colonoscopia	• Puede dañar la mucosa • Respuesta inflamatoria • Puede causar hipermagnesemia • Puede disminuir la tasa de filtración glomerular
Laxantes de antraquinona Senna	• Estreñimiento	• Derivados de plantas • Melanosis coli • Náuseas y vómitos • Cólicos

Laxantes (*continuación*)		
Ácido ricinoleico Aceite de ricino	• Actúa sobre el intestino delgado • Estimula la secreción • Aumenta el tránsito intestinal	• Potencial efecto tóxico de la ricina • No recomendado clínicamente
Enemas y supositorios Glicerina	• Distensión intestinal • Glicerina para uso rectal	• Incomodidad
Agentes prosecretores		
Agonista C de la guanilato ciclasa Linaclotida Plecanatida	• Estreñimiento inducido por opioides	• Contraindicado en niños de hasta 6 años • Diarrea
Activador del canal Cl- Lubiprostona	• Estreñimiento idiopático crónico • Estreñimiento inducido por opioides • IBS con estreñimiento	• Náuseas • Diarrea
Fármacos para el estreñimiento inducido por opioides		
Antagonistas MOR Metilnaltrexona Naloxegol Naldemedina	• Estreñimiento inducido por opioides	• Antagonista MOR periférico • Diarrea • Dolor abdominal • Náuseas y vómitos • Flatulencia
Agonista/antagonista del receptor opioide Oxicodona: naloxona (proporción 2:1)	• Estreñimiento inducido por opioides	• Depresión respiratoria • Adicción • Náuseas y vómitos • Estreñimiento • Diarrea
Agentes antidiarreicos		
Antagonista del receptor 5HT$_3$ *Alosetrón*	• IBS con predominancia de diarrea en las mujeres	• Colitis isquémica • Estreñimiento
Antibióticos,—terapia empírica Fluoroquinolona Ciprofloxacina Levofloxacina Norfloxacina Ofloxacina Antibióticos alternativos Azitromicina Rifaxamina	• Diarrea aguda • Diarrea del viajero • Azitromicina: tratamiento preferido para niños con diarrea del viajero • Rifaxamina: preferida para el IBS con predominio de diarrea	• Evitar si sospecha de *Escherichia coli* • Evitar si sospecha de *Clostridium difficile* • Polémico en niños (se prefiere azitromicina para niños) • Náuseas • Edema periférico • Mareos
Secuestradores de ácidos biliares Colestiramina Colesevelam Colestipol	• Diarrea inducida por sales biliares	• Hinchazón • Flatulencia • Malestar abdominal • Estreñimiento
Subsalicilato de bismuto	• Diarrea aguda • Náuseas y cólicos abdominales	• Heces oscuras
Agonista del receptor adrenérgico α_2 Clonidina	• Diarrea diabética	• Hipotensión • Depresión • Somnolencia • Fatiga
Crofelemer (derivado de plantas)	• Diarrea por HIV/SIDA	• No debe sospecharse diarrea infecciosa • Inhibe CFTR y reduce la secreción de Cl^-
Agonistas MOR Difenoxilato Difenoxina Loperamida	• Diarrea aguda • Diarrea crónica • Diarrea del viajero	• Limitar el uso a 10 días • Usar con precaución en niños • Estreñimiento • Megacolon tóxico • Depresión del CNS en niños • Íleo paralítico
Antagonista MOR/KOR agonista DOR Eluxadolina	• IBS con predominancia de diarrea	• Pancreatitis • Espasmo del esfínter de Oddi • Estreñimiento
Agonista del receptor de SST Octreótido	• Diarrea secretora intensa debida a tumores GI • Síndrome de vaciamiento posgastrectomía	• Bradicardia sinusal • Dolor de pecho • Dolor de cabeza • Dolor abdominal • Náuseas • Diarrea

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antisecretores y gastroprotectores (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Agentes antidiarreicos (*continuación*)		
Inhibidor de la encefalinasa Racecadotril	• Diarrea aguda	• Seguridad comprobada en niños
Inhibidor de la triptófano hidroxilasa *Telotristat de etilo*	• Diarrea intensa debida a tumores carcinoides	• Efectos adversos: estreñimiento, náuseas, dolor de cabeza, depresión
Agentes antiespasmódicos (anticolinérgicos)		
Diciclomina Glicopirrolato Hiosciamina Metescopolamina	• Abdominal y urgencia en IBS	• Contraindicado en colitis, esofagitis por reflujo y obstrucción intestinal • Mareos • Boca seca • Náuseas • Visión borrosa
Agentes antieméticos		
Antihistamínicos Ciclizina, difenhidramina, meclozina, prometazina	• Cinetosis • Náuseas y vómitos	• Sedación • Boca seca • La prometazina está contraindicada en niños <2 años de edad
Succinato de doxilamina y piridoxina (antagonista del receptor H_1 y vitamina B_6)	• Náuseas y vómitos en el embarazo	• Somnolencia • Boca seca • Aturdimiento • Estreñimiento
Antagonistas de NK_1 Aprepitant Rolapitant	• Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia • Náuseas y vómitos posoperatorios	• Administrado con dexametasona y un antagonista $5HT_3$ • Contraindicado en pacientes que toman cisaprida, pimozida o tioridazina • Fatiga, estreñimiento, hipo
Antagonistas $5HT_3$ Dolasetrón Granisetrón Ondansetrón Palonosetrón Tropisetrón	• Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia • Náuseas y vómitos inducidos por radiación • Náuseas y vómitos posoperatorios	• Efectos de ECG • Síndrome serotoninégico • Dolor de cabeza • Estreñimiento • Fatiga • Malestar
Antagonistas $NK_1/5HT_3$ Netupitant Palonosetrón	• Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia	• Síndrome serotoninérgico • Dolor de cabeza • Estreñimiento • Fatiga
Agonistas de los receptores cannabinoides Dronabinol Nabilona	• Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia	• Psicoactivo • Muchos efectos secundarios en el CNS
Antagonistas del receptor de la dopamina Olanzapina ($5HT_{2A}$ y $5HT_{2C}$, D_{1-4}, H_1, α_1 adrenérgico y antagonistas del receptor M) Fenotiazinas (D_2, H_1, $5HT_{2A}$, M y antagonistas del receptor α_1) Clorpromazina Proclorperazina	• Náuseas y vómitos inducidos por la quimioterapia • Náuseas y vómitos refractarios	• Antagonismo de D_2 en CTZ • Somnolencia • Hipotensión • Aumento de la mortalidad en pacientes ancianos con psicosis relacionada con la demencia • Efectos cardiacos • Reacciones extrapiramidales
Antagonista del receptor muscarínico Escopolamina	• Cinetosis • Náuseas y vómitos	• Acciones cardiovasculares • Estreñimiento, somnolencia, boca seca, visión borrosa • Muchos otros efectos secundarios
Agentes diversos		
Enzimas pancreáticas	• Malabsorción (pospancreatectomía; fibrosis quística) • Pancreatitis dolorosa	• Dolor de cabeza • Dolor abdominal
Simeticona	• Flatulencia, hinchazón	
Teduglutida (análogo del receptor GLP-2)	• Síndrome del intestino corto	• Pólipos colónicos/malignidad • Pancreatitis • Dolor y distensión abdominal • Náuseas, dolor de cabeza
Ácido ursodesoxicólico (ácido biliar)	• Disolución de cálculos biliares	• Náuseas, dolor de cabeza • Trastornos GI

Bibliografía

Aapro M, *et al*. Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety. *Oncologist* **2015**;*20*:450–458.

Abramovitz RB, Gaertner KM. The role of netupitant and palonesetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *J Oncol Pharm Pract* **2016**;*22*:477–484.

Acosta A, Camilleri M. Prokinetics in gastroparesis. *Gastroenterol Clin N Am* **2015**;*44*:97–111.

Altan E, *et al*. Evolving pharmacological approaches in gastroesophageal reflux disease. *Expert Opin Emerg Drugs* **2012**;*17*:347–359.

Andrews PLR, Sanger GJ. Nausea and the quest for the perfect anti-emetic. *Eur J Pharmacol* **2014**;*722*:108–121.

Bhutta AQ, Garcia-Tsao G. The role of medical therapy for variceal bleeding. *Gastrointest Endoscopy Clin N Am* **2015**;*25*:479–490.

Bragg D, *et al*. Postoperative ileus: recent developments in pathophysiology and management. *Clin Nutr* **2015**;*34*:367–376.

Camilleri M. Current and future pharmacological treatments for diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Expert Opin Pharmacother* **2013**;*14*:1151–1160.

Camilleri M. Novel therapeutic agents in neurogastroenterology: advances in the past year. *Neurogastroenterol Motil* **2014**;*26*:1070–1078.

Chu CC, *et al*. The cellular mechanisms of the antiemetic action of dexamethasone and related glucocorticoids against vomiting. *Eur J Pharmacol* **2014**;*722*:48–54.

Corsetti M, Tack J. New pharmacological treatment options for chronic constipation. *Expert Opin Pharmacother* **2014**;*15*:927–941.

Crutchley RD, *et al*. Crofelemer, a novel agent for treatment of secretory diarrhea. *Ann Pharmacother* **2010**;*44*:878–884.

Curran MP, *et al*. Alvimopan. *Drugs* **2008**;*68*:2011–2019.

Dekel R, *et al*. The use of psychotropic drugs in irritable bowel syndrome. *Expert Opin Invest Drugs* **2013**;*22*:329–339.

Deloose E, *et al*. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2012**;*9*:271–285.

Diederen K, *et al*. Efficacy and safety of prucalopride in adults and children with chronic constipation. *Expert Opin Pharmacother* **2015**;*16*:407–416.

Dinning PG, *et al*. Pathophysiology of colonic causes of chronic constipation. *Neurogastroenterol Motil* **2009**;*21*(suppl 2):20–30.

Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology* **2006**;*130*:1377–1390.

Emmanuel AV, *et al*. Pharmacological management of constipation. *Neurogastroenterol Motil* **2009**;*21*(suppl 2):41–54.

Erdös EG, Skidgel RA. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J* **1989**;3:145–151.

Fantasia HC. A new pharmacologic therapy for nausea and vomiting of pregnancy. *Nurs Womens Health* **2014**;*18*:73–77.

Faure C, *et al*. (eds.) *Pediatric Neurogastroenterology*. New York: Humana Press, Springer; 2012.

Fonte C, *et al*. A review of olanzapine as an antiemetic chemotherapy-induced nausea and vomiting and in palliative care patients. *Crit Rev Oncol Hematol* **2015**;*95*:214–221.

Furness JB. *The Enteric Nervous System*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2006. p. 286.

Furness JB. The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2012**;*9*:286–294.

Gershon MD. 5-Hydroxytryptamine (serotonin) in the gastrointestinal tract. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **2013**;*20*:14–21.

Gershon MD, Tack J. The serotonin signalling system: From basic understanding to drug development for functional GI disorders. *Gastroenterology* **2007**;*132*:397–414.

Gonullu G, *et al*. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Support Care Cancer* **2012**;*20*:1435–1439.

Grundy D, *et al*. Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterology* **2006**;*130*:1391–1411.

Hanauer SB. The role of loperamide in gastrointestinal disorders. *Rev Gastroenterol Disord* **2008**;*8*:15–20.

Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important? *Appetite* **2008**;*50*:430–434.

Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med* **2001**;*111*(suppl 8A):106S–112S.

Hornby PJ. Drug discovery approaches to irritable bowel syndrome. *Expert Opin Drug Saf* **2015**;*10*:809–824.

Huizinga JD, Chen JH. Interstitial cells of Cajal: update on basic and clinical science. *Curr Gastroenterol Rep* **2014**;*16*:363.

Izzo AA, *et al*. Recent findings on the mode of action of laxatives: the role of platelet activating factor and nitric oxide. *Trends Pharmacol Sci* **1998**;*19*:403–405.

Jeppesen PB. Gut hormones in the treatment of short-bowel syndrome and intestinal failure. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **2015**;*22*:14–20.

Khan S, Chang L. Diagnosis and management of IBS. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2010**;*10*:565–581.

Kovac AL. Update on the management of postoperative nausea and vomiting. *Drugs* **2013**;*73*:1525–1547.

Lacy BE, *et al*. Treatment for constipation: new and old pharmacological strategies. *Neurogastroenterol Motil* **2014**;*26*:749–763.

Li J, *et al*. Somatostatin and octreotide on the treatment of acute pancreatitis—basic and clinical studies for three decades. *Curr Pharm Des* **2011**;*17*:1594–1601.

Mayer EA, *et al*. Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. *Gastroenterology* **2014**;*146*:1500–1512.

Menees S, *et al*. Agents that act luminally to treat diarrhoea and constipation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2012**;*9*:881–974.

Navari RM. Management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* **2013**;*73*:249–262.

Navari RM. Palonesetron for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Expert Opin Pharmacother* **2014**;*15*:2599–2608.

Nelson AD, Camilleri M. Opioid-induced constipation: advances and clinical guidance. *Ther Adv Chronic Dis* **2016**;*7*:121–134.

Pandolfino JE, Gawron AJ. Achalasia: a systematic review. *JAMA* **2015**;*313*:1841–1852.

Paré P, Fedorak RN. Systematic review of stimulant and nonstimulant laxatives for the treatment of functional constipation. *Can J Gastroenterol Hepatol* **2014**;*28*:549–557.

Portincasa P, *et al*. Therapy of gallstone disease: what it was, what it is and what it will be. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* **2012**;*3*:7–20.

Psichas A, *et al*. Gut chemosensing mechanisms. *J Clin Invest* **2015**;*125*:908–917.

Reddymasu SC, *et al*. Domperidone: review of pharmacology and clinical applications in gastroenterology. *Am J Gastroenterol* **2007**;*102*:2036–2045.

Saadi M, McCallum RW. Rifaximin in irritable bowel syndrome: rationale, evidence and clinical use. *Ther Adv Chronic Dis* **2013**;*4*:71–75.

Sanders KM, *et al*. Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2012**;*9*:633–645.

Sharkey KA. Emerging roles for enteric glia in gastrointestinal disorders. *J Clin Invest* **2015**;*125*:918–925.

Sharkey KA, *et al*. Regulation of nausea and vomiting by cannabinoids and the endocannabinoid system. *Eur J Pharmacol* **2014**;*722*:134–146.

Sharkey KA, *et al*. Savidge T. Role of enteric neurotransmission in host defense and protection of the gastrointestinal tract. *Auton Neurosci* **2014**;*181*:94–106.

Slaughter SR, *et al*. FDA approval of doxylamine–pyridoxine therapy for use in pregnancy. *N Engl J Med* **2014**;*370*:1081–1083.

Somaraju UR, Solis-Moya A. Pancreatic enzyme replacement therapy for people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(10):CD008227.

Steffen R, *et al*. Traveler's diarrhea: a clinical review. *JAMA* **2015**;*313*:71–80.

Tabibian JH, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis: safety and benefits of established and emerging therapies. *Expert Opin Drug Saf* **2015**;*14*:1435–1444.

Thiagarajah JR, *et al*. Secretory diarrhoea: mechanisms and emerging therapies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2015**;*12*:446–457.

Tack J, *et al*. Systematic review: cardiovascular safety profile of 5HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Aliment Pharmacol Ther*, **2012**,*35*:745–767.

Tack J, Zaninotto G. Therapeutic options in esophageal dysphagia. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **2015**,*12*:332–341.

Trang T, *et al*. Pancreatic enzyme replacement therapy for pancreatic exocrine insufficiency in the 21st century. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*, **2014**,*20*:11467–11485.

Wilson N, Schey R. Lubiprostone in constipation: clinical evidence and place in therapy. *Ther Adv Chronic Dis*, **2015**,*6*:40–50.

Yu SW, Rao SS. Advances in the management of constipation-predominant irritable syndrome: the role of linaclotide. *Therap Adv Gastroenterol*, **2014**,*7*:193–205.

Zala AV, *et al.* Emerging drugs for functional dyspepsia. *Expert Opin Emerg Drug*, **2015**,*20*:221–233.

Zhao X, Pasricha PJ. Botulinum toxin for spastic GI disorders: a systematic review. *Gastrointest Endosc*, **2003**,*57*:219–235.

Capítulo 51

Farmacoterapia de la enfermedad intestinal inflamatoria

Wallace K. MacNaughton y Keith A. Sharkey

ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA
- Patogénesis de la IBD

CLASIFICACIONES DE FÁRMACOS PARA TRATAR LA IBD
- Terapia basada en mesalamina
- Glucocorticoides
- Agentes inmunomoduladores
- Tratamientos biológicos para la IBD

MANIPULACIÓN DEL MICROBIOMA INTESTINAL PARA TRATAR LA IBD
- Antibióticos y probióticos
- Trasplante fecal como terapia en IBD

TERAPIA DE APOYO EN IBD

IBD PEDIÁTRICA

TERAPIA DE IBD DURANTE EL EMBARAZO

Enfermedad intestinal inflamatoria

La enfermedad intestinal inflamatoria es una condición crónica, con un especto de remisiones y recaidas. Produce síntomas gastrointestinales significativos que incluyen diarrea, dolor abdominal, hemorragia, anemia y pérdida de peso. Convencionalmente, la IBD se divide en dos subtipos principales: *colitis ulcerosa* y *enfermedad de Crohn*.

La *colitis ulcerosa* se caracteriza por inflamación de la mucosa confluente del colon que comienza en el borde anal y se extiende proximalmente en un grado variable (p. ej., proctitis, colitis del lado izquierdo o pancolitis) (Ordas *et al.*, 2012). La *enfermedad de Crohn*, por el contrario, se caracteriza por la inflamación transmural de cualquier parte del tracto GI, pero con más frecuencia del área adyacente a la válvula ileocecal (Sartor, 2006). La inflamación en la enfermedad de Crohn no es necesariamente confluente, y a menudo deja "zonas ilesas" de mucosa relativamente normal. La naturaleza transmural de la inflamación puede provocar fibrosis y estenosis o formación de fístulas. La IBD suele asociarse con manifestaciones extraintestinales que afectan las articulaciones, la piel o los ojos (Ott y Scholmerich, 2013). La colangitis esclerosante primaria es una complicación grave pero infrecuente de la colitis ulcerosa, en la que se produce inflamación y fibrostenosis en el árbol biliar intra y extrahepático (Williamson y Chapman, 2014).

La IBD crónica grave se asocia con un mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (Beaugerie e Itzkowitz, 2015).

Patogénesis de la IBD

En la figura 51-1 se muestra un resumen de los eventos patogénicos propuestos y los posibles sitios de intervención terapéutica. Ambas enfermedades se asocian con una respuesta inmune aberrante a la microbiota comensal del intestino en individuos genéticamente susceptibles (Sartor, 2006). La evidencia reciente de disbiosis del microbioma en la IBD apoya esta teoría (Bellaguarda y Chang, 2015). Sin embargo, la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son el resultado de distintos mecanismos patogénicos a nivel de la activación inmune de la mucosa (Xavier y Podolsky, 2007). Histológicamente, las lesiones transmurales en la *enfermedad de Crohn* muestran una marcada infiltración de linfocitos y macrófagos, formación de granulomas y fibrosis submucosa, mientras que las lesiones superficiales en la *colitis ulcerosa* tienen infiltrados linfocíticos y neutrofílicos.

Nuestra comprensión de la patogénesis de la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa ha aumentado significativamente en los últimos años (Kaser *et al.*, 2010). Dentro del intestino afectado en la enfermedad de Crohn, el perfil de citocina incluye niveles aumentados de IL-12, IL-23, IFN-γ y TNF-α, hallazgos característicos de los procesos inflamatorios mediados por T_H1. Por el contrario, la respuesta inflamatoria en la *colitis ulcerosa* se asemeja a aspectos mediados por la vía T_H2. La comprensión de los procesos inflamatorios ha evolucionado con la descripción de células T reguladoras y células T_H17 proinflamatorias, una nueva población de células T que expresa el receptor de IL-23 como marcador de superficie y produce, entre otras, las citocinas proinflamatorias IL-17, IL-21, IL-22 e IL-26. Las células T_H17 parecen jugar un papel prominente en la inflamación intestinal, particularmente en la *enfermedad de Crohn*.

El tratamiento médico para la IBD es problemático. Debido a la naturaleza multifactorial de la etiología de la enfermedad, la terapia actual para la IBD busca atenuar la respuesta inflamatoria generalizada. Lamentablemente, ningún agente puede lograr esto de manera confiable, y la respuesta de un paciente individual a un medicamento dado es limitada e impredecible. Recientemente, la curación de la mucosa se ha convertido en un objetivo terapéutico importante, en oposición al simple alivio de los síntomas (Florholmen, 2015). Los objetivos específicos de la farmacoterapia en la IBD incluyen el control de las exacerbaciones agudas de la enfermedad, el mantenimiento de la remisión y el tratamiento de complicaciones específicas, como las fístulas (D'Haens *et al.*, 2014). Las principales opciones terapéuticas se consideran en el siguiente material.

Clasificaciones de fármacos para tratar la IBD

Terapia basada en mesalamina

La terapia de primera línea para la colitis ulcerosa leve a moderada generalmente implica 5-ASA (Bressler *et al.*, 2015). Los tratamientos basados en 5-ASA se han abandonado en gran medida para mantener la enfermedad de Crohn en remisión (Sandborn *et al.*, 2007) debido a que sus efectos antiinflamatorios se dirigen a la mucosa superficial, con efectos limitados sobre la inflamación más profunda, que tiene implicaciones para los resultados a largo plazo. El arquetipo para esta clase de medicamentos es la *sulfasalazina*, que consiste en 5-ASA ligado a *sulfapiridina* por un enlace *azo* (véase figura 51-2).

Mecanismo de acción, propiedades farmacológicas y usos terapéuticos

La *sulfasalazina* es un profármaco oral que administra con eficacia 5-ASA al tracto gastrointestinal distal (véase figura 51-3). El enlace *azo* en la *sulfasalazina* previene la absorción en el estómago y el intestino delgado, y los componentes individuales no se liberan hasta que las *azorreductasas* bacterianas colónicas rompen el enlace para obtener un efecto local (Peppercorn y Goldman, 1972). El 5-ASA es un residuo terapéutico, con po-

Abreviaturas

APC: (*antigen-presenting cell*) Célula presentadora de antígeno
5-ASA: (*5-aminosalicylic acid, mesalamine*) Ácido 5-aminosalicílico, mesalamina
COX: (*cyclooxygenase*) Ciclooxigenasa
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
HGPRT: (*hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase*) Hipoxantina-guanina fosforribosil transferasa
HPA: (*hypothalamic-pituitary-adrenal [axis]*) Hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (eje)
IBD: (*inflammatory bowel disease*) Enfermedad inflamatoria intestinal
IFN: (*interferon*) Interferón
IL: (*interleukin*) Interleucina
6-MMP: (*6-methyl-mercaptopurine*) 6-metil-mercaptopurina
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
PPAR-γ: (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) Receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma
TGF: (*transforming growth factor*) Factor de crecimiento transformante
T_H: (*T helper [lymphocyte]*) T auxiliador (linfocito)
TNF-α: (*tumor necrosis factor alpha*) Factor de necrosis tumoral-α
TPMT: (*thiopurine methyltransferase*) Tiopurina metiltransferasa
XO: (*xanthine oxidase*) Xantina oxidasa

ca o ninguna contribución de *sulfapiridina*, un *antibiótico sulfonamídico*. Aunque el 5-ASA es un salicilato y puede bloquear la ciclooxigenasa (COX), su modo de acción no parece implicar esta actividad; de hecho, los antiinflamatorios no esteroideos (NSAID) tradicionales pueden exacerbar la IBD y están fuertemente contraindicados. Se han demostrado muchos sitios de acción potencial (efectos sobre la función inmune y la inflamación) *in vitro* para la *sulfasalazina* y la *mesalamina* (Perrotta *et al*., 2015), que incluyen inhibición de la producción de IL-1 y TNF-α, inhibición de la ruta de la lipooxigenasa, eliminación de radicales libres y oxidantes, inhibición de PPAR-γ e inhibición de NF-κB, un factor de transcripción fundamental para la producción de mediadores inflamatorios. Sin embargo, no se han identificado los mecanismos de acción específicos que subyacen a la eficacia de la sulfasalazina/5-ASA en la IBD.

Para preservar el efecto terapéutico del 5-ASA sin los efectos adversos de la sulfapiridina, se han desarrollado varios compuestos de 5-ASA de segunda generación. Se dividen en dos grupos: *profármacos* y *medicamentos recubiertos*. Los profármacos contienen el mismo enlace azo que la *sulfasalazina*, pero reemplazan la *sulfapiridina* enlazada con otro 5-ASA (*olsalazina*) o un compuesto inerte (*balsalazida*) (Jain *et al*., 2006). Los enfoques alternativos emplean mesalamina directamente, con una formulación de liberación prolongada o un recubrimiento sensible al pH. La *mesalamina de liberación prolongada* se libera en todo el tracto GI, mientras que la *mesalamina sensible al pH* se libera en el intestino delgado y el colon. Estas diferentes distribuciones de la administración de fármacos tienen posibles implicaciones terapéuticas (véase figura 51-4).

La *sulfasalazina* oral es efectiva en pacientes con colitis ulcerosa leve o moderadamente activa, con tasas de respuesta de 60-80%. La dosis habitual es de 4 g/d en cuatro dosis divididas con alimentos; para evitar los efectos adversos, la dosis se aumenta gradualmente a partir de una dosis inicial de 500 mg dos veces al día. Se pueden usar dosis de hasta 6 g/d pero causan una mayor incidencia de efectos secundarios. Para los pacientes con colitis grave, la *sulfasalazina* tiene un valor menos seguro, aunque a menudo se agrega como un complemento a los glucocorticoides sistémicos. El medicamento juega un papel útil en la prevención de recaídas una vez que se ha logrado la remisión. Puesto que carecen de los efectos secundarios relacionados con la dosis de sulfapiridina, las formulaciones prolongadas y dependientes del pH pueden usarse para administrar *mesalamina* con seguridad y tolerabilidad mejoradas. Las dosis de *mesalamina* para tratar la enfermedad activa son 2.4-4.8 g/d en un lapso de hasta 8 semanas, y la práctica actual es administrar 5-ASA como una dosis de una vez al día, que es tan eficaz como un régimen de dosificación diaria múltiple (Feagan y Macdonald, 2012).

Las preparaciones tópicas de *mesalamina* suspendidas en un supositorio de matriz de cera o en una enema en suspensión son eficaces en proctitis activa y colitis ulcerosa distal, respectivamente. En este contexto, parecen ser superiores a la hidrocortisona tópica, con tasas de respuesta de 75-90%. Las enemas de *mesalamina* (4 g/60 mL) se deben usar a la hora de acostarse y retenerse durante al menos 8 h; el supositorio (500 y 1 000 mg) debe usarse dos o tres veces al día con el objetivo de retenerlo durante 3 h como mínimo. La respuesta a la terapia local con mesalamina puede ocurrir al cabo de 7-14 días; sin embargo, el curso habitual de la terapia es de 8 a 16 semanas para la inducción de la remisión. Una vez que ha ocurrido la remisión, se pueden considerar dosis más bajas para el mantenimiento, aunque cada vez se utiliza con más frecuencia la dosis de la inducción para el mantenimiento.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

La farmacocinética de los medicamentos basados en 5-ASA está bien descrita (Sandborn y Hanauer, 2003). Alrededor de 20-30% de la *sulfasalazina* administrada por vía oral (profármaco de mesalamina) se absorbe en el intestino delgado. Gran parte se absorbe por el hígado y se excreta sin metabolizar en la bilis; el resto (~10%) se excreta sin cambios en la orina. 70% restante llega al colon, donde, si se segmenta completamente por enzimas bacterianas, genera 400 mg de *mesalamina* por cada gramo del compuesto original. A partir de entonces, los componentes individuales de la *sulfasalazina* siguen diferentes rutas metabólicas. La *sulfapiridina* se absorbe rápidamente desde el colon y sufre un metabolismo hepático extenso, que incluye acetilación e hidroxilación, y conjugación con ácido glucurónico, antes de la excreción en la orina. El fenotipo de acetilación del paciente determina los niveles plasmáticos de *sulfapiridina* y la probabilidad de efectos secundarios; los acetiladores rápidos tienen los niveles sistémicos más bajos del fármaco y menos efectos adversos. Sólo 25% de la *mesalamina* se absorbe en el colon y la mayor parte del fármaco se excreta en las heces. La pequeña cantidad que se absorbe se acetila en la pared de la mucosa intestinal y el hígado y luego se excreta en la orina. Las concentraciones intraluminales de mesalamina, por tanto, son muy altas (~1 500 μg/mL).

Los recubrimientos sensibles al pH limitan la absorción gástrica y del intestino delgado de la mesalamina. La farmacocinética de las formulaciones de liberación retardada difiere un poco. Los microgránulos revestidos con etilcelulosa se liberan en el tracto GI superior como unidades discretas de liberación prolongada de *mesalamina*. La *mesalamina* acetilada puede detectarse en la circulación al cabo de una hora de la ingestión, lo que indica una absorción rápida, aunque algunos microgránulos intactos pueden detectarse posteriormente en el colon. Debido a que el fármaco de liberación prolongada se libera en el intestino delgado, una fracción mayor del 5-ASA en las formulaciones de liberación prolongada se absorbe sistémicamente en comparación con las otras preparaciones de 5-ASA.

Efectos adversos

Los efectos secundarios de la *sulfasalazina* ocurren en 10-45% de los pacientes con colitis ulcerosa y se relacionan principalmente con la fracción sulfa. Algunos están relacionados con la dosis, por ejemplo el dolor de cabeza, las náuseas y la fatiga; pueden minimizarse con la administración del medicamento con las comidas o con la disminución de la dosis. Las reacciones alérgicas incluyen erupción cutánea, fiebre, síndrome de Stevens-Johnson, hepatitis, neumonitis, anemia hemolítica y supresión de la médula ósea. La *sulfasalazina* reduce de forma reversible el número y la motilidad de los espermatozoides, pero no afecta la fertilidad femenina. La *sulfasalazina* inhibe la absorción intestinal de folato y generalmente se administra con folato. Los preparados de *mesalamina* suelen tolerarse bien. El dolor de cabeza, la dispepsia y la erupción cutánea son los efectos secundarios más comunes. La diarrea parece ser particularmente común con *olsalazina* (que ocurre en 10-20% de los pacientes). La nefrotoxicidad, aunque poco frecuente, es una preocupación más seria. La *mesalamina* se ha asociado con nefritis intersticial; debe controlarse la función renal en todos los pacientes que reciben estos medicamentos.

Tanto la *sulfasalazina* como sus metabolitos atraviesan la placenta, pero no se ha demostrado que dañen al feto. Las formulaciones más novedosas también parecen ser seguras durante el embarazo, pero ha habido algunas preocupaciones, en dicho contexto, sobre la seguridad del dibutilftalato, un ingrediente inactivo en el recubrimiento de algunos preparados.

Glucocorticoides

Los glucocorticoides como cortisona, dexametasona, prednisolona y triamcinolona están aprobados por la FDA para el tratamiento de la IBD.

Mecanismo de acción, propiedades farmacológicas y usos terapéuticos

Los efectos de los glucocorticoides en la respuesta inflamatoria son numerosos (véanse capítulos 42 y 46). Los glucocorticoides están indicados

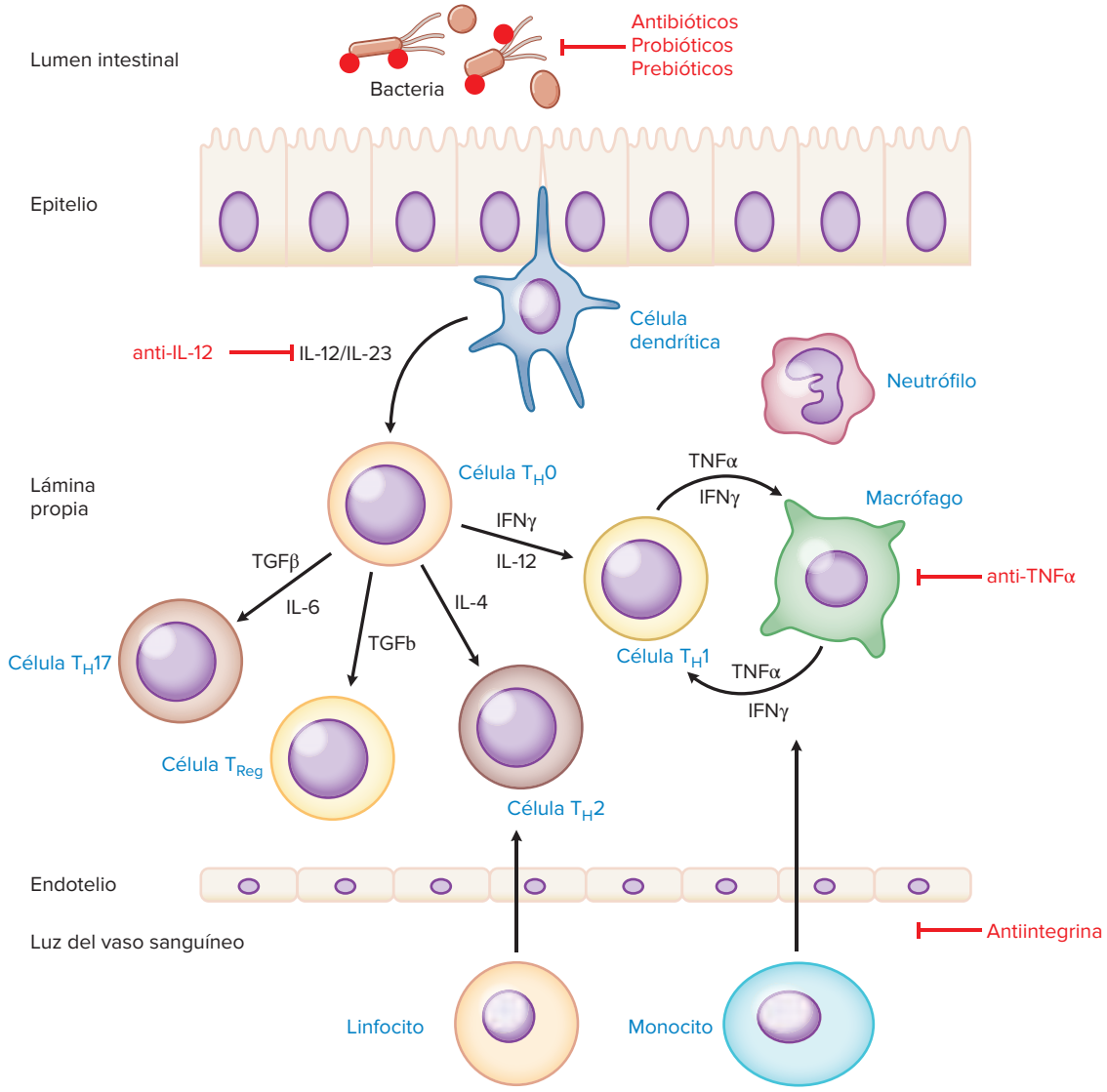


Figura 51-1 ***Propuesta de patogénesis de IBD y blancos de la intervención farmacológica.*** Se muestran las interacciones entre los antígenos bacterianos en la luz intestinal y las células inmunitarias en la pared intestinal. Si se altera la barrera epitelial, los antígenos bacterianos pueden lograr acceso a las células presentadoras de antígeno APC tales como las células dendríticas en la lámina propia. Luego estas células presentan el (los) antígeno(s) de los linfocitos $CD4^+$ y también secretan citocinas como IL-12 e IL-18, lo cual induce la diferenciación de células T_H1 en la enfermedad de Crohn (o, bajo el control de IL-4, células T_H2 en colitis ulcerosa). El equilibrio de los eventos proinflamatorios y antiinflamatorios también se rige por las células reguladoras T_H17 y T_{Reg}, que sirven para limitar las respuestas inmunitarias e inflamatorias en el tracto GI. TGF-β e IL-6 son citocinas importantes que impulsan la expansión de los subconjuntos de células T reguladoras. Las células T_H1 producen un conjunto característico de citocinas, que incluyen IFN-γ y TNF-α, que a su vez activan los macrófagos. Los macrófagos regulan positivamente las células T_H1 mediante la secreción de citocinas adicionales, que incluyen IFN-γ y TNF-α. El reclutamiento de una variedad de leucocitos está mediado por la activación de las células inmunitarias residentes, incluidos los neutrófilos. Las moléculas de adhesión celular como las integrinas son importantes en la infiltración de leucocitos; las nuevas estrategias terapéuticas biológicas destinadas a bloquear el reclutamiento de leucocitos son eficaces para reducir la inflamación. Los inmunosupresores generales (p. ej., glucocorticoides, derivados de tioguanina, metotrexato y ciclosporina) afectan múltiples sitios de inflamación. Más intervenciones específicas de sitio involucran bacterias intestinales (antibióticos, prebióticos y probióticos) y terapia dirigida a TNF-α, IL-12/23 o integrinas.

para la IBD de moderada a grave. Los pacientes con IBD se dividen en tres grupos generales con respecto a su respuesta a los glucocorticoides:

- Los *pacientes con respuesta a glucocorticoides* mejoran clínicamente en 1-2 semanas y permanecen en remisión a medida que los esteroides disminuyen y luego se suspenden.
- Los *pacientes dependientes de glucocorticoides* responden a los glucocorticoides, pero luego experimentan una recaída de los síntomas a medida que la dosis de esteroides disminuye o se suspende.
- Los *pacientes no reactivos a los glucocorticoides* o "resistentes a los esteroides" no mejoran incluso con esteroides de dosis altas prolongadas.

Los glucocorticoides inducen una reducción de la respuesta inflamatoria y de la remisión sintomática en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Crohn, y la mejoría suele producirse en un lapso de cinco días posteriores al inicio del tratamiento; sin embargo, algunos pacientes requieren terapéutica durante varias semanas antes de que se produzca la remisión. En ocasiones se usan glucocorticoides por periodos prolongados para controlar los síntomas en pacientes dependientes de corticosteroides, ya que estos pacientes a menudo experimentarán una recurrencia de su enfermedad al retirarse el fármaco. Una proporción de pacientes con IBD son resistentes a esteroides, y la falta de respuesta a esteroides con remisión prolongada (es decir, una recaída de la enfermedad) debe impulsar la consideración de terapias alternativas y complementarias, que incluyen agentes inmunosupresores y terapias biológicas (Manz *et al.*, 2012). Los glucocorticoides no son un medio seguro o práctico para mantener la remisión en la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn debido a la alta tasa de eventos adversos asociados con su uso prolongado. El glucocorticoide más utilizado en la enfermedad de Crohn es la *prednisona*, administrada por vía oral o intravenosa. Para los casos más graves, los

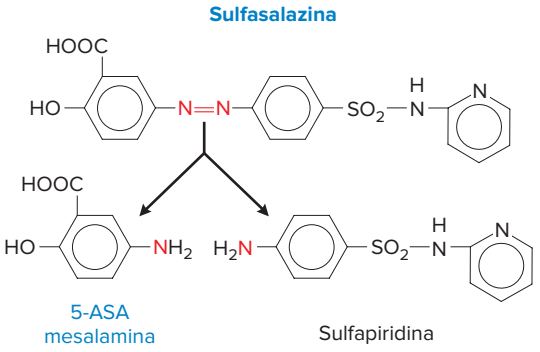


Figura 51-2 *Sulfasalazina y agentes relacionados.* Los átomos de N en rojo indican el enlace diazo que se escinde para generar el resto activo.

glucocorticoides como *metilprednisolona* o *hidrocortisona* se administran por vía intravenosa.

La forma de liberación entérica del esteroide sintético, *budesonida*, se usa para la enfermedad de Crohn ileocecal. Su acción putativa es la administración de cantidades terapéuticas de esteroides a una porción específica del intestino inflamado a la vez que se minimizan los efectos secundarios sistémicos, debido a su liberación local y un extenso metabolismo hepático de primer paso a derivados inactivos, de modo que los niveles sistémicos permanecen bajos. En general, sin embargo, la *budesonida* oral se considera menos efectiva que los glucocorticoides convencionales. La *budesonida* está aprobada por la FDA para su uso en el mantenimiento a corto plazo de la remisión (hasta tres meses), aunque estudios recientes han sugerido que no es más eficaz que el placebo para esta indicación (Kuenzig *et al.*, 2014).

Las enemas de glucocorticoides son útiles principalmente en pacientes cuya enfermedad se limita al recto y al colon izquierdo. La *betametasona* y la *budesonida* están disponibles como enemas de retención. Los pacientes con enfermedad distal generalmente responden al cabo de 3-7 días. La absorción, aunque menor que con las preparaciones orales, sigue siendo sustancial (hasta 50-75%). La *hidrocortisona* también puede administrarse una o dos veces al día como una suspensión en espuma a 10% que administra 80 mg de *hidrocortisona* por aplicación; esta formulación puede ser útil en pacientes con segmentos muy cortos de proctitis distal y dificultad para retener enemas.

ADME

La prednisona es el glucocorticoide más comúnmente administrado y se utiliza para la inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn moderada a grave en pacientes que no responden a los fármacos de 5-ASA (Benchimol *et al.*, 2008). A veces se administra como una terapia de primera línea para inducir la remisión. La *prednisona* se establece con mayor frecuencia por vía oral, pero puede administrarse por vía intravenosa cuando los pacientes presentan brotes graves y agudos de la enfermedad. Las dosis iniciales en IBD son 40-60 mg de *prednisona* o equivalente por día; dosis mayores generalmente no son más efectivas. La mayoría de los pacientes responden en un lapso de 10 a 14 días, momento en el que la dosis se reduce en 5 mg por semana (disminuida) durante varias semanas o meses. La *prednisona* se absorbe en una proporción de 50-90%; 65-90% del fármaco absorbido está unido a proteínas en el suero. Se metaboliza al compuesto activo, *prednisolona*, en el hígado. La $t_{1/2}$ para la *prednisona* es alrededor de 3.5 h, con el fármaco metabolizado excretado en la orina. Debido a la naturaleza compleja del mecanismo de acción de los glucocorticoides, se han informado numerosas interacciones entre medicamentos.

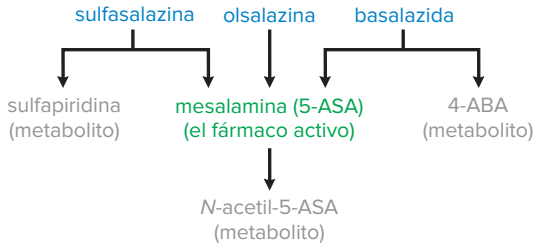


Figura 51-3 *Destino metabólico de las diferentes formulaciones orales de 5-ASA.* Las estructuras químicas están en la figura 51-2. 4-ABA (4-aminobenzoyl-β-alanine): 4-aminobenzoil-β-alanina.

La *budesonida* para el tratamiento de la IBD se administra por vía oral a una dosis de 9 mg/d durante hasta 8 semanas (Kane *et al.*, 2002). Generalmente no hay beneficio terapéutico al continuar el tratamiento más allá de tres meses. La biodisponibilidad de la *budesonida* administrada por vía oral es limitada (9-21%) por su alto metabolismo de primer paso. El tiempo para alcanzar la concentración sérica máxima es de 7 a 19 h cuando se administra en forma de cápsula. La $t_{1/2}$ es aproximadamente 2-3.6 h. La excreción de metabolitos es renal (60%) y fecal.

Efectos adversos

Los eventos adversos significativos asociados con los glucocorticoides convencionales como la *prednisona* limitan su uso a largo plazo. Éstos son numerosos, pero entre los más comunes están las manifestaciones de la piel y los tejidos blandos, que incluyen adelgazamiento de la piel y el desarrollo de características cushingoides (redistribución del peso y aumento de peso). Otros efectos secundarios incluyen eventos cardiovasculares y efectos psiquiátricos y cognitivos. Los glucocorticoides convencionales pueden suprimir el eje HPA, lo que puede provocar insuficiencia suprarrenal cuando el medicamento se retira de forma abrupta. Ante este efecto lo necesario es disminuir la dosis en lugar de la retirada rápida del fármaco. Los mecanismos que subyacen a estos y otros efectos adversos de los glucocorticoides convencionales se detallan en el capítulo 46. La *budesonida* tiene un perfil similar de eventos adversos, pero con una menor incidencia debido a su extenso metabolismo hepático de primer paso.

Agentes inmunomoduladores

También se usan para el tratamiento de la IBD varios medicamentos desarrollados para la quimioterapia del cáncer o como agentes inmunosu-

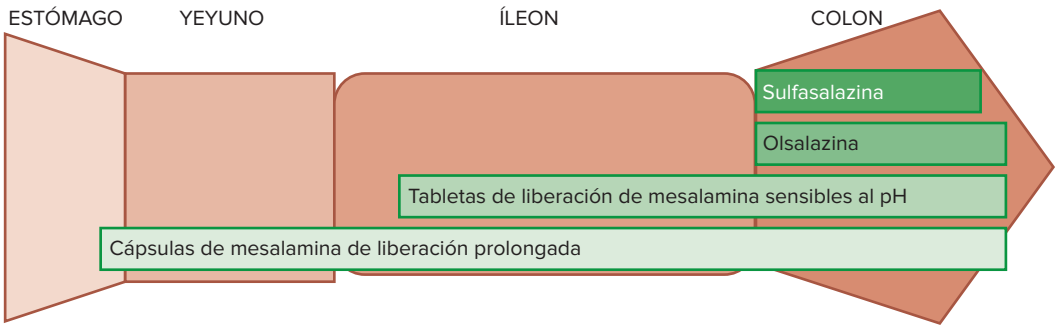


Figura 51-4 *Sitios de liberación de mesalamina (5-ASA) en el tracto GI de diferentes formulaciones orales.*

presores en trasplantes de órganos. La experiencia clínica ha definido roles específicos para cada uno de estos agentes como pilares en la farmacoterapia de la IBD. Sin embargo, su potencial de efectos adversos graves exige una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios en cada paciente.

Derivados de tiopurina

Los derivados citotóxicos de tiopurina *mercaptopurina* y *azatioprina* (véanse capítulos 35 y 66) tienen uso fuera de etiqueta para tratar a pacientes con IBD grave o aquellos que son resistentes a esteroides o dependientes de esteroides (Coskun *et al.*, 2016). Estas tiopurinas alteran la biosíntesis de purinas e inhiben la proliferación celular. Ambos son profármacos: la azatioprina se convierte en 6-mercaptopurina, que más adelante se metaboliza en nucleótidos de 6-tioguanina, supuestamente la fracción activa (véase figura 51-5).

Usos terapéuticos. Estos medicamentos generalmente se usan indistintamente con apropiados ajustes de dosis, *azatioprina* (1.5-2.5 mg/kg) o *mercaptopurina* (1.5-2.0 mg/kg), tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa como complemento de los glucocorticoides y los productos biológicos (Nielsen *et al.*, 2001). Ayudan a mantener la remisión en ambas enfermedades; también pueden prevenir o retrasar la recurrencia de la enfermedad de Crohn después de la resección quirúrgica. Finalmente, se usan para tratar las fístulas en la enfermedad de Crohn. La respuesta clínica a *azatioprina* o *mercaptopurina* puede llevar de semanas a meses, de modo que en contextos agudos se prefieren otros fármacos con un inicio de acción más rápido (p. ej., *mesalamina*, glucocorticoides o productos biológicos).

En general, los médicos que tratan la IBD creen que los riesgos a largo plazo de la *azatioprina-mercaptopurina* son más bajos que los de los esteroides. Por tanto, estas purinas se usan en pacientes que no responden a glucocorticoides o glucocorticoide-dependiente y en aquello que han tenido brotes recurrentes de la enfermedad que requieren ciclos repetidos de esteroides. Además, los pacientes que no han respondido en forma adecuada a la *mesalamina* pero no están gravemente enfermos pueden beneficiarse mediante la conversión de glucocorticoides a fármacos inmunomoduladores. Así, los inmunomoduladores se pueden ver como agentes ahorradores de esteroides.

ADME. Se observan respuestas favorables a la *azatioprina-mercaptopurina* en hasta dos tercios de los pacientes. La *mercaptopurina* tiene tres destinos metabólicos (véase figura 51-5):

- Conversión por XO a ácido 6-tioúrico.
- Metabolismo por TPMT a 6-MMP.
- Conversión por HGPRT a nucleótidos de 6-tioguanina y otros metabolitos.

Las actividades relativas de estas diferentes vías explican, en parte, las variaciones individuales en la eficacia y los efectos adversos.

La $t_{1/2}$ plasmática de *mercaptopurina* está limitada por su captación relativamente rápida (es decir, en 1-2 h) en eritrocitos y otros tejidos. Después de esta asimilación, las diferencias en la actividad de TPMT determinan el destino del medicamento. Aproximadamente 80% de la población de Estados Unidos tiene lo que se considera un metabolismo "normal", mientras que 1 de cada 300 individuos tiene una actividad TPMT mínima. En este último contexto, el metabolismo de *mercaptopurina* se aleja de 6-MMP y se dirige hacia los nucleótidos de 6-tioguanina, que pueden suprimir gravemente la médula ósea. Alrededor de 10% de las personas tiene actividad TPMT intermedia; si se les administra una dosis similar, estas personas tenderán a tener niveles más altos de 6-tioguanina que los metabolizadores normales. Finalmente, alrededor de 10% de la población son metabolizadores rápidos. En estos individuos, la *mercaptopurina* se desvía de los nucleótidos de la 6-tioguanina hacia la 6-MMP, que se ha asociado con pruebas anormales de la función hepática. Además, en relación con los metabolizadores normales, los niveles de 6-tioguanina de estos metabolizadores rápidos son menores para una dosis oral equivalente, posiblemente con reducción de la respuesta terapéutica. La tipificación farmacogenética puede orientar la terapia (consúltese capítulo 7).

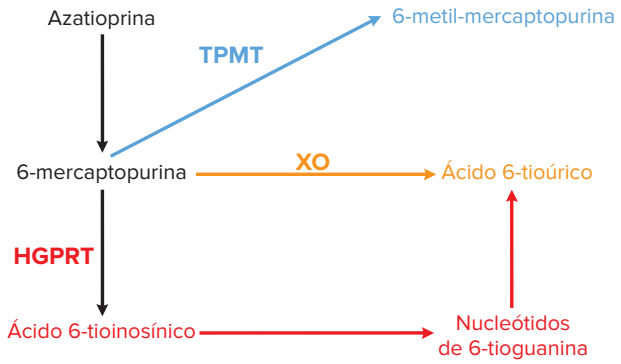


Figura 51-5 ***Metabolismo de la azatioprina y 6-mercaptopurina.*** Las actividades de estas enzimas varían entre los seres humanos debido a que los polimorfismos genéticos se expresan diferencialmente, lo cual explica las respuestas y los efectos secundarios cuando se emplea la terapia con azatioprina-mercaptopurina.

La xantina oxidasa en el intestino delgado y el hígado convierte la *mercaptopurina* en ácido tioúrico, que no tiene actividad terapéutica. La inhibición de XO por alopurinol desvía la *mercaptopurina* a metabolitos más activos, como la 6-tioguanina, y aumenta tanto los efectos tóxicos inmunomoduladores como los potenciales. Por tanto, se debe advertir a los pacientes que toman *mercaptopurina* sobre interacciones potencialmente graves con medicamentos utilizados para tratar la gota o la hiperuricemia, y la dosis debe reducirse a 25% de la dosis estándar en sujetos que ya estén tomando alopurinol.

Efectos adversos. Los efectos adversos de la *azatioprina-mercaptopurina* pueden ser *idiosincrásicos* o estar *relacionados con la dosis*. Los efectos adversos ocurren en cualquier momento después del inicio del tratamiento y pueden afectar hasta 10% de los pacientes. Una de las reacciones idiosincrásicas más graves es la pancreatitis, que afecta aproximadamente a 5% de los pacientes tratados con estos medicamentos. La fiebre, la erupción y las artralgias se ven ocasionalmente; las náuseas y los vómitos son algo más frecuentes. El principal efecto adverso relacionado con la dosis es la supresión de la médula ósea; cuando se inicia el tratamiento debe vigilarse de cerca el recuento sanguíneo y en intervalos menos frecuentes durante la terapia de mantenimiento. Las elevaciones en las pruebas de la función hepática también pueden estar relacionadas con la dosis. El efecto adverso grave de hepatitis colestásica es relativamente raro. Las tiopurinas administradas en el contexto de la quimioterapia contra el cáncer o los trasplantes de órganos se han asociado con un aumento en la incidencia de tumores malignos, particularmente del linfoma no Hodgkin.

Metotrexato

El *metotrexato* es un análogo de ácido fólico que inhibe la *dihidrofolato reductasa*, lo que bloquea la síntesis de DNA y causa la muerte celular (Coskun *et al.*, 2016). Los efectos antiinflamatorios del *metotrexato* pueden implicar mecanismos además de la inhibición de la dihidrofolato reductasa. Éstos incluyen la inhibición del metabolismo de la purina, la inhibición de la activación de células T y la producción de citocinas y moléculas de adhesión intercelular, y la inhibición de la unión al receptor de IL-1β.

Usos terapéuticos. El *metotrexato* está reservado para pacientes cuya IBD es resistente a esteroides o dependiente de esteroides. En la enfermedad de Crohn, se usa para el mantenimiento de la remisión y como un complemento de los productos biológicos para aumentar la eficacia y reducir la formación de anticuerpos antidrogas (Patel *et al.*, 2014). El *metotrexato* (15-25 mg/semana) generalmente se administra por vía parenteral. La elección de la administración parenteral refleja la absorción intestinal impredecible a dosis más altas de metotrexato y en presencia de enfermedad intestinal. A menudo se usa una dosis de 25 mg semanales para la inducción de la remisión de la respuesta inflamatoria, con 15 mg administrados una vez por semana para el mantenimiento de la remisión. El *metotrexato* a veces se usa en combinación con la terapia con anticuerpos anti-TNF-α (véase la discusión a continuación).

ADME. El *metotrexato* se administra por vía intramuscular o subcutánea para la inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn. Después de la administración, aproximadamente 50% se une a las proteínas séricas. El metotrexato puede atravesar la barrera hematoencefálica, pero se produce a niveles mucho más bajos en el líquido cefalorraquídeo que en el suero. Tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 3-10 h en dosis usadas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (veáse apéndice II). Aproximadamente 90% del *metotrexato* administrado parece inalterado en la orina, tal vez como resultado de la secreción tubular activa.

Efectos adversos. Los medicamentos que inhiben la excreción renal de MTX pueden aumentar la toxicidad relacionada con el tratamiento. Éstos incluyen NSAID, fenitoína, ciprofloxacina, fármacos tipo penicilina, probenecid, amiodarona e inhibidores de la bomba de protones. El *metotrexato* suele tolerarse bien a dosis utilizadas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Cuando se produce toxicidad, se manifiesta como náuseas, heces blandas, estomatitis, erupción cutánea punteada, síntomas del CNS (incluyendo dolor de cabeza, fatiga y capacidad de concentración), alope-

cia, fiebre (relacionada con el medicamento o debido a una infección) y anomalías hematológicas, particularmente macrocitosis.

Ciclosporina

La *ciclosporina* es un inhibidor de la calcineurina y un potente inmunomodulador utilizado con mayor frecuencia después del trasplante de órganos (consúltese capítulo 35). Es efectiva en situaciones clínicas específicas en la IBD, pero la alta frecuencia de efectos adversos significativos limita su uso como medicamento de primera línea.

Usos terapéuticos. Entre 50 y 80% de los pacientes gravemente enfermos con IBD mejoran significativamente (generalmente en 7 días) en respuesta a la *ciclosporina* intravenosa (2-4 mg/kg por día), lo que en ocasiones evita la colectomía de urgencia. Es necesario controlar cuidadosamente los niveles de *ciclosporina* para mantener un nivel terapéutico entre 300 y 400 ng/mL en sangre entera. La *ciclosporina* oral es menos efectiva como terapia de mantenimiento en la enfermedad de Crohn, tal vez debido a su limitada absorción intestinal. En este contexto, la terapia a largo plazo con formulaciones de *ciclosporina* que tienen una mayor biodisponibilidad oral puede ser más eficaz. La *ciclosporina* puede usarse para tratar las complicaciones fistulosas de la enfermedad de Crohn. Se ha observado una respuesta rápida significativa a la *ciclosporina* intravenosa; sin embargo, las recaídas frecuentes acompañan a la terapia oral con *ciclosporina*, y se requieren otras estrategias médicas para mantener el cierre de la fístula. Por tanto, los inhibidores de la calcineurina generalmente se usan para tratar problemas específicos a corto plazo al mismo tiempo que proporcionan un puente a la terapia a más largo plazo.

ADME. La *ciclosporina* administrada por vía oral es absorbida errática e incompletamente por el intestino. Después de la absorción, 90-98% se une a las lipoproteínas séricas. En dependencia de la formulación, la $t_{1/2}$ es bifásica, con fase terminal alrededor de 9-18 h.

Efectos adversos. Los efectos adversos significativos asociados con el uso de *ciclosporina* limitan su uso a tipos específicos de IBD grave. Estos efectos secundarios con mayor frecuencia incluyen mayor susceptibilidad a infecciones, insuficiencia renal, hipertensión, convulsiones y neuropatía periférica. Se han reportado interacciones medicamentosas significativas.

Se están evaluando otros inmunomoduladores en la IBD que incluyen el inhibidor de la calcineurina *tacrolimús* (FK506) y los inhibidores de la inosina monofosfato deshidrogenasa, *micofenolato mofetilo* y *micofenolato*, a los que los linfocitos son especialmente susceptibles (consúltese capítulo 35).

Tratamientos biológicos para la IBD

Anticuerpos monoclonales anti-TNF-α

Infliximab, adalimumab y *certolizumab pegol* son inmunoglobulinas monoclonales que se han desarrollado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias crónicas. El *infliximab* es un anticuerpo quimérico (25% de ratón, 75% de ser humano), mientras que *adalimumab* es un anticuerpo completamente humanizado. El *certolizumab pegol* es un enlace de antígeno de fragmento humanizado que está "pegilado" (es decir, unido a un polímero de polietilenglicol para aumentar la vida media en suero del compuesto original). Estos fármacos se unen y neutralizan el TNF-α soluble y unido a la membrana, una de las principales citocinas que intervienen en la respuesta inmune T_H1 característica de la enfermedad de Crohn (véase figura 51-1), lo cual impide su unión a los receptores p55 y p75. Los capítulos 34 y 35 presentan una vista más detallada y mecanicista de la producción de Ab y el uso de los Ab para regular la función inmune.

Usos terapéuticos y ADME. Enfermedad de Crohn. Los anticuerpos monoclonales anti-TNF-α se usan para la enfermedad de Crohn de moderada a grave, incluida la enfermedad fistulizante que es resistente a otras terapias (Peyrin-Biroulet *et al.*, 2008). Las preparaciones de anticuerpos se usan tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión en adultos y niños. Los anticuerpos anti-TNF-α utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Crohn se administran por vía parenteral. El *infliximab* se administra por vía intravenosa a una dosis inicial de 5 mg/kg, con dosis posteriores de 5 mg/kg en las semanas 2 y 6, seguido de dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas. La $t_{1/2}$ es de aproximadamente 8-10 días, aunque la tasa de depuración aumenta en pacientes que desarrollan anticuerpos antiinfliximab. El *adalimumab* se administra por vía subcutánea a una dosis inicial de 160 mg, con dosis posteriores de 80 mg en la semana 2 y dosis de mantenimiento de 40 mg cada dos semanas a partir de la semana 4. La biodisponibilidad después de una dosis de 40 mg es de aproximadamente 64%; la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 2 semanas. El *certolizumab pegol* se administra a una dosis de inducción de 400 mg por vía subcutánea en las semanas 0, 2 y 4, y luego cada 4 semanas para el mantenimiento de la respuesta. La biodisponibilidad cuando se administra por vía subcutánea es aproximadamente de 80%; la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 2 semanas. La eliminación de anticuerpos monoclonales anti-TNF-α no se conoce bien, pero es probable que se deba a la degradación proteolítica. El resto de polietilenglicol de *certolizumab pegol* se elimina por excreción.

Efectos adversos. Se pueden desarrollar reacciones agudas (fiebre, escalofríos, urticaria o incluso anafilaxia) y subagudas (similar a la enfermedad del suero) después de la infusión de infliximab. Los anticuerpos contra infliximab pueden disminuir su eficacia clínica (Lichtenstein, 2013). Las estrategias para minimizar el desarrollo de estos anticuerpos (p. ej., el tratamiento con glucocorticoides u otros inmunosupresores) pueden ser fundamentales para preservar la eficacia del infliximab, pero suelen aumentar las posibilidades de infección. Debido a que el *adalimumab* y el *certolizumab* son anticuerpos humanizados, hay menos posibilidades de desarrollar una respuesta inmune contra ellos. La terapia con *infliximab* se asocia con una mayor incidencia de infecciones respiratorias; de particular preocupación es la posible reactivación de la tuberculosis o el desarrollo de infecciones oportunistas con posterior diseminación. La FDA recomienda que los candidatos para el tratamiento con *infliximab* sean examinados en busca de tuberculosis latente con derivado de proteína purificada; los pacientes con resultados positivos deben recibir tratamiento profiláctico con isoniazida. El *infliximab* está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva grave. Existe preocupación sobre un posible aumento de la incidencia de linfoma no Hodgkin, pero no se ha establecido un papel causal.

Aunque el *infliximab* se diseñó específicamente para atacar el TNF-α, puede tener acciones más complejas. El *infliximab* se une al TNF-α unido a la membrana y puede causar la lisis de estas células por citotoxicidad dependiente de anticuerpos o mediada por células. Por tanto, el *infliximab* puede reducir poblaciones específicas de células inflamatorias subepiteliales. Estos efectos, junto con su $t_{1/2}$ plasmática terminal media de 8-10 días, pueden explicar los efectos clínicos prolongados del *infliximab*. El *infliximab* (5 mg/kg infundido IV a intervalos de cada 6-8 semanas) disminuye la frecuencia de las exacerbaciones agudas en aproximadamente dos tercios de los pacientes con enfermedad de Crohn moderada a grave y también facilita el cierre de las fístulas enterocutáneas asociadas con la enfermedad de Crohn. Las nuevas pruebas también respaldan su eficacia para mantener la remisión y prevenir la recurrencia de fístulas. La combinación de *infliximab* y *azatioprina* es más efectiva que *infliximab* solo en la inducción de la remisión y la curación de la mucosa en pacientes resistentes a esteroides.

Otros anticuerpos monoclonales para el tratamiento de la enfermedad de Crohn

El *vedolizumab* es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une e inhibe la subunidad α_4-integrina y bloquea la unión de $\alpha_4\beta_1$ y $\alpha_4\beta_7$ en los linfocitos a la *adresina* (también conocida como molécula de adhesión celular, *adresina,* de la mucosa vascular, MADCAM 1) en las células endoteliales venulares, lo cual evita el reclutamiento de linfocitos en la mucosa intestinal (Jovani y Danese, 2013). Está aprobado para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Crohn de moderada a grave y la colitis ulcerosa. El *vedolizumab* suele administrarse a una dosis de 300 mg a las 0, 2 y 6 semanas, con dosis de mantenimiento cada 8 semanas a partir de entonces. Los principales efectos secundarios son dolor de cabeza, reacciones de hipersensibilidad, artralgia, nasofaringitis y fatiga. Los medicamentos anti-TNF-α pueden potenciar los efectos adversos del *vedolizumab*.

El *ustekinumab* es un anticuerpo monoclonal que se dirige a la subunidad p40 común a las citocinas proinflamatorias IL-12 e IL-23, y evita la activación de los receptores IL-12β1 e IL-23 en los linfocitos (Teng *et al.*, 2015). Desarrollado originalmente para el tratamiento de la psoriasis, muestra eficacia en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn. Los ensayos indican una inducción y mantenimiento efectivos de la remisión a una dosis de 6 mg/kg (Khanna *et al.*, 2015). Durante los ensayos iniciales de *ustekinumab* para la enfermedad de Crohn, los efectos secundarios incluyeron dolor de cabeza, artralgia, infección, náuseas y nasofaringitis.

Usos terapéuticos y ADME. Colitis ulcerosa. A diferencia de la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa se puede curar con cirugía (colectomía). Por tanto, el costo y los posibles eventos adversos asociados con la terapia con anticuerpos monoclonales deben equilibrarse con la efectividad del fármaco para prevenir la necesidad de resección colónica. Los anticuerpos biológicos están bien establecidos en su uso en la colitis ulcerosa, particularmente en aquellos pacientes para los cuales ha fallado la terapia primaria con glucocorticoides, 5-ASA o inmunomoduladores. El *infliximab*

mab, el *adalimumab* y el *golimumab* se han convertido en pilares en el tratamiento de la colitis ulcerosa; también está disponible el *vedolizumab*. Grandes ensayos clínicos controlados han demostrado que los agentes anti-TNF-α reducen significativamente la gravedad de la inflamación que caracteriza a la colitis ulcerosa. Del mismo modo, el *vedolizumab* ahora está indicado y aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada a grave. La administración, la dosificación, el metabolismo y los eventos adversos son similares para el uso de estos medicamentos en la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Manipulación del microbioma intestinal para tratar la IBD

Antibióticos y probióticos

Por lo general existe un equilibrio en el tracto GI entre el epitelio de la mucosa, la flora intestinal normal y la respuesta inmune (Biteen *et al*., 2016; Schreiner *et al*., 2015). La disbiosis del microbioma intestinal ahora se considera un factor clave en el desarrollo de la IBD (Dalal y Chang, 2014). De esta forma, ciertas cepas bacterianas pueden ser pro (p. ej., *Bacteroides*) o antiinflamatorias (p. ej., *Lactobacillus*), lo que provoca intentos de manipular la flora colónica en pacientes con IBD. Tradicionalmente, los antibióticos se han utilizado de manera más prominente en la enfermedad de Crohn.

Los antibióticos se pueden usar como:

- Tratamiento adyuvante junto con otros medicamentos para la IBD activa en casos graves en los que existe preocupación por la sepsis coexistente.
- Tratamiento de complicaciones por perforación o fistulización de la enfermedad de Crohn.
- Profilaxis para la recurrencia en la enfermedad de Crohn posoperatoria.

El *metronidazol,* la *ciprofloxacina,* la *amoxicilina-clavulanato* y la *piperacilina-tazobactam* son los antibióticos más utilizados. Las complicaciones relacionadas con la enfermedad de Crohn que pueden beneficiarse de la terapia con antibióticos incluyen abscesos intraabdominales y masas inflamatorias, enfermedad perianal (incluidas fístulas y abscesos perirrectales), sobrecrecimiento bacteriano en el intestino delgado secundario a la obstrucción parcial de este, infecciones secundarias con organismos como *Clostridium difficile* y complicaciones posoperatorias.

Más recientemente, los *probióticos* se han usado para tratar situaciones clínicas específicas en la IBD. Los probióticos son mezclas de bacterias liofilizadas supuestamente beneficiosas administradas por vía oral. Varios estudios han proporcionado evidencia de los efectos beneficiosos de dichos fármacos en la colitis ulcerosa y la reservoritis (Sokol, 2014). Sin embargo, la utilidad de los probióticos como terapia primaria para la IBD sigue sin estar clara.

Trasplante fecal como terapia en IBD

El reconocimiento de que la etiología de la IBD implica disbiosis del microbioma intestinal ha despertado el interés en los métodos para restablecer la microflora normal en los pacientes. El trasplante fecal implica la instilación de una preparación de heces de un donante sano en el colon, ya sea por enema o durante una colonoscopia. Esto ha demostrado ser una terapia eficaz para la infección por *C. difficile* resistente a los antibióticos. Varios ensayos clínicos han evaluado la eficacia del trasplante fecal en la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, con resultados variados (Hansen y Sartor, 2015).

Terapia de apoyo en IBD

Los agentes analgésicos, anticolinérgicos y antidiarreicos desempeñan papeles de apoyo para reducir los síntomas y mejorar la calidad de vida. El hierro oral, el folato y la vitamina B_{12} deben administrarse según lo indicado. La *loperamida* o el *difenoxilato* (consúltese capítulo 50) pueden usarse para reducir la frecuencia de evacuaciones intestinales y aliviar la urgencia rectal en pacientes con enfermedad leve en circunstancias seleccionadas; estos agentes están contraindicados en pacientes con enfermedad grave porque pueden predisponer al desarrollo de megacolon tóxico. La *colestiramina* puede usarse para tratar la secreción colónica inducida por sales biliares en pacientes que se han sometido a resecciones ileocólicas limitadas. Los agentes anticolinérgicos (clorhidrato de diciclomina, etc., consúltese capítulo 10) se utilizan para reducir los calambres abdominales, el dolor y la urgencia rectal. Al igual que con los agentes antidiarreicos, están contraindicados en la enfermedad grave o cuando se sospecha la obstrucción.

IBD pediátrica

Los niños y adolescentes siguen siendo el grupo de pacientes con IBD que más rápido crece. En promedio, los niños presentan una enfermedad más grave que los adultos. Además, mientras muchos niños presentan los síntomas clásicos de la IBD, aproximadamente 22% de los niños presentan síntomas adicionales, como insuficiencia de crecimiento, enfermedad perianal u otras manifestaciones extraintestinales como síntoma principal, lo que complica el diagnóstico.

Los medicamentos usados para tratar la IBD pediátrica son los mismos utilizados para el tratamiento de esta enfermedad en adultos. La nutrición enteral exclusiva es una alternativa efectiva a los compuestos 5-ASA, glucocorticoides, inmunosupresores y productos biológicos. De hecho, 8-12 semanas de fórmula líquida como única fuente de calorías es tan efectiva como los glucocorticoides en el alivio de los síntomas y tiene la ventaja de apoyar el crecimiento (Rosen *et al*., 2015). En términos de terapia farmacológica, debe considerarse el estado de inmunización de un niño antes de comenzar el tratamiento inmunosupresor (glucocorticoides, *azatioprina-metotrexato*, fármacos anti-TNF-α). Los niños deben someterse a pruebas de tuberculosis latente, en particular antes del tratamiento con medicamentos anti-TNF-α. Durante el tratamiento, los niños pueden recibir vacunas inactivadas, pero no se recomienda que se les administren vacunas vivas.

Recientemente se ha demostrado que los antibióticos tienen cierta utilidad en el tratamiento de la enfermedad de Crohn pediátrica leve a moderada. En particular, la *ciprofloxacina*, el *metronidazol* y la *rifaximina* demostraron ser efectivos en ensayos clínicos pequeños (Serban, 2015). Su papel en el tratamiento de la colitis ulcerosa aún no se ha establecido.

Terapia de IBD durante el embarazo

La enfermedad inflamatoria intestinal es una enfermedad crónica que afecta a las mujeres en sus años reproductivos. En general, la disminución de la actividad de la enfermedad aumenta la fertilidad y mejora los resultados del embarazo. Al mismo tiempo, siempre se desea limitar la medicación durante el embarazo, pero a veces entra en conflicto con el objetivo de controlar la enfermedad. El uso de terapias médicas para tratar la IBD durante el embarazo y la lactancia ha sido revisado (Nielsen *et al*. 2014), aunque los estudios que investigaron exhaustivamente el uso de medicamentos para tratar la IBD en el embarazo son limitados (Damas *et al*., 2015). La *mesalamina* y los *glucocorticoides* son medicamentos de la categoría B de la FDA (consúltese apéndice I) que se usan con frecuencia en el embarazo y generalmente se consideran seguros, mientras que el m*etotrexato* está absolutamente contraindicado en pacientes embarazadas. No parece haber un aumento de resultados adversos en pacientes embarazadas mantenidas con inmunosupresores basados en tiopurina. Se ha evaluado la seguridad de los fármacos anti-TNF-α, particularmente *infliximab* y *adalimumab*, para su uso durante el embarazo y se ha encontrado que tienen bajo riesgo de eventos adversos (Khan *et al*., 2014).

Reconocimiento: *Laurence L. Brunton, Syed Jafri, Joseph H. Sellin, Pankaj Jay Pasricha y John L. Wallace contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *medicamentos para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino*

Medicamento	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Fármacos basados en mesalamina		
Mesalamina (5-ASA)	• Inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa leve a moderada • Se usa en combinación con glucocorticoides para la colitis ulcerosa grave	• Los efectos son principalmente tópicos con acción limitada sobre la inflamación de los tejidos más profundos • Después de la administración oral, el yeyuno es el sitio primario de absorción, por lo que es limitada su utilidad en enfermedades más distales • Puede administrarse como supositorio para la enfermedad rectal
Sulfasalazina	• Inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa leve a moderada • Se usa en combinación con glucocorticoides para la colitis ulcerosa grave	• Profármaco, administra 5-ASA a regiones GI más distales después del metabolismo por bacterias colónicas • También se libera sulfapiridina; puede causar efectos adversos en pacientes sensibles a las sulfonamidas
Olsalazina	• Inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa leve a moderada • Se usa en combinación con glucocorticoides para la colitis ulcerosa grave	• Profármaco con dos moléculas de 5-ASA azo-vinculadas • Elimina los efectos secundarios asociados con la fracción sulfapiridina de la sulfasalazina
Balsalazida	• Inducción y mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa leve a moderada • Se usa en combinación con glucocorticoides para la colitis ulcerosa grave	• Profármaco con una molécula de 5-ASA vinculada a una segunda fracción inerte e inabsorbible • Elimina los efectos secundarios asociados con la fracción sulfapiridina de sulfasalazina
Glucocorticoides: minimizar la duración del uso. Disminuir gradualmente la dosis antes de detenerse para minimizar la recaída de la enfermedad y evitar la insuficiencia suprarrenal que sigue a la retirada rápida de glucocorticoides después de que una terapia prolongada ha suprimido el eje HPA		
Prednisona	• Inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn moderada a grave y colitis ulcerosa	• Metabolismo hepático a la porción activa, prednisolona • No se usa para terapia de mantenimiento debido a efectos adversos graves
Metilprednisolona	• Inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn moderada a grave y colitis ulcerosa	• Puede administrarse por vía oral, intravenosa o intramuscular a pacientes que responden mal a la prednisona oral • Preferido sobre hidrocortisona, que tiene una mayor incidencia de retención de Na^+ y pérdida de K^+
Hidrocortisona	• Inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn moderada a grave y colitis ulcerosa	• Administrado por vía intravenosa a pacientes que responden mal a la prednisona oral
Budesonida	• Inducción de la remisión en enfermedad de Crohn leve a moderada y colitis ulcerosa, particularmente en la enfermedad distal • No es efectivo para el mantenimiento a largo plazo de la remisión clínica	• El prominente metabolismo de primer paso reduce los efectos secundarios que pueden resultar del mantenimiento de niveles sistémicos más altos
Agentes inmunomoduladores		
6-mercaptopurina	• Se usa como un complemento de los glucocorticoides y los productos biológicos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave y la colitis ulcerosa • Eficaz en el mantenimiento de la remisión	• Fármaco de acción lenta; puede tomar meses para lograr el máximo beneficio terapéutico • Otros metabolitos también tienen actividad antiinflamatoria • Cuatro veces mayor riesgo de linfoma en pacientes con IBD tratados con tiopurinas
Azatioprina	• Se usa como un complemento de los glucocorticoides y los productos biológicos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave y la colitis ulcerosa • Eficaz en el mantenimiento de la remisión	• Profármaco metabolizado no enzimáticamente en sangre a forma activa, 6-mercaptopurina • Otros metabolitos también tienen actividad antiinflamatoria • Cuatro veces mayor riesgo de linfoma en pacientes con IBD tratados con tiopurinas
Metotrexato	• Mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn, particularmente enfermedad resistente a esteroides o dependiente de esteroides • A menudo se usa en combinación con agentes biológicos	• Análogo del ácido fólico que tiene actividad antiinflamatoria de mecanismo incierto • Administrado por vía parenteral • Desactivado inalterado por el riñón, por lo que la inhibición de los mecanismos de excreción renal puede conducir a la toxicidad del fármaco
Ciclosporina	• Se usa para tratar casos específicos de enfermedad de Crohn grave, incluida la enfermedad fistulizante • No es útil para el mantenimiento de la remisión	• Absorción errática e incompleta significa que deben vigilarse los niveles en sangre • Perfil significativo de eventos adversos
Tacrolimús (FK506)	• Útil para el tratamiento de la enfermedad de Crohn refractaria	• Inmunomodulador con mecanismo similar a la ciclosporina pero con una mejor absorción oral

Biológicos: anti-TNF-α		
Infliximab	• Inducción o mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn de moderada a grave o colitis ulcerosa en pacientes que no han respondido bien a otras terapias	• Anticuerpo monoclonal quimérico parcialmente humanizado, anti-TNF-α • Generalmente administrado por infusión intravenosa • Los pacientes pueden desarrollar anticuerpos contra el medicamento
Adalimumab	• Inducción o mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn de moderada a grave o colitis ulcerosa en pacientes que no han respondido bien a otras terapias	• Anticuerpo monoclonal anti-TNF-α totalmente humanizado; incidencia reducida de anticuerpos antifármaco • Administrado por vía subcutánea • Útil en pacientes para quienes infliximab ha perdido eficacia o ha causado reacciones adversas
Certolizumab pegol	• Inducción o mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn de moderada a grave en pacientes que no respondieron bien a otras terapias	• Anticuerpo monoclonal anti-TNF-α humanizado unido a PEG para aumentar la $t_{1/2}$ plasmática • Administrado por vía subcutánea • Útil en pacientes para quienes el infliximab ha perdido eficacia o ha causado reacciones adversas • Puede ser una mejor opción en las mujeres embarazadas debido a la menor cantidad de fármaco que cruza la barrera placentaria
Biológicos: otros		
Vedolizumab	• Inducción o mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn de moderada a grave o colitis ulcerativa en pacientes que no han respondido a otras terapias	• Anticuerpo monoclonal humanizado anti-$\alpha_4\beta_7$ • Administrado por infusión intravenosa • Puede causar reacciones de hipersensibilidad
Ustekinumab	• Inducción o mantenimiento de la remisión en la enfermedad de Crohn moderada a grave en pacientes que no han respondido a otras terapias	• Anticuerpo monoclonal humanizado contra la subunidad p40 de IL-12 e IL-23 • Administrado por vía subcutánea • El perfil de seguridad a largo plazo aún no se ha establecido
Antibióticos		
Metronidazol	• Se usa como terapia adjunta en la enfermedad de Crohn leve a moderada • A veces se usa junto con ciprofloxacina • Utilizado en IBD pediátrica	• Beneficio terapéutico modesto en la enfermedad de Crohn • Poco o ningún beneficio en la colitis ulcerosa
Ciprofloxacina	• Se usa como terapia complementaria en la enfermedad de Crohn leve a moderada • A veces se usa junto con metronidazol • Utilizado en IBD pediátrica	• Modesto beneficio terapéutico en la enfermedad de Crohn • Poco o ningún beneficio en la colitis ulcerosa
Rifaximin	• Se usa como terapia complementaria en la enfermedad de Crohn leve a moderada • Utilizado en IBD pediátrica	• Menor experiencia con este medicamento en comparación con metronidazol o ciprofloxacina
Probióticos		
Varios tipos y formulaciones	• Alguna utilidad en colitis ulcerosa y reservoritis, pero pocos ensayos clínicos	• Los efectos son transitorios; rara vez ocurre colonización a largo plazo del colon • Vigilar los progresos en la terapia de trasplante fecal

Bibliografía

Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* **2015**;*372*:1441–1452.

Bellaguarda E, Chang EB. IBD and the gut microbiota: from bench to personalized medicine. *Curr Gastroenterol Rep* **2015**;*17*:15. doi:10.1007/s11894-015-0439-z.

Benchimol EI, *et al*. Traditional corticosteroids for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2008**;(2):CD006792.

Biteen JS, *et al*. Tools for the microbiome: nano and beyond. *ACS Nano* **2016**;*10*:6–37.

Bressler B, *et al*. Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology* **2015**;*148*:1035–1058.

Coskun M, *et al*. Pharmacology and optimization of thiopurines and methotrexate in inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacokinet* **2016**;*55*:257–274.

Dalal SR, Chang EB. The microbial basis of inflammatory bowel diseases. *J Clin Invest* **2014**;*124*:4190–4196.

Damas OM, *et al*. Treating inflammatory bowel disease in pregnancy: the issues we face today. *J Crohn's Colitis* **2015**;*9*:928–936.

D'Haens GR, *et al*. Future directions in inflammatory bowel disease management. *J Crohn's Colitis* **2014**;*8*:726–734.

Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**;(10):CD000544.

Florholmen J. Mucosal healing in the era of biologic agents in treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* **2015**;*50*:43–52.

Hansen JJ, Sartor RB. Therapeutic manipulation of the microbiome in IBD: current results and future approaches. *Curr Treat Options Gastroenterol* **2015**;*13*:105–120.

Jain A, *et al*. Azo chemistry and its potential for colonic delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* **2006**;*23*:349–400.

Jovani M, Danese S. Vedolizumab for the treatment of IBD: a selective therapeutic approach targeting pathogenic α4β7 cells. *Curr Drug Targets* **2013**;*14*:1433–1443.

Kane SV, *et al*. The effectiveness of budesonide therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* **2002**;*16*:1509–1517.

Kaser A, *et al*. Inflammatory bowel disease. *Annu Rev Immunol* **2010**;*28*:573–621.

Khan N, *et al*. Safety of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf* **2014**;*13*:1699–1708.

Khanna R, *et al*. Anti-IL-12/23p40 antibodies for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2015**;(5):CD007572.
Kuenzig ME, *et al*. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 Aug 21;(8):CD002913. doi: 10.1002/14651858.CD002913.pub3.
Lichtenstein GR. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. *Ther Adv Gastroenterol* **2013**;*6*:269–293.
Manz M, *et al*. Therapy of steroid-resistant inflammatory bowel disease. *Digestion* **2012**;*86*(suppl 1):11–15.
Nielsen OH, *et al*. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2014**;*11*:116–127.
Nielsen OH, *et al*. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* **2001**;*15*:1699–1708.
Ordas I, *et al*. Ulcerative colitis. *Lancet* **2012**;*380*:1606–1619.
Ott C, Scholmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* **2013**;*10*:585–595.
Patel V, *et al*. Methotrexate for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;*8*:CD006884.
Peppercorn MA, Goldman P. The role of intestinal bacteria in the metabolism of salicylazosulfapyridine. *J Pharmacol Exp Ther* **1972**;*181*:555–562.
Perrotta C, *et al*. Five-aminosalicylic acid: an update for the reappraisal of an old drug. *Gastroenterol Res Pract* **2015**;*2015*:456895. doi:10.1155/2015/456895.
Peyrin-Biroulet L, *et al*. Efficacy and safety of tumor necrosis factor antagonists in Crohn's disease: meta-analysis of placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2008**;*6*:644–653.
Rosen MJ, *et al*. Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatr* **2015**;*169*:1053–1060. doi:10.1001/ jamapediatrics.2015.1982.
Sandborn WJ, *et al*. Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission. *Aliment Pharmacol Ther* **2007**;*26*:987–1003.
Sandborn WJ, Hanauer SB. Systematic review: the pharmacokinetic profiles of oral mesalazine formulations and mesalazine pro-drugs used in the management of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* **2003**;*17*:29–42.
Sartor RB. Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nat Clin Prac Gastroenterol Hepatol* **2006**;*3*:390–407.
Schreiner AB, *et al*. The gut microbiome in health and in disease. *Curr Opin Gastroenterol* **2015**;*31*:69–75.
Serban DE. Microbiota in inflammatory bowel disease pathogenesis and therapy: is it all about diet? *Nutr Clin Pract* **2015**;*pii*:0884533615606898.
Sokol H. Probiotics and antibiotics in IBD. *Dig Dis* **2014**;*32*(suppl 1):10–17.
Teng MW, *et al*. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immune-mediated inflammatory diseases. *Nat Med* **2015**;*21*:719–729.
Williamson, KD, Chapman RW. Primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis* **2014**;*32*:438–445.
Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* **2007**;*448*:427–434.

Sección VII

Quimioterapia de enfermedades infecciosas

Capítulo 52. Principios generales del tratamiento antimicrobiano / 957

Capítulo 53. Tratamiento farmacológico del paludismo / 969

Capítulo 54. Tratamiento farmacológico de las infecciones por protozoarios: amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis, leishmaniasis y otras infecciones por protozoarios / 987

Capítulo 55. Tratamiento farmacológico de las helmintosis / 1001

Capítulo 56. Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para las infecciones de vías urinarias / 1011

Capítulo 57. Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos-β / 1023

Capítulo 58. Aminoglucósidos / 1039

Capítulo 59. Inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos agentes antibacterianos / 1049

Capítulo 60. Quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo de *Mycobacterium avium* y la lepra / 1067

Capítulo 61. Agentes antimicóticos / 1087

Capítulo 62. Antivirales (no retrovirales) / 1105

Capítulo 63. Tratamiento de la hepatitis viral (HBV/HCV) / 1119

Capítulo 64. Antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH / 1137

Capítulo 52

Principios generales del tratamiento antimicrobiano

Tawanda Gumbo

QUIMIOTERAPIA ANTIMICROBIANA: CLASES Y ACCIONES

LA BASE FARMACOCINÉTICA DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

- Penetración de agentes antimicrobianos en compartimentos anatómicos
- Compartimentos farmacocinéticos
- Farmacocinética poblacional y variabilidad en la respuesta a los medicamentos

IMPACTO DE LAS PRUEBAS DE SUSCEPTIBILIDAD EN EL ÉXITO DE LOS AGENTES ANTIMICROBIANOS

- Bacterias
- Hongos
- Virus
- Parásitos

BASE PARA LA SELECCIÓN DE LA DOSIS Y EL HORARIO DE LA DOSIFICACIÓN

TIPOS Y OBJETIVOS DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

- Terapia profiláctica
- Terapia empírica en el paciente sintomático
- Terapia definitiva con patógeno conocido
- Terapia supresora postratamiento

MECANISMOS DE RESISTENCIA A AGENTES ANTIMICROBIANOS

- Resistencia debido a la entrada reducida de fármacos en el patógeno
- Resistencia debido al eflujo de fármacos
- Resistencia debido a la destrucción de antibióticos
- Resistencia debido a la estructura blanco alterada
- Incorporación de medicamentos
- Resistencia debido a la escisión mejorada de fármacos incorporados
- Cuasiespecies heterorresistentes y virales

BASE EVOLUTIVA DE LA APARICIÓN DE LA RESISTENCIA

- Desarrollo de la resistencia a través de la selección de mutaciones
- Fenotipos hipermutables
- Resistencia por adquisición externa de elementos genéticos
- Transferencia horizontal de genes

Quimioterapia antimicrobiana: clases y acciones

La *teoría de los gérmenes* de las enfermedades, basada en el trabajo de Louis Pasteur y Robert Koch, fue una revolución en la comprensión humana de la naturaleza que vincula microorganismos específicos a enfermedades específicas. La teoría de los gérmenes se desarrolló considerablemente en el siglo XX, con la identificación y caracterización de muchos patógenos microbianos y sus mecanismos patogénicos y la introducción de fármacos antimicrobianos. Con el uso de estos medicamentos surgieron cuestiones sobre los regímenes apropiados, resistencia a los fármacos, interacciones entre medicamentos y toxicidad.

Este capítulo revisa las clases generales de fármacos antimicrobianos, sus mecanismos de acción, mecanismos de resistencia y patrones de muerte por diferentes clases de fármacos. Los capítulos 53 a 64 presentan las propiedades y usos farmacológicos de clases individuales de antimicrobianos.

Los microorganismos de importancia médica se dividen en cuatro categorías: *bacterias*, *virus*, *hongos* y *parásitos*. La primera clasificación amplia de antibióticos sigue de cerca esta clasificación, por lo que tenemos agentes antibacterianos, antivirales, antifúngicos y antiparasitarios. Sin embargo, hay muchos antibióticos que funcionan contra más de una categoría de microbios, especialmente aquellos que se dirigen a rutas conservadas evolutivamente. Dentro de cada una de estas categorías principales, los medicamentos se categorizan por sus propiedades bioquímicas.

Las moléculas antimicrobianas deben considerarse como ligandos cuyos receptores son proteínas microbianas. El término *farmacóforo*, introducido por Ehrlich, define la parte química activa del fármaco que se une al receptor microbiano. Las proteínas microbianas elegidas por el antibiótico son componentes esenciales de las reacciones bioquímicas en los microbios, y la interferencia con estas vías fisiológicas elimina a los microorganismos. Los procesos bioquímicos comúnmente inhibidos incluyen síntesis de pared celular en bacterias y hongos, síntesis de membrana celular, síntesis de subunidades ribosómicas 30S y 50S, metabolismo de ácido nucleico, función de las topoisomerasas, proteasas virales, integrasas virales, proteínas de entrada/fusión de la envoltura viral, síntesis de folato en parásitos y procesos de desintoxicación química parasitaria. Recientemente, se han desarrollado *antibióticos antisentido*; éstos funcionan inhibiendo la expresión génica en bacterias de una manera específica de secuencia. Además, los productos basados en *interferón* funcionan al provocar actividades antivirales específicas de las células humanas infectadas.

La clasificación de un antibiótico se basa en lo siguiente:

- Clase y espectro de microorganismos que mata.
- Vía bioquímica con la que interfiere.
- Estructura química de su farmacóforo.

Debido a que los agentes antimicrobianos son ligandos que se unen a sus objetivos para producir efectos, la relación entre la concentración del fármaco y el efecto en una población de organismos se modela usando la curva estándar tipo Hill para el receptor y el agonista (capítulos 2 y 3), caracterizada por tres parámetros:

- IC_{50} (también denominada EC_{50}), la concentración inhibidora que es 50% efectiva, una medida de la potencia del agente antimicrobiano.
- $E_{máx}$, una medida del efecto máximo.
- H, la pendiente de la curva, o el factor Hill.

En la terapia antimicrobiana, la relación se expresa a menudo como un modelo inhibitorio sigmoide $E_{máx}$ (figura 52-1), para tener en cuenta la *población bacteriana controlada sin tratamiento* (E_{con}) como un cuarto parámetro (ecuación 52-1 y figura 52-1), donde E es el efecto medido por la carga microbiana.

$$E = E_{con} - E_{máx} \times [IC]^H/([IC]^H + [IC_{50}]^H) \qquad \text{(ecuación 52-1)}$$

Abreviaturas

ABC: (*ATP binding cassette*) Casete de unión a ATP
AUC: (*area under the C_p-time curve*) Área bajo la curva C_p-tiempo
CCR5: (*chemokine receptor type 5*) Receptor de quimiocina tipo 5
CD4: (*T-helper cells*) Células T auxiliadoras
CFU: (*colony-forming unit*) Unidad formadora de colonias
CMV: (*cytomegalovirus*) Citomegalovirus
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
C_p: (*plasma concentration*) Concentración plasmática
$C_{Pmáx}$: (*peak concentration*) Concentración máxima
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
DHFR: (*dihydrofolate reductase*) Dihidrofolato reductasa
DHPS: (*dihydropteroate synthase*) Dihidropteroato sintasa
E: (*effect*) Efecto
EC: (*effective concentration*) Concentración efectiva
ELF: (*epithelial lining fluid*) Fluido de revestimiento epitelial
***$E_{máx}$*:** (*maximal effect*) Efecto máximo
***H*:** (*the slope of the curve or Hill factor*) La pendiente de la curva o factor Hill
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
IC: (*inhibitory concentration*) Concentración inhibitoria
MALDI-TOF MS: (*matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry*) Espectrometría de masa de tiempo de vuelo de desorción/ionización láser asistida por matriz
***mdr1*:** (*multidrug resistance gene*) Gen de resistencia a múltiples fármacos
MEC: (*minimum effective concentration*) Concentración efectiva mínima
MIC: (*minimum inhibitory concentration*) Concentración inhibitoria mínima
PAE: (*post antibiotic effect*) Efecto posantibiótico
PCR: (*polymerase chain reaction*) Reacción en cadena de la polimerasa
PK/PD: (*pharmacokinetics-pharmacodynamics*) Farmacocinética-farmacodinámica
***rpoB*:** (*RNA polymerase*) RNA polimerasa

La base farmacocinética de la terapia antimicrobiana

Penetración de agentes antimicrobianos en compartimentos anatómicos

En muchas infecciones el patógeno causa enfermedades, no en todo el cuerpo, sino en órganos específicos. Dentro de un órgano infectado sólo se pueden infectar compartimentos patológicos específicos. Los antibióticos se administran a menudo por vía oral o parenteral, lejos de estos sitios de infección. Por tanto, al elegir un agente antimicrobiano para la terapia, una consideración crucial es si el medicamento puede penetrar en el sitio de la infección.

Por ejemplo, el antibiótico levofloxacino alcanza una relación $C_{Pmáx}$ de tejido cutáneo/concentración plasmática máxima de 1.4, una relación ELF/(C_p) de 2.8, y una relación orina/(C_p) de 67 (Chow *et al.*, 2002; Conte *et al.*, 2006; Wagenlehner *et al.*, 2006). Los dos factores más importantes para predecir resultados clínicos y microbiológicos exitosos con levofloxacino en los pacientes son el sitio de infección y lograr un nivel de $C_{Pmáx}$ de 12 veces la MIC ($C_{Pmáx}$/MIC ≥12). La tasa de fracaso de la terapia es 0% en pacientes con infecciones del tracto urinario, 3% en pacientes con infecciones pulmonares y 16% en pacientes con infecciones de la piel y los tejidos blandos (Preston *et al.*, 1998). Claramente, cuanto peor es la penetración en el compartimento anatómico, mayor es la probabilidad de fracaso.

La penetración de un fármaco en un compartimento anatómico depende de las *barreras físicas* que debe atravesar la molécula, las *propiedades químicas del fármaco* y la *presencia de transportadores multifármacos*. Las barreras físicas se deben generalmente a capas de células epiteliales y endoteliales y al tipo de uniones formadas entre estas células. Como se discutió en los capítulos 2 y 5, la penetración a través de esta barrera física correlaciona generalmente la hidrofilicidad o la hidrofobicidad del fármaco. Las moléculas hidrófobas se concentran en la bicapa de la membrana bilipídica celular, mientras que las moléculas hidrófilas tienden a concentrarse en la sangre, el citosol y otros compartimentos acuosos. Por tanto, cuanto mayor es su lipofilicidad, mayor es la probabilidad de que un agente antimicrobiano cruce barreras físicas erigidas por capas de células. Por el contrario, *cuanto más cargada esté una molécula, y cuanto mayor sea, peor será su penetración a través de las membranas y otras barreras físicas* (véase figura 2-3).

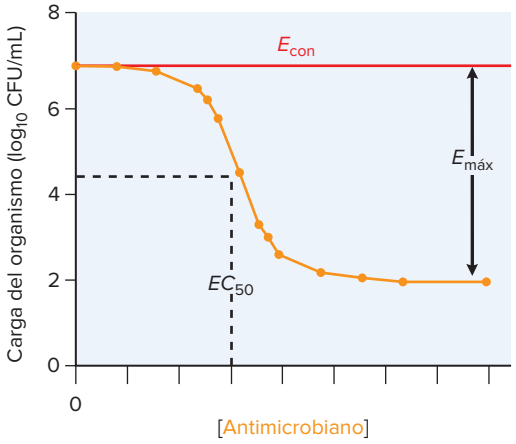


Figura 52-1 *Curva sigmoide inhibitoria $E_{máx}$.*

Otra barrera se debe a los *transportadores de membrana*, que exportan fármacos activamente del compartimento celular o de los tejidos hacia la sangre (figura 5-4). Un ejemplo bien conocido es la *P*-glucoproteína. *La P-glucoproteína exporta moléculas anfifílicas y lipofílicas no relacionadas estructuralmente de 3-4 kDa, lo que reduce su penetración efectiva*. Los ejemplos de agentes antimicrobianos que son sustratos de *P*-glucoproteína incluyen inhibidores de la proteasa del HIV, el agente antiparasitario ivermectina, el agente antibacteriano telitromicina y el agente antifúngico itraconazol.

CNS

El sistema nervioso central está protegido por la barrera hematoencefálica. El movimiento de los antibióticos a través de la barrera hematoencefálica está restringido por las uniones estrechas que conectan las células endoteliales de los microvasos cerebrales entre sí en el parénquima cerebral, así como por los transportadores de proteínas (Daneman y Prat, 2015). Los agentes antimicrobianos que son polares a pH fisiológico generalmente penetran mal; algunos, como la *penicilina G*, se transportan activamente fuera del CFS y alcanzan concentraciones de CFS de sólo 0.5-5% de la C_p. Sin embargo, la integridad de la barrera hematoencefálica se ve disminuida durante la infección bacteriana activa; las uniones estrechas en los capilares cerebrales se abren, lo que lleva a un marcado aumento en la penetración, incluso, de fármacos polares. A medida que la infección se erradica y disminuye la reacción inflamatoria, la penetración disminuye a la normalidad. Debido a que esto puede ocurrir mientras persisten microorganismos viables en el CFS, la dosificación del fármaco no se debe reducir a medida que el paciente mejore.

Ojo

La penetración de fármacos en el ojo es especialmente pertinente en el tratamiento de la endoftalmitis y las infecciones de la retina. En general, la penetración de fármacos del plasma a este compartimento es deficiente, por lo que la terapia estándar es la instilación directa de antibióticos en la cavidad ocular (véase capítulo 69). En pacientes con infecciones pulmonares como la neumonía, los medicamentos deben penetrar en el ELF, donde se encuentran los patógenos (Kiem y Schentag, 2008).

Pericardio

La penetración de fármaco en el pericardio se rige por barreras físicas y también por alguna forma de transporte activo. En pacientes tratados por pericarditis tuberculosa con régimen de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol, se midieron las concentraciones simultáneas de sangre y fluido pericárdico durante 24 horas (Shenje *et al.*, 2015). Las concentraciones de rifampicina en el líquido pericárdico fueron sólo de 20% en el plasma debido a la escasa penetración, así como también al aclaramiento activo, mientras que el etambutol $C_{Pmáx}$ fue de 55% debido a la escasa penetración. Por otro lado, las concentraciones de isoniazida y pirazinamida en el líquido pericárdico y la sangre fueron equivalentes. No suponga que diferentes fármacos penetran por igual en el compartimento de interés.

Biopelículas

Los compartimentos que requieren una penetración especial del fármaco son las vegetaciones endocardiacas y la biopelícula formada por bacterias y hongos en dispositivos protésicos como válvulas cardiacas artificiales, catéteres intravasculares colocados por tiempo prolongado, caderas artificiales y dispositivos para la fijación interna de fracturas óseas. Las biopelículas bacterianas y fúngicas son colonias de células de crecimiento lento encerradas dentro de una matriz de exopolímero. El exopolisacárido está cargado negativamente y puede unirse a antibióticos con carga positiva y restringir su acceso al blanco deseado. Para ser eficaces contra las infecciones en estos compartimentos, los antibióticos deben ser capaces de penetrar en la biopelícula y las barreras endoteliales (Sun *et al.*, 2013).

Compartimentos farmacocinéticos

Una vez que un antibiótico ha penetrado en el sitio de la infección, puede ser sometido a procesos de eliminación y distribución que difieren de los que se encuentran en la sangre. Los sitios donde los perfiles de concentración-tiempo difieren entre sí se consideran compartimentos farmacocinéticos separados; por tanto, el cuerpo humano se ve como *multicompartimental*. Se supone que la concentración de antibiótico dentro de cada compartimento es homogénea. Si dos compartimentos tienen perfiles de concentración similares, entonces pueden considerarse como uno solo. Las concentraciones de antibióticos pueden analizarse utilizando cualquier cantidad de dichos compartimentos, con el mejor número de ellos elegidos en función del menor número de compartimentos que puedan explicar adecuadamente los hallazgos. El modelo también se define como *abierto* o *no abierto*; un modelo abierto es aquel en el que el fármaco se elimina del cuerpo desde el compartimento (p. ej., riñones). También se debe especificar el orden cinético del proceso (capítulo 2): un *proceso de primer orden* está directamente relacionado con la concentración del fármaco D o $[D]^1$, en oposición al *orden cero*, que es independiente de [D] y refleja un proceso que está saturado a niveles ambientales de D (como la eliminación de etanol; capítulo 23).

Considere a un paciente con neumonía, con el patógeno en el ELF pulmonar. El paciente ingiere un antibiótico que se absorbe a través del tracto GI (g) en la sangre o en el compartimento central (*compartimento 1*) como una entrada de primer orden. En este proceso, la constante de transferencia del tracto GI al compartimento central se denomina *constante de absorción* y se nombra k_a. El antibiótico en el compartimento central se envía a los pulmones, donde penetra en el ELF (*compartimento 2*). Sin embargo, también penetra en otros tejidos del cuerpo periférico al sitio de infección, denominado *compartimento periférico* (*compartimento 3*). Por tanto, tenemos cuatro compartimentos (incluyendo *g*, un compartimento específico, el tracto GI, del conjunto de compartimentos de absorción iniciales en la figura 52-2), cada uno con su propio perfil de concentración-tiempo. La penetración del fármaco desde el compartimento 1 al 2 se basa en los factores de penetración discutidos anteriormente y está definida por la constante de transferencia k_{12}. Sin embargo, el fármaco también se redistribuye de nuevo desde el compartimento 2 al 1, definido por la constante de transferencia k_{21}. Un proceso similar entre la sangre y los tejidos periféricos conduce a las constantes de transferencia k_{13} y k_{31}. El fármaco también se puede perder del cuerpo (p. ej., sistema abierto) a través de los pulmones y otros tejidos periféricos (p. ej., riñones o hígado) a una velocidad proporcional a la concentración.

Las concentraciones de antibióticos dentro de cada compartimento cambian con el tiempo (los cambios se describen usando ecuaciones diferenciales estándar). Si *X* es la cantidad de antibiótico en un compartimento, *SCL* la eliminación del fármaco, y V_c el volumen del compartimento central, luego las ecuaciones para el *compartimento de absorción* (ecuación 52-2), el *compartimento central* (ecuación 52-3), el *sitio de infección* o *compartimento 2* (ecuación 52-4) y el *compartimento periférico* (ecuación 52-5) son las siguientes:

$$dX_g/dt = -K_a \cdot X_g \qquad \text{(ecuación 52-2)}$$

$$dX_1/dt = K_a \cdot X_g - [(SCL/V_c) + K_{12} + K_{13}] \cdot X_1 + K_{21} \cdot X_2 + K_{31} \cdot X_3 \qquad \text{(ecuación 52-3)}$$

$$dX_2/dt = K_{12} \cdot X_1 - K_{21} \cdot X_2 \qquad \text{(ecuación 52-4)}$$

$$dX_3/dt = K_{13} \cdot X_3 - K_{31} \cdot X_3 \qquad \text{(ecuación 52-5)}$$

Dichos modelos se han usado junto con la farmacocinética poblacional para describir y modelar una gran cantidad de antimicrobianos utilizados para tratar bacterias, hongos, virus y parásitos (Hope *et al.*, 2007; Tarning *et al.*, 2008; Wilkins *et al.*, 2008). Se han aplicado modelos semimecanísticos para relacionar la respuesta del patógeno a las concentraciones del fármaco dentro de estos compartimentos farmacocinéticos en modelos de enfermedad preclínica y en pacientes (Gumbo *et al.*, 2006; Jumbe *et al.*, 2003; Talal *et al.*, 2006). Estos modelos pueden hacerse más complejos y predecibles agregando parámetros que describan el efecto del inóculo, la demora en el efecto microbiano o la división de la población resistente a fármacos en subpoblaciones más pequeñas basadas en un mecanismo molecular de resistencia (Bulitta *et al.*, 2009).

Farmacocinética poblacional y variabilidad en la respuesta a los medicamentos

Cuando se trata a múltiples pacientes con la misma dosis de un medicamento, cada paciente logrará parámetros farmacocinéticos únicos. Esto se denomina *variabilidad entre pacientes*. Incluso cuando se administra la misma dosis al mismo paciente en dos ocasiones separadas, el paciente puede alcanzar un perfil diferente de concentración-tiempo del fármaco entre las dos ocasiones.

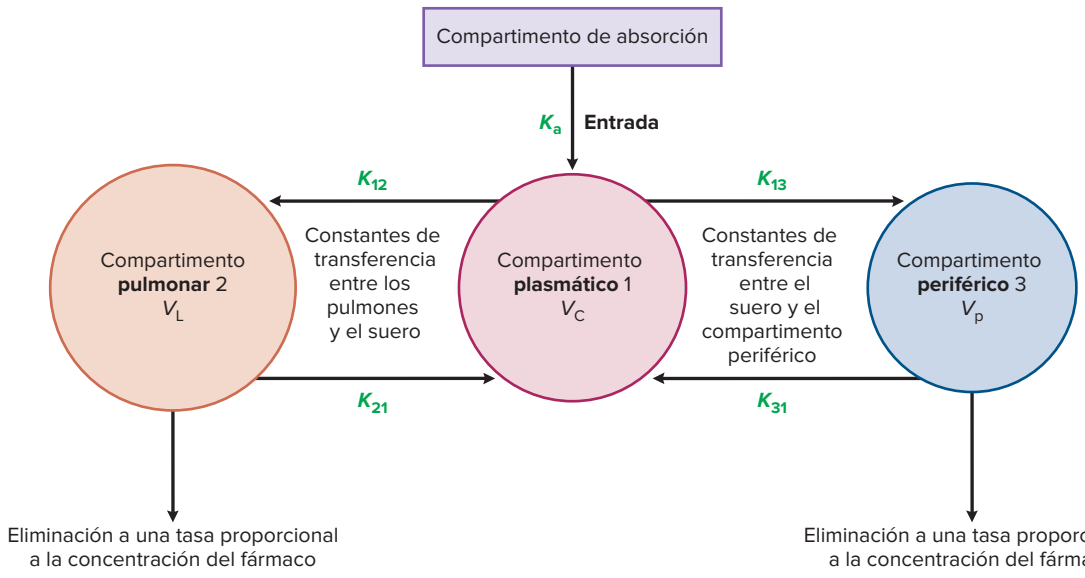


Figura 52-2 *Representación gráfica de un modelo de multicompartimento.* K_a: constante de absorción; V_c: volumen del compartimento central; V_L: volumen del compartimento pulmonar; V_p: volumen del compartimento periférico.

Esto se denomina *variabilidad interocasional o entre pacientes*. La variabilidad se refleja al nivel de los parámetros farmacocinéticos compartimentales en las ecuaciones 52-2 a 52-5, como k_a, k_{12}, k_{21}, SCL, V_c, y así sucesivamente. Incluso cuando se administra una dosis recomendada, el fármaco puede no alcanzar una concentración terapéutica en algunos pacientes, debido simplemente a la variabilidad entre pacientes.

Un ejemplo importante de las consecuencias de la variabilidad entre pacientes involucra medicamentos antituberculosos: en pacientes que son partidarios de la terapia, las concentraciones subterapéuticas de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol explican un fracaso terapéutico de más del 90%, un efecto esterilizador más lento y la resistencia adquirida a los medicamentos (Chigutsa *et al.*, 2015; Pasipanodya *et al.*, 2013). Lo mismo se ha observado con medicamentos antileishmaniósicos y agentes antifúngicos (Andes *et al.*, 2011; Dorlo *et al.*, 2014). En otros pacientes, el medicamento puede alcanzar concentraciones altas y tóxicas debido a la variabilidad entre pacientes. Dicha variabilidad podría deberse a la variabilidad genética, el peso, la altura, la edad y las enfermedades comórbidas, como la disfunción renal y hepática. Un importante factor de variabilidad es el problema generalizado del sobrepeso y la obesidad, que aumenta el aclaramiento y puede alterar el volumen de distribución de muchos antibióticos. Este problema emergente está impulsando cambios en las estrategias de dosificación.

Las interacciones de los medicamentos son otra fuente importante de variabilidad con consecuencias potencialmente peligrosas. Estas interacciones generalmente ocurren cuando un medicamento inhibe o induce mecanismos de absorción o eliminación que afectan a otro fármaco (véanse capítulos 5 y 6).

La práctica común de usar un valor "promedio" de datos, o "agrupación ingenua", implica suavizar los datos y no reconocer subgrupos de pacientes en riesgo de falla terapéutica o aumento de la toxicidad de los antibióticos. El conocimiento de las covariables asociadas con la variabilidad farmacocinética conduce a mejores ajustes de dosis, cambiando la terapia de un antibiótico a otro, o cambiando los medicamentos concomitantes.

Impacto de las pruebas de susceptibilidad en el éxito de los agentes antimicrobianos

El laboratorio de microbiología juega un papel central en la decisión de elegir un agente antimicrobiano particular sobre otros. En primer lugar, la identificación y el aislamiento del organismo culpable tienen lugar cuando las muestras de los pacientes se envían al laboratorio de microbiología. Una vez que se han identificado las especies microbianas que causan la enfermedad, se puede hacer una elección racional de la clase de antibióticos que probablemente funcionen en el paciente. El laboratorio de microbiología juega un segundo papel, que es el de realizar pruebas de susceptibilidad.

Millones de personas en todo el mundo se infectan por muchos aislados diferentes de la misma especie de patógeno. Los procesos evolutivos hacen que cada uno de ellos sea ligeramente diferente del siguiente, de modo que pueden tener una susceptibilidad única a los agentes antimicrobianos. A medida que los microorganismos se dividen dentro del paciente, pueden experimentar una mayor evolución entre el momento de la infección y el momento del diagnóstico. Por tanto, se observa una distribución de concentraciones de agentes antimicrobianos que pueden matar a los patógenos. A menudo, esta distribución es gaussiana, con un sesgo que depende de dónde vive el paciente. Dichos factores afectarán la forma de la curva sigmoide inhibitoria modelo $E_{máx}$ descrita por la ecuación 52-1.

Con los cambios en la susceptibilidad, la curva sigmoide $E_{máx}$ cambia en una de dos formas básicas. El primero es un cambio hacia la derecha, un aumento en IC_{50} (figura 52-3A), lo que significa que ahora se necesitan concentraciones mucho más altas de antimicrobianos que antes para mostrar un efecto específico. *Se han desarrollado pruebas de susceptibilidad para bacterias, hongos, parásitos y virus para determinar si estos cambios se han producido a una magnitud suficiente como para justificar dosis más altas de fármacos con el objetivo de lograr un efecto particular.* El cambio en IC_{50} puede llegar a ser tan grande que no es posible superar el déficit de concentración aumentando la dosis antimicrobianos sin causar toxicidad al paciente. En esa etapa, el organismo ahora es "resistente" al antibiótico particular.

Un segundo cambio posible en la curva es la disminución de $E_{máx}$ (figura 52-3B), de modo que aumentar la dosis del agente antimicrobiano más allá de cierto punto no logrará ningún efecto adicional; es decir, los cambios en el microbio son tales que nunca se puede lograr la erradicación del microbio mediante un medicamento en particular. Esto ocurre porque las proteínas blanco disponibles se han reducido o el microbio ha

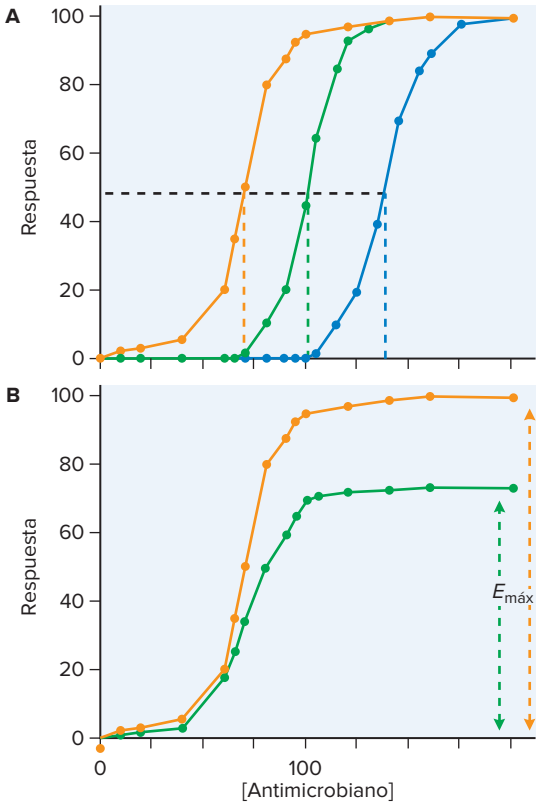


Figura 52-3 ***Cambios en el modelo sigmoide $E_{máx}$ con aumentos en la resistencia a los fármacos.*** Un aumento en la resistencia puede mostrar cambios en IC_{50}: en **A**, la IC_{50} aumenta de 70 (*línea naranja*) a 100 (*línea verde*) a 140 (*línea azul*). Un aumento en la resistencia también puede mostrar una disminución en $E_{máx}$: en **B**, la eficacia disminuye desde una respuesta completa (*línea naranja*) hasta un 70% (*línea verde*).

desarrollado una ruta alternativa para superar la inhibición bioquímica. Por ejemplo, el maraviroc es un antagonista alostérico no competitivo que se une al receptor CCR5 de las células CD4 del paciente para negar la entrada del HIV en la célula. La resistencia viral se produce por un mecanismo que involucra la adaptación del HIV al uso del CCR5 unido al maraviroc, lo que provoca una disminución de $E_{máx}$ en los ensayos de susceptibilidad fenotípica (Hirsch *et al.*, 2008).

Bacterias

Para las bacterias, las pruebas de dilución emplean antibióticos en concentraciones diluidas en serie en agar sólido o en un caldo que contiene un cultivo del microorganismo de prueba. La concentración más baja del agente que previene el crecimiento visible después de 18-24 h de incubación se conoce como la *concentración inhibitoria mínima* (MIC).

Recientemente, las reacciones basadas en la amplificación de ácidos nucleicos de genes bacterianos específicos se han usado en la clínica para el diagnóstico rápido de la resistencia del fármaco. Los genes seleccionados son aquellos que codifican proteínas o procesos de resistencia a fármacos conocidos. Por ejemplo, la resistencia a la rifampicina en *Mycobacterium tuberculosis* ha sido difícil de determinar de manera oportuna: las bacterias tardan de 2 a 3 semanas en crecer para identificarlas como una causa de enfermedad, y luego se necesita una cantidad de tiempo similar para formar alguna versión de las pruebas de dilución del medio de cultivo. Los reactores de PCR pequeños en los puntos de atención pueden purificar y concentrar la muestra de fluido de un paciente, realizar una amplificación de ácido nucleico de un gen blanco, identificar mutaciones y proporcionar un resultado en menos de 2 h. En otras bacterias, la MALDI-TOF MS se está utilizando para la identificación de resistencia a fármacos como la vancomicina en el *Staphylococcus aureus* y se está extendiendo a muchos otros compuestos y especies bacterianas.

Hongos

Para los hongos que son levaduras (como *Candida*), los métodos de prueba de susceptibilidad son similares a los utilizados para las bacterias. Sin

embargo, las definiciones de MIC difieren según el fármaco y el tipo de levadura, por lo que hay puntos límite de 50% de disminución en la turbidez en comparación con los controles a las 24 h, 80% a las 48 h, o el aclaramiento total de la turbidez. Se ha demostrado extensamente que las pruebas de susceptibilidad y las MIC para los triazoles se correlacionan con los resultados clínicos.

Están disponibles las pruebas estandarizadas para los antifúngicos de equinocandina y los compuestos basados en anfotericina B. Las pruebas de susceptibilidad para los mohos también se han desarrollado, especialmente para las especies de *Aspergillus*. Se requiere una terminología diferente de las MIC cuando se evalúan las equinocandinas contra los mohos debido a que la carga fúngica no se puede medir fácilmente, dado que las hifas se dividirán en números impredecibles de hongos discretos cuando se encuentren bajo presión antifúngica. Además, las equinocandinas a menudo no inhiben por completo el crecimiento del moho, sino que causan daños reflejados por cambios morfológicos en las hifas. Por tanto, la *concentración efectiva mínima* (MEC) para las equinocandinas es la concentración de fármaco más baja a la que se observan hifas cortas, gruesas y altamente ramificadas en el examen microscópico.

Virus

En los ensayos fenotípicos del HIV, el RNA del HIV del paciente se extrae del plasma y los genes para los objetivos de los fármacos antirretrovirales como la transcriptasa inversa y la proteasa se amplifican. Los genes se insertan a continuación en un vector de HIV estándar que carece de secuencias genéticas análogas para producir un virus recombinante, que se coincuba con un fármaco de interés en un ensayo de viabilidad de células de mamíferos (Hanna y D'Aquila, 2001; Petropoulos *et al*. 2000). El crecimiento se compara con un virus testigo natural estandarizado.

Las pruebas genotípicas son ahora una parte estándar de la atención del HIV en muchas partes del mundo. Las pruebas más simples miden la presencia de mutaciones asociadas con la pérdida de susceptibilidad a un medicamento, es decir, que el organismo es "resistente" al medicamento y este no debe usarse para tratar a ese paciente.

Parásitos

Las pruebas de susceptibilidad para los parásitos, especialmente los que causan la malaria, se han realizado en el laboratorio. Las pruebas son similares a las del caldo para bacterias, hongos y virus. Las especies de *Plasmodium* en la sangre del paciente se cultivan *ex vivo* en presencia de diferentes disoluciones de fármaco antimalaria. Se usa una curva sigmoide de $E_{máx}$ para el efecto *versus* la concentración del fármaco para identificar IC_{50} y $E_{máx}$. Estas pruebas de sensibilidad son generalmente pruebas de campo en sitios centinela que se usan para determinar si hay resistencia a los medicamentos en un área en particular. En general, las pruebas de susceptibilidad para infecciones parasitarias no están estandarizadas. Estas pruebas se usan principalmente en el entorno de investigación y no para la individualización de la terapia.

Base para la selección de la dosis y el horario de la dosificación

Aunque las pruebas de sensibilidad en el laboratorio son fundamentales para la toma de decisiones, no predice por completo la respuesta del paciente. En las pruebas de susceptibilidad, la concentración del fármaco es constante; por el contrario, en pacientes, la concentración del fármaco es dinámica y cambia constantemente. Los antibióticos se prescriben a un cierto horario (p. ej., tres veces al día) de modo que haya una periodicidad en las fluctuaciones del fármaco en el sitio de la infección, y el microbio se expone a una forma particular de la curva de concentración-tiempo. Harry Eagle realizó estudios sobre la penicilina y descubrió que la forma del perfil de concentración-tiempo era un determinante importante de la eficacia del antibiótico. Esta importante observación fue olvidada hasta que William Craig y sus colegas la redescubrieron y realizaron estudios sistemáticos sobre varias clases de antibióticos, iniciando la era de la PK/PD antimicrobiana (Ambrose *et al*., 2007; Craig, 2007). Estos hallazgos ahora se han extendido a la terapia de combinación y a los microbios que requieren largas duraciones de tratamiento, como *Mycobacterium tuberculosis* y HIV.

Hay tres preceptos a seguir en la terapia antimicrobiana:

En primer lugar, aplique el conocimiento de la susceptibilidad (ya sea MIC o IC_{90}) del organismo al agente antimicrobiano y la exposición del fármaco índice a MIC.

Como ejemplo, la MIC de pirazinamida es un determinante importante de la respuesta de *M. tuberculosis* y de las medidas microbianas de curación (Chigutsa *et al*., 2015). De hecho, la respuesta microbiana está impulsada por la relación de AUC a MIC. De manera similar, en el tratamiento de la candidemia, la tasa de respuesta está determinada por la relación dosis/MIC (Rodríquez-Tudela *et al*., 2007). Esto no es una sorpresa porque el IC_{50} se desplaza hacia la derecha con una disminución en la susceptibilidad (figura 52-3A).

En segundo lugar, use la dosis óptima del antibiótico para el paciente, es decir, la dosis que logre exposiciones IC_{80} a IC_{90} en el sitio de la infección.

La dosis en sí misma es una medida pobre de la exposición al medicamento. Por el contrario, la concentración real del fármaco lograda en el sitio de la infección es la medida importante. La forma de la relación entre la concentración de antibióticos no proteicos (exposición) frente a la muerte microbiana es la curva sigmoide inhibitoria $E_{máx}$ de la figura 52-1. La muerte máxima está realmente en una asíntota, por lo que las exposiciones antimicrobianas no unidas a proteínas asociadas con 80-90% de $E_{máx}$ se denominan concentraciones *óptimas*. A menudo, esta exposición puede identificarse fácilmente en modelos preclínicos y aplicarse directamente a las poblaciones de pacientes, siempre que se tengan en cuenta las diferencias interespecies en la unión a proteínas y la variabilidad farmacocinética.

En tercer lugar, use un programa de dosificación que maximice el efecto antimicrobiano; reconozca que la óptima eliminación microbiana por el antibiótico se puede lograr mejor maximizando ciertas formas de la curva de concentración-tiempo.

Como ejemplo, considere un antibiótico con un suero $t_{1/2}$ de 3 h que se está usando para tratar una infección de la corriente sanguínea por un patógeno con una MIC de 0.5 mg/L; el antibiótico se administra con un intervalo de dosificación de 24 h (es decir, un horario de una vez al día). La figura 52-4A muestra la curva de concentración-tiempo del antibiótico, con las definiciones de $C_{Pmáx}$, AUC y la fracción del intervalo de dosi-

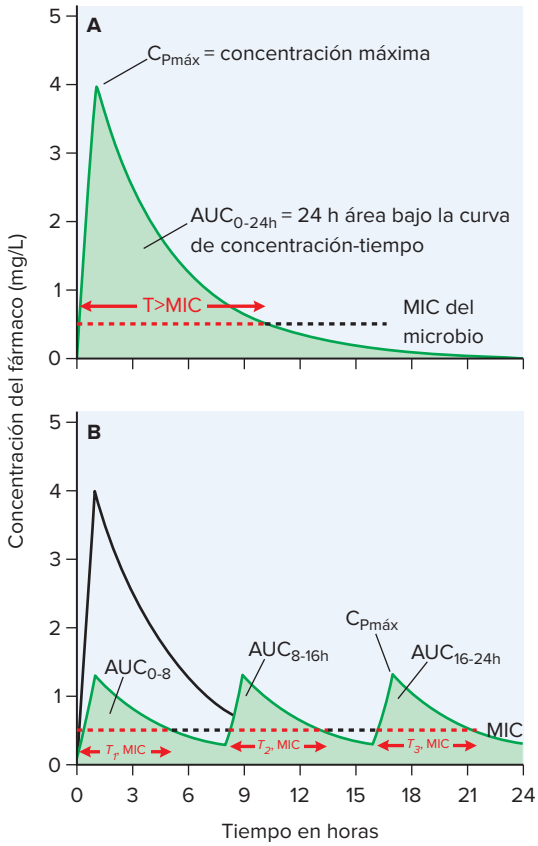


Figura 52-4 *Efecto de diferentes horarios de dosis en la forma de la curva de concentración-tiempo.* Se administró la misma dosis total de un fármaco como una sola dosis (panel **A**) y en tres porciones iguales cada 8 h (panel **B**). El AUC total para la dosis fraccionada en **B** se determina mediante la adición de AUC_{0-8h}, AUC_{8-16h} y AUC_{16-24h}, que asciende a la misma AUC_{0-24h} en **A**. El tiempo en que la concentración del fármaco supera la MIC en **B** también se determina agregando $T_1 > MIC$, $T_2 > MIC$ y $T_3 > MIC$, lo que da como resultado una fracción mayor que la de **A**.

ficación para el cual la concentración del fármaco permanece por encima de la MIC (T>MIC), como se muestra. El AUC es una medida de la concentración total de fármaco y se calcula tomando una integral entre dos puntos de tiempo, 0-24 h ($AUC_{0\text{-}24}$) en este caso.

Ahora, si se cambiara el programa de dosificación de la misma cantidad de antibiótico dividiéndolo en tres dosis iguales administradas a las 0, 8 y 16 h, la forma de la curva de concentración-tiempo cambia a la que se muestra en la figura 52-4B. Debido a que se ha administrado la misma dosis acumulativa para el intervalo de dosificación de 24 h, el $AUC_{0\text{-}24}$ será similar ya sea que se administre una vez al día o tres veces al día. Para el mismo patógeno, por tanto, el cambio en el programa de dosis no cambia el $AUC_{0\text{-}24}$/MIC. Sin embargo, la $C_{Pmáx}$ disminuirá en un tercio cuando la dosis total se divide en tercios y se administra con más frecuencia (figura 52-4B). Por tanto, cuando una dosis se fracciona y se administra con más frecuencia, la relación $C_{Pmáx}$/MIC disminuye. Por el contrario, el tiempo que la concentración del fármaco persiste por encima de MIC (T > MIC) *aumentará* con el horario de dosificación más frecuente, a pesar de la misma dosis acumulada que se administra. ¿Cuál de los tres índices (AUC/MIC, $C_{Pmáx}$/MIC, o T > MIC) es el más importante para el resultado que se evalúa (como muerte microbiana)? Un enfoque común para la respuesta es determinar cuál de estos patrones se aproxima mejor a una curva sigmoide inhibitoria $E_{máx}$ perfecta (basado en diversas evaluaciones estadísticas de las virtudes del ajuste) en la ecuación 52-1.

Algunas clases de agentes antimicrobianos descontaminan mejor cuando la concentración persiste por encima de la MIC durante periodos más largos del intervalo de dosificación. De hecho, el aumento de la concentración del fármaco más allá de cuatro a seis veces la MIC no aumenta la muerte microbiana por tales antibióticos. Dos buenos ejemplos son los antibacterianos β-lactámicos (p. ej., penicilina) y el agente antifúngico 5-flourocitosina (Ambrose *et al.*, 2007; Andes y Van Ogtrop, 2000). Generalmente hay buenas explicaciones bioquímicas para este patrón; la implicación clínica, sin embargo, es que un fármaco optimizado por T > MIC debe dosificarse con mayor frecuencia o, si es posible, debe prolongarse su $t_{1/2}$ mediante otros fármacos, de modo que las concentraciones del fármaco persistan por encima de MIC (o EC_{95}) siempre que sea posible. Por tanto, la efectividad de la penicilina se mejora cuando se administra como una infusión continua. Algunos antibióticos, como la ceftriaxona ($t_{1/2}$ = 8 h), tienen vidas medias largas, de modo que la dosificación infrecuente varias veces al día todavía optimiza la T > MIC. Por otro lado, los inhibidores de la proteasa del HIV a menudo se "potencian" con ritonavir. Este "impulso" inhibe el metabolismo de los inhibidores de la proteasa mediante los CYP 3A4 y 2D6, prolongando así el tiempo por encima de EC_{95}.

Por el contrario, la concentración máxima es lo que importa para otros agentes antimicrobianos. La persistencia de la concentración por encima de la MIC tiene menos relevancia para estos medicamentos, lo que significa que se pueden dosificar más intermitentemente. Los aminoglucósidos son un excelente ejemplo de esta clase; son altamente efectivos cuando se administran una vez al día. Estos fármacos vinculados a $C_{Pmáx}$/MIC a menudo se pueden administrar con menos frecuencia debido a su larga duración de PAE, con una eficacia que continúa mucho después de que las concentraciones de antibióticos disminuyan por debajo de la MIC.

La rifampicina es un fármaco de este tipo (Gumbo *et al.*, 2007a). La entrada de rifampicina en *M. tuberculosis* aumenta con el incremento de la concentración en el microambiente del bacilo, probablemente debido a un proceso de transporte saturable. Una vez dentro de la bacteria, el anillo macrocíclico del fármaco se une a la subunidad β de la RNA polimerasa dependiente de DNA (*rpoB*) para formar un complejo fármaco-enzima estable en 10 minutos, un proceso que no mejora con una incubación más prolongada del fármaco y la enzima y sólo se revierte lentamente. El PAE de la rifampicina es largo y depende de la concentración (Gumbo *et al.*, 2007a).

Existe un tercer grupo de medicamentos para los cuales es la dosis acumulativa lo que importa, y para los cuales el programa de dosificación diaria no tiene efecto sobre la eficacia. Por tanto, lo que más importa es la relación de la concentración total (AUC) a MIC y no el tiempo que la concentración persiste por encima de un cierto umbral. Los agentes antibacterianos como la daptomicina entran en esta clase (Louie *et al.*, 2001). Estos agentes también tienen un buen PAE. El AUC/IC_{50} explica por qué el tenofovir y la emtricitabina (inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos) se han combinado en una píldora, administrada una vez al día para el tratamiento del sida.

La forma de la curva de concentración-tiempo que optimiza la supresión de la resistencia a menudo es diferente a la que optimiza la destrucción microbiana. En muchos casos, la exposición al medicamento asociada con la supresión de la resistencia es mucho más alta que la de la muerte óptima. Idealmente, esta mayor exposición debe lograrse con cada dosis en los pacientes para un efecto óptimo, en lugar de EC_{80} como se discutió anteriormente. Sin embargo, esto a menudo se ve impedido por la toxicidad del fármaco en dosis más altas. Segundo, aunque la relación entre muerte y exposición se basa en el modelo inhibitorio sigmoide $E_{máx}$, el trabajo experimental con modelos preclínicos demostró que este modelo no se aplica a la supresión de la resistencia (Gumbo *et al.*, 2007b; Tam *et al.*, 2007).

Para resumir:

- La dosis óptima debe diseñarse para lograr una alta probabilidad de exceder el índice PK/PD microbiano EC_{80}, o un índice asociado con la supresión de la resistencia, dada la variabilidad farmacocinética de la población y la distribución de la MIC de los aislados microbianos clínicos.
- El programa de dosificación se elige en dependencia de si la eficacia está determinada por AUC/MIC (o AUC/EC_{95}), $C_{Pmáx}$/MIC o *T* > MIC. La duración de la terapia se elige según la mejor evidencia disponible.

Tipos y objetivos de la terapia antimicrobiana

Una forma útil de organizar los tipos y objetivos de la terapia antimicrobiana es considerar, en el horario de progresión de la enfermedad, dónde se inicia la terapia (figura 52-5); la terapia puede ser profiláctica, preventiva, empírica, definitiva o supresiva.

Terapia profiláctica

La profilaxis implica tratar a pacientes que aún no están infectados o que aún no han desarrollado una enfermedad. El objetivo de la profilaxis es prevenir la infección en algunos pacientes o prevenir el desarrollo de una enfermedad potencialmente peligrosa en aquellos que ya tienen evidencia de infección. *El principio cardinal detrás de la profilaxis es la terapia dirigida*.

Un importante avance reciente ha sido la comprensión de las funciones del microbioma humano en la salud. El bioma es una defensa crucial contra infecciones peligrosas y es importante en la absorción de vacunas.

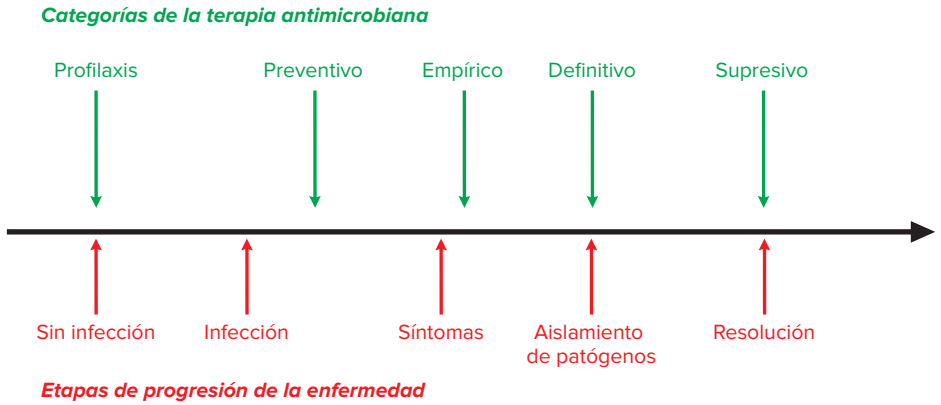


Figura 52-5 *Línea de tiempo de progresión de la terapia antimicrobiana.*

Tan extensa es la supuesta función preventiva del microbioma que la lista de condiciones cuando se interrumpe es larga, pero incluye afecciones comunes como alergias, autismo, cáncer, colitis asociada a antibióticos, diabetes y obesidad. Por tanto, en la profilaxis de rutina es necesario preservar el bioma nativo tanto como sea posible. De este modo, considere lo siguiente:

- Considere los antibióticos de espectro estrecho dirigidos a los organismos infecciosos más importantes (sitio quirúrgico potencial) y que no se dirijan a todas las bacterias posibles.
- Limite la duración de la profilaxis para que sea tan corta como el tiempo en que se espera la contaminación máxima (p. ej., durante las incisiones y el procedimiento quirúrgico) y no se prolongue más allá de este tiempo.
- Aplique el razonamiento PK/PD, como se describió anteriormente.

Profilaxis en pacientes inmunodeprimidos

La profilaxis se usa en pacientes inmunodeprimidos, como los que tienen HIV-sida o después del trasplante y con medicamentos antirrechazo. La eficacia de la profilaxis en estos pacientes se apoya en evidencia de gran calidad (Centers for Disease Control and Prevention *et al*., 2000, DHHS Panel, 2015). En estos grupos de pacientes, se administra una terapia antiparasitaria, antibacteriana, antiviral y antifúngica específica basada en el patrón bien definido de los patógenos que son las principales causas de morbilidad durante la inmunodepresión. Un análisis de riesgo-beneficio determina la elección y la duración de la profilaxis. La profilaxis de infecciones oportunistas en pacientes con sida se inicia cuando el recuento de CD4 cae por debajo de 200 células/mm^3, y se interrumpe cuando el recuento de CD4 sube por encima de 200 células/mm^3. En pacientes postrasplante, la profilaxis depende del tiempo transcurrido desde el procedimiento de trasplante, lo cual está relacionado con la intensidad del uso y el tipo de terapia inmunodepresora. La profilaxis debe suspenderse en pacientes que se desempeñan bien en ciertos puntos de referencia, como 1 año después del trasplante. Las infecciones para las que se administra profilaxis incluyen *Pneumocystis jiroveci*, *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Toxoplasma gondii*, especies de *Candida*, especies de *Aspergillus*, *Citomegalovirus* y otras *Herpesviridae*. En general, la dosis profiláctica es menor que cuando se usa el mismo medicamento para el tratamiento de urgencia.

Quimioprofilaxis para procedimientos quirúrgicos

La infección de la herida se produce cuando hay un número crítico de bacterias en la herida en el momento del cierre, y la quimioprofilaxis puede usarse para prevenir las infecciones de la herida después de los procedimientos quirúrgicos. Los agentes antimicrobianos dirigidos contra los microorganismos invasores pueden reducir el número de bacterias viables por debajo del nivel crítico y así prevenir la infección. Debido a que el *S. aureus* es consecuentemente el organismo más común que causa infecciones del sitio quirúrgico, se han desarrollado programas para descolonizar al paciente de este organismo antes de la cirugía cardiaca y ortopédica. Los enfoques para disminuir las infecciones del sitio quirúrgico implican la pesquisa, mediante el cultivo de las fosas nasales del paciente y otros sitios de colonización antes de la cirugía y descolonizando cualquier *S. aureus* con mupirocina intranasal dos veces al día y baños de gluconato de clorhexidina diariamente hasta 5 días antes de la cirugía, seguido de los antibióticos sistémicos perioperatorios usuales (Schweizer *et al*., 2015).

El antibiótico sistémico utilizado se elige en función del patógeno que con mayor probabilidad contaminará la incisión, que a su vez depende del sitio donde se esté realizando el procedimiento (Bratzler *et al*., 2013). Los patógenos más comunes que infectan los sitios de incisión después de una cirugía limpia son los estafilococos, específicamente el *S. aureus* y los estafilococos coagulasas negativos. En la cirugía contaminada limpia sobre el abdomen y la pelvis, los mismos organismos siguen siendo importantes, pero las especies de *Enterococcus* y los bastoncillos Gram negativos también son comunes. La dosis antimicrobiana perioperatoria se debe administrar por vía intravenosa dentro de los 60 minutos previos a la incisión quirúrgica, de modo que las concentraciones estén por encima de la MIC del organismo en el momento de la incisión. La frecuencia de redosificación durante el procedimiento se basa en la vida media del medicamento para tener concentraciones antibióticas adecuadas por encima de la MIC hasta el cierre de la incisión quirúrgica. Esto es especialmente importante para aquellos antibióticos β-lactámicos que tienen semividas cortas; éstos se deben volver a dosificar a intervalos de dos veces la vida media. Se recomienda que la duración de la profilaxis sea más corta que 24 horas después de la operación y en muchos casos sea sólo una dosis única.

Los tipos de procedimientos quirúrgicos para los que se requiere profilaxis sistémica con antibióticos se han ampliado recientemente (tabla 52-1) (Bratzler *et al*., 2013). Las pautas, basadas en el consenso de los líderes de opinión, también sugieren que los mismos principios para adultos se apliquen a los niños. Sin embargo, tenga en cuenta que la farmacocinética de los antibióticos puede diferir en los niños.

Profilaxis en pacientes con riesgo de endocarditis infecciosa

Los pacientes con mayor riesgo de endocarditis infecciosa para los que se recomienda la profilaxis se dividen en cuatro grupos (Wilson *et al*., 2007):

- Aquellos con un material protésico utilizado para reparar o reemplazar la válvula cardiaca.
- Pacientes que han tenido endocarditis infecciosa previa.
- Pacientes con cardiopatía congénita, como cardiopatía cianótica no reparada, o dentro de los 6 meses posteriores a la reparación de la enfermedad cardiaca con material protésico, o aquellos con defectos residuales adyacentes al material protésico.
- Pacientes con trasplante poscardiaco con defectos de la válvula cardiaca.

La quimioprofilaxis es razonable cuando estos pacientes se someten a procedimientos dentales si se manipula el tejido gingival o la región periapical de los dientes o la perforación de la mucosa oral, pero no para otros procedimientos dentales. La terapia recomendada es una dosis única de amoxicilina oral de 30 minutos a 1 hora antes del procedimiento; ampicilina intravenosa o ceftriaxona en aquellos que no pueden tomar medicamentos orales; o macrólido o clindamicina para pacientes alérgicos a los agentes β-lactámicos. La terapia puede administrarse no más de 2 horas después del procedimiento para los pacientes que no recibieron la profilaxis antes del procedimiento (Wilson *et al*., 2007).

Profilaxis para procedimientos en tejidos infectados

La profilaxis también es razonable para los procedimientos que involucrarán la piel y los tejidos blandos infectados, así como las vías respiratorias infectadas, pero no en los procedimientos de rutina genitourinarios y del tracto GI. Si se conoce el organismo causante de la infección, entonces el antibiótico profiláctico para pacientes sometidos a estos procedimientos debe adaptarse a ese organismo.

La profilaxis posterior a la exposición

La profilaxis posterior a la exposición se puede usar para proteger a las personas sanas de la adquisición o invasión de microorganismos específicos a los que están expuestos. Los ejemplos exitosos de esta práctica incluyen administración de rifampicina para prevenir la meningitis meningocócica en personas que están en contacto cercano con un caso, prevención de gonorrea o sífilis después del contacto con una persona infectada, y macrólidos después del contacto con casos confirmados de tos ferina.

Para el HIV, actualmente existen pruebas claras de que la terapia antirretroviral es parte de la profilaxis en cuatro situaciones: 1) terapia antirretroviral inmediata para la pareja en una pareja serodiscordante; 2) profilaxis previa a la exposición para todos los grupos de población en riesgo sustancial de infección por HIV; 3) prevención de la transmisión de madre a hijo, y 4) profilaxis posterior a la exposición, que es después de la exposición accidental al HIV en fluidos corporales. Se recomienda administrar por lo menos tres medicamentos durante al menos 28 días.

Se recomienda el inhibidor de la neuraminidasa oseltamivir para la prevención de la influenza A y B en adultos sanos y niños con contacto cercano de casos confirmados en el laboratorio (Hayden y Pavia, 2006). Finalmente, la transmisión de la sífilis de madre a hijo es también un importante problema de salud pública para el cual se han ideado regímenes quimioterapéuticos específicos, según la localidad. La terapia profiláctica para la sífilis durante el embarazo es efectiva para reducir la muerte neonatal y las malformaciones neurológicas, auditivas y óseas infantiles.

Terapia preventiva

La terapia preventiva se usa como un sustituto de la profilaxis universal y como terapia temprana dirigida a pacientes de alto riesgo que ya tienen una prueba de laboratorio o de otro tipo, lo cual indica que un paciente asintomático está infectado. El principio es que la administración de la terapia antes del desarrollo de los síntomas hace que desaparezca la enfermedad inminente, y la terapia es por una duración breve y definida. Esto se ha aplicado en la clínica a la terapia para CMV después de trasplantes de células madre hematopoyéticas y después de un trasplante de órgano sólido (Gerna *et al*., 2008). Cuando se dispone de pruebas de mejora rápida (p. ej., basadas en la PCR), la estrategia preventiva ahora es más preferible que la profilaxis universal para CMV.

Terapia empírica en el paciente sintomático

¿Debe un paciente sintomático ser tratado de inmediato? *La acción refleja para asociar la fiebre con infecciones tratables y prescribir una terapia antimicrobiana sin más evaluación es irracional y potencialmente peligrosa.*

TABLA 52-1 Antimicrobianos profilácticos para cirugía

REGIÓN ANATÓMICA	TIPO DE PROCEDIMIENTO	ANTIBIÓTICOS RECOMENDADOS
Cabeza y cuello	Neurocirugía: craneotomía y desviación del líquido cefalorraquídeo	Cefazolina
	Limpie la cirugía de cáncer contaminada	Cefazolina + metronidazol
		Cefuroxima + metronidazol
		Ampicilina-sulbactam
Torácica/cardiaca	*Bypass* de la arteria coronaria, inserción del dispositivo cardiaco	Cefazolima, cefuroxima
	Lobectomía, neumonectomía, resección pulmonar, toracotomía	Cefazolina, ampicilina-sulbactam
	Trasplante de corazón y pulmón	Cefazolina
Abdomen		
Gastroduodenal	Procedimientos que ingresan al lumen GI o sin entrada GI, pero con pacientes de alto riesgo	Cefazolina
Tracto biliar	Procedimiento abierto	Cefazolina, ampicilina-sulbactam, cefoxitina, ceftriaxona, cefotetán
Laparoscopia	Procedimientos de alto riesgo	Cefazolina, ampicilina-sulbactam, cefoxitina, ceftriaxona, cefotetán
Apéndice	Apendicectomía por apendicitis	Cefazolina+metronidazol, cefoxitina, cefotetán
Hernia	Reparación de hernia	Cefazolina
Colorrectal	Todos	Cefazolina+metronidazol, ampicilina-sulbactam, cefoxitina, ceftriaxona, cefotetán, ceftriaxona+metronidazol ertapenem
Páncreas	Trasplante de páncreas y de páncreas-riñón	Cefazolina+fluconazol
Pelvis/ginecológica		
Útero	Histerectomía	Cefazolina, ampicilina-sulbactam, cefoxitina, cefotetán
	Sección de cesárea	Cefazolina
Urológica	Instrumentación del tracto inferior con factores de riesgo para la infección	Fluoroquinolona, trimetoprim-sulfametoxazol
	Limpio: con o sin entrada en el tracto urinario	Cefazolina
	Implicando prótesis implantadas	Cefazolina + aminoglucósido, cefazolina, ampicilina-sulbactam
	Limpio contaminado	Cefazolina + metronidazol, cefoxitina
Ortopédica	Procedimientos espinales, reparación de fracturas de cadera, reemplazo de articulaciones	Cefalozina

La primera consideración al seleccionar un antimicrobiano es determinar si el medicamento está indicado. El diagnóstico puede enmascararse si se inicia la terapia y no se obtienen los cultivos apropiados. Los agentes antimicrobianos son potencialmente tóxicos y pueden promover la selección de microorganismos resistentes. Para algunas enfermedades, el riesgo de esperar unos pocos días es bajo, y estos pacientes pueden esperar pruebas microbiológicas de infección sin tratamiento empírico. Si los riesgos de la espera son altos, basado en el estado inmunitario del paciente u otros factores de riesgo conocidos, entonces el inicio de una terapia antimicrobiana empírica óptima debe basarse en la presentación y la experiencia clínicas. Además, las técnicas de laboratorio simples y rápidas están disponibles para el examen de los tejidos infectados.

El método más valioso y comprobado para la identificación inmediata de bacterias es el examen de la secreción infectada o del fluido corporal con tinción de Gram. En áreas de malaria endémica, o en viajeros que regresan de dicha área, un simple frotis de gota gruesa y fina puede significar la diferencia entre la supervivencia de un paciente con la terapia apropiada o la muerte mientras se usa la terapia incorrecta para una presunta infección bacteriana. Por otro lado, los pacientes neutropénicos con fiebre tienen un alto riesgo de mortalidad y, en estado febril, se presume que tienen una infección bacteriana o fúngica. Por tanto, se suministra una combinación de amplio espectro de agentes antibacterianos y antifúngicos que hacen frente a infecciones comunes encontradas en pacientes granulocitopénicos. El rendimiento de los cultivos sigue siendo obligatorio con miras a modificar la terapia antimicrobiana con los resultados de cultivo.

Terapia definitiva con patógeno conocido

Una vez que se ha identificado un patógeno y se dispone de los resultados de susceptibilidad, la terapia se debe simplificar a un antibiótico objetivo específico. *Se prefiere la monoterapia* para disminuir el riesgo de toxicidad antimicrobiana y la selección de patógenos resistentes a los antimicrobianos. Las dosis antimicrobianas adecuadas y los horarios de dosificación son cruciales para maximizar la eficacia y minimizar la toxicidad. Además, la duración de la terapia debe ser tan breve como sea necesario. Las terapias innecesariamente prolongadas conducen a la aparición de la resistencia.

La terapia de combinación es una excepción, en lugar de una regla. Una vez que se ha aislado un patógeno, no debería haber ninguna razón para usar antibióticos múltiples, excepto cuando la evidencia sugiere terminantemente lo contrario. El uso de dos agentes antimicrobianos cuando uno es suficiente conduce a una mayor toxicidad y a un daño innecesario a la flora fúngica y bacteriana protectora del paciente. Hay circunstancias especiales donde la evidencia favorece la terapia combinada:

- Prevención de la resistencia a la monoterapia.
- Aceleración de la rapidez de la muerte microbiana.

- Potenciación de la eficacia terapéutica mediante el uso de interacciones sinérgicas o la mejora de la muerte por un fármaco en función de una mutación generada por la resistencia a otro fármaco.
- Reducción de la toxicidad (p. ej., cuando se puede lograr una eficacia suficiente de un agente antibacteriano solo a dosis que son tóxicas para el paciente y se administra conjuntamente un segundo fármaco para permitir la reducción de la dosis del primer fármaco).

Las situaciones clínicas para las que se recomienda la terapia combinada incluyen la terapia antirretroviral para el sida; terapia antiviral para la hepatitis B y C; el tratamiento de la tuberculosis, *M. avium-intracellulare* y lepra; combinaciones de dosis fijas de medicamentos antimaláricos; el tratamiento de *Cryptococcus neoformans* con flucitosina y anfotericina B; durante la terapia empírica para pacientes con neutropenia febril, y para el sida avanzado con fiebre. La combinación de una sulfonamida y un inhibidor de DHFR, como el trimetoprim, es sinérgica debido a la inhibición de los pasos secuenciales en la síntesis microbiana de folato; una combinación fija de sulfametoxazol y trimetoprim es activa contra organismos que pueden ser resistentes sólo a sulfonamidas.

Terapia supresora postratamiento

En algunos pacientes, la infección es controlada pero no completamente erradicada por la ronda inicial de tratamiento antimicrobiano, y el defecto inmunológico o anatómico que condujo a la infección original aún está presente. En tales pacientes, la terapia se continúa a una dosis más baja. Esto es común en pacientes con sida y pacientes postrasplante. El objetivo se asemeja más a una profilaxis secundaria. Sin embargo, los riesgos de toxicidad por la larga duración de la terapia siguen siendo reales. En este grupo de pacientes, la terapia supresora se interrumpe eventualmente si mejora el sistema inmune del paciente.

Mecanismos de resistencia a agentes antimicrobianos

Los agentes antimicrobianos se vieron como curas milagrosas cuando se introdujeron por primera vez en la práctica clínica. Sin embargo, como se hizo evidente poco después del descubrimiento de la penicilina, la resistencia se desarrolla y atenúa el brillo del milagro. Este significativo desarrollo siempre está presente con cada nuevo agente antimicrobiano y amenaza con el final de la era antimicrobiana. Hoy en día, todas las clases principales de antibióticos se asocian con la aparición de una resistencia significativa. *Dos factores principales se asocian con la aparición de la resistencia a los antibióticos: la evolución y las prácticas clínicas/ambientales*. Cuando una especie microbiana está sujeta a una amenaza existencial, química o de otro tipo, esa presión seleccionará mutaciones aleatorias en el genoma de la especie que permitan la supervivencia. Los patógenos evolucionarán para desarrollar resistencia a la guerra química a la que los sometemos. Esta evolución es ampliamente asistida por las malas prácticas terapéuticas de los trabajadores de la salud y el uso indiscriminado de antibióticos en la agricultura y la cría de animales.

La resistencia a los antimicrobianos puede desarrollarse en uno o más pasos en los procesos por los cuales un medicamento alcanza y se combina con su objetivo. Por tanto, el desarrollo de la resistencia puede deberse a:

- Entrada reducida del antibiótico en el patógeno.
- Aumento de la expulsión de antibióticos por bombas de eflujo.
- Liberación de enzimas microbianas que alteran o destruyen el antibiótico.
- Alteración de las proteínas blanco.
- Desarrollo de vías alternativas a las inhibidas por el antibiótico.

Los mecanismos mediante los cuales se desarrolla dicha resistencia pueden incluir la adquisición de elementos genéticos que codifican el mecanismo resistente, mutaciones que se desarrollan bajo presión antibiótica o inducción constitutiva.

Resistencia debido a la entrada reducida de fármacos en el patógeno

La membrana externa de las bacterias Gram negativas es una barrera semipermeable que excluye la entrada de moléculas polares grandes en la célula. Pequeñas moléculas polares, incluidos muchos antibióticos, ingresan a la célula a través de canales de proteínas llamados *porinas*. La ausencia de la mutación o la pérdida de un canal de porina favorecido pueden ralentizar la velocidad de entrada del fármaco en una célula o evitar la entrada por completo, reduciendo efectivamente la concentración del fármaco en el sitio objetivo. Si el objetivo es intracelular y el fármaco requiere un transporte activo a través de la membrana celular, una mutación o cambio fenotípico que ralentiza o anula este mecanismo de transporte puede conferir resistencia. Por ejemplo, el *Trypanosoma brucei* se trata con suramina y pentamidina durante las primeras etapas, pero se utilizan el melarsoprol y la eflornitina cuando existe una enfermedad del CNS (enfermedad del sueño). El melarsoprol es absorbido activamente por el transportador de tripanosoma P2. Cuando el parásito carece del transportador P2 o tiene una forma mutante, la resistencia al melarsoprol y la resistencia cruzada a la pentamidina se producen debido a la reducción de la absorción del fármaco (Ouellette, 2001).

Resistencia debido al eflujo de fármacos

Los microorganismos pueden sobreexpresar bombas de eflujo y luego expulsar a los antibióticos, a los cuales los microbios serían susceptibles. Existen cinco sistemas principales de bombas de eflujo que son relevantes para los agentes antimicrobianos:

- El extrusor multifármaco y toxina.
- Los principales transportadores facilitadores de la superfamilia.
- El pequeño sistema de resistencia a múltiples fármacos.
- Los exportadores de la división de modulación de resistencia.
- Transportadores ABC.

Las bombas de eflujo son un mecanismo prominente de resistencia para parásitos, bacterias y hongos. Una de las consecuencias trágicas de la aparición de la resistencia ha sido el desarrollo de la resistencia a los medicamentos por el *Plasmodium falciparum*. La resistencia a la mayoría de los medicamentos antimaláricos, específicamente la cloroquina, la quinina, la mefloquina, la halofantrina, la lumefantrina y la combinación arteméter-lumefantrina está mediada por un transportador ABC codificado por el gen 1 (*Pfmdr1*) de resistencia a múltiples fármacos *P. falciparum* (Happi *et al.*, 2009). Las mutaciones puntuales en el gen *Pfmdr1* conducen a la resistencia a los medicamentos y al fracaso de la quimioterapia.

El flujo de salida del medicamento a veces funciona en conjunto con la resistencia cromosómica, como se ve en el *Streptococcus pneumoniae* y la *M. tuberculosis*. En estas situaciones, la inducción de las bombas de eflujo se produce temprano, lo que aumenta la MIC sólo modestamente. Sin embargo, este aumento de la MIC puede ser suficiente para permitir una mayor replicación microbiana, una continuación de la mutación y el desarrollo de la resistencia a través de mutaciones cromosómicas más fuertes (Gumbo *et al.*, 2007b; Jumbe *et al.*, 2006; Schmalstieg *et al.*, 2012).

Resistencia debido a la destrucción de antibióticos

La inactivación de fármacos es un mecanismo común de resistencia a los medicamentos. La resistencia bacteriana a los aminoglucósidos y a los antibióticos β-lactámicos generalmente se debe a la producción de una enzima modificadora de aminoglucósidos o β-lactamasa.

Resistencia debido a la estructura blanco alterada

Una consecuencia común de las mutaciones únicas o múltiples es el cambio en la composición de aminoácidos y la conformación de la proteína blanco de un antimicrobiano. Este cambio puede conducir a una menor afinidad del fármaco por su blanco o a un profármaco de la enzima que activa el profármaco. Dichas alteraciones pueden deberse a la mutación del blanco natural (p. ej., resistencia a las fluoroquinolonas), modificación del blanco (p. ej., protección de tipo ribosómico a macrólidos y tetraciclinas) o adquisición de una forma resistente del blanco nativo susceptible (p. ej., resistencia a la meticilina estafilocócica causada por la producción de una proteína de unión a la penicilina de baja afinidad) (Hooper, 2002; Lim y Strynadka, 2002; Nakajima, 1999). En la resistencia al HIV, se encuentran mutaciones asociadas con una afinidad reducida por los inhibidores de la proteasa, los inhibidores de la integrasa, los inhibidores de la fusión y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (Nijhuis *et al.*, 2009). Del mismo modo, los benzimidazoles se usan contra innumerables helmintos y protozoos y funcionan uniéndose a la tubulina del parásito; las mutaciones puntuales en el gen de la β-tubulina conducen a la modificación de la resistencia a los fármacos y la tubulina (Ouellette, 2001).

Incorporación de medicamentos

Una situación poco común ocurre cuando un organismo no sólo se vuelve resistente a un agente antimicrobiano, sino que posteriormente comienza a necesitarlo para crecer. El enterococo, que desarrolla fácilmente resistencia a la vancomicina, puede, después de una exposición prolongada al antibiótico, desarrollar cepas que requieran vancomicina. En 1955,

poco después de la introducción de la estreptomicina para la tuberculosis, Hashimoto aisló un mutante dependiente de estreptomicina de *M. tuberculosis*; éste crece en presencia del antibiótico, se vuelve inactivo en ausencia de la estreptomicina.

Resistencia debido a la escisión mejorada de fármacos incorporados

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de lo nucleósidos, como la zidovudina, son análogos de 2′-desoxirribonucleósidos que se convierten a su forma 5′-trifosfato y compiten con los nucleótidos naturales. Estos fármacos están incorporados en la cadena del DNA viral y causan la terminación de la cadena. Cuando la resistencia emerge a través de mutaciones en el gen de la transcriptasa inversa, se potencia la escisión fosforolítica del análogo de nucleósido terminador de cadena incorporado (Arion *et al*., 1998).

Cuasiespecies heterorresistentes y virales

La heterorresistencia se produce cuando un subconjunto de la población microbiana total es resistente, a pesar de que la población total se considera susceptible a las pruebas (Falagas *et al*., 2008; Rinder, 2001). Se espera que un subclón que tenga alteraciones en los genes asociados con la resistencia a los fármacos refleje las tasas de mutación normales (ocurrencia en 1 de 10^6 a 10^5 colonias). En las bacterias se ha descrito una heterorresistencia, especialmente para la vancomicina en el *S. aureus* y el *Enterococcus faecium*; la colistina en el *Acinetobacter baumannii-calcoaceticus*; la rifampicina, isoniazida y estreptomicina en la *M. tuberculosis*, y la penicilina en el *S. pneumoniae* (Falagas *et al*., 2008; Rinder, 2001). Se ha informado un aumento de las fallas terapéuticas y la mortalidad en pacientes con estafilococos heterorresistentes y *M. tuberculosis* (Falagas *et al*., 2008; Hofmann-Thiel *et al*., 2009). En cuanto a los hongos, se ha descrito la heterorresistencia que conduce a la falla clínica para el fluconazol en el *C. neoformans* y la *Candida albicans* (Marr *et al*., 2001; Mondon *et al*., 1999).

La replicación viral es más propensa a errores que la replicación en bacterias y hongos. La evolución viral bajo presión farmacológica e inmune ocurre con relativa facilidad, lo que comúnmente da como resultado variantes o cuasiespecies que pueden contener subpoblaciones resistentes a los medicamentos. Esto a menudo no se denomina heterorresistencia, pero el principio es el mismo: un virus puede considerarse susceptible a un medicamento porque las pruebas fenotípicas o genotípicas revelan "falta" de resistencia, aunque existe una subpoblación resistente justo por debajo del límite de detección de ensayo. Estas cuasiespecies minoritarias que son resistentes a los agentes antirretrovirales se han asociado con el fracaso de la terapia antirretroviral (Metzner *et al*., 2009).

Base evolutiva de la aparición de la resistencia

Desarrollo de la resistencia a través de la selección de mutaciones

Las mutaciones son eventos aleatorios que confieren una ventaja de supervivencia cuando el medicamento está presente. La mutación y la selección de antibióticos de mutantes resistentes son la base molecular para la resistencia de muchas bacterias, virus y hongos. Las mutaciones pueden ocurrir en el gen que codifica lo siguiente:

- La proteína blanco, alterando su estructura para que ya no se una al fármaco.
- Una proteína involucrada en el transporte de fármacos.
- Una proteína importante para la activación o inactivación del fármaco.
- En un gen regulador o promotor que afecta la expresión del blanco, una proteína de transporte o una enzima inactivadora.

En algunos casos, una mutación en un solo paso da como resultado un alto grado de resistencia. En la *M. tuberculosis katG*, las mutaciones Ser315 causan resistencia a la isoniazida; la mutación M814V en el gen de transcriptasa inversa del HIVI-1 causa resistencia a lamivudina, y las mutaciones Ser645 de *C. albicans fks1* causan resistencia a las equinocandinas.

En otras circunstancias, sin embargo, es la adquisición secuencial de mutaciones múltiples lo que conduce a una resistencia clínicamente significativa. Por ejemplo, la combinación de pirimetamina (un inhibidor de DHFR) y sulfadoxina (un inhibidor de DHPS) bloquea la ruta biosintética del folato en *P. falciparum*. La resistencia clínicamente significativa ocurre sólo cuando hay una mutación puntual en el gen DHPS acompañada de al menos una doble mutación en el gen DHFR.

Fenotipos hipermutables

La continuidad genética se logra principalmente mediante las actividades de replicación y reparación de las DNA polimerasas y los sistemas de reparación posreplicativos. El desarrollo de un defecto en uno de estos mecanismos de reparación conduce a un alto grado de mutaciones en muchos genes; tales aislados se denominan *fenotipos mutadores (Mut)* y pueden incluir mutaciones en genes que causan resistencia a antibióticos (Giraud *et al*., 2002). Esta selección de segundo orden de alelos hipermutables (mutadores) basados en alteraciones en los genes de reparación del DNA ha sido implicada en la aparición de cepas resistentes a múltiples fármacos del genotipo Beijing de *M. tuberculosis* (Rad *et al*., 2003).

Resistencia por adquisición externa de elementos genéticos

Como se ha descrito, la resistencia a los fármacos puede adquirirse por mutación y selección, con el paso del rasgo *verticalmente* a las células hijas, siempre que la mutación no sea letal, no altere apreciablemente la virulencia y no afecte a la replicación de la progenie. La resistencia a los medicamentos se adquiere con mayor frecuencia mediante la *transferencia horizontal* de determinantes de resistencia de una célula donadora, a menudo de otra especie bacteriana, mediante *transducción*, *transformación* o *conjugación*. La resistencia adquirida por transferencia horizontal puede diseminarse rápida y ampliamente ya sea por diseminación clonal de la cepa resistente o por transferencias posteriores a otras cepas receptoras susceptibles. La transferencia horizontal de la resistencia ofrece varias ventajas sobre la selección de la mutación. Se evita la mutación letal de un gen esencial; el nivel de resistencia a menudo es más alto que el producido por la mutación, lo que tiende a producir cambios en aumento. El gen, que aún se puede transmitir verticalmente, puede movilizarse y amplificarse rápidamente en una población mediante la transferencia a células susceptibles, y el gen de resistencia puede eliminarse cuando ya no ofrece una ventaja selectiva.

Transferencia horizontal de genes

Los elementos genéticos móviles facilitan enormemente la transferencia horizontal de genes de resistencia. Los elementos genéticos móviles incluyen plásmidos y fagos transductores. También participan otros elementos móviles: *elementos transponibles*, *integrones* y *casetes genéticos*. Los *elementos transponibles* son de tres tipos generales: *secuencias de inserción*, *transposones* y *fagos transponibles*. Sólo las secuencias de inserción y los transposones son importantes para la resistencia. Existen numerosos modos de transferencia de resistencia horizontal:

- Las *secuencias de inserción* son segmentos cortos de DNA que codifican funciones enzimáticas (p. ej., transposasa y resolvasa) para la recombinación de sitio específico con secuencias de repetición invertidas en cualquier extremo. Pueden copiarse e insertarse en un cromosoma o un plásmido. Las secuencias de inserción no codifican resistencia, pero funcionan como sitios para la integración de otros elementos que codifican resistencia (p. ej., plásmidos o transposones).
- Los *transposones* son secuencias de inserción, elementos móviles que se escinden e integran en el DNA genómico o plasmídico bacteriano (p. ej., de plásmido a plásmido, de plásmido a cromosoma, o de cromosoma a plásmido). Básicamente, un gen de resistencia puede "ser transportado o arrastrado" con un elemento transferible desde el huésped hacia un receptor.
- Los *integrones* no son formalmente móviles y no se copian a sí mismos, sino que codifican una integrasa y proporcionan un sitio específico en el que se integran los casetes genéticos móviles.
- Los *casetes genéticos* codifican los determinantes de resistencia, que generalmente carecen de un promotor, con una secuencia de repetición corriente abajo. La integrasa reconoce esta secuencia de repetición y dirige la inserción del casete en una posición detrás de un promotor fuerte que está presente en el integrón. Los integrones pueden estar ubicados dentro de transposones o en plásmidos y, por tanto, pueden ser movibles o localizados en el cromosoma.
- La transducción es la *adquisición* de DNA bacteriano de un fago (un virus que se propaga en las bacterias) que ha incorporado el DNA de una bacteria huésped previa dentro de su capa de proteína externa. Si el DNA incluye un gen para la resistencia a los medicamentos, la célula bacteriana recién infectada puede adquirir resistencia. La transducción es particularmente importante en la transferencia de resistencia a antibióticos entre cepas de *S. aureus*.
- La *transformación* es la captación e incorporación en el genoma del huésped por recombinación homóloga de DNA libre liberado en el ambiente por otras células bacterianas. La transformación es la base molecular de la resistencia a la penicilina en neumococos y *Neisseria*.

Transferencia de resistencia en acción

Un ejemplo sorprendente de cómo los mecanismos de transferencia propagan resistencia es la descripción reciente del gen de resistencia a la colistina mediada por plásmidos (*mcr-1*), que confiere resistencia a uno de los antibióticos de último recurso para bacterias Gram negativas resistentes a múltiples fármacos (Liu *et al*. al., 2016). La colistina se usa en la agricultura y la ganadería. Las cepas de *Escherichia coli* que portan este gen se encontraron en los cerdos, luego en la carne de cerdo y luego en los pacientes. El plásmido que portaba *mcr-1* fue movilizado por conjugación a *E. coli* a una frecuencia de 10^{-1} a 10^{-3} células por receptor y pudo diseminarse y mantenerse en otras varillas Gram negativas de significación clínica. Las bacterias resistentes se identificaron inicialmente en China, pero en cuestión de meses también se identificaron aislados en América del Norte, América del Sur, Europa, Asia Oriental y África y en otros organismos, como la *Salmonella typhimurium*. En la actualidad el gen se ha manifestado en la microbiota intestinal de individuos sanos, lo que sugiere la integración en el intestino humano y la capacidad de propagarse a organismos en el microbioma humano.

- La *conjugación* es la transferencia de genes mediante el contacto directo célula a célula a través de un *pilus* o puente sexual, que permite la transferencia de múltiples genes de resistencia en un solo evento. El material genético transferible consiste en dos conjuntos diferentes de genes codificados por plásmidos en el mismo plásmido o en plásmidos diferentes: uno que codifica la resistencia actual y otro que codifica genes necesarios para la conjugación bacteriana. La conjugación con el intercambio genético entre microorganismos patógenos y no patógenos probablemente se produce en el tracto GI. La eficiencia de la transferencia es baja; sin embargo, los antibióticos pueden ejercer una poderosa presión selectiva para permitir la aparición de la cepa resistente. La transferencia genética por conjugación es común entre los bacilos Gram negativos, y la resistencia se confiere a una célula susceptible como un evento único. Los enterococos también contienen una amplia gama de plásmidos conjugativos de rango de huésped que están implicados en la transferencia y diseminación de genes de resistencia entre organismos Gram positivos.

Bibliografía

Ambrose PG, *et al*. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of antimicrobial therapy: It's not just for mice anymore. *Clin Infect Dis* **2007**;*44*:79–86.

Andes D, *et al*. Use of pharmacokinetic-pharmacodynamic analyses to optimize therapy with the systemic antifungal micafungin for invasive candidiasis or candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**;*55*:2113–2121.

Andes D, van Ogtrop M. In vivo characterization of the pharmacodynamics of flucytosine in a neutropenic murine disseminated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**;*44*:938–942.

Arion D, *et al*. Phenotypic mechanism of HIV-1 resistance to 3′-azido-3′-deoxythymidine (AZT): increased polymerization processivity and enhanced sensitivity to pyrophosphate of the mutant viral reverse transcriptase. *Biochemistry* **1998**;*37*:15908–15917.

Bratzler DW, *et al*. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Am J Health Syst Pharm* **2013**;*70*:195–283.

Bulitta JB, *et al*. Development and qualification of a pharmacodynamic model for the pronounced inoculum effect of ceftazidime against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**;*53*:46–56.

Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America, American Society of Blood and Marrow Transplantation. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *MMWR Recomm Rep* **2000**;*49*:1–7.

Chigutsa E, *et al*. Impact of nonlinear interactions of pharmacokinetics and MICs on sputum bacillary kill rates as a marker of sterilizing effect in tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**;*59*:38–45.

Chow AT, *et al*. Penetration of levofloxacin into skin tissue after oral administration of multiple 750 mg once-daily doses. *J Clin Pharm Ther* **2002**;*27*:143–150.

Conte JE Jr, *et al*. Intrapulmonary pharmacokinetics and pharmacodynamics of high-dose levofloxacin in healthy volunteer subjects. *Int J Antimicrob Agents* **2006**;*28*:114–121.

Craig WA. Pharmacodynamics of antimicrobials: general concepts and applications. In: Nightangle CH, Ambrose PG, Drusano GL, Murakawa T, (eds.). *Antimicrobial Pharmacodynamics in Theory and Practice.* 2nd ed. New York: Informa Healthcare USA; **2007**. p. 1–19.

Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **2015**;*7*:1–23.

DHHS Panel. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. **2015**. Disponible en: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/Adult_OI.pdf, consultado en febrero 23, 2016.

Dorlo TP, *et al*. Failure of miltefosine in visceral leishmaniasis is associated with low drug exposure. *J Infect Dis* **2014**;*210*:146–153.

Falagas ME, *et al.* Heteroresistance: a concern of increasing clinical significance? *Clin Microbiol Infect* **2008**;*14*:101–104.

Gerna G, *et al*. Prophylaxis followed by preemptive therapy *versus* preemptive therapy for prevention of human cytomegalovirus disease in pediatric patients undergoing liver transplantation. *Transplantation* **2008**;*86*:163–166.

Giraud A, *et al.* Mutator bacteria as a risk factor in treatment of infectious diseases. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;*46*:863–865.

Gumbo T, *et al*. Anidulafungin pharmacokinetics and microbial response in neutropenic mice with disseminated candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**;*50*:3695–3700.

Gumbo T, *et al*. Concentration-dependent *Mycobacterium tuberculosis* killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* **2007a**;*51*:3781–3788.

Gumbo T, *et al*. Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: Integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations. *Antimicrob Agents Chemother* **2007b**;*51*:2329–2336.

Hanna GJ, D'Aquila RT. Clinical use of genotypic and phenotypic drug resistance testing to monitor antiretroviral chemotherapy. *Clin Infect Dis* **2001**;*32*:774–782.

Happi CT, *et al*. Selection of *Plasmodium falciparum* multidrug resistance gene 1 alleles in asexual stages and gametocytes by artemether-lumefantrine in Nigerian children with uncomplicated falciparum malaria. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**;*53*:888–895.

Hayden FG, Pavia AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* **2006**;*194*(suppl2):S119–S126.

Hirsch MS, *et al*. Antiretroviral drug resistance testing in adult HIV-1 infection: 2008 recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *Clin Infect Dis* **2008**;*47*:266–285.

Hofmann-Thiel S, *et al*. Mechanisms of heteroresistance to isoniazid and rifampin of *Mycobacterium tuberculosis* in Tashkent, Uzbekistan. *Eur Respir J* **2009**;*33*:368–374.

Hooper DC. Fluoroquinolone resistance among gram-positive cocci. *Lancet Infect Dis* **2002**;*2*:530–538.

Hope WW, *et al*. Population pharmacokinetics of micafungin in pediatric patients and implications for antifungal dosing. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**;*51*:3714–3719.

Jumbe N, *et al*. Application of a mathematical model to prevent in vivo amplification of antibiotic-resistant bacterial populations during therapy. *J Clin Invest* **2003**;*112*:275–285.

Jumbe NL, *et al*. Quinolone efflux pumps play a central role in emergence of fluoroquinolone resistance in *Streptococcus pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**;*50*:310–317.

Kiem S, Schentag JJ. Interpretation of antibiotic concentration ratios measured in epithelial lining fluid. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**;*52*:24–36.

Lim D, Strynadka NC. Structural basis for the beta lactam resistance of PBP2a from methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Struct Biol* **2002**;*9*:870–876.

Liu YY, *et al*. Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study. *Lancet Infect Dis* **2016**;*16*:161–168.

Louie A, *et al*. Pharmacodynamics of daptomycin in a murine thigh model of *Staphylococcus aureus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;*45*:845–851.

Marr KA, *et al*. Inducible azole resistance associated with a heterogeneous phenotype in *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;*45*:52–59.

Metzner KJ, *et al*. Minority quasi-species of drug-resistant HIV-1 that lead to early therapy failure in treatment-naive and -adherent patients. *Clin Infect Dis* **2009**;*48*:239–247.

Mondon P, *et al*. Heteroresistance to fluconazole and voriconazole in *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* **1999**;*43*:1856–1861.
Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother* **1999**;*5*:61–74.
Nijhuis M, *et al*. Antiviral resistance and impact on viral replication capacity: evolution of viruses under antiviral pressure occurs in three phases. *Handb Exp Pharmacol* **2009**;*189*:299–320.
Ouellette M. Biochemical and molecular mechanisms of drug resistance in parasites. *Trop Med Int Health* **2001**;*6*:874–882.
Pasipanodya JG, *et al*. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis* **2013**;*208*:1464–7143.
Petropoulos CJ, *et al*. A novel phenotypic drug susceptibility assay for human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**;*44*:920–928.
Preston SL, *et al*. Pharmacodynamics of levofloxacin: a new paradigm for early clinical trials. *JAMA* **1998**;*279*:125–129.
Rad ME, *et al*. Mutations in putative mutator genes of *Mycobacterium tuberculosis* strains of the W-Beijing family. *Emerg Infect Dis* **2003**;*9*:838–845.
Rinder H. Hetero-resistance: an under-recognised confounder in diagnosis and therapy? *J Med Microbiol* **2001**;*50*:1018–1020.
Rodríguez-Tudela JL, *et al*. Correlation of the MIC and dose/MIC ratio of fluconazole to the therapeutic response of patients with mucosal candidiasis and candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**;*51*:3599–3604.
Schmalstieg AM, *et al*. The antibiotic resistance arrow of time: efflux pump induction is a general first step in the evolution of mycobacterial drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**;*56*:4806–4815.
Schweizer ML, *et al*. Association of a bundled intervention with surgical site infections among patients undergoing cardiac, hip, or knee surgery. *JAMA* **2015;***313*:2162–2171.
Shenje J, *et al*. Poor penetration of antibiotics into pericardium in pericardial tuberculosis. *EBioMedicine* **2015**;*2*:1640–1649.
Sun F, *et al*. Biofilm-associated infections: antibiotic resistance and novel therapeutic strategies. *Future Microbiol* **2013**;*8*:877–886.doi:10.2217/fmb.13.58.
Talal AH, *et al*. Pharmacodynamics of PEG-IFN alpha differentiate HIV/HCV coinfected sustained virological responders from nonresponders. *Hepatology* **2006**;*43*:943–953.
Tam VH, *et al*. The relationship between quinolone exposures and resistance amplification is characterized by an inverted U: a new paradigm for optimizing pharmacodynamics to counterselect resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**;*51*:744–747.
Tarning J, *et al*. Population pharmacokinetics of piperaquine after two different treatment regimens with dihydroartemisinin-piperaquine in patients with *Plasmodium falciparum* malariain Thailand. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**;*52*:1052–1061.
Wagenlehner FM, *et al*. Concentrations in plasma, urinary excretion and bactericidal activity of levofloxacin (500 mg) *versus* ciprofloxacin (500 mg) in healthy volunteers receiving a single oral dose. *Int J Antimicrob Agents* **2006**;*28*:551–519.
Wilkins JJ, *et al*. Population pharmacokinetics of rifampin in pulmonary tuberculosis patients, including a semimechanistic model to describe variable absorption. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**;*52*:2138–2148.
Wilson W, *et al*. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. *Circulation* **2007**;*116*:1736–1754.

Capítulo 53

Tratamiento farmacológico del paludismo

Joseph M. Vinetz

IMPACTO GLOBAL DEL PALUDISMO

BIOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR PALUDISMO

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL PALUDISMO

CLASIFICACIÓN DE LOS AGENTES ANTIPALÚDICOS

AGENTES ANTIPALÚDICOS ESPECÍFICOS

- Artemisinina y sus derivados
- Fármacos asociados a ACT
- Atovacuona
- Diaminopirimidinas
- Proguanilo
- Quinolinas y compuestos relacionados
- Sulfonamidas y sulfonas
- Tetraciclinas y clindamicina

PRINCIPIOS Y PAUTAS PARA LA QUMIOPROFILAXIS Y QUIMIOTERAPIA DEL PALUDISMO

- Quimioprofilaxis del paludismo
- Autotratamiento por presunto paludismo para viajeros
- Diagnóstico y tratamiento del paludismo
- Quimioprofilaxis y tratamiento durante el embarazo

TRATAR AL MOSQUITO EN LUGAR DE AL SER HUMANO

Impacto global del paludismo

El paludismo se mantiene entre las cinco causas principales de muerte entre niños menores de 5 años y afecta alrededor de un cuarto de millar de millones de personas, además de que causa casi 900 000 muertes anualmente (GBD_2013_Collaborators, 2015).

La transmisión del paludismo ocurre en regiones de África, América Latina y Sudamérica, Asia, Medio Oriente, el sur del Pacífico y el Caribe (figura 53-1). Esta enfermedad es causada por la infección con parásitos protozoarios del género *Plasmodium*. Se conocen cinco especies de *Plasmodium* que infectan a los seres humanos: *P. falciparum, P. vivax, P. ovale, P. malariae* y *P. knowlesi. Plasmodium falciparum* y *P. vivax* producen la mayoría de las infecciones por paludismo en todo el mundo. *Plasmodium falciparum* compone la mayor parte de los casos de paludismo en África subsahariana y se asocia a la enfermedad más grave. El *Plasmodium vivax* contribuye a la mitad de los casos de paludismo en el sur y este de Asia y a más de 80% de las infecciones palúdicas en las Américas, por otra parte, ha sido subvalorado como causa de paludismo grave (Baird, 2013).

Durante la mitad del siglo pasado, los parásitos de paludismo en todo el mundo –principalmente *P. falciparum* y *P. vivax*– se volvieron cada vez más resistentes a los medicamentos antipalúdicos, entre ellos, cloroquina (Djimde *et al*., 2001; Warhurst, 2001), mefloquina (White *et al*., 2014), quinina (White *et al*., 2014), sulfadoxina/pirimetamina (Artimovich *et al*., 2015; Plowe *et al*., 1995; Sibley *et al*., 2001) y atovacuona (García-Bustos *et al*., 2013; Kessl *et al*., 2007). En respuesta a esto, han surgido nuevas asociaciones internacionales multifacéticas, públicas y privadas, así como otras agencias y fuentes de financiación para crear nuevos proyectos que hagan avanzar a los candidatos a fármacos desde el descubrimiento hasta el desarrollo clínico (Hemingway *et al*., 2016; Wells *et al*., 2010, 2015).

Biología de la infección por paludismo

La infección por paludismo se inicia cuando un mosquito anofeles hembra inyecta esporozoítos *Plasmodium* durante una picadura para alimentarse de sangre (Miller *et al*., 1998). Después de ser inoculados en la dermis, los esporozoítos entran al torrente sanguíneo y, en minutos, llegan al hígado, donde infectan a los hepatocitos individuales mediante fenómenos mediados por un receptor de la superficie de la célula (Sinnis *et al*., 2013). Este proceso inicia el *periodo prepatente asintomático* o *etapa exoeritrocítica* de la infección, que suele durar alrededor de una semana.

Durante este periodo, el parásito experimenta una replicación asexual dentro de los hepatocitos, lo que da por resultado la producción de *esquizontes* en etapa hepática. Tras la rotura de los hepatocitos infectados, decenas de miles de *merozoítos* se liberan hacia el torrente sanguíneo e infectan los eritrocitos. Después de la etapa exoeritrocítica inicial, *P. falciparum* y *P. malariae* ya no se encuentran en el hígado. Sin embargo, *Plasmodium vivax* y *P. ovale* pueden mantener una infección latente del hepatocito como una forma inactiva del parásito que se conoce como el *hipnozoíto.* En consecuencia, *P. vivax y P. ovale* pueden reiniciar la enfermedad sintomática mucho después de que se reconocen y se tratan los síntomas iniciales de paludismo. Las formas eritrocíticas no pueden restablecer la infección de los hepatocitos. La transmisión de los parásitos del paludismo que infectan a los seres humanos se mantiene en las poblaciones humanas por la persistencia de los hipnozoítos (varios meses hasta unos años para *P. vivax* y *P. ovale*), mediante variación antigénica en *P. falciparum* (probablemente meses) y por la supuesta variación del antígeno en *P. malariae* (tanto como varias décadas).

Las *etapas eritrocíticas asexuales* de los parásitos de paludismo intervienen en las manifestaciones clínicas del paludismo. Esta parte del ciclo vital de *Plasmodium* se inicia con el reconocimiento de los eritrocitos por el merozoíto, mediado por los receptores de superficie celular, que facilita la invasión del eritrocito.

Una vez que se encuentra en el interior del eritrocito, el merozoíto se desarrolla en una forma anillada, la cual se transforma en un trofozoíto metabolizador de hemoglobina (periodo de alimentación) que madura hacia un esquizonte en etapa hemática de división asexual. La ruptura del esquizonte al final del ciclo de crecimiento y división libera entre 8 a 32 merozoítos que invaden nuevos eritrocitos. El ciclo de replicación eritrocítica dura hasta 24 horas (para *P. knowlesi*), 48 h (para *P. falciparum, P. vivax* y *P. ovale*) y 72 h (para *P. malariae*). Aunque la mayoría de los merozoítos invasores se desarrollan para formar esquizontes, una pequeña proporción se convierte en *gametocitos*, la forma del parásito que infecta a los mosquitos. Los gametocitos son ingeridos por el mosquito durante una picadura a un sujeto infectado; al llegar al intestino del mosquito, los gametocitos se transforman en gametos que se fecundan para convertirse en cigotos. Estos cigotos maduran hasta convertirse en oocinetos que invaden la pared del abdomen del mosquito y se transforman en ovocitos. Numerosas series de replicaciones asexuales ocurren en el ovocito para generar esporozoítos en un lapso de 10 a 14 días. Los ovocitos estallan y los esporozoítos plenamente desarrollados invaden las glándulas salivales del mosquito, desde donde pueden iniciar una nueva infección durante las subsiguientes picaduras (figura 53-2). De esta forma ocurre el ciclo de infección del mosquito al ser humano a otro mosquito.

Plasmodium falciparum tiene una familia de proteínas de unión que reconocen una variedad de moléculas de células hospederas que esta especie de parásito utiliza para invadir todas las fases de los eritrocitos (Lim *et al*., 2015; Weiss *et al*., 2016); una alta parasitemia puede resultar de este mecanismo. En contraste, *P. vivax* se une de manera selectiva a la proteína de receptor de quimiocina de Duffy, así como a las proteínas específi-

Abreviaturas

ACT: (*artemisinin-based combination therapy*) Tratamiento combinado con artemisinina
AV: (*atrioventricular*) Atrioventricular
CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CSA: (*chondroitin sulfate A*) Sulfato de condroitina A
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
cytbc$_1$: (*cytochrome bc$_1$*) Citocromo bc$_1$
DEET: (*N, N′-diethylmetatoluamide*) *N, N′*-dietilmetatoluamida
ECG: (*electrocardiogram*) Electrocardiograma
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
G6PD: (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) Glucosa-6 fosfato deshidrogenasa
5HT: (*serotonin*) Serotonina
IND: (*investigational new drug (application)*) Nuevo fármaco en investigación (aplicación)
pfCRT: (Plasmodium falciparum *chloroquine resistance transporter*) Transportador de resistencia a la cloroquina de *Plasmodium falciparum*
pfMRP: (Plasmodium falciparum *multidrug resistance-associated protein*) Proteína asociada a resistencia a múltiples fármacos de *Plasmodium falciparum*

cas del reticulocito (Chitnis *et al*., 2008; Paul *et al*., 2015). *Plasmodium falciparum* ensambla proteínas de citoadherencia (p. ej., PfEMP1) (Weiss *et al*., 2016), codificadas por una familia altamente variable de genes *var,* en estructuras llamadas rosetas que se presentan en la superficie del eritrocito (Hviid *et al*., 2015; Ukaegbu *et al*., 2015). Las rosetas permiten que el eritrocito parasitado con *P. falciparum* se una al endotelio de los vasos poscapilares, para evitar la eliminación a través del bazo y permitir el crecimiento del parásito en un microambiente con bajo contenido de O_2 y alto contenido de CO_2.

Manifestaciones clínicas del paludismo

Los signos y síntomas fundamentales del paludismo son fiebres altas en oleadas (con o sin periodicidad), escalofríos, dolores de cabeza, mialgias, malestar y síntomas gastrointestinales (White *et al*., 2014). La cefalea intensa, un síntoma inicial característico en el paludismo producido por todas las especies del género *Plasmodium*, a menudo es la precursora del comienzo de la enfermedad, aún antes de la fiebre y los escalofríos. *Plasmodium falciparum* causa la enfermedad más severa y puede desencadenar el fallo de los órganos y la muerte. El paludismo placentario, particularmente dañino para las primigrávidas, se debe a la adherencia de *P. falciparum* a CSA en la placenta. Esto a menudo lleva a graves complicaciones, incluyendo el aborto espontáneo. Cuando se trata en etapa temprana, los síntomas de la infección por paludismo usualmente mejoran en 24-48 h. Nuevos conocimientos sobre las presentaciones clínicas del paludismo indican que, en el escenario endémico donde la inmunidad clínica no esterilizante es la regla, no la excepción, los síntomas esenciales de paludismo pueden ser atípicos o estar ausentes (Chen *et al*., 2016).

La enfermedad aguda debido a la infección por *P. vivax* puede parecer grave, debido a la fiebre alta y la postración. En realidad, el umbral pirogénico de este parásito (es decir, el periodo de mayor carga parasitaria en sangre asociada a fiebre) es menor que el de *P. falciparum*. No obstante, el paludismo por *P. vivax* generalmente tiene una baja tasa de mortalidad. El paludismo por *Plasmodium vivax* se caracteriza por recaídas causadas por la reactivación de formas hísticas latentes. Las manifestaciones clínicas de la recaída son las mismas que las de la infección primaria. En años recientes, el paludismo grave por *P. vivax* de Oceanía (Papúa Nueva Guinea, Indonesia) e India posee similitudes importantes con el paludismo severo causado por *P. falciparum*. Éstas incluyen síntomas neurológicos (disminución de la conciencia, convulsiones) y edema pulmonar. Pueden surgir complicaciones infrecuentes, pero potencialmente letales, que incluyen la ruptura del bazo, daño agudo del pulmón y anemia intensa.

Plasmodium ovale causa un síndrome similar al de *P. vivax,* pero puede ser más leve, con niveles más bajos de parasitemia. Comparte con *P. vivax* la habilidad de formar el hipnozoíto (etapa hepática latente) que puede experimentar recurrencia después de dos meses hasta 2 años más tarde. *Plasmodium ovale* es más común en el África subsahariana y en algunas islas en Oceanía.

Plasmodium malariae generalmente causa una infección indolente, con niveles muy bajos de parasitemia, y a menudo no produce síntomas clínicos. Este parásito puede encontrarse en todas las áreas endémicas de paludismo, pero es más común en el África subsahariana y el suroeste del Pacífico. Curiosamente, la prevalencia de *P. malariae* aumenta durante la estación de seca y puede encontrarse como una coinfección con *P. falciparum.* Una complicación poco común, pero fatal, de *P. malariae* es un síndrome de glomerulonefritis que no responde al tratamiento antipalúdico.

La infección por *Plasmodium knowlesi* suele diagnosticarse en forma errónea en el examen con microscopio de luz. Esta infección se distingue por un ciclo eritrocítico más breve (24 h comparado con 72 h para *P. malariae*) y niveles más altos de parasitemia. Como *P. malariae, P. knowlesi* es generalmente sensible a la cloroquina, pero los pacientes que se presentan con la enfermedad avanzada pueden progresar hacia la muerte, a pesar de suministrárseles la dosis adecuada de medicamentos.

Las infecciones asintomáticas por *P. falciparum* y *P. vivax* son comunes en regiones endémicas y representan reservorios potenciales importantes para la transmisión del paludismo. Aunque no todos los estudios coinciden en la definición de *asintomático*, generalmente este estado implica ausencia de fiebre, cefalea y otras manifestaciones sistémicas, dentro de un periodo anterior a la prueba positiva para la parasitemia por paludismo. La migración de individuos asintomáticos hacia áreas donde el paludismo no está presente, pero los mosquitos vectores sí (es decir, anofelismo sin paludismo), es un mecanismo importante para la introducción y reintroducción de paludismo, además de facilitar la propagación de casos aislados resistentes a los medicamentos. Será fundamental, para prevenir la transmisión desde reservorios asintomáticos, contar con métodos novedosos —ya sean nuevos medicamentos o vacunas— que se incorporen a las futuras estrategias de control, eliminación y erradicación del paludismo.

Clasificación de los agentes antipalúdicos

Las varias etapas del ciclo vital del parásito del paludismo en humanos difieren entre sí en cuanto a su sensibilidad a los medicamentos. Por esto, los medicamentos antipalúdicos pueden ser clasificados con base en sus actividades durante este ciclo de vida, así como por sus usos dirigidos tanto a la quimioprofilaxis como al tratamiento. El espectro de actividad del medicamento antipalúdico lleva a varias generalizaciones.

La primera está relacionada con la quimioprofilaxis: *puesto que ningún medicamento antipalúdico mata a los esporozoítos, no es verdaderamente posible prevenir la infección; los fármacos sólo pueden prevenir el desarrollo del paludismo sintomático causado por las formas eritrocíticas asexuales, ya sean en el torrente sanguíneo o producidas dentro y liberadas por los hepatocitos antes de la invasión eritrocítica.*

La segunda se relaciona con el tratamiento de una infección establecida: *ningún medicamento individual es efectivo contra todas las etapas hepáticas e intraeritrocíticas del ciclo vital que pueden coexistir en el mismo paciente. Por tanto, la eliminación completa de la infección del parásito puede requerir más de un fármaco*.

Los patrones de los agentes antipalúdicos clínicamente útiles caen dentro de tres categorías generales (tabla 53-1):

1. Agentes (*artemisininas, cloroquina, mefloquina, quinina* y *quinidina, pirimetamina, sulfadoxina* y *tetraciclina*) que no tienen una eficacia confiable contra las etapas primarias o hepáticas latentes. Por el contrario, su acción está dirigida contra las etapas hemáticas asexuales que intervienen en la enfermedad. Estos fármacos tratarán o prevendrán el paludismo clínicamente sintomático.
2. Los fármacos (tipificados por *atovacuona* y *proguanilo*) que atacan no sólo las formas eritrocíticas asexuales, sino también las etapas hepáticas primarias de *P. falciparum*. Esta actividad adicional acorta en varios días el periodo requerido para la quimioprofilaxis después de la exposición.
3. La *primaquina*, una ocho-amino quinolina que es efectiva contra las fases primarias y hepáticas latentes, así como también para los gametocitos. La *primaquina* se usa más comúnmente para erradicar los hipnozoítos intrahepáticos de *P. vivax* y *P. ovale* que son responsables de las infecciones recurrentes. *Tafenoquina*, una ocho-amino quinolona, es un análogo de larga vida de la *primaquina*, tiene un espectro de acción similar a la *primaquina* y se encuentra en pruebas clínicas avanzadas (Llanos-Cuentas *et al*., 2014).

Aparte de su actividad antiparasitaria, la utilidad de los medicamentos antipalúdicos para la quimioprofilaxis depende de su farmacocinética y su seguridad. La quinina y la primaquina, que tienen toxicidad significativa y vida media relativamente breve, generalmente se reservan para el

A. Hemisferio Oriental



Figura 53-1 *Países endémicos de paludismo.* **A.** Hemisferio Oriental; **B.** Hemisferio Occidental. Un país está sombreado en naranja incluso si el paludismo es endémico sólo en una porción de dicho país. Grandes regiones no mostradas en el mapa (p. ej., Escandinavia, Rusia, Canadá, Estados Unidos, Tasmania, Nueva Zelanda) no son endémicas de paludismo. (Reproducido de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades. https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2018/infectious-diseases-related-to-travel/paludismo; accedido el 29 de julio de 2017). En áreas de paludismo endémico, la enfermedad es mayormente resistente a la cloroquina. Para información más actualizada, consúltese el mapa de paludismo de los CDC en línea (https://www.cdc.gov/malaria/travelers/about_maps.html) y profilaxis e información sobre malaria de los CDC, por país, (http://www.cdc.gov/malaria/travelers/country_table/a.html).

B. Hemisferio Occidental



Figura 53-1 *(Continuación)*

tratamiento de la infección establecida y no son utilizadas para la quimioprofilaxis en un viajero sano. En cambio, la cloroquina, que es relativamente libre de toxicidad y tiene una vida media prolongada, es conveniente para dosis quimioprofilácticas (en aquellas pocas áreas que todavía reportan paludismo sensible a cloroquina).

Agentes antipalúdicos específicos

Para facilitar la consulta, a continuación aparece información detallada sobre los medicamentos antipalúdicos ordenados alfabéticamente por su nombre.

Artemisinina y sus derivados

La artemisinina y sus tres principales derivados semisintéticos en uso clínico, dihidroartemisinina, artemeter y artesunato, son medicamentos antipalúdicos potentes y de acción rápida. Son muy útiles para el tratamiento del paludismo por *P. falciparum* severo, y son efectivos también contra las etapas eritrocíticas asexuales de *P. vivax*. El tratamiento estándar de paludismo utiliza cada vez más *fármacos combinados basados en artemisinina* (ACT) para incrementar la eficacia del tratamiento y reducir la presión de selección por la emergencia de la resistencia al medicamento. Informes recientes acerca de la "resistencia" de *P. falciparum* a la artemisinina no indican verdadera resistencia, pero reflejan retardo en el tiempo de eliminación del parásito en el orden de las horas (Ashley *et al.*, 2014; Huang *et al.*, 2015); las mutaciones en el gen de *P. falciparum Pfk13,* que codifica la proteína de hélice kelch13, han sido asociados con estos tiempos retardados de eliminación del parásito, aunque el mecanismo por el cual la proteína de hélice kelch13 interviene en la eliminación retardada del parásito permanece desconocido. La verdadera resistencia a la artemisinina no ha sido informada, y no se ha reportado ninguna infección de este parásito que sobreviva a ACT debido al retraso en el tiempo de eliminación (Van Schalkwyk *et al.*, 2015). La importancia clínica de la "resistencia/eliminación retardada" a la artemisinina de *P. falciparum* no está clara (Fairhurst, 2015), pero esta mutación potencial podría amenazar la futura utilidad de esta clase de fármaco. Además, en la presencia de mutaciones que le confieren resistencia a los medicamentos combinados (p. ej., el medicamento asociado a ACT piperaquina), la falla de ACT clínicamente significativa es sustancial, con niveles de recrudescencia informa-

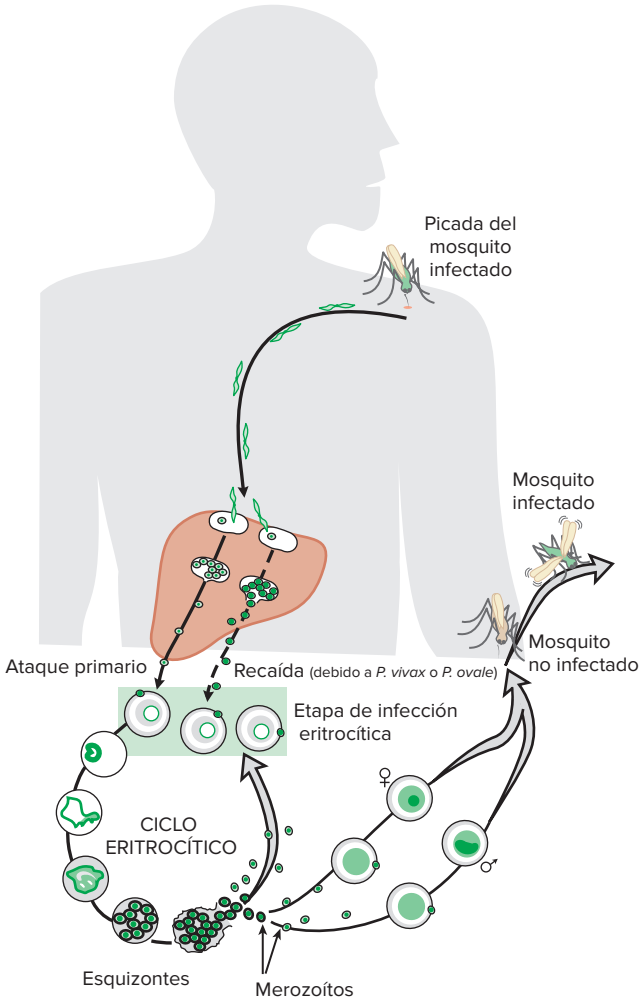
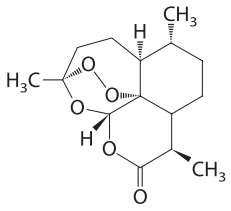


Figura 53-2 *Ciclo vital de parásitos de paludismo.*

dos que exceden 50% (Amaratunga *et al.*, 2016; Spring *et al.*, 2015). La resistencia de los parásitos del paludismo que no son *P. falciparum* a la clase de medicamentos de artemisinina no ha sido informada.



ARTEMISININA

Las artemisininas producen una reducción notable de la cantidad de los parásitos, con una reducción 4-$\log_{10}$ de la población de parásitos por cada ciclo de 48 h de invasión, intraeritrocítica, replicación y salida. Sólo se requieren de tres a cuatro ciclos (6-8 días) de tratamiento para eliminar todos los parásitos de la sangre. Adicionalmente, la artemisinina posee alguna actividad gametocitocida, lo que lleva a una disminución en la transmisión del parásito del paludismo.

Mecanismo de acción

La actividad de la artemisinina y sus derivados parece deberse a la división del puente de peróxido del medicamento por el hem-hierro reducido, que se produce en el interior de la vacuola digestiva altamente ácida del parásito mientras digiere hemoglobina. Este lugar de acción de hem-aductos con potencial tóxico no está claro. Además, la artemisinina activada podría a su vez generar radicales libres que alquilan y oxidan macromoléculas en el parásito.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Las artemisininas semisintéticas han sido formuladas para administración oral (dihidroartemisinina, artesunato y artemeter); intramuscular (artesunato y artemeter); intravenosa (artesunato) y rectal (artesunato). La biodisponibilidad después de la dosis oral es, normalmente, de 30% o menos. Las concentraciones máximas séricas se alcanzan rápidamente con la artemisinina, y de 2-6 h con artemeter intramuscular. Tanto el artesunato como el artemeter logran grados moderados de unión a la proteína plasmática, que fluctúan desde 43 hasta 82%. Estos derivados son extensamente metabolizados y convertidos en dihidroartemisinina, la cual tiene una $t_{1/2}$ en plasma de 1-2 h. La biodisponibilidad del medicamento vía administración rectal es altamente variable de un individuo a otro. Con las dosis repetidas, la artemisinina y el artesunato inducen su propio metabolismo mediado por CYP, principalmente vía CYP 2B6 y 3A4, que pueden aumentar la eliminación tanto como cinco veces.

Usos terapéuticos

Dada su rápida y potente actividad contra los parásitos resistentes incluso a múltiples medicamentos, las artemisininas son valiosas para el tratamiento del paludismo severo por *P. falciparum*. Las artemisininas, en general, no se utilizan solas debido a su escasa eficacia para erradicar por completo la infección. Las artemisininas son altamente efectivas para el tratamiento de primera línea de paludismo cuando se combinan con otros medicamentos antipalúdicos. Las artemisininas no deben ser utilizadas para la quimioprofilaxis por sus valores breves de $t_{1/2}$.

Toxicidad y contraindicaciones

En ratas y conejas preñadas, las artemisininas pueden causar un incremento de la letalidad embrionaria o malformaciones tempranas después de la concepción. Los estudios de toxicidad preclínica han identificado al cerebro (y el tronco del encéfalo), el hígado y la médula espinal como los órganos blancos principales. Sin embargo, no se han atribuido cambios neurológicos sistemáticos al tratamiento en pacientes de 5 años de edad o mayores. Los pacientes pueden presentar reducciones reversibles o relacionadas con las dosis en el conteo de reticulocitos y neutrófilos, así como incrementos en los niveles de transaminasa. Alrededor de 1 en 3 000 pacientes desarrolla una reacción alérgica. Aunque los estudios del tratamiento con artemisinina durante el primer trimestre no han encontrado evidencia de efectos adversos en el desarrollo fetal, se recomienda que no se usen ACT durante el primer trimestre del embarazo o para el tratamiento de niños de 5 kg o menos de peso.

Fármacos asociados a ACT

Los medicamentos asociados a ACT se seleccionan por su potencia y $t_{1/2}$ que sustancialmente excede a los asociados a la artemisinina. Los regímenes ACT primarios que son bien tolerados en adultos y niños de 5 kg o más son artemeter-lumefantrina, artesonato-amodiaquina y dihidroartemisinina-piperaquina. En Estados Unidos, artemeter-lumefantrina es probablemente el medicamento de selección para todos los casos de paludismo, si el tratamiento de medicamentos orales es apropiado. Pironaridina continúa en pruebas clínicas y no tiene licencia.

- La ***lumefantrina*** comparte similitudes estructurales con los fármacos arilaminoalcoholes mefloquina y halofantrina y se formula con artemeter. Esta combinación es altamente efectiva para el tratamiento de paludismo no complicado y es el medicamento antipalúdico de primera línea más ampliamente utilizado en toda África. Las propiedades farmacocinéticas de la lumefantrina incluyen un gran volumen aparente de distribución y una vida media de eliminación terminal de cuatro a cinco días. Se recomienda la administración con una comida rica en materia grasa, pues aumenta de manera notable la absorción. Se ha autorizado para tratamiento en los niños una formulación dispersable endulzada de artemeter-lumefantrina.
- La ***amodiaquina*** es un congénere de la cloroquina que ya no se recomienda en Estados Unidos para la quimioprofilaxis del paludismo por *P. falciparum* debido a su toxicidad (hepática y agranulocitosis) generalmente asociada con su uso profiláctico. La amodiaquina es rápidamente convertida por CYP hepático en monodesetil-amodiaquina. Este metabolito, que retiene la actividad antipalúdica sustancialmente, tiene una $t_{1/2}$ en plasma de 9-18 días y alcanza una concentración máxima de alrededor de 500 nM 2 h después de la administración oral de la dosis recomendada. En contraste, la amodiaquina tiene una $t_{1/2}$ de cerca de 3 h y alcanza una concentración máxima de cerca de 25 nM al cabo de los 30 minutos de su administración oral. Las tasas de eliminación de amodiaquina varían ampliamente entre individuos (78-943 mL/min/kg).
- La ***piperaquina*** es un compuesto bisoquinolínico potente y bien tolerado relacionado estructuralmente con la cloroquina. La piperaquina

TABLA 53-1 Susceptibilidad de los parásitos de paludismo a los fármacos en varias etapas de desarrollo

GRUPO	FÁRMACOS	ESPOROZOÍTOS	ETAPAS HEPÁTICAS		ETAPAS HEMÁTICAS	
			PRIMARIA	HPNOZOÍTO	ASEXUAL	GAMETOCITO
1	Artemisininas	–	–	–	+	+
	Cloroquina	–	–	–	+	+/–
	Mefloquina	–	–	–	+	–
	Quinina/quinidina	–	–	–	+	+/–
	Pirimetamina	–	–	–	+	–
	Sulfadoxina	–	–	–	+	–
	Tetraciclina	–	–	–	+	–
2	Atovacuona/ proguanilo	–	+	–	+	+/–
3	Primaquina	–	+	+	–	+

–: ninguna actividad; +/–: actividad baja a moderada; +: **actividad clínicamente importante.**

tiene un amplio volumen de distribución y reducidas tasas de excreción después de múltiples dosis. Es rápidamente absorbido, con un $T_{máx}$ (tiempo de alcanzar la concentración más alta) de 2 h después de una sola dosis. La piperaquina tiene la $t_{1/2}$ en plasma más larga (5 semanas) de todos los medicamentos asociados a ACT, un factor que podría contribuir a reducir las tasas de reinfección después del tratamiento. Se ha informado la eficacia reducida de la piperaquina en combinación con dihidroartemisinina en Camboya, primariamente asociada con mutaciones que llevan a la resistencia a la piperaquina, pero también en el gen *Pfk13* asociado con el tiempo retardado de eliminación del parásito (Amaratunga *et al.*, 2016; Spring *et al.*, 2015).

- La **pironaridina** es un medicamento antipalúdico estructuralmente relacionado a la amodiaquina, es bien tolerado y potente contra *P. falciparum* y *P. vivax*. La pironaridina conduce a la resolución de la fiebre en 1-2 días y a la eliminación del parásito en 2-3 días. A este medicamento, probado en las pruebas clínicas como un asociado a los medicamentos de la clase de artemisinina, no se le ha dado la licencia todavía.

Atovacuona

En Estados Unidos se dispone de una combinación fija de atovacuona con clorhidrato de proguanilo para la quimioprofilaxis en el paludismo y para tratar el paludismo por *P. falciparum* no complicado en adultos y niños.

Mecanismo de acción, toxicidad selectiva, acción antipalúdica y resistencia

Atovacuona es un lipofílico análogo de la ubicuinona (coenzima Q), el aceptor de electrones para el complejo cytbc$_1$ del parásito. Cytbc$_1$, situado en la membrana mitocondrial interna, suministra ubicuinona oxidada para dihidroorotato deshidrogenasa, una enzima esencial para la biosíntesis de pirimidina en el parásito. Adicionalmente, cytbc$_1$ es parte de la cadena respiratoria y transporta H^+ al espacio intramembranoso de la mitocondria. Al unirse en el lugar Q_o de cytbc$_1$, la atovacuona inhibe el transporte de electrones, colapsa la membrana mitocondrial potencial e inhibe la regeneración de ubicuinona. La toxicidad selectiva de atovacuona para el género *Plasmodium* y no para el hospedero humano puede provenir de diferencias estructurales en las regiones terminales de amino de citocromo b del plasmodio y humano (Capper *et al.*, 2015).

El medicamento es altamente activo contra los parásitos en la etapa hemática asexual de *P. falciparum* y las etapas hepáticas de *P. falciparum,* pero no contra los hipnozoítos en etapa hepática de *P. vivax.* La sinergia entre el proguanilo y la atovacuona es el resultado de la habilidad del proguanilo no metabolizado de ampliar la toxicidad mitocondrial de atovacuona. La resistencia a la atovacuona sola en *P. falciparum* se desarrolla fácilmente y es dado por polimorfismos de un solo nucleótido no sinónimos en el gen del citocromo b localizado en el genoma mitocondrial. La adición de proguanilo reduce marcadamente la frecuencia de la aparición de resistencia a atovacuona. Sin embargo, una vez que está presente la resistencia a atovacuona, la sinergia del medicamento asociado a proguanilo disminuye.

ADME

La absorción de atovacuona es lenta y variable después de la dosis oral; la absorción mejora cuando el medicamento se toma con una comida con grasa. Más de 99% del medicamento está unido a la proteína del plasma; los niveles de CSF son menores de 1% de aquellos en plasma. Las características de la concentración del medicamento en función del tiempo a menudo muestran un pico doble, el primero aparece en un lapso de 1-8 h, el segundo ocurre de 1-4 días después de una dosis única. Este patrón sugiere una circulación enterohepática. Los seres humanos no metabolizan atovacuona en grado importante, el medicamento se excreta en la bilis y más de 94% se recupera sin cambios en las heces. La atovacuona tiene una vida media de eliminación del plasma de 2-3 días en adultos y 1-2 días en niños, según se ha informado.

Usos terapéuticos

Una tableta que contiene una dosis fija de 250 mg de atovacuona y 100 mg de hidroclorato de proguanilo, tomada oralmente, es altamente efectiva y segura, en un régimen de 3 días, para el tratamiento de ataques ligeros a moderados de paludismo por *P. falciparum* resistente a cloroquina o sulfadoxina-pirimetamina. El mismo régimen, seguido de un ciclo de primaquina, es efectivo en el tratamiento de paludismo por *P. vivax.* Atovacuona-proguanilo es un agente estándar para la quimioprofilaxis del paludismo. La experiencia en la prevención del paludismo que no sea por *P. falciparum* es limitada. La infección por *Plasmodium vivax* puede ocurrir después de que se descontinúa el medicamento, lo que indica una actividad imperfecta contra las etapas exoeritrocíticas de este parásito.

Toxicidad

La atovacuona puede producir efectos secundarios (dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, cefalea, exantema) que obligan a suspender el tratamiento. El vómito y la diarrea disminuyen la absorción del fármaco y originan el fracaso del tratamiento. Sin embargo, la readministración de este fármaco al cabo de 1 h después del vómito puede ser todavía eficaz en individuos con paludismo por *P. falciparum*. La atovacuona a veces produce incrementos transitorios de las transaminasas o la amilasa en suero.

Precauciones y contraindicaciones

Si bien por lo general se considera que la atovacuona está exenta de riesgo, es necesario valorarla en niños <11 kg de peso, en embarazadas y en madres en lactación. La atovacuona puede competir con determinados fármacos por la unión a las proteínas plasmáticas. La terapia con rifampicina reduce las concentraciones plasmáticas de atovacuona sustancialmente; el mecanismo de este efecto no está claro. La administración concomitante con tetraciclina conlleva una reducción de 40% en la concentración plasmática de atovacuona.

Diaminopirimidinas

Sulfadoxina-pirimetamina ha sido un tratamiento primario del paludismo por *P. falciparum* no complicado, especialmente contra cepas resistentes a la cloroquina. Debido a la resistencia generalizada, ya no se recomienda para el tratamiento del paludismo no complicado.

Acción y resistencia antipalúdica

La pirimetamina es un esquizonticida hemático de acción lenta, con efectos antipalúdicos *in vivo* similares a los del proguanilo que resultan de la inhibición de la *biosíntesis de folato* por *Plasmodium*. La eficacia de la pirimetamina contra las formas hepáticas de *P. falciparum* es inferior a la del proguanilo, y en dosis terapéuticas la pirimetamina no logra erradicar los hipnozoítos de *P. vivax* o los gametocitos de cualquier especie del género *Plasmodium*. El medicamento aumenta el número de gametocitos infectantes maduros de *P. falciparum,* lo que probablemente lleve al incremento de la transmisión a los mosquitos durante el periodo de tratamiento.

La sinergia de la pirimetamina y la sulfonamida o las sulfonas se debe a la inhibición de dos pasos metabólicos en la biosíntesis de folato por el parásito:

- La utilización de ácido *p*-aminobenzoico para la síntesis de ácido dihidropteroico, que es catalizada por la dihidropteroato sintasa e inhibida por las sulfonamidas.
- La reducción de dihidrofolato a tetrahidrofolato, que es catalizada por la dihidrofolato reductasa e inhibida por la pirimetamina (véase figura 56-2).

El ácido *p*-aminobenzoico o folato dietario podría afectar la respuesta terapéutica a los antifolatos. La resistencia a la pirimetamina se ha desarrollado en regiones de uso prolongado o considerable y se puede atribuir a mutaciones en la dihidrofolato reductasa que disminuyen la afinidad de unión de la pirimetamina.

ADME

La pirimitamina oral se absorbe lenta, pero completamente, alcanzando niveles máximos en plasma al cabo de 2-6 h. El compuesto tiene una distribución importante en los tejidos y se une a las proteínas plasmáticas en una proporción de ~90%. La pirimetamina se elimina lentamente del plasma, con una $t_{1/2}$ de 85-100 h. Las concentraciones que son inhibitorias para cepas receptivas de *Plasmodium* permanecen en la sangre por cerca de dos semanas. La pirimetamina también se distribuye en la leche de las madres que amamantan.

Usos terapéuticos

Debido al aumento de la resistencia al medicamento, ya no se recomienda pirimetamina-sulfadoxina para el tratamiento del paludismo no complicado o para quimioprofilaxis. Sin embargo, para aquellos que viven en áreas endémicas de paludismo, hay quienes todavía la recomiendan para el tratamiento intermitente preventivo de paludismo en el embarazo.

Toxicidad, precauciones y contraindicaciones

Las dosis antipalúdicas de pirimetamina por sí solas producen una toxicidad mínima, excepto por los exantemas esporádicos y la disminución de la hematopoyesis. Las dosis excesivas pueden producir una anemia megaloblástica, similar a la anemia por déficit de folato, la cual responde rápidamente al retiro del medicamento o tratamiento con ácido folínico. En altas dosis, la pirimetamina es teratógena en animales, y en humanos la combinación relacionada trimetoprim-sulfametoxazol puede causar defectos de nacimiento.

Las sulfonamidas o las sulfonas, más que la pirimetamina, suelen contribuir a la toxicidad asociada a la administración concomitante de estos fármacos antifolato. La combinación de pirimetamina y sulfadoxina causa reacciones cutáneas severas y a veces fatales, como el eritema multiforme, el síndrome Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. Asimismo, se ha asociado a reacciones del tipo de la enfermedad del suero, urticaria, dermatitis exfoliativa y hepatitis. La combinación pirimetamina-sulfadoxina está contraindicada en individuos con reacciones previas a las sulfonamidas, en madres en etapa de lactación y en lactantes con menos de 2 meses de edad. La administración de pirimetamina con dapsona, una combinación de medicamentos no disponible en Estados Unidos, ha sido asociada ocasionalmente con agranulocitosis.

Proguanilo

La actividad antipalúdica del proguanilo (cloroguanida) se adscribe al cicloguanil, un metabolito cíclico de triazina (estructuralmente relacionado con pirimetamina) e inhibidor selectivo bifuncional de dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa de plasmodio, esencial para la síntesis *de novo* de purina y pirimidina del parásito.

Acción y resistencia antipalúdica

En el paludismo por *P. falciparum* sensible al fármaco, el proguanilo ejerce actividad contra las etapas hepáticas primarias y también contra las etapas eritrocíticas asexuales, por lo que controla de manera adecuada la crisis aguda y en general erradica la infección. El proguanilo también tiene actividad contra el paludismo agudo por *P. vivax*, pero dado que las etapas hísticas latentes de *P. vivax* no resultan afectadas, puede haber recaídas después de interrumpir el fármaco. El tratamiento con proguanilo no destruye los gametocitos, pero los ovocitos en el intestino del mosquito no pueden desarrollarse normalmente.

El cicloguanilo inhibe en forma selectiva la dihidrofolato reductasa-timidilato sintetasa bifuncional de los plasmodios sensibles e inhibe la síntesis de DNA y produce agotamiento de los cofactores de folato. Una serie de cambios de aminoácidos cerca del sitio de unión de la dihidrofolato reductasa se han identificado como causantes de la resistencia al cicloguanilo o a la pirimetamina, o a ambos. No es necesaria la presencia de la dihidrofolato reductasa de *Plasmodium* para la actividad antipalúdica intrínseca de proguanilo o clorproguanilo; sin embargo, la base molecular para esta actividad alternativa es desconocida. El proguanilo acentúa la acción de colapso del potencial de membrana de la mitocondria que tiene la atovacuona contra *P. falciparum*, pero no muestra tal actividad por sí solo. En contraste con el cicloguanilo, no está bien documentada la resistencia al medicamento similar, proguanilo, solo o en combinación con atovacuona.

ADME

El proguanilo se absorbe de manera lenta, pero adecuada, en el tracto GI. Después de una sola dosis oral, por lo general se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas al cabo de 5 h. La $t_{1/2}$ de eliminación de plasma es de cerca de 180-200 h o más tiempo. La activación y metabolismo del medicamento involucra la subfamilia CYP2C; cerca de 3% de personas blancas tienen deficiencia de este fenotipo de oxidación, en contraste con alrededor de 20% de asiáticos y kenianos. El proguanilo se oxida para formar dos metabolitos principales, el cicloguanilo activo y una 4-clorofenilbiguanida inactiva. Con un esquema de administración diaria de 200 mg, las concentraciones plasmáticas de cicloguanilo en metabolizadores rápidos superan los límites terapéuticos, en tanto que las concentraciones de cicloguanilo en los metabolizadores lentos no alcanzan cifras terapéuticas. El proguanilo en sí no se acumula en forma considerable en los tejidos durante la administración a largo plazo, excepto en los eritrocitos donde su concentración es casi tres veces mayor que la del plasma. En el ser humano, 40-60% del proguanilo absorbido se excreta en la orina, como fármaco original o como el metabolito activo.

Usos terapéuticos

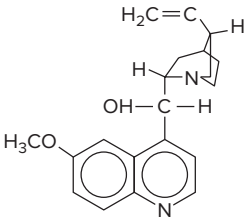
El proguanilo como fármaco individual no se comercializa en Estados Unidos, pero se ha prescrito como quimioprofilaxis en Inglaterra y Europa para personas que viajan a regiones palúdicas en África. Las cepas de *P. falciparum* resistentes a proguanilo emergen rápidamente en zonas donde el medicamento se usa de manera exclusiva, pero las infecciones intercurrentes pueden ser el resultado de la conversión deficiente de proguanilo en su metabolito antipalúdico activo. El proguanilo es efectivo y bien tolerado en combinación con atovacuona, una vez al día, durante tres días, para tratar cepas de *P. falciparum* o *P. vivax* resistentes a los medicamentos (véase sección sobre atovacuona). *P. falciparum* adquiere con facilidad resistencia clínica a la monoterapia con proguanilo o atovacuona; sin embargo, la resistencia a la combinación es infrecuente a menos que la cepa al principio sea resistente a la atovacuona.

Toxicidad y efectos secundarios

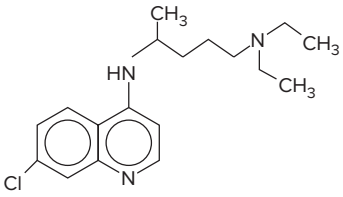
En dosis quimioprofilácticas de 200-300 mg al día, el proguanilo ocasiona pocos efectos secundarios, excepto por las náuseas y diarreas esporádicas. Grandes dosis (≥1 g diario) pueden causar vómitos, dolor abdominal, diarreas, hematuria y la aparición temporal de células epiteliales y cilindros en la orina. Las dosis tan altas como 700 mg dos veces al día se han tomado por más de 2 semanas sin toxicidad seria. Se considera que el proguanilo es seguro durante el embarazo. Es realmente seguro cuando se usa en conjunción con otros medicamentos antipalúdicos.

Quinolinas y compuestos relacionados

La quinina es el alcaloide principal de cinchona, el polvo de la corteza del árbol cinchona de Suramérica. La quinina y sus muchos derivados han sido el pilar del tratamiento para el paludismo por cuatro siglos. El análisis de la actividad estructural de los alcaloides de la cinchona suministró la base para el descubrimiento de medicamentos antipalúdicos más recientes, como la mefloquina.



QUININA



CLOROQUINA

Acción antipalúdica

Los parásitos asexuales del paludismo florecen en los eritrocitos hospederos al digerir la hemoglobina; esto genera radicales libres y hem unido a hierro como subproductos altamente reactivos. El hem es secuestrado como un pigmento palúdico insoluble e inerte, en términos químicos, denominado hemozoína. Las quinolinas interfieren con el secuestro del hem. Se piensa que la imposibilidad de inactivar hem y los complejos de fármaco y hem destruyen los parásitos a través de la lesión oxidativa de las membranas u otras biomoléculas fundamentales.

Cloroquina e hidroxicloroquina

La cloroquina, una base débil, se concentra en las vacuolas digestivas muy ácidas de *Plasmodium* susceptible, donde se une al hem y altera su fijación. La hidroxicloroquina, en la que uno de los sustitutos *N*-etil de cloroquina es β-hidroxilado, es esencialmente equivalente a cloroquina contra paludismo por *P. falciparum.*

Resistencia. La resistencia de las formas asexuales eritrocíticas de *P. falciparum* a las quinolinas antipalúdicas, especialmente la cloroquina, está generalizada en la actualidad (figura 53-1). La resistencia a la cloroquina se debe a las mutaciones en el gen polimórfico *pfcrt* que codifica un supuesto transportador que reside en la membrana de la vacuola ácida digestiva, el lugar de la degradación de la hemoglobina y la acción de la cloroquina. Además de PfCRT, el transportador P-glucoproteína codificado por *pfmdr1*, y otros transportadores, incluyendo la proteína asociada a la resistencia a múltiples medicamentos *P. falciparum* (PfMRP), puede tener un papel modulador en la resistencia a la cloroquina.

ADME. La cloroquina se absorbe bien en el tubo digestivo y con rapidez en zonas intramusculares y subcutáneas. Este medicamento se aísla extensivamente en tejidos, particularmente en hígado, bazo, riñón, pulmón y, en menor grado, cerebro y médula espinal. La cloroquina se une moderadamente (60%) a proteínas del plasma. Las acciones de CYP hepáticos producen dos metabolitos activos, desetilcloroquina y bisdesetilcloroquina. La depuración renal de la cloroquina es casi la mitad de su depuración sistémica total. La cloroquina y la desetilcloroquina sin cambios componen más de 50 y 25% de los productos del fármaco en la orina, respectivamente, y la excreción renal de los dos compuestos se incrementa con la acidificación de la orina. Para evitar toxicidad potencialmente letal, se administra cloroquina parenteral lentamente por infusión intravenosa constante o en pequeñas dosis divididas mediante vía subcutánea o intramuscular. La cloroquina es más segura cuando se suministra oralmente, porque las tasas de absorción y distribución son estrechamente equivalentes. Las concentraciones máximas plasmáticas se logran en cerca de 3-5 h. La $t_{1/2}$ de cloroquina aumenta de unos pocos días a semanas, mientras que los niveles de plasma declinan. La vida media terminal fluctúa de 30-60 días y se pueden detectar cantidades insignificantes del fármaco en la orina por años después de un esquema terapéutico.

Usos terapéuticos. La cloroquina es altamente efectiva contra las formas eritrocíticas de *P. vivax, P. ovale, P. malariae*, *P. knowlesi* y cepas sensibles a la cloroquina de *P. falciparum*. En los casos de infecciones causadas por *P. ovale* y *P. malariae,* constituye el agente a elegir para quimioprofilaxis y tratamiento. Para *P. falciparum,* los ACT han reemplazado ampliamente a la cloroquina.

La utilidad de la cloroquina ha declinado a través de todas las regiones endémicas de paludismo en el mundo debido a la diseminación de *P. falciparum* resistente a la cloroquina. Excepto en áreas donde se reportan cepas resistentes de *P. vivax,* la cloroquina es efectiva en quimioprofilaxis o tratamiento de ataques agudos de paludismo causados por *P. vivax, P. ovale* y *P. malariae*. La cloroquina no tiene actividad contra las fases hepáticas latentes o primarias del parásito. Para prevenir recaídas en infecciones por *P. vivax* y *P. ovale,* se puede administrar primaquina con cloroquina o bien utilizarse después que el paciente abandona una zona endémica. La cloroquina controla rápidamente los síntomas clínicos y la parasitemia de ataques agudos de paludismo. La mayoría de los pacientes se tornan afebriles dentro de las 24-48 h después de recibir las dosis terapéuticas. Si los pacientes no responden durante el segundo día de terapia con cloroquina, se debe sospechar de cepas resistentes y se instaura tratamiento con quinina más tetraciclina o doxiciclina, o bien atovacuona-proguanilo, o artemeter-lumefantrina o mefloquina si no se dispone de los otros fármacos. En niños comatosos, la cloroquina es bien absorbida y efectiva cuando se administra mediante una sonda nasogástrica. Las tablas 53-2 y 53-3 proveen información sobre los regímenes de dosis terapéutica y quimioprofiláctica recomendadas que involucran a la cloroquina. La cloroquina y sus análogos son usados para tratar ciertas afecciones que no son de paludismo, incluyendo la amebiasis hepática.

Toxicidad y efectos secundarios. La cloroquina es muy segura si se toma en dosis apropiadas y por el tiempo total recomendado. Sin embargo, su margen de seguridad es estrecho y una sola dosis de 30 mg/kg puede ser letal. La toxicidad aguda por la cloroquina se presenta más a menudo cuando se administran dosis terapéuticas o altas con demasiada rapidez por vías parenterales. Los efectos cardiovasculares incluyen hipotensión, vasodilatación, función reprimida del miocardio, arritmia cardiaca y posible paro cardiaco. Confusión, convulsiones y coma pueden resultar de una sobredosis. Las dosis de cloroquina de más de 5 g administradas parenteralmente por lo común son fatales. El rápido tratamiento con ventilación mecánica, epinefrina y diazepam puede salvar la vida.

Las dosis de cloroquina utilizadas para la terapia oral de ataques agudos de paludismo pueden causar trastornos gastrointestinales, cefaleas, alteraciones visuales y urticaria. También ocurre prurito, con más frecuencia entre personas de piel oscura. El tratamiento prolongado con dosis controladas ocasionalmente causa efectos secundarios como cefalea, visión borrosa, diplopía, confusión, convulsiones, erupciones liquenoides de la piel, blanqueamiento del pelo, ampliación del intervalo QRS y anomalías en la onda-T. Estas complicaciones, por lo general, desaparecen poco después que se suspende el fármaco. Se han comunicado casos infrecuentes de hemólisis y discrasias sanguíneas. La cloroquina puede causar decoloración de los lechos de las uñas y membranas de las mucosas. Se ha reportado que este medicamento interfiere con la inmunogenicidad de ciertas vacunas. Retinopatía irreversible y ototoxicidad pueden resultar de altas dosis (>250 mg) de cloroquina o dihidrocloroquina lo que lleva a dosis totales acumulativas de más de 1 g/kg. La retinopatía presumiblemente está relacionada con la acumulación del medicamento en tejidos que contienen melanina y puede ser evitada si la dosis diaria es 250 mg o menos. La terapia prolongada con altas dosis de cloroquina o hidroxicloroquina también puede causar miopatía tóxica, cardiopatía y neuropatía periférica. Estas reacciones mejoran si el medicamento es retirado rápidamente. Pocas veces las alteraciones neuropsiquiátricas, incluido el suicidio, pueden estar relacionadas con la sobredosis.

Precauciones y contraindicaciones. No se recomienda la cloroquina para personas que tienen epilepsia o miastenia grave. Este fármaco se debe administrar con cautela, o no administrar, en personas con hepatopatía avanzada o trastornos digestivos, neurológicos o hemáticos graves. La dosis debe ser reducida en personas con insuficiencia renal. En ocasiones excepcionales, la cloroquina puede causar hemólisis en individuos con deficiencia de G6PD. No se debe recetar cloroquina a pacientes con psoriasis u otra afección exfoliativa de la piel. No se debe utilizar para tratar paludismo en pacientes con porfiria cutánea tardía; sin embargo, se puede utilizar en dosis bajas para el tratamiento de manifestaciones de esta forma de porfiria.

La cloroquina inhibe el CYP2D6 y, por tanto, puede interactuar con una variedad de diferentes medicamentos. Atenúa la eficacia de la vacuna contra la fiebre amarilla cuando se administra a la misma vez. No debe ser administrada con mefloquina, porque se aumenta el riesgo de convulsiones. La cloroquina se opone a la acción de anticonvulsivos e incrementa el riesgo de arritmia ventricular cuando se administra de manera simultánea con amiodarona o halofantrina. Al aumentar los niveles en plasma de digoxina o ciclosporina, la cloroquina puede incrementar el riesgo de toxicidad de estos agentes. Los pacientes que reciben terapias de altas dosis y a largo plazo deben pasar por evaluaciones neurológicas y oftalmológicas cada 3-6 meses.

Quinina y quinidina

La quinina oral está aprobada por la FDA para el tratamiento de paludismo por *P. falciparum* no complicado. La quinidina, un estereoisómero de quinina, es más potente como medicamento antipalúdico y más tóxico que la quinina.

TABLA 53-2 Quimioprofilaxis para la prevención del paludismo en personas no inmunes

FÁRMACO (USO)	DOSIS EN ADULTOS	DOSIS PEDIÁTRICA	COMENTARIOS
Atovacuona/proguanilo (Profilaxis en todas las áreas)	Tabletas para adultos contienen 250 mg de atovacuona y 100 mg de hidroclorato de proguanilo; 1 tableta de adulto oral, diaria	Tabletas pediátricas (62.5 mg de atovacuona/25 mg de HCl de proguanilo) 5-8 kg: ½ tab ped/día >8-10 kg: ¾ tab ped/día >10-20 kg: 1 tab ped/día >20-30 kg: 2 tab ped/día >30-40 kg: 3 tab ped/día >40 kg: 1 tab de adulto/diaria	Comenzar 1-2 días antes de viajar a áreas con paludismo. Tomar diariamente a la misma hora cada día mientras permanezca en áreas infectadas y por 7 días después de abandonar tales áreas. Contraindicada en personas con trastornos renales (eliminación de creatinina <30 mL/min). Tomar con comida o bebida láctea. No se recomienda para profilaxis en niños que pesen menos de 5 kg, mujeres grávidas o madres que amamantan infantes que pesen menos de 5 kg
Fosfato de cloroquina (Profilaxis en áreas con paludismo sensible a cloroquina)	300 mg de base (500 mg de sal) oral, una vez/semana	5 mg/kg de base (8.3 mg/kg de sal) oral, una vez/semana, hasta la dosis máxima del adulto (300 mg de base)	Comenzar 1-2 semanas antes de viajar a áreas con paludismo. Tomar semanalmente el mismo día de la semana mientras se encuentre en las áreas con paludismo y por 4 semanas después de dejarlas. Puede exacerbar la psoriasis
Doxiciclina (Profilaxis en todas las áreas)	100 mg oral, diario	≥8 años de edad: 2 mg/kg hasta la dosis de adulto de 100 mg/d	Comenzar 1-2 días antes de viajar a áreas con paludismo. Tomar diariamente a la misma hora cada día mientras se encuentre en áreas con paludismo y por 4 semanas después de abandonar dichas áreas. Contraindicado en niños menores de 8 años y mujeres grávidas
Sulfato de hidroxicloroquina (Una opción a la cloroquina para profilaxis en áreas con paludismo sensible a cloroquina)	310 mg de base (400 mg de sal) oral una vez/semana	5 mg/kg de base (6.5 mg/kg de sal) oral, una vez/semana, hasta un máximo de dosis de adulto (310 mg de base)	Comenzar 1-2 semanas antes de viajar a áreas con paludismo. Tomar semanalmente a la misma hora cada día mientras se encuentre en áreas con paludismo y por 4 semanas después de abandonar dichas áreas
Mefloquina (Profilaxis en áreas con paludismo sensible a mefloquina)	228 mg de base (250 mg de sal) oral, una vez por semana	≤9 kg: 4.6 mg de base (5 mg/kg de sal) oral, semanal >9-19 kg: 1/4 tab semanal >19-30 kg: 1/2 tab semanal >31-45 kg: 3/4 tab semanal ≥45 kg: 1 tab semanal	Comenzar 1-2 semanas antes de viajar a áreas con paludismo. Tomar diariamente a la misma hora cada día mientras permanezca en áreas infectadas y por 4 semanas después de dejar tales áreas. Contraindicada en personas alérgicas a mefloquina o compuestos relacionados (p. ej., quinina, quinidina) y en personas con depresión activa, historia de depresión reciente, trastornos de ansiedad generalizados, psicosis, esquizofrenia, otros trastornos mayores psiquiátricos o convulsiones. Usar con cautela en personas con alteraciones psiquiátricas o historia previa de depresión. No se recomienda para personas con anomalías en la conducción cardiaca
Primaquina (Profilaxis para viajes cortos hacia áreas con *P. vivax* principalmente)	30 mg de base (52.6 mg de sal) oral, diario	0.5 mg/kg de base (0.8 mg/kg de sal) hasta la dosis de adulto oral, una vez al día	Comenzar 1-2 días antes de viajar a áreas infectadas. Tomar diariamente a la misma hora cada día mientras permanezca en áreas infectadas y por 7 días después de abandonar tales áreas Contraindicado en personas con deficiencia de G6PD[a] y durante el embarazo y lactancia (a menos que al infante que esté lactando se le haya documentado nivel normal de G6PD)
Primaquina (Para terapia provisional contra recaídas [profilaxis terminal] para disminuir el riesgo de recaídas (*P. vivax, P. ovale*))	30 mg de base (52.6 mg de sal) oral, una vez al día por 14 días después de partir de áreas infectadas	0.5 mg/kg de base (0.8 mg/kg de sal) hasta la dosis de adulto, oral, una vez al día por 14 días después de partir de áreas infectadas	Indicada a personas que tuvieron exposición prolongada a *P. vivax* o *P. ovale* o ambos Contraindicada en personas con deficiencia de G6PD[a] y durante el embarazo y lactancia (a menos que al infante que esté lactando se le haya documentado nivel normal de G6PD)

ped: pediátrica; tab: tableta.

Estos regímenes están basados en las recomendaciones publicadas de los CDC de Estados Unidos. Estas recomendaciones pueden cambiar con el tiempo. Se debe obtener información actualizada en https://wwwnc.cdc.gov/travel. Las recomendaciones y el tratamiento disponibles difieren entre los países del mundo industrializado, los países en vías de desarrollo y las regiones endémicas para paludismo; en estas últimas, algunos tratamientos antipalúdicos pueden estar disponibles sin receta, pero los medicamentos más efectivos usualmente están controlados por organismos gubernamentales.

[a] Todas las personas que toman primaquina deben tener un nivel normal de G6PD documentado antes de comenzar la medicación.

Fuente: Arguin PM, Tan KR. Infectious diseases related to travel. http://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2016/infectious-diseases-related-to-travel/malaria. Última actualización de la página, 10 de julio de 2015. Consultado el 24 de mayo de 2016.

Acción y resistencia antipalúdica. La quinina actúa contra las formas asexuales de los eritrocitos y no tiene efecto significativo en formas hepáticas de parásitos de paludismo. Este medicamento es más tóxico y menos efectivo que la cloroquina contra los parásitos de paludismo susceptibles a ambos medicamentos. Comparada con la terapia de la clase artemisinina, la quinina produce resultados clínicos más pobres. Sin embargo, la quini-

TABLA 53-3 Agentes para autotratamiento presuntivo de paludismo[a]

FÁRMACO	DOSIS DE ADULTO	DOSIS PEDIÁTRICA	COMENTARIOS
Atovacuona-proguanilo			
Tableta de adulto: 250 mg de atovacuona y 100 mg de proguanilo *Tableta pediátrica*: 62.5 mg de atovacuona y 25 mg de proguanilo	4 tabletas de adulto, oral, como una dosis única por 3 días consecutivos	Dosis diaria a tomar por 3 días consecutivos: 5-8 kg: 2 tabs pediátricas 9-10 kg: 3 tabs pediátricas 11-20 kg: 1 tab de adulto 21-30 kg: 2 tabs de adulto 31-40 kg: 3 tabs de adulto >41 kg: 4 tabs de adulto	Contraindicado en personas con trastornos renales severos (eliminación de creatinina <30 mL/min) No se recomienda para personas con profilaxis de atovacuona/proguanilo No se recomienda para niños que pesen <5 kg, mujeres grávidas y mujeres que estén lactando a infantes que pesen <5 kg

FÁRMACO	DOSIS	COMENTARIOS
Artemeter-lumefantrina		
Una tableta contiene 20 mg de artemeter y 120 mg de lumefantrina	Se recomienda un tratamiento de 3 días con un total de seis dosis orales para pacientes adultos y pediátricos *basado en el peso.* El paciente debe recibir una dosis inicial, seguida por la segunda dosis 8 h más tarde, y después una dosis dos veces al día por los siguientes 2 días 5 a <15 kg: 1 tableta por dosis 15 a <25 kg: 2 tabletas por dosis 25 a <35 kg: 3 tabletas por dosis ≥35 kg: 4 tabletas por dosis	No es para personas que estén con profilaxis de mefloquina No se recomienda para niños que pesen <5 kg, mujeres grávidas y mujeres que estén lactando a infantes que pesen <5 kg

[a] Si se utiliza para autotratamiento presuntivo, debe buscarse cuidado médico tan pronto como sea posible.
Fuente: Modificado de www.cdc.gov/travel; accedido el 26 de mayo de 2016.

na, junto a su estereoisómero quinidina, es especialmente valiosa para el tratamiento parenteral de la enfermedad severa debida a cepas de *P. falciparum* resistentes a los medicamentos. Debido a su toxicidad y corta $t_{1/2}$, la quinina no es utilizada generalmente para quimioprofilaxis. El mecanismo antipalúdico de la quinina es, presumiblemente, similar al de la cloroquina. Las bases de la resistencia de *P. falciparum* a quinina son complejas. Los patrones de resistencia de *P. falciparum* a la quinina guardan relación, en algunas cepas, con la resistencia a la cloroquina y, sin embargo, en otras tienen una relación más cercana con la resistencia a la mefloquina y a la halofantrina. Un número de genes transportadores podría otorgarle resistencia a la quinina.

Acción en el músculo esquelético. La quinina no sólo aumenta la respuesta de tensión a un estímulo máximo único aplicado al músculo directamente o a través de los nervios, sino también aumenta el periodo refractario del músculo de manera que disminuye la respuesta a la estimulación tetánica. La excitabilidad de la región en la placa motora terminal disminuye, por lo que se reduce la respuesta a la estimulación nerviosa reiterativa y a la acetilcolina. La quinina puede antagonizar con las acciones de fisostigmina en el músculo esquelético. La quinina puede también producir dificultades respiratorias alarmantes y disfagia en pacientes con miastenia grave.

ADME. La quinina es rápidamente absorbida cuando se administra oral o de manera intramuscular. La absorción oral ocurre principalmente en el intestino delgado superior y es más de 80% completa, aún en pacientes con profusas diarreas. Después de una dosis oral, los niveles de plasma alcanzan un volumen de cerca de 1.5 L/kg, y disminuyen con una $t_{1/2}$ de alrededor de 11 h. La farmacocinética de la quinina puede cambiar con una infección de paludismo severa: el volumen aparente de distribución y la eliminación sistémica de quinina disminuye, de tal forma que la $t½$ de eliminación promedio aumenta a 18 h. Las concentraciones plasmáticas altas de glucoproteína α_1 ácida producidas en el paludismo grave pueden evitar la toxicidad al unirse a la quinina y de esta forma reducir la fracción libre del medicamento. Las concentraciones de quinina son más bajas en eritrocitos (33-40%) y CSF (2-5%) que en plasma, y el medicamento alcanza fácilmente los tejidos del feto. Los alcaloides de la cinchona son metabolizados de manera extensa, especialmente por CYP3A4 hepático; por consiguiente, sólo 20% de una dosis administrada se excreta en una forma inalterada en la orina. El principal metabolito de quinina, 3-dihidroxiquinina, retiene alguna actividad antipalúdica y puede acumular y, posiblemente, causar toxicidad en pacientes con deficiencia renal. La excreción renal de quinina es más rápida cuando la orina es ácida.

Usos terapéuticos. La quinina y la quinidina históricamente han sido los tratamientos de elección para el paludismo por *P. falciparum* resistente a fármacos y grave. Sin embargo, la llegada de la terapia con artemisinina oral e intravenosa ha cambiado esta situación. El cuidado estándar para la enfermedad severa, y sólo hasta que la terapia con artemisinina pueda ser comenzada, es el uso rápido de cargas de dosis de quinina intravenosa (o quinidina, cuando la quinina intravenosa no está disponible) que puede salvar vidas. La medicación oral para mantener las concentraciones terapéuticas se da entonces tan pronto como se tolere y se continúa por 5-7 días. Se administran esquizonticidas sanguíneos de acción más lenta, como las tetraciclinas o la clindamicina, al mismo tiempo, para intensificar la eficacia de la quinina, sobre todo para infecciones de cepas de *P. falciparum* resistentes a múltiples fármacos. Las formulaciones de quinina y quinidina y los regímenes específicos para su uso en el tratamiento de paludismo por *P. falciparum* se muestran en la tabla de datos sobre medicamentos.

El rango terapéutico para la quinina "libre" es 0.2 y 2.0 mg/L. Los regímenes necesarios para lograr este objetivo varían sobre la base de la edad del paciente, la severidad de la enfermedad y la respuesta de *P. falciparum* al medicamento. Los esquemas de administración de la quinidina son similares a los de la quinina, aunque la primera se une en menor grado a las proteínas plasmáticas y tiene un volumen aparente de distribución mayor, depuración sistémica más rápida y vida media de eliminación terminal más breve que la quinina. El CDC recomienda una dosis de quinidina de 10 mg sal/kg inicialmente, seguida de 0.02 mg sal/kg/min.

Calambres nocturnos en las piernas. Por lo general, se cree que los calambres nocturnos se alivian con quinina (200-300 mg) administrada antes de acostarse. La FDA ha solicitado a los fabricantes de medicamentos suspender la comercialización de productos de quinina sin prescripción médica para el tratamiento de los calambres nocturnos, y señaló que los datos que respaldaban la falta de riesgo y la eficacia de la quinina para esta indicación eran insuficientes y que los riesgos superaban los posibles beneficios.

Toxicidad y efectos secundarios. La dosis fatal oral de quinina para adultos es cerca de 2-8 g. La quinina se asocia a una tríada de efectos tóxicos relacionados con la dosis cuando se administra toda la dosis terapéutica completa o cuando es excesiva: cinconismo, hipoglucemia, hipotensión. Las formas leves de cinconismo que consisten en acúfenos, hipoacusia para los tonos agudos, alteraciones visuales, cefalea, disforia, náusea, vómito e hipotensión postural, se presentan a menudo y desaparecen poco después de suspender el fármaco. La hipoglucemia es también común y puede ser de riesgo de muerte si no se trata rápidamente con glucosa intravenosa. La hipotensión es rara y muy frecuentemente se asocia con infusiones intravenosas excesivamente rápidas de quinina o quinidina. La medicación prolongada o dosis únicas altas pueden producir también manifestaciones GI, cardiovasculares o de la piel. Los síntomas GI (náusea, vómitos, dolor abdominal, diarrea) resultan de la acción irritante local de quinina, pero las náuseas y los vómitos también tienen una base central. Las manifestaciones cutáneas pueden incluir enrojecimiento, sudoraciones, erupciones y angioedema, especialmente de la cara. La quinina y la quinidina, aun en dosis terapéuticas, pueden causar hiperinsulinemia e hipoglucemia severa a través de su poderoso efecto estimulante en las células β del páncreas.

La quinina pocas veces causa complicaciones cardiacas, a menos que se excedan las concentraciones terapéuticas en plasma. La prolongación de QTc es leve y no parece ser afectada por el tratamiento concurrente con mefloquina. La sobredosis aguda también puede causar arritmias cardiacas severas y hasta fatales, como paro sinusal, ritmos de la unión, bloqueo auriculoventricular y taquicardia ventricular y fibrilación. La quinidina es aún más cardiotóxica que la quinina. Se aconseja la monitorización cardiaca de pacientes que estén con quinidina intravenosa, de ser posible.

La hemólisis grave puede deberse a hipersensibilidad de estos alcaloides de la cinchona. La hemoglobinuria y el asma por la quinina se presentan con menos frecuencia. La "fiebre de aguas negras" —la tríada consistente en hemólisis masiva, hemoglobinemia y hemoglobinuria que desencadenan anuria, insuficiencia renal y, en algunos casos, la muerte— es una reacción de hipersensibilidad rara a la terapia con quinina que puede ocurrir durante el tratamiento del paludismo. La quinina puede producir en ocasiones hemólisis más leve, especialmente en personas con deficiencia de G6PD. La púrpura trombocitopénica trombótica también es infrecuente, pero puede ocurrir aun en respuesta a la ingestión de agua tónica, que tiene cerca de 4% de dosis oral terapéutica por 12 oz (púrpura de coctel). Otros raros efectos adversos incluyen hipoprotrombinemia, leucopenia y agranulocitosis.

Investigaciones en sistemas modelos indicaron que la quinina puede inhibir un número de proteínas de transporte, incluyendo Tat2p, que transporta triptófano, el precursor de 5HT. La quinina también inhibe competitivamente el paso limitante de tasa en la biosíntesis de 5HT, triptófano hidroxilasa (Islahudin *et al.*, 2014; Khozoie *et al.*, 2009). Todavía debe determinarse si estos datos se relacionan con efectos adversos de la quinina en humanos.

Precauciones, contraindicaciones e interacciones con otros medicamentos. Se debe administrar la quinina con mucha precaución, o no utilizarla, en los pacientes que manifiestan hipersensibilidad. Se debe suspender de inmediato la quinina si aparecen signos de hemólisis. Se debe evitar el uso de este medicamento en pacientes con acúfenos o neuritis óptica. En pacientes con arritmias cardiacas, la administración de quinina requiere las mismas precauciones que para la quinidina. La quinina parece ser segura en el embarazo y se usa comúnmente para el tratamiento de paludismo asociado con el embarazo. No obstante, los niveles de glucosa deben ser monitorizados por el riesgo incrementado de hipoglucemia.

La quinina y la quinidina son altamente irritantes y no deben ser administradas por vía subcutánea. Las soluciones concentradas pueden causar abscesos, cuando se inyecta intramuscular, o tromboflebitis cuando se introduce de forma intravenosa. Los antiácidos que contienen aluminio pueden retardar la absorción de quinidina en el tracto GI. La quinina y la quinidina pueden retardar la absorción y elevar los niveles de plasma de los glucósidos cardiacos y la warfarina y anticoagulantes relacionados. La acción de la quinina en las uniones neuromusculares amplía el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares y se opone a la acción de inhibidores de acetilcolinesterasa. La proclorperazina puede amplificar la cardiotoxicidad de la quinidina, lo mismo que la halofantrina. La depuración renal de la quinina puede reducirse con cimetidina e incrementarse con la acidificación de la orina y con la rifampicina.

Mefloquina

La mefloquina surgió del programa Walter Reed de investigación del paludismo como segura y efectiva contra cepas de *P. falciparum* resistentes a los medicamentos.

Mecanismos de acción y resistencia. La mefloquina es un esquizonticida hemático altamente efectivo. Se asocia con la hemozoína intraeritrocítica, lo que sugiere similitudes en el modo de acción de la cloroquina. Sin embargo, el incremento del número de copias pfmdr1 se asocia con la susceptibilidad reducida del parásito a mefloquina y el aumento del importe por medio de PfMDR1 disuelto en la vacuola digestiva de parásitos intraeritrocíticos, lo que sugiere que el objetivo del medicamento reside fuera de este compartimento vacuolar. El (−)-enantiómero se asocia con efectos CNS adversos; el (+)-enantiómero retiene la actividad antipalúdica con menos efectos secundarios. La mefloquina puede ser apareada con artesunato para reducir la presión de selección por resistencia. Esta combinación ha resultado eficaz para el tratamiento de paludismo por *P. falciparum*, aun en regiones con gran prevalencia de parásitos con alta resistencia a mefloquina.

ADME. La mefloquina se toma por vía oral, porque las preparaciones parenterales causan reacciones locales severas. El medicamento se absorbe rápidamente, pero con marcada variabilidad. Probablemente debido a la extensa circulación enterogástrica y enterohepática, los niveles de plasma de mefloquina suben de manera bifásica a niveles máximos en alrededor de 17 h. La mefloquina tiene una $t_{1/2}$ larga y variable, 13-24 días, lo que refleja su alta lipofilicidad, extensa distribución en tejidos y excesiva unión (cerca de 98%) a las proteínas del plasma. La lenta eliminación de mefloquina promueve la emergencia de parásitos resistentes a los medicamentos. La mefloquina es extensamente metabolizada en el hígado por CYP3A4; este CYP puede ser inhibido por ketoconazol e inducido por rifampicina. La excreción de mefloquina se produce mayormente por vía fecal; aproximadamente 10% de mefloquina aparece sin cambios en la orina.

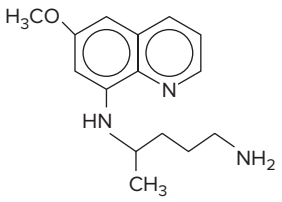
Usos terapéuticos. La mefloquina debe ser reservada para la prevención y tratamiento de paludismo causado por *P. falciparum* y *P. vivax* resistentes a los medicamentos; ya no se considera el tratamiento de primera línea para el paludismo. El medicamento es específicamente útil como agente quimioprofiláctico para viajeros que pasan de semanas a años en áreas donde estas infecciones son endémicas (véase tabla 53-2). En zonas donde las infecciones de paludismo se deben a cepas de *P. falciparum* resistentes a medicamentos, la mefloquina es más efectiva cuando se usa en combinación con un compuesto de artemisinina.

Toxicidad y efectos secundarios. En dosis quimioprofilácticas, si bien la mefloquina oral es generalmente bien tolerada, la FDA de Estados Unidos ha añadido una advertencia con un "recuadro negro" a la etiqueta de mefloquina, haciendo notar los efectos potencialmente adversos neurológicos y psiquiátricos, posiblemente permanentes, que puede causar el medicamento. Son comunes los sueños vívidos; signos y síntomas neuropsiquiátricos importantes pueden ocurrir en 10% o más de personas que reciban dosis de tratamiento; eventos adversos graves (psicosis, convulsiones) son raros. Efectos adversos de corto término del tratamiento incluyen náusea, vómitos y mareos. Las dosis divididas mejoran la tolerancia. La dosis completa debe ser repetida si ocurren vómitos dentro de la primera hora. Después del tratamiento de paludismo con mefloquina, la toxicidad del CNS puede ser tan alta como 0.5%; los síntomas incluyen convulsiones, confusión o disminución del sistema sensorial, psicosis aguda y vértigo inhabilitante. Tales síntomas son reversibles cuando se discontinúa el medicamento. Toxicidades de leves a moderadas (p. ej., trastornos del sueño, disforia, cefalea, trastornos GI y mareos) ocurren incluso con dosis profilácticas. Los efectos adversos usualmente se manifiestan después de la primera hasta la tercera dosis y muchas veces disminuyen aun con tratamiento continuado. Anomalías cardiacas, hemólisis y agranulocitosis son raros.

Contraindicaciones e interacciones del medicamento. En dosis muy altas, la mefloquina es teratógena en roedores. Los estudios han sugerido un incremento en la tasa de partos en que el feto nace muerto con el uso de mefloquina, especialmente durante el primer trimestre. Se debe evitar el embarazo por 3 meses después del uso de mefloquina por la prolongada $t½$ de este agente. Este medicamento está contraindicado en pacientes con historias de convulsiones, depresión, trastornos bipolares y otras afecciones neuropsiquiátricas, o reacciones adversas a quinolinas antipalúdicas. Aunque este fármaco puede ser tomado de manera segura 12 h después de una última dosis de quinina, tomar quinina poco después de mefloquina puede ser peligroso, porque esta última se elimina muy lentamente. Está contraindicado el tratamiento con halofantrina o después de la misma o bien al cabo de dos meses de la administración previa de mefloquina. Estudios controlados sugieren que la mefloquina no afecta el desempeño en personas que toleran el medicamento; no obstante, algunos desaconsejan el uso de mefloquina en pacientes cuyas ocupaciones requieren concentración, agilidad y función cognitiva.

Primaquina

En contraste con otros medicamentos antipalúdicos, la primaquina ejerce su acción sobre las etapas hísticas exoeritrocíticas de los plasmodios en el hígado para evitar y curar las recaídas de paludismo. Los pacientes deben ser analizados para detectar deficiencia de G6PD antes de la terapia con este medicamento.



PRIMAQUINA

Acción y resistencia antipalúdica del parásito. El mecanismo de acción de las 8-aminoquinolinas no ha sido elucidado. La primaquina actúa contra las etapas hepáticas latente y primaria de especies del género *Plasmodium* y evita las recaídas en las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale.* Este medicamento y otras 8-aminoquinolinas también despliegan actividad contra *P. falciparum* y otras especies de *Plasmodium.* Sin embargo, la primaquina es inactiva contra parásitos en etapa hemática asexual.

ADME La absorción de primaquina en el tracto GI se acerca a 100%. Los niveles máximos de concentración plasmática ocurren dentro de 3 h, y después cae con una $t_{1/2}$ variable que promedia 7 h. La primaquina se metaboliza rápidamente. Sólo una pequeña fracción de la dosis es excretada como la droga asociada. Muy importante: la primaquina induce CYP1A2. El principal metabolito, carboxiprimaquina, es inactivo.

Usos terapéuticos. La primaquina se utiliza sobre todo para la quimioprofilaxis terminal y la curación radical de las infecciones por *P. vivax* y *P. ovale* (recurrente) debido a su gran actividad contra las formas hísticas latentes (hipnozoítos) de estas especies del género *Plasmodium*. El compuesto se administra junto con un esquizonticida hemático, usualmente la cloroquina, para erradicar etapas eritrocíticas de estos plasmodios y reducir la posibilidad de emergencia de resistencia al medicamento. Para quimioprofilaxis terminal, los regímenes de primaquina deben ser iniciados poco antes o inmediatamente después de que el sujeto deje un área endémica (véase tabla 53-2). Se puede lograr la cura radical del paludismo por *P. vivax* o *P. ovale* si se administra el medicamento durante un periodo latente asintomático de presunta infección o durante un ataque activo. La administración simultánea de un medicamento esquizonticida y primaquina es más efectiva que el tratamiento en secuencia para promover una cura radical. Estudios limitados han demostrado eficacia en la prevención de paludismo por *P. falciparum y P. vivax* cuando la primaquina se tomó como quimioprofilaxis. La primaquina es generalmente bien tolerada cuando se toma hasta por 1 año.

Toxicidad y efectos secundarios. La primaquina tiene pocos efectos secundarios cuando se administra en las dosis terapéuticas usuales. Puede causar dolores abdominales ligeros a moderados en algunas personas. Tomar el medicamento durante las comidas, a menudo alivia estos síntomas. Son menos frecuentes anemia leve, cianosis (metahemoglobinemia) y leucocitosis. Las altas dosis (60-240 mg diarios) empeoran los síntomas abdominales. La metahemoglobinemia puede presentarse incluso con las dosis habituales de primaquina y puede ser grave en personas con deficiencia congénita de NADH metahemoglobina reductasa (reductasa b5 NADH-citocromo [diaforasa 1]). La cloroquina y la dapsona pueden tener sinergia con la primaquina para producir metahemoglobinemia en estos pacientes. La granulocitopenia y la agranulocitosis son complicaciones raras de la terapia y usualmente se asocian con sobredosis. Otras reacciones adversas raras son hipertensión, arritmias y síntomas referibles al CNS.

Dosis terapéuticas o más altas de primaquina pueden causar hemólisis aguda y anemia hemolítica en humanos con deficiencia de G6PD. La primaquina es el prototipo de más de 50 medicamentos, incluyendo tafenoquina y sulfonamidas antipalúdicas, que causa hemólisis en individuos con deficiente G6PD.

Precauciones y contraindicaciones. La deficiencia de G6PD debe ser descartada antes de la administración de primaquina. La primaquina se ha usado con cautela en sujetos con la forma A de la deficiencia de G6PD, aunque los beneficios del tratamiento no necesariamente pueden sobrepasar los riesgos, pero no debe ser usada en pacientes con deficiencia más severa. Si se administra una dosis diaria de más de 30 mg de base de primaquina (>15 mg en pacientes potencialmente sensibles), entonces los recuentos globulares deben ser seguidos cuidadosamente. Se debe aconsejar a los pacientes que observen si su orina tiene un color oscuro o está teñida de sangre, lo cual indicaría hemólisis. La primaquina no debe ser administrada a mujeres embarazadas; al tratar mujeres que estén lactando, la primaquina debe ser prescrita sólo después de asegurarse que el infante que está lactando tiene un nivel normal de G6PD. La primaquina está contraindicada a pacientes enfermos agudos que sufren de enfermedad sistémica caracterizada por una tendencia a la granulocitopenia (p. ej., formas activas de artritis reumatoide y lupus eritematoso). La primaquina no debe ser administrada a pacientes que reciban medicamentos que causen hemólisis o que depriman elementos mieloides de la médula espinal.

Tafenoquina

Como derivado de la primaquina, la tafenoquina presumiblemente tiene el mismo mecanismo de acción de la primaquina; su toxicidad y efectos secundarios reportados son los mismos, particularmente en relación con la deficiencia de G6PD. La absorción después de administrar la dosis es completa, pero se tardó más de alrededor de 12 h en voluntarios sanos (Charles *et al*., 2007). Las principales diferencias entre primaquina y tafenoquina se relacionan con ADME. No hay reportados efectos QTc detectables con tafenoquina. Este agente no ha sido probado en mujeres embarazadas o niños.

ADME. Después de la administración oral (no hay disponible formulación parenteral), la tafenoquina se absorbe lentamente, con máximas concentraciones en plasma que ocurren cerca de 12 h después de la dosis en sujetos sanos en ayunas; la absorción y eliminación son de primer orden (Brueckner *et al*., 1998). La $t_{1/2}$ de eliminación de la tafenoquina es de alrededor de 14 días (Brueckner *et al*., 1998; Charles *et al*., 2007). El medicamento tiene un gran volumen de distribución y baja eliminación. No está bien comprendido el metabolismo *in vivo* del medicamento original y los metabolitos resultantes. Los efectos gastrointestinales ligeros incluyen gases, vómitos, acidez de estómago y diarrea. La metahemoglobinemia, la anemia hemolítica, la trombocitopenia o los cambios en el conteo de glóbulos blancos o en los electrocardiogramas no se observan en sujetos sanos en ayunas sin deficiencia de G6PD (Brueckner *et al*., 1998; Charles *et al*., 2007).

Usos terapéuticos, toxicidad, efectos secundarios, precauciones y contraindicaciones. Se considera ampliamente que son como los de la primaquina, pero potencialmente exacerbados por la larga vida media de eliminación.

Sulfonamidas y sulfonas

Las sulfonamidas y las sulfonas son esquizonticidas hemáticos de acción lenta y tienen más actividad contra *P. falciparum* que contra *P. vivax*.

Mecanismo de acción

Las sulfonamidas son análogas de ácido *p*-aminobenzoico que de manera competitiva inhiben la dihidropteroato sintasa de *Plasmodium*. Estos compuestos se combinan con un inhibidor de la dihidrofolato reductasa del parásito para aumentar la acción antipalúdica. Véase figura 56-2 y textos cercanos para detalles de estos agentes.

Resistencia al medicamento

La resistencia a la sulfadoxina la confieren varias mutaciones puntuales en el gen de la dihidropteroato sintasa. Estas mutaciones resistentes a la sulfadoxina, cuando se combinan con mutaciones de la dihidrofolato reductasa y confieren resistencia a la pirimetamina, aumentan de manera considerable la posibilidad del fracaso del tratamiento con la combinación sulfadoxina-pirimetamina. Cuando se administra intermitentemente durante el segundo y tercer trimestres de embarazo, la sulfadoxina-pirimetamina es un componente rutinario del cuidado prenatal en toda África. Las estrategias de tratamiento preventivo intermitente también podrían beneficiar a los lactantes. En general, se puede prever que, ante la falta de antifolatos nuevos eficaces contra las cepas resistentes a los fármacos, el empleo de estos antipalúdicos para prevención o tratamiento seguirá disminuyendo.

Tetraciclinas y clindamicina

La tetraciclina y la doxiciclina son útiles en el tratamiento del paludismo, como lo es la clindamicina. Estos agentes son esquizonticidas hemáticos de lento actuar que pueden utilizarse solos para quimioprofilaxis a corto plazo en áreas con paludismo resistente a cloroquina y mefloquina (sólo se recomienda doxiciclina para quimioprofilaxis de paludismo).

Estos antibióticos actúan por medio de un mecanismo de muerte tardía que resulta de su inhibición de traslación de proteína en el apicoplas-

to del parásito (un organillo derivado en la evolución del cloroplasto de plantas). Este efecto sobre los parásitos palúdicos se manifiesta como muerte de la progenie de los parásitos tratados con el fármaco, lo cual da por resultado el inicio lento de la actividad antipalúdica. Su modo de acción relativamente lento hace que estos medicamentos no sean efectivos como agentes únicos para el tratamiento del paludismo. Los regímenes de dosis para tetraciclina y clindamicina son registrados en la tabla de datos sobre medicamentos. Debido a sus efectos adversos en huesos y dientes, las tetraciclinas no deben administrarse a mujeres grávidas o niños menores de 8 años. Para detalles de estos agentes, véase el capítulo 59.

Principios y pautas para la qumioprofilaxis y quimioterapia del paludismo

La prevención farmacológica del paludismo presenta un reto difícil porque *P. falciparum*, que causa casi todas las muertes de paludismo humano, se ha tornado progresivamente más resistente a los medicamentos antipalúdicos disponibles. Artemeter-lumefantrina oral es probablemente apropiado como tratamiento antipalúdico de primera línea de paludismo no complicado. La cloroquina continúa siendo efectiva contra paludismo causado por *P. ovale*, *P. malariae*, *P. knowlesi*, la mayoría de las cepas de *P. vivax*, y cepas sensibles a cloroquina de *P. falciparum* que se encuentran en algunas áreas geográficas. Sin embargo, las cepas resistentes a cloroquina de *P. falciparum* ahora son la regla, no la excepción, en la mayoría de las regiones endémicas de paludismo (véase figura 53-1). Extensa coincidencia geográfica también existe entre resistencia a cloroquina y resistencia a pirimetamina-sulfadoxina. El paludismo por *P. falciparum* resistente a múltiples medicamentos es predominante y grave especialmente en el sudeste asiático y Oceanía. Estas infecciones pueden no responder adecuadamente ni siquiera a mefloquina o quinina. La sección siguiente presenta un panorama de la quimioprofilaxis y quimioterapia del paludismo. Recomendaciones actuales del CDC para medicamentos y regímenes de dosis para quimioprofilaxis y tratamiento de paludismo en individuos no inmunes se muestran en las tablas 53-2 y 53-3.

Los medicamentos no reemplazan las medidas sencillas y económicas para la prevención del paludismo. Las personas que visiten las áreas con paludismo endémico deben tomar las precauciones apropiadas para evitar picaduras de mosquitos. Una de esas medidas es evitar la exposición a mosquitos al atardecer y el amanecer, usualmente los momentos de máxima picadura. Otras incluyen usar repelentes de insectos que contengan, al menos, 30% DEET y dormir en habitaciones bien cubiertas con mallas o en camas bajo mosquiteros impregnados con insecticida de piretrina como la permetrina.

Quimioprofilaxis del paludismo

Los regímenes para quimioprofilaxis para paludismo incluyen principalmente tres medicamentos: *atovacuona-proguanilo* y *doxiciclina*, pues ambos pueden ser utilizados en todas las áreas, y *mefloquina*, que puede ser utilizada en áreas con paludismo sensible a mefloquina. Otras opciones disponibles son cloroquina o dihidroxicloroquina (pero su uso es restringido a las pocas áreas con paludismo sensible a cloroquina) y primaquina (para viajes cortos hacia áreas principalmente con *P. vivax*). En general, las dosis deben comenzarse antes de la exposición, idealmente antes que los viajeros abandonen su país (véase tabla 53-2).

En aquellas pocas áreas donde se encuentren cepas de *P. falciparum* sensibles a la cloroquina, esta última es todavía apropiada para quimioprofilaxis. En áreas donde el paludismo resistente a cloroquina es endémica, mefloquina y atovacuona-proguanilo son los regímenes de selección para quimioprofilaxis. Para la quimioprofilaxis en viajeros de estancias largas, la cloroquina es segura en las dosis utilizadas, pero hay quienes recomiendan chequeos de retina anual, y hay un límite finito de dosis que se recomienda para la quimioprofilaxis por la toxicidad ocular. La mefloquina y la doxiciclina son bien toleradas. La mefloquina es el medicamento mejor recomendado para profilaxis de paludismo para viajeros de estancias largas, y, si es bien tolerada, puede usarse por periodos prolongados. Se ha estudiado la combinación atovacuona-proguanilo hasta por 20 semanas, pero es probable que sea aceptable por años según la experiencia con los componentes individuales.

Autotratamiento por presunto paludismo para viajeros

El CDC provee pautas para autotratamiento de presunto paludismo con medicamentos apropiados (atovacuona-proguanilo, artemeter-lumefantrina, como se describe en la tabla 53-3) cuando no están disponibles los cuidados profesionales dentro de las 24 h. En tales casos, deben buscarse cuidados médicos inmediatamente después del tratamiento. Estas recomendaciones pueden cambiar con el tiempo y en locaciones específicas. Consúltese el Libro Amarillo del CDC (https://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014).

Diagnóstico y tratamiento del paludismo

El diagnóstico del paludismo tiene que ser considerado para pacientes que presentan enfermedad aguda febril después de retornar de una región endémica de paludismo. Un acercamiento racional y organizado al diagnóstico, identificación del parásito y tratamiento apropiado es crucial. Las pautas para el tratamiento de malaria en Estados Unidos se proveen por el CDC y se muestran en la figura 53-3, con detalles de los agentes disponibles resumidos en la tabla 53-3. Más información está accesible online (http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/treatmenttable.pdf) y de la línea del CDC (CDC Paludismo Hotline) (770-488-7788 y 770-488-7100).

Niños y mujeres grávidas son los más susceptibles a paludismo grave. El tratamiento de niños generalmente es el mismo que para adultos (dosis pediátricas no deben exceder la dosis de adulto) (véase la tabla de datos de medicamentos). Sin embargo, las tetraciclinas no deben suministrárseles a niños menores de 8 años, excepto en una emergencia, y atovacuona-proguanilo como tratamiento está aprobado sólo para niños que pesan más de 5 kg.

Quimioprofilaxis y tratamiento durante el embarazo

La quimioprofilaxis durante el embarazo es compleja, y las mujeres deben evaluar con personal médico experto los beneficios y riesgos de diferentes estrategias con relación a sus situaciones particulares. El paludismo grave durante el embarazo debe ser tratado con tratamiento antipalúdico intravenoso, de acuerdo con las pautas generales para el paludismo severo, tomando en consideración los medicamentos que deben ser evitados durante el embarazo. En madres que amamantan, el tratamiento con la mayoría de los compuestos es aceptable, aunque la cloroquina y la hidroxicloroquina son los agentes preferidos. El uso de atovacuona-proguanilo no es recomendado, a menos que los lactantes pesen más de 5 kg. También, el infante lactante debe mostrar tener un nivel normal de G6PD antes de recibir primaquina.

Tratar al mosquito en lugar de al ser humano

Los desarrollos tecnológicos recientes parecen poder revolucionar el control del mosquito y la susceptibilidad del mosquito a los parásitos de paludismo. Isaacs *et al*. (2011) lograron por ingeniería la resistencia a la infección de *P. falciparum* en mosquitos, al hacer que los mosquitos expresaran anticuerpos de cadena simple que tenían como blanco los antígenos en la superficie del parásito e inhibían la capacidad del parásito de invadir el abdomen medio y las glándulas salivales del mosquito, efectos que reducirían o eliminarían la capacidad del mosquito de infectar a humanos durante una picadura.

El desarrollo en editar los genes utilizando CRISPR/cas9 (véase capítulo 3) ha abierto una nueva posibilidad para la expresión de alta eficiencia de genes de resistencia para tratar la extensión y predominio del paludismo. Gantz y Bier (2015) han descrito una "reacción en cadena mutagénica" basada en CRISPR/cas9 que puede propagar una mutación de un cromosoma a su cromosoma homólogo, convirtiendo mutaciones heterocigóticas en homocigóticas en la mayoría de línea de gérmenes y células somáticas en *Drosophila*. Este sistema de transmisión de gen funciona en mosquitos también (Gantz *et al*., 2015), al introducir genes efectores antiplasmodio en la línea de germen y, de ahí, hacia la progenie con muy alta frecuencia. Otros constructos endonucleasa CRISPR/cas9 han transmitido genes en el vector de paludismo *Anopheles gambiae,* concentrándose en la reproducción de hembras y sosteniendo la promesa de reducir la población de mosquitos en áreas endémicas de paludismo a niveles que no sostendrán la transmisión de la enfermedad (Hammond *et al*., 2016).

Parece probable que esta tecnología de gen que transmite la edición de genes será aplicable a otras enfermedades transportadas por vectores. Como hicieron notar Hammond *et al* (2016), "El éxito de esta tecnología de transmisión de gen para el control de vectores dependerá de la selección de apropiados promotores para, efectivamente, transmitir el buscador durante... gametogénesis, el fenotipo de los genes deteriorados, la robustez de la nucleasa durante la búsqueda y la habilidad de la población blanco de generar mutaciones compensadoras". Los transmisores de genes CRISPR/cas9 no han sido liberados a la naturaleza. Realmente, la aproximación al uso de estas técnicas en el campo debe hacerse con cautela y se debe esperar a una comprensión plena de las consecuencias ecológicas y los problemas éticos y legales.

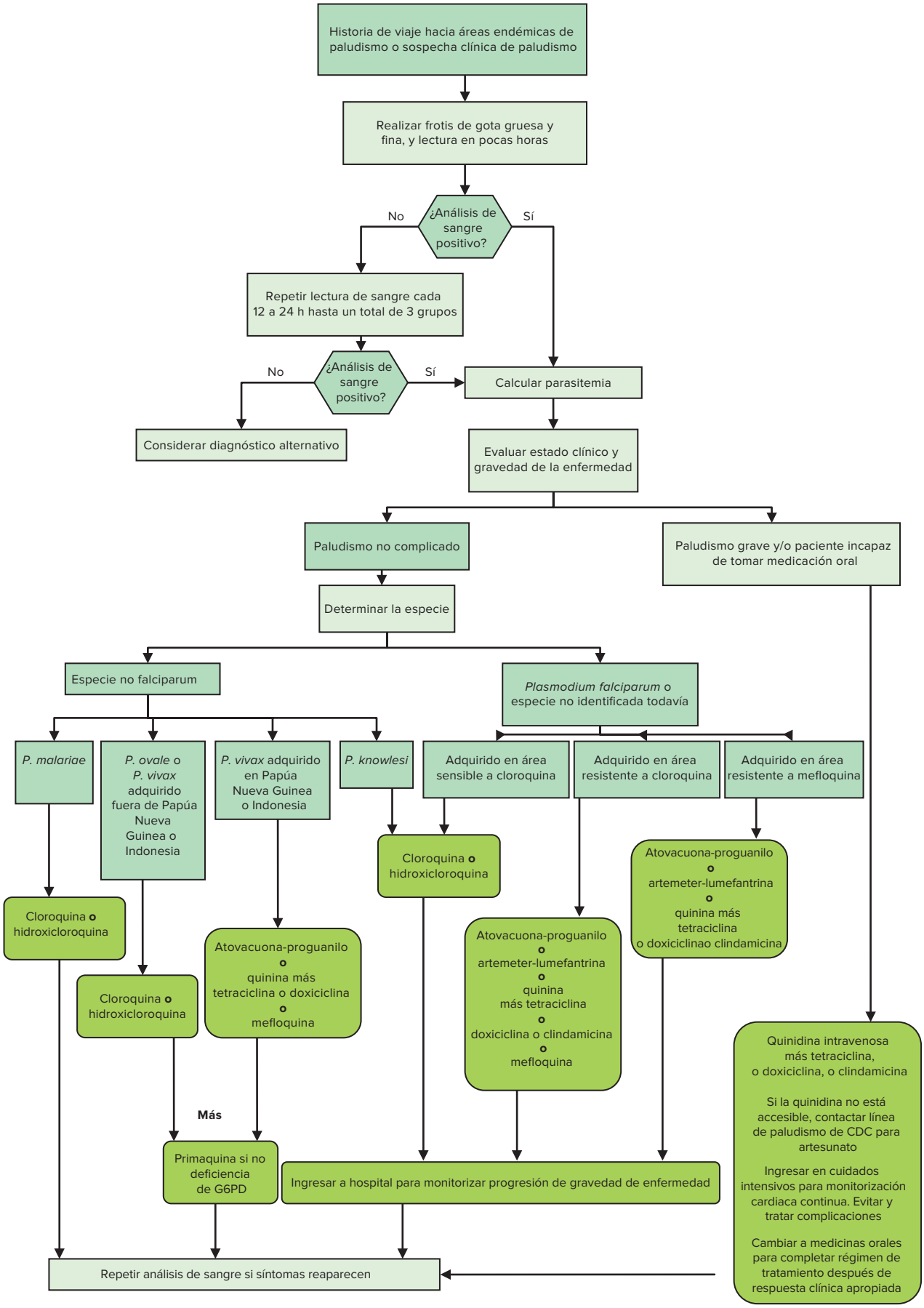


Figura 53-3 ***Algoritmo de decisión para el tratamiento del paludismo.*** Atovacuona-proguanilo, mefloquina, artemeter-lumefantrina, tetraciclina y doxiciclina no están indicados durante el embarazo (embarazo categoría C). Tetraciclina y doxiciclina no están indicadas en niños menores de 8 años. (Modificado de Centros para Control y Prevención de Enfermedades. Paludismo. n.d. http://www.cdc.gov/malaria/resources/pdf/algorithm.pdf. Accedido 24 de mayo de 2016).

Datos farmacológicos para su formulario personal: *regímenes para tratamiento de paludismo*

Indicación del medicamento	Dosis de adulto	Dosis pediátrica[a]	Efectos adversos potenciales	Comentarios
Artemeter- lumefantrina *P. falciparum* de áreas desconocidas o resistentes a la cloroquina	Tableta: 20 mg de artemeter, lumefantrina. Dosis: 4 tabletas. Día 1: dos dosis cada 8 h; a partir de ahí, dos veces al día por 2 días	Peso(kg) tab/dosis 5-15 1 15-25 2 25-<35 3 >35 4 Usar el mismo programa de 3 días como los adultos	Adultos: cefalea, anorexia, mareos, astenia, artralgia, mialgia Niños: fiebre, tos, vómitos, falta de apetito, cefalea	Tomar con alimentos o leche entera. Si el paciente vomita dentro de 30 min, repetir dosis. Contraindicado en embarazo
Artesunato (IV; disponible en CDC) Paludismo severo; véase pautas de CDC	Tratamiento en Estados Unidos IND (CDC): cuatro dosis iguales de artesunato (2.4 mg/kg cada una) por un periodo de 3 días seguido de tratamiento oral con atovacuona-proguanilo, doxiciclina, clindamicina o mefloquina (para evitar surgimiento de resistencia)		Véase artemeter	Véase pautas de CDC para artemeter
Atovacuona-proguanilo *P. falciparum* de áreas resistentes a cloroquina *P. vivax*	Tableta de adulto 250 mg de atovacuona/ 100 mg de proguanilo 4 tabletas de adulto oral diarias × 3 días	Tableta pediátrica = 62.5 mg de atovacuona/25 mg de proguanilo 5-8 kg: 2 tab ped oral/d × 3 d >8-10 kg: 3 tab ped diarias × 3 d >10-20 kg: 1 tab de adulto diaria × 3 d >20-30 kg: 2 tab de adulto diarias × 3 d >30-40 kg: 3 tab de adulto diarias × 3 d >40 kg: 4 tab de adulto diarias × 3 d	Dolor abdominal, náusea, vómito, diarrea, cefalea, erupción, ligeras elevaciones reversibles de niveles de aminotransferasa en hígado	No indicado su uso en mujeres grávidas debido a datos limitados. Contraindicado si hay hipersensibilidad a atovacuona o proguanilo; deficiencia renal severa (eliminación de creatinina <30 mL/min) Debe tomarse con alimentos para aumentar absorción de atovacuona
Fosfato de cloroquina *P falciparum* en áreas sensibles a cloroquina *P. vivax* en áreas sensibles a cloroquina Todos *P. ovale* Todos *P. malariae* Todos *P. knowlesi*	600 mg de base (1 000 mg de sal) oral inmediatamente, seguido por 300 mg de base (500 mg de sal) oral a 6, 24, 48 h. Dosis total: 1 500 mg de base (2 500 mg de sal)	10 mg de base/kg oral inmediatamente, seguido por 5 mg de base/kg oral a 6, 24 y 48 h Dosis total: 25 mg de base/kg	Náusea, vómito, erupción, cefalea, urticaria, dolor abdominal, prurito	Seguro en niños y mujeres grávidas. Administrar para quimioprofilaxis (500 mg de sal oral cada semana) en mujeres embarazadas con *P. vivax* sensible a cloroquina Contraindicado si hay cambio en campo visual o de retina; hipersensibilidad a 4-aminoquinolinas Usar con cautela en personas con deficiencia en función del hígado, pues el medicamento se concentra en hígado
Clindamicina (oral o intravenosa) *P. falciparum* de áreas resistentes a cloroquina *P. vivax* de áreas resistentes a cloroquina	Oral: 20 mg de base/kg/d dividida tres veces al día × 7 d Intravenosa: 10 mg de base/kg de dosis de carga intravenosa seguida por 5 mg de base/kg intravenosa cada 8 h; cambiar a clindamicina oral (como más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicamentos orales; duración = 7 d	Oral: 20 mg de base/kg/d oral dividida tres veces al día × 7 días Intravenosa: 10 mg de base/kg de dosis de carga intravenosa seguida por 5 mg de base/kg intravenosa cada 8 h; cambiar a clindamicina (dosis oral como más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicamentos orales; ciclo del tratamiento = 7 d	Diarrea, náusea, rash	Usar siempre en combinación con quinina-quinidina. Seguro en niños y mujeres grávidas
Doxiciclina (oral o intravenosa) *P. falciparum* y *P. vivax* de áreas resistentes a cloroquina	Oral: 100 mg oral dos veces al día × 7 d Intravenosa: 100 mg intravenosa cada 12 h y cambiar a doxiciclina oral (como más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral; ciclo de tratamiento = 7 d	Oral: 2.2 mg/kg oral cada 12 h × 7 días Intravenosa: sólo si el paciente no es capaz de tomar medicación oral; para niños <45 kg, dar 2.2 mg/kg intravenoso cada 12 h y cambiar después a doxiciclina oral (dosis como más arriba) tan pronto como el paciente pueda tomar medicación oral; para niños >45 kg, usar la misma dosis que para adultos; duración = 7 d	Náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, fotosensibilidad, cefalea, esofagitis, odinofagia. Raramente hepatotoxicidad, pancreatitis e hipertensión intracraneal benigna tratada con medicamentos de clase de tetraciclina	Siempre usar en combinación con quinina o quinidina. Contraindicado en niños <8 años, mujeres embarazadas y personas con conocida hipersensibilidad a tetraciclinas Comida, leche y antiácidos Ca^{2+} disminuyen absorción y disminuyen trastornos GI Para prevenir esofagitis, tomar tetraciclina con grandes cantidades de fluidos (pacientes no deben acostarse por 1 h después de tomar los medicamentos). Barbitúricos, carbamazepina o fenitoína pueden causar reducción en C_P de doxiciclina

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *regímenes para tratamiento de paludismo (continuación)*

Indicación del medicamento	Dosis de adulto	Dosis pediátrica[a]	Efectos adversos potenciales	Comentarios
Hidroxicloroquina (oral) Alternativa secundaria para tratamiento de *P. falciparum* y *P. vivax* de áreas sensibles a cloroquina Todos *P. ovale* Todos *P. malariae*	620 mg de base (= 800 mg de sal) oral inmediatamente, seguidos de 310 mg de base (= 400 mg de sal) oral a las 6, 24, 48 h Dosis total: 1 550 mg de base (= 2 000 mg de sal)	10 mg de base/kg oral inmediatamente, seguido de 5 mg de base/kg oral a las 6, 24, 48 h Dosis total: 25 mg de base/kg	Náusea, vómitos, erupción, cefalea, mareos, urticaria, dolor abdominal, prurito[b]	Seguro en niños y mujeres embarazadas Contraindicado si cambia el campo visual o de retina; hipersensibilidad a 4-aminoquinolinas Usar con cautela en individuos con deficiencia hepática
Mefloquina[c] *P. falciparum* de áreas resistentes a cloroquina, excepto regiones fronterizas Tailandia-Birmania y Tailandia-Camboya *P. vivax* de áreas resistentes a cloroquina	684 mg de base (= 750 mg de sal) oral, como dosis inicial, seguidos por 456 mg de base (= 500 mg de sal) oral dada 6-12 h después de la dosis inicial Dosis total = 1 250 mg de sal	13.7 mg de base/kg (= 15 mg de sal/kg) oral, como dosis inicial, seguidos de 9.1 mg de base/kg (= 10 mg de sal/kg) oral 6-12 h después de la dosis inicial Dosis total = 25 mg de sal/kg	Náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, mareos, cefalea, somnolencia, trastornos del sueño, mialgia, erupción ligera de la piel y fatiga; reacciones neuropsiquiátricas moderadas a severas; cambios en ECG (arritmia sinusal, bradicardia sinusal, 1º bloqueo AV, prolongación de QTc, y ondas T anormales	Contraindicado si hay hipersensibilidad al fármaco o componentes relacionados, anomalías en la conducción cardiaca, trastornos psquiátricos y convulsiones No administrar si el paciente ha recibido fármacos relacionados (cloroquina, quinina, quinidina) menos de 12 h antes
Fosfato de primaquina Cura radical de *P. vivax* y *P. ovale* (para eliminar hipnozoítos)	30 mg de base oral por día × 14 días	0.5 mg de base/kg oral por día × 14 días	Trastornos gastrointestinales, metahemoglobinemia (autolimitada), hemólisis en personas con deficiencia de G6PD	Debe analizarse buscando deficiencia en G6PD previo a su uso Contraindicado en personas con deficiencia de G6PD, mujeres embarazadas Debe tomarse con comida para minimizar efectos adversos gastrointestinales
Sulfato de quinina (oral) *P. falciparum* de áreas resistentes a cloroquina *P. vivax* de áreas resistentes a cloroquina	542 mg de base (650 mg de sal)[d] oral tres veces al día × 3 días (infecciones adquiridas fuera del sudeste asiático) hasta 7 días (infecciones adquiridas en sudeste asiático)	8.3 mg de base/kg (10 mg de sal/kg) oral tres veces al día × 3 días (infecciones adquiridas fuera del sudeste asiático) hasta 7 días (infecciones adquiridas en sudeste asiático)	Cinconismo,[e] arritmia sinusal, ritmos en uniones, bloqueo auriculoventricular, intervalo QT prolongado, taquicardia ventricular, fibrilación ventricular (éstas son raras y más comúnmente vistas con quinidina), hipoglucemia	Combinar con tetraciclina, doxiciclina o clindamicina, excepto para infecciones por *P. vivax* en niños <8 años o mujeres grávidas Contraindicado en hipersensibilidad, incluyendo historia de fiebre de aguas negras, púrpura trombocitopénica o trombocitopenia asociada con uso de quinina o quinidina; muchos defectos de conducción cardiaca y arritmias;[f] miastenia grave; neuritis óptica
Gluconato de quinidina (intravenoso) Paludismo severo (todas las especies, independientemente de resistencia a cloroquina) Paciente incapaz de tomar medicamentos orales Parasitemia >10%	6.25 mg de base/kg (= 10 mg de sal/kg) dosis de carga intravenosa más de 1-2 h, después 0.0125 mg de base/kg/min (0.02 mg de sal/kg/min) de infusión continua al menos por 24 h Notar régimen alterno[g]	El mismo del adulto	Cinconismo, taquicardia, prolongación de intervalos QRS y QTc, aplanamiento de ondas T (efectos a veces efímeros) Arritmias ventriculares, hipotensión, hipoglucemia	Combinar con tetraciclina, doxiciclina o clindamicina Contraindicado en hipersensibilidad; historia de fiebre de aguas negras, púrpura trombocitopénica o trombocitopenia asociada con uso de quinina o quinidina; muchos defectos de conducción cardiaca y arritmias;[h] miastenia grave; neuritis óptica

Indicación del medicamento	Dosis de adulto	Dosis pediátrica[a]	Efectos adversos potenciales	Comentarios
Tetraciclina (oral o intravenosa) *P. falciparum* y *P. vivax* de áreas resistentes a cloroquina (con quinina/quinidina)	Oral: 250 mg cuatro veces al día × 7 días Intravenosa: dosis igual que la oral	25 mg/kg al día, oral, dividida, cuatro diarias × 7 días Intravenosa: dosis igual a la oral	Véase doxiciclina	Véase doxiciclina

Estos regímenes están basados en recomendaciones publicadas del CDC de Estados Unidos. Aunque actuales en el momento de escribirlas, estas recomendaciones pueden cambiar con el tiempo. La información actualizada debe obtenerse del sitio web de CDC en https://wwwnc.cdc.gov/travel. Las recomendaciones y tratamientos accesibles difieren entre países en el mundo industrializado, países en vías de desarrollo y regiones endémicas de paludismo; en estas últimas, algunos tratamientos antipalúdicos pueden estar accesibles sin prescripción médica, pero los medicamentos más efectivos usualmente son controlados por agencias gubernamentales.

[a] La dosis pediátrica no debe exceder nunca la dosis adulta.

[b] Extrapolado de literatura de cloroquina.

[c] La mefloquina no se debe utilizar para tratar infecciones por *P. falciparum* adquiridas en las áreas siguientes: frontera de Tailandia con Birmania (Myanmar) y Camboya, provincias del este de Camboya, estados occidentales de Myanmar, frontera entre Myanmar y China, Laos a lo largo de la frontera de Laos y Myanmar (y partes adyacentes de la frontera Tailandia-Camboya) y el sur de Vietnam, debido a cepas resistentes.

[d] La cápsula de sulfato de quinina manufacturada en Estados Unidos es en una dosis de 324 mg; por tanto, 2 cápsulas deben ser suficientes para la dosis de adulto.

[e] Náusea, vómitos, cefalea, acúfenos, sordera, mareos y trastornos visuales.

[f] Refiérase al sulfato de quinina, indicaciones insertas en paquete (Mutual Pharmaceutical Inc., Philadelphia, PA, Rev. 8 de noviembre de 2009).

[g] Dosis alternativa de régimen por neuritis óptica hipoglucémica para gluconato de quinidina (IV): 15 mg de base/kg (24 mg de sal/kg) dosis de carga intravenosa infundida durante 4 h, seguida de 7.5 mg de base/kg (=12 mg de sal/kg) infundida durante 4 h cada 8 h, comenzando 8 h después de la dosis de carga (véase indicaciones insertas en paquete) una vez que la densidad del parásito <1% y el paciente pueda tomar medicamento oral, completar el tratamiento con quinina oral, dosis como se indica arriba. Ciclo de quinina = 7 días en sudeste asiático (3 días en África o Suramérica).

[h] Refiérase a gluconato de quinidina, indicaciones insertas en paquete Eli Lilly Co., Indianapolis, IN, Febrero 2002.

Fuentes: http://wwwnc.cdc.gov/travel/content/yellowbook/home-2010.aspx, http://www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/clinicians2.html, accedido el 24 de mayo de 2016.

Bibliografía

Amaratunga C, *et al*. Dihydroartemisinin-piperaquine resistance in *Plasmodium falciparum* paludismo in Cambodia: a multisite prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* **2016**;*16*:357–365.

Artimovich E, *et al*. Persistence of sulfadoxine-pyrimethamine resistance despite reduction of drug pressure in Malawi. *J Infect Dis* **2015**;*212*:694–701.

Ashley EA, *et al*. Spread of artemisinin resistance in *Plasmodium falciparum* paludismo. *N Engl J Med* **2014**;*371*:411–423.

Baird JK. Evidence and implications of mortality associated with acute *Plasmodium vivax* paludismo. *Clin Microbiol Rev* **2013**;*26*:36–57.

Brueckner RP, *et al*. First-time-in-humans safety and pharmacokinetics of WR 238605, a new antipaludismol. *Am J Trop Med Hyg* **1998**;*58*:645–649.

Capper MJ, *et al*. Antipaludismol 4(1H)-pyridones bind to the Qi site of cytochrome bc1. *Proc Natl Acad Sci USA* **2015**;*112*:755–760.

Charles BG, *et al*. Population pharmacokinetics of tafenoquine during paludismo prophylaxis in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**;*51*:2709–2715.

Chen I, *et al*. "Asymptomatic" paludismo: a chronic and debilitating infection that should be treated. *PLoS Med* **2016**;*13*:e1001942.

Chitnis CE, *et al*. Targeting the *Plasmodium vivax* Duffy-binding protein. *Trends Parasitol* **2008**;*24*:29–34.

Djimde A, *et al*. Application of a molecular marker for surveillance of chloroquine-resistant falciparum paludismo. *Lancet* **2001**;*358*:890–891.

Fairhurst RM. Understanding artemisinin-resistant paludismo: what a difference a year makes. *Curr Opin Infect Dis* **2015**;*28*:417–425.

Garcia-Bustos JF, *et al*. Antipaludismol drug resistance and early drug discovery. *Curr Pharm Des* **2013**;*19*:270–281.

Gantz VM, Bier E. Genome editing. The mutagenic chain reaction: a method for converting heterozygous to homozygous mutations. *Science* **2015**;*348*:442–444.

Gantz VM, *et al*. Highly efficient Cas9-mediated gene drive for population modification of the paludismo vector mosquito *Anopheles stephensi*. *Proc Natl Acad Sci USA* **2015**;*112*:E6736–E6743.

GBD_2013_Collaborators. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* **2015**;*385*:117–171.

Hammond A, *et al*. A CRISPR-Cas9 gene drive system targeting female reproduction in the paludismo mosquito vector *Anopheles gambiae*. *Nat Biotechnol* **2016**;*34*:78–83.

Hemingway J, *et al*. Tools and strategies for paludismo control and elimination: what do we need to achieve a grand convergence in Paludismo? *PLoS Biol* **2016**;*14*:e1002380.

Huang F, *et al*. A single mutation in K13 predominates in southern China and is associated with delayed clearance of *Plasmodium falciparum* following artemisinin treatment. *J Infect Dis* **2015**;*212*:1629–1635.

Hviid L, *et al*. PfEMP1—a parasite protein family of key importance in *Plasmodium falciparum* Paludismo immunity and pathogenesis. *Adv Parasitol* **2015**;*88*:51–84.

Isaacs AT, *et al*. Engineered resistance to *Plasmodium falciparum* development in transgenic *Anopheles* stephensi. *PLoS Pathog* 2011;*7*:e1002017.

Islahudin F, *et al*. The antipaludismol drug quinine interferes with serotonin biosynthesis and action. *Sci Rep* **2014**;*4*:3618.

Kessl JJ, *et al*. Modeling the molecular basis of atovaquone resistance in parasites and pathogenic fungi. *Trends Parasitol* **2007**;*23*:494–501.

Khozoie C, *et al*. The antipaludismol drug quinine disrupts Tat2p-mediated tryptophan transport and causes tryptophan starvation. *J Biol Chem* **2009**;*284*:17968–17974.

Lim NT, *et al*. Characterization of inhibitors and monoclonal antibodies that modulate the interaction between *Plasmodium falciparum* adhesin Pf*Rh4* with its erythrocyte receptor complement receptor 1. *J Biol Chem* **2015**;*290*:25307–25321.

Llanos-Cuentas A, *et al*. Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* paludismo (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *Lancet* **2014**;*383*:1049–1058.

Miller LH, *et al*. Research toward vaccines against paludismo. *Nat Med* **1998**;*4*:520–524.

Paul AS, *et al*. Host-parasite interactions that guide red blood cell invasion by paludismo parasites. *Curr Opin Hematol* **2015**;*22*:220–226.

Plowe C V, *et al*. Pyrimethamine and proguanil resistance-conferring mutations in *Plasmodium falciparum* dihydrofolate reductase: polymerase chain reaction methods for surveillance in Africa. *Am J Trop Med Hyg* **1995**;*52*:565–568.

Sibley CH, *et al*. Pyrimethamine-sulfadoxine resistance in *Plasmodium falciparum*: what next? *Trends Parasitol* **2001**;*17*:582–588.

Sinnis P, *et al*. Quantification of sporozoite invasion, migration, and development by microscopy and flow cytometry. *Methods Mol Biol* **2013**; *923*:385–400.
Spring MD, *et al*. Dihydroartemisinin-piperaquine failure associated with a triple mutant including kelch13 C580Y in Cambodia: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* **2015**;*15*:683–691.
Ukaegbu UE, *et al*. A unique virulence gene occupies a principal position in immune evasion by the paludismo parasite *Plasmodium falciparum*. *PLoS Genet* **2015**;*11*:e1005234.
Van Schalkwyk DA, *et al*. Paludismo resistance to non-artemisinin partner drugs: how to reACT. *Lancet Infect Dis* **2015**;*15*:621–623.
Warhurst DC. A molecular marker for chloroquine-resistant falciparum paludismo. *N Engl J Med* **2001**;*344*:257–263.
Weiss GE, *et al*. Overlaying molecular and temporal aspects of paludismo parasite invasion. *Trends Parasitol* **2016**;*32*:284–295.
Wells TN, *et al*. Paludismo medicines: a glass half full? *Nat Rev Drug Discov* **2015**;*14*:424–442.
Wells TN, *et al*. When is enough enough? The need for a robust pipeline of high-quality antipaludismols. *Discov Med* **2010**;*9*:389–398.
White NJ, *et al*. Paludismo. *Lancet* **2014**;*383*:723–735.

Capítulo 54

Tratamiento farmacológico de las infecciones por protozoarios: amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, tripanosomiasis, leishmaniasis y otras infecciones por protozoarios

Dawn M. Wetzel y Margaret A. Phillips

INFECCIONES PROTOZOARIAS EN HUMANOS

- Amebiasis
- Giardiasis
- Tricomoniasis
- Toxoplasmosis
- Criptosporidiosis
- Tripanosomiasis
- Leishmaniasis
- Otras infecciones por protozoarios

FÁRMACOS ANTIPROTOZOARIOS

- Anfotericina B
- Eflornitina
- 8-hidroxiquinolinas
- Melarsoprol
- Metronidazol y tinidazol
- Miltefosina
- Nifurtimox y benznidazol
- Nitazoxanida
- Paromomicina
- Pentamidina
- Estibogluconato de sodio
- Suramina

Los seres humanos albergan una gran variedad de parásitos protozoarios que pueden ser transmitidos por insectos vectores, directamente de otros reservorios mamíferos, o de una persona a otra. El sistema inmune desempeña un papel crucial en la protección contra las consecuencias patológicas de muchas infecciones por protozoarios. Por tanto, las infecciones oportunistas por protozoarios son significativas en lactantes, individuos con cáncer, receptores de trasplantes, aquellos que reciben fármacos inmunodepresores o terapia antibiótica extensa, y personas con infección avanzada por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Debido a que las vacunas efectivas no están disponibles, la quimioterapia ha sido la única forma práctica para tratar a las personas infectadas y reducir la transmisión. Aún faltan agentes satisfactorios para el tratamiento de importantes infecciones por protozoarios, como la tripanosomiasis africana (enfermedad del sueño) y la enfermedad de Chagas crónica. Muchos fármacos antiprotozoarios eficaces son tóxicos en dosis terapéuticas; este problema se agrava al aumentar la resistencia a los fármacos. Para obtener una lista de los fármacos y las dosis que se usan para tratar estas enfermedades, véase *Fármacos para infecciones parasitarias* (2013).

Infecciones protozoarias en humanos

Amebiasis

La amebiasis afecta aproximadamente a 10% de la población mundial, y causa enfermedad invasiva en cerca de 50 millones de personas y la muerte en alrededor de 100 000 de estas anualmente (Stanley, 2003). La amebiasis se observa con mayor frecuencia entre personas que viven en la pobreza, en condiciones de hacinamiento y en áreas insalubres (Petri 2014). Existen tres especies de *Entamoeba* morfológicamente idénticas, pero genéticamente distintas —*E. histolytica, E. dispar*, y *E. moshkovskii*— (Petri, 2014). Además, recientemente se descubrió la *Entamoeba bangladeshi* en muestras de diarrea, y puede ser patógena (Royer *et al.*, 2012). Sin embargo, la principal especie que definitivamente requiere tratamiento es *E. histolytica*, tercera causa de mortalidad por infección parasitaria.

Los humanos son los únicos hospedadores de estos protozoarios, que son transmitidos a través de la ruta fecal oral. Los quistes de *E. histolytica* ingeridos sobreviven a los contenidos gástricos ácidos y se transforman en trofozoítos que residen en el intestino grueso (Petri, 2014). El resultado de la infección de *E. histolytica* es variable. Muchos individuos permanecen asintomáticos, pero excretan formas quísticas infecciosas y se convierten en una fuente de nuevas infecciones. En otros casos, los trofozoítos de *E. histolytica* invaden la mucosa colónica y dan como resultado colitis y diarrea sanguinolenta (disentería amebiana). En una pequeña proporción de pacientes, los trofozoítos de *E. histolytica* invaden la mucosa colónica, alcanzan la circulación portal y viajan al hígado, donde establecen un absceso hepático amebiano (Haque *et al.*, 2003). Factores tanto del huésped como del parásito pueden influir en el curso y la severidad de la enfermedad (Marie y Petri, 2014).

La piedra angular de la terapia para la amebiasis es el metronidazol, o su análogo, el tinidazol (Haque *et al.*, 2003; Petri, 2014; Stanley, 2003). Puesto que el metronidazol se absorbe muy bien en el intestino, es posible que las concentraciones no sean terapéuticas en la luz del colon. El fármaco también es menos efectivo contra los quistes. De este modo, los pacientes con colitis amebiana o absceso hepático amebiano deben recibir un agente luminal además del metronidazol para erradicar cualquier trofozoíto de *E. histolytica* que residan en la luz intestinal. Los agentes luminales también se usan para tratar individuos asintomáticos que se encuentran infectados con *E. histolytica*. El aminoglucósido no absorbible *paromomicina* y el compuesto 8-hidroxiquinolina *yodoquinol* son agentes luminales eficaces (Haque *et al.*, 2003). Además, la *nitazoxanida*, que está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la criptosporidiosis y la giardiasis, tiene actividad contra *E. histolytica* (Adagu *et al.*, 2002).

Giardiasis

La giardiasis, causada por el protozoario flagelado *Giardia intestinalis*, predomina en todo el mundo y es la infección protozoaria intestinal notificada con mayor frecuencia en Estados Unidos. La infección es consecuencia de la ingestión de la forma quística del parásito, que se encuentra en el agua o en alimentos contaminados con materia fecal. Los quistes diseminados por animales o humanos infectados pueden contaminar los suministros de agua destinados a la recreación y los de agua potable (Fletcher *et al.*, 2012). La transmisión de persona a persona es común entre los niños en guarderías, individuos institucionalizados y homosexuales varones (Escobedo, Almirall, *et al.*, 2014). La infección con *Giardia* causa uno de tres síndromes:

- Un estado de portador asintomático.
- Diarrea aguda autolimitada.
- Diarrea crónica, caracterizada por signos de malabsorción (esteatorrea) y pérdida de peso.

Abreviaturas

ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción

CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades

CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central

CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo

DFMO: (α-*D,L-difluoromethylornithine*) α-D,L-difluorometilornitina

FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos

GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal

HAART: (*highly active antiretroviral therapy*) Terapia antirretroviral altamente activa

HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana

IND: (*investigational new drug*) Nuevo fármaco en investigación

NADH: (*reduced [hydrogenated] nicotinamide adenine dinucleotide*) Nicotinamida adenina dinucleótida reducida (hidrogenada)

NECT: (*nifurtimox-eflornithine combination therapy*) Tratamiento de combinación nifurtimox-eflornitina

PCP: (Pneumocystis carini) *Pneumocystis carini*

PCR: (*polymerase chain reaction*) Reacción en cadena de la polimerasa

PFOR: (*pyruvate-ferredoxin oxidoreductase*) Piruvato-ferredoxina oxidorreductasa

PJP: (Pneumocystis jiroveci) *Pneumocystis jiroveci*

WHO: (*World Health Organization*) Organización Mundial de la Salud

El tratamiento farmacológico con un ciclo de 5-7 días de *metronidazol* generalmente es exitoso, aunque algunas veces debe repetirse o prolongarse (Escobedo, Hanevik, *et al.*, 2014). Una dosis única de *tinidazol* puede ser superior al metronidazol. La *paromomicina* puede usarse para tratar embarazadas para evitar cualquier posible efecto mutagénico de otros fármacos (Hill y Nash, 2014). La *nitazoxanida* también está aprobada para el tratamiento de la giardiasis en adultos y niños inmunocompetentes menores de 12 años (Drugs for Parasitic Infections, 2013).

Tricomoniasis

El protozoario flagelado *Trichomonas vaginalis* causa tricomoniasis (Meites, 2013). Este organismo habita en el tracto genitourinario humano, donde provoca vaginitis en las mujeres y, excepcionalmente, uretritis en los hombres. La tricomoniasis es la enfermedad de transmisión sexual no viral más común. La infección con este organismo se asocia con un mayor riesgo de contraer el HIV (Kissinger, 2015). Sólo se han identificado formas de trofozoítos de *T. vaginalis* en secreciones infectadas. El metronidazol sigue siendo el fármaco de elección para tratar la tricomoniasis (Secor *et al.*, 2014). El tinidazol, otro nitroimidazol, parece tolerarse mejor que el metronidazol y se ha utilizado con éxito para tratar el *T. vaginalis* resistente al metronidazol (Schwebke, 2014).

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una infección zoonótica causada por el protozoario intracelular obligado *Toxoplasma gondii*. Aunque los gatos y otras especies felinas son los hospedadores naturales, se han recuperado quistes tisulares (*bradizoítos*) de todas las especies de mamíferos examinadas. Las vías comunes de infección en los humanos son las siguientes:

- Ingestión de carne mal cocida que contiene quistes tisulares.
- Ingestión de materia vegetal contaminada que contiene ovoquistes infecciosos.
- Contacto oral directo con las heces de los gatos que desprenden ovoquistes.
- Infección fetal transplacentaria con *taquizoítos* de madres con infección aguda (Woodhall *et al.*, 2014).

La enfermedad aguda generalmente es autolimitada y rara vez se requiere tratamiento. Sin embargo, las personas que están inmunocomprometidas, como los pacientes con sida, están en riesgo de desarrollar encefalitis toxoplásmica por reactivación de quistes tisulares depositados en el cerebro (Jones *et al.*, 2014). Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita varían, pero la coriorretinitis, que puede presentarse décadas después de la exposición, es el hallazgo más común (Kieffer y Wallon, 2013).

El tratamiento primario de la encefalitis toxoplásmica consiste en los antifolatos *pirimetamina* y *sulfadiazina* junto con *ácido folínico* (*leucovorina*) (Woodhall *et al.*, 2014). La terapia ha de suspenderse en aproximadamente 40% de los casos debido a la toxicidad, principalmente por el compuesto de sulfa (Yan *et al.*, 2013). La pirimetamina-clindamicina parece tener una eficacia comparable a la pirimetamina-sulfadiazina para tratar la toxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos, pero esta combinación también causa una toxicidad sustancial (Rajapakse *et al.*, 2013). Los regímenes alternativos que combinan azitromicina, claritromicina, atovacuona o dapsona con trimetoprim-sulfametoxazol o pirimetamina son menos tóxicos pero también menos eficaces (Rajapakse *et al.*, 2013). La *espiramicina*, que se concentra en el tejido placentario, se usa para el tratamiento de la toxoplasmosis aguda adquirida en el embarazo temprano para evitar la transmisión al feto (Kieffer y Wallon, 2013). La espiramicina está disponible a través del nuevo proceso de investigación de fármacos en la FDA de Estados Unidos. Si se produce una infección fetal, se administra a la madre la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico (sólo después de las primeras 12-14 semanas de embarazo) y al recién nacido después del nacimiento durante 1 año (Contopoulos-Ioannidis y Montoya, 2012; Kieffer y Wallon, 2013).

Criptosporidiosis

Los criptosporidios son parásitos protozoarios coccidianos que causan diarrea. El *Cryptosporidium parvum* y el recién nombrado *Cryptosporidium hominis* parecen ser responsables de casi todas las infecciones en humanos (Checkley *et al.*, 2015). Los *ovocitos* infecciosos en las heces se pueden diseminar ya sea por contacto directo de persona a persona o por suministros de agua contaminados. Los grupos de alto riesgo incluyen viajeros, niños en guarderías, homosexuales masculinos, manipuladores de animales y personal veterinario o sanitario. Después de la ingestión se digiere el ovocito maduro y libera *esporozoítos* que invaden las células epiteliales del hospedero (Wilhelm y Yarovinsky, 2014). En la mayoría de las personas, la infección es autolimitada. Sin embargo, en pacientes con sida y otras personas inmunocomprometidas, la gravedad de la diarrea puede requerir hospitalización (Marcos y Gotuzzo, 2013).

Se ha demostrado la actividad de la nitazoxanida en el tratamiento de la criptosporidiosis en niños y adultos inmunocompetentes (Wright, 2012). Su eficacia en niños y adultos con HIV/sida u otras afecciones inmunocomprometidas no está claramente establecida (Cabada y White, 2010). La terapia más efectiva para la criptosporidiosis en pacientes inmunocomprometidos es la restauración de la función inmune (p. ej., a través de HAART en pacientes con sida) (White, 2014).

Tripanosomiasis

Subespecies del *Trypanosoma brucei* hemoflagelado, que se transmiten por la mosca tse-tsé chupadoras de sangre del género *Glossina* causan tripanosomiasis africana, o "enfermedad del sueño" (Kennedy, 2013). Principalmente restringida a África subsahariana, la infección provoca una enfermedad grave en humanos y también amenaza al ganado (*nagana*), que conduce a la malnutrición proteica. En los seres humanos, la infección es mortal a menos que se trate. La enfermedad del sueño se encuentra en 36 países de África, pero el número de casos ha disminuido significativamente debido a los renovados esfuerzos de control; fueron reportados menos de 10 000 casos en 2013 (WHO, 2015a).

El parásito es completamente extracelular, y la infección humana temprana se caracteriza por el hallazgo de parásitos replicantes en el torrente sanguíneo o la linfa sin afectación del CNS (etapa 1); la enfermedad en la etapa 2 se caracteriza por la afectación del CNS (Kennedy, 2013). Los síntomas de la enfermedad en estadio temprano incluyen enfermedad febril, linfadenopatía, esplenomegalia y miocarditis ocasional que es el resultado de la diseminación sistémica de los parásitos. Hay dos tipos de tripanosomiasis africana: la variedad del este de África (rhodesiana, *T. brucei rhodesiense*) produce una forma progresiva y rápidamente mortal de la enfermedad marcada por afectación temprana del CNS y frecuente insuficiencia cardiaca terminal; el tipo africano occidental (gambiana, T. *brucei gambiense*) causa una enfermedad caracterizada por la afectación tardía del CNS y un curso a más largo plazo que progresa a los síntomas clásicos de la enfermedad del sueño durante meses o años. Los síntomas neurológicos incluyen confusión, déficits sensoriales, signos psiquiátricos, interrupción del ciclo del sueño y eventual progresión al coma y la muerte.

La terapia estándar para la enfermedad en estadio temprano es *pentamidina* para *T. brucei gambiense* y *suramina* para *T. brucei rhodesiense* (Ba-

rrett *et al.*, 2007; Kennedy, 2013). Ambos compuestos se administran por vía parenteral durante largos periodos y no son efectivos contra la enfermedad en etapa tardía. La fase que afecta al CNS era tradicionalmente tratada con melarsoprol (disponible en los CDC), un agente altamente tóxico que causa una encefalopatía reactiva letal en 2-10% de los pacientes tratados.

La *eflornitina* (disponible en los CDC) es un inhibidor de la ornitina descarboxilasa, una enzima clave en el metabolismo de las poliaminas, es el único agente para el tratamiento de la enfermedad en etapa tardía. Tiene eficacia tanto en la etapa temprana como en la etapa tardía de la infección humana por *T. brucei gambiense*; sin embargo, se cree que es ineficaz como monoterapia para las infecciones de *T. brucei rhodesiense*. Es de destacar que la eflornitina tiene significativamente menos efectos secundarios que el melarsoprol y es más efectiva que el melarsoprol para el tratamiento de la tripanosomiasis gambiana de etapa tardía. El *NECT* permite una exposición más breve a la eflornitina con buena eficacia y una reducción de los eventos adversos; se ha convertido en el tratamiento de elección para *T. brucei gambiense* en etapa tardía (Lutje *et al.*, 2013; Yun *et al.*, 2010). Sin embargo, el NECT es difícil de administrar en un entorno rural; la carencia de una alternativa para el melarsoprol para tratar *T. brucei rhodesiense* es preocupante. Actualmente se encuentran en ensayos clínicos dos nuevos agentes disponibles por vía oral, fexinidazol y SCYX-7158, que ofrecen el potencial para un mejor tratamiento de la enfermedad si logran ser registrados exitosamente (Eperon *et al.*, 2014).

La ***tripanosomiasis americana*** o enfermedad de Chagas es una infección zoonótica causada por *Trypanosoma cruzi* (Bern *et al.*, 2011; Chatelain, 2015; Messenger *et al.*, 2015). La Organización Mundial de la Salud estima que Chagas afecta alrededor de 6-7 millones de personas en todo el mundo. La propagación de esta enfermedad se limita principalmente a América Latina, pero, debido a la inmigración, se están observando numerosos casos fuera de dicha región. Los chinches triatómidos chupadores de sangre que infestan las viviendas rurales pobres suelen transmitir esta infección a los niños pequeños; también puede ocurrir transmisión transplacentaria. Dentro del hemisferio occidental, Estados Unidos ocupa el séptimo lugar en número de casos (300 000 casos identificados), lo que representa un importante problema de salud pública porque el parásito también se puede transmitir a través de la transfusión de sangre y el trasplante de órganos Bern *et al.*, 2011; Hotez *et al.*, 2013; Malik *et al.*, 2015). La mayoría de los casos en Estados Unidos surge a través de la inmigración, pero el parásito y su vector son endémicos en la mitad sur de dicho país (Bern *et al.*, 2011) y puede ocurrir transmisión dentro de Estados Unidos, como se destaca en cinco informes de casos recientes de Texas (Garcia *et al.*, 2015).

Mientras que el suministro de sangre ahora está siendo monitorizado, la falta de conocimiento de la enfermedad puede llevar a una atención no óptima de los infectados (Hotez *et al.*, 2013). El resultado clínico de un paciente infectado puede variar en gran medida de la enfermedad asintomática a la grave; no está firmemente establecido que las diferencias genéticas en aislados de *T. cruzi* contribuyan al resultado (Kaplinski *et al.*, 2015). La forma crónica de la enfermedad en adultos es una causa fundamental de miocardiopatía, megaesófago, megacolon y muerte. La enfermedad cardiaca de Chagas generalmente se trata de acuerdo con las pautas de Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, aunque se debata si las dosis de inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y los bloqueadores β-adrenérgicos deben ajustarse a una dosis baja (Botoni *et al.*, 2013; Malik *et al.*, 2015; Ribeiro *et al.*, 2012). Se han observado presentaciones clínicas atípicas y una mayor morbilidad en pacientes inmunodeprimidos o comprometidos.

Para tratar esta infección se usan dos fármacos nitroheterocíclicos, *nifurtimox* y *benznidazol* (ambos disponibles desde el CDC), aunque ninguno está aprobado por la FDA de Estados Unidos. Los dos agentes suprimen la parasitemia y pueden curar la fase aguda de la enfermedad de Chagas. El tratamiento también es beneficioso para la enfermedad en etapa intermedia y tardía, aunque su utilidad en estas etapas todavía se debate. Tanto el nifurtimox como el benznidazol son tóxicos y deben tomarse durante periodos prolongados. Se necesita con urgencia un mayor conocimiento entre los médicos, mejores fármacos y mejores métodos de diagnóstico para ayudar a combatir esta enfermedad.

Leishmaniasis

La leishmaniasis es una zoonosis compleja transmitida por vectores y causada por aproximadamente 20 especies diferentes de protozoarios intramacrófagos del género *Leishmania*. Pequeños mamíferos y caninos generalmente sirven como reservorios para estos patógenos, que pueden transmitirse a los humanos por las picaduras de la mosca de arena flebotomina hembra (WHO, 2015b).

Varias formas de leishmaniasis afectan a las personas en el sur de Europa y en muchas regiones tropicales y subtropicales de todo el mundo. Los *promastigotos* extracelulares libres flagelados, regurgitados por la alimentación de las moscas, ingresan al hospedador, donde se unen y se fagocitan por los macrófagos tisulares. Éstos se transforman en amastigotos, que residen y se multiplican dentro de los fagolisosomas hasta que estalla la célula. Los amastigotos liberados propagan la infección al invadir más macrófagos. Los amastigotos captados por las moscas de arena cuando se alimentan se transforman de nuevo en promastigotos y de esta manera se completa el ciclo de transformación. El síndrome de la enfermedad particular localizado o sistémico causado por *Leishmania* depende de la especie o subespecie del parásito infeccioso, la distribución de los macrófagos infectados y especialmente la respuesta inmunitaria del hospedador.

En un orden creciente de afectación sistémica y gravedad clínica, los principales síndromes de leishmaniasis humana se clasifican en formas *cutáneas*, *mucocutáneas*, *cutáneas difusas* y *viscerales* (*kala azar*) (WHO, 2015b). El síndrome de enfermedad manifestado depende de la especie del parásito infeccioso, la distribución de macrófagos infectados y la respuesta inmunitaria del huésped (Podinovskaia y Descoteaux, 2015). Como tal, la leishmaniasis se reconoce cada vez más como una infección oportunista asociada al sida (Van Griensven *et al.*, 2014). Las formas cutáneas de leishmaniasis generalmente son autolimitadas, con curas que ocurren entre 3-18 meses después de la infección, pero pueden dejar cicatrices desfigurantes (Monge-Maillo y Lopez-Velez, 2013). Las leishmaniasis mucocutánea, difusa cutánea y visceral no se solucionan sin tratamiento. La enfermedad visceral causada por *Leishmania donovani* es mortal a menos que se trate (Sundar y Chakravarty, 2015).

El tratamiento clásico para todas las especies de *Leishmania* es con *compuestos de antimonio pentavalentes* como el estibogluconato de sodio (gluconato de sodio antimonio); la resistencia está muy extendida, particularmente en la India (Sundar y Chakravarty, 2015). Recientemente, el tratamiento de la leishmaniasis ha experimentado cambios importantes debido al éxito del primer agente activo por vía oral, *miltefosina, que ha sido aprobado por la FDA para la enfermedad cutánea, mucocutánea y visceral* (Miltefosine (Impavido) for Leishmaniasis, 2014). La miltefosina también parece ser prometedora para el tratamiento de los perros, un importante reservorio animal de la enfermedad (Alvar *et al.*, 2006). Sin embargo, sus efectos teratogénicos limitan su utilidad en mujeres en edad fértil (Sindermann y Engel, 2006). Como alternativa, la *anfotericina B liposomal* es un agente altamente eficaz para la leishmaniasis visceral (Magill, 2014) y ahora es una terapia recomendada en Estados Unidos en una guía de tratamiento recientemente publicada (Aronson *et al.*, 2016). Además, la paromomicina se ha utilizado con cierto éxito como agente parenteral para la enfermedad visceral, y sus formulaciones tópicas también se han usado para la enfermedad cutánea (Monge-Maillo y Lopez-Velez, 2013).

Otras infecciones por protozoos

En esta sección, sólo se destacan algunas de las muchas infecciones por protozoarios menos frecuentes en humanos.

Babesiosis

La babesiosis, causada por *Babesia microti* o *B. divergens*, es una zoonosis transmitida por garrapatas que se asemeja superficialmente al paludismo en que los parásitos invaden los eritrocitos y producen una enfermedad febril, hemólisis y hemoglobinuria. Aunque esta infección suele ser leve y autolimitada, puede ser grave o incluso letal en individuos asplénicos o severamente inmunocomprometidos. La terapia es con una combinación de *clindamicina* y *quinina* para la enfermedad grave o la combinación de *azitromicina* y *atovacuona* para infecciones leves o moderadas (Gelfand y Vannier, 2014; Vannier *et al.*, 2015).

Balantidiasis

La *balantidiasis*, causada por el protozoo ciliado *Balantidium coli*, es una infección del intestino grueso que puede confundirse con amebiasis. Sin embargo, a diferencia de esta, la infección generalmente responde a la terapia con *tetraciclina* (Schuster y Ramirez-Avila, 2008; Suh *et al.*, 2014).

Otros coccidios

La *Cyclospora cayetanensis* (Szumowski y Troemel, 2015) causa diarrea autolimitada en *huéspedes* normales y puede provocar diarrea prolongada en individuos inmunocomprometidos. La *Cystoisospora belli,* anteriormente conocida como *Isospora belli*, causa diarrea en pacientes con sida. Tanto la *Cyclospora* como la *Cystoisospora* responden a *trimetoprim-sulfametoxazol* (Legua y Seas, 2013; Suh *et al.*, 2014).

Microsporidios

Los microsporidios son organismos eucariotas, unicelulares y formadores de esporas que alguna vez se consideraron parásitos, pero ahora se clasifican como hongos (Field y Milner, 2015). Como tal, se analizan en el capítulo 61 (sobre agentes antifúngicos).

Fármacos antiprotozoarios

El amplio conjunto de agentes utilizados para tratar las enfermedades protozoarias no palúdicas se presentan en seguida.

Anfotericina B

La farmacología, formulación y toxicología de la anfotericina B se presentan en el capítulo 61.

Efectos antiprotozoarios

La anfotericina B es un agente antileishmaniósico altamente eficaz que cura más de 90% de los casos de leishmaniasis visceral y es el fármaco de elección para los casos resistentes al antimonio (Mohamed-Ahmed *et al.*, 2012). Es el agente recomendado para la leishmaniasis visceral en Estados Unidos (Aronson *et al.*, 2016). La anfotericina B también es un tratamiento para la leishmaniasis cutánea o de la mucosa y es efectiva para el tratamiento de pacientes inmunocomprometidos (Van Griensven *et al.*, 2014). Las preparaciones de lípidos del fármaco tienen una toxicidad reducida, pero el costo del fármaco y la dificultad de administración siguen siendo un problema en las regiones endémicas (Bern *et al.*, 2006).

Mecanismo de acción

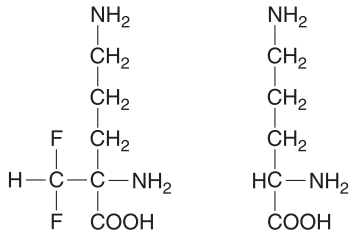
La actividad de la anfotericina contra *Leishmania* es similar a sus efectos antifúngicos (véase capítulo 61). La anfotericina integra complejos con precursores de ergosterol en la membrana celular, lo cual forma poros que permiten que los iones entren en la célula. La *Leishmania* tiene una composición de esterol similar a los hongos, y el fármaco se une preferentemente a los esteroles fúngicos sobre el colesterol del hospedador (Moen *et al.*, 2009).

Usos terapéuticos

Los esquemas habituales de 10-20 mg/kg de dosis total administrados en dosis divididas durante 10-20 días por infusión intravenosa han producido tasas de curación de más de 95%. En Estados Unidos, la FDA recomienda 3 mg/kg por vía intravenosa los días 1-5, 14 y 21 para una dosis total de 21 mg/kg para tratar la leishmaniasis visceral o 3 mg/kg/d durante 7-10 días para tratar la enfermedad cutánea. Los cursos más breves del fármaco han demostrado una buena eficacia y brindan una alternativa potencial de ahorro de costos para el tratamiento de la leishmaniasis visceral, aunque sólo se ha probado en un número limitado de pacientes (Monge-Maillo y Lopez-Velez, 2013). También puede ser efectiva la combinación de fármacos antileishmaniósicos; se necesitan más estudios para tales regímenes (Sundar y Chakravarty, 2013).

Eflornitina

La eflornitina (DFMO) es un inhibidor catalítico irreversible (suicida) de la ornitina descarboxilasa, la enzima que cataliza el primer paso limitante en la biosíntesis de poliaminas (putrescina, espermidina y espermina) necesarias para la división celular y para la diferenciación celular normal (Jacobs *et al.*, 2011). En los tripanosomas, se requiere espermidina para la síntesis de tripanodiona, un conjugado de espermidina y glutatión que reemplaza muchas de las funciones del glutatión en el parásito. La eflornitina se transporta a la célula a través de un transportador de aminoácidos (*Tb* AAT6) (Vincent *et al.*, 2010).



EFLORNITINA ORNITINA

La eflornitina en combinación con nifurtimox (NECT) es actualmente el fármaco de elección para el tratamiento de la tripanosomiasis africana occidental (gambiana) en etapa tardía causada por *T. brucei gambiense* (Jacobs *et al.*, 2011). Se cree que es menos eficaz contra la tripanosomiasis africana oriental y, por tanto, no se recomienda para esta aplicación. La eflornitina ya no está disponible para uso sistémico en Estados Unidos, pero sí lo está para el tratamiento de la tripanosomiasis de Gambia por solicitud especial de los CDC. El NECT es más seguro y más eficaz que el melarsoprol para la enfermedad del sueño gambiana en etapa tardía.

Efectos antitripanosómicos

La eflornitina es un agente citostático que tiene múltiples efectos bioquímicos en los tripanosomas, los cuales son consecuencia de la reducción de las poliaminas (Jacobs *et al.*, 2011). El parásito y las enzimas humanas son igualmente susceptibles a la inhibición por eflornitina; sin embargo, la enzima de los mamíferos se transfiere rápidamente, mientras que la enzima del parásito es estable, y esta diferencia probablemente desempeña un papel en la toxicidad selectiva.

ADME

La eflornitina se administra por infusión intravenosa. El fármaco no se une a las proteínas plasmáticas, pero está bien distribuido y penetra en el CSF, donde se deben alcanzar concentraciones estimadas de al menos 50 µM para la eliminación del parásito (Burri y Brun, 2003). La $t_{1/2}$ es 3-4 h, y la depuración renal después de la administración intravenosa es rápida (2 mL/min/kg), con más de 80% del fármaco eliminado por el riñón en gran medida en forma inalterada (Sanderson *et al.*, 2008).

Usos terapéuticos

La eflornitina en combinación con nifurtimox (NECT) se usa para el tratamiento de la tripanosomiasis africana occidental en etapa terminal causada por *T. brucei gambiense*. La combinación es logísticamente más fácil de administrar y se tolera mejor que la eflornitina sola. Es importante destacar que, en comparación con la eflornitina sola, el NECT logra una mayor tasa de curación (96.5% frente a 91.5%). La dosificación es como sigue: 200 mg/kg IV cada 12 h por infusión de 2 h durante 7 días más nifurtimox (por vía oral a 15 mg/kg/d en tres dosis divididas [cada 8 h]) durante 10 días (Priotto *et al.*, 2009).

Toxicidad y efectos secundarios

La eflornitina causa reacciones adversas que generalmente son reversibles al retirar el fármaco. El dolor abdominal y el dolor de cabeza son los síntomas predominantes, seguidas de las reacciones en los sitios de inyección. También se observan infecciones tisulares y neumonía. Las reacciones más severas de la eflornitina sola incluyeron picos febriles (6%), convulsiones (4%) y diarrea (2%) (Balasegaram *et al.*, 2009; Priotto *et al.*, 2008). Con el NECT se redujeron los eventos adversos graves en comparación con la eflornitina sola (14% *vs.* 29%), y las muertes relacionadas con el tratamiento también fueron menores (0.7% *vs.* 2%) (Priotto *et al.*, 2009). La tasa de letalidad por eflornitina (0.7-1.2%) y por NECT (0.2%) es significativamente más baja que con el melarsoprol (4.9%), y en general tanto la eflornitina sola como el NECT son superiores al melarsoprol en cuanto a seguridad y eficacia. La pérdida auditiva reversible puede ocurrir después de una terapia prolongada con dosis orales. Las dosis terapéuticas de eflornitina son grandes y requieren la administración concomitante de volúmenes sustanciales de fluido intravenoso. Esto plantea importantes limitaciones prácticas en entornos remotos y puede causar sobrecarga de líquidos en pacientes susceptibles.

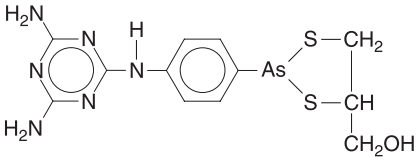
8-hidroxiquinolinas

Las 8-hidroxiquinolinas yodoquinol (diyodohidroxiquina) y clioquinol (yodoclorhidroxiquina) halogenadas pueden usarse como agentes luminales para eliminar la colonización intestinal con *E. histolytica* y combinarse con metronidazol para tratar la colitis amebiana o el absceso hepático amebiano. Debido a su perfil superior de eventos adversos, se prefiere la paromomicina como agente luminal para la amebiasis. Sin embargo, el yodoquinol, el más seguro de las dos 8-hidroxiquinolonas, está disponible para su uso en Estados Unidos y es una alternativa razonable. Cuando se usan en dosis apropiadas (que nunca exceden los 2 g/d) durante periodos cortos (no más de 20 días en adultos), no suelen ocurrir efectos adversos (Haque *et al.*, 2003). Sin embargo, el uso de estos fármacos a dosis altas por largos periodos conlleva un riesgo significativo. La reacción tóxica más importante, atribuida principalmente al clioquinol, es la neuropatía mieloóptica subaguda (Meade, 1975). La administración de yodoquinol en dosis altas a niños con diarrea crónica se asocia con atrofia óptica y pérdida permanente de la visión (Escobedo *et al.*, 2009). La neuropatía periférica es la manifestación menos severa de neurotoxi-

cidad de estos fármacos (Haque *et al.*, 2003). Para los adultos, la dosis recomendada de yodoquinol es 650 mg por vía oral tres veces al día durante 20 días, mientras que los niños reciben 30-40 mg/kg de peso corporal por vía oral, divididos tres veces al día (sin exceder 1.95 g/d) durante 20 días (Drugs for Parasitic Infections, 2013).

Melarsoprol

A pesar de que causa una encefalopatía a menudo mortal en 2-10% de los pacientes, el melarsoprol es el único fármaco para el tratamiento de las etapas tardías (CNS) de la tripanosomiasis africana oriental causada por *T. brucei rhodesiense* (Kennedy, 2013). Aunque el melarsoprol también es eficaz contra la tripanosomiasis africana occidental tardía causada por *T. brucei gambiense*, el NECT se ha convertido en el tratamiento de primera línea para esta enfermedad.



MELARSOPROL

El melarsoprol se suministra como una solución a 3.6% (p/v) en propilenglicol para administración intravenosa. Está disponible en Estados Unidos sólo desde los CDC.

Mecanismo de acción; efectos antiprotozoarios

El melarsoprol se metaboliza a óxido de melarseno, el fármaco activo (Barrett *et al.*, 2007). Los arsenóxidos reaccionan de forma ávida y reversible con los grupos sulfhidrilo vecinales y, por tanto, inactivan muchas enzimas. El melarsoprol reacciona con tripanotiona, el aducto de espermidina glutatión que sustituye a glutatión en estos parásitos. La unión de melarsoprol a tripanotiona da como resultado un aducto óxido de melarseno tripanotiona que inhibe la tripanotiona reductasa. El fracaso del tratamiento debido a la resistencia de los tripanosomas al melarsoprol ha aumentado de forma pronunciada, y algunas de las cepas resistentes son de un orden de magnitud menos sensibles al fármaco. La resistencia al melarsoprol surge por defectos de transporte relacionados con la proteína formadora de poros de aquagliceroporina (Munday *et al.*, 2015).

ADME

El melarsoprol siempre se administra por inyección intravenosa lenta, con cuidado para evitar fugas en los tejidos circundantes porque el fármaco es intensamente irritante. El melarsoprol es un profármaco y se metaboliza rápidamente (<30 min) en óxido de melarseno, la forma activa del fármaco (Barrett *et al.*, 2007). Los bioensayos muestran que el metabolito activo tiene una $t_{1/2}$ terminal de 43 h. Una cantidad pequeña pero terapéuticamente significativa del medicamento ingresa en el CFS y elimina los tripanosomas que infectan el CNS.

Usos terapéuticos

Éste es el único fármaco efectivo disponible para el tratamiento del estadio meningoencefalítico tardío de la tripanosomiasis africana oriental (rodesiana), que es casi 100% mortal si no se trata (Kennedy, 2013). También es eficaz en la etapa hemolinfática temprana de estas infecciones, pero por su toxicidad se reserva para la terapia de infecciones en etapa tardía. Los pacientes infectados con *T. brucei rhodesiense* que recaen después de un ciclo de melarsoprol generalmente responden a un segundo ciclo del fármaco. Por el contrario, los pacientes infectados con *T. brucei gambiense,* que no se curan con melarsoprol, rara vez se benefician con el tratamiento repetido con este medicamento. Estos pacientes a menudo responden bien a la eflornitina.

La dosis es de 2.2 mg/kg/d por vía intravenosa durante 10 días tanto para *T. brucei gambiense* (Pepin y Mpia, 2006) como para *T. brucei rhodesiense* (Kuepfer *et al.*, 2012).

La encefalopatía se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes con *T. brucei rhodesiense* que en aquellos con *T. brucei gambiense*. La administración concurrente de prednisolona se emplea con frecuencia durante todo el curso del tratamiento para reducir la prevalencia de la encefalopatía.

Toxicidad y efectos secundarios

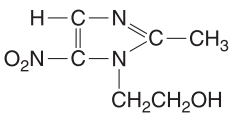
El tratamiento con melarsoprol se asocia con toxicidad y morbilidad significativas (Barrett *et al.*, 2007; Kennedy, 2013). A menudo ocurre una reacción febril poco después de la inyección del fármaco, especialmente si la parasitemia es alta. Las complicaciones más graves involucran el sistema nervioso. Al cabo de los 9-11 días del comienzo del tratamiento ocurre una encefalopatía reactiva en aproximadamente 5-10% de los pacientes, que conduce a la muerte a alrededor de la mitad de estos. Cerca de 10% de los pacientes que reciben melarsoprol sufren neuropatía periférica. Son frecuentes la hipertensión y el daño al miocardio, aunque el choque es raro. La albuminuria ocurre con frecuencia, y la evidencia de daño renal o hepático puede requerir la modificación del tratamiento. También son comunes el vómito y el cólico abdominal, pero su incidencia puede reducirse si se inyecta lentamente el melarsoprol al paciente en ayunas, en decúbito supino.

Precauciones y contraindicaciones

El melarsoprol debe administrarse únicamente a pacientes bajo supervisión hospitalaria. El inicio de la terapia durante un episodio febril se ha asociado con una mayor incidencia de encefalopatía reactiva. La administración de melarsoprol a pacientes con lepra puede desencadenar eritema nodular. Está contraindicado el uso del medicamento durante las epidemias de influenza. Se han notificado reacciones hemolíticas graves en pacientes con deficiencia de glucosa-6 fosfato deshidrogenasa. El fármaco puede usarse durante el embarazo.

Metronidazol y tinidazol

El metronidazol es activo *in vitro* contra una amplia variedad de parásitos protozoarios anaeróbicos y bacterias anaeróbicas. Otros 5-nitroimidazoles clínicamente efectivos estrechamente relacionados en estructura y actividad con el metronidazol incluyen tinidazol, secnidazol y ornidazol. Entre estos, sólo el tinidazol está disponible en Estados Unidos. El metronidazol es clínicamente eficaz en tricomoniasis, amebiasis y giardiasis. El fármaco manifiesta actividad antibacteriana contra todos los cocos anaeróbicos; bacilos anaeróbicos gramnegativos, incluidos *Bacteroides* spp.; bacilos anaerobios formadores de esporas, grampositivos tales como *Clostridium*, y bacterias microaerófilas tales como *Helicobacter* y *Campylobacter* spp. Los bacilos grampositivos no esporulantes a menudo son resistentes, al igual que las bacterias aeróbicas y anaeróbicas facultativas (Lofmark *et al.*, 2010). Véase el capítulo 59 sobre inhibidores de la síntesis de proteínas para obtener detalles adicionales sobre el uso de metronidazol en infecciones bacterianas.



METRONIDAZOL

Mecanismo de acción

El metronidazol es un profármaco que requiere la activación reductiva del grupo nitro por organismos sensibles. A diferencia de sus homólogos aeróbicos, los patógenos anaeróbicos y microaerófilos (p. ej., los protozoarios amitocondriados *T. vaginalis*, *E. histolytica* y *G. lamblia* y diversas bacterias anaeróbicas) contienen componentes de transporte de electrones que tienen un potencial redox suficientemente negativo para donar electrones al metronidazol. La transferencia de un solo electrón forma un anión radical nitro altamente reactivo que destruye los organismos susceptibles a través de mecanismos mediados por radicales que se dirigen al DNA. El metronidazol se recicla catalíticamente; la pérdida del electrón del metabolito activo regenera el compuesto original. Los niveles crecientes de O_2 inhiben la citotoxicidad inducida por metronidazol puesto que el O_2 compite con el metronidazol por electrones. En consecuencia, el O_2 puede disminuir la activación reductora del metronidazol y aumentar el reciclaje del fármaco activado. Los organismos anaeróbicos o microaerófilos susceptibles al metronidazol derivan energía de la fermentación oxidativa de los cetoácidos como el piruvato. La descarboxilación del piruvato, catalizada por PFOR, produce electrones que reducen la ferredoxina, que a su vez dona catalíticamente sus electrones a los aceptores de electrones biológicos o al metronidazol (Lamp *et al.*, 1999).

Resistencia

La resistencia clínica al metronidazol está bien documentada para *T. vaginalis*, *G. lamblia* y una variedad de bacterias anaeróbicas y microaerofílicas. La resistencia se correlaciona con las capacidades de eliminación de oxígeno disminuidas, lo que lleva a concentraciones locales más altas de O_2, a la activación disminuida de metronidazol, y al reciclaje fútil del fár-

maco activado. Otras cepas resistentes han disminuido los niveles de PFOR y ferredoxina, lo cual quizás explica por qué aún pueden responder a dosis más altas de metronidazol (Townson *et al.*, 1994).

ADME

Las preparaciones de metronidazol están disponibles para administración oral, intravenosa, intravaginal y tópica. El fármaco generalmente se absorbe por completo y rápidamente después de la ingesta oral y se distribuye a un volumen que se aproxima al agua corporal total; menos de 20% del fármaco está unido a proteínas plasmáticas. Las dosis de 200 a 2 000 mg guardan una relación lineal con la concentración plasmática. La repetición de dosis cada 6-8 h da lugar a cierta acumulación del fármaco. La $t_{1/2}$ de metronidazol en plasma es de aproximadamente 8 h. Con excepción de la placenta, el metronidazol penetra bien en los tejidos y fluidos del cuerpo, incluidas las secreciones vaginales, el líquido seminal, la saliva, la leche materna y el CFS. Después de una dosis oral, más de 75% del metronidazol marcado se elimina en la orina, principalmente como metabolitos formados por el hígado a partir de la oxidación de las cadenas laterales del fármaco, un derivado hidroxilado y un ácido; alrededor de 10% se detecta como fármaco inalterado.

Resultan dos metabolitos principales. El metabolito hidroxi tiene una $t_{1/2}$ más prolongada (~12 h) y tiene alrededor de 50% de la actividad antitrichomonal del metronidazol. También se observa la formación de glucurónidos. La flora intestinal forma pequeñas cantidades de metabolitos reducidos. La orina de algunos pacientes puede ser de color marrón rojizo debido a la presencia de pigmentos no identificados derivados del fármaco. El metabolismo oxidativo del metronidazol es inducido por el fenobarbital, la prednisona, la rifampicina y posiblemente el etanol y es inhibido por la cimetidina (Lamp *et al.*, 1999; Martinez y Caumes, 2001).

Usos terapéuticos

Tricomoniasis. El metronidazol cura las infecciones genitales por *T. vaginalis* en más de 90% de los casos. El régimen de tratamiento preferido es 2 g de metronidazol como dosis oral única para hombres y mujeres. El tinidazol, que tiene una $t_{1/2}$ más prolongada que el metronidazol, también se usa en dosis única de 2 g y parece proporcionar respuestas equivalentes o superiores (Drugs for Parasitic Infections, 2013). Cuando se necesitan ciclos repetidos o dosis más elevadas del fármaco, se recomienda que transcurran intervalos de 4-6 semanas entre dichos ciclos. Debe realizarse recuento de leucocitos antes, durante y después de cada ciclo. La ineficacia del tratamiento por la presencia de cepas de *T. vaginalis* resistentes al metronidazol es cada vez más común. La mayoría de estos casos pueden tratarse con éxito administrando una segunda dosis de 2 g tanto al paciente como a la pareja sexual. Además de la terapia oral, el uso de un supositorio vaginal de 500 a 1 000 mg puede ser beneficioso en casos refractarios (Muzny y Schwebke, 2013).

Amebiasis. El metronidazol es el agente de elección para el tratamiento de todas las formas sintomáticas de amebiasis, incluida la colitis amebiana y el absceso hepático amebiano. La dosis recomendada es 500-750 mg de metronidazol tomado por vía oral tres veces al día durante 7-10 días (McCarthy *et al.*, 2014) o, para niños, 35-50 mg/kg/d administrados en tres dosis divididas durante 7-10 días (Drugs for Parasitic Infections, 2013). El absceso hepático amebiano se ha tratado con éxito mediante ciclos cortos de metronidazol o tinidazol. La *Entamoeba histolytica* persiste en la mayoría de los pacientes que se recuperan de la amebiasis aguda después del tratamiento con metronidazol, por lo que se recomienda que todos estos individuos también sean tratados con un amebicida luminal.

Giardiasis. El tinidazol está aprobado para el tratamiento de la giardiasis como dosis única de 2 g y es la terapia apropiada de primera línea (Hill y Nash, 2014). Aunque en Estados Unidos el metronidazol nunca ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de la giardiasis, hay muchos años de experiencia con su uso (Drugs for Parasitic Infections, 2013; Pasupuleti *et al.*, 2014).

Toxicidad y contraindicaciones

Los efectos secundarios comunes son dolor de cabeza, náuseas, sequedad de la boca y sabor metálico. Ocasionalmente aparecen vómitos, diarrea y malestar abdominal. Se ha reportado disuria, cistitis y sensación de presión pélvica. El mareo, el vértigo y, muy raramente, la encefalopatía, las convulsiones, la descoordinación y la ataxia son efectos neurotóxicos que justifican la interrupción del tratamiento. Asimismo, debe suspenderse el metronidazol si se produce entumecimiento o parestesias de las extremidades. La reversión de neuropatías sensoriales serias puede ser lenta o incompleta.

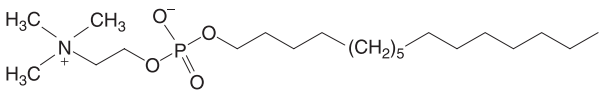
Urticaria, enrojecimiento y prurito indican sensibilidad a los fármacos y pueden requerir la retirada del metronidazol (Lofmark *et al.*, 2010). Este medicamento es una causa rara del síndrome de Stevens-Johnson, que puede ser más común entre los individuos que reciben altas dosis de metronidazol y terapia concurrente con mebendazol antihelmíntico (Chen *et al.*, 2003).

Interacciones farmacológicas

El metronidazol tiene un efecto disulfirámico y algunos pacientes experimentan malestar abdominal, vómitos, sofocos o cefalea si consumen bebidas alcohólicas durante el tratamiento o en los 3 días posteriores a este (Jang y Harris, 2007). El metronidazol y el disulfiram, o cualquier fármaco similar al disulfiram, no deben tomarse de conjunto porque pueden aparecer estados de confusión y psicóticos. El metronidazol debe usarse con precaución en pacientes con enfermedad activa del CNS debido a la posible neurotoxicidad. El fármaco también puede precipitar signos de toxicidad de litio en el CNS en pacientes a los que se administra altas dosis de litio. El metronidazol puede prolongar el tiempo de protrombina en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes que contienen warfarina. La dosis de metronidazol debe reducirse en pacientes con enfermedad hepática grave. Por lo general, no se recomienda el uso de metronidazol durante el primer trimestre del embarazo (Drugs for Parasitic Infections, 2013, Lofmark *et al.*, 2010).

Miltefosina

La miltefosina es un análogo de la alquilfosfocolina desarrollado originalmente como agente anticancerígeno. Su actividad antiprotozoaria se descubrió en la década de 1980, cuando se estaba evaluando como quimioterapia para el cáncer. En 2002, se aprobó en India como el primer tratamiento activo por vía oral disponible para la leishmaniasis visceral. Es altamente curativo contra la leishmaniasis visceral y también es efectivo contra las formas cutáneas de la enfermedad (Magill, 2014). Su principal inconveniente es su teratogenicidad; en consecuencia, no debe usarse en mujeres embarazadas (Miltefosine [Impavido] for Leishmaniasis, 2014).



MILTEFOSINA

Efectos antiprotozoarios

La miltefosina es la primera terapia oral disponible para la leishmaniasis. Es un tratamiento seguro y eficaz de la leishmaniasis visceral y ha demostrado una efectividad superior a 90% contra algunas especies de leishmaniasis cutánea, aunque se ha observado una variación significativa de la cepa en los ensayos clínicos (Sundar y Chakravarty, 2015). El mecanismo de acción de la miltefosina no se comprende. Los estudios sugieren que el fármaco puede alterar el metabolismo de los lípidos éter, la señalización celular o la biosíntesis del ancla del glucosilfosfatidilinositol (Dorlo *et al.*, 2012). Se ha clonado un transportador para la miltefosina por rescate funcional de una cepa resistente de *L. donovani* generada en laboratorio. El transportador es una ATPasa tipo P que pertenece a la subfamilia aminofosfolípido translocasa. La base para la resistencia al fármaco parece ser una mutación puntual en este transportador que conduce a una disminución de la absorción del medicamento y, por tanto, da lugar a la resistencia (Perez-Victoria *et al.*, 2003; Sundar y Chakravarty, 2015).

ADME

La miltefosina se absorbe bien por vía oral y se distribuye por todo el cuerpo humano. No se dispone de datos farmacocinéticos detallados, con la excepción de que la miltefosina tiene una prolongada $t_{1/2}$ (1-4 semanas). Las concentraciones plasmáticas son proporcionales a la dosis (Miltefosine [Impavido] for Leishmaniasis, 2014; Sundar y Chakravarty, 2015).

Usos terapéuticos

En Estados Unidos la dosis recomendada de miltefosina oral para la enfermedad tanto visceral como cutánea en adultos de más de 45 kg es de 150 mg/kg/d por 28 días, administrados en tres dosis divididas, y para pacientes que pesan 30-45 kg es 100 mg/kg/d, administrados en dos dosis divididas (Aronson *et al.*, 2016; Miltefosine [Impavido] for Leishmaniasis, 2014). El compuesto no puede administrarse por vía intravenosa porque tiene actividad hemolítica (Dorlo *et al.*, 2012).

Toxicidad y efectos secundarios

Los vómitos y las diarreas se reportan como efectos secundarios frecuentes, hasta en 60% de los pacientes. También se han informado incremento de las transaminasas hepáticas y la creatinina sérica. Estos efectos suelen ser leves y reversibles. Debido a su potencial teratogénico, la miltefosina está contraindicada en mujeres embarazadas. De hecho, las pautas para el uso de miltefosina en Estados Unidos establecen que se debe usar anticoncepción adecuada durante el tratamiento y en un lapso de 5 meses después de completar la terapia (Miltefosine [Impavido] for Leishmaniasis, 2014).

Nifurtimox y benznidazol

El nifurtimox y el benznidazol se usan para tratar la tripanosomiasis americana causada por *T. cruzi*, mientras que el nifurtimox también se usa en combinación con la eflornitina para el tratamiento de *T. brucei* (véase análisis anterior). El nifurtimox, un análogo de nitrofurano, y el benznidazol, un análogo de nitroimidazol, pueden obtenerse en Estados Unidos mediante los CDC.

Efectos antiprotozoarios y mecanismo de acción

El nifurtimox y el benznidazol son tripanocidas tanto contra el tripomastigote como contra el amastigote de *T. cruzi* (Barrett *et al.*, 2007; Kennedy, 2013). El nifurtimox también tiene actividad contra *T. brucei* y puede ser efectivo contra la enfermedad en las etapas temprana y tardía (véase el análisis previo del NECT). Los efectos tripanocidas del nifurtimox y del benznidazol se derivan de su activación por una nitrorreductasa mitocondrial dependiente de NADH a aniones radicales nitro que se cree que explican los efectos tripanocidas (Wilkinson *et al.*, 2011). Los radicales de anión nitro generados forman enlaces covalentes a las macromoléculas, lo que lleva a un daño celular que incluye la peroxidación de lípidos y la lesión de la membrana, la inactivación enzimática y el daño al DNA. La reducción de la expresión de nitrorreductasa a través de experimentos de desactivación de genes de un único alelo o mediante la selección de fármacos conduce a la resistencia al fármaco (Wilkinson *et al.*, 2011).

ADME

El nifurtimox se absorbe bien después de la administración oral, con niveles máximos en plasma observados después de aproximadamente 3.5 h. Menos de 0.5% de la dosis se excreta en la orina (Paulos *et al.*, 1989). La $t_{1/2}$ de eliminación es aproximadamente de 3 h. El nifurtimox experimenta una biotransformación rápida, probablemente a través de un efecto de primer paso presistémico, y se encuentran altas concentraciones de varios metabolitos no identificados. El nifurtimox cruza la barrera hematoencefálica en ratones (Jeganathan *et al.*, 2011).

El benznidazol se absorbe rápidamente y alcanza los niveles plasmáticos máximos en 3 h; la semivida de eliminación terminal es de 12 h (Raaflaub y Ziegler, 1979). Estudios recientes de población han sugerido que, en adultos, una dosis de 2.5 mg/kg/24 h mantiene la concentración mínima por encima del rango terapéutico de 3-6 mg/L, lo que indica que la dosis actual recomendada de 2.5 mg/kg/12 h puede estar por encima de lo necesario (Soy *et al.*, 2015). Se detectó que en los niños los niveles de fármaco eran más bajos que en los adultos, no obstante, con una excelente eficacia (Altcheh *et al.*, 2014).

Usos terapéuticos

Se emplean nifurtimox y benznidazol en el tratamiento de la tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas) causada por *T. cruzi* (Bern *et al.*, 2011; Chatelain, 2015; Malik *et al.*, 2015; Ribeiro *et al.*, 2012). El nifurtimox también se usa en combinación con eflornitina (NECT) para el tratamiento de la enfermedad del sueño en África (véase la sección de eflornitina para el análisis). Debido a problemas de toxicidad, el benznidazol es el tratamiento preferido para la enfermedad de Chagas. Ambos fármacos reducen marcadamente la parasitemia, la morbilidad y la mortalidad de la enfermedad de Chagas aguda, con curas parasitológicas obtenidas en más de 80% de estos casos, aunque la respuesta clínica de la enfermedad aguda a la terapia farmacológica varía según la región geográfica (Messenger *et al.*, 2015). En la forma crónica de la enfermedad, las curas parasitológicas aún son posibles, aunque el fármaco es menos efectivo que en la etapa aguda. En un estudio reciente de pacientes con Chagas crónica, 94% de los que completaron el tratamiento con 150 mg de benznidazol dos veces al día durante 60 días permanecieron negativos a la PCR hasta la finalización del estudio con seguimiento de 10 meses (Molina, *et al.*, 2014; Molina, *et al.*, 2014). Las recomendaciones actuales establecen que se trate a los pacientes menores de 50 años con enfermedad en fase crónica aguda o reciente, sin miocardiopatía avanzada. En pacientes de más de 50 años de edad, los beneficios del tratamiento se complican por la menor tolerancia al fármaco. Se recomienda con insistencia la terapia para pacientes que reciben inmunodepresores o que sean HIV positivos. El tratamiento con nifurtimox o benznidazol debe comenzar inmediatamente después de la exposición en personas con riesgo de infección por *T. cruzi* por accidentes de laboratorio o por transfusiones de sangre.

Ambos fármacos se administran por vía oral con las dosis recomendadas como se describe (Drugs for Parasitic Infections, 2013). Para nifurtimox, los adultos (>17 años) con infección aguda deben recibir 8-10 mg/kg/d en tres a cuatro dosis divididas durante 90 días; los niños de 1 a 10 años deben recibir 15-20 mg/kg/d en tres a cuatro dosis divididas durante 90 días; para individuos de 11-16 años, la dosis diaria es de 12.5-15 mg/kg administrada de acuerdo con el mismo programa.

Para benznidazol, el tratamiento recomendado en adultos (>13 años) es de 5-7 mg/kg/d en dos dosis divididas durante 60 días, con niños de hasta 12 años que reciben 10-15 mg/kg/d en dos dosis divididas para 60 días. Sin embargo, algunos estudios sugieren que las dosis totales superiores a 300 mg/d son menos tolerables (Salvador *et al.*, 2014). Debe reducirse la dosis en caso de trastorno gástrico y pérdida de peso durante el tratamiento. La ingestión de alcohol debe evitarse. Se usa nifurtimox en combinación con eflornitina en el tratamiento de la enfermedad del sueño de *T. brucei gambiense* en etapa tardía.

Toxicidad y efectos secundarios

Los efectos son comunes e incluyen desde reacciones de hipersensibilidad (p. ej., dermatitis, fiebre, ictericia, infiltrados pulmonares, y anafilaxia) hasta complicaciones dependientes de la dosis y de la edad referidas al tracto GI, al sistema nervioso periférico y al CNS (Ribeiro *et al.*, 2012). Son frecuentes las náuseas y los vómitos, al igual que la mialgia y la debilidad. En el caso del benznidazol, el evento adverso más común (que ocurre en 30% de los pacientes en la primera semana de tratamiento) es la dermatitis urticarial, que puede tratarse con antihistamínicos o corticosteroides. Sin embargo, a menudo debe suspenderse el tratamiento en pacientes con esta reacción. La supresión de la médula ósea puede ocurrir temprano durante la terapia, por lo que debe realizarse recuento de células sanguíneas cada 2 a 3 semanas y, en caso de observar supresión, se suspenderá el tratamiento. La neuropatía periférica y los síntomas GI son especialmente frecuentes después de un tratamiento prolongado; esta última complicación puede desencadenar una pérdida de peso e impedir la continuidad de la terapia. El benznidazol debe administrarse con alimentos para minimizar los efectos GI. Debido a la gravedad de la enfermedad de Chagas y la carencia de fármacos superiores, existen pocas contraindicaciones absolutas para el uso de estos medicamentos.

Nitazoxanida

La *nitazoxanida* (*N*-[nitrotiazolil] salicilamida) es un agente antiparasitario de amplio espectro sintético oral (véase capítulo 55). La nitazoxanida está aprobada por la FDA para el tratamiento de la criptosporidiosis y la giardiasis en adultos y niños inmunocompetentes (Wright, 2012).

Efectos antimicrobianos

La nitazoxanida y su metabolito activo, la tizoxanida (desacetil-nitazoxanida), inhiben el crecimiento de los esporozoítos y los ovocitos de *C. parvum* e inhiben el crecimiento de los trofozoítos de *G. intestinalis*, *E. histolytica* y *T. vaginalis in vitro* (Wright, 2012). La nitazoxanida también tiene actividad contra los helmintos intestinales (Van den Enden, 2009).

Mecanismo de acción

La nitazoxanida interfiere con la reacción de transferencia de electrones dependiente de la enzima PFOR, que es esencial para el metabolismo anaeróbico en especies de protozoos y bacterias (Raether y Hanel, 2003).

ADME

Después de la administración oral, la nitazoxanida se hidroliza rápidamente a su metabolito activo, la tizoxanida, que se conjuga con el glucurónido de tizoxanida. La biodisponibilidad después de una dosis oral es excelente, y las concentraciones plasmáticas máximas de los metabolitos ocurren 1-4 h después de la administración. La tizoxanida está unida en más de 99.9% a las proteínas plasmáticas. La tizoxanida se excreta en la orina, la bilis y las heces; el glucurónido de tizoxanida se excreta en la orina y la bilis (Raether y Hanel 2003).

Usos terapéuticos

En Estados Unidos está aprobada la nitazoxanida para el tratamiento de la infección por *G. intestinalis* (eficacia terapéutica de 85-90%) (Hill y Nash, 2014) y para el tratamiento de la diarrea causada por criptospori-

diosis (eficacia terapéutica, 56-88%) en adultos y niños mayores de 1 año (Flynn, 2012). La efectividad de la nitazoxanida en pacientes inmunodeprimidos con infección por *Cryptosporidium* no se ha establecido con claridad (Wright, 2012).

La nitazoxanida se ha usado como agente único para tratar infecciones mixtas con parásitos intestinales (protozoarios y helmintos). Fue observada una clara eliminación del parásito después del tratamiento con nitazoxanida para *G. intestinalis*, *E. histolytica*, *Blastocystis hominis*, *C. parvum*, *C. cayetanensis, I. belli, Hymenolepis nana, Trichuris trichiura, Ascaris lumbricoides* y *Enterobius vermicularis*, aunque en algunos casos se requirió más de un ciclo de terapia. La nitazoxanida también se ha usado para tratar infecciones por *G. intestinalis* resistente al metronidazol y albendazol (Wright, 2012).

Dosificación

Para tratar la criptosporidiosis, en niños de 12 a 47 meses, la dosis recomendada es de 100 mg de nitazoxanida cada 12 horas durante 3 días; para niños de 4 a 11 años, la dosis es de 200 mg de nitazoxanida cada 12 h durante 3 días (Drugs for Parasitic Infections, 2013; Flynn, 2012). Se encuentra disponible una tableta de 500 mg, adecuada para la dosificación en adultos cada 12 h durante 3 días (McCarthy *et al.*, 2014).

Toxicidad y efectos secundarios

Los efectos adversos son infrecuentes con la nitazoxanida. Se observa una coloración verdosa en la orina. La nitazoxanida es un agente de categoría B en el embarazo, basado en los estudios de teratogenicidad y fecundidad en los animales (Anderson y Curran, 2007).

Paromomicina

La paromomicina (aminosidina) es un aminoglucósido de la familia neomicina/kanamicina (véase capítulo 58) que se usa como agente oral para tratar la infección por *E. histolytica*, la criptosporidiosis y la giardiasis. Las formulaciones tópicas se han usado para tratar la tricomoniasis y la leishmaniasis cutánea; el fármaco se ha empleado en administración parenteral para tratar la leishmaniasis visceral, tanto solo como en combinación con compuestos de antimonio (Sundar y Chakravarty, 2015). Sin embargo, en Estados Unidos sólo está disponible la paromomicina oral (McCarthy *et al.*, 2014).

Mecanismo de acción; ADME

La paromomicina comparte el mismo mecanismo de acción que la neomicina y la kanamicina (que se une a la subunidad ribosómica 30S) y tiene el mismo espectro de actividad antibacteriana. El fármaco no se absorbe del tracto GI; por tanto, las acciones de una dosis oral se limitan al tracto GI, con 100% de la dosis oral recuperada en las heces (Mishra *et al.*, 2007).

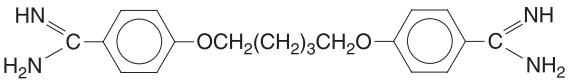
Efectos antimicrobianos

Amebiasis. La paromomicina es el fármaco de elección para tratar la colonización intestinal con *E. histolytica* y se usa en combinación con metronidazol para tratar la colitis amebiana y el absceso hepático amebiano. Los efectos adversos son infrecuentes con el uso oral, pero incluyen dolor abdominal y cólicos, dolor epigástrico, náuseas y vómitos, esteatorrea y diarrea. En raras ocasiones se ha reportado sarpullido y dolor de cabeza. La dosis para adultos y niños es de 25-35 mg/kg/d en tres dosis orales divididas (Drugs for Parasitic Infections, 2013).

Giardiasis. La paromomicina se ha recomendado como un tratamiento de la giardiasis cuando el metronidazol está contraindicado. Se usa en mujeres embarazadas y para aislados resistentes al metronidazol (Wright *et al.*, 2003).

Pentamidina

La pentamidina es una diamina aromática cargada positivamente. Es un agente de amplio espectro con actividad contra varias especies de protozoarios patógenos y algunos hongos. La pentamidina como sal de di-isetionato se comercializa para inyección o como aerosol (De *et al.*, 1986; Rex y Stevens, 2014).



PENTAMIDINA

Efectos antiprotozoarios y antifúngicos

Este fármaco se usa para el tratamiento de la infección temprana por *T. brucei gambiense*, pero es ineficaz en el tratamiento de la enfermedad en etapa tardía y tiene una eficacia reducida contra *T. brucei rhodesiense* (Barrett *et al.*, 2007; Kennedy, 2013). La pentamidina es una opción alternativa para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (Monge-Maillo y Lopez-Velez, 2013). Es un agente alternativo para el tratamiento y la profilaxis de la neumonía causada por *Pneumocystis jiroveci* (PJP), anteriormente conocida como *Pneumocystis carini* (PCP) (Castro, 1998). Véase el capítulo 61, sobre agentes antifúngicos, para obtener detalles adicionales.

El diminazeno (no disponible en Estados Unidos) es una diamidina relacionada que se utiliza como una económica alternativa a la pentamidina para el tratamiento de la tripanosomiasis africana temprana y se ha utilizado fuera de Estados Unidos para el tratamiento de *T. brucei gambiense* en etapa temprana en periodos de escasez de pentamidina (Munday *et al.*, 2015).

Mecanismo de acción y resistencia

Se desconoce el mecanismo de acción de las diamidinas. Los compuestos exhiben efectos múltiples en cualquier parásito dado y actúan por mecanismos dispares en diferentes parásitos. Varios transportadores contribuyen a la captación de pentamidina. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que un único transportador de alta afinidad de la familia de genes de aquagliceroporina (TbAQP2) es responsable de la resistencia cruzada entre pentamidina y melarsoprol y representa la vía principal para la absorción de pentamidina (Munday *et al.*, 2015).

ADME

El isetionato de pentamidina se absorbe bastante bien en los sitios de administración parenteral. Después de una sola dosis intravenosa, el fármaco desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ aparente de varios minutos a unas pocas horas; las concentraciones plasmáticas máximas posteriores a la inyección intramuscular ocurren después de 1 h. La $t_{1/2}$ de eliminación es prolongada (semanas a meses); el fármaco está 70% ligado a proteínas plasmáticas (Bronner *et al.*, 1995). Este compuesto altamente cargado se absorbe pobremente por vía oral y no cruza la barrera hematoencefálica, lo que explica su ineficacia contra la tripanosomiasis en etapa tardía.

Usos terapéuticos

Tripanosomiasis africana. El isetionato de pentamidina se usa para el tratamiento de *T. brucei gambiense* en etapa inicial y se administra por inyección intramuscular o intravenosa en dosis de 4 mg/kg al día durante 7 días.

Leishmaniasis. La pentamidina se puede usar en dosis de 2-3 mg/kg IV o IM diariamente o cada dos días durante cuatro a siete dosis para tratar la leishmaniasis cutánea (Drugs for Parasitic Infections, 2013). Este compuesto proporciona una alternativa a los antimoniales, las formulaciones lipídicas de anfotericina B o miltefosina, pero en general es la menos tolerada (Monge-Maillo y Lopez-Velez, 2013).

Toxicidad y efectos secundarios. Aproximadamente 50% de las personas que reciben el fármaco a las dosis recomendadas muestran algún efecto adverso (Barrett *et al.*, 2007). La administración intravenosa de pentamidina puede estar asociada con hipotensión, taquicardia y dolor de cabeza. Estos efectos se pueden mejorar al disminuir la velocidad de infusión. La hipoglucemia, que es potencialmente mortal, puede ocurrir en cualquier momento durante el tratamiento con pentamidina. El control cuidadoso del azúcar en la sangre es clave. Paradójicamente, en algunos pacientes se ha observado pancreatitis, hiperglucemia y el desarrollo de diabetes dependiente de insulina. La pentamidina es nefrotóxica (~25% de los pacientes tratados muestran signos de disfunción renal), y si aumenta la concentración sérica de creatinina, puede ser necesario suspender el fármaco temporalmente o cambiar a un agente alternativo (Rex y Stevens, 2014). Otros efectos adversos incluyen erupciones cutáneas, tromboflebitis, anemia, neutropenia y elevación de las enzimas hepáticas (Salamone y Cunha, 1988). La administración intramuscular de pentamidina está asociada con el desarrollo de abscesos estériles en el sitio de la inyección, que pueden infectarse de forma secundaria; la mayoría de las autoridades recomiendan la administración intravenosa (Cheung *et al.*, 1993).

Estibogluconato de sodio

Los antimoniales se introdujeron en 1945 y se han utilizado para el tratamiento de la leishmaniasis y otras infecciones por protozoarios. El primer

compuesto antimonial trivalente utilizado para tratar la leishmaniasis cutánea y la kala azar fue el tartrato de antimonio y potasio (tártaro emético), que era tóxico y difícil de administrar. El tártaro emético y otros arsenicales trivalentes fueron eventualmente reemplazados por derivados antimoniales pentavalentes del ácido fenilstibónico. Uno de los primeros miembros de esta familia de compuestos fue el estibogluconato de sodio (gluconato de antimonio sódico), un compuesto antimonial pentavalente que ha sido el pilar del tratamiento de la leishmaniasis. El aumento de la resistencia a los antimoniales ha reducido su eficacia (WHO, 2015c). En Estados Unidos el estibogluconato de sodio se puede obtener de los CDC (Aronson *et al.*, 2016).

Mecanismo de acción

Los antimoniales pentavalentes actúan como profármacos que se reducen a las especies Sb^{3+} más tóxicas que matan los amastigotes dentro de los fagolisosomas de los macrófagos. Después de la reducción, los fármacos parecen interferir con el sistema redox tripanotiona. Sb^{3+} induce un eflujo rápido de tripanotiona y glutatión de las células y también inhibe tripanotiona reductasa, lo que causa una pérdida significativa del potencial de reducción de tiol en las células (Frezard *et al.*, 2009).

ADME

El fármaco se administra por vía intravenosa o intramuscular; no es activo por vía oral. El agente se absorbe rápidamente y se distribuye en un volumen aparente de aproximadamente 0.22 L/kg. La eliminación se produce en dos fases, la primera con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 2 h, la segunda con un tiempo medio mucho más prolongado (33-76 h). La fase de eliminación terminal prolongada puede reflejar la conversión del Sb^{5+} al Sb^{3+} más tóxico que se concentra y libera lentamente de los tejidos. El fármaco se elimina en la orina (Frezard *et al.*, 2009).

Usos terapéuticos

El estibogluconato de sodio se administra por vía parenteral. El ciclo estándar es 20 mg/kg/d durante 20 días para la enfermedad cutánea y durante 28 días para la leishmaniasis visceral (Drugs for Parasitic Infections, 2013; McCarthy *et al.*, 2014). El aumento de la resistencia ha comprometido en gran medida la efectividad de los antimoniales, y el estibogluconato de sodio ahora está obsoleto en India. Con anterioridad, la anfotericina B liposomal era la alternativa recomendada, pero ahora es probable que el compuesto efectivo por vía oral, la miltefosina, tenga un uso mucho más amplio (Sundar y Chakravarty, 2015). El tratamiento intralesional también se ha defendido como un método alternativo más seguro para tratar la enfermedad cutánea (Monge-Maillo y Lopez-Velez, 2013). Los pacientes que responden muestran mejoría clínica de 1 a 2 semanas después de iniciar la terapia. El fármaco puede administrarse en días alternos o durante intervalos más largos si ocurren reacciones desfavorables en individuos especialmente debilitados (Sundar y Chakravarty, 2015). Los pacientes infectados con HIV a menudo recaen después del tratamiento (Magill, 2014).

Toxicidad y efectos secundarios

En general, los regímenes de estibogluconato de sodio son tolerados; las reacciones tóxicas suelen ser reversibles, y la mayoría disminuye a pesar de la terapia continua. Los efectos adversos incluyen pancreatitis química en casi todos los pacientes; elevación de los niveles séricos de transaminasas hepáticas; supresión de la médula ósea, que se manifiesta por la disminución de los recuentos de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas; dolor muscular y articular; debilidad y malestar; dolor de cabeza; náusea y dolor abdominal, y erupciones en la piel. Se ha reportado polineuropatía reversible. La anemia hemolítica y el daño renal son manifestaciones poco frecuentes de toxicidad antimonial, como lo son el choque y la muerte súbita (Frezard *et al.*, 2009).

Suramina

La investigación sobre la actividad tripanocida de los colorantes *rojo tripán*, *azul tripán* y *violeta afridol* condujo a la introducción de la suramina en la terapia en 1920. Hoy en día, el fármaco se usa principalmente para el tratamiento de la tripanosomiasis africana; no tiene utilidad clínica contra la tripanosomiasis americana.

La *suramina sódica* es un tripanocida soluble en agua; las soluciones se deterioran rápidamente en el aire, y sólo deben usarse soluciones recién preparadas. En Estados Unidos, la suramina sólo está disponible en los CDC.

Efectos antiparasitarios

La suramina es un tripanocida de acción relativamente lenta (>6 h *in vitro*) con alta actividad clínica contra *T. brucei gambiense* y *T. brucei rhodesiense*. Se desconoce su mecanismo de acción, aunque un estudio reciente ha sugerido un papel para la función lisosómica en la acción suramina (Alsford *et al.*, 2012). Este mismo estudio también encontró que la familia de glucoproteína de superficie invariable (ISG75) media la absorción de suramina en el parásito. Es probable que la toxicidad selectiva resulte de la absorción selectiva por parte del parásito. La suramina inhibe muchas enzimas y receptores tripanosomales y de mamíferos. No ha surgido un consenso para el mecanismo de acción, y la falta de una resistencia de campo significativa apunta a múltiples objetivos potenciales.

ADME

Debido a que no se absorbe después de la ingesta oral, la suramina se administra por vía intravenosa para evitar la inflamación local y la necrosis asociada con inyecciones subcutáneas o intramusculares (Kaur *et al.*, 2002). Después de su administración, el fármaco presenta una farmacocinética compleja con marcada variabilidad interindividual. El medicamento está unido a 99.7% de proteína sérica y tiene una $t_{1/2}$ de eliminación terminal de 41-78 días. La suramina no se metaboliza de manera apreciable; la depuración renal representa la eliminación de aproximadamente 80% del compuesto del cuerpo. Muy poca suramina penetra en el CSF, lo que concuerda con su carácter polar y su falta de eficacia una vez que el CNS ha sido invadido por tripanosomas.

Usos terapéuticos

La suramina es la terapia de primera línea para la infección temprana por *T. brucei rhodesiense* (Barrett *et al.*, 2007; Kennedy, 2013; McGeary *et al.*, 2008). También es activa contra *T. brucei gambiense*, pero sólo se usa como tratamiento de segunda línea si la pentamidina falla o está contraindicada de otra manera. Debido a que sólo pequeñas cantidades del fármaco ingresan al cerebro, la suramina se usa sólo para el tratamiento de la tripanosomiasis africana en etapa temprana (antes de la afectación del CSN). El tratamiento de la tripanosomiasis africana activa no debe iniciarse hasta 24 h después de la punción lumbar diagnóstica para garantizar la ausencia de afectación del CSN, y se requiere precaución si el paciente presenta oncocercosis (ceguera de los ríos) por la posibilidad de provocar una reacción de Mazzotti (erupción prurítica, fiebre, malestar, inflamación del nódulo linfático, eosinofilia, artralgias, taquicardia, hipotensión y posiblemente ceguera permanente). La suramina se administra por inyección intravenosa lenta como una solución acuosa a 10%. La dosis única normal para adultos con infección por *T. brucei rhodesiense* es de 1 g. Es aconsejable emplear una dosis inicial de prueba de 100 mg para detectar la sensibilidad, después de lo cual la dosis normal se administra por vía intravenosa (p. ej., en los días 1, 3, 5, 14 y 21). La dosis para la prueba pediátrica es de 2 mg/kg seguida de una dosis de 20 mg/kg, administrada de acuerdo con el mismo programa que en los adultos. Los pacientes en mal estado deben ser tratados con dosis más bajas durante la primera semana. Los pacientes que recaen después del tratamiento con suramina deben ser tratados con melarsoprol.

Toxicidad y efectos secundarios

La reacción inmediata más grave, que consiste en náuseas, vómitos, choque y pérdida del conocimiento, es infrecuente (~1 en 2 000 pacientes) (Kaur *et al.*, 2002). Malestar, náuseas y fatiga también son reacciones inmediatas comunes. El problema más usual encontrado después de varias dosis de suramina es la toxicidad renal, que se manifiesta por albuminuria y complicaciones neurológicas tardías, que incluyen cefalea, sabor metálico, parestesias y neuropatía periférica. Estas complicaciones generalmente desaparecen espontáneamente a pesar de la terapia continua. Otras reacciones menos frecuentes incluyen vómitos, diarrea, estomatitis, escalofríos, dolor abdominal y edema. Los pacientes que reciben suramina deben tener estrecha vigilancia. La terapia no debe continuarse en pacientes que muestran intolerancia a las dosis iniciales; este fármaco debe emplearse con gran precaución en individuos con insuficiencia renal.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antiparasitarios: infecciones por protozoarios distintas de la malaria*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Amebiasis		
Metronidazol	• Colitis amebiana y absceso hepático	• Administrar siempre con agente luminal • Administrado vía oral: >80% biodisponible • Efectos secundarios comunes: cefalea y sabor metálico • Puede tener un efecto disulfirámico
Tinidazol	• Colitis amebiana y absceso hepático	• Administrar siempre con agente luminal
Paromomicina	• Agente luminal (erradica *E. histolytica* del intestino)	• Fármaco de elección debido a los efectos secundarios de 8-hidroxiquinolonas • Efectos secundarios de la paromomicina: GI (náuseas/vómitos/diarrea)
Yodoquinol	• Agente luminal	• Usar menos de 2 g/d por menos de 20 días para evitar neurotoxicidad
Giardiasis		
Metronidazol	• Giardiasis	• Ciclo de 5 días • No aprobado por la FDA para indicación, pero se poseen años de experiencia
Tinidazol	• Giardiasis	• Dosis única suficiente
Paromomicina	• Giardiasis	• Usada en el embarazo
Nitazoxanida	• Giardiasis	• Oralmente biodisponible • Puede tratar infecciones resistentes • Los eventos adversos son raros
Tricomoniasis		
Metronidazol	• Tricomoniasis	• Fármaco de elección • 2 g una vez • Si falla, administrar una segunda dosis en 4-6 semanas
Tinidazol	• Tricomoniasis	• 2 g una vez • Puede ser usado en infecciones resistentes
Toxoplasmosis		
Pirimetamina	• Toxoplasmosis aguda o congénita	• Combinar con sulfadiazina o clindamicina • Dar con leucovorina • Puede causar supresión de la médula ósea
Sulfadiazina	• Toxoplasmosis aguda o congénita	• Combinar con pirimetamina y ácido fólico • Puede causar supresión de la médula ósea
Clindamicina	• Toxoplasmosis aguda	• Combinar con pirimetamina • Usar si no se tolera la sulfonamida
Espiramicina	• Toxoplasmosis aguda durante el embarazo temprano	• Prevenir la transmisión fetal • Disponible a través de un investigador individual IND
Criptosporidiosis		
Nitazoxanida	• Fármaco de elección para criptosporidiosis	• Restaurar la función inmune en pacientes inmunocomprometidos
Leishmaniasis		
Compuestos de antimonio pentavalente (estibogluconato de sodio)	• Leishmaniasis cutánea mucocutánea • Leishmaniasis visceral (no en India)	• 20 días IV/IM para enfermedad cutánea • 28 días IV/IM para enfermedad visceral • Efectos secundarios: pancreatitis, elevación de transaminasas hepáticas, supresión de médula ósea • Puede causar anemia hemolítica e insuficiencia renal • Disponible sólo a través de CDC
Anfotericina B	• Leishmaniasis visceral • Agente de segunda línea para la enfermedad cutánea	• Se usa para casos resistentes al antimonio • Se usa durante el embarazo • Efectos secundarios: toxicidad renal, bajo nivel de potasio • Se prefiere la formulación liposomal
Miltefosina	• Leishmaniasis cutánea • Leishmaniasis visceral	• Solamente agente oral • Efectos secundarios GI (vómitos/diarrea) • Teratogénicos: no usar durante el embarazo

Tripanosomiasis: enfermedad del sueño africana		
Pentamidina	• *T. brucei gambiense* en etapa temprana ***antes del compromiso del CNS***	• Administración IV asociada con hipotensión, taquicardia y cefalea • Se produce hipoglucemia; controlar la glucosa en sangre • Nefrotóxico, puede causar insuficiencia renal
Suramina	• *T. brucei rhodesiense* en etapa temprana • Agente de segunda línea para *T. brucei gambiense* en etapa inicial (sólo si la pentamidina está contraindicada)	• Reacciones inmediatas: malestar general, náuseas y fatiga • Efectos secundarios de dosis múltiples: toxicidad renal, complicaciones neurológicas tardías (cefalea, sabor metálico, parestesias, neuropatía periférica) • Sólo disponible a través de CDC
Tratamiento de combinación nifurtimox + eflornitina (NECT)	• Última etapa de *T. brucei gambiense*	• Más seguro y más efectivo que melarsoprol o eflornitina solamente • Régimen de primera línea para esta indicación • Efectos secundarios: dolor abdominal, cefalea, infecciones tisulares, neumonía • Sólo disponible a través de CDC
Melarsoprol	• *T.brucei rhodesiense* en etapa tardía • Agente de segunda línea para *T. brucei gambiense* en etapa tardía (sólo si el NECT está contraindicado	• Encefalopatía fatal: 2-10% de los pacientes • Coadministrar con prednisolona para reducir la prevalencia de encefalopatía • Sólo disponible a través de CDC
Tripanosomiasis: enfermedad de Chagas		
Benznidazol	• Fármaco de elección para Chagas	• Requiere 60 días de tratamiento • Dermatitis urticarial en 30% de los pacientes; la administración concomitante de antihistamínicos o corticosteroides puede ayudar • Mejor tolerado en niños, menos tolerado en adultos >50 años • Más eficaz si se administra temprano en el curso de la infección (etapa aguda) • La eficacia en Chagas crónica es menor • Administrar con alimentos para minimizar los efectos GI • Controlar los recuentos de células sanguíneas • Disponible sólo a través de CDC
Nifurtimox	• Tratamiento alternativo para Chagas	• Requiere 60 días de tratamiento • Menos tolerado que el benznidazol
Otras infecciones protozoarias		
Clindamicina y quinina	• Babesiosis severa	• Quinina: controlar los efectos cardiacos (intervalo QT prolongado)
Azitromicina y atovacuona	• Babesiosis leve a moderada	
Tetraciclina	• Balantidiasis	• Fármaco de elección
Trimetoprim-sulfametoxazol	• Ciclosporiasis, isosporiasis	• Fármaco de elección

Bibliografía

Adagu IS, *et al*. *In vitro* activity of nitazoxanide and related compounds against isolates of *Giardia intestinalis*, Entamoeba histolytica and Trichomonas vaginalis. *J Antimicrob Chemother* **2002**;*49*:103–111.

Alsford S, *et al*. High-throughput decoding of antitrypanosomal drug efficacy and resistance. *Nature* **2012**;*482*:232–236.

Altcheh J, *et al*. Population pharmacokinetic study of benznidazole in pediatric Chagas disease suggests efficacy despite lower plasma concentrations than in adults. *PLoS Negl Trop Dis* **2014**;*8*:e2907.

Alvar J, *et al*. Chemotherapy in the treatment and control of leishmaniasis. *Adv Parasitol* **2006**;*61*:223–274.

Anderson VR, Curran MP. Nitazoxanide: a review of its use in the treatment of gastrointestinal infections. *Drugs* **2007**;*67*:1947–1967.

Aronson N, *et al*. Diagnosis and treatment of leishmaniasis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Clin Infect Dis* **2016**;*63*:e202–e264.

Balasegaram M, *et al*. Effectiveness of melarsoprol and eflornithine as first-line regimens for gambiense sleeping sickness in nine Medecins Sans Frontieres programmes. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2009**;*103*:280–290.

Barrett MP, *et al*. Human African trypanosomiasis: pharmacological re-engagement with a neglected disease. *Br J Pharmacol* **2007**;*152*:1155–1171.

Bern C, *et al*. Liposomal amphotericin B for the treatment of visceral leishmaniasis. *Clin Infect Dis* **2006**;*43*:917–924.

Bern C, *et al*. Trypanosoma cruzi and Chagas disease in the United States. *Clin Microbiol Rev* **2011**;*24*:655–681.

Botoni FA, *et al*. Treatment of Chagas cardiomyopathy. *BioMed Res Internatl* [Internet. **2013**; [citado 9 mar 2016];849504. PMC. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1155/2013/849504.

Bronner U, *et al*. Pharmacokinetics and adverse reactions after a single dose of pentamidine in patients with *Trypanosoma gambiense* sleeping sickness. *Br J Clin Pharmacol* **1995**;*39*:289–295.

Burri C, Brun R. Eflornithine for the treatment of human African trypanosomiasis. *Parasitol Res* **2003**;*90*(suppl 1):S49–S52.

Cabada MM, White AC Jr. Treatment of cryptosporidiosis: do we know what we think we know? *Curr Opin Infect Dis* **2010**;*23*:494–499.

Castro, M. 1998. Treatment and prophylaxis of Pneumocystis carinii pneumonia. *Semin Respir Infect* **1998**;*13*:296–303.

Chatelain E. Chagas disease drug discovery: toward a new era. *J Biomol Screen* **2015**;*20*:22–35.

Checkley W, *et al*. A review of the global burden, novel diagnostics, therapeutics, and vaccine targets for cryptosporidium. *Lancet Infect Dis* **2015**;*15*:85–94.

Chen KT, *et al*. Outbreak of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis associated with mebendazole and metronidazole use among Filipino laborers in Taiwan. *Am J Public Health* **2003**;*93*:489–492.

Cheung TW, *et al*. Intramuscular pentamidine for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* **1993**;*16*:22–25.

Contopoulos-Ioannidis D, Montoya JG. Toxoplasma gondii (Toxoplasmosis). In: Long SS, *et al*. (eds.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Elsevier Saunders; **2012**. p. 1267–1285.

De NC, *et al*. Stability of pentamidine isethionate in 5% dextrose and 0.9% sodium chloride injections. *Am J Hosp Pharm* 198;43:1486–1488.

Dorlo TP, *et al*. Miltefosine: a review of its pharmacology and therapeutic efficacy in the treatment of leishmaniasis. *J Antimicrob Chemother* **2012**;*67*:2576–2597.

Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* 2013;11:e1–e31.

Eperon G *et al*. Treatment options for second-stage gambiense human African trypanosomiasis. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2014** *12*:1407–1417.

Escobedo AA, Almirall P, *et al*. Sexual transmission of giardiasis: a neglected route of spread? *Acta Trop* **2014**;*132*:106–111.

Escobedo AA, *et al*. Treatment of intestinal protozoan infections in children. *Arch Dis Child* **2009**;*94*:478–482.

Escobedo AA, Hanevik K, et al. Management of chronic *Giardia* infection. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2014**;*12*:1143–1157.

Field AS, Milner DA Jr. Intestinal microsporidiosis. *Clin Lab Med* **2015**;*35*:445–459.

Fletcher SM, *et al*. Enteric protozoa in the developed world: a public health perspective. *Clin Microbiol Rev* **2012**;*25*:420–449.

Flynn PM. Cryptosporidium species. In: Long SS, *et al*. (ed.). *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. New York: Elsevier Saunders; **2012**. p. 1233–1235.

Frezard F, *et al*. Pentavalent antimonials: new perspectives for old drugs. *Molecules* **2009**;*14*:2317–2336.

Garcia MN, *et al*. Evidence of autochthonous Chagas disease in southeastern Texas. *Am J Trop Med Hyg* **2015**;*92*:325–330.

Gelfand JA, Vannier EG. Babesia species. En: Mandell GL, *et al*, ed. *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingstone; **2014**. p. 3165–3172.

Haque R, Huston CD, Hughes M, *et al*. Amebiasis. *N Engl J Med* **2003**; *348*:1565–1573.

Hill DR, Nash TE. *Giardia lamblia*. In: Mandell GL, *et al*. (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; **2014**. p. 3154–3160.

Hotez PJ, *et al*. An unfolding tragedy of Chagas disease in North America. *PLoS Negl Trop Dis* **2013**;*7*:e2300.

Jacobs RT, *et al*. State of the art in African trypanosome drug discovery. *Curr Topics Med Chem* **2011**;*11*:1255–1274.

Jang GR, Harris RZ. Drug interactions involving ethanol and alcoholic beverages. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2007**;*3*:719–731.

Jeganathan S, *et al.* The distribution of nifurtimox across the healthy and trypanosome-infected murine blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *J Pharmacol Exp Ther* **2011**;*336*:506–515.

Jones JL, *et al*. Neglected parasitic infections in the United States: toxoplasmosis. *Am J Trop Med Hyg* **2014**;*90*:794–799.

Kaplinski M, *et al*. Sustained domestic vector exposure is associated with increased Chagas cardiomyopathy risk but decreased parasitemia and congenital transmission risk among young women in Bolivia. *Clin Infect Dis* **2015**;*61*:918–926.

Kaur M, *et al*. Suramins development: what did we learn? *Invest New Drugs* **2002**;*20*:209–219.

Kennedy PG. Clinical features, diagnosis, and treatment of human African trypanosomiasis (sleeping sickness). *Lancet Neurol* **2013**;*12*:186–194.

Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol* **2013;***112*:1099–1101.

Kissinger P. *Trichomonas vaginalis*: a review of epidemiologic, clinical and treatment issues. *BMC Infect Dis* **2015**;*15*:307.

Kuepfer I, *et al*. Safety and efficacy of the 10-day melarsoprol schedule for the treatment of second stage *Rhodesiense* sleeping sickness. *PLoS Negl Trop Dis* **2012;***6*:e1695.

Lamp KC, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the nitroimidazole antimicrobials. *Clin Pharmacokinet* **1999**;*36*:353–373.

Legua P, Seas C. Cystoisospora and cyclospora. *Curr Opin Infect Dis* **2013**;*26*:479–483.

Lofmark S, *et al*. Metronidazole is still the drug of choice for treatment of anaerobic infections. *Clin Infect Dis* **2010**;*50*(suppl 1):S16–S23.

Lutje V, *et al*. Chemotherapy for second-stage human African trypanosomiasis. *Cochrane Database Syst Rev* **2013**;(6):CD006201.

Magill AJ. Leishmania Species. In: GL Mandell, JE Bennett and R Dolin (eds.). *Principles and Practices of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingstone Inc; 2014.

Malik LH, *et al*. The epidemiology, clinical manifestations, and management of Chagas heart disease. *Clin Cardiol* **2015**;*38*: 565–569.

Marcos LA, Gotuzzo E. Intestinal protozoan infections in the immunocompromised host. *Curr Opin Infect Dis* **2013**;*26*:295–301.

Marie C, Petri WA Jr. Regulation of virulence of *Entamoeba histolytica*. *Annu Rev Microbiol* **2014**;*68*:493–520.

Martinez V, Caumes E. Metronidazole. *Ann Dermatol Venereol* **2001**;*128*: 903–909.

McCarthy JS, Wortmann GW, Kirchhoff LV. Drugs for Protozoal Infections Other Than Malaria. In: GL Mandell, JE Bennett and R Dolin (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingstone Inc; 2014.

McGeary RP, *et al*. Suramin: clinical uses and structure-activity relationships. *Mini Rev Med Chem* **2008**;*8*:1384–1394.

Meade TW. Subacute myelo-optic neuropathy and clioquinol. An epidemiological case-history for diagnosis. *Br J Prev Soc Med* **1975;***29*: 157–169.

Meites E. Trichomoniasis: the neglected sexually transmitted disease. *Infect Dis Clin North Am* **2013**;*27*:755–764.

Messenger LA, *et al*. Between a bug and a hard place: Trypanosoma cruzi genetic diversity and the clinical outcomes of Chagas disease. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2015**;*13*:995–1029.

Miltefosine (Impavido) for leishmaniasis. *Med Lett Drugs Ther* **2014**;*56*: 89–90.

Mishra J, *et al*. Chemotherapy of leishmaniasis: past, present and future. *Curr Med Chem* **2007;***14*:1153–1169.

Moen MD, *et al*. Liposomal amphotericin B: a review of its use as empirical therapy in febrile neutropenia and in the treatment of invasive fungal infections. *Drugs* **2009**;*69*:361–392.

Mohamed-Ahmed AH, *et al*. Recent advances in development of amphotericin B formulations for the treatment of visceral leishmaniasis. *Curr Opin Infect Dis* **2012**;*25*:695–702.

Molina I, *et al*. Randomized trial of posaconazole and benznidazole for chronic Chagas disease. *N Engl J Med* **2014**;*370*:1899–1908.

Molina I, *et al.* Posaconazole versus benznidazole for chronic Chagas disease. *N Engl J Med* **2014**;*371*:966.

Monge-Maillo B, Lopez-Velez R. Therapeutic options for old world cutaneous leishmaniasis and new world cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Drugs* **2013**;*73*:1889–1920.

Munday JC, *et al*. Transport proteins determine drug sensitivity and resistance in a protozoan parasite, Trypanosoma brucei. *Front Pharmacol* **2015**;*6*:32.

Muzny CA, Schwebke JR. The clinical spectrum of *Trichomonas vaginalis* infection and challenges to management. *Sex Transm Infect* **2013**;*89*: 423–425.

Pasupuleti V, *et al*. Efficacy of 5-nitroimidazoles for the treatment of giardiasis: a systematic review of randomized controlled trials. *PLoS Negl Trop Dis* **2014**;*8*:e2733.

Paulos C, *et al*. Pharmacokinetics of a nitrofuran compound, nifurtimox, in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* ***1989***;*27*: 454–457.

Pepin J, Mpia B. Randomized controlled trial of three regimens of melarsoprol in the treatment of *Trypanosoma brucei* gambiense trypanosomiasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2006**;*100*:437–441.

Perez-Victoria FJ, *et al.* Functional cloning of the miltefosine transporter. A novel P-type phospholipid translocase from Leishmania involved in drug resistance. *J Biol Chem* ***2003***;*278*:49965–49971.

Petri WA Jr. *Entamoeba* species, including amebiasis. In: Mandell GL, *et al*. (ed.). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingstone; **2014**. p. 3047–3058.

Podinovskaia M, Descoteaux A. Leishmania and the macrophage: a multifaceted interaction. *Future Microbiol* **2015**;*10*:111–129.

Priotto G, *et al*. Nifurtimox-eflornithine combination therapy for second-stage African *Trypanosoma brucei* gambiense trypanosomiasis: a multicentre, randomised, phase III, non-inferiority trial. *Lancet* **2009**;*374*: 56–64.

Priotto G, *et al*. Safety and effectiveness of first line eflornithine for *Trypanosoma brucei* gambiense sleeping sickness in Sudan: cohort study. *BMJ* **2008**;*336*:705–708.

Raaflaub J, Ziegler WH. Single-dose pharmacokinetics of the trypanosomicide benznidazole in man. *Arzneimittelforschung* **1979**;*29*: 1611–1614.

Raether W, Hanel H. Nitroheterocyclic drugs with broad spectrum activity. *Parasitol Res* **2003**;*90*(Suppl 1): S19–S39.

Rajapakse S, *et al*. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Glob Health* **2013**;*107*:162–169.

Rex JH, Stevens DA. Drugs active against fungi, pneumocystis, and microsporidia. En: Mandell GL, *et al*. (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; **2014**. p. 479–494.

Ribeiro AL, *et al*. Diagnosis and management of Chagas disease and cardiomyopathy. *Nat Rev Cardiol* **2012**;*9*:576–589.

Royer TL, *et al*. *Entamoeba bangladeshi* nov. sp., Bangladesh. *Emerg Infect Dis* **2012**;*18*:1543–1545.

Salamone FR, Cunha BA. Update on pentamidine for the treatment of Pneumocystis carinii pneumonia. *Clin Pharm* **1988**;*7*:501–510.

Sanderson L, *et al*. The blood-brain barrier significantly limits eflornithine entry into Trypanosoma brucei brucei infected mouse brain. *J Neurochem* **2008**;*107*:1136–1146.
Schuster FL, Ramirez-Avila L. Current world status of Balantidium coli. *Clin Microbiol Rev* **2008**;*21*:626–638.
Schwebke JR. *Trichomonas vaginalis*. In: GL Mandell, JE Bennett, R Dolin (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingston Inc; 2014.
Secor WE, *et al*. Neglected parasitic infections in the United States: trichomoniasis. *Am J Trop Med Hyg* **2014**;*90*:800–804.
Sindermann H, Engel J. Development of miltefosine as an oral treatment for leishmaniasis. *Trans R Soc Trop Med Hyg* **2006**;*100*(suppl 1): S17–S20.
Soy D, *et al*. Population pharmacokinetics of benznidazole in adult patients with Chagas disease. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**;*59*:3342–3349.
Stanley SL Jr. Amoebiasis. *Lancet* **2003;***361*:1025–1034.
Suh KN, *et al*. *Cyclospora cayetanensis*, *Cystoisospora (Isospora) belli*, *Sarcocystis species*, *Balantidium coli*, and *Blastocystis species*. In: Mandell GL, *et al*. (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases.* New York: Churchill Livingstone; **2014**. p. 3184–3191.
Sundar S, Chakravarty J. Leishmaniasis: an update of current pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* **2013**;*14*:53–63.
Sundar S, Chakravarty J. 2015. An update on pharmacotherapy for leishmaniasis. *Expert Opin Pharmacother* **2015**;*16*:237–252.
Szumowski SC, Troemel ER. Microsporidia-host interactions. *Curr Opin Microbiol* **2015**;*26*:10–16.
Townson SM, *et al*. Resistance to the nitroheterocyclic drugs. *Acta Trop* **1994**;*56*:173–194.
Van den Enden E. 2009. Pharmacotherapy of helminth infection. *Expert Opin Pharmacother* **2009**;*10*:435–451.
Van Griensven J, *et al*. Leishmaniasis in immunosuppressed individuals. *Clin Microbiol Infect* **2014**;*20*:286–299.
Vannier EG, *et al*. Babesiosis. *Infect Dis Clin North Am* **2015**;*29*:357–370.
Vincent IM, *et al*. A molecular mechanism for eflornithine resistance in African trypanosomes. *PLoS Pathog* **2010**;*6*:e1001204.
White AC Jr. Cryptosporidiosis *(Cryptosporidium* species*)*. In: Mandell GL, *et al*. (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. New York: Churchill Livingstone; **2014**. p. 3173–3183.
WHO. 2015a. Trypanosomiasis, human African (sleeping sickness). World Health Organization Fact Sheet, 2015a, 259. WHO. 2015c. Leishmaniasis. *World Health Organization Fact Sheet* **2015a**;375.
Wilhelm CL, Yarovinsky F. Apicomplexan infections in the gut. *Parasite Immunol* **2014**;*36*:409–420.
Wilkinson SR, *et al.* Trypanocidal activity of nitroaromatic prodrugs: current treatments and future perspectives. *Curr Top Med Chem* **2011**;*11*: 2072–2084.
Woodhall D, *et al*. Neglected parasitic infections: what every family physician needs to know. *Am Fam Physician* **2014**;*89*:803–811.
Wright JM, *et al*. Efficacy of antigiardial drugs. *Expert Opin Drug Saf* **2003**;*2*:529–541.
Wright SG. Protozoan infections of the gastrointestinal tract. *Infect Dis Clin North Am* **2012**;*26*:323–339.
Yan J, *et al*. Meta-analysis of prevention and treatment of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. *Acta Trop* **2013;***127*: 236–244.
Yun O, *et al*. NECT is next: implementing the new drug combination therapy for *Trypanosoma brucei gambiense* sleeping sickness. *PLoS Negl Trop Dis* **2010**;*4*:e720.

Capítulo 55

Tratamiento farmacológico de las helmintosis

Jennifer Keiser, James McCarthy y Peter Hotez

FÁRMACOS ANTIHELMÍNTICOS

- Benzimidazoles
- Dietilcarbamazina
- Doxiciclina
- Ivermectina
- Praziquantel
- Metrifonato
- Oxamniquina
- Niclosamida
- Oxantel y pamoato de pirantel
- Tribendimidina
- Moxidectina
- Levamisol
- Nitazoxanida

Fármacos antihelmínticos

Aunque se han aprobado una gran cantidad de fármacos antihelmínticos para uso humano, sólo un pequeño número se usa ampliamente para el tratamiento de infecciones por helmintos que ocurren en todo el mundo (figura 55-1). Éstos incluyen dos medicamentos en la clase de benzimidazol (BZ), albendazol y mebendazol, que se usan ampliamente para el tratamiento de infecciones por nematodos intestinales y cestodos; la lactona macrocíclica ivermectina, utilizada para tratar una variedad de infecciones por nematodos y ectoparásitos; y praziquantel, que se usa para tratar trematodos y algunos parásitos cestodos. Debido a su papel en los programas de administración masiva de medicamentos (MDA), éstos se encuentran entre los agentes más comúnmente utilizados en todo el mundo. La OMS estimó que, a través de la MDA, aproximadamente 853 millones de personas recibieron uno o más medicamentos antihelmínticos en 2014 (OMS, 2016). En muchos países en desarrollo pobres en recursos, se pueden proporcionar varios medicamentos antihelmínticos juntos a través de programas integrados de MDA para atacar simultáneamente los nematodos y trematodos intestinales y filariales (Webster *et al.*, 2014). Los medicamentos clave, sus indicaciones y sus importantes propiedades farmacológicas se enumeran en la tabla de datos de medicamentos.

Benzimidazoles

Aunque se ha sintetizado una gran cantidad de fármacos de esta clase y varios han experimentado desarrollo clínico para el tratamiento de infecciones parasitarias en humanos, sólo dos se usan ampliamente en la actualidad, a saber, *albendazol* y *mebendazol*, con *triclabendazol* reservado para el tratamiento de la infección hepática causada por artrópodos por *Fasciola hepatica*. Antes se recomendaba el *tiabendazol* para el tratamiento de la estrongiloidiasis, pero la ivermectina es más efectiva y se tolera mejor.

Química

El albendazol, mebendazol y triclabendazol son poco solubles en agua y sólo ligeramente solubles en metanol. Las estructuras químicas de estos medicamentos se muestran en la figura 55-2.

Mecanismo de acción

Se cree que el principal mecanismo de acción de los BZ es la inhibición de la polimerización de microtúbulos al unirse a la tubulina β (Prichard, 1994). La toxicidad selectiva de estos agentes contra helmintos resulta de su mayor afinidad por la tubulina β del parásito que por el mismo objetivo en eucariotas superiores. Se produce una variedad de otros cambios bioquímicos en los nematodos que siguen a la exposición a BZ, incluida la inhibición de la fumarato reductasa mitocondrial, el transporte reducido de glucosa y el desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

Mebendazol. La baja biodisponibilidad sistémica (22%) del mebendazol es el resultado de una combinación de mala absorción y rápido metabolismo de primer paso en la pared intestinal y en el hígado. La coadministración de cimetidina aumenta los niveles plasmáticos de mebendazol, posiblemente debido a la inhibición del primer paso, del metabolismo mediado por CYP (Dayan, 2003). La pequeña proporción de mebendazol que se absorbe está unida en un 95% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza ampliamente. El mebendazol, en lugar de sus metabolitos, parece ser la forma de fármaco activo (Gottschall *et al.*, 1990). Se han encontrado conjugados de mebendazol y sus metabolitos en la bilis, pero en la orina el mebendazol aparece poco inalterado.

Albendazol. El albendazol se absorbe de forma variable y errática después de la administración oral; la absorción se potencia por la presencia de alimentos grasos y posiblemente por sales biliares. La administración posterior a los alimentos, especialmente una comida rica en grasas, mejora la absorción en hasta cinco veces en los seres humanos (Dayan, 2003). La cimetidina disminuye la biodisponibilidad de albendazol. La actividad del albendazol contra los helmintos que viven en los tejidos es atribuible a su metabolito activo, el sulfóxido de albendazol. La mejor biodisponibilidad del fármaco original y la actividad del sulfóxido de albendazol explican por qué el albendazol es más activo que el mebendazol contra los helmintos que viven en el tejido. El nivel de albendazol sulfóxido aumenta 3.2 veces con el zumo de toronja. Sin embargo, el jugo de toronja acorta su $t_{1/2}$ en un 46%. Se ha sugerido que el albendazol es metabolizado por las enzimas CYP3A4 en la mucosa intestinal, un proceso que puede ser inhibido por el jugo de toronja (Nagy *et al.*, 2002). Después de una dosis oral de 400 mg, no se puede detectar albendazol en plasma porque el fármaco se metaboliza rápidamente en el hígado y tal vez en el intestino, en sulfóxido de albendazol, que tiene una potente actividad antihelmíntica (Redondo *et al.*, 1999).

Se forman tanto los enantiómeros (+) como (–) del sulfóxido de albendazol; el enantiómero (+) alcanza concentraciones plasmáticas máximas mucho más altas en humanos y se aclara mucho más lentamente que la forma (–) (Marques *et al.*, 1999). El sulfóxido de albendazol se une aproximadamente en un 70% a las proteínas plasmáticas y tiene una $t_{1/2}$ variable de 4-15 h (Marques *et al.*, 1999). Está bien distribuido en diversos tejidos, incluidos los quistes hidatídicos, donde alcanza una concentración de aproximadamente 20% en el plasma (Morris *et al.*, 1987). La oxidación de los derivados sulfóxidos hasta la forma de metabolitos sulfónicos no quirales del albendazol, farmacológicamente inactivos, tal vez sea una fase cineticolimitante que rige la eliminación y la $t_{1/2}$ plasmática del metabolito sulfóxido bioactivo (+). En modelos animales, los BZ pueden inducir su propio metabolismo (Gleizes *et al.*, 1991). Los metabolitos de albendazol se excretan principalmente en la orina.

Triclabendazol. La administración de triclabendazol después de los alimentos mejora su absorción, lo que podría deberse a la estimulación de la secreción de ácido gástrico, el aumento inducido por los alimentos en la solubilidad del fármaco o la motilidad GI alterada y el tiempo de tránsito. Después de la administración oral, el triclabendazol se oxida rápidamente en dos metabolitos principales, triclabendazol sulfóxido y triclabendazol sulfona, y sólo se pueden detectar bajas concentraciones del fármaco

Abreviaturas

AUC: (*area under the curve*) Área debajo de la curva
BZ: (*benzimidazole*) Benzimidazol
CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
dADT: (*p-(1-dimethylamino ethylimino) aniline*) *p*-(1-dimetilamino etilimino) anilina
DDVP: (*2,2-dichlorovinyl dimethyl phosphate*) 2,2-diclorovinil dimetil fosfato
DEC: (*diethylcarbamazine*) Dietilcarbamazina
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
LF: (*lymphatic filariasis*) Filariasis linfática
MDA: (*mass drug administration*) Administración masiva de medicamentos
OTC: (*over the counter*) Sin receta
STH: (*soil-transmitted helminth*) Helmintos transmitidos por el suelo
TPAC: (*terephalic acid*) Ácido terefálico
TPAL: (*terephthalaldehyde*) Tereftalaldehído
WHO: (*World Health Organization*) Organización Mundial de la Salud

original en el plasma. El sulfóxido de triclabendazol es el metabolito activo contra *F. hepatica* (Keizer *et al.*, 2005).

Usos terapéuticos

Mebendazol. El mebendazol es un fármaco eficaz para el tratamiento de algunas infecciones por nematodos GI. Sólo se administra por vía oral, con el mismo programa de dosificación que se aplica a adultos y niños mayores de 2 años. Para el tratamiento de la enterobiasis, se toma una sola tableta de 100 mg; si el paciente no está curado, debe administrarse una segunda dosis después de tres semanas. Para controlar las infecciones por ascariasis, tricuriasis o anquilostomas, el régimen recomendado es de 100 mg de mebendazol administrado por la mañana y la noche durante tres días consecutivos (o una sola tableta de 500 mg administrada una vez). Si el paciente no se cura tres semanas después del tratamiento, se debe administrar un segundo ciclo. Un régimen de tres días de mebendazol es más efectivo que dosis únicas de mebendazol (500 mg) o albendazol (400 mg).

Albendazol. El albendazol es una terapia segura y altamente efectiva para infecciones con nematodos GI, incluyendo *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura* y anquilostomas. Para el control programático de las infecciones por helmintos transmitidos por el suelo (STH) (enterobiasis,

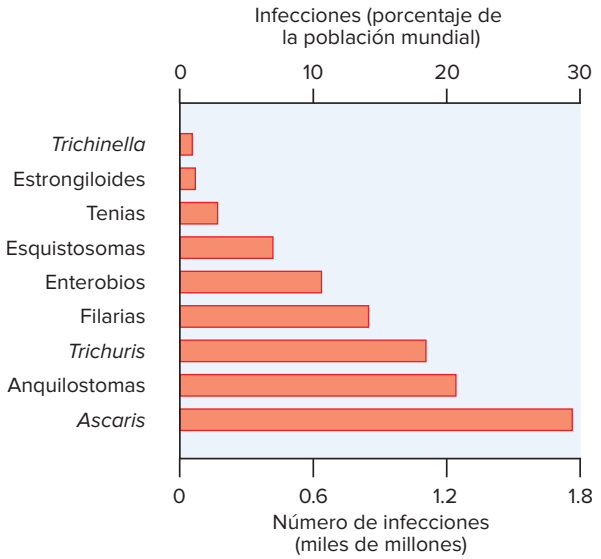


Figura 55-1 *Incidencia relativa de infecciones por helmintos en todo el mundo.*

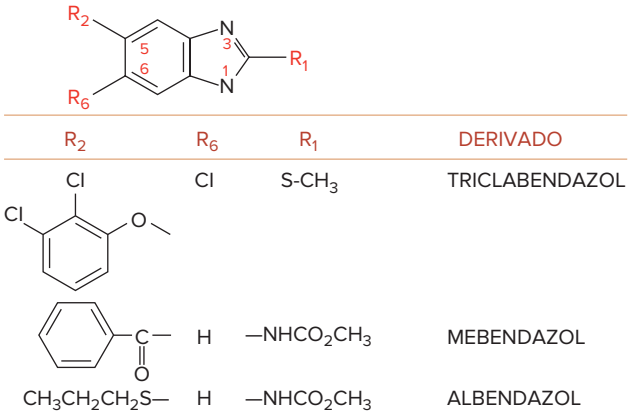


Figura 55-2 *Estructura de benzimidazoles.*

ascariasis, tricuriasis y anquilostomas), el albendazol se administra como una sola dosis oral de 400 mg a adultos y niños mayores de 2 años. Las tasas de curación para las infecciones de *Ascaris* leves a moderadas suelen ser más del 97%, aunque las infecciones graves pueden requerir terapia durante 2 a 3 días. Una dosis de 400 mg de albendazol parece ser superior a una dosis de 500 mg de mebendazol para curar las infecciones por anquilostomas y reducir los recuentos de huevos (Keizer y Utzinger, 2008). Un régimen de tres días de albendazol supera a los tratamientos de dosis única contra anquilostoma e infecciones de *T. trichiura* (Steinmann *et al.*, 2011). Cuando se administra en una dosis de 400 mg diarios durante tres días, el albendazol muestra cierta eficacia en el tratamiento de la estrongiloidiasis pero es menos efectivo que la ivermectina para el tratamiento de esta infección (Marti *et al.*, 1996).

El albendazol es el fármaco de elección para la quimioterapia de la enfermedad hidatídica quística debida a *Echinococcus granulosus*. Aunque el tratamiento prolongado con el fármaco conduce a una tasa de curación modesta, es útil como tratamiento adyuvante en el periodo perioperatorio para reducir el riesgo de infección diseminada como resultado del derrame de los contenidos del quiste en el momento de la cirugía o con procedimientos de punción, aspiración, inyección, reaspiración (PAIR) no quirúrgicos (Horton, 1997; Schantz, 1999). Un régimen de dosificación típico para adultos es 400 mg dos veces al día (para niños, 15 mg/kg por día con un máximo de 800 mg) durante 1-6 meses. Aunque es el único fármaco disponible con actividad útil contra la equinococosis alveolar causada por *Echinococcus multilocularis* (Venkatesan, 1998), es parasitostático en lugar de parasitocida, y generalmente se requiere terapia de por vida con o sin intervención quirúrgica para controlar esta infección.

El albendazol también es el tratamiento preferido de la neurocisticercosis causada por formas larvales de *Taenia solium* (Evans *et al.*, 1997; Garcia y Del Brutto, 2000). La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día para adultos durante 8 a 30 días, dependiendo del número, tipo y ubicación de los quistes. Para los niños, la dosis es de 15 mg/kg por día (máximo 800 mg) en dos dosis durante 8-30 días. Tanto para adultos como para niños, el ciclo se puede repetir según sea necesario, siempre que se controlen las toxicidades hepáticas y de la médula ósea. La terapia con glucocorticoides por lo general se inicia antes de iniciar el tratamiento con albendazol y se continúa durante varios días después del comienzo de la terapia para reducir la incidencia de efectos secundarios que resultan de las reacciones inflamatorias a los cisticercos muertos y en fase agónica. Los glucocorticoides aumentan los niveles plasmáticos de albendazol sulfóxido. Antes de iniciar la quimioterapia de neurocisticercosis, se debe considerar la observación minuciosa o la administración de una terapia presuntiva anticonvulsiva. Las posibles complicaciones incluyen aracnoiditis, vasculitis, edema cerebral, daño a la órbita o la médula espinal, y la necesidad de intervención quirúrgica en caso de hidrocefalia obstructiva. Un ensayo aleatorizado reciente indicó que el albendazol en combinación con praziquantel mostró una eficacia superior contra la neurocisticercosis en comparación con el albendazol solo, ya sea en dosis estándar o altas (Garcia *et al.*, 2014).

El albendazol, 400 mg por día, también ha demostrado eficacia para el tratamiento de ciertas infecciones microsporidiales intestinales en pacientes con sida. La infección con *Capillaria philippinensis* puede tratarse con un régimen de tratamiento de 10 días con albendazol (400 mg/d).

El albendazol se ha combinado con DEC, ivermectina o DEC más ivermectina en programas dirigidos al control de la LF en la mayoría de las partes del mundo (Molyneux y Zagaria, 2002; Ottesen *et al.*, 1999; Thomsen *et al.*, 2016). La estrategia es la dosificación anual con terapia de

combinación durante 4-6 años para mantener la microfilaremia a niveles tan bajos que la transmisión no pueda ocurrir. Se estima que el periodo de terapia corresponde a la duración de la fecundidad de los gusanos adultos. Para evitar reacciones serias a la muerte de las microfilarias, se recomienda la combinación de albendazol/ivermectina en lugares donde la filariosis coexiste con la oncocercosis o loiasis.

Triclabendazol. El triclabendazol se usa para el tratamiento de la fascioliasis y representa una alternativa al praziquantel para el tratamiento de la paragonimiasis. El triclabendazol se administra a 10 mg/kg con una dosis repetida prescrita cuando los pacientes tienen intensidades de infección altas (Keizer *et al.*, 2005).

Efectos adversos; interacciones con fármacos

A excepción del tiabendazol, los BZ tienen excelentes perfiles de inocuidad. En general, la incidencia de efectos secundarios, principalmente síntomas leves del GI, ocurre en sólo 1% de los niños tratados. Los efectos secundarios frecuentemente encontrados con las dosis terapéuticas incluyen anorexia, náuseas, vómitos y mareos. El mebendazol no causa una toxicidad sistémica significativa en el uso clínico de rutina, que puede deberse a su baja biodisponibilidad sistémica. Síntomas transitorios de dolor abdominal, distensión y diarrea han ocurrido en casos de infección masiva y expulsión de gusanos gastrointestinales.

El albendazol produce pocos efectos secundarios cuando se usa para el tratamiento a corto plazo de las infecciones por helmintos GI, incluso en pacientes con grandes cargas de gusanos. En la terapia a largo plazo de la enfermedad hidatídica quística y la neurocisticercosis, la mayoría de los pacientes tolera bien el albendazol. El efecto secundario más común es la disfunción hepática, generalmente manifestada por un aumento en los niveles de transaminasas séricas; en raras ocasiones, se puede notar ictericia, pero las enzimas hepáticas vuelven a la normalidad después de completar la terapia. Las pruebas de función hepática deben controlarse durante la terapia prolongada con albendazol; el medicamento no se recomienda para pacientes con cirrosis. La inocuidad del albendazol en niños menores de 2 años de edad no ha sido establecida. El tratamiento con albendazol a largo plazo ocasionalmente puede causar toxicidad en la médula ósea, por lo que los recuentos sanguíneos también deben controlarse en este contexto.

Los BZ como grupo muestran pocas interacciones clínicamente significativas con otros medicamentos. El albendazol puede inducir su propio metabolismo; los niveles plasmáticos de sus metabolitos de sulfóxido pueden incrementarse mediante la administración conjunta de glucocorticoides y posiblemente praziquantel. Debido a consideraciones teóricas, se recomienda tener precaución cuando se usan altas dosis de albendazol junto con medicamentos que inhiben los CYP hepáticos, como el ritonavir. La coadministración de cimetidina puede aumentar la biodisponibilidad del mebendazol.

Indicaciones y problemas pediátricos y geriátricos

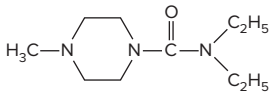
Aunque ni el albendazol ni el mebendazol se recomiendan para el embarazo, una revisión del riesgo de anomalías congénitas de los BZ concluyó que su uso durante el embarazo no se asoció con un mayor riesgo de defectos congénitos mayores. Las infecciones por anquilostomas ocurren en muchas mujeres embarazadas en los países en desarrollo, incluido hasta un tercio de las mujeres embarazadas en el África subsahariana. Debido al aumento de la morbilidad conferida por la anemia a causa de deficiencia de hierro en el embarazo, la WHO recomendó el tratamiento mensual con BZ durante el segundo y tercer trimestres del embarazo sobre la base de que se mejoró el estado del hierro y demuestra que tiene un beneficio tanto para la madre como para el niño. No obstante, se recomienda evitar el tratamiento durante el primer trimestres del embarazo. No hay evidencia de que la terapia materna con BZ presente un riesgo para los bebés amamantados.

Los BZ no se han estudiado ampliamente en niños menores de 2 años. La OMS concluyó que los BZ se pueden usar en niños de más de un año de edad si los riesgos de las consecuencias adversas causadas por STH están justificados. La dosis recomendada es de 200 mg de albendazol en niños entre las edades de 12 y 24 meses.

Dietilcarbamazina

Química

Dietilcarbamazina (*N*,*N*-dietil-4-metilpiperazina-1-carboxamida) se formula como la sal de citrato hidrosoluble que contiene 51% por peso, de la base activa. El medicamento es soluble en agua. Debido a que el compuesto es insípido, inodoro y estable al calor, también se puede tomar en forma de sal de mesa fortificada que contiene 0.2-0.4% de la base, en peso. El medicamento está disponible fuera de Estados Unidos, donde es suministrado por el CDC.



DIETILCARBAMAZINA

Mecanismo de acción

Se desconocen los mecanismos de acción de DEC contra especies filarias. Las formas microfilarias de especies de filarias susceptibles son las más afectadas por DEC. Estas formas de desarrollo de *Wuchereria bancrofti*, *Brugia malayi* y *Loa loa* desaparecen rápidamente de la sangre humana después del consumo del fármaco. Las microfilarias de *Onchocerca volvulus* desaparecen rápidamente de la piel después de la administración de DEC, pero el medicamento no elimina las microfilarias en los nódulos que contienen los gusanos adultos (hembras). El fármaco tiene cierta actividad contra las etapas del ciclo de vida adulto de *W. bancrofti*, *B. malayi* y *L. loa*, pero su actividad es insignificante contra *O. volvulus* adulto.

ADME

La dietilcarbamazina se absorbe rápidamente del tracto GI. Los niveles plasmáticos máximos ocurren dentro de 1-2 h; la $t_{1/2}$ en plasma varía de 2 a 10 h, dependiendo del pH urinario. La alcalinización de la orina puede elevar los niveles plasmáticos, prolongar la $t_{1/2}$ en plasma e incrementar tanto el efecto terapéutico como la toxicidad del DEC (Awadzi *et al.*, 1986). Es posible que se requiera una reducción de la dosis para las personas con disfunción renal. El metabolismo es rápido y extenso; un metabolito principal, DEC-*N*-óxido, está activo.

Usos terapéuticos

Los regímenes recomendados difieren según si el medicamento se usa para la quimioterapia poblacional, el tratamiento de la infección filariosis confirmada o la profilaxis contra la infección.

- ***Wuchereria bancrofti, B. malayi y B. timori***. El régimen estándar para el tratamiento de LF tradicionalmente ha sido un curso de 12 días, 6 mg/kg/d de DEC. En Estados Unidos, es una práctica común administrar pequeñas dosis de prueba de 50-100 mg (1-2 mg/kg para niños) durante un periodo de 3 días antes de comenzar el régimen de 12 días. Sin embargo, una dosis única de 6 mg/kg tiene una eficacia macrofilaricida y microfilaricida comparable al régimen estándar (Addiss y Dreyer, 2000). La terapia de dosis única puede repetirse cada 6-12 meses, según sea necesario. Aunque la DEC no revierte el daño linfático existente, el tratamiento temprano de individuos asintomáticos puede prevenir la progresión del daño linfático. Para el tratamiento masivo para interrumpir la transmisión, las estrategias efectivas han incluido la introducción de la DEC en la sal de mesa (0.2-0.4% de la base, en peso) (Gelband, 1994). El DEC, que se administra anualmente como una dosis oral única de 6 mg/kg, es más eficaz para reducir la microfilaremia cuando se coadministra con albendazol (400 mg) o con ivermectina (0.2-0.4 mg/kg). La terapia generalmente es bien tolerada.
- ***Onchocerca volvulus y L. loa.*** La DEC está contraindicada para el tratamiento de la oncocercosis porque causa reacciones graves relacionadas con la destrucción microfilarial, incluido el empeoramiento de las lesiones oculares (Molyneux *et al.*, 2003), y la ivermectina es el fármaco preferido para esta infección. La DEC es el fármaco de elección para la terapia de loiasis con algunas advertencias (como se explica en el siguiente material). El tratamiento se inicia con dosis de prueba de 50 mg (1 mg/kg en niños) diariamente durante 2-3 días, aumentando a dosis diarias toleradas al máximo de 9 mg/kg en tres dosis durante 2-3 semanas. En pacientes con microfilaremia de alto grado, se usan dosis de pruebas bajas, a menudo acompañadas de pretratamiento con glucocorticoides o antihistamínicos, para minimizar las reacciones a las microfilarias moribundas. El albendazol puede ser útil en pacientes que fracasan en el tratamiento con DEC o que no pueden tolerar el medicamento. La DEC es clínicamente eficaz contra microfilarias y gusanos adultos de *D. streptocerca*. La DEC ya no se recomienda como medicamento de primera línea para el tratamiento de la toxocariasis.

Efectos adversos

Por debajo de una dosis diaria de 8-10 mg/kg, las reacciones tóxicas directas a la DEC rara vez son graves y generalmente desaparecen a los pocos días a pesar de la continuación de la terapia. Estas reacciones incluyen

anorexia, náuseas, dolor de cabeza y, en dosis altas, vómitos. Los principales efectos adversos resultan directa o indirectamente de la respuesta del huésped a la destrucción de parásitos, principalmente microfilarias. Las reacciones tardías a gusanos adultos moribundos pueden causar linfangitis, hinchazón y abscesos linfoides en filariosis *bancrofti* y brugiana, y ronchas pequeñas en loiasis. En ocasiones, el fármaco causa efectos secundarios graves en las infecciones graves de *L. loa*, incluida la hemorragia retiniana y la encefalopatía potencialmente mortal. En pacientes con oncocercosis, la reacción de *Mazzotti* generalmente ocurre unas horas después de la primera dosis. No se han reportado interacciones significativas con la DEC.

Precauciones y contraindicaciones

Debe evitarse la terapia poblacional con DEC donde la oncocercosis o loiasis puede ser endémica en el África subsahariana, aunque el medicamento suele usarse para proteger a los viajeros extranjeros de estas infecciones. El pretratamiento con glucocorticoides y antihistamínicos a menudo se lleva a cabo para minimizar las reacciones indirectas a DEC que resultan de la liberación de antígeno al morir las microfilarias. La reducción de la dosis puede ser apropiada para pacientes con alteración de la función renal u orina alcalina persistente. La DEC parece ser segura para su uso durante el embarazo.

Doxiciclina

Los parásitos filariales, incluidos *W. bancrofti* y *O. volvulus*, albergan simbiontes bacterianos del género *Wolbachia*, contra los cuales los tratamientos largos de doxiciclina (véase capítulo 59) (≥6 semanas) en la filariosis *bancrofti* y la oncocercosis son efectivos. Un régimen de 6 semanas de doxiciclina (100 mg diarios), al matar a *Wolbachia*, conduce a la esterilidad de las hembras adultas de gusanos *Onchocerca*.

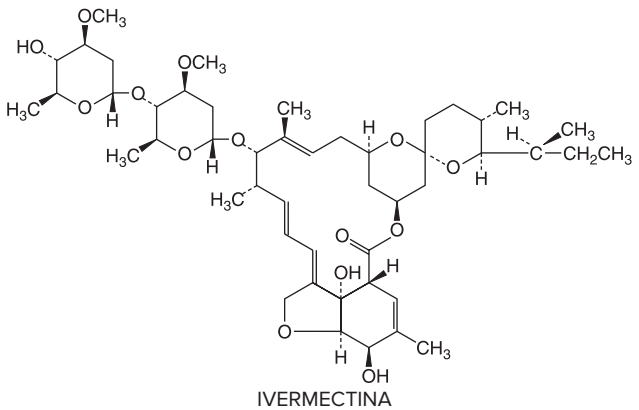
HISTORIA

A mediados de la década de 1970, estudios de productos naturales revelaron que un caldo de fermentación del actinomiceto del suelo *Streptomyces avermitilis* mejoraba la infección con *Nematospiroides dubius* en ratones. El aislamiento de los componentes antihelmínticos de los cultivos de este organismo condujo al descubrimiento de las avermectinas, una nueva clase de lactonas macrocíclicas de 16 miembros (Campbell, 1989). La ivermectina (mectizan; stromectol; 22,23-dihidroavermectina B1a) es un análogo semisintético de la avermectina B1a (abamectina), un insecticida desarrollado para el manejo de cultivos. La ivermectina ahora se usa ampliamente para controlar y tratar un amplio espectro de infecciones causadas por nematodos parásitos (gusanos redondos) y artrópodos (insectos, garrapatas y ácaros) que afectan al ganado y los animales domésticos (Campbell, 1993).

Ivermectina

Química

La ivermectina existe como un polvo inodoro y blanquecino con alta solubilidad en lípidos pero escasa solubilidad en agua. Es una mezcla de al menos 80% de 22.23-dihidroavermectina B1a y no más de 20% de 22.23-dihidroavermectina B1b. B1a y B1b tienen actividades antiparasitarias casi idénticas.



IVERMECTINA

Mecanismo de acción

La ivermectina inmoviliza los organismos afectados al inducir la parálisis tónica de la musculatura. Las avermectinas inducen parálisis activando una familia de canales de Cl^- activados con ligando, en particular canales de Cl^- activados por glutamato que se encuentran sólo en invertebrados. La ivermectina probablemente se une a los canales de Cl^- activados por glutamato que se encuentran en el nervio nematodo o en las células musculares y causa hiperpolarización al aumentar la concentración de cloruro intracelular, lo que produce parálisis. Los canales de Cl^- activados por glutamato probablemente sean uno de los varios sitios de acción de la ivermectina entre los invertebrados (Zufall *et al.*, 1989). Las avermectinas también se unen con alta afinidad a los canales de Cl^- activados por GABA y otros bloqueados por ligando en nematodos tales como *Ascaris* y en insectos, pero las consecuencias fisiológicas están menos definidas. La falta de receptores de avermectina de alta afinidad en cestodos y trematodos puede explicar por qué estos helmintos no son sensibles a la ivermectina (Shoop *et al.*, 1995). Las avermectinas también interactúan con los receptores de GABA en el cerebro de mamíferos, pero su afinidad por los receptores de invertebrados es aproximadamente 100 veces mayor (Schaeffer y Haines, 1989).

ADME

Los niveles máximos de ivermectina en plasma se alcanzan dentro de las 4-5 h después de la administración oral. La $t_{1/2}$ larga (~57 h en adultos) refleja principalmente una baja eliminación sistémica (~1-2 L/h) y un gran volumen de distribución aparente. La ivermectina está unida en un 93% a las proteínas plasmáticas. El fármaco es ampliamente metabolizado por el CYP3A4 hepático (Zeng *et al.*, 1998). De hecho, no aparece ivermectina en la orina humana en forma inalterada o conjugada (Krishna y Klotz, 1993).

Usos terapéuticos

Oncocercosis. La ivermectina, administrada como una sola dosis oral (150-200 µg/kg) administrada cada 6-12 meses, es el fármaco de elección para la oncocercosis en adultos y niños de 5 años o más (Goa *et al.*, 1991). La marcada reducción de las microfilarias en la piel produce un alivio importante del prurito intenso que es una característica de la oncocercosis. El aclaramiento de las microfilarias de la piel y los tejidos oculares se produce a los pocos días y dura de 6 a 12 meses; la dosis entonces debe repetirse. Sin embargo, medicamento no es curativo porque la ivermectina tiene poco efecto en *O. volvulus* adulto. Las dosis anuales del medicamento son bastante seguras y reducen sustancialmente la transmisión de esta infección.

Filariasis linfática. La ivermectina es tan efectiva como la DEC para controlar FL, y a diferencia de la DEC, puede usarse en regiones donde la oncocercosis, loiasis o ambas son endémicas (Ottesen y Ramachandran, 1995). Una sola dosis anual de ivermectina (200 µg/kg) y una dosis anual única de albendazol (400 mg) son incluso más efectivas para controlar la LF que cualquier fármaco solo (Ottesen *et al.*, 1999). La duración del tratamiento es de al menos cinco años, según la fecundidad estimada de los gusanos adultos.

Estrongiloidiasis. La ivermectina, administrada como una dosis única de 150 a 200 µg/kg, es el fármaco de elección para la estrongiloidiasis humana (Marti *et al.*, 1996). En general, se recomienda administrar una segunda dosis una semana después de la primera dosis. Este régimen es más eficaz que un ciclo de tres días de albendazol.

Infecciones con otros nematodos intestinales. La ivermectina es más efectiva en la ascariasis y la enterobiasis que en la trichuriasis o la anquilostomiasis. En las dos últimas infecciones, aunque no es curativo, reduce significativamente la intensidad de la infección.

Otras indicaciones. Tomada como una sola dosis oral de 200 µg/kg, la ivermectina es un fármaco de primera línea para el tratamiento de la *larva migrans* cutánea causada por anquilostomas de perros o gatos y es una opción para el tratamiento de la sarna y los piojos. En la sarna no complicada, se deben administrar dos dosis, con una o dos semanas de diferencia. En sarna intensa (Noruega), la ivermectina debe usarse en dosis repetidas, con un régimen recomendado que implica siete dosis de 200 µg/kg administradas con alimentos los días 1, 2, 8, 9, 15, 22 y 29. También es efectivo en programas de control impulsados por la comunidad (Romani *et al.*, 2015). El fármaco formulado como una loción tópica al 0.2% es activo contra los piojos de la cabeza humana (Pariser *et al.*, 2012).

Efectos adversos; interacciones con fármacos

La ivermectina es bien tolerada por los seres humanos no infectados. En la infección filarial, la terapia con ivermectina causa con frecuencia una reacción tipo *Mazzotti* a las microfilarias moribundas. La intensidad y la

naturaleza de estas reacciones se relacionan con la carga microfilarial. Después del tratamiento de las infecciones por *O. volvulus*, estos efectos secundarios por lo general se limitan a picazón leve e inflamación de los ganglios linfáticos, que se presentan en 5-35% de las personas, duran sólo unos días y se alivia con ácido acetilsalicílico y antihistamínicos. En raras ocasiones, se producen reacciones más graves que incluyen fiebre alta, taquicardia, hipotensión, mareos, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, diarrea y edema facial y periférico; éstos pueden responder al tratamiento con glucocorticoides. La ivermectina induce efectos secundarios más suaves que la DEC, y a diferencia de esta, la ivermectina rara vez exacerba lesiones oculares en la oncocercosis. El medicamento puede causar efectos secundarios poco comunes pero graves, ocasionalmente ocasionando discapacidad permanente y encefalopatías en pacientes con microfilarias de *L. loa* pesadas. La encefalopatía de *Loa* se asocia con el tratamiento con ivermectina en individuos con niveles de microfilaremia de *Loa* de 30 000 o más microfilarias por mililitro de sangre. Las interacciones de la ivermectina con medicamentos administrados concurrentemente pueden ocurrir. Por ejemplo, se han observado niveles plasmáticos elevados de ivermectina en pacientes tratados simultáneamente con ivermectina y levamisol (González Canga, 2008).

Precauciones y contraindicaciones

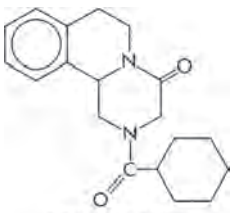
Debido a sus efectos sobre los receptores de GABA en el CNS, la ivermectina está contraindicada en afecciones asociadas con una barrera hematoencefálica alterada (p. ej., tripanosomiasis y meningitis africanas). En los programas de MDA donde la loiasis es endémica con oncocercosis o FL, la ivermectina debe usarse con precaución y en consulta con expertos locales o internacionales.

Indicaciones y problemas pediátricos y geriátricos. La ivermectina no está aprobada para su uso en niños con peso corporal inferior a 15 kg o en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia (niveles bajos del fármaco pueden aparecer en la leche de la madre). Esto se debe principalmente a las preocupaciones sobre el paso del medicamento a través de la barrera hematoencefálica inmadura.

Praziquantel

Química

El praziquantel, un derivado de pirazinoisoquinolina, es un racemato, que consiste en el enantiómero biológicamente activo, R-praziquantel y el inactivo distomer S-praziquantel. El polvo cristalino blanco es ligeramente soluble en agua y libremente soluble en alcohol y en cloruro de metileno.



PRAZIQUANTEL

Mecanismo de acción

El praziquantel tiene dos efectos principales en los esquistosomas adultos. En las concentraciones efectivas más bajas, causa una mayor actividad muscular, seguida de contracción y parálisis espástica. Los gusanos afectados se desprenden de las paredes de los vasos sanguíneos y migran de las venas mesentéricas al hígado. A concentraciones ligeramente más altas, el praziquantel causa daño tegumentario y expone una cantidad de antígenos tegumentales (Redman *et al.*, 1996). La eficacia clínica de este fármaco se correlaciona mejor con la acción tegumentaria (Xiao *et al.*, 1985). El fármaco es ineficaz contra los esquistosomas juveniles y, por tanto, es relativamente ineficaz en la infección temprana. Se cree que se requiere una respuesta inmune intacta para la eficacia clínica del fármaco.

El sitio principal de acción del praziquantel es incierto (Aragon *et al.*, 2009). El medicamento puede actuar a través de la generación de especies reactivas de oxígeno. También promueve una afluencia de Ca^{2+} y posiblemente interactúa con la variante de Ca^{2+} canal Ca-varβ (Jeziorski y Greenberg, 2006), que se encuentra en los esquistosomas y otros parásitos sensibles al praziquantel. Sin embargo, la afluencia de Ca^{2+} no se correlaciona con la sensibilidad al fármaco (Pica-Mattoccia *et al.*, 2008). El praziquantel inhibe el flujo de adenosina (Angelucci *et al.*, 2007), pero falta evidencia definitiva de que esta acción contribuya al efecto antihelmíntico.

ADME

El praziquantel se absorbe fácilmente después de la administración oral (<80%), alcanzando niveles máximos en plasma humano en aproximadamente 2 h. El praziquantel tiene un alto contenido de proteínas (~80%, casi exclusivo de la albúmina). El praziquantel se distribuye por todo el cuerpo, con las concentraciones más altas medidas en el hígado y los riñones. Cruza la barrera hematoencefálica. Las concentraciones en leche materna son aproximadamente del 25% de las concentraciones plasmáticas (Olliaro *et al.*, 2014).

Se produce un extenso metabolismo estereoselectivo de primer paso. El principal metabolito es trans-4-hidroxipraziquantel. La $t_{1/2}$ en plasma es 2.2-8.9 h después de 40 mg/kg en adultos sanos en ayunas. En pacientes con enfermedad hepática grave, incluidos aquellos con esquistosomiasis hepatoesplénica, los parámetros farmacocinéticos pueden verse alterados (Olliaro *et al.*, 2014). Alrededor del 70% de una dosis oral se recupera como metabolitos en la orina dentro de las 24 h; la mayor parte del resto se elimina en la bilis.

Usos terapéuticos

El praziquantel es el fármaco de elección para tratar la esquistosomiasis causada por todas las especies de *Schistosoma* que infectan a los humanos. Una dosis oral única de 40 mg/kg o tres dosis de 20 mg/kg cada una, con 4-6 h de diferencia, generalmente produce tasas de curación de 70-95% y consistentemente altas reducciones (>85%) en conteos de huevos (Utzinger y Keiser, 2004). Tres dosis de 25 mg/kg tomadas con 4-8 h de separación resultan en altas tasas de curación para infecciones con los trematodos hepáticos *Clonorchis sinensis* y *Opisthorchis viverrini* o los trematodos intestinales *Fasciolopsis buski*, *Heterophyes heterophyes* y *Metagonimus yokogawai*. El mismo régimen de tres dosis, usado durante dos días, es altamente efectivo contra las infecciones con el parásito pulmonar *Paragonimiasis westermani*. El parásito hepático *F. hepatica* es resistente al praziquantel y debe tratarse con triclabendazol (Keizer *et al.*, 2005). Las dosis bajas de praziquantel se pueden utilizar para tratar infecciones intestinales con cestodos adultos (una dosis oral única de 25 mg/kg para *Hymenolepis nana* y de 10 a 20 mg/kg para *Diphyllobothrium latum*, *Taenia saginata* o T. solium). Se recomienda volver a tratar después de 7-10 días para las personas gravemente infectadas con *H. nana*. Aunque se prefiere albendazol para la terapia de cisticercosis humana, el praziquantel representa un agente alternativo; su uso para esta indicación se ve obstaculizado por la importante interacción farmacocinética con la dexametasona y otros corticosteroides que deben ser coadministrados en esta condición (Evans *et al.*, 1997).

Efectos adversos; interacciones con fármacos

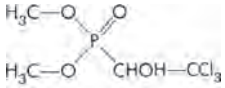
La incomodidad abdominal y la somnolencia pueden aparecer poco después de tomar praziquantel; estos efectos directos son transitorios y están relacionados con la dosis. Los efectos indirectos como fiebre, prurito, urticaria, erupciones cutáneas, artralgia y mialgia se observan ocasionalmente. Dichos efectos secundarios y aumentos en la eosinofilia a menudo se relacionan con la carga del parásito y pueden ser una consecuencia de la muerte del parásito y la liberación del antígeno. En la neurocisticercosis, las reacciones inflamatorias al praziquantel pueden producir meningismo, convulsiones y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo. Estos efectos generalmente se retrasan en el inicio, duran de 2 a 3 días y responden a analgésicos y anticonvulsivos. El praziquantel está contraindicado en la cisticercosis ocular debido a que la respuesta del huésped puede dañar irreversiblemente el ojo. Se deben evitar las tareas de conducción y otras que requieran atención mental. La enfermedad hepática grave puede prolongar la $t_{1/2}$, requiriendo un ajuste de la dosis. La biodisponibilidad del praziquantel se reduce por inductores de CYP hepáticos, como carbamazepina y fenobarbital; como era de esperar, la coadministración del inhibidor CYP cimetidina tiene el efecto opuesto (Dachman *et al.*, 1994). La dexametasona reduce la biodisponibilidad de praziquantel. Bajo ciertas condiciones, el praziquantel puede aumentar la biodisponibilidad de albendazol (Homeida *et al.*, 1994).

Indicaciones y problemas pediátricos y geriátricos. El praziquantel se considera seguro en niños mayores de 4 años. Se está desarrollando una formulación pediátrica, una tableta oral dispersable, basada en praziquantel racémico o L-PZQ enantiopuro.

Metrifonato

El metrifonato (triclorfón) es un compuesto organofosforado usado primero como insecticida y más tarde como antihelmíntico, especialmente para el tratamiento de *Schistosoma haematobium*. Sigue siendo un medicamento de segunda línea para esta indicación. El metrifonato es un profármaco; a pH fisiológico, se convierte en forma no enzimática en *diclorvos* (DDVP), un potente inhibidor de la colinesterasa (véase capítulo 10). Sin

embargo, es poco probable que la inhibición de la colinesterasa por sí sola explique las propiedades antiesquistosómicas del metrifonato.



METRIFONATO

Oxamniquina

La oxamniquina es un medicamento de segunda línea después del praziquantel para el tratamiento de la infección por *Schistosoma mansoni*. *Schistosoma haematobium* y *Schistosoma japonicum* son refractarios a este medicamento.

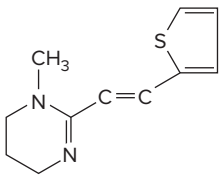
Niclosamida

La niclosamida, un derivado de salicilanilida halogenada, se introdujo para uso humano como tenicida. La niclosamida ya no está aprobada para su uso en Estados Unidos. Tiene algún uso en la infección intestinal por *T. solium*, donde la neurocisticercosis está presente o no puede ser excluida.

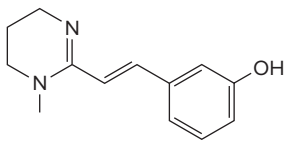
Oxantel y pamoato de pirantel

Química

Los análogos de tetrahidropirimidina incluyen el pamoato de pirantel y el análogo de m-oxifenol de pirantel, pamoato de oxantel. Ambos fármacos son prácticamente insolubles en agua y alcohol.



PIRANTEL



OXANTEL

Mecanismo de acción

El pirantel y sus análogos son agentes despolarizantes de bloqueo neuromuscular. Abren canales catiónicos no selectivos e inducen la activación persistente de los receptores de acetilcolina nicotínicos y la parálisis espástica del gusano (Robertson *et al.*, 1994). El pamoato de pirantel es activo en el tipo L, mientras que el pamoato de oxantel está activo en el subtipo N de receptores nicotínicos de acetilcolina (Williamson *et al.*, 2009).

El pirantel también inhibe las colinesterasas. Causa una contractura de desarrollo lento de preparaciones aisladas de *Ascaris* al 1% de la concentración de acetilcolina requerida para producir el mismo efecto. La exposición a pirantel conduce a la despolarización y a una mayor frecuencia de descarga de espigas, acompañada de un aumento de la tensión, en preparaciones aisladas de músculos helmintos.

ADME

El pamoato de pirantel y el pamoato de oxantel se absorben poco en el tracto GI, una propiedad que limita su acción a los nematodos gastrointestinales intraluminales. Menos del 15% del pamoato de pirantel se excreta en la orina como fármaco original y metabolitos. La mayor proporción de una dosis administrada se recupera en las heces.

Usos terapéuticos

El pamoato de pirantel es una alternativa al mebendazol o albendazol para el tratamiento de la ascariasis y la enterobiasis. Se alcanzan altas tasas de curación después de una dosis oral única de 11 mg/kg, hasta un máximo de 1 g. El pirantel también es eficaz contra las infecciones por anquilostoma causadas por *Ancylostoma duodenale* y *Necator americanus*, aunque se necesitan dosis repetidas para curar infecciones graves por *N. americanus*. El medicamento debe usarse en combinación con pamoato de oxantel para infecciones mixtas con *T. trichiura*. De hecho, el pamoato de oxantel demostró tener una eficacia más alta que el mebendazol y el albendazol de los BZ contra las infecciones por *T. trichiura* (Speich *et al.*, 2016). El pamoato de oxantel combinado con albendazol es una combinación altamente efectiva en el tratamiento de la ascariasis, la trichuriasis y las infecciones por anquilostomas. Para las infecciones por oxiuros, repita el tratamiento después de un intervalo de dos semanas.

Efectos adversos; interacciones con fármacos

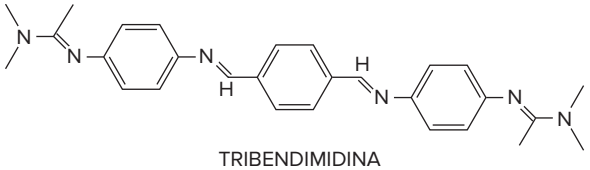
A veces se presentan síntomas gastrointestinales transitorios y leves, así como dolor de cabeza, mareos, salpullido y fiebre. El pamoato de pirantel no se ha estudiado en mujeres embarazadas.

Tribendimidina

La tribendimidina es un fármaco que ha sido comercializado en China desde hace más de una década. Teniendo en cuenta los esfuerzos para introducir el medicamento en los mercados occidentales, se incluye en este capítulo.

Química

Tribendimidina (un derivado simétrico de diamidina) es un polvo cristalino amarillo que no se disuelve en agua y sólo marginalmente en etanol anhidro, metanol y acetona. Se disuelve en cloroformo (Xiao *et al.*, 2005).



TRIBENDIMIDINA

Mecanismo de acción

La tribendimidina es un agonista de los receptores de acetilcolina nicotínicos musculares de nematodos parásitos. La tribendimidina es más selectiva para el subtipo B que el subtipo L de receptores nicotínicos de acetilcolina; por tanto, puede activar una población diferente de receptores de acetilcolina nicotínicos parásitos de nematodos. Esto podría explicar por qué la tribendimidina exhibe actividad en un aislado de *Oesophagostomum dentatum* resistente al levamisol y por qué el espectro de acción de la tribendimidina es más amplio (cubriendo también los trematodos *C. sinensis* y *O. viverrini* y cestodos) que el de otros antihelmínticos colinérgicos como el levamisol (Robertson *et al.*, 2015).

ADME

La farmacocinética de tribendimidina se ha estudiado en voluntarios sanos chinos (Yuan *et al.*, 2010) y en pacientes infectados con *O. viverrini* (Duthaler *et al.*, 2015). La tribendimidina no puede detectarse en plasma y se excreta principalmente a través de la orina (Yuan *et al.*, 2010). Se descompone rápida y completamente en dADT, que es el metabolito activo y TPAL. Además, el dADT se metaboliza en dADT acetilado y el TPAL se transforma en TPAC. La $t_{1/2}$ de dADT fue de 4.7 h en voluntarios sanos, después de 400 mg de tribendimidina. La trimendimidina se excreta principalmente a través de la orina (Yuan *et al.*, 2010).

Usos terapéuticos

La tribendimidina se administra a niños menores de 15 años y a adultos en dosis de 200 y 400 mg, respectivamente. Con respecto a las infecciones por STH, la tribendimidina tiene un perfil de actividad similar al albendazol: la tribendimidina muestra altas tasas de curación y reducción de huevo contra *A. lumbricoides*, eficacia moderada a buena contra anquilostoma, y una tasa de curación baja, pero tasas moderadas de reducción de huevo, contra *T. trichiura*. Al actuar contra las infecciones por oxiuros, las tasas de curación con tribendimidina fueron del 74.1% (dosis única) y del 97.1% (dos dosis) (Xiao *et al.*, 2013). La tribendimidina tiene alta actividad contra *C. sinensis* y *O. viverrini*: las dosis únicas (200 y 400 mg) mostraron una eficacia similar a la de los tratamientos múltiples con praziquantel (Qian *et al.*, 2013; Soukhathammavong *et al.*, 2011). La eficacia de la tribendimidina contra las infecciones por *Strongyloides* y cestodos aún no se ha estudiado.

Efectos adversos; interacciones con fármacos

La tribendimidina muestra un buen perfil de seguridad. Los efectos adversos (p. ej., mareos, vértigo, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y fatiga) son principalmente leves y autolimitados. Las interacciones con fármacos aún no se han estudiado a fondo.

Moxidectina

La moxidectina, una lactona macrocíclica relacionada con la ivermectina, se encuentra actualmente en desarrollo para el tratamiento de la oncocercosis y quizás otras infecciones por helmintos.

Química

La moxidectina, un polvo blanco o amarillo pálido, es un poco soluble en agua pero fácilmente soluble en solventes orgánicos.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las avermectinas se ha descrito previamente. Se ha demostrado una diferencia entre la ivermectina y la moxidectina para interactuar con los canales de Cl^- activados por GABA. A diferencia de la ivermectina, la moxidectina es un sustrato deficiente para las glucoproteínas P, lo que sugiere un mecanismo diferente o susceptibilidad a la resistencia (Cobb y Boeckh, 2009).

ADME

Los parámetros farmacocinéticos fueron proporcionales a la dosis en dosificaciones de 3 a 36 mg. Las concentraciones plasmáticas máximas ocurren de 2 a 6 h después de la dosificación. La administración con alimentos dio como resultado un aumento de más del 30% en $C_{máx}$ y en AUC. La moxidectina tiene una $t_{1/2}$ de eliminación muy larga (media entre 20-35 días) y un volumen de distribución muy grande (Cotreau *et al.*, 2003). Después de una dosis única, se observó moxidectina en la leche materna de mujeres que amamantan (Korth-Bradley *et al.*, 2011). Se han identificado varios metabolitos hidroxilados y oxidativos *in vitro* (Dupuy *et al.*, 2001); sin embargo, en animales la tasa de metabolitos es baja.

Usos terapéuticos

La moxidectina se encuentra actualmente en desarrollo para el tratamiento de infecciones por *O. volvulus*. Un estudio de fase 2 de búsqueda de dosis reveló una eficacia significativamente mayor de 8 mg de moxidectina en comparación con ivermectina (Awadzi *et al.*, 2014).

Efectos adversos

Las reacciones de Mazzotti que incluyeron prurito, erupción cutánea, pulso aumentado y presión arterial media disminuida se observaron comúnmente después del tratamiento con moxidectina (Awadzi *et al.*, 2014).

Indicaciones y problemas pediátricos y geriátricos. La moxidectina no se ha usado en niños menores de 12 años de edad; sin embargo, los ensayos pediátricos están en curso.

Levamisol

Química

El levamisol, el isómero levorrotatorio de la molécula racémica tetramisol, pertenece a los derivados del imidazol. La sal de hidrocloruro es un polvo blanco soluble en agua y metanol. El levamisol ha sido discontinuado en Estados Unidos.

Mecanismo de acción

El levamisol es un antihelmíntico colinérgico. El fármaco es un potente agonista del canal receptor de acetilcolina nicotínico del músculo y del nervio subtipo L selectivo. La apertura de estos canales produce despolarización, entrada de calcio y un aumento en el calcio sarcoplásmico, produciendo una contracción del músculo espástico, lo que resulta en la eliminación pasiva de los gusanos (Martin *et al.*, 2012). También se ha demostrado que el levamisol inhibe la fumarato reductasa y, por tanto, la producción de succinato, la principal fuente de ATP, que es clave para la supervivencia de los gusanos (Janssen, 1976). Con respecto a las células de mamíferos, el levamisol inhibe las fosfatasas alcalinas en la mayoría de los tejidos (Janssen, 1976). La actividad inmunomoduladora del levamisol se ha explicado como una estimulación de la formación de anticuerpos y potenciación de la respuesta de las células T estimulando la activación y proliferación de las células T.

ADME

El levamisol se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y los niveles de $C_{máx}$ se alcanzan en 2 h. El fármaco se metaboliza ampliamente en el hígado y su vida media es cercana a 4 h (Janssen, 1976).

Usos terapéuticos

El levamisol tiene una actividad excelente contra *A. lumbricoides*, pero una baja eficacia contra las infecciones por *T. trichiura* y anquilostoma (Keizer y Utzinger, 2008). El levamisol también se ha utilizado por sus efectos inmunomoduladores en el cáncer.

Efectos adversos; interacciones con fármacos

Los efectos adversos ocurren principalmente a altas dosis usadas para inmunoterapia. En dosis únicas bajas para la terapia antihelmíntica, los efectos adversos son menores e incluyen náuseas, vómitos, dolor de cabeza, mareos o dolor abdominal. Se han descrito efectos adversos graves, como la agranulocitosis, tras el uso de altas dosis. En voluntarios sanos, se observaron niveles plasmáticos elevados de ivermectina y concentraciones plasmáticas disminuidas de albendazol sulfóxido cuando estos medicamentos se coadministraron con levamisol (Awadzi *et al.*, 2004).

Nitazoxanida

La nitazoxanida (*N*-[nitrotiazolil] salicilamida) es un agente antiparasitario oral sintético de amplio espectro. La nitazoxanida se ha usado como agente único para tratar infecciones mixtas con parásitos intestinales (protozoos y helmintos). La nitazoxanida está aprobada en Estados Unidos para el tratamiento de la criptosporidiosis y la giardiasis y tiene actividad contra *E. histolytica* (véase capítulo 54 para más detalles). La nitazoxanida también tiene actividad contra helmintos intestinales como *H. nana*, *A. lumbricoides*, *T. trichiura* y *Enterobius vermicularis* (van den Enden, 2009). También es un agente antiviral de amplio espectro efectivo (Rossignol, 2014). Los efectos adversos son raros con nitazoxanida.

Reconocimiento: *Alex Loukas, James W. Tracy y Leslie T. Webster, Jr han contribuido a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *antihelmínticos*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Benzimidazoles: inhibidores de la β-tubulina		
Albendazol	• Infecciones de nematodos intestinales • Cisticercosis • *Larva migrans* cutánea • Toxocariasis • Echinococcosis	• Controla la toxicidad hepática y hemotológica en la terapia a largo plazo • Absorción mejorada con alimentos grasos
Mebendazol	• Infecciones de nematodos intestinales	• Pobremente absorbido; útil para nematodos luminales intestinales
Triclabendazol	• Fascioliasis	• Disponible desde el CDC bajo un nuevo protocolo de investigación de medicamentos
Lactonas macrocíclicas: bloqueadores de canales de cloruro con glutamato		
Ivermectina	• Oncocercosis • Filariasis linfática • Sarna y piojos • Estrongiloidiasis	• Seguridad en el embarazo y niños <15 kg no seguros
Moxidectina	• Investigacional para la oncocercosis	• Autorizada sólo para uso veterinario en Estados Unidos
Praziquantel		
	• Esquistosomiasis • Infecciones por trematodos transmitidas por los alimentos (opistorsiasis y paragonamiasis) • Infecciones por cestodos intestinales	• El mareo es un efecto adverso común • Puede afectar el estado de alerta mental; evitar tareas como conducir
Varios antihelmínticos		
Dietilcarbamazina	• Filariasis linfática	• Contraindicado en oncocercosis • Disponible de CDC bajo un nuevo protocolo de investigación de fármacos
Metrifonato	• Medicamento de segunda línea para la infección por *Schistosoma haematobium*	• Sin autorización para su uso en Estados Unidos
Oxamniquina	• Sin autorización para su uso en Estados Unidos	• Discontinuado en Estados Unidos
Niclosamida	• Infecciones por cestodos intestinales	• Discontinuado en Estados Unidos
Oxantel y pamoato de pirantel	• Medicamento de segunda línea para la infección por nematodos intestinales	• El pamoato de oxantel no tiene autorización para su uso en Estados Unidos • El pamoato de pirantel se vende sin receta para tratar las infecciones por oxiuros
Doxiciclina	• Infección filarial	• Curso de terapia de 6 semanas aconsejado
Levamisol	• Excelente actividad contra *Ascaris lumbricoides* • Eficacia baja a moderada contra *Trichuris trichiura* y las infecciones por anquilostoma	• Puede causar agranulocitosis en dosis altas
Nitazoxanida	• Eficaz contra helmintos intestinales • Actividad antiprotozoaria y antiviral	• Agente antiparasitario de amplio espectro • Los efectos secundarios son raros

Bibliografía

Addiss DG, Dreyer G. Treatment of lymphatic filariasis. In: Nutman TB (ed.). *Lymphatic Filariasis.* London: Imperial College Press; **2000**. p. 151–199.

Angelucci F, *et al*. The anti-schistosomal drug praziquantel is an adenosine antagonist. *Parasitology* **2007**;*134*:1215–1221.

Aragon AD, *et al*. Towards an understanding of the mechanism of action of praziquantel. *Mol Biochem Parasitol* **2009**;*164*:57–65.

Awadzi K, *et al*. The effect of moderate urine alkalinisation on low dose diethylcarbamazine therapy in patients with onchocerciasis. *Br J Clin Pharmacol* **1986**;*21*:669–676.

Awadzi K, *et al*. The safety, tolerability and pharmacokinetics of levamisole alone, levamisole plus ivermectin, and levamisole plus albendazole, and their efficacy against *Onchocerca volvulus*. *Ann Trop Med Parasitol* **2004**;*98*:595–614.

Awadzi K, *et al*. A randomized, single-ascending-dose, ivermectin-controlled, double-blind study of moxidectin in *Onchocerca volvulus* infection. *PLoS Negl Trop Dis* **2014**;*8*:e2953.

Campbell WC. Ivermectin, an antiparasitic agent. *Med Res Rev* **1993**;*13*:61–79.

Campbell WC (ed.). Ivermectin and Abamectin. New York: Springer-Verlag; **1989**.

Cobb R, Boeckh A. Moxidectin: a review of chemistry, pharmacokinetics and use in horses. *Parasit Vectors* **2009**;*2*(suppl 2):S5.

Cotreau MM, *et al*. The antiparasitic moxidectin: safety, tolerability, and pharmacokinetics in humans. *J Clin Pharmacol* **2003**;*43*:1108–1115.

Dachman WD, *et al*. Cimetidine-induced rise in praziquantel levels in a patient with neurocysticercosis being treated with anticonvulsants. *J Infect Dis* **1994**;*169*:689–691.

Dayan AD. Albendazole, mebendazole and praziquantel. Review of non-clinical toxicity and pharmacokinetics. *Acta Trop* **2003**;*86*:141–159.

Dupuy J, *et al*. *In vitro* metabolism of 14C-moxidectin by hepatic microsomes from various species. *Vet Res Commun* **2001**;*25*:345–354.

Duthaler U, *et al*. LC-MS/MS method for the determination of two metabolites of tribendimidine, deacylated amidantel and its acetylated metabolite in plasma, blood and dried blood spots. *J Pharm Biomed Anal* **2015**;*105*:163–173.

Evans C, *et al*. Controversies in the management of cysticercosis. *Emerg Infect Dis* **1997**;*3*:403–405.

Garcia HH, Del Brutto OH. *Taenia solium* cysticercosis. *Infect Dis Clin North Am* **2000**;*14*:97–119,ix.

Garcia HH, *et al*. Efficacy of combined antiparasitic therapy with praziquantel and albendazole for neurocysticercosis: a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet Infect Dis* **2014**;*14*:687–695.

Gelband H. Diethylcarbamazine salt in the control of lymphatic filariasis. *Am J Trop Med Hyg* **1994**;*50*:655–662.

Gleizes C, *et al*. Inducing effect of oxfendazole on cytochrome P450IA2 in rabbit liver. Consequences on cytochrome P450 dependent monooxygenases. *Biochem Pharmacol* **1991**;*41*:1813–1820.

Goa KL, *et al*. Ivermectin. A review of its antifilarial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy in onchocerciasis. *Drugs* **1991**;*42*:640–658.

González Canga A, *et al*. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans: a mini-review. *AAPS J* **2008**;*10*:42–46.

Gottschall DW, *et al*. The metabolism of benzimidazole anthelmintics. *Parasitol Today* **1990**;*6*:115–124.

Homeida M, *et al*. Pharmacokinetic interaction between praziquantel and albendazole in Sudanese men. *Ann Trop Med Parasitol* **1994**;*88*:551–559.

Horton RJ. Albendazole in treatment of human cystic echinococcosis: 12 years of experience. *Acta Trop* **1997**;*64*:79–93.

Janssen PA. The levamisole story. *Prog Drug Res* **1976**;*20*:347–383.

Jeziorski MC, Greenberg RM. Voltage-gated calcium channel subunits from platyhelminths: potential role in praziquantel action. *Int J Parasitol* **2006**;*36*:625–632.

Keiser J, *et al*. Triclabendazole for the treatment of fascioliasis and paragonimiasis. *Expert Opin Investig Drugs* **2005**;*14*:1513–1526.

Keiser J, Utzinger J. Efficacy of current drugs against soil-transmitted helminth infections: systematic review and meta-analysis. *JAMA* **2008**;*299*:1937–1948.

Korth-Bradley JM, *et al*. Excretion of moxidectin into breast milk and pharmacokinetics in healthy lactating women. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**;*55*:5200–5204.

Krishna DR, Klotz U. Determination of ivermectin in human plasma by high-performance liquid chromatography. *Arzneimittelforschung* **1993**;*43*:609–611.

Marques MP, *et al*. Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality* **1999**;*11*:218–223.

Marti H, *et al*. A comparative trial of a single-dose ivermectin *versus* three days of albendazole for treatment of *Strongyloides stercoralis* and other soil-transmitted helminth infections in children. *Am J Trop Med Hyg* **1996**;*55*:477–481.

Martin RJ, *et al*. Levamisole receptors: a second awakening. *Trends Parasitol* **2012**;*28*:289–296.

Molyneux DH, Zagaria N. Lymphatic filariasis elimination: progress in global programme development. *Ann Trop Med Parasitol* **2002**;*96*(suppl 2):S15–S40.

Molyneux DH, *et al*. Mass drug treatment for lymphatic filariasis and onchocerciasis. *Trends Parasitol* **2003**;*19*:516–522.

Morris DL, *et al*. Penetration of albendazole sulphoxide into hydatid cysts. *Gut* **1987**;*28*:75–80.

Nagy J, *et al*. Effect of grapefruit juice or cimetidine coadministration on albendazole bioavailability. *Am J Trop Med Hyg* **2002**;*66*:260–263.

Olliaro P, *et al*. The little we know about the pharmacokinetics and pharmacodynamics of praziquantel (racemate and R-enantiomer). *J Antimicrob Chemother* **2014**;*69*:863–870.

Ottesen EA, Ramachandran CP. Lymphatic filariasis infection and disease: control strategies. *Parasitol Today* **1995**;*11*:129–131.

Ottesen EA, *et al*. The role of albendazole in programmes to eliminate lymphatic filariasis. *Parasitol Today* **1999**;*15*:382-386.

Pariser DM, *et al*. Topical 0.5% ivermectin lotion for treatment of head lice. *N Engl J Med* **2012**;*367*:1687–1693.

Pica-Mattoccia L, *et al*. *Schistosoma mansoni*: lack of correlation between praziquantel-induced intra-worm calcium influx and parasite death. *Exp Parasitol* **2008**;*119*:332–335.

Prichard R. Anthelmintic resistance. *Vet Parasitol* **1994**;*54*:259–268.

Qian MB, *et al*. Efficacy and safety of tribendimidine against *Clonorchis sinensis*. *Clin Infect Dis* **2013**;*56*:e76–e82.

Redman CA, *et al*. Praziquantel: an urgent and exciting challenge. *Parasitol Today* **1996**;*12*:14–20.

Redondo PA, *et al*. Presystemic metabolism of albendazole: experimental evidence of an efflux process of albendazole sulfoxide to intestinal lumen. *Drug Metab Dispos* **1999**;*27*:736–740.

Robertson AP, *et al*. Tribendimidine: mode of action and nAChR subtype selectivity in *Ascaris* and *Oesophagostomum*. *PLoS Negl Trop Dis* **2015**;*9*:e0003495.

Robertson SJ, *et al*. The action of pyrantel as an agonist and an open channel blocker at acetylcholine receptors in isolated *Ascaris suum* muscle vesicles. *Eur J Pharmacol* **1994**;*271*:273–282.

Romani L, *et al*. Mass drug administration for scabies control in a population with endemic disease. *N Engl J Med* **2015**;*373*:2305–2313.

Rossignol JF. Nitazoxanide: a first-in-class broad-spectrum antiviral agent. *Antiviral Res* **2014**;*110*:94–103.

Schaeffer JM, Haines HW. Avermectin binding in *Caenorhabditis elegans*. A two-state model for the avermectin binding site. *Biochem Pharmacol* **1989**;*38*:2329–2338.

Schantz PM. Editorial response: treatment of cystic echinococcosis—improving but still limited. *Clin Infect Dis* **1999**;*29*:310–311.

Shoop WL, *et al*. Avermectins and milbemycins against *Fasciola hepatica*: *in vivo* drug efficacy and *in vitro* receptor binding. *Int J Parasitol* **1995**;*25*:923–927.

Soukhathammavong P, *et al*. Efficacy and safety of mefloquine, artesunate, mefloquine-artesunate, tribendimidine, and praziquantel in patients with *Opisthorchis viverrini*: a randomized, exploratory, open-label, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* **2011**;*11*:110–118.

Speich B, *et al*. Efficacy and reinfection with soil-transmitted helminths 18-weeks post-treatment with albendazole-ivermectin, albendazole-mebendazole, albendazole-oxantel pamoate and mebendazole. *Parasit Vectors* **2016**;*9*:123.

Steinmann P, *et al*. Efficacy of single-dose and triple-dose albendazole and mebendazole against soil-transmitted helminths and *Taenia* spp.: a randomized controlled trial. *PLoS One* **2011**;*6*:e25003.

Thomsen EK, *et al*. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of coadministered diethylcarbamazine, albendazole, and ivermectin for treatment of bancroftian filariasis. *Clin Infect Dis* **2016**;*62*:334–341.

Utzinger J, Keiser J. Schistosomiasis and soil-transmitted helminthiasis: common drugs for treatment and control. *Expert Opin Pharmacother* **2004**;*5*:263–285.

Van den Enden E. Pharmacotherapy of helminth infection. *Expert Opin Pharmacother* **2009**;*10*(3):435–451.

Venkatesan P. Albendazole. *J Antimicrob Chemother* **1998**;*41*:145–147.

Webster JP, *et al*. The contribution of mass drug administration to global health: past, present and future. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* **2014**;*369*:2013-2034.

Williamson SM, *et al*. The Nicotinic Acetylcholine Receptors of the Parasitic Nematode *Ascaris suum*: Formation of Two Distinct Drug Targets by Varying the Relative Expression Levels of Two Subunits. *PLOS Pathogens* **2009**;*5*:e1000517. https://doi.org/10.1371/journal. ppat.1000517, consultado en julio 21, 2017.

World Health Organization. Weekly epidemiological record. **2016**. Disponible en: http://www.who.int/wer, consultado en abril 8,2016.

Xiao SH, *et al*. Effects of praziquantel on different developmental stages of *Schistosoma mansoni in vitro* and *in vivo*. *J Infect Dis* **1985**;*151*:1130–1137.

Xiao SH, *et al*. Tribendimidine: a promising, safe and broad-spectrum anthelmintic agent from China. *Acta Trop* **2005**;*94*:1–14.

Xiao SH, *et al*. Advances with the Chinese anthelminthic drug tribendimidine in clinical trials and laboratory investigations. *Acta Trop* **2013**;*126*:115–126.

Yuan G, *et al*. Metabolism and disposition of tribendimidine and its metabolites in healthy Chinese volunteers. *Drugs R D* **2010**;*10*:83–90.

Zeng Z, *et al*. Identification of cytochrome P4503A4 as the major enzyme responsible for the metabolism of ivermectin by human liver microsomes. *Xenobiotica* **1998**;*28*:313–321.

Zufall F, *et al*. The insecticide avermectin b (la) activates a chloride channel in crayfish muscle membrane. *J Exp Biol* **1989**;*142*:191–205.

Capítulo 56

Sulfonamidas, trimetoprim-sulfametoxazol, quinolonas y fármacos para las infecciones de vías urinarias

Conan MacDougall

SULFONAMIDAS
- Mecanismo de acción
- Sustancias sinérgicas de las sulfonamidas
- Espectro antibacteriano
- Resistencia bacteriana
- ADME
- Propiedades farmacológicas de las sulfonamidas individuales
- Usos terapéuticos
- Reacciones adversas
- Interacciones medicamentosas

TRIMETOPRIM-SULFAMETOXAZOL
- Mecanismo de acción
- Espectro antibacteriano
- Resistencia bacteriana
- ADME
- Usos terapéuticos
- Efectos adversos

QUINOLONAS
- Mecanismo de acción
- Espectro antibacteriano
- Resistencia bacteriana
- ADME
- Propiedades farmacológicas de las quinolonas individuales
- Usos terapéuticos
- Efectos adversos
- Interacciones medicamentosas

AGENTES ANTISÉPTICOS CONTRA LAS INFECCIONES DEL TRACTO URINARIO
- Metenamina
- Nitrofurantoína
- Fosfomicina

Sulfonamidas

HISTORIA

Las sulfonamidas fueron los primeros agentes quimioterapéuticos, efectivos, utilizados sistémicamente para la prevención y cura de infecciones bacterianas en humanos. Las investigaciones realizadas en 1932, en el I. G. Farbenindustrie, en Alemania, trajeron consigo la patente del prontosil y varios otros azocolorantes que contienen un grupo de sulfonamidas. Debido a que los tintes azo sintéticos habían sido estudiados por su acción contra los estreptococos, Domagk probó lo nuevos compuestos y observó que los ratones, con estreptococos y otras infecciones, podrían protegerse con prontosil. En 1933, Foerster informó la administración de prontosil a un bebé de 10 meses, con septicemia estafilocócica, logrando una cura radical. Los resultados clínicos favorables con prontosil y su metabolito activo, sulfanilamida, en la sepsis puerperal y las infecciones meningocócicas, despertaron a la profesión médica al nuevo campo de la quimioterapia antibacteriana, y pronto aparecieron muchos nuevos artículos experimentales y clínicos. El desarrollo de los diuréticos del tipo de los inhibidores de la anhidrasa carbónica y el hipoglucemiante sulfonilurea fue resultado de observaciones hechas con antibióticos sulfonamidas. Domagk fue galardonado con el Premio Nobel de Medicina, en 1938, por descubrir el valor quimioterapéutico del prontosil (Lesch, 2007). El advenimiento de la penicilina y otros antibióticos disminuyó la utilidad de las sulfonamidas, pero la introducción de la combinación del trimetoprim y el sulfametoxazol, en la década de 1970, aumentó el uso de sulfonamidas para la profilaxis y el tratamiento de infecciones microbianas.

Las *sulfonamidas* son derivados de la *para*-aminobencensulfonamida (sulfanilamida; figura 56-1) y son congéneres de PABA. La mayoría de ellos son relativamente insolubles en agua, pero sus sales de sodio son muy solubles. Los prerrequisitos estructurales mínimos para la acción antibacteriana están incorporados en la sulfanilamida en sí. El azufre debe estar vinculado, de forma directa, al anillo de benceno. El grupo *para*-NH_2 (el N del cual se ha designado como N_4) es esencial y puede ser reemplazado sólo por restos que se pueden convertir, *in vivo*, a un grupo amino libre. Las sustituciones hechas en el grupo amida NH_2 (posición N1) tienen efectos variables sobre la actividad antibacteriana de la molécula; la sustitución de núcleos aromáticos heterocíclicos en N1 produce compuestos altamente potentes.

Mecanismo de acción

Las sulfonamidas son inhibidores competitivos de la *dihidropteroato sintasa*, la enzima bacteriana responsable de la incorporación de PABA, en el *ácido dihidropteroico*, el precursor inmediato del *ácido fólico* (figura 56-2). Los microorganismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio ácido fólico; las bacterias que pueden usar folato preformado no se ven afectadas. Las sulfonamidas administradas como agentes únicos son *bacteriostáticas*; los mecanismos de defensa celular y humoral del huésped son esenciales para la erradicación final de la infección. La toxicidad es selectiva para las bacterias porque las células de mamíferos requieren ácido fólico preformado, no pueden sintetizarlo y, por tanto, son insensibles a los fármacos que actúan mediante este mecanismo (Grayson, 2010).

Sustancias sinérgicas de las sulfonamidas

El *trimetoprim* ejerce un efecto sinérgico combinado con sulfonamidas. Es un inhibidor competitivo potente y selectivo de la *dihidrofolato reductasa* microbiana, enzima que reduce el *dihidrofolato* a *tetrahidrofolato*; este último es necesario para reacciones de transferencia de un carbono. La coadministración de una sulfonamida y trimetoprim (como en *trimetoprim-sulfametoxazol*) presenta bloqueos secuenciales en la ruta biosintética para tetrahidrofolato (véase figura 56-2); la combinación es mucho más efectiva que cualquiera de los agentes (Bushby y Hitchings, 1968). Una actividad complementaria similar es vista con la pirimetamina, que generalmente se usa en combinación con agentes como sulfadoxina, sulfadiazina o dapsona. El uso sistémico predominante de sulfonamidas ahora se encuentra en tales combinaciones.

Espectro antibacteriano

En su introducción original al uso terapéutico, las sulfonamidas tenían una amplia gama de actividad antimicrobiana contra bacterias gramposi-

Abreviaturas

AIDS: (*acquired immunodeficiency syndrome*) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
G6PD: (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) Deshidrogenasa de glucosa-6-fosfato
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
IV: (*intravenous*) Intravenoso
MIC: (*minimal inhibitory concentration*) Concentración inhibitoria mínima
MRSA: (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
NADP: (*nicotinamide adenine dinucleotide phosphate*) Fosfato dinucleótido de nicotinamida adenina
NADPH: (*reduced NADP*) NADP reducido
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
PABA: (*para-aminobenzoic acid*) Ácido paraaminobenzoico
PO: (*by mouth*) Vía oral
TMP: (*trimethoprim*) Trimetoprim
UTI: (*urinary tract infection*) Infección de vías urinarias

tivas y gramnegativas; un alto porcentaje de aislados de *Streptococcus piogenes, Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus* y *Haemophilus influenzae* eran susceptibles de concentraciones sistémicamente alcanzables de sulfonamidas.

Sin embargo, el aumento de la resistencia a la sulfonamida en estos agentes es tal, que la actividad de sulfonamida contra estos patógenos no se pueden asumir en infecciones graves, y desempeñan un pequeño papel en la terapia empírica (Grayson, 2010). La actividad potente permanece contra la mayoría de los aislamientos de *Haemophilus ducreyi, Nocardia* y *Klebsiella granulomatis*. Los aislados de *Neisseria meningitidis* y *Shigella* son, por lo general, resistentes, como lo son muchas cepas de *Escherichia coli*, aisladas de pacientes con UTI (Olson *et al.*, 2009). Las sulfonamidas también poseen actividad importante contra varios parásitos (véanse los capítulos 53 y 54).

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana a las sulfonamidas puede originarse por mutaciones aleatorias y selección, o transferencia de resistencia por plásmidos (véase capítulo 52); generalmente no implica resistencia cruzada a otras clases de antibióticos. La resistencia a la sulfonamida puede ser el resultado de 1) una menor afinidad de la dihidropteroato sintasa por las sulfonamidas; 2) disminución de la permeabilidad bacteriana o la salida activa del fármaco; 3) una vía metabólica alternativa para la síntesis de un metabolito esencial, o 4) aumento de la producción de un metabolito esencial o antagonista del fármaco (p. ej., PABA) (Gold y Moellering, 1996). La resistencia mediada por plásmidos es secundaria a la dihidropteroato sintasa resistente al fármaco codificada por plásmidos.

ADME

Excepto por las sulfonamidas diseñadas especialmente para sus efectos locales en el intestino (véase capítulo 51), esta clase de fármacos se absorbe de inmediato del tracto GI. Aproximadamente 70-100% de una dosis oral se absorbe y la sulfoniamida se puede encontrar en la orina, dentro de los 30 minutos siguientes a la ingesta. Los niveles pico de plasma se alcanzan en 2-6 h, dependiendo del fármaco. Las concentraciones pico del fármaco, alcanzables en plasma, *in vivo,* son de aproximadamente 100-200 μg/mL. El intestino delgado es el principal sitio de absorción, pero algunos fármacos se absorben del estómago. La absorción de otros sitios, como la vagina, el tracto respiratorio, o la piel erosionada, es variable y poco confiable, pero una cantidad suficiente puede ingresar al cuerpo para causar reacciones tóxicas en personas susceptibles, o para producir sensibilidad.

Todas las sulfonamidas están ligadas en grado variable a las proteínas plasmáticas, particularmente a la albúmina. Las sulfonamidas se distribuyen por todos los tejidos del cuerpo. Las sulfonamidas entran fácilmente en los fluidos corporales pleurales, peritoneales, sinoviales, oculares y similares y pueden alcanzar concentraciones que son 50-80% de la concentración determinada, simultáneamente, en la sangre. Debido a que el contenido de proteína de los fluidos corporales por lo general es bajo, el medicamento está presente en la forma activa libre. Después de la administración sistémica de dosis adecuadas, la sulfadiazina y el sulfisoxazol alcanzan concentraciones en CSF que pueden ser efectivas en la meningitis. Sin embargo, debido a la aparición de microorganismos resistentes a la sulfonamida, estos medicamentos raramente se usan para el tratamiento de la meningitis. Las sulfonamidas atraviesan con facilidad la placenta y alcanzan la circulación fetal. Las concentraciones alcanzadas en los tejidos fetales pueden causar efectos antibacterianos y tóxicos.

Las sulfonamidas se metabolizan en el hígado. El principal metabolito es la sulfonamida acetilada-N4. La acetilación da como resultado productos que no tienen actividad antibacteriana pero retienen el potencial tóxico de la sustancia original.

Las sulfonamidas se eliminan del cuerpo, en parte, como el fármaco inalterado y, en parte, como productos metabólicos. La fracción más grande se excreta en la orina y la $t_{1/2}$ depende de la función renal. En la orina ácida, las sulfonamidas más antiguas son insolubles y pueden formarse depósitos cristalinos. Las cantidades pequeñas se eliminan en las heces, la bilis, la leche y otras secreciones.

Propiedades farmacológicas de las sulfonamidas individuales

Sulfonamidas para uso sistémico

Sulfisoxazol. Es una sulfonamida que se absorbe y se excreta rápidamente. Su alta solubilidad elimina gran parte de la toxicidad renal, inherente en el uso de sulfonamidas más antiguas. El sulfisoxazol está muy vinculado a las proteínas del plasma. Después de una dosis oral de 2-4 g, las concentraciones máximas en plasma de 110-250 μg/mL se encuentran a las 2-4 h. Alrededor de 30% del sulfisoxazol en la sangre y 30% en la orina, está en forma acetilada. El riñón excreta alrededor de 95% de una sola dosis en 24 h. Las concentraciones del fármaco en la orina exceden en gran medida las de la sangre y pueden ser bactericidas. La concentración en el CSF es, aproximadamente, un tercio de la de la sangre. El sulfisoxazol acetilo no tiene sabor y, por tanto, es preferible para uso oral en niños. El sulfisoxazol acetilo, en combinación con eritromicina-etilsuccinato, se usa en niños con otitis media.

Los efectos adversos producidos por este agente son similares a los que siguen a la administración de otras sulfonamidas, como se analiza más adelante en este capítulo. Debido a su solubilidad, relativamente, alta en la orina, en comparación con la sulfadiazina, el sulfisoxazol produce, con poca frecuencia, hematuria o cristaluria (0.2-0.3%). A pesar de esto, los pacientes que toman este medicamento deben ingerir una cantidad adecuada de agua. Actualmente, la mayoría de los médicos prefieren el sulfisoxazol sobre otras sulfonamidas, cuando se indica una sulfonamida de absorción y excreción rápidas.

Sulfametoxazol. Es un congénere cercano del sulfisoxazol, pero sus tasas de absorción entérica y excreción urinaria son más lentas ($t_{1/2}$ de 11 h). Se administra por vía oral y se usa tanto para infecciones sistémicas, como para infecciones urinarias. Deben tomarse precauciones para evitar la cristaluria del sulfametoxazol debido al alto porcentaje de la forma del

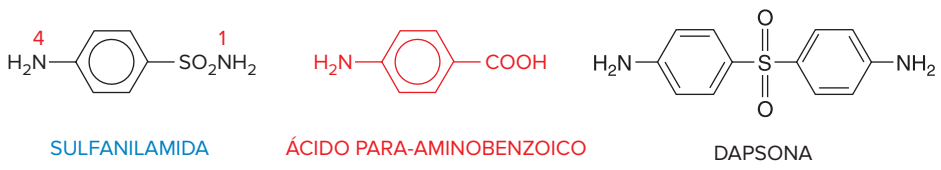


Figura 56-1 ***Sulfanilamida y PABA.*** Las sulfonamidas son derivados de la sulfanilamida y actúan en virtud de ser congéneres del paraaminobenzoato (PABA). El agente antimicrobiano y antiinflamatorio dermatológico dapsona (4,4′-diaminodifenil sulfona; véanse capítulos 60 y 70) también tiene una semejanza con PABA y la sulfanilamida.

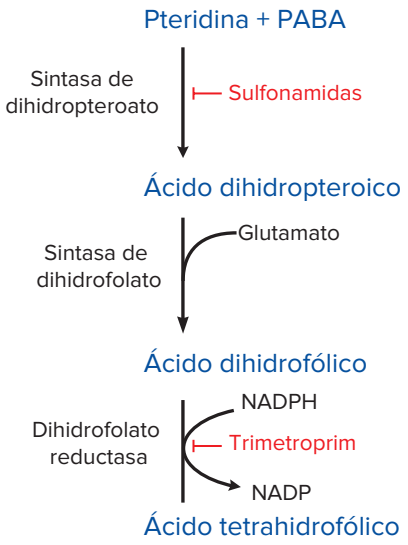


Figura 56-2 *Pasos en el metabolismo del folato bloqueado por sulfonamidas y trimetoprim.* La administración conjunta de una sulfonamida y trimetoprim introduce bloqueos secuenciales en la ruta biosintética para tetrahidrofolato; la combinación es mucho más efectiva que cualquiera de los agentes solos.

fármaco acetilada, relativamente insoluble en la orina. Los usos clínicos de sulfametoxazol son los mismos que los del sulfisoxazol. En Estados Unidos se comercializa sólo en combinaciones de dosis fijas con el trimetoprim.

Sulfadiazina. Administrada por vía oral, la sulfadiazina se absorbe rápidamente del tracto GI. Las concentraciones máximas en sangre se alcanzan dentro de las 3-6 h, con una $t_{1/2}$ de 10 h. Alrededor de 55% de este fármaco está ligado a la proteína plasmática. Se alcanzan concentraciones terapéuticas, en el CSF, dentro de las 4 h de una sola dosis oral de 60 mg/kg. Ambas formas libres y acetiladas de sulfadiazina son fácilmente excretadas por el riñón; de 15-40% del fármaco excretado está en forma de acetilación. La alcalinización de la orina acelera la depuración renal de ambas formas, al disminuir su reabsorción tubular. Deben tomarse precauciones para garantizar la ingesta adecuada de líquidos, para lograr una producción diaria de orina de al menos 1 200 mL en adultos, y una cantidad correspondiente en niños. Si esto no se puede lograr, es posible administrar bicarbonato de sodio para reducir el riesgo de cristaluria.

Sulfadoxina. Este agente tiene una $t_{1/2}$ en plasma particularmente larga de 7-9 días. Aunque ya no se comercializa en Estados Unidos, su combinación con pirimetamina (500 mg de sulfadoxina más 25 mg de pirimetamina) aparece en la lista como medicamento esencial de la OMS y se usa para la profilaxis y el tratamiento de malaria, causada por cepas de *Plasmodium falciparum* resistentes a la mefloquina (véase capítulo 53). Sin embargo, debido a graves y, en ocasiones, fatales reacciones, incluido el síndrome de Stevens-Johnson y la presencia de cepas resistentes, el fármaco tiene una utilidad limitada para el tratamiento de la malaria.

Sulfonamidas de aplicación tópica

Sulfacetamida. Es el derivado del sustituto de N1-acetil de la sulfanilamida. Su solubilidad acuosa es aproximadamente 90 veces mayor que la de sulfadiazina. Las soluciones de la sal de sodio del fármaco se emplean de forma extensa en el tratamiento de infecciones oftálmicas. Las concentraciones muy hidrosolubles no son irritantes para los ojos y son efectivas contra microorganismos susceptibles. El medicamento penetra en los líquidos y tejidos oculares en alta concentración. Las reacciones de sensibilidad a la sulfacetamida son raras, pero el medicamento no debe usarse en pacientes con hipersensibilidad conocida a las sulfonamidas. Una solución al 30% de la sal de sodio tiene un pH de 7.4, mientras que las soluciones de las sales de sodio de otras sulfonamidas son altamente alcalinas (véanse capítulos 69 y 70 para usos oculares y dermatológicos).

Sulfadiazina de plata. De uso tópico, la sulfadiazina de plata se utiliza para reducir la colonización microbiana y la incidencia de infecciones por quemaduras. La sufadiazina de plata no debe usarse para tratar una infección profunda establecida. Lentamente, la plata se libera de la preparación en concentraciones que son selectivamente tóxicas a los microorganismos. Sin embargo, las bacterias pueden desarrollar resistencia a la sulfadiazina de plata. Aunque se absorbe poca plata, la concentración en plasma de sulfadiazina puede acercarse a los niveles terapéuticos si está involucrada una gran superficie. Las reacciones adversas: ardor, erupción y picazón, son poco frecuentes. La sulfadiazina de plata se considera un agente de elección para la prevención de infecciones por quemaduras.

Mafenida. Esta sulfonamida se aplica tópicamente para prevenir la colonización de las quemaduras, por una gran variedad de bacterias gramnegativas y grampositivas. No debe usarse en el tratamiento de una infección profunda establecida. Los efectos adversos incluyen dolor intenso en los sitios de aplicación y reacciones alérgicas. La aplicación del fármaco, sobre una gran superficie quemada, puede conducir a una apreciable absorción sistémica. El fármaco y su metabolito primario inhiben la *anhidrasa carbónica*, y la orina se vuelve alcalina. Puede aparecer acidosis metabólica con taquipnea compensadora e hiperventilación; estos efectos limitan la utilidad de la mafenida.

Usos terapéuticos

Infecciones del tracto urinario

Debido a que un porcentaje significativo de UTI son causadas por sulfonamidas resistentes a microorganismos, las sulfonamidas no son una terapia de primera elección; se prefiere trimetoprim-sulfametoxazol (aunque la resistencia a este agente también está aumentando). El *sulfisoxazol* puede usarse eficazmente para la cistitis en áreas donde la resistencia no sea alta. La dosis habitual es de 2-4 g, al inicio, seguido de 1-2 g por vía oral, cuatro veces al día, durante 5-10 días.

Nocardiosis

El trimetoprim-sulfametoxazol se usa con mayor frecuencia para las infecciones debido a *Nocardia* spp., pero sulfisoxazol o sulfadiazina son agentes alternativos, administrados en dosis de 6-8 g al día. Para infecciones graves, además de un segundo agente, como el imipenem, se recomienda amikacina o linezolid.

Toxoplasmosis

La combinación de pirimetamina y sulfadiazina es el tratamiento de elección para la toxoplasmosis (véase capítulo 54). La pirimetamina se administra como una dosis de carga de 2 000 mg, seguida de 50-75 mg, por vía oral, diaria, con sulfadiazina 1-1.5 g por vía oral cada 6 horas, más ácido folínico (leucovorina) 10-25 mg, por vía oral, cada día, durante al menos seis semanas (Panel sobre Infecciones Oportunistas, 2016). Los pacientes deben recibir al menos 2 L de ingesta de líquidos al día, para prevenir la cristaluria.

Reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad

Entre las manifestaciones de la piel y las mucosas, atribuidas a la sensibilidad hacia las sulfonamidas, están las erupciones morbiliformes, escarlatinas, urticariales, erisipeloides, penfigoides, purpúricas y petequiales, así como eritema *nodosum*, eritema multiforme del tipo Stevens-Johnson, síndrome de Behçet, dermatitis exfoliativa y fotosensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad ocurren con mayor frecuencia después de la primera semana de tratamiento, pero pueden aparecer antes en individuos sensibilizados previamente. La fiebre, el malestar general y el prurito están presentes de modo simultáneo con frecuencia. La incidencia de efectos dermatológicos adversos es aproximadamente de 2% con sulfisoxazol; los pacientes con SIDA, que tienen tratamiento con sulfonamidas, manifiestan una mayor frecuencia de erupciones que otros individuos. Un síndrome similar a la enfermedad del suero puede aparecer después de varios días de terapia con sulfonamidas. La fiebre medicamentosa es una manifestación poco común del tratamiento con sulfonamidas; la incidencia se aproxima a 3% con sulfisoxazol.

Molestias en el tracto urinario

El riesgo de cristaluria es muy bajo con los agentes más solubles, como el sulfisoxazol. Se ha producido cristaluria en pacientes deshidratados con HIV, que estaban recibiendo sulfadiazina por encefalitis por toxoplasma. La cristaluria puede prevenirse manteniendo un volumen diario de orina de al menos 1 200 mL (en adultos) o, alternativamente, con alcalinización de la orina porque la solubilidad del sulfisoxazol aumenta mucho con elevaciones leves del pH.

Trastornos del sistema hematopoyético

Aunque es poco frecuente, suele producirse anemia hemolítica aguda. En algunos casos, puede deberse a un fenómeno de sensibilización, en otros,

la hemólisis está relacionada con una deficiencia eritrocítica de la actividad de G6PD. La agranulocitosis ocurre en aproximadamente 0.1% de los pacientes que reciben sulfadiazina, pero también puede ocurrir después del uso de otras sulfonamidas. Aunque el regreso de los granulocitos, a niveles normales, puede retrasarse durante semanas o meses después de la suspensión de las sulfonamidas, la mayoría de los pacientes se recuperan, de modo espontáneo, con cuidados de apoyo. La anemia aplástica, que implica supresión completa de la actividad de la médula ósea con anemia profunda, granulocitopenia y trombocitopenia, es una situación muy rara con terapia de sulfonamidas. Probablemente resulte de un efecto mielotóxico directo y puede ser fatal. La supresión reversible de la médula ósea es bastante común, en pacientes con reserva de medula ósea limitada (p. ej., pacientes con sida o aquellos que reciben quimioterapia mielosupresiva).

Reacciones varias

La anorexia, las náuseas y los vómitos ocurren en 1-2% de las personas que reciben sulfonamidas. La necrosis focal o difusa del hígado, debido a la toxicidad directa del fármaco o sensibilización, ocurre en menos de 0.1% de los pacientes. Dolor de cabeza, náuseas, vómitos, fiebre, hepatomegalia, ictericia y evidencia de laboratorio de la disfunción hepatocelular aparecen generalmente 3-5 días después de iniciada la administración de la sulfonamida y el síndrome puede progresar desde atrofia aguda amarilla hasta la muerte. La administración de sulfonamidas a bebés recién nacidos, especialmente si son prematuros, puede provocar el desplazamiento de la bilirrubina desde la albúmina del plasma, que puede causar una encefalopatía llamada *kernicterus*. Las sulfonamidas no deben administrarse a mujeres embarazadas próximas a término porque estos medicamentos cruzan la placenta y se secretan en la leche.

Interacciones medicamentosas

Las interacciones medicamentosas de las sulfonamidas se observan, principalmente, con los anticoagulantes, los agentes hipoglucemiantes de sulfonilurea y la hidantoína, y los anticonvulsivos. En cada caso, las sulfonamidas pueden potenciar los efectos del otro fármaco al inhibir su metabolismo o al desplazarlo de la albúmina. El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando se administra una sulfonamida al mismo tiempo.

Trimetoprim-sulfametoxazol

El trimetoprim inhibe la dihidrofolato reductasa bacteriana, una enzima de las que inhiben las sulfonamidas en la misma biosecuencia sintética (véase la figura 56-2). La combinación de trimetoprim con sulfametoxazol fue un avance importante en el desarrollo de agentes antimicrobianos, clínicamente efectivos y sinérgicos. En gran parte del mundo, la combinación de trimetoprim con sulfametoxazol se conoce como *cotrimoxazol*. Además de su combinación con sulfametoxazol, el trimetoprim está disponible como una preparación de una sola entidad.

Mecanismo de acción

La actividad antimicrobiana de la combinación de trimetoprim y sulfametoxazol proviene de las acciones de pasos secuenciales, en las vías enzimáticas para la síntesis de ácido tetrahidrofólico (véase figura 56-2). El tetrahidrofolato es esencial para las reacciones de transferencia de un carbono (p. ej., síntesis de timidilato a partir de desoxiuridilato). La toxicidad selectiva para microorganismos se logra de dos maneras. Las células mamíferas usan folatos preformados de la dieta y no sintetizan el compuesto. Además, el trimetoprim es un inhibidor altamente selectivo de reductasa de dihidrofolato de organismos inferiores: se requieren alrededor de 100 000 veces más fármacos para inhibir la reductasa humana que la enzima bacteriana. La relación óptima de las concentraciones de los dos agentes es igual a la relación de los MIC de los fármacos, actuando de manera independiente. Aunque esta relación varía para diferentes bacterias, la relación más efectiva para el mayor número de microorganismos es 20:1, sulfametoxazol:trimetoprim. La combinación está formulada para lograr una concentración de sulfametoxazol *in vivo*, que es 20 veces mayor que la del trimetoprim; el sulfametoxazol tiene propiedades farmacocinéticas, de manera que las concentraciones de los dos fármacos serán relativamente constantes en el cuerpo durante un largo periodo. Aunque cada agente solo, por lo común, ejerce actividad bacteriostática, cuando el organismo es sensible a ambos agentes se puede lograr la actividad bactericida.

Espectro antibacteriano

El espectro antibacteriano del trimetoprim es similar al del sulfametoxazol, aunque el trimetoprim es 20-100 veces más potente. *Pseudomonas aeruginosa, Bacteroides fragilis* y enterococos son clínicamente resistentes. Existe una variación significativa en la susceptibilidad de *Enterobacteriaceae* al trimetoprim en diferentes ubicaciones geográficas, debido a la propagación de la resistencia mediada por plásmidos y transposones (véase capítulo 52).

Espectro de trimetoprim-sulfametoxazol en combinación

Aunque la mayoría de *S. pneumoniae* son susceptibles, ha habido un inquietante aumento de la resistencia (paralelo al de la resistencia a la penicilina), y su valor para la terapia empírica/uso en infecciones del tracto respiratorio es cuestionable. La mayoría de las cepas de *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis* se mantienen susceptibles, incluso entre aislamientos resistentes a la meticilina, aunque geográficamente la variación existe. *Streptococcus pyogenes* suele ser sensible cuando se siguen los procedimientos de prueba adecuados (medios con bajo contenido de timidina) (Bowen *et al.*, 2012). El grupo de *Streptococci viridans* es típicamente susceptible, aunque ésta es baja entre las cepas resistentes a la penicilina (Diekema *et al.*, 2001). La susceptibilidad en *E. coli* varía según la región geográfica aunque, en general, ha ido disminuyendo. *Proteus mirabilis, Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp., *Salmonella, Shigella, Pseudomonas pseudomallei, Serratia* y *Alcaligenes* spp. son típicamente susceptibles. También son sensibles *Brucella abortus, Pasteurella haemolytica, Yersinia pseudotuberculosis, Yersinia enterocolitica* y *Nocardia asteroides*.

Resistencia bacteriana

La resistencia bacteriana al trimetoprim-sulfametoxazol es un problema que aumenta con rapidez, aunque la resistencia es menor que para cualquiera de los agentes por sí solo. La resistencia a menudo se debe a la adquisición de un plásmido que codifica una reductasa dihidrofolato alterada.

ADME

Los perfiles farmacocinéticos de sulfametoxazol y trimetoprim se emparejan estrechamente, pero no de forma perfecta, para lograr una proporción constante de 20:1 en sus concentraciones en sangre y tejidos. Después de una dosis oral única de la preparación combinada, el trimetoprim se absorbe mucho más rápido que el sulfametoxazol. En la mayoría de los pacientes las concentraciones máximas de trimetoprim en sangre se presentan en 2 h, mientras que las concentraciones máximas de sulfametoxazol se producen a las 4 h, después de una sola dosis oral. Las vidas medias del trimetoprim y sulfametoxazol son de 11 y 10 h, respectivamente.

Cuando se administran 800 mg de sulfametoxazol con 160 mg de trimetoprim (una tableta de "doble concentración" y una sola concentración de 400 mg a 80 mg, se mantiene la misma relación) dos veces al día, las concentraciones máximas de los fármacos en plasma son de, aproximadamente, 40 y 2 μg/mL, la relación óptima. Las concentraciones máximas son similares (46 y 3.4 μg/mL) después de la infusión intravenosa de 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim, en un periodo de 1 h.

El interferómetro se distribuye y concentra rápidamente en los tejidos; alrededor de 40% se une a la proteína plasmática en presencia de sulfametoxazol. El volumen de distribución de trimetoprim es casi nueve veces mayor que el sulfametoxazol. El medicamento ingresa muy fácil al CSF y al esputo.

Las altas concentraciones de cada componente de la mezcla también se encuentran en la bilis. Alrededor de 65% de sulfametoxazol se une a la proteína plasmática. Aproximadamente 60% del trimetoprim y 25-50% de sulfametoxazol administrados se excretan en la orina en 24 h. Dos tercios de la sulfonamida no están conjugados. Los metabolitos de trimetoprim también se excretan. Las tasas de excreción y las concentraciones de ambos compuestos en la orina se reducen significativamente en pacientes con uremia.

Usos terapéuticos

Infecciones del tracto urinario

El tratamiento de una UTI baja, no complicada con trimetoprim-sulfametoxazol, es efectivo para bacterias sensibles, aunque algunas autoridades evitan el uso empírico para las UTI cuando la resistencia local entre *E. coli* supera 20% (Gupta *et al.*, 2010). La terapia de dosis única (320 mg de borde de trimetoprim más 1 600 mg de sulfametoxazol en adultos) ha sido efectiva en algunos casos para el tratamiento de la UTI aguda no complicada, pero es menos probable que los ciclos más prolongados de

tratamiento se asocien con la recurrencia. La mayoría de las pautas recomiendan 160/800 mg, administrados dos veces al día, durante 3 días, para la cistitis no complicada y durante 10-14 días para la enfermedad complicada o pielonefritis. El trimetoprim también se encuentra en concentraciones terapéuticas en las secreciones prostáticas, y el trimetoprim-sulfametoxazol a menudo es efectivo para el tratamiento de la prostatitis bacteriana.

Infecciones bacterianas del tracto respiratorio

El trimetoprim–sulfametoxazol es eficaz para las exacerbaciones agudas leves de la bronquitis crónica. La administración de 800-1 200 mg de sulfametoxazol más 160-240 mg de trimetoprim, dos veces al día, parece ser efectiva para disminuir la fiebre, la purulencia, así como el volumen más el conteo bacteriano del esputo. El trimetoprim-sulfametoxazol no debe usarse para tratar la faringitis estreptocócica porque no erradica el microorganismo. Es eficaz para la otitis media aguda, en niños, y la sinusitis aguda maxilar en adultos, que son causadas por cepas sensibles de *H. influenzae* y *S. pneumoniae*.

Infecciones GI

La combinación es una alternativa a la fluoroquinolona para el tratamiento de la shigelosis causada por cepas susceptibles que, cada vez, son menos comunes en todo el mundo. El trimetoprim y el trimetoprim/sulfametoxazol ya no se recomiendan para la prevención o el tratamiento de la diarrea del viajero debido a la creciente resistencia, en todo el mundo, entre los patógenos probables (Hill *et al.*, 2006).

Infección por Pneumocystis jiroveci

La terapia de altas dosis (trimetoprim 15-20 mg/kg/d más sulfametoxazol 75-100 mg/kg/d en tres o cuatro dosis divididas; la dosis máxima típica es 20 mg/kg/d de trimetoprim) es eficaz para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (Panel sobre infecciones oportunistas, 2016). Los corticosteroides adjuntos deben administrarse al inicio de la terapia con tratamiento antineumocístico en pacientes con un Po_2 menor de 70 mm Hg o un gradiente alveolar-arterial menor de 35 mm Hg. La profilaxis con 800 mg de sulfametoxazol y 160 mg de trimetoprim, una vez al día, o tres veces a la semana, es eficaz para prevenir la neumonía causada por este organismo en pacientes con HIV y otras afecciones inmunocomprometidas (como la neutropenia y el trasplante de órganos sólidos). Las reacciones adversas son menos frecuentes con las dosis profilácticas más bajas de trimetoprim-sulfametoxazol.

Infecciones por Staphylococcus aureus *resistentes a la meticilina*

La creciente incidencia de infecciones adquiridas en la comunidad, debido a MRSA, ha proporcionado un papel para el trimetoprim-sulfametoxazol como terapia adyuvante para la incisión y el drenaje de abscesos complicados. Sin embargo, es menos eficaz que la terapia estándar en el tratamiento de las infecciones invasivas por MRSA, incluida la bacteriemia (Paul *et al.*, 2015).

Infecciones varias

Las infecciones por *Nocardia* se trataron con éxito con la combinación, pero también se informaron fallas. Aunque una combinación de doxiciclina y estreptomicina o gentamicina ahora se considera el tratamiento de elección para la brucelosis, el trimetoprim-sulfametoxazol puede ser un sustituto eficaz de la combinación de doxiciclina. El trimetoprim-sulfametoxazol también se ha utilizado con éxito para la infección por *Stenotrophomonas maltophilia* y la infección por los parásitos intestinales *Cyclospora* e *Isospora*. La granulomatosis de Wegener puede responder, en dependencia de la etapa de la enfermedad.

Efectos adversos

El trimetoprim-sulfametoxazol puede extender la toxicidad de las sulfonamidas. El margen entre la toxicidad para las bacterias y para los humanos puede ser relativamente estrecho cuando el paciente tiene deficiencia de folato. En tales casos, el trimetoprim-sulfametoxazol puede causar o precipitar megaloblastosis, leucopenia o trombocitopenia. Las reacciones hematológicas incluyen anemias diversas, trastornos de la coagulación, granulocitopenia, agranulocitosis, púrpura, púrpura de Henoch-Schönlein y sulfhemoglobinemia. Según los informes, el trimetoprim-sulfametoxazol causa hasta tres veces más reacciones dermatológicas que el sulfisoxazol solo (5.9 frente a 1.7%). Se ha observado ictericia leve y transitoria, y parece tener las características histológicas de la hepatitis colestásica alérgica. La alteración permanente de la función renal puede seguir al uso del trimetoprim-sulfametoxazol en pacientes con enfermedad renal, debido a la cristaluria de sulfametoxazol; debe alentarse la ingesta de líquido liberal para diluir la orina durante la terapia. Con el tratamiento de dosis altas puede observarse un aumento en la creatinina sérica sin disminución en la tasa de filtración glomerular, debido a la inhibición de la secreción de creatinina por el trimetoprim. También se puede observar hipercalemia, ya que el trimetoprim tiene una estructura similar a los diuréticos ahorradores de potasio, como el triamtereno. Los pacientes con HIV, con frecuencia tienen reacciones de hipersensibilidad al trimetoprim-sulfametoxazol (erupción cutánea, neutropenia, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Sweet e infiltrados pulmonares). Se han establecido protocolos de desensibilización rápida y lenta para pacientes intolerantes a la terapia necesaria médicamente (Gluckstein y Ruskin, 1995).

Quinolonas

La primera quinolona, el ácido nalidíxico, se aisló como un subproducto de la síntesis de cloroquina y se puso a disposición para el tratamiento de las UTI. La introducción de 4-quinolonas fluoradas (fluoroquinolonas), como norfloxacina, ciprofloxacina y levofloxacina (tabla 56-1), representa un avance terapéutico particularmente importante: estos agentes tienen una amplia actividad antimicrobiana y son eficaces, después de la administración oral, para el tratamiento de una gran variedad de enfermedades infecciosas (Mitscher y Ma, 2003). Sin embargo, debido a los efectos secundarios potencialmente fatales, muchas quinolonas tuvieron que ser retiradas del mercado de Estados Unidos: lomefloxacina y sparfloxacina (fototoxicidad, prolongación del QTc); gatifloxacina (formas sistémicas solamente, hipoglucemia); temafloxacina (anemia hemolítica inmune); trovafloxacina (hepatotoxicidad); grepafloxacina (cardiotoxicidad), y clinafloxacina (fototoxicidad). En todos los casos, los efectos secundarios se descubrieron durante la vigilancia, posterior a la comercialización (Sheehan y Chew, 2003).

Mecanismo de acción

Los antibióticos quinolónicos se dirigen al *DNA girasa* bacteriano y a la *topoisomerasa IV*. Para muchas bacterias grampositivas, la topoisomerasa IV es el blanco primario (Alovero *et al.*, 2000). Por el contrario, en muchos microbios gramnegativos, el DNA girasa es la principal meta de las quinolonas. La girasa introduce superhélices negativas en el DNA para combatir el superenrollamiento positivo, excesivo, que puede ocurrir durante la replicación del DNA (figura 56-3) (Cozzarelli, 1980). Las quinolonas inhiben el superenrollamiento del DNA mediado por girasa, en concentraciones que se correlacionan bien con las necesarias, para inhibir el crecimiento bacteriano (0.1-10 μg/mL). Las mutaciones del gen que codifica la subunidad A de la girasa pueden conferir resistencia a estos fármacos. La topoisomerasa IV que separa las moléculas hijas interconectadas (catenadas) del DNA, que son el producto de su replicación, también es una meta para las quinolonas.

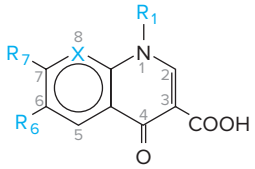
Las células eucarióticas no incluyen DNA girasa. Contienen una topoisomerasa de DNA tipo II conceptual, y mecánicamente similar, pero las quinolonas la inhiben sólo a concentraciones (100-1 000 μg/mL) mucho más altas que las necesarias para inhibir las enzimas bacterianas.

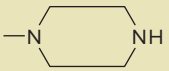
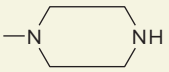
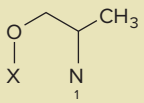
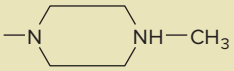
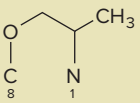
Espectro antibacteriano

Las fluoroquinolonas son potentes agentes bactericidas contra *Proteus, E. coli, Klebsiella*, y varias especies de *Salmonella, Shigella, Enterobacter* y *Campylobacter*. Si bien alguna vez fue una terapia estándar para las infecciones por *N. gonorrhoeae*, la resistencia ha aumentado hasta el punto de que, en muchos países, estos agentes ya no se recomiendan para el tratamiento empírico de la gonorrea (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2015). Algunas fluoroquinolonas son activas contra *Pseudomonas* spp., y la ciprofloxacina y el levofloxacino tienen una actividad lo suficientemente sustancial para su uso en infecciones sistémicas. Las fluoroquinolonas tienen buena actividad *in vitro* contra los estafilococos, pero son menos activas contra las cepas resistentes a la meticilina, por lo que existe preocupación sobre el desarrollo de resistencia durante el tratamiento. La actividad contra los estreptococos es significativamente mayor con los agentes más nuevos, incluida el levofloxacino, gemifloxacina y moxifloxacino.

Varias bacterias intracelulares son inhibidas por las fluoroquinolonas en concentraciones que se pueden lograr en plasma; éstos incluyen especies de Clamidia, Micoplasma, Legionela, Brucela y Micobacterium (incluida *Mycobacterium tuberculosis*). La ciprofloxacina, la ofloxacina y el moxifloxacino tienen valores de MIC_{90} de 0.5 a 3 μg/ml para *Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium kansasii* y *M. tuberculosis*. El moxifloxacino también tiene actividad útil contra anaerobios.

TABLA 56-1 Fórmulas estructurales de quinolonas y fluoroquinolonas selecionadas



ANÁLOGO	R_1	R_6	R_7	X
Ácido nalidíxico	$-C_2H_5$	–H	$-CH_3$	–N–
Norfloxacina	$-C_2H_5$	–F		–CH–
Ciprofloxacina		–F		–CH–
Levofloxacina		–F		

Resistencia bacteriana

La resistencia a las quinolonas puede desarrollarse durante la terapia, a través de mutaciones en los genes cromosómicos bacterianos que codifican el DNA girasa o topoisomerasa IV, o mediante el transporte activo del fármaco fuera de la bacteria (Oethinger *et al.*, 2000). Con menos frecuencia la resistencia mediada por plásmidos se desarrolla a través de proteínas que se unen y protegen a las topoisomerasas de los efectos de la quinolona. La resistencia ha aumentado después de la introducción de fluoroquinolones, especialmente en *Pseudomonas* y estafilococos. *Escherichia coli*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella*, *N. gonorrhoeae* y *S. pneumoniae* son cada vez más resistentes a las fluoroquinolonas (Olson *et al.*, 2009).

ADME

La mayoría de las quinolonas se absorben bien después de la administración oral. Los niveles máximos en suero de fluoroquinolonas se obtienen dentro de 1-3 h de una dosis oral. El volumen de distribución de quinolonas es alto, con concentraciones en tejido de la orina, riñón, pulmón y próstata, heces, bilis, macrófagos y neutrófilos más altos que los niveles séricos. La comida puede retrasar el tiempo para concentraciones séricas máximas. Se ha detectado ciprofloxacina, ofloxacina y levofloxacina en la leche materna humana; debido a su excelente biodisponibilidad existe la posibilidad de una exposición sustancial para bebés lactantes. A excepción del moxifloxacino, las quinolonas se eliminan fundamentalmente por el riñón, y las dosis deben ajustarse para insuficiencia renal. El moxifloxacino no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática.

Propiedades farmacológicas de las quinolonas individuales

Norfloxacina

La actividad gramnegativa de la norfloxacina es similar, pero algo menos potente, que la de la ciprofloxacina. Sin embargo, se alcanzan niveles séricos relativamente bajos con norfloxacina y limitan su utilidad en el tratamiento de infecciones urinarias e infecciones gastrointestinales. La $t_{1/2}$ en suero es 3-5 h para la norfloxacina, aproximadamente 25% del fármaco se elimina sin cambios en la orina, también se produce con el metabolismo hepático.

Ciprofloxacina

La biodisponibilidad de ciprofloxacina es alrededor de 70%. Las dosis orales típicas son de 250-750 mg y las dosis intravenosas de 200-400 mg, dos veces al día (dosis máxima de 1.5 g/d). La $t_{1/2}$ de eliminación es de aproximadamente 5 h, y el fármaco se dosifica, por lo general, dos veces al día, excepto una formulación de liberación prolongada que puede dosificarse una vez al día.

Ofloxacina/levofloxacina

La ofloxacina tiene una actividad grampositiva algo más potente, la separación del isómero S- o levorrotatorio más activo, produce levofloxacina, que tiene una mejor actividad antiestreptocócica. La biodisponibilidad de estos dos agentes es excelente, por ello, las dosis intravenosa y oral son las mismas, el levofloxacino se dosifica una vez al día (250-750 mg), en contraposición a la dosificación de la ofloxacina que es de dos veces al día (200-400 mg diarios divididos cada 12 h).

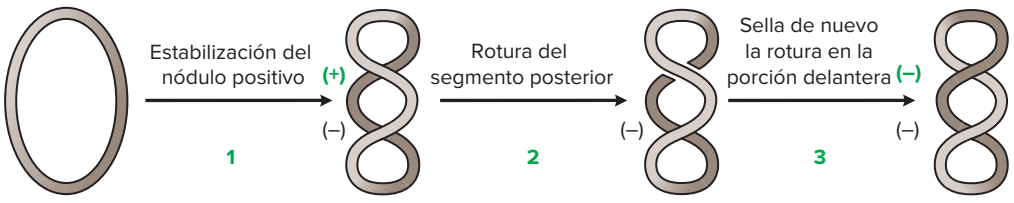


Figura 56-3 ***Modelo de formación de superhélices de DNA negativo mediante DNA girasa.*** El DNA girasa se une a dos segmentos de DNA 1) creando un nódulo superhélice positivo (+). La enzima luego introduce una rotura de doble cadena en el DNA y pasa el segmento frontal, a través de la rotura. 2) La rotura se vuelve a sellar 3) creando una superhélice negativa (–). Las quinolonas inhiben la actividad de fragmentación y cierre de la girasa y, en concentraciones más altas, bloquean la actividad desconcatenadora de la topoisomerasa IV. (Reimpresa con permiso de AAAS. Cozzarelli NR. DNA girasa and the supercoiling of DNA. ***Science* 1980**;207:953-960).

Moxifloxacino

El moxifloxacino mejora aún más la potencia grampositiva del levofloxacino que tiene típicamente MIC de una a dos diluciones más bajas contra *S. pneumoniae.*

También ha expandido la actividad contra patógenos anaeróbicos pero es sustancialmente menos activo que el ciprofloxacino o levofloxacino contra *P. aeruginosa*. El moxifloxacino se absorbe bien con dosis equivalentes por vía intravenosa y oral, la $t_{1/2}$ es de aproximadamente 12 h, lo que permite la dosificación diaria (dosis habitual de 400 mg al día). El moxifloxacino se somete a sulfatación hepática y glucuronidación. Menos de una cuarta parte del moxifloxacino sistémico se excreta sin cambios a través de los riñones, y debido a que no se alcanzan altas concentraciones en la orina, no se recomienda para las infecciones urinarias.

Gatifloxacina y gemifloxacina

Los agentes gatifloxacina y gemifloxacina tienen un espectro de actividad similar al moxifloxacino, con potencia aumentada contra organismos grampositivos y actividad deficiente frente a *Pseudomonas*. Son menos activos que el moxifloxacino contra *B. fragilis*. Ambos tienen alta biodisponibilidad y eliminación renal. La gatifloxacina ya no está disponible para uso sistémico en Estados Unidos, debido a problemas de toxicidad, pero una preparación oftálmica está autorizada para el tratamiento de la conjuntivitis bacteriana.

Usos terapéuticos

Infecciones del tracto urinario

El ácido nalidíxico es útil sólo para las UTI causadas por microorganismos susceptibles. Las fluoroquinolonas son significativamente más potentes y son un pilar en el tratamiento de las UTI superiores e inferiores (Fihn, 2003); son más eficaces que el trimetoprim-sulfametoxazol o las β-lactamas orales para el tratamiento de las UTI. Sin embargo, debido a su amplio espectro de actividad, las pautas recientes sugieren reservar su uso para la cistitis complicada o la pielonefritis, cuando sea posible. El moxifloxacino no se acumula en la orina y no está aprobado para el tratamiento de las infecciones urinarias. La duración del tratamiento típico, para las otras quinolonas, es de 3 días para la cistitis no complicada y de 5 a 7 días para la pielonefritis no complicada.

Prostatitis

La norfloxacina, la ciprofloxacina, la ofloxacina y el levofloxacino son eficaces en el tratamiento de la prostatitis causada por bacterias sensibles. Las fluoroquinolonas administradas durante 4-6 semanas parecen ser efectivas en pacientes que no responden al trimetoprim-sulfametoxazol.

Enfermedades de transmisión sexual

Las fluoroquinolonas carecen de actividad para *Treponema pallidum*, pero tienen actividad *in vitro* contra *Clamidia tracomatis* y *Haemophilus ducreyi*. Para la uretritis/cervicitis por clamidia, un ciclo de 7 días de ofloxacina o levofloxacina es una alternativa a un tratamiento de 7 días con doxiciclina, o una dosis única de azitromicina; otras quinolonas disponibles no han sido confiablemente efectivas. Con anterioridad, una sola dosis oral de una fluoroquinolona, como la ciprofloxacina, había sido un tratamiento efectivo de cepas sensibles de *N. gonorrhoeae,* pero el aumento de la resistencia a las fluoroquinolonas ha llevado a que la ceftriaxona sea el agente de primera línea para esta infección. El chancroide (infección por *H. ducreyi*) se puede tratar con 3 días de ciprofloxacina.

Infecciones IG y abdominales

La norfloxacina, ciprofloxacina, ofloxacina y levofloxacino, administrados todos durante 1-3 días, han sido efectivos en el tratamiento de pacientes con diarrea del viajero, reduciendo la duración de las heces blandas en 1-3 días. La ciprofloxacina, en una sola dosis diaria, también es efectiva para la profilaxis de la diarrea del viajero. La ciprofloxacina y la ofloxacina pueden curar a la mayoría de los pacientes con fiebre entérica causada por *Salmonella typhi*, así como infecciones bacterianas no tifoideas en pacientes con HIV, y también depuran la carga fecal crónica. La ciprofloxacina, la ofloxacina y el levofloxacino, cuando se combinan con metronidazol, pueden ser útiles en el manejo de infecciones intraabdominales, cuando *Enterococcus* no es un patógeno probable. El moxifloxacino, como agente único, demostró tener similar eficacia a piperacilina/tazobactam para infecciones intraabdominales complicadas, aunque existen dudas sobre el aumento de la resistencia en *B. fragilis*.

Infecciones del tracto respiratorio

Muchas fluoroquinolonas más nuevas, que incluyen levofloxacino, moxifloxacino y gemifloxacina, tiene una excelente actividad contra *S. pneumoniae, H. influenzae* y los patógenos respiratorios atípicos. Por tanto, con frecuencia, estos agentes son utilizados en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad y para infecciones del tracto respiratorio superior, como la sinusitis que no responde a agentes de espectro más estrecho. Exacerbaciones respiratorias leves a moderadas, debido a las infecciones por *P. aeruginosa,* en pacientes con fibrosis quística, han respondido al tratamiento con fluoroquinolona oral, con ciprofloxacino o levofloxacino.

Infecciones de los huesos, articulaciones y tejidos blandos

El tratamiento de la osteomielitis crónica puede requerir una prolongación (semanas a meses) de terapia antimicrobiana, con agentes activos contra *S. aureus* o bacilos gramnegativos. Las fallas están asociadas con el desarrollo de resistencia, particularmente en *S. aureus*. La terapia de combinación con una fluoroquinolona y rifampina ha sido efectiva para reducir el desarrollo de resistencia y proporciona buenas tasas de curación, especialmente en la gestión de infecciones articulares protésicas tempranas. En las infecciones del pie diabético, la fluoroquinolona, en combinación con un agente de actividad antianaeróbica, es una opción razonable.

Otras infecciones

El ciprofloxacino y el levofloxacino se usan para la profilaxis del ántrax y son eficaces para el tratamiento de la tularemia (Hendricks *et al.*, 2014). Las quinolonas, especialmente el moxifloxacino, pueden usarse como parte de regímenes de múltiples fármacos para el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y las infecciones micobacterianas atípicas, así como las infecciones por el complejo *Mycobacterium avium* en el sida (capítulo 60) (American Thoracic Society, 2003). Las quinolonas, cuando se usan como profilaxis en pacientes neutropénicos, han disminuido la incidencia de bacteremias por bacilos gramnegativos (Hughes *et al.*, 2002). El levofloxacino y el ciprofloxacino están aprobados para tratar y prevenir el ántrax y la peste por *Yersinia pestis*.

Efectos adversos

Efectos adversos gastrointestinales

Las reacciones adversas comunes incluyen el tracto gastrointestinal, con 3-17% de pacientes que reportan náuseas leves, vómitos y malestar abdominal. Las fluoroquinolonas han surgido como una causa común de colitis por *Clostridium difficile*, debido a la propagación de cepas resistentes a quinolonas.

Efectos adversos neurológicos

Los efectos secundarios (1-11%) del SNC incluyen cefalea leve y mareos. En raras ocasiones se han producido alucinaciones, delirio y convulsiones, con predominio en pacientes que también recibían teofilina o NSAID. Los pacientes con antecedentes de epilepsia tienen un mayor riesgo de convulsiones, inducidas por fluoroquinolonas. En fecha reciente las fluoroquinolonas han sido reconocidas como una causa rara de neuropatía periférica, que en algunos casos ha sido irreversible.

Efectos adversos musculoesqueléticos

Ocasionalmente se reportan artralgias y dolor articular con fluoroquinolonas. La rotura del tendón o la tendinitis (generalmente del tendón de Aquiles) es un efecto adverso reconocido, en especial en adultos mayores de 60 años, en pacientes que toman corticosteroides y en receptores de trasplantes de órganos sólidos. Los primeros estudios en animales sugirieron un mayor riesgo de daño del cartílago y malformación entre los animales jóvenes (Burkhardt *et al.*, 1997). Estudios posteriores en humanos, no han arrojado un aumento sustancial del riesgo de estos efectos en niños, o entre los hijos de las mujeres embarazadas que recibieron fluoroquinolonas. Sin embargo, por lo general, los agentes se evitan durante el embarazo y entre niños pequeños (Sabharwal y Marchant, 2006).

Otros efectos adversos

Entre las quinolonas disponibles en Estados Unidos, el moxifloxacino conlleva el mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y las arritmias de *torsades de pointes*; la gemifloxacina, el levofloxacino y la ofloxacina parecen tener un riesgo menor mientras que el ciprofloxacino tiene el riesgo más bajo. Sin embargo, las probabilidades generales de *torsades de pointes* se reducen con el uso de las fluoroquinolonas. La propensión de la gatifloxacina a causar hipo e hiperglucemia, especialmente en adultos mayores, condujo a su eliminación para uso sistémico en Estados Unidos (Park-Wyllie *et al.*, 2006). Otros agentes como el levofloxacino rara vez se pueden asociar con las disglucemias en los pacientes en riesgo. Las erupciones, incluidas las reacciones de fotosensibilidad, también pueden ocurrir; se debe advertir a los pacientes que tienen una exposición frecuente al sol, que se protejan con ropa o bloqueador solar.

Interacciones medicamentosas

Todas las quinolonas forman complejos con cationes divalentes y trivalentes (p. ej., calcio, hierro, aluminio). Cuando se coadministran por vía oral con quinolonas, estos cationes pueden quelar la quinolona y reducir la biodisponibilidad sistémica. Por tanto, se recomienda una separación, de al menos 2 h, entre la administración oral de quinolonas y estos cationes. La ciprofloxacina inhibe el metabolismo de la teofilina y puede producir toxicidad por concentraciones elevadas de la metilxantina (Schwartz *et al*., 1988). Los NSAID pueden incrementar el desplazamiento de GABA de sus receptores por las quinolonas, mejorando los efectos adversos neurológicos (Halliwell *et al*., 1993). Debido al riesgo de prolongación del intervalo QT, las quinolonas deben usarse con precaución en pacientes con antiarrítmicos de clase III (amiodarona) y clase IA (quinidina, procainamida) (véase capítulo 30).

Agentes antisépticos contra las infecciones del tracto urinario

Los antisépticos del tracto urinario se concentran en los túbulos renales, donde inhiben el crecimiento de muchas especies de bacterias. Estos agentes no se pueden usar para tratar infecciones sistémicas porque las concentraciones efectivas no se alcanzan en el plasma con dosis seguras, sin embargo, se pueden administrar por vía oral para tratar las UTI.

Metenamina

La metenamina (hexametilenamina) es un antiséptico y profármaco del tracto urinario que actúa al generar formaldehído mediante la siguiente reacción:

$$N_4(CH_2)_6 + 6H_2O + 4H^+ \rightarrow 6HCHO + 4NH^+_4$$

En el pH 7.4 casi no ocurre descomposición, el rendimiento de formaldehído es 6% de la cantidad teórica a un pH 6 y 20% a un pH 5. Por tanto, la acidificación de la orina promueve la formación de formaldehído y la acción antibacteriana dependiente de formaldehído. La reacción de descomposición es bastante lenta y se requieren 3 horas para completar 90%.

Actividad antimicrobiana

Casi todas las bacterias son sensibles al formaldehído libre en concentraciones de aproximadamente 20 µg/mL. Los microorganismos no desarrollan resistencia al formaldehído. Los microorganismos que dividen la urea (p. ej., *Proteus* spp.) tienden a elevar el pH de la orina y así inhibir la liberación de formaldehído.

Farmacología, toxicología y usos terapéuticos

La metenamina se absorbe por vía oral, pero de 10-30% se descompone en el jugo gástrico, a menos que el fármaco esté protegido por un revestimiento entérico. Debido al amoniaco producido, la metenamina está contraindicada en la insuficiencia hepática. La excreción en la orina es casi cuantitativa. Cuando el pH de la orina es 6 y el volumen diario de orina es de 1 000-1 500 mL, una dosis diaria de 2 g producirá una concentración urinaria de 18-60 µg/mL de formaldehído; esto es más que la MIC para la mayoría de los patógenos del tracto urinario. El pH bajo sólo es bacteriostático, por lo que la acidificación cumple una doble función. Los ácidos comúnmente usados son el mandélico y el hipúrico. Con frecuencia, la dificultad gastrointestinal es causada por dosis de más de 500 mg, cuatro veces al día, incluso con tabletas revestidas. La micción, la albuminuria, la hematuria y las erupciones dolorosas y frecuentes pueden ser el resultado de dosis de 4 a 8 g/d, administradas por más de 3-4 semanas. La insuficiencia renal no es una contraindicación para el uso de la metenamina sola, pero los ácidos administrados simultáneamente pueden ser perjudiciales; el mandelato de metenamina está contraindicado en insuficiencia renal. La metenamina se combina con el sulfametizol y quizás con otras sulfonamidas en la orina, lo que provoca antagonismo mutuo, por tanto, estos medicamentos no se deben usar en combinación.

La metenamina no es un fármaco primario para el tratamiento de infecciones urinarias agudas, pero es valiosa para el tratamiento supresor, crónico, de las infecciones urinarias. El medicamento es más útil cuando el microorganismo causal es *E. coli* pero, por lo general, puede suprimir a los microbios gramnegativos comunes y a menudo a *S. aureus* y *S. epidermidis* también. *Enterobacter aerogenes* y *Proteus vulgaris* suelen ser resistentes. Normalmente, es necesario un pH urinario inferior a 5 para que la metenamina sea activa; algunos médicos recomiendan controlar el pH urinario, e incluso la acidificación urinaria con cloruro de amonio o ácido ascórbico.

Nitrofurantoína

La nitrofurantoína es un nitrofurán sintético que se usa para la prevención y el tratamiento de las UTI.

Actividad antimicrobiana

La nitrofurantoína se activa por reducción enzimática con la formación de intermediarios altamente reactivos, que parecen ser responsables de la capacidad del fármaco para dañar el DNA. Las bacterias reducen la nitrofurantoína más con rapidez que las células de mamíferos, y se cree que esto explica la actividad antimicrobiana selectiva del compuesto. La nitrofurantoína es activa contra muchas cepas de *E. coli* y enterococos. Sin embargo, la mayoría de las especies de *Proteus* y *Pseudomonas* y muchas especies de *Enterobacter* y *Klebsiella* son resistentes. La nitrofurantoína es bacteriostática para la mayoría de los microorganismos, susceptibles a concentraciones de 32 µg/mL, o menos, y es bactericida a concentraciones de 100 µg/mL o más. La actividad antibacteriana es más alta en la orina ácida.

Farmacología, toxicidad y usos terapéuticos

La nitrofurantoína se absorbe rápida y completamente del tracto gastrointestinal. Las concentraciones antibacterianas no se alcanzan en el plasma después de la ingestión de las dosis recomendadas porque el medicamento se elimina con rapidez. La $t_{1/2}$ plasmática es 0.3-1 h y aproximadamente 40% se excreta sin cambios en la orina. La dosis promedio de nitrofurantoína produce una concentración en la orina de alrededor de 200 µg/mL. Esta concentración es soluble a un pH mayor que 5, pero la orina no debe alcalinizarse porque esto reduce la actividad antimicrobiana. La velocidad de excreción está relacionada linealmente con la depuración de la creatinina, por lo que en pacientes con función glomerular alterada, la eficacia del fármaco puede disminuir y la toxicidad sistémica aumentar. La nitrofurantoína colorea la orina de marrón. La dosis oral de nitrofurantoína para adultos es de 50-100 mg, cuatro veces al día con las comidas y antes de acostarse, menos para la formulación macrocristalina (100 mg cada 12 horas, durante 7 días). Una sola dosis de 50 a 100 mg a la hora de acostarse puede ser suficiente para prevenir las recurrencias. La dosis diaria para niños es de 5-7 mg/kg, pero puede ser tan baja como 1 mg/kg para la terapia a largo plazo. Un ciclo de terapia no debe exceder los 14 días, los ciclos repetidos deben separarse por periodos de descanso. Las mujeres embarazadas, las personas con insuficiencia renal (depuración de creatinina menor de 60 mL/min) y los niños menores de un mes, no deben recibir nitrofurantoína.

La nitrofurantoína está aprobada para el tratamiento de las infecciones urinarias inferiores. No se recomienda para el tratamiento de pielonefritis o prostatitis. Los efectos adversos más comunes son náuseas, vómitos y diarrea; la preparación macrocristalina es mejor tolerada que las formulaciones tradicionales. Ocasionalmente, ocurren algunas reacciones de hipersensibilidad que incluyen escalofríos, fiebre, leucopenia, granulocitopenia, anemia hemolítica (asociada con la deficiencia de G6PD, y en los recién nacidos que exhiben niveles bajos de glutatión reducido en sus glóbulos rojos), ictericia colestática y daño hepatocelular. La neumonitis aguda con fiebre, escalofríos, tos, disnea, dolor en el pecho, infiltración pulmonar y eosinofilia puede ocurrir a las pocas horas o días del inicio de la terapia; estos síntomas usualmente desaparecen con rapidez al suspender el medicamento. La fibrosis pulmonar intersticial puede ocurrir en pacientes (en especial en los ancianos) que toman el fármaco de forma crónica. Dolor de cabeza, vértigo, somnolencia, dolores musculares y *nistagmus* ocurren a veces, pero son fácilmente reversibles. Se han informado polineuropatías graves con desmielinización y degeneración de los nervios sensoriales y motores; las neuropatías pueden ocurrir con mayor probabilidad en pacientes con insuficiencia renal y en personas que reciben tratamiento prolongado.

Fosfomicina

La fosfomicina es un derivado del ácido fosfónico que se usa, en principio, para la prevención y el tratamiento de las UTI.

Actividad antimicrobiana

La fosfomicina inhibe a MurA, una enolpiruvil transferasa que cataliza el paso inicial en la síntesis de la pared celular bacteriana. Este mecanismo es único entre los antibacterianos, por tanto, rara vez se observa resistencia cruzada a otros agentes. La prueba óptima de la actividad fosfomicina requiere la suplementación de los medios con glucosa-6-fosfato. El espectro de actividad habitual de la fosfomicina incluye los uropatógenos *E. coli, Proteus, Enterococcus* y *Staphylococcus saphrophyticus*. La actividad contra *Klebsiella, Enterobacter* y *Serratia* spp. es variable, y *Pseudomonas* y *Acinetobacter* son típicamente resistentes. *Staphylococcus aureus* es susceptible con frecuencia, aunque se ha informado de la aparición de resistencia durante el tratamiento.

Farmacología, toxicidad y usos terapéuticos

Fuera de Estados Unidos, la fosfomicina está disponible como una formulación intravenosa que puede alcanzar niveles adecuados para tratar algunas infecciones sistémicas. Sin embargo, en Estados Unidos sólo está disponible como un polvo (fosfomicina trometamina) que es disuelto en agua y tomado por vía oral. La biodisponibilidad de la formulación oral es aproximadamente 40%, con una $t_{1/2}$ de 5-8 h. Las concentraciones sistémicas son bajas, con una administración oral de 3 g, pero las concentraciones urinarias son tan altas como 1 000-4 000 µg/mL. El régimen de dosificación aprobado por la FDA es una dosis única de 3 g para la infección urinaria no complicada, algunos investigadores han administrado 3 g cada dos días, para tres dosis, para la UTI complicada o 3 g cada 10 días para la profilaxis de la UTI. En general, la fosfomicina es bien tolerada. Los efectos adversos son poco frecuentes y, por lo general, consisten en malestar gastrointestinal, vaginitis, dolor de cabeza o mareos.

Reconocimiento: *William A. Petri, Jr contribuyó a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *sulfonamidas, trimetoprim, sulfametoxazol, quinolonas y agentes para las infecciones del tracto urinario*

Fármaco	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Sulfonamidas. Inhibidores competitivos de la sintasa de dihidropteroato bacteriana, lo que altera la síntesis de folato **General: bacteriostático; eficacia limitada como monoterapia, eliminación renal, reacciones de hipersensibilidad**		
Sulfisoxazol (PO)	• Infecciones urinarias bajas • Otitis media (con eritromicina)	• Alguna actividad frente a *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Escherichia coli, Nocardia* • Excreción renal rápida
Sulfadiazina (PO)	• Toxoplasmosis (con pirimetamina)	• Similar al sulfisoxazol, con buena actividad contra *Toxoplasma gondii* • Penetración en CSF razonable • Mayor riesgo de cristaluria, requiere hidratación
Sulfadoxina (PO)	• Profilaxis y tratamiento de la malaria (con pirimetamina)	Similar al sulfisoxazol, con alguna actividad *vs*. *Plasmodium falciparum* • Larga $t_{1/2}$
Sulfacetamida (oftálmica)	• Tratamiento de infecciones oculares	• Actividad similar a sulfisoxazol (oftálmico) • Alta penetración en los fluidos oculares
Sulfadiazina de plata (tópico) Mafenide (tópico)	• Prevención de infecciones en pacientes quemados	• Actividad similar a sulfisoxazol • Ardor y picazón en el sitio de la aplicación • Al aplicarla sobre una gran superficie puede conducir a absorción sistémica y efectos adversos
Combinación de inhibidores de sulfonamida y reductasa de dihidrofolato: inhibición secuencial de la síntesis de folato		
Trimetoprim-sulfametoxazol (IV, PO)	• UTI • Infecciones del tracto respiratorio superior • Shigelosis • Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* • Infecciones de piel/tejidos blandos debido a *S. aureus* • Infecciones debidas a *Nocardia, Stenotrophomonas maltophila, Cyclospora, Isospora*	• Excelente actividad contra *S. aureus, Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes* • Buena actividad *vs. Proteus, E. coli, Klebsiella, Enterobacter, Serratia, Nocardia, Brucella* • Alguna actividad contra *S. pneumoniae* • Formulado en proporción de 5:1 (sulfa: TMP), proporción, dando niveles de suero de 20:1 • Bien absorbido en la administración oral • Buena penetración en el CSF • Metabolizado y eliminado renalmente • Reacciones comunes de hipersensibilidad (es decir, erupción) • Supresión de la médula ósea, relacionada con la dosis, hipercalemia
Quinolonas. Inhibidores bactericidas de la girasa y la opoisomerasa bacterianas, previenen la anulación del DNA **General: interacciones medicamentosas con cationes; efectos neurológicos adversos; tendinitis/ruptura de tendón, fotosensibilidad; típicamente evitado en niños y mujeres embarazadas**		
Norfloxacino (PO)	• UTI, prostatitis • Diarrea del viajero	• Buena actividad contra *E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Salmonella, Shigella* • Alguna actividad *vs*. *Pseudomonas* • Concentraciones efectivas sólo logradas en tractos urinarios y GI
Ciprofloxacino (IV, PO)	• ITU, prostatitis • Diarrea del viajero • Infecciones intraabdominales (con metronidazol) • Infecciones por *Pseudomonas* • Ántrax, tularemia	• Excelente actividad contra *E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Salmonella, Shigella* • Buena actividad *vs*. *Pseudomonas* • Alguna actividad *vs. S. aureus,* estreptococos • Buena biodisponibilidad y distribución tisular • Eliminación renal y no renal
Levofloxacino (IV, PO)	• Infecciones del tracto respiratorio • UTI, prostatitis • *Chlamydia* • Diarrea del viajero • Infecciones intraabdominales (con metronidazol) • Infecciones por *Pseudomonas*	• Excelente actividad contra *E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia, Salmonella, Shigella,* estreptococo*, H. influenzae, Legionella, Chlamydia* • Buena actividad contra *Pseudomonas, S. aureus* • Buena biodisponibilidad y distribución tisular • Eliminación renal • S-isómero de ofloxacina

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *sulfonamidas, trimetoprim, sulfametoxazol, quinolonas y agentes para las infecciones del tracto urinario (continuación)*

Fármaco	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Quinolonas. Inhibidores bactericidas de la girasa y la opoisomerasa bacterianas, previenen la anulación del DNA **General: interacciones medicamentosas con cationes; efectos neurológicos adversos; tendinitis/ruptura de tendón, fotosensibilidad; típicamente evitado en niños y mujeres embarazadas**		
Moxifloxacino (IV, PO)	• Infecciones del tracto respiratorio • Infecciones intraabdominales • Infecciones por micobacterias	• Excelente actividad contra *E. coli, Klebsiella, Proteus, Serratia,* estreptococos, *H. influenzae, Legionella, Chlamydia* • Buena actividad contra *S. aureus, Bacteroides fragilis* • Buena biodisponibilidad y distribución tisular • Eliminación renal y no renal; no para UTI • Prolongación QT
Agentes urinarios: mecanismos diversos, concentraciones efectivas alcanzadas sólo en orina		
Metenamina (PO)	• Supresión crónica de la cistitis	• Crea formaldehído en la orina • Requiere orina ácida para la actividad • Excelente actividad contra la mayoría de los uropatógenos excepto *Proteus* y *Enterobacter* • Malestar gastrointestinal a altas dosis
Nitrofurantoína (PO)	• Tratamiento de la cistitis • Profilaxis de la cistitis	• Daño del DNA, a través de productos intermediarios reactivos • Excelente actividad contra *E. coli, Enterococcus* • Alguna actividad frente a *Klebsiella, Enterobacter* • Rápida absorción y eliminación • Colorea la orina de marrón • Neumonitis aguda y fibrosis pulmonar intersticial crónica
Fosfomicina (PO)	• Tratamiento de la cistitis	• Inhibe la síntesis temprana de la pared celular • Excelente actividad contra *E. coli, Proteus, Enterococcus* • Alguna actividad frente a *Klebsiella, Enterobacter* • Tratamiento de dosis única para cistitis aguda no complicada

Bibliografía

Alovero FL, *et al*. Engineering the specificity of antibacterial fluoroquinolones: benzenesulfonamide modifications at C-7 of ciprofloxacin change its primary target in *Streptococcus pneumoniae* from topoisomerase IV to gyrase. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**;*44*:320–325.

American Thoracic Society, CDC, and Infectious Diseases Society of America. Practice guidelines for the treatment of tuberculosis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2003;***52*(no.RR-11).

Bowen AC, *et al*. Is *Streptococcus pyogenes* resistant or susceptible to trimethoprim-sulfamethoxazole? *J Clin Microbiol* **2012**;*50*:4067–4072.

Burkhardt JE, *et al*. Quinolone arthropathy in animals versus children. *Clin Infect Dis* **1997**;*25*:1196–1204.

Bushby SR, Hitchings GH. Trimethoprim, a sulphonamide potentiator. *Br J Pharmacol* **1968**,*33*:72–90.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases guidelines. 2015. Disponible en: http://www.cdc.gov/std/treatment/. Consultado en julio 3, 2015.

Cozzarelli NR. DNA gyrase and the supercoiling of DNA. *Science* **1980**; *207*:953–960.

Diekema DJ, *et al*. Antimicrobial resistance in viridans group streptococci among patients with and without the diagnosis of cancer in the USA, Canada and Latin America. *Clin Microbiol Infect* **2001**;*7*:152–157.

Fihn SD. Acute uncomplicated urinary tract infection in women. *N Engl J Med* **2003**;*349*:259–266.

Gluckstein D, Ruskin J. Rapid oral desensitization to trimethoprimsulfamethoxazole (TMP-SMZ): use in prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS who were previously tolerant to TMP-SMZ. *Clin Infect Dis* **1995**;*20*:849–853.

Gold HS, Moellering RC Jr. Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* **1996**;*335*:1445–1453.

Grayson ML (ed.). *Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs*. London: Hodder Arnold; **2010**.

Gupta K, *et al*. International clinical practice guidelines for the treatment of acute uncomplicated cystitis and pyelonephritis in women: a 2010 update by the Infectious Diseases Society of America and the European Society for Microbiology and Infectious Diseases. *Clin Infect Dis* **2010;***52*:e103–e120.

Halliwell RF, *et al*. Antagonism of GABAA receptors by 4-quinolones. *J Antimicrob Chemother* **1993**;*31*:457–462.

Hendricks KA, *et al*. Centers for Disease Control and Prevention expert panel meetings on prevention and treatment of anthrax in adults. *Emerg Infect Dis* **2014**;*20*.

Hill DR, *et al*. The practice of travel medicine: guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2006**;*43*:1499–1539.

Hughes WT, *et al*. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* **2002**;*34*:730–751.

Lesch JE. *The First Miracle Drugs: How the Sulfa Drugs Transformed Medicine*. New York: Oxford University Press; 2007.

Mitscher LA, Ma Z. Structure-activity relationships of quinolones. In: Ronald AR, Low DE (eds.). *Fluoroquinolone Antibiotics.* Basel: Birkhauser; **2003**. p. 11–48.

Oethinger M, *et al*. Ineffectiveness of topoisomerase mutations in mediating clinically significant fluoroquinolone resistance in *Escherichia coli* in the absence of the AcrAB efflux pump. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**;*44*:10–13.

Olson RP, *et al*. Antibiotic resistance in urinary isolates of *E. coli* from college women with urinary tract infections. *Antimicrob Agents Chemother* **2009;***53*:1285–1286.

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America **2016**. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/ contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf. Consultado en abril 7, 2016.

Park-Wyllie LY, *et al*. Outpatient gatifloxacin therapy and dysglycemia in older adults. *N Engl J Med* **2006**;*354*:1352–1361.
Paul M, *et al*. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus vancomycin for severe infections caused by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*: a randomized trial. *BMJ* **2015**;*350*:h2219.
Sabharwal V, Marchant CD. Fluoroquinolone use in children. *Pediatr Infect Dis J* **2006**;*25*:257–258.
Schwartz J, *et al*. Impact of ciprofloxacin on theophylline clearance and steady-state concentrations in serum. *Antimicrob Agents Chemother* **1988**;*32*:75–77.
Sheehan G, Chew NSY. The history of quinolones. In: Ronald AR, Low DE (eds.). *Fluoroquinolone Antibiotics.* Basel: Birkhauser; **2003**. p. 1–10.

Capítulo 57

Penicilinas, cefalosporinas y otros antibióticos lactámicos β

Conan MacDougall

MECANISMO DE ACCIÓN: INHIBICIÓN DE LA SÍNTESIS DE PEPTIDOGLUCANOS

MECANISMOS DE RESISTENCIA BACTERIANA A PENICILINAS Y CEFALOSPORINAS

LAS PENICILINAS

- Clasificación de las penicilinas y resumen de sus propiedades farmacológicas
- Penicilina G y penicilina V
- Penicilinas resistentes a la penicilinasa
- Las aminopenicilinas: ampicilina y amoxicilina
- Penicilinas antipseudomonas: las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas

LAS CEFALOSPORINAS

- Mecanismo de acción
- Usos terapéuticos

OTROS ANTIBIÓTICOS LACTÁMICOS β

- Carbapenémicos
- Monobactámicos

INHIBIDORES DE LACTAMASA β

Los antibióticos lactámicos β —*penicilinas, cefalosporinas, carbapenémicos* y *monobactamas*— comparten una estructura común (anillo de lactama β) y mecanismo de acción (es decir, inhibición de la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular bacteriana). La resistencia bacteriana contra los antibióticos lactámicos β continúa aumentando a un ritmo espectacular. Los inhibidores de la lactamasa β, como el clavulanato y el avibactam, pueden extender la utilidad de estos antibióticos contra los organismos productores de lactamasa β. Desafortunadamente, la resistencia incluye no sólo la producción de lactamasas β sino también alteraciones en las enzimas bacterianas dirigidas por antibióticos lactámicos β, así como una disminución en la entrada o salida activa del antibiótico.

Mecanismo de acción: inhibición de la síntesis de peptidoglucanos

El peptidoglucano es un componente heteropolimérico de la pared celular bacteriana que proporciona estabilidad mecánica rígida. Los antibióticos lactámicos β inhiben el último paso en la síntesis de peptidoglucanos (consúltese figura 57-1).

En microorganismos grampositivos, la pared celular tiene 50-100 moléculas de grosor; en bacterias gramnegativas, tiene sólo 1 o 2 moléculas de grosor (véase figura 57-2A). El peptidoglucano está compuesto por cadenas de glucano, que son cadenas lineales de dos aminoazúcares alternantes (*N*-acetilglucosamina y ácido *N*-acetilmurámico) que están reticulados por cadenas peptídicas. La formación del precursor de peptidoglucano tiene lugar en el citoplasma. La síntesis de UDP-acetilmuramil-pentapéptido se completa con la adición de un dipéptido, D-alanil-D-alanina (formado por racemización y condensación de L-alanina). El UDP-acetilmuramil-pentapéptido y el UDP-acetilglucosamina están relacionados (con la liberación de los nucleótidos uridina) para formar un polímero largo. El entrecruzamiento se completa mediante una reacción de transpeptidación que se produce fuera de la membrana celular (véase figura 57-2B).

Los antibióticos lactámicos β inhiben este último paso en la síntesis del peptidoglucano (véase figura 57-1), presumiblemente mediante la acilación de la transpeptidasa a través de la escisión del enlace -CO-N- del anillo de lactama β. Los objetivos para las acciones de los antibióticos lactámicos β se denominan en conjunto proteínas de anclaje de penicilinas *(PBP)*. La transpeptidasa responsable de la síntesis del peptidoglucano es uno de estas PBP. La letalidad de las penicilinas para las bacterias parece implicar mecanismos líticos y no líticos (Bayles, 2000).

Mecanismos de resistencia bacteriana a penicilinas y cefalosporinas

Las bacterias pueden ser resistentes a los antibióticos lactámicos β por numerosos mecanismos. Una cepa sensible puede adquirir resistencia por mutaciones que disminuyen la afinidad de las PBP por el antibiótico. Puesto que los antibióticos lactámicos β inhiben muchas PBP diferentes en una sola bacteria, la afinidad por los antibióticos lactámicos β de varias PBP debe disminuir para que el organismo sea resistente (Spratt, 1994). Las PBP alteradas con afinidad disminuida por los antibióticos lactámicos β se adquieren por recombinación homóloga entre los genes PBP de diferentes especies bacterianas (Zapun *et al.*, 2008). Cuatro de las cinco PBP de alto peso molecular de las cepas de *Streptococcus pneumoniae* más altamente resistentes a la penicilina han disminuido la afinidad por los antibióticos lactámicos β como resultado de eventos de recombinación homóloga entre especies. Por el contrario, los aislados con resistencia de alto nivel a las cefalosporinas de tercera generación contienen alteraciones de sólo dos de las cinco PBP de alto peso molecular porque las otras PBP tienen una afinidad inherentemente baja por las cefalosporinas de tercera generación. *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA) es resistente a través de la adquisición de una PBP de alto peso molecular adicional (a través de un transposón) con una afinidad muy baja para todos los antibióticos lactámicos β; este mecanismo también es responsable de la resistencia a la meticilina en los estafilococos coagulasa negativos.

La resistencia bacteriana a los antibióticos lactámicos β también es el resultado de la incapacidad del agente para penetrar en su sitio de acción (véase figura 57-3) (Fernández y Hancock, 2012). En bacterias grampositivas, el polímero de peptidoglucano está muy cerca de la superficie de la célula (véase figura 57-2A) y pequeñas moléculas de antibiótico betalactámico pueden penetrar fácilmente a la capa externa de la membrana citoplásmica y las PBP. En las bacterias gramnegativas, la membrana interna está cubierta por la membrana externa, el lipopolisacárido y la cápsula (véase figura 57-2A). La membrana externa funciona como una barrera

Abreviaturas

ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
ESBL: (*extended-spectrum lactamase β*) lactamasa β de espectro extendido
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GT: (*glycosyltransferase*) Glicosiltransferasa
Ig: (*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
IM: (*intramuscular*) Intramuscular
IV: (*intravenous*) Intravenoso
KPC: (Klebsiella pneumoniae *carbapenemase*) *Klebsiella pneumoniae* carbapenemasa
MDM: (*major determinant moiety*) Mitad principal determinante
MRSA: (*methicillin-resistant* Staphylococcus aureus) *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina
MRSE: (*methicillin-resistant* Staphylococcus epidermidis) *Staphylococcus epidermidis* resistente a la meticilina
MSSA: (*methicillin-susceptible* Staphylococcus aureus) *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina
PBP: (*penicillin-binding protein*) Proteína de unión a la penicilina
PO: (*by mouth*) Vía oral
TP: (*transpeptidase*) Transpeptidasa

impenetrable para algunos antibióticos. Sin embargo, ciertos antibióticos hidrófilos pequeños se difunden a través de canales acuosos en la membrana externa que están formados por proteínas llamadas *porinas*. El número y el tamaño de los poros en la membrana externa varían entre las diferentes bacterias gramnegativas, lo que proporciona un mayor o menor acceso de los antibióticos al sitio de acción. Las bombas de eflujo activo sirven como otro mecanismo de resistencia, que elimina el antibiótico de su sitio de acción antes de que pueda actuar (véase figura 57-3) (Nikaido, 1998).

Las bacterias también pueden inactivar los antibióticos lactámicos β enzimáticamente a través de la acción de las lactamasas β (véanse figuras 57-2 y 57-4). Las lactamasas β se agrupan en cuatro clases, de la A a la D (Jacoby y Muñoz-Price, 2005). Sus especificidades de sustrato pueden ser relativamente estrechas o bien extenderse a casi todas las lactamas β. En general, las bacterias grampositivas producen y secretan una gran cantidad de lactamasa β (véase figura 57-2A). La mayoría de estas enzimas son penicilinasas. La información para la penicilinasa estafilocócica está codificada en un plásmido; ésta puede transferirse por bacteriófago a otras bacterias y es inducible por sustratos. En las bacterias gramnegativas, las lactamasas β se encuentran en cantidades relativamente pequeñas, pero se localizan en el espacio periplásmico entre las membranas celulares interna y externa (véase figura 57-2A) para la protección máxima del microbio. Las lactamasas β de bacterias gramnegativas están codificadas en cromosomas o en plásmidos y pueden ser constitutivas o inducibles. Los plásmidos se pueden transferir entre bacterias por conjugación. De particular preocupación son las lactamasas β que son capaces de hidrolizar carbapenémicos, así como penicilinas y cefalosporinas; los organismos que poseen tales lactamasas β (junto con otros mecanismos de resistencia) pueden ser resistentes a todos o casi todos los antibacterianos en uso clínico (Queenan y Bush, 2007).

El entorno local también puede contribuir a la resistencia a los antibióticos betalactámicos. Los microorganismos que se adhieren a dispositivos protésicos implantados (p. ej., catéteres, articulaciones artificiales, válvulas cardiacas protésicas) producen biopelículas. Las bacterias en las biopelículas producen polisacáridos extracelulares y, en parte debido a la disminución de las tasas de crecimiento, son mucho menos sensibles a la terapia con antibióticos (Donlan, 2001). Los antibióticos lactámicos β son más activos contra las bacterias en la fase logarítmica de crecimiento y tienen poco efecto sobre los microorganismos en la fase estacionaria. De manera similar, las bacterias que sobreviven dentro de las células viables del huésped generalmente están protegidas de la acción de los antibióticos lactámicos β.

Las penicilinas

A pesar de la aparición de resistencia microbiana, en la actualidad las penicilinas son los fármacos de elección para un gran número de enfermedades infecciosas. Las penicilinas (véase figura 57-4) consisten en un anillo de tiazolidina (A) conectado a un anillo de lactama β (B) al cual está unida una cadena lateral (R). El núcleo de la penicilina en sí mismo es el principal requisito estructural para la actividad biológica. Se pueden agregar cadenas laterales que alteran la susceptibilidad de los compuestos resultantes a las enzimas inactivadoras (betalactamasas) y que cambian la actividad antibacteriana y las propiedades farmacológicas del medicamento (véase tabla 57-1).

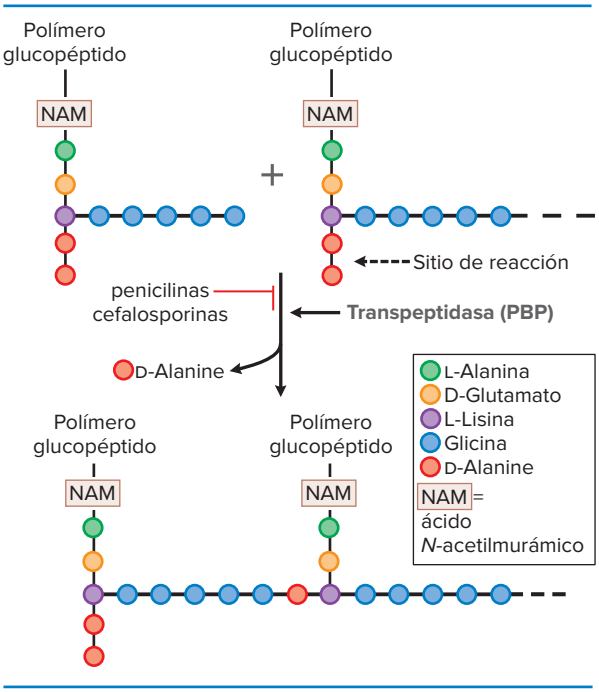


Figura 57-1 *Acción de los antibióticos lactámicos β en* Staphylococcus aureus. La pared bacteriana consiste en polímeros glucopéptidos (un esqueleto aminohexosa NAM-NAG) unido con puentes entre las cadenas laterales de aminoácidos. En el caso de *S. aureus*, el puente lo constituyen $(Gli)_5$-D-Ala entre las lisinas. El enlace cruzado es catalizado por la transpeptidasa, enzima que inhibe las penicilinas y las cefalosporinas.

Clasificación de las penicilinas y resumen de sus propiedades farmacológicas

Las penicilinas se clasifican de acuerdo con sus espectros de actividad antimicrobiana.

- La **penicilina G** y su congénere cercano, la **penicilina V**, son muy activas contra las cepas sensibles de los cocos grampositivos, pero la penicilinasa los hidroliza fácilmente. Por tanto, son *ineficaces contra la mayoría de las cepas de* S. aureus.
- Las **penicilinas resistentes a la penicilinasa** (*meticilina*, discontinuada en Estados Unidos), *cloxacilina* y *flucloxacilina* (actualmente no comercializadas en Estados Unidos), *nafcilina, oxacilina* y *dicloxacilina* tienen una actividad antimicrobiana menos potente contra los microorganismos que son sensibles a la penicilina G, pero son *agentes preferidos para el tratamiento de* S. aureus *productor de penicilinasa y* Staphylococcus epidermidis *que no son resistentes a la meticilina*.
- *Ampicilina, amoxicilina* y otras como *bacampicilina* y *pivampicilina* (actualmente no comercializados en Estados Unidos) son las **aminopenicilinas**, cuya actividad antimicrobiana se extiende para incluir algunos microorganismos gramnegativos (p. ej., *Haemophilus influenzae, Escherichia coli* y *Proteus mirabilis*). Estos medicamentos también están disponibles como coformulaciones con un **inhibidor de la betalactamasa**, como *clavulanato* o *sulbactam*, para prevenir la hidrólisis de las lactamasas de clase A.
- **Agentes con actividad antimicrobiana extendida contra *Pseudomonas***, *Enterobacter* y *Proteus* spp. incluyen agentes más viejos en gran parte fuera de uso: *azlocilina, carbenicilina, mezlocilina, ticarcilina, ticarcilina/clavulanato* (todos suspendidos en Estados Unidos) y *carbenicilina indanil sódica*. Estos agentes son inferiores a la ampicilina frente a los cocos grampositivos y *Listeria monocytogenes*, y son menos activos que

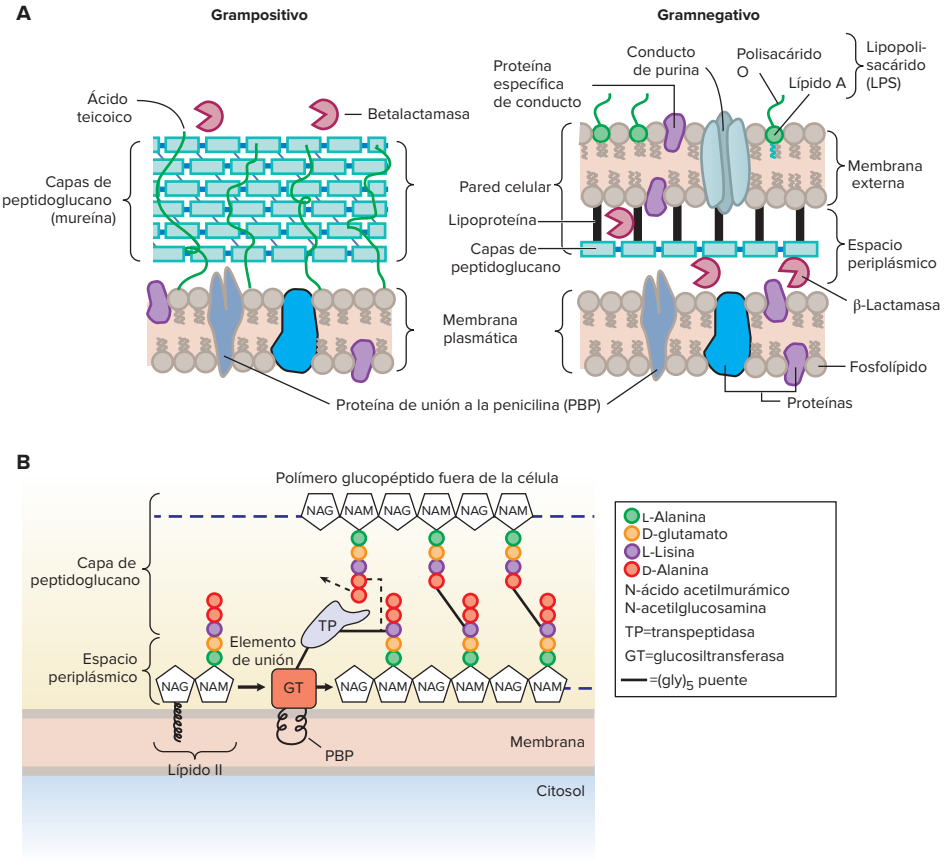


Figura 57-2 **A.** *Estructura y composición de paredes celulares de grampositivos y gramnegativos.* **B.** *Actividad e inhibición de la PBP.* Las PBP tienen dos actividades enzimáticas que son cruciales para la síntesis de las capas de peptidoglucano de las paredes celulares bacterianas: una TP que establece enlaces cruzados con cadenas laterales de aminoácidos y una GT que une subunidades del polímero glucopéptido (véase figura 57-1). Los dominios TP y GT están separados por una región de unión. Se supone que la glucosiltransferasa está incluida parcialmente dentro de la membrana. (Parte A reimpresa con permiso de Tortora G, *et al. Microbiology: An Introduction*, 3rd ed. Figure 4–11. London: Pearson; **1989**. p. 83. © Pearson Education, Inc., New York, New York).

la piperacilina contra *Pseudomonas*. La *piperacilina* y la *piperacilina/tazobactam* tienen una excelente actividad antimicrobiana contra muchos aislados de *Pseudomonas*, *E. coli, Klebsiella* y otros microorganismos gramnegativos. La piperacilina retiene la actividad de la ampicilina contra los cocos grampositivos y *L. monocytogenes*.

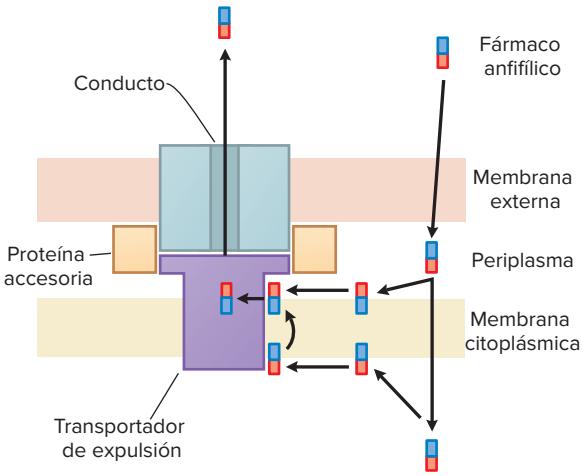


Figura 57-3 ***Bombas de expulsión de antibióticos de las bacterias gramnegativas.*** Las bombas de expulsión de múltiples fármacos abarcan las membranas interna y externa de las bacterias gramnegativas. Las mencionadas bombas están compuestas de al menos tres proteínas y reciben su energía de la fuerza motora de protones. Una causa importante de resistencia a antibióticos es la mayor expresión de tales bombas. (Reproducida con permiso de Oxford University Press. Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis* **1998**;*27*(suppl 1):S32–S41. © 1998 by the Infectious Diseases Society of America. All rights reserved).

Propiedades comunes generales

Después de la absorción de una dosis oral, las penicilinas se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo. Las concentraciones terapéuticas de penicilinas se logran fácilmente en los tejidos y en las secreciones, como el líquido sinovial, el líquido pleural, el líquido pericárdico y la bilis. Las penicilinas no penetran en gran medida en las células fagocíticas vivas, y sólo se encuentran bajas concentraciones de estas en las secreciones prostáticas, el tejido cerebral y el líquido intraocular. Las concentraciones de penicilinas en el CSF son variables, pero son inferiores a 1% de las del plasma cuando las meninges son normales. Cuando hay inflamación, las concentraciones en el CSF pueden aumentar hasta 5% del valor plasmático. Las penicilinas se eliminan rápidamente por filtración glomerular y secreción tubular renal, de modo que sus vidas medias en el cuerpo son cortas, por lo general de 30-90 minutos. Como consecuencia, las concentraciones de estos fármacos en la orina son altas.

Penicilina G y penicilina V

Actividad antimicrobiana

Los espectros antimicrobianos de la penicilina G (bencilpenicilina) y la penicilina V (el derivado fenoximetilo) son similares para los microorganismos grampositivos aerobios. Sin embargo, la penicilina G es 5-10 veces más activa que la penicilina V contra *Neisseria* spp. y ciertos anaerobios. La mayoría de los estreptococos son muy susceptibles. Sin embargo, los estreptococos *viridans* resistentes a la penicilina y *S. pneumoniae* son cada vez más comunes (Carratalá *et al.*, 1995). Los neumococos resistentes a la penicilina son especialmente comunes en poblaciones pediátricas y con frecuencia también son resistentes a las cefalosporinas de tercera generación. Más de 90% de las cepas de *S. aureus*, la mayoría de las cepas de *S.*

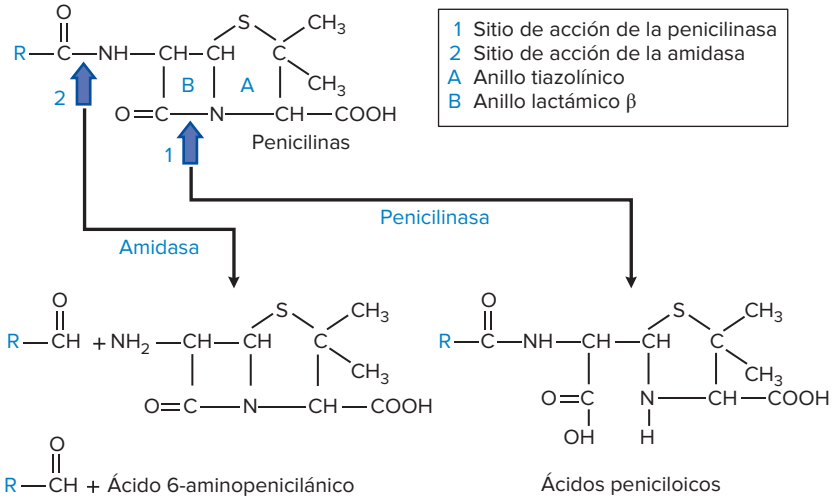
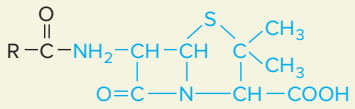


Figura 57-4 *Estructura de las penicilinas y productos de su hidrólisis enzimática.*

epidermidis y muchas cepas de gonococos son resistentes a la penicilina G. Con raras excepciones, los meningococos siguen siendo muy sensibles a la penicilina G.

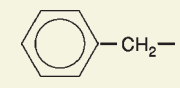
La mayoría de los microorganismos anaeróbicos, incluido *Clostridium* spp., son muy sensibles. *Bacteroides fragilis* constituye la excepción pues muestra resistencia a las penicilinas y las cefalosporinas, porque expresa una cefalosporinasa de amplio espectro. Algunas cepas de *Prevotella melaninogenicus* también han adquirido este rasgo. La penicilina G inhibe a *Actinomyces israelii, Streptobacillus moniliformis, Pasteurella multocida* y *L. monocytogenes*. Muchas especies de *Leptospira* son moderadamente susceptibles al fármaco. Uno de los microorganismos más sensibles es *Treponema pallidum*. También es susceptible *Borrelia burgdorferi*, el microorganismo que causa la borreliosis de Lyme. Ninguna de las penicilinas es eficaz contra amibas, plasmodios, rickettsias, hongos o virus.

TABLA 57-1 Estructuras químicas de penicilinas seleccionadas

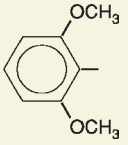


Las penicilinas son ácidos 6-aminopenicilánicos sustituidos

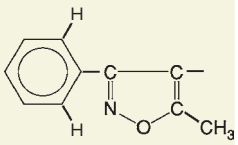
La adición de sustituyentes (grupos R) a la estructura original produce penicilinas con susceptibilidad alterada a enzimas inactivantes (lactamasas β), actividad antibacteriana y propiedades farmacológicas.



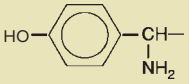
Penicilina G



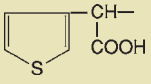
Meticilina



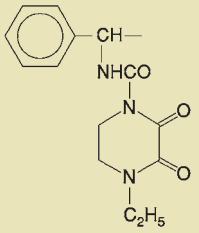
Oxacilina



Amoxicilina



Ticarcilina



Piperacilina

ADME

Administración oral de penicilinas G y V. La ventaja de la penicilina V sobre la penicilina G consiste en que la primera es más estable en un medio ácido y, por tanto, se absorbe mejor del tracto GI, produciendo concentraciones plasmáticas dos a cinco veces mayores que aquellas proporcionadas por la penicilina G. Entonces, generalmente se prefiere la penicilina V para administración oral. La absorción es rápida y las concentraciones máximas en sangre se alcanzan entre 30-60 minutos. La ingestión de alimentos puede interferir con la absorción entérica de todas las penicilinas. Por tanto, las penicilinas orales generalmente deben administrarse al menos 30 minutos antes de una comida o 2 horas después.

Administración parenteral de penicilina G. Después de la inyección intramuscular, las concentraciones máximas en plasma se alcanzan al cabo de 15-30 minutos, y disminuyen con rapidez a partir de entonces ($t_{1/2}$ ~30 min). Las preparaciones de depósito de penicilina G (penicilina G benzatínica, penicilina G procaínica) aumentan la duración del efecto. El compuesto más utilizado es la penicilina G benzatínica, que libera penicilina G con lentitud desde el área en la cual se inyecta y produce concentraciones relativamente bajas pero persistentes en sangre. La duración promedio de la actividad antimicrobiana demostrable en el plasma es de cerca de 26 días. Se administra una vez al mes en la profilaxis de la fiebre reumática y se puede prescribir en una sola inyección para tratar la faringitis estreptocócica. La penicilina G procaínica tiene una $t_{1/2}$ prolongada en comparación con la penicilina G, pero es más corta que la de las formulaciones de benzatínica; suele dosificarse una vez al día. Ninguna formulación de depósito debe administrarse por vía intravenosa ya que puede producir toxicidad grave.

Distribución. La penicilina G se distribuye de manera extensa por todo el cuerpo, pero las concentraciones en diversos fluidos y tejidos difieren ampliamente. Su volumen de distribución aparente tiene un aproximado de 0.35 L/kg. En promedio, 60% de la penicilina G en plasma está unida en forma reversible a la albúmina. Cantidades significativas aparecen en el hígado, la bilis, el riñón, el semen, el líquido sinovial, la linfa y el intestino. El probenecid disminuye marcadamente la secreción tubular de las penicilinas y también produce una disminución significativa en el volumen aparente de distribución de las penicilinas.

Penetración en fluido cerebroespinal. La penicilina no ingresa con facilidad al CSF, pero penetra mejor cuando las meninges están inflamadas. Las concentraciones por lo general están en el rango de 5% del valor en plasma y son terapéuticamente efectivas contra microorganismos susceptibles. La penicilina y otros ácidos orgánicos se secretan con rapidez desde el CSF al torrente sanguíneo mediante un proceso de transporte activo. El probenecid inhibe competitivamente este transporte y eleva así la concentración de penicilina en el CSF. En la uremia, otros ácidos orgánicos se acumulan en el CSF y compiten con la penicilina por la secreción; en ocasiones el medicamento alcanza concentraciones tóxicas en el cerebro y puede producir convulsiones.

Excreción. Aproximadamente 60-90% de una dosis intramuscular de penicilina G en solución acuosa se elimina en la orina, en gran parte dentro

HISTORIA

La historia de la brillante investigación que condujo al descubrimiento y desarrollo de la penicilina está bien documentada (Lax, 2004). En 1928, en tanto estudiaba variantes de *Staphylococcus* en el laboratorio del Hospital St. Mary's en Londres, Alexander Fleming observó que un moho que contaminaba uno de los cultivos ocasionaba la lisis de las bacterias vecinas. El caldo en que proliferaba el hongo mostraba una enorme capacidad de inhibición de muchos microorganismos. Dicho moho pertenecía al género *Penicillium*, razón por la cual Fleming llamó a la sustancia antibacteriana *penicilina*.

Una década más tarde, se sintetizó la penicilina como agente terapéutico con acción sistémica gracias a la investigación concertada de un grupo de científicos de la Universidad de Oxford, encabezados por Florey, Chain y Abraham. En mayo de 1940 se observó que una formulación burda producía efectos terapéuticos extraordinarios cuando se administraba por vía parenteral a ratones con infecciones estreptocócicas. Para 1941 se logró acumular suficiente antibiótico para realizar estudios en algunos pacientes con infecciones estafilocócicas y estreptocócicas abrumadoramente graves refractarias a otros tratamientos. En esa etapa la penicilina amorfa burda tenía una pureza de 10% solamente, y se necesitaban casi 100 L de caldo en que había proliferado el moho para obtener antibiótico suficiente para tratar a un paciente durante 24 h. Los miembros del grupo de Oxford tuvieron que utilizar orina de orinales, para cultivar *Penicillum notatum.* El caso número 1 en la notificación de 1941 en Oxford, fue el de un policía que tenía una infección mixta grave por estafilococos y estreptococos. Se le aplicó la penicilina que había sido obtenida de la orina de otros pacientes que habían recibido el fármaco. Se dice que un profesor de Oxford calificó a la penicilina como la sustancia extraordinaria que se obtenía de orinales y que se purificaba por su paso por la policía de Oxford.

En 1942 en Estados Unidos se emprendió un programa de investigación y se pudo contar con 122 millones de unidades de penicilina y los primeros estudios en seres humanos se realizaron en la Universidad de Yale y la Clínica Mayo con resultados impresionantes. Para la primavera de 1943, 200 pacientes habían recibido el fármaco. Los resultados fueron tan impresionantes que el director general del Ejército de Estados Unidos autorizó una investigación del antibiótico en un hospital militar. Poco después, el antimicrobiano fue adoptado en las Fuerzas Armadas de Estados Unidos.

La fermentación profunda para la biosíntesis de penicilina constituyó un progreso trascendental en la producción a gran escala del antibiótico. De un total de unos cuantos millones de unidades al mes, en el comienzo, la cantidad elaborada aumentó a más de 200 trillones de unidades (casi 150 toneladas) para 1950. La primera dosis distribuida en el mercado costó varios dólares por 100 000 unidades y en la actualidad la misma dosis cuesta sólo unos cuantos centavos.

de la primera hora después de la inyección. El resto se metaboliza en ácido peniciloico (véase figura 57-4). La $t_{1/2}$ para la eliminación de la penicilina G es de aproximadamente 30 minutos en adultos normales. Cerca del 10% del fármaco se elimina por filtración glomerular y 90% por secreción tubular. La depuración renal se acerca al flujo plasmático total por riñones. Los valores de depuración son considerablemente más bajos en recién nacidos y bebés; como resultado, la penicilina persiste en la sangre varias más veces en bebés prematuros que en niños y adultos. La $t_{1/2}$ del antibiótico en niños menores de una semana de edad es de 3 h; a los 14 días de edad, es de 1.4 h. Después de que la función renal está completamente establecida en niños pequeños, la tasa de excreción renal de penicilina G es considerablemente más rápida que en adultos. La anuria aumenta la $t_{1/2}$ de la penicilina G de 0.5 a aproximadamente 10 h. Cuando la función renal está alterada, el hígado puede inactivar de 7-10% del antibiótico cada hora. La dosis del medicamento debe reajustarse durante la diálisis y el periodo de recuperación progresiva de la función renal. Si también hay insuficiencia hepática, la $t_{1/2}$ se prolongará aún más.

Usos terapéuticos

Infecciones por neumococos. La penicilina G sigue siendo el agente de elección para el tratamiento de infecciones causadas por cepas sensibles de *S. pneumoniae*, pero la resistencia es un problema creciente.

Neumonía por neumococos. Para la terapia parenteral de neumococos sensibles aislados, se prefiere la penicilina G. El tratamiento debe continuarse durante 5 días como mínimo, incluidos al menos 2-3 días después de que la temperatura del paciente haya vuelto a la normalidad.

Meningitis por neumococos. La meningitis por neumococos debe tratarse con una combinación de vancomicina y una cefalosporina de tercera generación hasta que se establezca que el neumococo infectante es sensible a la penicilina. La dexametasona administrada antes o al mismo tiempo que los antibióticos se asocia con un mejor resultado (de Gans *et al.*, 2002). La terapia recomendada es de 24 millones de unidades de penicilina G diariamente por goteo intravenoso constante o divididas en bolos durante 10-14 días.

Infecciones por estreptococos β-hemolíticos. *Streptococcal pharyngitis* (*incluida la escarlatina*) es la enfermedad más común producida por *Streptococcus pyogenes* (estreptococo β-hemolítico del grupo A). Aún no se han observado aislados resistentes a la penicilina. La terapia oral preferida es con penicilina V, 500 mg dos veces al día durante 10 días. El tratamiento de la faringitis estreptocócica con penicilina reduce el riesgo de fiebre reumática aguda posterior; sin embargo, la evidencia actual sugiere que la incidencia de glomerulonefritis que sigue a las infecciones estreptocócicas no se reduce en un grado significativo mediante el tratamiento con penicilina (Shulman *et al.*, 2012).

Choque tóxico estreptocócico β-hemolítico y fascitis necrosante. El choque tóxico estreptocócico β-hemolítico y la fascitis necrosante son infecciones potencialmente mortales asociadas con la producción de toxinas. El tratamiento recomendado es con penicilina más clindamicina (para disminuir la producción de toxinas) (Brown, 2004).

Neumonía estreptocócica β-hemolítica, artritis, meningitis y endocarditis. Las condiciones infrecuentes de neumonía, artritis, meningitis y endocarditis causadas por estreptococos β-hemolíticos deben tratarse con penicilina G cuando son causadas por *S. pyogenes*; dosis diarias de 12-24 millones de unidades se administran por vía intravenosa durante 2-4 semanas (4 semanas para la endocarditis).

Infecciones causadas por otros estreptococos y enterococos. El grupo de estreptococos *viridans* es la causa más común de endocarditis infecciosa valvular nativa. Estos microorganismos α-hemolíticos no agrupables son cada vez más resistentes a la penicilina G. Es importante determinar las sensibilidades microbianas cuantitativas a la penicilina G en pacientes con endocarditis. Los pacientes con endocarditis con válvula nativa estreptocócica del grupo *viridans* sensibles a la penicilina pueden tratarse con éxito con dosis diarias de 12-20 millones de unidades de penicilina G intravenosa durante 4 semanas o durante 2 semanas si se administran en combinación con gentamicina. El tratamiento recomendado para la endocarditis enterocócica sensible a penicilina y aminoglucósidos es de 24 millones de unidades de penicilina G o 12 g de ampicilina administrados diariamente por vía intravenosa en combinación con una dosis baja de gentamicina. La terapia generalmente debe continuarse durante 6 semanas.

Infecciones con anaerobios. Las infecciones pulmonares y periodontales generalmente responden bien a la penicilina G; la clindamicina puede ser más efectiva que la penicilina para el tratamiento del absceso pulmonar (Levison *et al.*, 1983). Las infecciones de leves a moderadas en estos sitios pueden tratarse con medicación oral (ya sea penicilina G o penicilina V 250 mg cuatro veces al día). Las infecciones más graves se deben tratar con 12-24 millones de unidades de penicilina G por vía intravenosa.

Infecciones por estafilococos. La mayoría de las infecciones estafilocócicas son causadas por microorganismos que producen penicilinasa; además, la mitad o más aislados de *S. aureus* y *S. epidermidis* son resistentes a las lactamas β a través de la producción de PBP alteradas. Por tanto, la penicilina G tiene una utilidad limitada en el tratamiento de infecciones por estafilococos.

Infecciones por meningococos. La penicilina G sigue siendo el fármaco de elección para la enfermedad por meningococos. Los pacientes deben tratarse con altas dosis de penicilina por vía intravenosa. La aparición de cepas resistentes a la penicilina debe considerarse en pacientes que responden lentamente al tratamiento. La penicilina G no elimina el estado portador meningocócico y, por tanto, su administración es ineficaz como medida profiláctica.

Infecciones por gonococos. Los gonococos se han vuelto gradualmente más resistentes a la penicilina G; las penicilinas ya no son la terapia de elección.

Sífilis. La terapia de la sífilis con penicilina G es altamente efectiva. La sífilis primaria, secundaria y latente de menos de un año de duración se puede tratar con 1-3 dosis intramusculares semanales de 2.4 millones de unidades de penicilina G benzatínica. Los pacientes con neurosífilis o sífilis cardiovascular generalmente reciben terapia intensiva con 18-24 millones de unidades de penicilina G al día durante 10 a 14 días. No existen alternativas comprobadas para el tratamiento de la sífilis en mujeres embarazadas, por lo que las personas con alergia a la penicilina deben ser desensibilizadas en forma inmediata para prevenir la anafilaxia.

La mayoría de los pacientes con sífilis secundaria desarrollan la reacción de Jarisch-Herxheimer, que incluye escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, mialgias y artralgias que ocurren varias horas después de la primera dosis de penicilina. Se piensa que esta reacción se debe a la liberación de antígenos espiroquetantes con reacciones posteriores del huésped a los productos. Los antipiréticos brindan alivio sintomático y no debe suspenderse la terapia con penicilina.

Actinomicosis. La penicilina G es el agente de elección para el tratamiento de todas las formas de actinomicosis (18-24 millones de unidades de penicilina G IV por día durante 6 semanas). Puede requerirse drenaje quirúrgico o extirpación de la lesión antes de que se logre la curación.

Difteria. La penicilina y otros antibióticos no alteran la incidencia de complicaciones o el resultado de la difteria; la antitoxina específica es el único tratamiento efectivo. Sin embargo, la penicilina G elimina el estado de portador. La administración parenteral de 2-3 millones de unidades por día en dosis divididas durante 10-12 días elimina los bacilos diftéricos de la faringe y otros sitios prácticamente en 100% de los pacientes. Una sola inyección diaria de penicilina G procaínica para el mismo periodo produce resultados comparables.

Ántrax. De infecciones en seres humanos se han recuperado las cepas de *Bacillus anthracis* resistentes a la penicilina. Cuando se usa penicilina G para infecciones graves debido a cepas susceptibles, la dosis debe ser de 24 millones de unidades por día.

Infecciones por clostridias. Para la gangrena gaseosa clostridial se recomienda penicilina G (12-24 millones de unidades por día administradas por vía parenteral) más clindamicina. Es esencial el desbridamiento adecuado de las áreas infectadas. Los antibióticos probablemente no tengan efecto sobre el resultado del tétanos. Pueden estar indicados el desbridamiento y la administración de inmunoglobulina antitetánica humana.

Infecciones por fusoespiroquetas. La gingivostomatitis, producida por la acción sinérgica de *Leptotrichia buccalis* y las espiroquetas que están presentes en la boca, son fácilmente tratables con penicilina. Para la "boca de trinchera" simple suelen ser suficientes 500 mg de penicilina V administrados cada 6 h durante varios días.

Fiebre por mordedura de rata. Los dos microorganismos responsables de la infección por fiebre por mordedura de rata, *Spirillum minus* en el Lejano Oriente y *Streptobacillus moniliformis* en Estados Unidos y Europa, son sensibles a la penicilina G, que es el fármaco indicado. Debido a que la mayoría de los casos debidos a *Streptobacillus* se complican por bacteremia y, en muchos casos, por infecciones metastásicas, especialmente de la membrana sinovial y el endocardio, a menudo se recomiendan altas dosis administradas por vía parenteral durante 3-4 semanas.

Infecciones por Listeria. La ampicilina o la penicilina G (con consideración de añadir gentamicina a ambos medicamentos para pacientes inmunodeprimidos con meningitis) son los fármacos de elección en el tratamiento de infecciones por *L. monocytogenes*. La dosis recomendada de penicilina G es de 18-24 millones de unidades por vía parenteral por día durante 2 semanas como mínimo. Para la endocarditis, la dosis es la misma, pero la duración del tratamiento no debe ser inferior a 4 semanas.

Enfermedad de Lyme. La penicilina G intravenosa en dosis de 18-24 millones de unidades por día durante 14 días es una alternativa a las cefalosporinas de tercera generación en el tratamiento de la enfermedad de Lyme grave.

Erisipeloide. El agente causal del erisipeloide, *Erysipelothrix rhusiopathiae*, es sensible a la penicilina. La infección responde bien a una sola inyección de 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatínica. Cuando hay endocarditis, se requiere penicilina G, 12-20 millones de unidades por día, durante 4-6 semanas.

Pasteurella multocida. Este microorgansmo causa infecciones de heridas después de una mordedura de gato o perro. Es susceptible a la penicilina G y la ampicilina y es resistente a las penicilinas resistentes a la penicilinasa y las cefalosporinas de primera generación. Cuando la infección provoca meningitis, se prefiere una cefalosporina de tercera generación.

Usos profilácticos de las penicilinas

Infecciones por estreptococos. La administración de penicilina a las personas expuestas a la faringitis por *S. pyogenes* no ha demostrado ser altamente efectiva para reducir la enfermedad posterior. Las indicaciones para este tipo de profilaxis pueden incluir brotes de enfermedad por estreptococos en poblaciones cerradas (p. ej., internados o bases militares).

Recurrencias de fiebre reumática. La administración oral de 200 000 unidades de penicilina G o penicilina V cada 12 h disminuye la incidencia de recurrencias de fiebre reumática en individuos susceptibles. La inyección intramuscular de 1.2 millones de unidades de penicilina G benzatínica una vez al mes también produce excelentes resultados. La profilaxis debe continuarse durante todo el año. Algunos sugieren que la profilaxis se mentenga de por vida porque se han observado casos de fiebre reumática aguda en la quinta y sexta décadas, pero no se ha establecido la necesidad de una profilaxis de este tipo.

Sífilis. La profilaxis para contactos sexuales recientes de un paciente con sífilis primaria, secundaria o latente consiste en un ciclo de tratamiento de penicilina como se describe para la sífilis primaria.

Penicilinas resistentes a la penicilinasa

Las penicilinas resistentes a la penicilinasa son resistentes a la hidrólisis por la penicilinasa de estafilococos. Su uso apropiado debe restringirse al tratamiento de infecciones que se sabe o se sospecha que son causadas por estafilococos que elaboran la enzima, ya que estos fármacos son mucho menos activos que la penicilina G contra otros microorganismos sensibles a la penicilina. Sin embargo, un número creciente de aislados de *S. aureus* (alrededor de la mitad en la mayoría de los hospitales de Estados Unidos) y *S. epidermidis* (más de las tres cuartas partes) expresan una PBP de baja afinidad, dándoles el fenotipo MRSA o MRSE. Este término denota la resistencia de estas bacterias a todas las penicilinas y cefalosporinas resistentes a la penicilinasa (con la excepción de la ceftarolina y el ceftobiprol [no disponible en Estados Unidos]). Los agentes alternativos como vancomicina, daptomicina, clindamicina o linezolid (consúltese capítulo 59) se usan típicamente para infecciones debido a organismos con este mecanismo de resistencia.

Las isoxazolilpenicilinas: oxacilina, cloxacilina y dicloxacilina

La oxacilina, la cloxacilina (no disponible en Estados Unidos) y la dicloxacilina son congéneres semisintéticos de la penicilina que son marcadamente resistentes a la degradación por la penicilinasa. Estos medicamentos no son sustitutos de la penicilina G en el tratamiento de enfermedades que pueden serlo y no son activos contra los enterococos o *Listeria*. La administración oral no es un sustituto de la vía parenteral en el tratamiento de infecciones por estafilococos graves.

Propiedades farmacológicas. Las isoxazolilpenicilinas son potentes inhibidores del crecimiento de la mayoría de los estafilococos productores de penicilinasa. La dicloxacilina es la más activa, y muchas cepas de *S. aureus* se inhiben con concentraciones de 0.05-0.8 μg/mL. Estos agentes son, en general, menos efectivos contra los microorganismos susceptibles a la penicilina G, y no son útiles contra las bacterias gramnegativas. Estos agentes se absorben rápidamente pero de manera incompleta (30-80%) del tracto GI. La absorción aumenta cuando se administra 1 h antes o 2 h después de las comidas. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan en 1 h. Todos estos congéneres se ligan en forma importante a la albúmina plasmática (~90-95%); ninguno se elimina de la circulación en grado significativo por hemodiálisis. Las isoxazolilpenicilinas son excretadas por el riñón; también hay significativa degradación hepática y eliminación en la bilis. La vida media de todos son entre 30 y 60 minutos. No es necesario ajustar la dosificación para pacientes con insuficiencia renal.

Nafcilina

Esta penicilina semisintética es altamente resistente a la penicilinasa y ha demostrado su eficacia contra las infecciones causadas por cepas de *S. aureus* que producen penicilinasa.

Propiedades farmacológicas. La nafcilina es ligeramente más activa que la oxacilina contra *S. aureus* resistente a la penicilina G (la mayoría de las cepas se inhiben en 0.06-2 μg/mL). Es la más activa de las penicilinas

resistentes a penicilinasa contra otros microorganismos, pero no tiene la misma potencia que la penicilina G. La concentración plasmática máxima es de aproximadamente 8 μg/mL 60 minutos después de una dosis intramuscular de 1 g. La nafcilina está unida en 90% a la proteína plasmática. Las concentraciones máximas de nafcilina en la bilis están muy por encima de las presentes en el plasma. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Las concentraciones del fármaco en el CSF parecen ser adecuadas para el tratamiento de la meningitis por estafilococos.

Las aminopenicilinas: ampicilina y amoxicilina

Las aminopenicilinas expanden el espectro de actividad de la penicilina G en una dirección diferente de las penicilinas resistentes a la penicilinasa y permiten una actividad útil contra algunos organismos gramnegativos. Todos son destruidos por lactamasas β (de bacterias grampositivas y gramnegativas); por tanto, se posibilita una mayor expansión de su actividad a través de la coformulación con inhibidores de lactamasa β (véase el final del capítulo para una discusión adicional de la química y la actividad de los inhibidores de lactamasa β).

Actividad antimicrobiana

La ampicilina y la amoxicilina generalmente son bactericidas para bacterias grampositivas y gramnegativas sensibles. Los meningococos y *L. monocytogenes* son sensibles a esta clase de fármacos. Muchos neumococos aislados tienen diferentes niveles de resistencia a la ampicilina, y las cepas resistentes a la penicilina deben considerarse resistentes a la ampicilina/amoxicilina. *Haemophilus influenzae* y el grupo de estreptococos *viridans* exhiben grados variables de resistencia. Los enterococos son casi dos veces más sensibles a la ampicilina que a la penicilina G. De 30 a 50% de *E. coli*, un número significativo de *P. mirabilis*, y prácticamente todas las especies de *Klebsiella* son resistentes. La mayoría de las cepas de *Shigella, Pseudomonas, Serratia, Acinetobacter, B. fragilis* y *Proteus* indol-positivo también son resistentes a este grupo de penicilinas. Las cepas resistentes de *Salmonella* se recuperan con mayor frecuencia. La administración concurrente de un inhibidor de lactamasa β tal como *clavulanato* o *sulbactam* amplía notablemente su espectro de actividad, particularmente contra *H. influenzae, E. coli, Klebsiella, Proteus* y *B. fragilis*.

ADME

Ampicilina. La ampicilina es estable en ácido y se absorbe bien después de la administración oral. Una dosis oral de 0.5 g produce concentraciones pico en plasma cercanas a 3 μg/mL a las 2 h. La ingesta de alimentos antes de la administración de ampicilina disminuye la absorción. La inyección intramuscular de 0.5-1 g de ampicilina sódica produce concentraciones plasmáticas máximas de alrededor de 7-10 μg/mL, respectivamente, a 1 h. Los niveles de plasma disminuyen con una $t_{1/2}$ de 80 min. La insuficiencia renal grave prolonga notablemente la $t_{1/2}$. La diálisis peritoneal es ineficaz para eliminar el fármaco de la sangre, pero la hemodiálisis elimina casi 40% del almacenamiento corporal en más o menos 7 h. Se requiere el ajuste de la dosis de ampicilina en presencia de disfunción renal. La ampicilina aparece en la bilis, se somete a circulación enterohepática y se excreta en las heces.

Amoxicilina. La amoxicilina, una penicilina semisintética sensible a la penicilinasa (véase tabla 57-1), tiene una estrecha relación con la ampicilina en aspectos químicos y farmacológicos. La amoxicilina es estable en ácido, diseñada para uso oral, y se absorbe más rápido y de manera más completa del tracto GI que la ampicilina. El espectro antimicrobiano de la amoxicilina es esencialmente idéntico al de la ampicilina, excepto que la amoxicilina es menos activa y menos efectiva que aquella para la shigelosis. Las concentraciones plasmáticas máximas de amoxicilina son 2-2.5 veces mayores que para la ampicilina después de la administración oral de la misma dosis. La comida no interfiere con la absorción. Tal vez debido a una absorción más completa de este congénere, la incidencia de diarrea con amoxicilina es menor que la de la administración de ampicilina. La incidencia de otros efectos adversos parece ser similar. Aunque la $t_{1/2}$ de la amoxicilina es similar a la de la ampicilina, las concentraciones efectivas de amoxicilina administrada por vía oral son detectables en el plasma en un lapso dos veces mayor que con la ampicilina debido a la absorción más completa. Por todas estas razones, suele preferirse la amoxicilina sobre la ampicilina para la administración oral. Aproximadamente 20% de la amoxicilina está unida a proteínas en el plasma, un valor similar al de la ampicilina. La mayor parte de una dosis del antibiótico se excreta en forma activa en la orina, y se requiere ajuste de dosis en la disfunción renal. El probenecid retrasa la excreción del medicamento.

Indicaciones terapéuticas

Infecciones de vías respiratorias altas. La ampicilina y la amoxicilina son activas contra *S. pyogenes* y muchas cepas de *S. pneumoniae* y *H. influenzae*. Ambos fármacos constituyen una terapia eficaz para la sinusitis, la otitis media, las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la epiglotitis causada por cepas sensibles de estos organismos. La amoxicilina es el más activo de todos los antibióticos lactámicos β orales contra *S. pneumoniae* sensible a penicilina y no sensible a penicilina. Con base en la creciente prevalencia de la resistencia neumocócica a la penicilina, se recomienda un aumento en la dosis de amoxicilina oral (de 40-45 hasta 80-90 mg/kg/d) para el tratamiento empírico de la otitis media aguda en niños (Lieberthal *et al.*, 2013). En muchas áreas puede ser un problema la infección por *H. influenzae* resistente a la ampicilina. La adición de un inhibidor de lactamasa β a la *amoxicilina* (*clavulanato*) o a la *ampicilina* (*sulbactam*) extiende el espectro a *H. influenzae* y *Moraxella* productoras de lactamasa β. La amoxicilina es un tratamiento alternativo a la penicilina para la faringitis bacteriana.

Infecciones del tracto urinario. La mayoría de las infecciones no complicadas del tracto urinario son causadas por Enterobacteriaceae, y la especie más común es *E. coli*. Las aminopenicilinas pueden ser agentes eficaces para las infecciones del tracto urinario, pero la alta prevalencia de resistencia entre *E. coli* y *Klebsiella* hace que el uso empírico de estos fármacos para las infecciones del tracto urinario sea un desafío. Las infecciones del tracto urinario por enterococo se tratan eficazmente con aminopenicilina sola.

Meningitis. La meningitis bacteriana aguda en niños se debe con frecuencia a *S. pneumoniae* o *Neisseria meningitidis*. Debido a que 20-30% de las cepas de *S. pneumoniae* pueden ser resistentes a la ampicilina, dicho fármaco no se indica como agente único para el tratamiento empírico de la meningitis. La ampicilina tiene una actividad excelente contra *L. monocytogenes*, una causa de meningitis en personas inmunocomprometidas. La combinación de ampicilina y vancomicina más una cefalosporina de tercera generación es un régimen recomendado para el tratamiento empírico de la sospecha de meningitis bacteriana en pacientes con riesgo de desarrollar *L. monocytogenes*.

Penicilinas antipseudomonas: las carboxipenicilinas y las ureidopenicilinas

Actividad antimicrobiana

Las carboxilpenicilinas, carbenicilina y ticarcilina (ambas discontinuadas en Estados Unidos), y ureidopenicilinas, mezlocilina (discontinuada en Estados Unidos) y piperacilina, son activas contra algunas cepas de *Pseudomonas aeruginosa* y otras especies de *Proteus* spp. indol-positivas que son resistentes a la ampicilina y sus congéneres. Las carboxilpenicilinas son ineficaces contra la mayoría de las cepas de *S. aureus, Enterococcus faecalis, Klebsiella* y *L. monocytogenes*, pero la piperacilina (especialmente cuando se combina con el inhibidor de la lactamasa β tazobactam) tiene actividad útil contra estos patógenos y actividad superior contra *P. aeruginosa*.

Propiedades farmacológicas

Carbenicilina indanil sódica. Este éster de indanilo de carbenicilina es estable en medio ácido y adecuado para la administración oral. Después de la absorción, el éster se convierte rápidamente en carbenicilina por hidrólisis del enlace éster. El espectro antimicrobiano del fármaco es, por tanto, el de la carbenicilina. La porción activa se excreta rápidamente en la orina, donde logra concentraciones efectivas. Así, cuando esté disponible, el único uso de este medicamento es para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario causadas por *Proteus* spp. aparte de *P. mirabilis* y de *P. aeruginosa*.

Ticarcilina. La penicilina ticarcilina semisintética es más activa que la carbenicilina frente a *P. aeruginosa*, pero menos activa que la piperacilina. La combinación de ticarcilina y clavulanato tiene actividad contra otros organismos aerobios y anaerobios gramnegativos y se ha utilizado para infecciones intraabdominales y del tracto urinario. En Estados Unidos se ha suspendido la fabricación de ticarcilina sola y en combinación con clavulanato.

Piperacilina. La piperacilina amplía el espectro de la ampicilina para incluir la mayoría de las cepas de *P. aeruginosa*, Enterobacteriaceae (que no producen lactamasa β), muchas especies de *Bacteroides* y *E. faecalis*. Combinada con un inhibidor de la lactamasa β (piperacilina-tazobactam), tiene el espectro antibacteriano más amplio de las penicilinas, incluida la

actividad contra *S. aureus* sensible a la meticilina, *H. influenzae, B. fragilis* y la mayoría de *E. coli* y *Klebsiella*. El medicamento sólo está disponible para administración parenteral. Se alcanzan altas concentraciones biliares. La distribución en el CNS mediante piperacilina es similar a la de otras penicilinas, pero las concentraciones de tazobactam en el CSF pueden ser inadecuadas para proteger la piperacilina contra microorganismos productores de lactamasa β. El medicamento se elimina por vía renal y requiere un ajuste en la disfunción renal.

Indicaciones terapéuticas

La piperacilina y los agentes relacionados son importantes para el tratamiento de pacientes con infecciones graves causadas por bacterias gramnegativas, incluidas infecciones a menudo adquiridas en hospitales. Por tal razón, estas penicilinas encuentran su mayor uso en el tratamiento de bacteriemias, neumonías, infecciones posteriores a quemaduras e infecciones del tracto urinario debido a microorganismos resistentes a la ampicilina; las bacterias especialmente responsables incluyen *P. aeruginosa*, cepas *Proteus* indol-positivas y *Enterobacter* spp. Puesto que las infecciones por *Pseudomonas* son comunes en pacientes neutropénicos, la terapia para infecciones bacterianas graves en tales individuos debe incluir un antibiótico lactámico β tal como piperacilina con buena actividad contra estos microorganismos (Freifeld *et al.*, 2012). Este fármaco también es útil en infecciones intraabdominales mixtas debido a su actividad satisfactoria contra *E. faecalis* y *B. fragilis*.

Reacciones adversas

Reacciones de hipersensibilidad. Las reacciones de hipersensibilidad son, con mucho, los efectos adversos más frecuentes de las penicilinas; y estos agentes se encuentran entre las causas más comunes de alergia a los medicamentos.

Las manifestaciones de hipersensibilidad a las penicilinas incluyen erupción maculopapular, erupción urticarial, fiebre, broncoespasmo, vasculitis, enfermedad del suero, dermatitis exfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson y anafilaxia (Romano *et al.*, 2003). Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir con cualquier forma de dosificación de penicilina. Suelen aparecer en ausencia de una exposición previa conocida al medicamento. Ello puede depender de una la exposición previa no identificada a la penicilina en el medio ambiente (p. ej., en alimentos de origen animal o de hongos productores de penicilina). Aunque la eliminación del antibiótico por lo general da como resultado la desaparición rápida de las manifestaciones alérgicas, éstas pueden persistir de 1 a 2 semanas, o más, después de que se haya suspendido el tratamiento. En algunos casos la reacción es leve y desaparece incluso cuando se continúa con la penicilina; en otros, se requiere el cese inmediato del tratamiento con el fármaco. En muchos casos el riesgo de reacciones graves obliga a evitar el uso futuro de la penicilina, de lo cual debe advertirse al paciente. Los individuos que manifiestan hipersensibilidad a las penicilinas pueden tener un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad cruzada al recibir otros lactámicos β (cefalosporinas, carbapenémicos). El riesgo depende de la reacción y de la lactama β particular administrada; este tema se analiza en detalle en las secciones relevantes para esos agentes.

Las penicilinas y sus productos de degradación actúan como haptenos después de la reacción covalente con proteínas. El producto de descomposición más abundante es la fracción peniciloil (MDM), que se forma cuando se abre el anillo de lactama β (consúltese figura 57-4). Un gran porcentaje de las reacciones mediadas por IgE lo son a la MDM, pero al menos 25% de las reacciones surgen por otros productos de degradación. Los términos *determinantes mayores* y *menores* se refieren a la frecuencia con que parecen formarse los anticuerpos contra estos haptenos. No describen la gravedad de la reacción que puede ocasionar. De hecho, las reacciones anafilácticas a la penicilina generalmente están mediadas por anticuerpos IgE contra los determinantes menores. Los anticuerpos antipenicilina son detectables prácticamente en todos los pacientes que han recibido el medicamento y en muchos que nunca han estado expuestos a él. Las reacciones alérgicas inmediatas están mediadas por anticuerpos sensibilizantes o IgE en la piel, generalmente de especificidades determinantes menores. Las reacciones urticarianas aceleradas y tardías suelen estar mediadas por anticuerpos sensibilizantes de la piel específicos de determinante mayor. Algunas reacciones pueden deberse a complejos tóxicos antígeno-anticuerpo de anticuerpos IgM específicos de determinantes mayores.

Las reacciones de hipersensibilidad más graves producidas por las penicilinas son el angioedema y la anafilaxis. Las reacciones anafilácticas o anafilactoides agudas inducidas por varias preparaciones de penicilina constituyen el peligro inmediato más importante relacionado con su uso. Las reacciones anafilactoides pueden ocurrir a cualquier edad. Se cree que su incidencia es 0.004-0.04%. Aproximadamente 0.001% de los pacientes tratados con estos agentes mueren por anafilaxia. La mayoría de las veces, la anafilaxia apareció despues de la inyección de penicilina, aunque también se ha observado después de la administración oral o intradérmica. La reacción más dramática es la hipotensión súbita e intensa y la muerte rápida. En otros casos los episodios anafilácticos se caracterizaron por broncoconstricción con asma grave; dolor abdominal, náuseas y vómitos; debilidad extrema, o diarrea y erupciones purpúricas en la piel.

La alergia a la penicilina puede provocar erupciones cutáneas de todos los tipos. La incidencia de erupciones en la piel parece ser más alta después del uso de ampicilina, en alrededor de 9%. Las erupciones siguen con frecuencia la administración de ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa, pero en tales casos los pacientes pueden tolerar ciclos subsiguientes de ampicilina sin experimentar erupción (Kerns *et al.*, 1973). La enfermedad del suero de intensidad y gravedad variables, mediada por anticuerpos IgG, es rara; cuando ocurre, aparece después del tratamiento con penicilina que se ha continuado durante una semana o más; puede retrasarse hasta 1 o 2 semanas una vez que se haya detenido el medicamento y persistir durante una semana o más. La vasculitis puede estar relacionada con la hipersensibilidad a la penicilina. La reacción de Coombs con frecuencia se vuelve positiva durante la terapia prolongada, pero la anemia hemolítica es rara. Se ha observado neutropenia reversible, que ocurre hasta en 30% de los pacientes tratados con 8-12 g de nafcilina durante más de 21 días. La médula ósea muestra una detención en su fase de maduración. La eosinofilia acompaña en ocasiones a otras reacciones alérgicas a la penicilina. Las penicilinas rara vez causan nefritis intersticial; la meticilina (que ya no se comercializa en Estados Unidos) se ha implicado con mayor frecuencia. La fiebre puede ser la única evidencia de una reacción de hipersensibilidad a las penicilinas. La reacción febril generalmente desaparece dentro de las 24-36 h después de que se interrumpe la administración del medicamento, pero puede persistir durante días.

Manejo del paciente potencialmente alérgico a la penicilina. La evaluación de los antecedentes del paciente es la forma más práctica de evitar el uso de penicilina en individuos con mayor riesgo de reacción adversa. Aunque muchos pacientes son etiquetados como alérgicos a la penicilina, los estudios sugieren que 90% o más de aquellos con antecedentes de alergia a la penicilina no manifestarán reacciones de hipersensibilidad inmediata en las pruebas inmunológicas. Dicha prueba puede realizarse en el entorno clínico a través de instrumental de prueba cutánea de penicilina disponibles comercialmente que contienen el principal determinante antigénico (bencilpeniciloil polilisina); sin embargo, tales pruebas pueden no detectar alergias a determinantes menores (Sogn *et al.*, 1992). Ocasionalmente, se recomienda la desensibilización para pacientes alérgicos a la penicilina que deben recibir el medicamento. Este procedimiento consiste en administrar gradualmente dosis crecientes de penicilina con la esperanza de evitar una reacción grave y debe realizarse sólo en un entorno de cuidados intensivos. Cuando se alcanzan dosis completas, la penicilina no debe suspenderse y luego reiniciarse porque pueden reaparecer las reacciones inmediatas. Los pacientes con infecciones potencialmente mortales (p. ej., endocarditis o meningitis) pueden continuar con la penicilina a pesar del desarrollo de una erupción maculopapular, aunque deben usarse agentes antimicrobianos alternativos siempre que sea posible. La erupción a menudo se resuelve a medida que continúa la terapia, tal vez debido al desarrollo de anticuerpos de bloqueo de la clase IgG. En raras ocasiones, la dermatitis exfoliativa con o sin vasculitis se desarrolla en estos pacientes si se continúa el tratamiento con penicilina.

Otras reacciones adversas. Las penicilinas tienen una toxicidad directa mínima. Los efectos tóxicos aparentes incluyen depresión de la médula ósea, granulocitopenia y hepatitis; el último efecto es raro, pero se observa más comúnmente después de la administración de oxacilina y nafcilina. La administración de penicilina G y piperacilina (también carbenicilina y ticarcilina) se ha asociado con alteración de la hemostasia debido a una agregación plaquetaria defectuosa (Fass *et al.*, 1987). Lo más común entre las respuestas irritativas a las penicilinas es el dolor y las reacciones inflamatorias estériles en los sitios de inyecciones intramusculares. En algunas personas que reciben penicilinas por vía intravenosa, se desarrolla flebitis o tromboflebitis. Las respuestas adversas a las preparaciones orales de penicilina pueden incluir náuseas, vómitos y diarrea leve a intensa.

Cuando las penicilinas se inyectan accidentalmente en el nervio ciático, se produce un dolor intenso y se desarrolla una disfunción en el área de distribución de este nervio que persiste durante semanas. La inyección intratecal de penicilina G puede producir aracnoiditis o encefalopatía grave y mortal. Por ello, debe evitarse la administración intratecal o intraventricular de penicilinas. De manera similar, las altas concentraciones de penicilinas en el CSF logradas mediante la administración intravenosa de dosis excesivas (incluida la falta de ajuste para la eliminación

renal reducida) pueden conducir a la disfunción del CNS. La administración intravenosa rápida de 20 millones de unidades de penicilina G potasio, que contiene 34 mEq de K^+, puede provocar hipercalemia grave o incluso mortal en personas con disfunción renal. La inyección intravenosa accidental de penicilina G procaínica por vía intravenosa puede provocar una reacción inmediata, caracterizada por mareos, tinnitus, dolor de cabeza, alucinaciones y, a veces, convulsiones. Esto se debe a la rápida liberación de concentraciones tóxicas de procaína. La inyección intravenosa de penicilina G benzatínica se ha asociado con el paro cardiorrespiratorio y la muerte.

Reacciones no relacionadas con hipersensibilidad o toxicidad. La penicilina cambia la composición de la microflora en el tracto GI al eliminar los microorganismos sensibles. Por lo general, la microflora normal se restablece poco después de detener el tratamiento; sin embargo, en algunos pacientes provoca superinfección. La colitis pseudomembranosa, relacionada con el crecimiento excesivo y la producción de una toxina por *Clostridium difficile*, ha seguido a la administración oral y, con menor frecuencia, parenteral de penicilinas.

Las cefalosporinas

Los compuestos que contienen ácido 7-aminocefalosporánico son más o menos estables en ácido diluido y relativamente resistentes a la penicilinasa con independencia de la naturaleza de sus cadenas laterales y su afinidad por la enzima. Las modificaciones en la posición 7 del anillo de lactamasa β están asociadas con la alteración de la actividad antibacteriana; las sustituciones en la posición 3 del anillo de dihidrotiazina alteran el metabolismo y las propiedades farmacocinéticas de los medicamentos. Las cefamicinas son similares a las cefalosporinas pero tienen un grupo metoxi en la posición 7 del anillo de lactama β del núcleo del ácido 7-aminocefalosporánico (véase tabla 57-2).

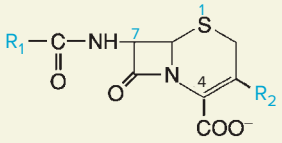
HISTORIA

Cephalosporium acremonium, fuente original de las cefalosporinas, fue aislado en 1948 por Brotzu del mar cerca de un desagüe de la costa de Cerdeña (Grayson, 2010). Se observó que los filtrados crudos de los cultivos de este hongo inhibían el crecimiento *in vitro* de *S. aureus* y curaban las infecciones por estafilococos y la fiebre tifoidea en seres humanos. El líquido de cultivo en el que se había cultivado el hongo mencionado contenía tres antibióticos distintos, denominados *cefalosporinas P, N* y *C*. Al aislar el núcleo activo de cefalosporina C, ácido 7-aminocefalosporanico y adicionar las cadenas laterales, fue posible producir compuestos semisintéticos con actividad antibacteriana muy superior a la de la sustancia original.

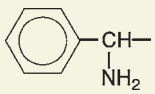
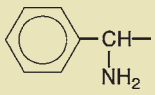
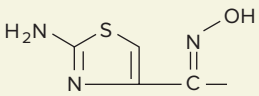
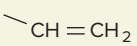
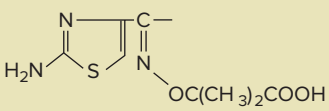
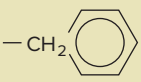
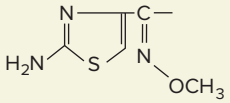
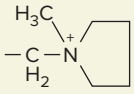
Mecanismo de acción

Las cefalosporinas y las cefamicinas inhiben la síntesis de la pared celular bacteriana de manera similar a la de la penicilina.

TABLA 57-2 Fórmulas estructurales y datos de dosificación para cefalosporinas selectas



Núcleo cefo

COMPUESTO	R_1	R_2	DOSIFICACIÓN,[a] DOSIS PARA ADULTOS CONTRA INFECCIONES GRAVES Y $t_{1/2}$
Primera generación Cefalexina		$-CH_3$	O: 1 g cada 6 h $t_{1/2}$ = 0.9 h
Segunda generación Cefaclor		$-Cl$	O: 500 mg cada 8 h $t_{1/2}$ = 0.7 h
Tercera generación Cefdinir			O: 300 mg cada 12 h o 600 mg cada 24 h $t_{1/2}$ = 1.7 h
Antipseudomona Ceftazidima			I: 2 g cada 8 h $t_{1/2}$ = 1.8 h
Anti-MRSA Ceftarolina			I: 600 mg cada 12 h $t_{1/2}$ = 2.6 h

[a] C: cápsula; I: inyección; O: suspensión oral; T: tableta.

Clasificación

La clasificación ha sido por *generaciones* no oficiales, sobre la base de las características generales de la actividad antimicrobiana (véase tabla 57-3). El reciente desarrollo de nuevas cefalosporinas hace que el uso de este esquema de clasificación sea problemático, ya que los agentes más nuevos expanden la actividad de diferentes maneras. A falta de consenso sobre un esquema de nuevas generaciones hasta la fecha, continuaremos empleando este esquema para las primeras tres generaciones y luego diferenciaremos a los agentes posteriores a la tercera generación por su actividad notable.

Las cefalosporinas de ***primera generación*** (p. ej., cefazolina, cefalexina y cefadroxilo) tienen buena actividad contra bacterias grampositivas y actividad moderada contra microorganismos gramnegativos. La mayoría de los cocos grampositivos (a excepción de los enterococos, MRSA y *S. epidermidis*) son susceptibles. Gran parte de los anaerobios de la cavidad oral son sensibles, pero el grupo de *B. fragilis* es resistente. Estos agentes tienen una actividad moderada contra *Moraxella catarrhalis*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae* y *P. mirabilis*.

Las cefalosporinas de ***segunda generación*** tienen algo más de actividad contra los microorganismos gramnegativos (incluida la actividad contra *H. influenzae*) pero son mucho menos activos que los agentes de tercera generación.

Un subconjunto de agentes de segunda generación (cefoxitina y cefotetán) también tiene una actividad moderada contra *B. fragilis*.

TABLA 57-3 Generaciones de cefalosporina

CLASE DE FÁRMACO	ESPECTRO ANTIBACTERIAL ÚTIL[a]
Primera generación	
Cefazolina Monohidrato de cefalexina Cefadroxilo Cefradina	Estreptococos;[b] *Staphylococcus aureus*;[c] algunos *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella*.
Segunda generación	
Cefuroxima Axetil cefuroxima Cefprozil	*Escherichia coli, Klebsiella, Proteus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis.* No tan activo contra organismos grampositivos como los agentes de primera generación.
Cefoxitina Cefotetán Cefmetazole[d]	Actividad inferior contra *S. aureus* en comparación con la cefuroxima, pero con actividad adicional contra *Bacteroides fragilis* y otros *Bacteroides* spp.
Tercera generación	
Cefotaxima Ceftriaxona Cefdinir Cefditoren pivoxil Ceftibuteno Cefpodoxima proxetil Ceftizoxima	*Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Citrobacter*,[e] *Enterobacter*;[e] *Serratia*; *Neisseria gonorrhoeae*; actividad para *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus pyogenes* comparable a los agentes de primera generación. Actividad contra *Bacteroides* spp. inferior al de la cefoxitina y el cefotetán.
Cefalosporinas antipseudomonas	
Ceftazidima	Actividad gramnegativa similar a la tercera generación con adición de actividad contra *Pseudomonas*;[e] actividad pobre contra organismos grampositivos.
Ceftazidima/avibactam	Expande la actividad de la ceftazidima contra *Pseudomonas*[e] y Enterobactericeae multirresistente, pero no contra grampositivos.
Ceftolozano/tazobactam	Similar a la ceftazidima, con actividad mejorada contra *Pseudomonas*[e] y Enterobactericeae productora de lactamasa β de espectro extendido.
Cefepima	Comparable con la tercera generación pero más resistente a algunas lactamasas β (especialmente de *Pseudomonas*[e] y *Enterobacter*[e]); actividad grampositiva similar a la cefotaxima.
Cefalosporinas anti-MRSA	
Ceftarolina Ceftobiprol[d]	Actividad similar a la 3a. generación pero con actividad contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina.

[a] Todas las cefalosporinas carecen de actividad clínicamente útil contra enterococos, *Listeria monocytogenes* y patógenos respiratorios atípicos (*Legionella*, *Mycoplasma*, *Chlamydophila* spp.).
[b] Excepto para las cepas resistentes a la penicilina.
[c] Excepto para las cepas resistentes a la meticilina.
[d] No se comercializa en Estados Unidos.
[e] La resistencia a las cefalosporinas puede desarrollarse durante la terapia mediante la selección de aislados con desrepresión de las lactamasas β cromosómicas bacterianas, que destruyen las cefalosporinas.

Las cefalosporinas de ***tercera generación*** usualmente son menos activas que los fármacos de primera generación contra los cocos grampositivos, aunque la ceftriaxona y la cefotaxima en particular tienen una excelente actividad antiestreptocócica. Estos fármacos son mucho más activos que las generaciones anteriores contra las Enterobacteriaceae, aunque la resistencia aumenta dramáticamente debido a las cepas productoras de lactamasa β.

Las ***cefalosporinas antipseudomonas*** incluyen ceftazidima (a veces clasificada como una cefalosporina de tercera generación) y cefepima. Estos fármacos amplían la actividad gramnegativa de la tercera generación para proporcionar actividad útil contra *P. aeruginosa*. La ceftazidima y el ceftolozano tienen actividad grampositiva más débil que los fármacos de tercera generación, mientras que la actividad de la cefepima es similar a la de la ceftriaxona.

Las ***cefalosporinas anti-MRSA*** tienen modificaciones estructurales que permiten la unión e inactivación de las PBP alteradas expresadas por MRSA, MRSE y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. La ceftarolina y el ceftobiprol (no disponible en Estados Unidos) son los agentes utilizados actualmente en esta clase. La actividad gramnegativa de la ceftarolina es similar a la de la ceftriaxona, mientras que la de ceftobiprol es similar a la ceftazidima.

Ninguna de las cefalosporinas tiene actividad confiable contra las siguientes bacterias: *Enterococcus, L. monocytogenes,* patógenos respiratorios atípicos (*Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydophila pneumoniae*), *Legionella micdadei*, *C. difficile, Campylobacter jejuni* y *Acinetobacter* spp.

Mecanismos de resistencia bacteriana

Al igual que con las penicilinas, la resistencia a las cefalosporinas puede estar relacionada con la incapacidad del antibiótico para alcanzar sus sitios de acción o con las alteraciones en las PBP que son los objetivos de las cefalosporinas. Las alteraciones en dos PBP (1A y 2X) que disminuyen su afinidad por las cefalosporinas hacen que los neumococos sean resistentes a las cefalosporinas de tercera generación porque las otras tres PBP tienen una baja afinidad inherente. Con excepción de la ceftarolina y el ceftobiprol, las cefalosporinas carecen de actividad contra los estafilococos resistentes a la meticilina debido a su incapacidad para unirse a la PBP de baja afinidad expresada por estos organismos.

El mecanismo más frecuente de resistencia a las cefalosporinas es su destrucción por hidrólisis del anillo de lactama β. Las cefalosporinas tienen una susceptibilidad variable a las lactamasas β. La cefoxitina, la cefuroxima y las cefalosporinas de tercera generación son más resistentes a la hidrólisis por las lactamasas β producidas por bacterias gramnegativas que las cefalosporinas de primera generación. Las cefalosporinas de tercera generación (como ceftazidima y ceftriaxona) son susceptibles a la hidrólisis por lactamasas β inducibles codificadas cromosómicamente (AmpC) presentes en organismos gramnegativos como *Citrobacter*, *Enterobacter* y *Pseudomonas*. La naturaleza inducible de estas lactamasas β conduce a un menor grado de susceptibilidad entre los aislados de tipo salvaje, mientras que la selección de mutantes con expresión de alto nivel (desrepresión estable) puede conducir a la resistencia clínica. Estas enzimas de clase C no son inactivadas sustancialmente por inhibidores clásicos de lactamasa β tales como clavulanato y tazobactam. La cefepima y el ceftolozano, en virtud de sus estructuras, pueden ser menos susceptibles a la hidrólisis por las lactamasas β de clase C que los agentes de tercera generación. Sin embargo, son susceptibles a la degradación por KPC y metalo-lactamasa β. El inhibidor de la lactamasa β avibactam inhibe significativamente la actividad de las lactamasas β de tipo AmpC y KPC y hoy en día está disponible en una coformulación con ceftazidima.

Farmacología general

Muchas cefalosporinas (cefalexina, cefradina, cefaclor, cefadroxilo, loracarbef, cefprozil, cefpodoxima proxetilo, ceftibuten, cefuroxima axetil, cefdinir y cefditoren) se absorben fácilmente después de la administración oral; otras pueden administrarse por vía intramuscular o intravenosa. Las cefaloesporinas se excretan principalmente por el riñón; por tanto, en general, la dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Las excepciones son la cefpiramida (que ya no se comercializa en Estados Unidos) y la cefoperazona, excretadas sobre todo en la bilis, y la ceftriaxona, que tiene una eliminación mixta renal/no renal. Al igual que con las penicilinas, el probenecid ralentiza la secreción tubular renal de la mayoría de las cefalosporinas. La cefotaxima se desacetila a un metabolito con menos actividad antimicrobiana que el compuesto original que se excreta por los riñones. Las otras cefalosporinas no experimentan un metabolismo apreciable. Varios de estos fármacos, en especial la ceftriaxona, la cefotaxima, la ceftazidima y la cefepima, penetran en el CFS en concentración suficiente como para ser útiles en el tratamiento de la meningitis. Las cefalosporinas también atraviesan la placenta y se encuentran en altas concentraciones en los fluidos sinovial y pericárdico. La penetración en el humor acuoso del ojo es relativamente buena después de la administración sistémica de agentes de tercera generación, pero es deficiente la penetración en el humor vítreo. Las concentraciones en la bilis por lo general son altas, especialmente con cefoperazona y cefpiramida.

Agentes específicos

Cefalosporinas de primera generación

La **cefazolina** es relativamente bien tolerada después de la administración intramuscular o intravenosa; se excreta por filtración glomerular y está 85% unida a proteínas plasmáticas. La cefazolina es la única cefalosporina de primera generación parenteral comercializada en Estados Unidos.

La **cefalexina** tiene el mismo espectro antibacteriano que las otras cefalosporinas de primera generación. Es algo menos activa contra los estafilococos productores de penicilinasa. La terapia oral con cefalexina (generalmente 0.5 g de dos a cuatro veces al día) da como resultado concentraciones máximas en plasma adecuadas para la inhibición de muchos patógenos grampositivos y gramnegativos. El medicamento no se metaboliza y 70-100% se excreta en la orina.

La **cefradina** y el **cefadroxilo** son agentes orales de actividad y farmacocinética similares a la cefalexina.

Cefalosporinas de segunda generación

La **cefoxitina** y el **cefotetán** son técnicamente **cefamicinas** y son resistentes a algunas lactamasas β producidas por bacilos gramnegativos. Por lo general las cefalosporinas de segunda generación tienen actividad gramnegativa más amplia, que incluye la mayoría de las cepas de *Haemophilus* spp., *Proteus* spp. indol positivo y *Klebsiella* spp. Estos antibióticos son menos activos que las cefalosporinas de primera generación contra las bacterias grampositivas, pero son más activos contra los anaerobios, especialmente *B. fragilis*. El **cefmetazole** es un fármaco similar que sólo se comercializa fuera de Estados Unidos.

La **cefuroxima** tiene buena actividad contra *H. influenzae* (incluidas las cepas resistentes a la ampicilina), *N. meningitidis* y *S. pneumoniae*. La actividad contra *E. coli* y *Klebsiella* es moderada. La actividad antiestafilocócica es inferior a las cefalosporinas de primera generación. A diferencia de la cefoxitina, el cefotetán y el cefmetazol, la cefuroxima carece de actividad contra *B. fragilis*. El medicamento puede administrarse por vía oral, intravenosa o intramuscular cada 8-12 h. Las concentraciones en CSF son aproximadamente de 10% de las del plasma; el fármaco es eficaz pero inferior a la ceftriaxona para el tratamiento de la meningitis debido a microorganismos susceptibles.

El **cefuroxima acetilo** es el 1-acetiloxietil éster de cefuroxima. Entre 30 y 50% de una dosis oral se absorbe; luego el medicamento se hidroliza a cefuroxima; las concentraciones resultantes en plasma son variables.

El **cefprozil**, el **cefaclor** y el **loracarbef** son medicamentos administrados por vía oral, por lo general similares al cefuroxima acetilo.

Cefalosporinas de tercera generación

La **cefotaxima** es resistente a muchas lactamasas β de espectro estrecho y tiene buena actividad contra la mayoría de las bacterias aerobias grampositivas y gramnegativas. Sin embargo, la actividad contra *B. fragilis* es deficiente, y las ESBL y KPC confieren resistencia cada vez más frecuente a la cefotaxima. La cefotaxima tiene una $t_{1/2}$ en plasma de aproximadamente 1 h y debe administrarse cada 4-8 h para infecciones graves. El fármaco se metaboliza *in vivo* a desacetilcefotaxima, que es menos activa que el compuesto original. Las concentraciones alcanzadas en el CSF son adecuadas para el tratamiento de la meningitis causada por *H. influenzae*, *S. pneumoniae sensible a la penicilina* y *N. meningitidis*.

La **ceftriaxona** tiene una actividad muy similar a la de la cefotaxima, pero una $t_{1/2}$ más larga (~8 h), lo que permite una dosificación de una vez al día para la mayoría de las indicaciones. La administración del medicamento dos veces al día ha sido efectiva para pacientes con meningitis. Aproximadamente la mitad del medicamento puede recuperarse en la orina; el resto se elimina por secreción biliar. Las dosis únicas de ceftriaxona intramuscular se han usado durante mucho tiempo en el tratamiento de la gonorrea uretral, cervical, rectal o faríngea; el aumento de la resistencia ha requerido el uso de dosis más altas (250 en lugar de 125 mg) y la coadministración habitual de azitromicina (Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, 2015).

La **ceftizoxima** (no comercializada en Estados Unidos) tiene un espectro de actividad *in vitro* similar al de la cefotaxima, excepto que es menos activa contra *S. pneumoniae* y más activa contra *B. fragilis*. La $t_{1/2}$ es de 1.8 h

y puede administrarse cada 8-12 h para infecciones graves. La ceftizoxima no se metaboliza; 90% se recupera en la orina.

La **cefpodoxima proxetil** y el **cefditoren pivoxilo** son profármacos administrados por vía oral que se hidrolizan mediante esterasas durante la absorción a las formas activas (cefpodoxima y cefditoren, respectivamente). Estos fármacos proporcionan una actividad similar, pero menos potente, que la cefotaxima contra las cepas susceptibles a la meticilina de *S. aureus* y las cepas susceptibles a la penicilina de *S. pneumoniae, S. pyogenes, H. influenzae*, *H. parainfluenzae* y *M. catarrhalis.* Se eliminan sin cambios en la orina.

La **cefixima** es eficaz por vía oral contra las infecciones del tracto urinario causadas por *E. coli* y *P. mirabilis*; otitis media causada por *H. influenzae* y *S. pyogenes*; faringitis por *S. pyogenes*; y gonorrea no complicada (aunque se prefiere la ceftriaxona intramuscular para la gonorrea). Está disponible como suspensión oral. La cefixima tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 3-4 h, se excreta en la orina y se elimina en la bilis. La dosis estándar para adultos es de 400 mg/d durante 5-7 días y durante un intervalo más prolongado en pacientes con *S. pyogenes*. Las dosis deben reducirse en pacientes con insuficiencia renal. La dosificación pediátrica para niños de 6 meses en adelante y menores de 45 kg se basa en el peso (8 mg/kg/d).

El **ceftibuteno** y el **cefdinir** son cefalosporinas administradas por vía oral, similares en espectro y farmacocinéticas a la cefixima.

Cefalosporinas antipseudomonas

La **ceftazidima** es un cuarto o la mitad de activa que la cefotaxima contra microorganismos grampositivos; la actividad contra estafilococos es particularmente pobre. Su actividad contra las Enterobacteriaceae es similar a la ceftriaxona, pero su principal característica distintiva es su excelente actividad contra *Pseudomonas*. La ceftazidima tiene poca actividad contra *B. fragilis*. Sólo alcanza niveles terapéuticos a través de la administración parenteral, con una $t_{1/2}$ en plasma de aproximadamente 1.5 h; el medicamento se elimina por vía renal y requiere un ajuste en la disfunción renal. La actividad de ceftazidima frente a Enterobacteriaceae productoras de ESBL y KPC y *Pseudomonas* que sobreexpresan lactamasa β con AmpC aumenta cuando se combina con el avibactam inhibidor de lactamasa β en **ceftazidima/avibactam**.

El **ceftolozano** es un análogo estructural de la ceftazidima que tiene actividad potenciada contra *Pseudomonas*, incluida la actividad contra cepas resistentes a la ceftazidima a través de la sobreexpresión de lactamasa β. Tiene una actividad igual de débil que la ceftazidima frente a organismos grampositivos. Está disponible comercialmente como la coformulación **ceftolozano/tazobactam**, que mejora su actividad contra las Enterobacteriaceae productoras de ESBL. Su farmacocinética es similar a la ceftazidima, con una vida media después de la administración intravenosa de aproximadamente 2.5 h y eliminación renal.

Cefepima y **cefpiroma** (no disponible en Estados Unidos) son cefalosporinas antipseudomonas parenterales a veces también clasificadas como agentes de "cuarta generación". Proporcionan una actividad excelente similar a la de la cefotaxima contra Enterobacteriaceae y son relativamente resistentes a las AmpC lactamasas β codificadas cromosómicamente. Por tanto, son activas contra muchos organismos tales como *Enterobacter* y *Pseudomonas* que son resistentes a otras cefalosporinas a través de la sobreexpresión de AmpC lactamasas β codificadas cromosómicamente. Sin embargo, otros mecanismos (como eflujo activo) en *Pseudomonas* aún pueden conferir resistencia a la cefepima. Este fármaco es susceptible a diversos grados de hidrólisis por ESBL y en gran medida a KPC. La cefepima tiene una actividad mayor que la ceftazidima y una actividad comparable a la cefotaxima para los estreptococos y *S. aureus* susceptibles a la meticilina. La cefepima se excreta por vía renal; las dosis deben ajustarse en casos de insuficiencia renal. La $t_{1/2}$ en suero es de 2 h. Tiene una excelente penetración en el CSF en modelos animales de meningitis.

Cefalosporinas anti-MRSA

La **ceftarolina fosamil** es una nueva cefalosporina con actividad gramnegativa comparable a la cefotaxima. Su característica distintiva es su actividad grampositiva mejorada, especialmente su capacidad para unirse a las PBP de baja afinidad de MRSA y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina**.** Más de 95% de los aislamientos de *S. pneumoniae* resistentes a MRSA y penicilina son inhibidos por la ceftarolina. La preparación parenteral es un profármaco que se convierte rápidamente en ceftarolina activa en la administración intravenosa. Se elimina principalmente por los riñones con una vida media de aproximadamente 2 h. La ceftarolina tiene un atascamiento mínimo de proteínas (~20%) y parece distribuirse bien en la mayoría de los tejidos, aunque la penetración en el CSF aún no se ha caracterizado bien.

El **ceftobiprol medocarilo** (no disponible en Estados Unidos) tiene actividad similar a la ceftarolina contra organismos grampositivos. A diferencia de todas las demás cefalosporinas, tiene una actividad *in vitro* apreciable contra *E. faecalis*; sin embargo, su utilidad clínica contra este organismo no está establecida. Su espectro gramnegativo incluye una actividad similar a la cefepima contra *Pseudomonas* spp. y otros bacilos gramnegativos. Al igual que con la ceftarolina, su formulación intravenosa es un profármaco que se escinde rápidamente en la fracción activa. Su farmacocinética es similar a la de la ceftarolina.

Reacciones adversas

Las reacciones de hipersensibilidad a las cefalosporinas son los efectos secundarios más comunes, similares a los causados por las penicilinas. Se observan reacciones inmediatas como anafilaxis, broncoespasmo y urticaria. Con mayor frecuencia, se desarrolla erupción maculopapular, generalmente después de varios días de terapia; esto puede o no estar acompañado de fiebre y eosinofilia. Debido a la estructura del anillo de lactama β común, existe la posibilidad de que los pacientes alérgicos a una clase de antibióticos lactámicos β manifiesten reactividad cruzada con un miembro de la otra clase. Algunas reacciones alérgicas pueden estar dirigidas a las cadenas laterales de lactama β, que pueden ser similares entre agentes en diferentes clases. Así, estimar la probabilidad de reactividad cruzada entre una penicilina y una cefalosporina depende de los agentes involucrados; el riesgo parece ser mayor con las cefalosporinas de primera generación en comparación con las generaciones posteriores.

Los pacientes con antecedentes de reacción leve o temporalmente distante a la penicilina parecen tener un bajo riesgo de reacción alérgica después de la administración de una cefalosporina. Sin embargo, los pacientes que tienen antecedentes de una reacción grave e inmediata a la penicilina deben someterse a pruebas cutáneas para confirmar la alergia a la penicilina antes de la administración de cefalosporina, si es factible. Si la prueba cutánea no es factible, se debe evitar la administración de una cefalosporina si es posible. Una reacción positiva de Coombs aparece a menudo en pacientes que reciben grandes dosis de cefalosporina, pero la hemólisis es rara. Las cefalosporinas han producido casos raros de depresión de la médula ósea, caracterizada por granulocitopenia.

Algunas cefalosporinas son potencialmente nefrotóxicas. La necrosis tubular renal siguió a la administración de cefaloridina en dosis superiores a 4 g/d; este agente no tiene licencia para su uso en Estados Unidos. Otras cefalosporinas, cuando se usan por sí mismas en las dosis recomendadas, raramente producen toxicidad renal significativa. La diarrea puede ser el resultado de la administración de cefalosporinas y ser más frecuente con cefoperazona, tal vez debido a su mayor excreción biliar. La alta afinidad de unión de la ceftriaxona por la albúmina sérica puede desplazar a la bilirrubina, lo que llega a causar ictericia en recién nacidos; por esta razón, la cefotaxima es el agente preferido en esta población de pacientes. Las altas concentraciones biliares de ceftriaxona combinadas con su afinidad por el calcio pueden conducir a una pseudolitiasis biliar. Las cefalosporinas que contienen un grupo metiltiotetrazol (cefamandol [no disponible en Estados Unidos], cefotetán y cefoperazona) suele prolongar el tiempo de protrombina, un efecto que suele estar asociado con hemorragias clínicamente significativas en pacientes que reciben anticoagulación o con deficiencia de vitamina K. Se ha informado sobre encefalopatía y estado epiléptico no convulsivo con cefepima, especialmente cuando se administra en dosis altas o entre pacientes con disfunción renal.

Usos terapéuticos

Las **cefalosporinas de primera generación** son excelentes agentes para las infecciones de la piel y los tejidos blandos debido a su actividad contra *S. pyogenes* y *S. aureus* susceptibles a la meticilina (Stevens *et al*., 2014). Una dosis única de cefazolina justo antes de la cirugía es la profilaxis preferida para los procedimientos en los que los posibles patógenos están en la flora de la piel (Bratzler *et al*., 2013).

Las **cefalosporinas de segunda generación** en general han sido desplazadas por los agentes de tercera generación. Las cefalosporinas orales de segunda generación pueden usarse para tratar infecciones del tracto respiratorio, aunque no son óptimas (en comparación con la amoxicilina oral) para el tratamiento de la neumonía y otitis media de *S. pneumoniae* no susceptibles a la penicilina. La cefoxitina y el cefotetán juegan un papel útil en la profilaxis perioperatoria en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos ginecológicos e intraabdominales. También se pueden usar para el tratamiento de ciertas infecciones anaeróbicas y anaeróbicas y aeróbicas mixtas, como la peritonitis y la enfermedad inflamatoria pélvica, aunque debido a la resistencia creciente entre *B. fragilis*, estos agentes se usan mejor para las infecciones leves a moderadas.

Las **cefalosporinas de tercera generación** son los fármacos preferidos para infecciones graves causadas por *E. coli, Klebsiella, Proteus, Providencia, Serratia* y *Haemophilus* spp. La ceftriaxona es la terapia de elección para todas las formas de gonorrea y para formas graves de la enfermedad de Lyme. La cefotaxima o la ceftriaxona se utiliza para el tratamiento empírico de la meningitis en adultos y niños no inmunodeprimidos (en combinación con vancomicina y ampicilina a la espera de la identificación del agente causante), debido a su excelente actividad contra *H. influenzae*, *S. pneumoniae* sensible, *N. meningitidis* y bacterias entéricas gramnegativas (Tunkel *et al.*, 2004). Las cefalosporinas de tercera generación carecen de actividad contra *L. monocytogenes* y neumococos resistentes a la penicilina, que pueden causar meningitis. Los espectros antimicrobianos de la cefotaxima y la ceftriaxona son excelentes para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad.

Las **cefalosporinas antipseudomonas** están indicadas para el tratamiento empírico de infecciones nosocomiales donde los patógenos son *Pseudomonas* y otros bacilos gramnegativos resistentes. El ceftolozano/tazobactam puede tener una actividad superior contra algunas *Pseudomonas* resistentes a ceftazidima, mientras que la cefepima tiene una actividad superior contra los isolatos nosocomiales de *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Serratia* spp. La actividad de la ceftazidima, el ceftolozano/tazobactam, la cefepima es variable contra aislados productores de ESBL y ausente frente a cepas que expresan KPC; la ceftazidima/avibactam es más probable que sea activa contra estos organismos altamente resistentes.

Otros antibióticos lactámicos β

Carbapenémicos

Los carbapenémicos son lactámicos β que contienen un anillo lactámico β fusionado y un sistema de anillo de cinco miembros que difiere de las penicilinas porque es insaturado y contiene un átomo de carbono en lugar del átomo de azufre. Esta clase de antibióticos tiene un espectro de actividad más amplio que la mayoría de los otros antibióticos lactámicos β.

Imipenem

El imipenem se comercializa en combinación con cilastatina, un fármaco que inhibe la degradación de imipenem por una dipeptidasa tubular renal.

Actividad antimicrobiana. El imipenem, al igual que otros antibióticos lactámicos β, se une a las PBP, interrumpe la síntesis de la pared celular bacteriana y causa la muerte de microorganismos susceptibles. Es muy resistente a la hidrólisis por la mayoría de las lactamasas β. La actividad de imipenem es excelente *in vitro* para una amplia variedad de microorganismos aerobios y anaerobios. *Streptococci* (incluyendo *S. pneumoniae* resistente a la penicilina); enterococos (excluyendo las cepas resistentes a la penicilina que producen *Enterococcus faecium* y que no producen lactamasa); estafilococos (incluidas las cepas productoras de penicilinasa pero no MRSA) y *Listeria* (aunque la ampicilina es más activa), todos son típicamente susceptibles. La actividad es excelente contra las Enterobacteriaceae a excepción de las cepas emergentes productoras de KPC. La mayoría de las cepas de *Pseudomonas* y *Acinetobacter* son inhibidas, pero la resistencia a los carbapenémicos entre estos organismos está aumentando. Los anaerobios, incluido *B. fragilis*, son altamente susceptibles. El *imipenem* también muestra actividad contra *Nocardia* spp. y algunas especies de micobacterias de crecimiento rápido.

Farmacocinética y reacciones adversas. El *imipenem* no se absorbe por vía oral. Se hidroliza rápidamente mediante una dipeptidasa que se encuentra en el borde en cepillo del túbulo proximal. Para prolongar la actividad del fármaco, se combina con *cilastatina*, un inhibidor de la deshidropeptidasa. Tanto el imipenem como la cilastatina tienen una $t_{1/2}$ cercana a 1 h. Cuando se administra de modo simultáneo con cilastatina, aproximadamente 70% del imipenem administrado se recupera en la orina como fármaco activo. La dosis debe modificarse para pacientes con insuficiencia renal. Las náuseas y los vómitos son las reacciones adversas más frecuentes (1-20%). Se han observado convulsiones hasta en 1.5% de los pacientes, especialmente cuando se administran dosis altas a pacientes con lesiones del CNS y a aquellos con insuficiencia renal. Los pacientes alérgicos a otros antibióticos lactámicos β pueden tener reacciones de hipersensibilidad cuando reciben imipenem, aunque la incidencia de hipersensibilidad de tipo inmediato parece ser baja (<1%).

Usos terapéuticos. La combinación de imipenem y cilastatina es eficaz para una gran variedad de infecciones, incluidas las infecciones del tracto urinario y las vías respiratorias bajas; infecciones intraabdominales y ginecológicas, e infecciones de la piel, los tejidos blandos, los huesos y las articulaciones. La combinación de fármacos parece ser especialmente útil para el tratamiento de infecciones causadas por bacterias nosocomiales resistentes a las cefalosporinas. Es prudente usar imipenem para el tratamiento empírico de infecciones graves en pacientes hospitalizados que han recibido recientemente otros antibióticos lactámicos β. Cuando se usa imipenem para el tratamiento de infecciones graves de *P. aeruginosa*, puede desarrollarse resistencia durante el tratamiento.

Meropenem

El meropenem es un derivado de la tienamicina. No requiere coadministración con cilastatina porque no es sensible a la dipeptidasa renal. Comparado con el imipenem, es algo menos activo contra organismos grampositivos (particularmente *Enterococcus*) y más activo contra organismos gramnegativos. Su toxicidad es similar a la del imipenem, excepto que es menos probable que cause convulsiones; por tanto, se prefiere para el tratamiento de la meningitis cuando se requiere la terapia con carbapenémicos.

Doripenem

El doripenem tiene un espectro de actividad similar al meropenem, con una mayor actividad contra algunos aislados resistentes de *Pseudomonas*.

Ertapenem

El ertapenem difiere del imipenem y del meropenem por su $t_{1/2}$ más prolongada que permite una dosificación una vez al día y por una actividad inferior contra *Enterococcus*, *P. aeruginosa* y *Acinetobacter* spp. Su actividad contra Enterobacteriaceae y anaerobios lo hace útil en infecciones intraabdominales y pélvicas.

Monobactámicos

Los monobactámicos son lactámicos β que contienen sólo un anillo lactámico β fusionado, no un anillo de tiazolidina o dihidrotiazidina. El aztreonam es actualmente el único miembro de esta clase en uso terapéutico.

Aztreonam

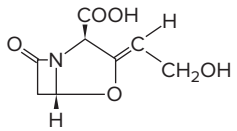
El aztreonam es resistente a las lactamasas β de espectro reducido elaboradas por la mayoría de las bacterias gramnegativas así como por las metalo-lactamasas β, pero no por la mayoría de las lactamasas de espectro extendido o de tipo KPC. Tiene actividad sólo contra bacterias gramnegativas; no tiene actividad contra bacterias grampositivas y organismos anaeróbicos. La actividad contra Enterobacteriaceae y *P. aeruginosa* es similar a la de la ceftazidima. También es altamente activo *in vitro* contra *H. influenzae*. El aztreonam se administra por vía intramuscular o intravenosa. Su $t_{1/2}$ de eliminación es 1.7 h; la mayor parte del fármaco se recupera inalterado en la orina. La $t_{1/2}$ se prolonga a aproximadamente 6 h en pacientes anéfricos. La dosis habitual de aztreonam para infecciones graves es de 2 g cada 6-8 h (reducida en pacientes con insuficiencia renal). Una característica notable es la falta de reactividad cruzada alérgica con otros antibióticos lactámicos β, con la posible excepción de la ceftazidima, con la que comparte una cadena lateral idéntica (Pérez Pimiento *et al.*, 1998). Por tanto, el aztreonam es útil para tratar infecciones gramnegativas que normalmente serían tratadas con un antibiótico lactámico β si no fuera por una reacción alérgica previa. El aztreonam generalmente es bien tolerado, aunque puede producirse hepatotoxicidad, de modo especial en bebés y niños pequeños.

Inhibidores de lactamasa β

Ciertas moléculas pueden inactivar lactamasas β y prevenir la destrucción de sustratos antibióticos lactámicos β. Los inhibidores de la lactamasa β de generaciones anteriones (*clavulanato*, *sulbactam*, *tazobactam*) son más activos contra las lactamasas β codificadas por plásmidos (incluidos los que hidrolizan ceftazidima y cefotaxima), pero son inactivos a concentraciones clínicamente alcanzables contra las lactamasas β cromosómicas AmpC presentes en bacilos gramnegativos (p. ej., *Enterobacter*, *Citrobacter* y *Pseudomonas*), así como carbapenemasas del tipo KPC y metalo-lactamasa β. El *avibactam* es un nuevo inhibidor de la lactamasa β que es estructuralmente diferente de la generación anterior, con un espectro más amplio de inhibición.

El **ácido clavulanico** tiene poca actividad antimicrobiana intrínseca, pero es un inhibidor "suicida" que se une a las lactamasas β producidas por una amplia gama de microorganismos grampositivos y gramnegativos. El ácido clavulánico se absorbe bien por vía oral y también puede

administrarse por vía parenteral. Se combina con amoxicilina como una preparación oral y con ticarcilina como preparación parenteral.



ÁCIDO CLAVULÁNICO

El **sulbactam** es un inhibidor de lactamasa β de estructura similar al ácido clavulánico. Está disponible para uso intravenoso o intramuscular combinado con ampicilina y con cefoperazona (no disponible en Estados Unidos). El sulbactam también posee actividad intrínseca contra *Acinetobacter* spp. y se ha usado en altas dosis para tratar infecciones por *Acinetobacter* multirresistentes.

El **tazobactam** es un inhibidor de la lactamasa β con buena actividad contra muchas de las lactamasas β del plásmido, incluidas algunas de de espectro extendido. Está disponible como productos de combinación parenteral con piperacilina y ceftolozano.

El **avibactam** es un inhibidor de lactamasa β no lactámico β que proporciona inhibición clínicamente útil contra lactamasas β de espectro estrecho, de tipo ESBL, cromosómicas AmpC y de tipo KPC (aunque no metalo-lactamasas β). Está disponible como un producto de combinación parenteral con ceftazidima.

Reconocimiento: *William A. Petri, Jr. ha contribuido a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *antibióticos lactámicos β*

Fármaco	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Inhibidores de penicilinas de la síntesis de peptidoglucanos de la pared celular bacteriana **General: bactericida, eliminación renal, reacciones hipersensibles (erupción, anafilaxia)**		
Penicilina G (IV), penicilina V (PO); formulaciones de depósito IM (benzatínica, procaínica)	• Infecciones por *Streptococcus pneumoniae* susceptibles a la penicilina: neumonía, meningitis • Faringitis estreptocócica, endocarditis, infección de piel y tejidos blandos • Infecciones por *Neisseria meningitidis* • Sífilis	• Excelente actividad frente a *Treponema pallidum*, estreptococos β-hemolíticos, *N. meningitidis*, anaerobios grampositivos • Buena actividad contra *S. pneumoniae*, estreptococos *viridans* • Penetración de CSF con inflamación
Penicilinas resistentes a la penicilinasa Oxacilina (IV), nafcilina (IV), dicloxacilina (PO)	• Infecciones de la piel y tejidos blandos • Infecciones graves debido a MSSA	• Excelente actividad frente a MSSA • Buena actividad frente a estreptococos • Eliminación no renal de nafcilina • Penetración del CSF con inflamación
Aminopenicilinas Amoxicilina (PO), ampicilina (PO/IV)	• Infecciones del tracto respiratorio superior (sinusitis, faringitis, otitis media) • Infecciones por *Enterococcus faecalis* • Infecciones por *Listeria*	• Excelente actividad contra los estreptococos β-hemolíticos, *E. faecalis* • Buena actividad contra *S. pneumoniae*, estreptococos *viridans*, *Haemophilus influenzae* • Alguna actividad contra *Proteus*, *Escherichia coli* • Penetración del CSF con inflamación • Erupción más común que con otras penicilinas
Inhibidores de aminopenicilina/lactamasa β Amoxicilina/clavulanato (PO), ampicilina/sulbactam (IV)	• Infecciones del tracto respiratorio superior (sinusitis, otitis media) • Infecciones intraabdominales	• Actividad: amoxicilina y ampicilina + • Excelente actividad contra *H. influenzae*, *Bacteroides fragilis*, *Proteus* • Buena actividad contra *E. coli*, *Klebsiella*, MSSA
Penicilinas antipseudomonas Piperacilina/tazobactam (IV)	• Infecciones nosocomiales: neumonía, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto urinario	• Actividad: ampicilina/sulbactam + • Excelente actividad contra *E. coli, Klebsiella* • Buena actividad contra *Pseudomonas, Citrobacter, Enterobacter* • Poca penetración del CSF
Inhibidores de cefalosporinas de la síntesis de peptidoglucano en la pared celular bacteriana **General: bactericida, eliminación renal, reacciones hipersensibles (erupción, anafilaxia)**		
Cefalosporinas de primera generación Cefazolina (IV), cefalexina (PO), cefadroxilo (PO)	• Infecciones de la piel y tejidos blandos • Infecciones graves debido a MSSA • Profilaxis quirúrgica perioperatoria	• Excelente actividad contra MSSA, estreptococos • Alguna actividad contra *Proteus, E. coli, Klebsiella* • Poca penetración del CSF
Cefalosporinas de segunda generación Cefuroxima (IV/PO), cefoxitina (IV), cefotetán (IV), cefaclor (PO), cefprozilo (PO)A	• Infecciones del tracto respiratorio superior (sinusitis, otitis media) • Cefoxitina/cefotetán: infecciones ginecológicas, profilaxis quirúrgica perioperatoria	• Buena actividad frente a MSSA, estreptococos, *H. influenzae*, *Proteus*, *E. coli*, *Klebsiella* • Cefoxitina/cefotetán: alguna actividad contra *B. fragilis*
Cefalosporinas de tercera generación Cefotaxima (IV), ceftriaxona (IV), cefpodoxima (PO), cefixima (PO), cefdinir (PO), cefditoren (PO), ceftibuten (PO)	• Neumonía adquirida en la comunidad, meningitis e infecciones del tracto urinario • Endocarditis estreptocócica • Gonorrea • Enfermedad de Lyme grave	• Excelente actividad contra estreptococos, *H. influenzae, Proteus, E. coli, Klebsiella, Serratia, Neisseria* • Buena actividad frente a MSSA • Alguna actividad frente a *Citrobacter*, *Enterobacter* • Ceftriaxona, eliminación renal y no renal • Buena penetración del CSF • Ceftriaxona: kernícterus neonatal (úsese cefotaxima), pseudolitiasis biliar

Inhibidores de cefalosporinas de la síntesis de peptidoglucano en la pared celular bacteriana		
General: bactericida, eliminación renal, reacciones hipersensibles (erupción, anafilaxia) (*continuación*)		
Cefalosporinas antipseudomonas Ceftazidima (IV), ceftolozano/tazobactam (IV), ceftazidima/avibactam (IV), cefepima (IV)	• Infecciones nosocomiales: neumonía, meningitis, infecciones del tracto urinario, infecciones intraabdominales (con metronidazol)	• Excelente actividad contra *H. influenzae, Proteus, E. coli, Klebsiella, Serratia, Neisseria,* estreptococos,[a] MSSA[a] • Buena actividad contra *Pseudomonas, Enterobacter*[b] • Alguna actividad contra *Enterobacter* (ceftazidima, ceftolozano/tazobactam) • Ceftazidima/avibactam activas frente a Enterobacteriaceae productora de ESBL y KPC • Buena penetración del CSF • Cefepima: encefalopatía en altas dosis
Cefalosporinas anti-MRSA Cefarolina (IV)	• Neumonía adquirida en la comunidad • Infecciones de la piel y tejidos blandos	• Excelente actividad contra estreptococos, MSSA, MRSA,[c] *H. influenzae, Proteus, E. coli, Klebsiella, Serratia* • Alguna actividad contra *Citrobacter, Enterobacter*
Inhibidores de carbapenem de la síntesis de la pared celular bacteriana		
General: bactericida, eliminación renal, reacciones de hipersensibilidad (erupción, anafilaxia), riesgo de padecer convulsiones		
Imipenem/cilastatina (IV), meropenem (IV), doripenem (IV)	• Infecciones nosocomiales: neumonía, infecciones intraabdominales, infecciones del tracto urinario • Meningitis (meropenem)	• Excelente actividad contra estreptococos, MSSA, *H. influenzae, Proteus, E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, B. fragilis* • Buena actividad contra *Pseudomonas, Acinetobacter, Enterococcus faecalis*[d] • Buena penetración del CSF • Imipenem coformulado con inhibidor de la dihidropeptidasa renal cilastatina • Convulsiones a altas dosis en pacientes con antecedentes de convulsiones previas (imipenem > meropenem, doripenem)
Ertapenem (IV)	• Infecciones adquiridas en la comunidad e infecciones nosocomiales sin riesgo de *Pseudomonas*	• Excelente actividad contra estreptococos, MSSA, *H. influenzae, Proteus, E. coli, Klebsiella, Serratia, Enterobacter, B. fragilis* • Carece de actividad contra *Pseudomonas, Enterococcus* • Menor riesgo de padecer convulsiones que con imipenem
Inhibidor monobactámico-bactericida de la síntesis de la pared celular bacteriana		
Aztreonam (IV)	• Infecciones nosocomiales: neumonía, infecciones del tracto urinario	• Excelente actividad contra *H. influenzae, Proteus, E. coli, Klebsiella, Serratia* • Buena actividad contra *Pseudomonas* • Carece de actividad grampositiva • Carece de alergenicidad cruzada con otros betalactámicos (excepto ceftazidima) • Buena penetración del CSF, eliminación renal

[a] Sólo cefepima.
[b] Cefepima, ceftazidima/avibactam.
[c] Único lactámico β con actividad significativa frente a MRSA.
[d] Sólo imipenem.

Bibliografía

Bayles KW. The bactericidal action of penicillin: new clues to an unsolved mystery. *Trends Microbiol* **2000**;*8*:81274–81278.

Bratzler DW, *et al*. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. *Surg Infect (Larchmt)* **2013**;*14*:73–156.

Brown EJ. The molecular basis of streptococcal toxic shock syndrome. *N Engl J Med* **2004**;*350*:2093–2094.

Carratalá J, *et al*. Bacteremia due to *viridans* streptococci that are highly resistant to penicillin: increase among neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* **1995**;*20*:1169–1173.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases guidelines [Internet]. **2015**. [Citado 3 jul 2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/std/treatment/.

de Gans J, *et al*. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. *N Engl J Med* **2002**;*347*:1549–1556.

Donlan RM. Biofilm formation: a clinically relevant microbiologic process. *Clin Infect Dis* **2001**;*33*:1387–1392.

Fass RJ, *et al*. Platelet-mediated bleeding caused by broad-spectrum penicillins. *J Infect Dis* **1987**;*155*:1242–1248.

Fernández L, Hancock RE. Adaptive and mutational resistance: role of porins and efflux pumps in drug resistance. *Clin Microbiol Rev* **2012**;*25*:661–681.

Freifeld AG, *et al*. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2012**;*52*:e56–e93.

Grayson ML (ed.). *Kucers' The Use of Antibiotics: A Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic, and Antiviral Drugs*. London: Hodder Arnold; **2010**.

Jacoby GA, Muñoz-Price L. The new beta-lactamases. *N Engl J Med* **2005**;*352*:380–391.

Kerns DL, *et al*. Ampicillin rash in children: relationship to penicillin allergy and infectious mononucleosis. *Am J Dis Child* **1973**;*125*:187–190.

Lax E. *The Mold in Dr. Florey's Coat: The Story of the Penicillin Miracle*. New York: Henry Holt; **2004**.

Levison ME, *et al*. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* **1983**;*98*:466–471.

Lieberthal AS, *et al*. The diagnosis and management of acute otitis media. *Pediatrics* **2013**;*131*:e964–99.

Nikaido H. Antibiotic resistance caused by gram-negative multidrug efflux pumps. *Clin Infect Dis* **1998**;*27*(suppl I):S32–S41.

Pérez Pimiento A, *et al*. Aztreonam and ceftazidime: evidence of in vivo cross allergenicity. *Allergy* **1998**;*53*:624–625.

Queenan AM, Bush K. Carbapenemases: the versatile beta-lactamases. *Clin Microbiol Rev* **2007**;*20*:440–458.

Romano A, *et al*. Immediate allergic reactions to β-lactams: diagnosis and therapy. *Int J Immunopathol Pharmacol* **2003**;*16*:19–23.

Shulman ST, *et al*. Clinical practice guideline for the diagnosis and management of group A streptococcal pharyngitis: 2012 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2012**;*55*: 1279–1282.

Sogn DD, *et al*. Results of the NIAID collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* **1992**;*152*:1025–1032.

Spratt BG. Resistance to antibiotics mediated by target alterations. *Science* **1994**;*264*:388–339.

Stevens DL, *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2014;***15*:e10–e52.

Tunkel AR, *et al*. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* **2004**;*39*:1267–1284.

Zapun A, *et al*. Penicillin-binding proteins and beta-lactam resistance. *FEMS Microbiol Rev* **2008**;*32*:361–385.

Capítulo 58

Aminoglucósidos

Conan MacDougall

MECANISMO DE ACCIÓN

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA

RESISTENCIA A LOS AMINOGLUCÓSIDOS

ADME

DOSIFICACIÓN Y MONITOREO

USOS TERAPÉUTICOS DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

- Infecciones de las vías urinarias
- Neumonía
- Meningitis
- Peritonitis
- Endocarditis bacteriana
- Septicemia
- Tularemia
- Peste
- Infecciones por micobacterias
- Fibrosis quística
- Aplicaciones tópicas

EFECTOS ADVERSOS DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS

- Ototoxicidad
- Nefrotoxicidad
- Bloqueo neuromuscular
- Otros efectos adversos

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LOS AMINOGLUCÓSIDOS INDIVIDUALES

- Gentamicina
- Tobramicina
- Amikacina
- Netilmicina
- Estreptomicina
- Neomicina
- Paromomicina
- Kanamicina

HISTORIA

Los aminoglucósidos son productos naturales o derivados semisintéticos de compuestos producidos por una variedad de actinomicetos del suelo. La estreptomicina se aisló por primera vez a partir de unas cepas de *Streptomyces griseus*. La gentamicina y la netilmicina se derivan de especies del actinomiceto *Micromonospora*. La ortografía *(-micina)*, distinta a la de los otros antibióticos aminoglucósidos *(-mycina)*, refleja esta diferencia de origen. La tobramicina es uno de los diversos componentes de un complejo aminoglucósido conocido como "nebramicina", que es producido por *Streptomyces tenebrarius*. Tiene una actividad antimicrobiana y una toxicidad muy similares a la de la gentamicina. A diferencia de los demás aminoglucósidos, la amikacina, un derivado de la kanamicina, y la netilmicina, un derivado de la sisomicina, son productos semisintéticos.

Los aminoglucósidos son productos naturales o derivados semisintéticos de compuestos producidos por una variedad de actinomicetos del suelo. La amikacina, un derivado de la kanamicina, y la netilmicina, un derivado de la sisomicina, son productos semisintéticos.

Los aminoglucósidos *(gentamicina, tobramicina, amikacina, netilmicina, kanamicina, estreptomicina, paromomicina y neomicina)* se usan principalmente para tratar infecciones causadas por bacterias aerobias gramnegativas. La estreptomicina y la amikacina son agentes importantes para el tratamiento de infecciones micobacterianas, y la paromomicina se usa, por vía oral, para la amebiasis intestinal. Los aminoglucósidos son *bactericidas inhibidores* de la síntesis de proteínas. Las mutaciones que afectan a las proteínas del ribosoma bacteriano pueden conferir una marcada resistencia a su acción. Lo más común es que la resistencia se deba a las enzimas metabolizadoras de aminoglucósidos o al deterioro en el transporte del fármaco hacia la célula; estos mecanismos pueden conferir resistencia a todos los aminoglucósidos o sólo a agentes seleccionados. Los genes de resistencia se adquieren con frecuencia a través de plásmidos o transposones.

Los aminoglucósidos contienen aminoazúcares unidos en enlaces glucosídicos a un anillo aminociclitol (figura 58-1). Son policationes y su polaridad es responsable, en parte, de las propiedades farmacocinéticas que comparten todos los miembros del grupo. Por ejemplo, ninguno se absorbe en forma adecuada después de la administración oral, se observan concentraciones insuficientes en el CFS y todos se excretan con relativa rapidez por el riñón normal. Todos los miembros del grupo comparten el mismo espectro de toxicidad, sobre todo nefrotoxicidad y ototoxicidad, que puede involucrar las funciones auditivas y vestibulares del octavo par craneal.

Mecanismo de acción

Los antibióticos aminoglucósidos son bactericidas de acción rápida. La destrucción de las bacterias depende de la concentración: cuanto más alta es la concentración, mayor es la tasa de muerte bacteriana. La relación entre la concentración máxima y la *MIC* del organismo es, por tanto, un predictor clave de la eficacia de los aminoglucósidos. La actividad inhibidora de los aminoglucósidos persiste después de que la concentración sérica ha caído por debajo de la MIC, un fenómeno conocido como *efecto posantibiótico*. Estas propiedades probablemente explican la eficacia de los esquemas de administración de dosis altas y de intervalo prolongado.

Los aminoglucósidos se difunden a través de canales acuosos formados por proteínas de *porina* en la membrana externa de las bacterias gramnegativas para ingresar al espacio periplasmático. El transporte de aminoglucósidos mediante la membrana citoplasmática (interna) depende de un gradiente eléctrico transmembrana acoplado al transporte de electrones para impulsar la penetración de estos antibióticos. Esta fase dependiente de energía es limitante de la velocidad y puede ser bloqueada o inhibida por cationes divalentes (p. ej., Ca^{2+} y Mg^{2+}), hiperosmolaridad, reducción del pH y condiciones anaeróbicas. Por consiguiente, la actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos se reduce mucho en el entorno anaerobio de un absceso y en la orina ácida hiperosmolar.

Una vez dentro de la célula, los aminoglucósidos se unen a los polisomas e interfieren en la síntesis de proteína, al causar una lectura incorrec-

Abreviaturas

AC: (*acetylase*) Acetilasa
AD: (*adenylase*) Adenilasa
ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, eliminación
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
IM: (*intramuscular*) Intramuscular
IV: (*intravenous*) Intravenoso
MIC: (*minimum inhibitory concentration*) Concentración mínima inhibitoria
mRNA: (*messenger RNA*) ARN mensajero
PO: (*by mouth*) Vía oral
UTI: (*urinary tract infection*) Infección de vías urinarias

ta y la terminación prematura de la traducción del mRNA (figura 58-2). El sitio intracelular primario de acción de los aminoglucósidos es la subunidad ribosómica 30S. Por lo menos tres de estas proteínas ribosómicas, y quizás también el RNA ribosómico 16S, contribuyen al sitio de unión a la estreptomicina. *Los aminoglucósidos interfieren con el inicio de la síntesis de proteínas, lo que conduce a la acumulación de complejos de iniciación anormales; los fármacos también pueden causar una lectura errónea de la plantilla de mRNA y la incorporación de aminoácidos incorrectos en las cadenas polipeptídicas en crecimiento* (Davis, 1988). Las proteínas anómalas resultantes pueden insertarse en la membrana celular, lo cual lleva a alteraciones de la permeabilidad y a una estimulación adicional del transporte de aminoglucósidos (Busse *et al*., 1992).

Actividad antimicrobiana

La actividad antibacteriana de la gentamicina, la tobramicina y la amikacina está dirigida principalmente contra los bacilos gramnegativos aerobios (Mingeot-Leclercq *et al*., 1999). La kanamicina, al igual que la estreptomicina, tiene un espectro más limitado. Los bacilos gramnegativos aerobios varían en su susceptibilidad a los aminoglucósidos (véase tabla 58-1). Los cocos aerobios gramnegativos como *Neisseria, Moraxella* y *Haemophilus* tienen susceptibilidades variables. Un número cada vez mayor de bacilos gramnegativos que se encuentran en instituciones de salud (especialmente *Klebsiella* y *Pseudomonas*) muestran una amplia resistencia a múltiples clases de antibacterianos; en estas cepas, los aminoglucósidos pueden ser la única clase de agentes de uso común con actividad *in vitro*.

Los aminoglucósidos tienen escasa actividad contra los microorganismos anaerobios o bacterias facultativas en condiciones anaerobias. Su acción contra la mayoría de las bacterias grampositivas es limitada y no se deben usar como agentes únicos para tratar las infecciones causadas por bacterias grampositivas. Sin embargo, en combinación con un compuesto activo en la pared celular, tal como una penicilina o vancomicina, un aminoglucósido puede producir un efecto bactericida sinérgico *in vitro*. Este efecto se ha empleado con mayor frecuencia en el tratamiento de infecciones debidas a estafilococos, enterococos, estreptococos del grupo *viridans* y *Listeria*. Desde el punto de vista clínico, no se ha demostrado la superioridad de los regímenes de combinación de aminoglucósidos con agentes con actividad en la pared celular, excepto en relativamente pocas infecciones (sobre esto se discute más adelante en el capítulo).

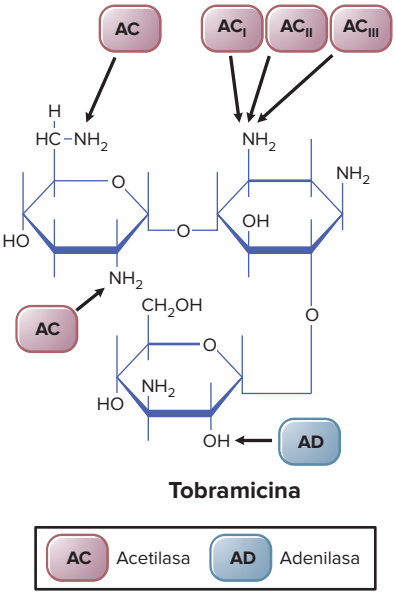


Figura 58-1 *Estructura de los aminoglucósidos y sitios de actividad de las enzimas mediadas por plásmidos capaces de inactivar los aminoglucósidos.* La tobramicina se muestra como un representante; las características estructurales protegen algunos aminoglucósidos de las acciones de algunas de estas enzimas, lo que explica las diferencias en el espectro de actividad.

Resistencia a los aminoglucósidos

Las bacterias pueden ser resistentes a los aminoglucósidos a través de:

- Inactivación del fármaco por las enzimas microbianas.
- Falla del antibiótico para penetrar intracelularmente.
- Baja afinidad del fármaco por el ribosoma bacteriano.

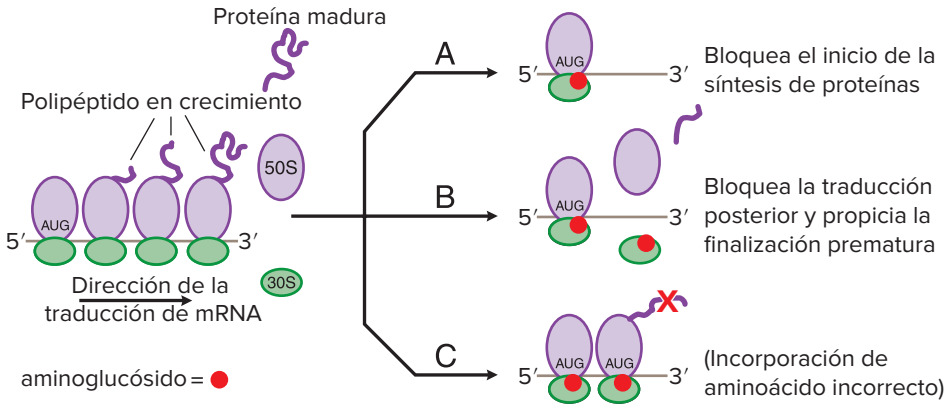


Figura 58-2 *Efectos de los aminoglucósidos en la síntesis de proteínas.* **A.** El aminoglucósido (representado por los círculos rojos) se une a la subunidad ribosómica 30S e interfiere en el inicio de la síntesis proteica mediante la fijación del complejo ribosómico 30S-50S en el codón de inicio (AUG) del mRNA. A medida que los complejos 30S-50S corriente abajo completan la traducción de mRNA y se desprenden, los complejos de iniciación anormal, llamados monosomas de estreptomicina, se acumulan y bloquean la traducción posterior del mensaje. La unión del aminoglucósido a la subunidad 30S también causa una lectura errónea del mRNA, lo que lleva a **B**, terminación prematura de la traducción con desprendimiento del complejo ribosómico y proteína sintetizada en forma parcial, o **C**, incorporación de aminoácidos incorrectos (indicados por la X en rojo), lo que da lugar a la producción de proteínas anormales o no funcionales.

TABLA 58-1 Susceptibilidad de los aminoglucósidos y concentraciones mínimas típicas que inhibirán 90% (mic_{90}) de las cepas clínicas de varias especies

ESPECIES	% SUSCEPTIBLE (MIC_{90} µg/mL)		
	GENTAMICINA	TOBRAMICINA	AMIKACINA
Especies de *Enterobacter*	97.0% (1)	96.0% (1)	100.0% (2)
Escherichia coli	88.2% (8)	86.3% (8)	99.0% (4)
Klebsiella pneumoniae	89.2% (8)	82.4% (32)	88.2% (32)
Pseudomonas aeruginosa	88.0% (16)	90.0% (4)	98.0% (16)
Especies de *Serratia*	97.0% (1)	94.0% (4)	99.0% (4)
Acinetobacter baumanii	37.0% (>128)	51.0% (>128)	58.0% (>128)
Staphylococcus aureus	95.0% (0.5)	76.0% (>128)	96.0% (8)

Fuente: Datos de Sader HS, *et al.* Arbekacin activity against contemporary clinical bacteria isolated from patients hospitalized with pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:3263-3270.

En términos clínicos, la inactivación del fármaco es el mecanismo más frecuente de la resistencia microbiana adquirida. Los genes que codifican las enzimas modificadoras de aminoglucósidos se adquieren, sobre todo, por conjugación y transferencia de plásmidos de resistencia (véase capítulo 52). Estas enzimas fosforilan, adenilan o acetilan grupos amino o hidroxilo específicos (véase figura 58-1). La capacidad de estas enzimas para atacar a estos grupos en diferentes aminoglucósidos explica parte de la variabilidad en la actividad antimicrobiana en toda la clase. La amikacina es un sustrato adecuado sólo para algunas de estas enzimas inactivadoras; en consecuencia, las cepas que son resistentes a otros múltiples aminoglucósidos tienden a ser susceptibles a la amikacina, particularmente entre los bacilos gramnegativos. Un porcentaje importante de cepas de *Enterococcus faecalis* y *Enterococcus faecium* son muy resistentes a todos los aminoglucósidos (Eliopoulos *et al.*, 1984). La resistencia a la gentamicina indica resistencia cruzada a tobramicina, amikacina, kanamicina y netilmicina, porque la enzima inactivadora es bifuncional y puede modificar todos estos aminoglucósidos. Debido a las diferencias de las estructuras químicas entre la estreptomicina y otros aminoglucósidos, la enzima más común que se ve en los enterococos no modifica la estreptomicina, que es inactivada por otra enzima. En consecuencia, las cepas de enterococos resistentes a gentamicina pueden ser susceptibles a la estreptomicina. El fracaso del fármaco para penetrar en la membrana citoplasmática (interna) puede causar la resistencia intrínseca a los aminoglucósidos. El transporte de aminoglucósidos a través de la membrana citoplasmática es un proceso activo que depende del metabolismo oxidativo. Las bacterias estrictamente anaerobias son, por tanto, resistentes a estos fármacos, porque carecen del sistema de transporte necesario.

Las mutaciones no codificadoras en *Escherichia coli* que sustituyen un único aminoácido en una proteína ribosómica crucial pueden impedir la unión de la estreptomicina. Aunque estas cepas son altamente resistentes a la estreptomicina, no están generalizadas en la naturaleza. Asimismo, 5% de las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* exhiben dicha resistencia ribosómica a la estreptomicina. Puesto que la resistencia ribosómica suele ser específica para la estreptomicina, los enterococos con mutaciones ribosomales generalmente se mantienen sensibles a una combinación de penicilina y gentamicina *in vitro*.

ADME

Absorción

Los aminoglucósidos son cationes polares y, por tanto, se absorben poco en el tracto GI. Menos de 1% de una dosis se absorbe después de la administración oral o rectal. No obstante, la administración oral o rectal a largo plazo de aminoglucósidos puede provocar la acumulación de concentraciones tóxicas en pacientes con insuficiencia renal. Las enfermedades GI (p. ej., úlceras o enfermedad inflamatoria del intestino) pueden incrementar la absorción de gentamicina en el tracto GI. La instilación de estos fármacos en las cavidades corporales con superficies serosas también puede dar como resultado una absorción rápida y una toxicidad inesperada (es decir, bloqueo neuromuscular). La intoxicación puede ocurrir cuando los aminoglucósidos se aplican por vía tópica, durante largos periodos, en grandes heridas, quemaduras o úlceras cutáneas, especialmente si hay insuficiencia renal.

Todos los aminoglucósidos se absorben con rapidez desde los sitios de inyección intramuscular. Las concentraciones máximas en plasma aparecen después de 30 a 90 minutos. Estas concentraciones oscilan entre 4 y 12 µg/mL después de una dosis de 1.5 a 2 mg/kg de gentamicina, tobramicina o netilmicina, y de 20 a 35 µg/mL después de una dosis de 7.5 mg/kg de amikacina o kanamicina. Cada vez se utilizan más los aminoglucósidos administrados mediante inhalación, sobre todo para el tratamiento de pacientes con fibrosis quística que tienen infecciones pulmonares crónicas de *P. aeruginosa* (Geller *et al.*, 2002). Se han usado soluciones inyectables de amikacina y tobramicina, así como una formulación comercial de tobramicina diseñada para inhalación.

Distribución

Debido a su naturaleza polar, los aminoglucósidos no penetran bien en la mayoría de las células, el CNS o los ojos. A excepción de la estreptomicina, existe una unión insignificante de los aminoglucósidos a la albúmina plasmática. El volumen aparente de distribución de estos medicamentos es de 25% del peso corporal magro y se aproxima al volumen del líquido extracelular. Los aminoglucósidos se distribuyen poco en el tejido adiposo, lo cual debe tenerse en cuenta cuando se utilizan regímenes de dosificación basados en el peso en pacientes obesos.

Las concentraciones de aminoglucósidos en secreciones y tejidos son bajas (Panidis *et al.*, 2005). Se detectan altas concentraciones sólo en la corteza renal y la endolinfa y la perilinfa del oído interno; es probable que la alta concentración en estos sitios contribuya a la nefrotoxicidad y a la ototoxicidad que causan estos medicamentos. Como resultado de la secreción hepática activa, las concentraciones en la bilis se acercan a 30% de las encontradas en el plasma, pero esto representa una vía excretora muy pequeña para los aminoglucósidos. La inflamación aumenta la penetración de los aminoglucósidos en las cavidades peritoneales y pericárdicas. Las concentraciones de aminoglucósidos alcanzadas en el CSF con la administración parenteral generalmente son subterapéuticas (Kearney y Aweeka, 1999). El tratamiento de la meningitis con administración intravenosa por lo general no es óptimo. La administración intratecal o intraventricular de aminoglucósidos se ha utilizado para alcanzar concentraciones terapéuticas en el CNS, pero la disponibilidad de cefalosporinas de amplio espectro ha hecho que esto sea innecesario en la mayoría de los casos.

La administración de aminoglucósidos a mujeres en las etapas tardías del embarazo puede causar la acumulación del fármaco en el plasma fetal y en el líquido amniótico. La estreptomicina y la tobramicina pueden causar pérdida de la audición en los niños nacidos de mujeres que reciben el fármaco durante el embarazo. No se dispone de datos suficientes sobre los otros aminoglucósidos, por ello, estos agentes deben usarse con precaución durante el embarazo y sólo para indicaciones clínicas sólidas cuando no haya alternativas adecuadas.

Los aminoglucósidos experimentan un metabolismo mínimo y se excretan casi por completo mediante filtración glomerular, alcanzando concentraciones urinarias de 50-200 µg/mL. Las vidas medias de los aminoglucósidos en el plasma son de 2-3 h en pacientes con función renal normal. Debido a que la eliminación de aminoglucósidos depende casi por completo del riñón, existe una relación lineal entre la concentración de creatinina en el plasma y la $t_{1/2}$ de todos los aminoglucósidos en pacientes con función renal moderadamente comprometida. En los pacientes anéfricos, la $t_{1/2}$ varía de 20 a 40 veces respecto de la determinada en individuos normales. *Dado que es posible que la incidencia de nefrotoxicidad y ototoxicidad guarde relación con la exposición general a los aminoglucósidos, es fundamental reducir la dosis de mantenimiento y el intervalo de dosificación de estos fármacos en pacientes con insuficiencia renal.*

Aunque la excreción de aminoglucósidos es similar en adultos y niños mayores de 6 meses, las vidas medias de los aminoglucósidos pueden prolongarse en grado notable en el recién nacido: 8-11 h en la primera semana de vida en recién nacidos que pesen menos de 2 kg y alrededor de 5 h en aquellos que pesen más de 2 kg. Por consiguiente, es crucial controlar las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos durante el tratamiento de los recién nacidos. Las depuraciones de aminoglucósidos aumentan y las vidas medias se reducen en individuos con fibrosis quística (Mann *et al.*, 1985). También se pueden requerir dosis más grandes de aminoglucósidos en pacientes quemados debido a una depuración más rápida del fármaco, tal vez porque éste se pierde a través del tejido quemado. Los aminoglucósidos se pueden eliminar del cuerpo mediante hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Los aminoglucósidos pueden ser inactivados por varias penicilinas *in vitro* y, por tanto, no deben mezclarse en solución (Blair *et al.*, 1982). Algunos informes indican que esta inactivación puede ocurrir *in vivo* en pacientes con insuficiencia renal en etapa terminal, lo que hace que el control de las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos sea aún más necesario en dichos pacientes. La amikacina parece ser el aminoglucósido menos afectado por esta interacción; las penicilinas con mayor eliminación no renal (como la piperacilina) pueden ser menos propensas a causar esta interacción.

Dosificación y monitoreo

La administración de aminoglucósidos en dosis altas e intervalos prolongados es el medio preferido de administración de aminoglucósidos para la mayoría de las indicaciones y poblaciones de pacientes. La administración de dosis más altas en intervalos prolongados (es decir, una vez al día) es probable que tenga, al menos, la misma eficacia y menos toxicidad potencial que la administración de dosis divididas. Esta estrategia de dosificación aprovecha la ventaja de la actividad dependiente de la concentración de los aminoglucósidos para lograr la máxima eliminación bacteriana inicial, y debido al efecto posantibiótico de los aminoglucósidos, se puede obtener una buena respuesta terapéutica, incluso cuando las concentraciones desciendan por debajo de las concentraciones inhibidoras durante una fracción considerable del intervalo de dosificación. La administración de dosis altas en intervalos prolongados también puede reducir la ototoxicidad y nefrotoxicidad característica de los aminoglucósidos. Esta disminución de la toxicidad probablemente se deba a un efecto de umbral por la acumulación del fármaco en el oído interno o en el riñón. Los esquemas de dosis altas e intervalos ampliados, a pesar de la mayor concentración máxima, proporcionan un periodo más largo cuando las concentraciones caen por debajo del umbral para la toxicidad que un régimen de administración de dosis múltiple (compárense los dos esquemas de dosificación que se muestran en la figura 58-3).

La estrategia de dosificación de dosis alta/intervalo extendido es más controvertida en las poblaciones de embarazadas, neonatos y pacientes pediátricos, y como terapia de combinación para endocarditis (Contopoulos-Ioannidis *et al.*, 2004; Knoderer *et al.*, 2003; Nestaas *et al.*, 2005; Ward y Theiler, 2008). En estas infecciones, pueden preferirse dosis múltiples al día (con una dosis diaria total más baja) porque los datos que documentan la seguridad y eficacia equivalentes de la dosificación en intervalos prolongados son insuficientes. El método de intervalo prolongado también se suele evitar en pacientes con disfunción renal significativa (es decir, depuración de creatinina < 25 ml/min).

Las concentraciones de aminoglucósidos alcanzadas en el plasma después de una dosis dada varían ampliamente entre los pacientes, por lo que la vigilancia terapéutica del fármaco es una práctica estandarizada (Bartal *et al.*, 2003). Se determinan las concentraciones plasmáticas máximas y mínimas para los regímenes de dosificación de dos o tres veces al día. La concentración máxima confirma que la dosis produce concentraciones terapéuticas, mientras que la concentración mínima se usa para evitar la toxicidad. Las concentraciones en el estado estable deben ser menores de 1-2 µg/ml para gentamicina, netilmicina y tobramicina, y menores de 10 µg/ml para amikacina y estreptomicina. Los objetivos de nivel máximo varían según la indicación y la gravedad de la infección, pero en un rango de 4 a 8 µg/ml con gentamicina, netilmicina y tobramicina, y de 20-35 µg/ml con amikacina. El control de las concentraciones plasmáticas de aminoglucósidos también es importante cuando se utiliza un esquema de administración de intervalo prolongado. Para la vigilancia de rutina de la dosificación de intervalo prolongado, se puede obtener una sola concentración aleatoria de 6 a 14 h después del inicio de la infusión y representarse frente a un nomograma estándar para determinar si se requiere un ajuste de la dosis (Barclay *et al.*, 1999). Sin embargo, el método más preciso para controlar las concentraciones plasmáticas a fin de ajustar la dosis es medir las concentraciones en dos muestras de plasma extraídas con varias horas de diferencia (p. ej., a las 2 y 12 h después de una dosis). Entonces se puede calcular la eliminación y ajustar la dosis para alcanzar el rango elegido como objetivo.

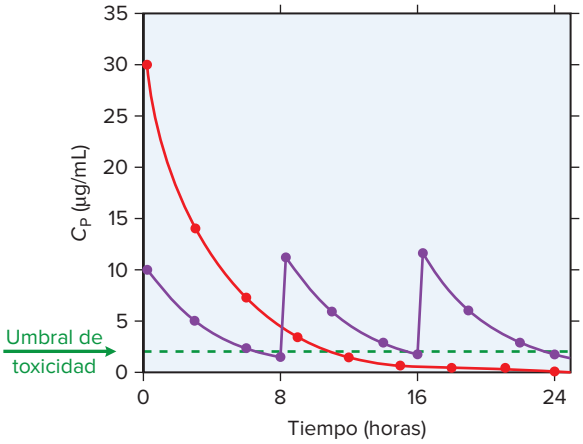


Figura 58-3 ***Comparación de los regímenes de dosis única y de dosis dividida para gentamicina.*** En un paciente hipotético, se administra una dosis de gentamicina (5.1 mg/kg) por vía intravenosa en forma de un solo bolo (línea roja) o en tres porciones, un tercio de la dosis cada 8 h (línea morada), de modo que el total del medicamento administrado es el mismo en los dos casos. El umbral de toxicidad (línea verde discontinua) corresponde a una concentración plasmática de 2 µg/ml, el máximo recomendado para la exposición prolongada. El régimen de dosis única produce una concentración plasmática más alta que el régimen administrado cada 8 h; este valor máximo proporciona la eficacia que, de lo contrario, podría verse comprometida debido a las concentraciones subumbrales prolongadas más tarde en el intervalo de dosificación o que es proporcionada por los niveles pico más bajos logrados con el régimen cada 8 h. El esquema de una vez al día también proporciona un periodo de 13 h durante el cual las concentraciones plasmáticas están por debajo del umbral de toxicidad. El régimen cada 8 h, por el contrario, proporciona sólo tres periodos cortos (~1 h) en 24 h, durante los cuales las concentraciones plasmáticas están por debajo del umbral de toxicidad. En general, se prefiere el intervalo prolongado de alta dosis para los aminoglucósidos, con algunas excepciones (durante el embarazo, en neonatos, etc.), como se indica en el texto.

Usos terapéuticos de los aminoglucósidos

La gentamicina, la tobramicina, la amikacina y la netilmicina se pueden utilizar, indistintamente, para el tratamiento de la mayoría de las infecciones mencionadas en esta sección. Para casi todas las indicaciones, se prefiere la gentamicina debido a la larga experiencia con su uso y su menor costo. Muchos tipos diferentes de infecciones pueden tratarse de forma exitosa con estos aminoglucósidos; sin embargo, debido a sus toxicidades, el uso prolongado debe restringirse a la terapia de infecciones potencialmente mortales y de aquellas para las cuales un agente menos tóxico está contraindicado o es menos efectivo.

Los aminoglucósidos se utilizan con frecuencia en combinación con un agente activo de la pared celular (*lactámico* β o *glucopéptido*) para el tratamiento de infecciones bacterianas probadas o sospechadas serias. Las tres razones para este enfoque son:

- Expandir el espectro empírico de actividad del régimen antimicrobiano.
- Proporcionar la destrucción sinérgica de bacterias.
- Evitar la aparición de resistencia a los agentes individuales.

La terapia combinada se usa en infecciones como neumonía o septicemia intrahospitalaria, en las que los microorganismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, tales como *P. aeruginosa, Enterobacter, Klebsiella* y *Serratia,* pueden ser los causantes, y las consecuencias de no proporcionar una terapia activa al inicio son nefastas. El uso de aminoglucósidos para lograr la eliminación sinérgica bacteriana y mejorar la respuesta clínica está mejor establecida para el tratamiento de la endocarditis debida a microorganismos grampositivos, lo que es más importante con *Enterococcus* (Le y Bayer, 2003). Los datos clínicos no respaldan el empleo de la terapia combinada para la eliminación sinérgica de organismos gramnegativos, con la posible excepción de infecciones graves por *P. aeruginosa*. Los aminoglucósidos (principalmente estreptomicina y amikacina) se usan a veces en regímenes de múltiples fármacos para el tratamiento de infecciones por micobacterias, en parte debido a la necesidad de suprimir la aparición de subpoblaciones resistentes durante la terapia; los datos no respaldan con fuerza esta práctica para otras bacterias (Bliziotis *et al*., 2005).

Infecciones de las vías urinarias

Aunque el espectro de actividad y concentración en el tracto urinario de los aminoglucósidos lo hacen adecuados para el tratamiento de las infecciones del tracto urinario, se prefieren alternativas menos tóxicas para las infecciones no complicadas. Sin embargo, como las cepas de *E. coli* han adquirido resistencia a los lactámicos β, trimetoprim-sulfametoxazol y fluoroquinolonas, el uso de aminoglucósidos para las infecciones del tracto urinario puede aumentar. Una sola dosis intramuscular de gentamicina (5 mg/kg) ha sido efectiva en infecciones no complicadas del tracto urinario inferior. Un tratamiento de 10 a 14 días de gentamicina o tobramicina es una alternativa para combatir la pielonefritis, si no se pueden usar otros agentes.

Neumonía

Los microorganismos que causan neumonía adquirida en la comunidad son susceptibles a los antibióticos lactámicos β de amplio espectro, a los macrólidos o una fluoroquinolona y, en general, no es necesario agregar un aminoglucósido. Los aminoglucósidos son ineficaces para el tratamiento de la neumonía debida a anaerobios o *Streptococcus pneumoniae*, que son causas comunes de neumonía adquirida en la comunidad. En la neumonía intrahospitalaria, en la cual, con frecuencia, los patógenos causantes son los bacilos gramnegativos aerobios multirresistentes, se recomienda un aminoglucósido en combinación con un antibiótico lactámico β como terapia empírica estándar, para aumentar la probabilidad de que, al menos, un agente sea activo contra el patógeno infeccioso (American Toracic Society, 2005). Una vez que se establece que el lactámico β es activo contra el agente causante, generalmente no reporta beneficio continuar con el aminoglucósido.

Meningitis

La disponibilidad de cefalosporinas de tercera generación, en especial cefotaxima y ceftriaxona, ha reducido la necesidad de tratamiento con aminoglucósidos en la mayoría de los casos de meningitis, excepto por las infecciones causadas por organismos gramnegativos resistentes a los antibióticos lactámicos β (p. ej., especies de *Pseudomonas* y *Acinetobacter*). De ser necesario un aminoglucósido, es más probable que se alcancen los niveles terapéuticos con la instilación directa en el CNS, que con la administración intravenosa. En adultos, esto se puede lograr con 5 mg de una formulación de gentamicina sin conservador (o una dosis equivalente de otro aminoglucósido) administrada por vía intratecal o intraventricular una vez al día.

Peritonitis

Los pacientes que desarrollan peritonitis como consecuencia de la diálisis peritoneal se pueden tratar con aminoglucósido diluido en el líquido de diálisis a una concentración de 4 a 8 mg/L para gentamicina, netilmicina o tobramicina, o de 6 a 12 mg/L para amikacina. No se necesita administrar el fármaco por vía intravenosa o intramuscular, porque el suero y el líquido peritoneal se equilibrarán con rapidez.

Endocarditis bacteriana

En ciertas circunstancias, se ha recomendado gentamicina "sinérgica" o en dosis bajas (3 mg/kg/d) en combinación con una penicilina o vancomicina para el tratamiento de la endocarditis bacteriana debida a ciertos organismos grampositivos. La penicilina y la gentamicina en combinación son eficaces en un esquema de administración breve (es decir, dos semanas) para la endocarditis estreptocócica de válvula natural no complicada. Para esta indicación, la gentamicina puede administrarse como una dosis consolidada una vez al día. En casos de endocarditis enterocócica, se recomienda la administración concomitante de penicilina (o ampicilina) y gentamicina (administrada en dosis divididas) durante 4-6 semanas como tratamiento regular. Sin embargo, opciones más seguras, como combinaciones de ampicilina/ceftriaxona o el uso del aminoglucósido solo durante las primeras 2-3 semanas, están ganando adeptos porque limitan el riesgo de toxicidad que causa la administración prolongada de aminoglucósidos (Olaison y Schadewitz, 2002). Un esquema de dos semanas de gentamicina en combinación con nafcilina es eficaz para tratar algunos casos de endocarditis estafilocócica de válvula tricúspide natural. En los pacientes con endocarditis estafilocócica de válvula mitral o aórtica natural, es posible que los riesgos de la administración de aminoglucósidos sean mayores que los beneficios (Cosgrove *et al*., 2009).

Septicemia

La inclusión de un aminoglucósido en un régimen empírico se suele recomendar para el enfermo febril con neutropenia y para la septicemia cuando *P. aeruginosa* es un patógeno potencial. Sin embargo, los estudios que usan lactámicos β potentes de amplio espectro (p. ej., carbapenémicos y cefalosporinas antipseudomónicas) no han demostrado ventaja al añadir un aminoglucósido al esquema, a menos que exista la preocupación de que una infección pueda deberse a un organismo resistente a múltiples fármacos (Paul *et al*., 2003). Por tanto, se deben considerar los patrones de susceptibilidad local al sopesar los riesgos y los beneficios de la administración adyuvante de aminoglucósidos para la terapia empírica en pacientes con septicemia.

Tularemia

La estreptomicina (o gentamicina) es el fármaco indicado para el tratamiento de la tularemia. La mayoría de los casos responden a la administración de 1-2 g (15-25 mg/kg) de estreptomicina al día (en dosis divididas) durante 10 a 14 días.

Peste

Se recomienda un tratamiento de 10 días con estreptomicina o gentamicina para las formas graves de peste (Boulanger *et al*., 2004).

Infecciones por micobacterias

La estreptomicina es un agente de segunda línea para combatir la tuberculosis activa y debe usarse siempre en combinación con, al menos, uno o dos medicamentos a los que la cepa causante sea susceptible. La amikacina es otro agente alternativo para las infecciones debidas a *Mycobacterium tuberculosis* resistente a los medicamentos o a otras micobacterias no tuberculosas (p. ej., *M. avium, M. abscessus, M. chelonae*).

Fibrosis quística

Las infecciones recurrentes debidas a bacilos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos, en particular las especies de *Pseudomonas*, son un sello distintivo de la fibrosis quística. Los aminoglucósidos se usan con frecuencia como terapia durante las exacerbaciones agudas de la fibrosis quística, para las cuales se emplean con frecuencia dosis superiores a las habituales (p. ej., 10 mg/kg de tobramicina) debido a la farmacocinética inusual observada en pacientes con fibrosis quística. Estos agentes también pueden administrarse por inhalación entre exacerbaciones, para mejorar la función pulmonar y reducir la frecuencia de exacerbación.

Aplicaciones tópicas

Los aminoglucósidos, especialmente la neomicina y la paromomicina, pueden emplearse como agentes tópicos en infecciones de la piel y las membranas mucosas. La administración oral de aminoglucósidos puede utilizarse como "preparación intestinal" antes de los procedimientos quirúrgicos o como "descontaminación digestiva selectiva" para reducir el riesgo de neumonía asociada al ventilador.

Efectos adversos de los aminoglucósidos

Todos los aminoglucósidos tienen el potencial de producir toxicidad vestibular, coclear y renal reversible e irreversible y bloqueo neuromuscular.

Ototoxicidad

La disfunción vestibular y auditiva puede presentarse tras la administración de cualquiera de los aminoglucósidos (Guthrie, 2008). La ototoxicidad inducida por aminoglucósidos puede ocasionar una hipoacusia bilateral irreversible para los sonidos de alta frecuencia, así como hipofunción vestibular. La degeneración de las células ciliadas y las neuronas en la cóclea guarda relación con la pérdida de audición. La acumulación en el interior de la perilinfa y la endolinfa ocurre predominantemente cuando las concentraciones de aminoglucósidos en el plasma son altas. La difusión hacia el torrente sanguíneo es lenta; las vidas medias de los aminoglucósidos son de cinco a seis veces más largas en los fluidos óticos que en el plasma. Los fármacos como el ácido etacrínico y la furosemida potencian los efectos ototóxicos de los aminoglucósidos en animales, pero los datos derivados de seres humanos que implican a la furosemida son menos convincentes (Smith y Lietman, 1983).

La estreptomicina y la gentamicina producen sobre todo efectos vestibulares, mientras que la amikacina, la kanamicina y la neomicina afectan en forma principal a la función auditiva; la tobramicina afecta a ambos por igual. La incidencia de ototoxicidad es difícil de determinar. Los datos audiométricos indican que la frecuencia puede ser de hasta 25% (Brummett y Morrison, 1990). La incidencia de toxicidad vestibular es particularmente alta en pacientes que reciben estreptomicina; casi 20% de las personas que recibieron 500 mg dos veces al día durante 4 semanas por endocarditis enterocócica sufrieron daño vestibular irreversible clínicamente detectable. Debido a que los síntomas iniciales pueden ser reversibles, los pacientes que reciben altas dosis o ciclos prolongados de aminoglucósidos deben ser vigilados en forma rigurosa por si presentan ototoxicidad; sin embargo, la hipoacusia puede ocurrir varias semanas después de suspendido el tratamiento.

Un tinnitus agudo a menudo es el primer síntoma de toxicidad coclear. Si el medicamento no se interrumpe, se puede desarrollar una discapacidad auditiva después de unos días. El tinnitus puede persistir durante varios días o hasta dos semanas después de suspendido el tratamiento. Puesto que se pierde primero la percepción del sonido en el rango de alta frecuencia (fuera del rango de conversación), el individuo afectado no siempre se percata del problema, el cual no se detectará a menos que se realice un examen audiométrico cuidadoso. Si avanza la pérdida de audición, resultan afectados los rangos de sonido más bajos.

Entre los pacientes que experimentan toxicidad vestibular, las cefaleas moderadamente intensas, que duran 1-2 días, pueden preceder al inicio de la disfunción laberíntica. Esto se acompaña de inmediato de una etapa aguda en la que aparecen náuseas, vómitos y dificultades en el equilibrio, los cuales persisten durante 1 a 2 semanas. Los síntomas destacados comprenden vértigo en la posición vertical, incapacidad para percibir la terminación del movimiento ("señalización mental pasada") y dificultades para sentarse o ponerse de pie sin señales visuales. La etapa aguda finaliza de manera súbita y se acompaña por laberintitis crónica, en la que el paciente tiene dificultad para caminar o realizar movimientos bruscos; la ataxia es la característica más destacada. La fase crónica persiste durante aproximadamente 2 meses. La recuperación de esta fase puede requerir de 12 a 18 meses, y la mayoría de los individuos quedan con algún daño residual permanente. La interrupción temprana del medicamento puede permitir la recuperación antes del daño irreversible de las células ciliadas.

Nefrotoxicidad

Cerca de 8 a 26% de los pacientes que reciben un aminoglucósido por varios días desarrolla insuficiencia renal leve, que casi siempre es reversible. La toxicidad se debe a la acumulación y retención de aminoglucósido en las células del túbulo proximal. La manifestación inicial de daño en este sitio es la excreción de enzimas del borde en cepillo de los túbulos renales, tras lo cual hay proteinuria leve y aparición de cilindros hialinos y granulosos. La tasa de filtración glomerular se reduce después de varios días más. Se cree que la fase no oligúrica de la insuficiencia renal se debe a los efectos de los aminoglucósidos en la porción distal de la nefrona con una reducción de la sensibilidad del epitelio del conducto colector a la vasopresina. Aunque pocas veces se presenta necrosis tubular aguda grave, el hallazgo significativo más común es un leve aumento de la creatinina plasmática. El deterioro de la función renal casi siempre es reversible, porque las células del túbulo proximal tienen la capacidad de regenerarse (Lietman y Smith, 1983). La toxicidad se correlaciona con la cantidad total de fármaco administrado y con ciclos de terapia más largos (de Jager y van Altena, 2002). La administración a intervalos prolongados en dosis altas da por resultado menos nefrotoxicidad al mismo nivel de la exposición total al fármaco (medido por el área bajo la curva) que los métodos de administración de dosis divididas (consúltese figura 58-3). La neomicina, que se concentra en el máximo grado, es altamente nefrotóxica en los seres humanos y no debe administrarse por vía sistémica. La estreptomicina no se concentra en la corteza renal y es la menos nefrotóxica. Los fármacos como anfotericina B, vancomicina, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, cisplatino y ciclosporina pueden potenciar la nefrotoxicidad inducida por aminoglucósidos (Wood *et al.*, 1986).

Bloqueo neuromuscular

El bloqueo neuromuscular agudo y la apnea se han atribuido a los aminoglucósidos; los pacientes con miastenia grave son particularmente susceptibles. La potencia del bloqueo en orden decreciente es neomicina, kanamicina, amikacina, gentamicina y tobramicina. En los seres humanos, el bloqueo neuromuscular en general se ha producido después de la instilación intrapleural o intraperitoneal de grandes dosis de un aminoglucósido; sin embargo, la reacción puede aparecer tras la administración intravenosa, intramuscular e incluso oral de estos agentes. La mayoría de los episodios se han producido en asociación con la anestesia o la administración de otros agentes bloqueadores neuromusculares. El bloqueo neuromuscular puede revertirse mediante la administración intravenosa de una sal de Ca^{2+}.

Los aminoglucósidos pueden inhibir la liberación presináptica de acetilcolina y al mismo tiempo reducir la sensibilidad postsináptica al transmisor, pero el Ca^{2+} puede superar este efecto y la administración intravenosa de una sal de calcio es el tratamiento preferido para este efecto tóxico (Sarkar *et al.*, 1992). Los inhibidores de la acetilcolinesterasa (p. ej., edrofonio y neostigmina) también se han usado con diversos grados de eficacia.

Otros efectos adversos

En general, los aminoglucósidos tienen escaso potencial alergénico. Las reacciones raras de hipersensibilidad, que incluyen erupciones cutáneas, eosinofilia, fiebre, discrasias sanguíneas, angioedema, dermatitis exfoliativa, estomatitis y choque anafiláctico, se han notificado como hipersensibilidad cruzada entre los medicamentos de esta clase. Los aminoglucósidos parecen asociarse con menos frecuencia a la superinfección debida a *Clostridium difficile* que otras clases de antibacterianos.

Propiedades farmacológicas de los aminoglucósidos individuales

Gentamicina

La gentamicina es un agente importante para el tratamiento de muchas infecciones bacilares gramnegativas graves. Es el aminoglucósido de primera elección debido a su menor costo y actividad confiable contra todos los aerobios gramnegativos menos resistentes. Las preparaciones de gentamicina están disponibles para administración parenteral, oftálmica y tópica. La dosis intramuscular o intravenosa que suele recomendarse de sulfato de gentamicina, cuando se usa contra organismos gramnegativos conocidos o sospechosos como un agente único o en terapia de combinación para adultos con función renal normal, es de 5-7 mg/kg al día administrados en 30-60 min. En los pacientes con disfunción renal, el intervalo puede extenderse. En los pacientes que no son candidatos para la administración de intervalo prolongado, se recomienda una dosis de carga de 2 mg/kg y luego de 3-5 mg/kg al día, administrada en dosis divididas cada 8-12 h. Es posible que se requieran dosis en el extremo superior de este rango para alcanzar las concentraciones terapéuticas en pacientes con trauma o quemaduras, en aquellos con choque séptico, en pacientes con fibrosis quística y otros en quienes la eliminación del fármaco es más rápida o el volumen de distribución es mayor de lo normal.

Se han sugerido varios esquemas de dosificación para recién nacidos y lactantes: 3 mg/kg una vez al día para los recién nacidos prematuros de menos de 35 semanas de gestación; 4 mg/kg una vez al día para recién nacidos de más de 35 semanas de gestación; 5 mg/kg al día en dos dosis divididas para recién nacidos con infecciones graves, y 2-2.5 mg/kg cada 8 h para niños de hasta 2 años. Las concentraciones plasmáticas máximas fluctúan de 4 a 10 mg/ml (dosis: 1.7 mg/kg cada 8 h) y 16 a 24 mg/ml (dosis de intervalo prolongado: 5 mg/kg una vez al día).

Debe hacerse énfasis en que las dosis recomendadas de gentamicina no siempre generan las concentraciones deseadas. Se recomiendan fuertemente las determinaciones periódicas de la concentración plasmática de aminoglucósidos. La gentamicina se absorbe lentamente cuando se aplica de manera tópica en una pomada y algo más rápidamente cuando se aplica como una crema. Cuando el antibiótico se utiliza en grandes áreas de la superficie del cuerpo desnudo, como puede ser el caso en pacientes

quemados, las concentraciones plasmáticas pueden alcanzar 4 µg/ml, y 2 a 5% del fármaco suele aparecer en la orina.

Tobramicina

La actividad antimicrobiana, las propiedades farmacocinéticas y el perfil de toxicidad de la tobramicina son similares a los de la gentamicina. La tobramicina puede administrarse por vía intramuscular, intravenosa o por inhalación. La tobramicina también está disponible en soluciones y ungüentos oftálmicos. La actividad superior de la tobramicina contra *P. aeruginosa* la convierte en el aminoglucósido preferido para tratar las infecciones graves que se conoce o se sospecha que han sido causadas por este organismo, normalmente en combinación con un antibiótico betalactámico antipseudomónico. A diferencia de la gentamicina, la tobramicina muestra poca actividad en combinación con la penicilina contra muchas cepas de enterococos. La mayoría de las cepas de *E. faecium* son altamente resistentes. La tobramicina no es efectiva contra las micobacterias. Las dosis y las concentraciones séricas son idénticas a las de la gentamicina.

Amikacina

El espectro de la actividad antimicrobiana de la amikacina es el más amplio del grupo. Debido a su resistencia a muchas de las enzimas que inactivan los aminoglucósidos, la amikacina desempeña un papel especial en el tratamiento inicial de infecciones bacilares gramnegativas nosocomiales graves en hospitales donde la resistencia a la gentamicina y la tobramicina se ha convertido en un problema importante. La amikacina es activa contra la mayoría de las cepas de *Serratia, Proteus* y *P. aeruginosa*, así como contra la mayoría de las cepas de *Klebsiella, Enterobacter* y *E. coli* que son resistentes a gentamicina y tobramicina. La mayor resistencia a la amikacina se encuentra entre las cepas de *Acinetobacter, Providencia* y *Flavobacterium* y las cepas de *Pseudomonas* distintas de *P. aeruginosa*; todos éstos son patógenos inusuales. La amikacina es menos activa que la gentamicina contra los enterococos y no debe usarse para este organismo. La amikacina no tiene actividad contra la mayor parte de las bacterias anaerobias grampositivas. Es activa contra *M. tuberculosis*, lo que incluye cepas resistentes a la estreptomicina y micobacterias atípicas.

La dosis recomendada de amikacina es de 15 mg/kg/d en una sola dosis diaria o dividida en dos o tres porciones iguales, que debe reducirse en el caso de los pacientes con insuficiencia renal. El fármaco se absorbe rápidamente después de la inyección intramuscular, y las concentraciones máximas en plasma se aproximan a 20 µg/ml después de la inyección de 7.5 mg/kg. La concentración 12 h después de una dosis de 7.5 mg/kg es de 5-10 µg/ml. Una dosis de 15 mg/kg una vez al día produce concentraciones máximas de 50-60 µg/ml y una concentración mínima de menos de 1 µg/ml. Para el tratamiento de infecciones por micobacterias, se usan esquemas de administración tres veces a la semana, con dosis de hasta 25 mg/kg (Peloquin *et al.*, 2004). Al igual que los otros aminoglucósidos, la amikacina causa ototoxicidad, pérdida de la audición y nefrotoxicidad.

Netilmicina

La netilmicina (no comercializada en Estados Unidos) es similar a la gentamicina y a la tobramicina en sus propiedades farmacocinéticas y dosificación (Panwalker *et al.*, 1978). Su actividad antibacteriana es amplia contra los bacilos gramnegativos aerobios. Al igual que la amikacina, la mayoría de las enzimas que inactivan los aminoglucósidos no la metabolizan; por tanto, puede tener actividad contra ciertas bacterias que son resistentes a la gentamicina (con excepción de enterococos resistentes). La netilmicina es útil para el tratamiento de infecciones graves debidas a enterobacterias susceptibles y otros bacilos gramnegativos aerobios. La dosis recomendada de netilmicina en adultos con infecciones del tracto urinario complicadas es de 1.5-2 mg/kg cada 12 h. Para otras infecciones sistémicas graves, se administra una dosis diaria total de 4-7 mg/kg en una dosis única o dividida en dos a tres porciones. Los niños deben recibir 3-7 mg/kg/d divididos en dos o tres dosis; los recién nacidos reciben 3.5-5 mg/kg/d en una dosis diaria única. La $t_{1/2}$ para la eliminación es, generalmente, de 2-2.5 h en los adultos y aumenta con la insuficiencia renal. La netilmicina puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad.

Estreptomicina

La estreptomicina se usa para el tratamiento de ciertas infecciones inusuales, por lo común en combinación con otros agentes antimicrobianos. Por lo general, tiene menos actividad que otros miembros de la clase contra los bacilos aerobios gramnegativos. La combinación de penicilina G (bacteriostática contra enterococos) y estreptomicina es eficaz como terapia bactericida para la endocarditis enterocócica, aunque normalmente se prefiere la gentamicina por su menor toxicidad. Se debe usar estreptomicina en lugar de gentamicina cuando la cepa es resistente a esta última y tiene una susceptibilidad demostrable a la estreptomicina, lo que puede ocurrir porque las enzimas que inactivan estos dos aminoglucósidos son diferentes.

La estreptomicina se puede administrar mediante inyección intramuscular profunda o por vía intravenosa. La inyección intramuscular puede ser dolorosa y desarrollarse una masa suave caliente en el sitio de la inyección. El rango de dosis de la estreptomicina para la mayoría de las indicaciones es de 15-25 mg/kg al día o divididos en dosis dos veces al día. Durante el tratamiento inicial para la tuberculosis, se administra con frecuencia en una sola dosis diaria de 1 000 mg, lo que resulta en concentraciones séricas máximas de cerca de 50-60 y 15-30 µg/ml, y concentraciones mínimas de menos de 1 y 5-10 µg/ml, respectivamente. La frecuencia de dosificación puede reducirse a dos o tres veces por semana después de la fase inicial de tratamiento de la tuberculosis.

La estreptomicina ha sido reemplazada por gentamicina en la mayoría de las indicaciones, porque la toxicidad de la gentamicina es sobre todo renal y reversible, mientras que la de la estreptomicina es vestibular e irreversible. La administración de estreptomicina puede producir disfunción del nervio óptico, lo que incluye escotomas, que se presentan como una ampliación del punto ciego. Entre las reacciones tóxicas menos comunes a la estreptomicina se encuentra la neuritis periférica.

Neomicina

La neomicina es un antibiótico de amplio espectro. Los microorganismos susceptibles por lo general son inhibidos por concentraciones de 10 µg/ml o menos. Las especies gramnegativas altamente sensibles son *E. coli, Enterobacter aerogenes, Klebsiella pneumoniae* y *Proteus vulgaris*. Los microorganismos grampositivos que se inhiben incluyen *S. aureus* y *E. faecalis. Mycobacterium tuberculosis* también es sensible a la neomicina. Las cepas de *P. aeruginosa* son resistentes a la neomicina. El sulfato de neomicina está disponible para administración tópica y oral. La neomicina se comercializa en la actualidad en muchas marcas de cremas, ungüentos y otros productos, sola y en combinación con polimixina, bacitracina, otros antibióticos y una variedad de corticosteroides.

La neomicina se usa ampliamente para la aplicación tópica en diversas infecciones de la piel y las membranas mucosas. La administración oral de neomicina (por lo general en combinación con eritromicina base) se ha empleado sobre todo para la "preparación" del intestino para cirugía. La neomicina administrada por vía oral se absorbe poco en el tracto GI: aproximadamente 97% de una dosis oral de neomicina no se absorbe y se elimina sin cambios en las heces. La porción que se absorbe se excreta por el riñón; la ingestión diaria total de 10 g durante 3 días produce una concentración sanguínea inferior a la asociada con la toxicidad sistémica si la función renal es normal. La neomicina y la polimixina B se han usado para la irrigación de la vejiga con el fin de prevenir la bacteriuria y la bacteriemia asociadas con los catéteres permanentes. Para este propósito, se diluye 1 ml del preparado que contiene 40 mg de neomicina y 200 000 unidades de polimixina B/ml en 1 L de solución de cloruro de sodio a 0.9%, y se usa para la irrigación continuada de la vejiga urinaria a través de sistemas de catéteres apropiados. La vejiga se irriga a razón de 1 L cada 24 h.

Las reacciones de hipersensibilidad, principalmente las erupciones cutáneas, ocurren en 6 a 8% de los pacientes cuando se aplica neomicina por vía tópica. Los efectos tóxicos más importantes de la neomicina son ototoxicidad y nefrotoxicidad; como consecuencia, el fármaco ya no está disponible para administración parenteral. El bloqueo neuromuscular con parálisis respiratoria también se ha producido después de la irrigación de heridas o de cavidades serosas. Las personas tratadas con 4 a 6 g/día del fármaco por vía oral a veces desarrollan un síndrome similar al esprue, caracterizado por diarrea, esteatorrea y azotorrea. También puede haber proliferación excesiva de levaduras en el intestino.

Paromomicina

La paromomicina (también conocida como aminosidina) es un aminoglucósido estructuralmente relacionado con la neomicina. Tiene actividad antibacteriana similar a otros aminoglucósidos, pero tiene una actividad antiparasitaria en particular notable. Los parásitos que, en general, son susceptibles a la paromomicina incluyen especies de *Leishmania, Entamoeba histolytica, Giardia lamblia* y *Cryptosporidium parvum.* La forma parenteral se usa internacionalmente como tratamiento de infecciones debidas a especies *Leishmania* (Leishmaniasis visceral), aunque esta formulación no está disponible en Estados Unidos (Sundar *et al.*, 2007). Al igual que otros aminoglucósidos, tiene poca absorción sistémica cuando se administra por vía oral; esta característica se explota para lograr altas

concentraciones luminales en el tratamiento de enfermedades parasitarias intestinales. Está disponible como cápsulas orales e indicado para el tratamiento de la amebiasis intestinal en una dosis de 25-35 mg/kg/d divididos en tres porciones. También se utiliza para el tratamiento de la criptosporidiosis intestinal y la giardiasis, que puede ser particularmente difícil de tratar en pacientes inmunocomprometidos. La paromomicina administrada por vía oral se asocia con toxicidad gastrointestinal relacionada con la dosis, que incluye náuseas, dolor abdominal y diarrea. Una formulación tópica también se usa a nivel mundial para el tratamiento de la leishmaniasis cutánea (Ben Salah *et al.*, 2013).

Kanamicina

La kanamicina es uno de los aminoglucósidos más tóxicos, y hay pocas indicaciones para su uso. Sólo se indica para el tratamiento de la tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos, e incluso en esta condición, por lo general se prefieren alternativas menos tóxicas.

Agradecimiento: *Henry F. Chambers contribuyó a este capítulo en ediciones recientes de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *aminoglucósidos*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Aminoglucósidos. Inhibidores de la síntesis de proteína bacteriana **General: bactericida, sin absorción GI (<1%), administración oral utilizada sólo para la descontaminación intestinal o los parásitos intestinales, escasa penetración en el CSF, eliminación renal, nefrotoxicidad, ototoxicidad (coclear y vestibular), bloqueo neuromuscular**		
Gentamicina (IV)	• UTI • Peritonitis • Endocarditis en combinación con un agente activo de pared celular • Peste • Tularemia	• Buena actividad *vs.* enterobacterias, *Pseudomonas* • Alguna actividad frente a *Neisseria, Haemophilus, Moraxella* • Actividad sinérgica cuando se combina con un agente de pared celular contra muchos organismos • Toxicidad vestibular > coclear • Toxicidad principalmente renal y reversible
Tobramicina (IV, inhalación)	• UTI • Infecciones pulmonares, incluidas las exacerbaciones de la fibrosis quística • Septicemia nosocomial de origen desconocido	• Similar a la gentamicina, con mejor actividad contra *Pseudomonas aeruginosa* • Toxicidad coclear ≈ vestibular
Amikacina (IV)	• UTI • Infecciones pulmonares, incluidas las exacerbaciones de la fibrosis quística • Septicemia nosocomial de origen desconocido • Infecciones por micobacterias	• Similar a la tobramicina, con actividad contra algunos bacilos gramnegativos resistentes a otros aminoglucósidos • Actividad contra una variedad de micobacterias • Toxicidad coclear > vestibular
Estreptomicina (IV)	• Endocarditis en combinación con un agente activo de la pared celular • Tuberculosis • Peste • Tularemia	• Similar a la gentamicina, con actividad contra algunos enterococos resistentes a gentamicina • Actividad contra *Mycobacterium tuberculosis* • Toxicidad vestibular > coclear • Toxicidad vestibular irreversible
Neomicina (PO, tópica, irrigación urológica)	• Infecciones menores de la piel • Preparación intestinal antes de la cirugía intraabdominal • Irrigación de la vejiga	• Actividad similar a la gentamicina, pero sólo se usa de forma tópica, y no sistémicamente • Puede causar salpullido en la piel
Paromomicina (PO, IM, tópica)	• Infección por *Cryptosporidia* • Amebiasis intestinal • Leishmaniasis	• Diarrea, náuseas, vómitos • Uso de IM para la leishmaniasis visceral • Uso tópico para la leishmaniasis cutánea

Bibliografía

American Thoracic Society. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Resp Crit Care Med* **2005**;*171*:388–416.

Barclay ML, *et al*. Once-daily aminoglycoside therapy: is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin Pharmacokinet* **1999**;*36*:89–98.

Bartal C, *et al*. Pharmacokinetic dosing of aminoglycosides: a controlled trial. *Am J Med* **2003**;*114*:194–198.

Ben Salah A, *et al*. Topical paromomycin with or without gentamicin for cutaneous leishmaniasis. *N Engl J Med* **2013**;*368*:524–532.

Blair DC, *et al*. Inactivation of amikacin and gentamicin by carbenicillin in patients with end-stage renal failure. *Antimicrob Agents Chemother* **1982**;*22*:376–379.

Bliziotis IA, *et al*. Effect of aminoglycoside and beta-lactam combination therapy *versus* beta-lactam monotherapy on the emergence of antimicrobial resistance: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* **2005**;*41*:149–158.

Boulanger LL, *et al*. Gentamicin and tetracyclines for the treatment of human plague: review of 75 cases in New Mexico, 1985–1999. *Clin Infect Dis* **2004**;*38*:663–669.

Brummett RE, Morrison RB. The incidence of aminoglycoside antibiotic-induced hearing loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* **1990**;*116*:406–410.

Busse HJ, *et al*. The bactericidal action of streptomycin: membrane permeabilization caused by the insertion of mistranslated proteins into the cytoplasmic membrane of *Escherichia coli* and subsequent caging of the antibiotic inside the cells due to degradation of these proteins. *J Gen Microbiol* **1992**;*138*:551–561.

Contopoulos-Ioannidis DG, *et al*. Extended-interval aminoglycoside administration for children: a meta-analysis. *Pediatrics* **2004**;*114*:e111–e118.

Cosgrove SE, *et al*. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* **2009**;*48*:713–721.

Davis BB. The lethal action of aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* **1988**;*22*:1–3.
de Jager P, van Altena R. Hearing loss and nephrotoxicity in long-term aminoglycoside treatment in patients with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* **2002**;*6*:622–627.
Eliopoulos GM, *et al*. Ribosomal resistance of clinical enterococcal to streptomycin isolates. *Antimicrob Agents Chemother* **1984**;*25*:398–399.
Geller DE, *et al*. Pharmacokinetics and bioavailability of aerosolized tobramycin in cystic fibrosis. *Chest* **2002**;*122*:219–226.
Guthrie OW. Aminoglycoside-induced ototoxicity. *Toxicology* **2008**;*249*:91–96.
Kearney BP, Aweeka FT. The penetration of anti-infectives into the central nervous system. *Neurol Clin* **1999**;*17*:883–900.
Knoderer CA, *et al*. Clinical issues surrounding once-daily aminoglycoside dosing in children. *Pharmacotherapy* **2003**;*23*:44–56.
Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* **2003**;*36*:615–621.
Lietman PS, Smith CR. Aminoglycoside nephrotoxicity in humans. *J Infect Dis* **1983**;*5*:suppl 2:S284–S292.
Mann HJ, *et al*. Increased dosage requirements of tobramycin and gentamicin for treating *Pseudomonas* pneumonia in patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* **1985**;*1*:238–243.
Mingeot-Leclercq MP, *et al*. Aminoglycosides: activity and resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **1999**;*43*:727–737.
Nestaas E, *et al*. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* **2005**;*90*:F294–F300.
Olaison L, Schadewitz K. Swedish Society of Infectious Diseases Quality Assurance Study Group for Endocarditis. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* **2002**;*34*:159–166.
Panidis D, *et al*. Penetration of gentamicin into the alveolar lining fluid of critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Chest* **2005**;*128*:545–552.
Panwalker AP, *et al*. Netilmicin: clinical efficacy, tolerance, and toxicity. *Antimicrob Agents Chemother* **1978**;*13*:170–176.
Paul M, *et al*. Beta lactam monotherapy *versus* beta lactam-aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* **2003**;*326*:1111.
Peloquin CA, *et al*. Aminoglycoside toxicity: daily *versus* thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* **2004**;*38*:1538–1544.
Sarkar A, *et al*. Calcium as a counteractive agent to streptomycin induced respiratory depression: an in vivo electrophysiological observation. *Acta Physiol Hungar* **1992**;*79*:305–321.
Smith CR, Lietman PS. Effect of furosemide on aminoglycoside-induced nephrotoxicity and auditory toxicity in humans. *Antimicrob Agents Chemother* **1983**;*23*:133–137.
Sundar S, *et al*. Injectable paromomycin for visceral leishmaniasis in India. *N Engl J Med* **2007**;*356*:2571–2581.
Ward K, Theiler RN. Once-daily dosing of gentamicin in obstetrics and gynecology. *Clin Obstet Gynecol* **2008**;*51*:498–506.
Wood CA, *et al*. Vancomycin enhancement of experimental tobramycin nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* **1986**;*30*:20–24.

Capítulo 59

Inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos agentes antibacterianos

Conan MacDougall

INHIBIDORES DE LA SÍNTESIS DE PROTEÍNAS QUE ACTÚAN EN EL RIBOSOMA

- Tetraciclinas y glucilciclinas
- Cloranfenicol
- Macrólidos y cetólidos
- Lincosamidas
- Estreptograminas
- Oxazolidinonas

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE LA PARED DE LA CÉLULA BACTERIANA

- Polimixinas
- Glucopéptidos
- Lipopéptidos

AGENTES DIVERSOS

- Metronidazol
- Bacitracina
- Mupirocina

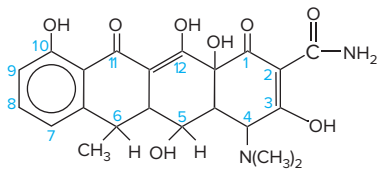
Los compuestos, cuyas características se exponen en este capítulo, por su mecanismo antibacteriano se agrupan en:

1. *Inhibidores de la síntesis proteica bacteriostática que actúan en el ribosoma*, tales como tetraciclinas, macrólidos, lincosamidas, estreptograminas (quinupristina/dalfopristina) y oxazolidinonas (p. ej., linezolid).
2. *Fármacos bactericidas que actúan en la pared celular o en la membrana celular*, tales como polimixinas, glucopéptidos (p. ej., vancomicina) y lipopéptidos (daptomicina).
3. *Agentes diversos* que actúan por diferentes mecanismos, tales como metronidazol, bacitracina y mupirocina.

Inhibidores de la síntesis de proteínas que actúan en el ribosoma

Tetraciclinas y glucilciclinas

Las tetraciclinas son una serie de derivados de una estructura básica de cuatro anillos. A continuación se muestra la que corresponde a la doxiciclina. La *demeclociclina*, la *tetraciclina*, la *minociclina* y la *doxiciclina* están disponibles en Estados Unidos para uso sistémico. Las glucilciclinas son conglomerados de tetraciclina con sustituyentes que confieren actividad de amplio espectro y contra bacterias resistentes a la tetraciclina; la glucilciclina actualmente disponible es la *tigeciclina*.



DOXICICLINA

Mecanismo de acción

Las tetraciclinas y las glucilciclinas inhiben la síntesis de proteínas bacterianas al unirse al ribosoma bacteriano 30S y evitar el acceso del aminoacil tRNA al sitio aceptor (A) en el complejo de ribosoma-mRNA (figura 59-1). Estos fármacos penetran por difusión pasiva en bacterias gramnegativas a través de canales formados por las porinas en la membrana celular externa y por transporte activo que bombea las tetraciclinas a través de la membrana citoplásmica.

Actividad antimicrobiana

Las tetraciclinas son antibióticos bacteriostáticos que actúan contra una amplia gama de bacterias. Intrínsecamente, las tetraciclinas son más activas contra microorganismos grampositivos que contra los gramnegativos. En la tabla 59-1 se incluyen datos recientes de Estados Unidos sobre la actividad de la tetraciclina y otros compuestos. La actividad contra *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus pneumoniae* susceptibles a la penicilina es buena, pero la resistencia es común en los estreptococos del grupo B y *S. pneumoniae* resistente a la penicilina. Se mantiene una actividad excelente contra MSSA y MRSA. La actividad contra los enterococos es limitada. La doxiciclina y la minociclina pueden ser activas contra algunas cepas resistentes a la tetraciclina. *Bacillus anthracis* y *Listeria monocytogenes* son susceptibles.

La actividad de las tetraciclinas contra *Haemophilus influenzae* se ha mantenido en gran medida desde su introducción, pero muchas enterobacterias tienen resistencia adquirida. Aunque todas las cepas de *Pseudomonas aeruginosa* son resistentes, 90% de las cepas de *Burkholderia pseudomallei* (la causa de la melioidosis) son sensibles. La mayoría de las cepas de *Brucella* también son susceptibles. Las tetraciclinas siguen siendo útiles en infecciones causadas por *Haemophilus ducreyi* (chancroide), *Vibrio cholerae* y *Vibrio vulnificus*, e inhiben el crecimiento de *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Yersinia pestis*, *Yersinia enterocolitica*, *Francisella tularensis* y *Pasteurella multocida*. Las tetraciclinas son fármacos alternativos para el tratamiento de la actinomicosis.

Las tetraciclinas son eficaces contra algunos microorganismos resistentes a agentes antimicrobianos con actividad en la pared celular, como *Rickettsia*, *Coxiella burnetii*, *Mycoplasma pneumoniae*, especies de *Chlamydia* y de *Legionella*, *Ureaplasma*, algunas micobacterias atípicas y especies de *Plasmodium*. Las tetraciclinas son activas contra muchas espiroquetas que incluyen *Borrelia recurrentis*, *Borrelia burgdorferi* (enfermedad de Lyme), *Treponema pallidum* (sífilis) y *Treponema pertenue*.

En términos generales, las glucilciclinas (en la actualidad sólo está disponible la tigeciclina) son activas contra organismos que son susceptibles a las tetraciclinas, así como a aquellos cuya resistencia a las tetraciclinas es adquirida (Gales *et al*., 2008). En particular, la tigeciclina muestra una actividad mucho mayor contra enterococos, enterobacterias, *Acinetobacter* y *Bacteroides fragilis*: en los estudios de vigilancia, más de 95% de las cepas de estos organismos resultaron susceptibles a la tigeciclina. No obstante, esta aún carece de actividad contra especies de *Pseudomonas*, *Proteus* y *Providencia*. Se conocen algunas excepciones en las que otras tetraciclinas pueden ser más activas que la tigeciclina contra ciertos organismos, como *Stenotrophomonas* y *Ureaplasma*.

Resistencia a las tetraciclinas y las glucilciclinas

La resistencia es mediada en forma predominante por plásmidos y, a menudo, es inducible. Los tres mecanismos principales de resistencia son los siguientes:

- Disminución de la acumulación de tetraciclina como consecuencia de la menor penetración del antibiótico o la adquisición de una vía de salida dependiente de energía.

Abreviaturas

ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, eliminación
AUC: (*area under the curve*) Área debajo de la curva
CMS: (*colistin methanesulfonate*) Metanosulfonato de colistina
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
IV: (*intravenous*) Intravenoso
MAI: (*Mycobacterium avium-intracellulare*) *Mycobacterium avium* intracelular
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MIC: (*minimum inhibitory concentration*) Concentración inhibitoria mínima
MRSA: (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina
MSSA: (*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*) *Staphylococcus aureus* susceptible a la meticilina
PCN-R: (*penicillin-resistant*) Resistente a la penicilina
PCN-S: (*penicillin-susceptible*) Susceptible a la penicilina
PO: (*by mouth*) Vía oral
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina
USP: (*U.S. Pharmacopeia*) Farmacopea de Estados Unidos

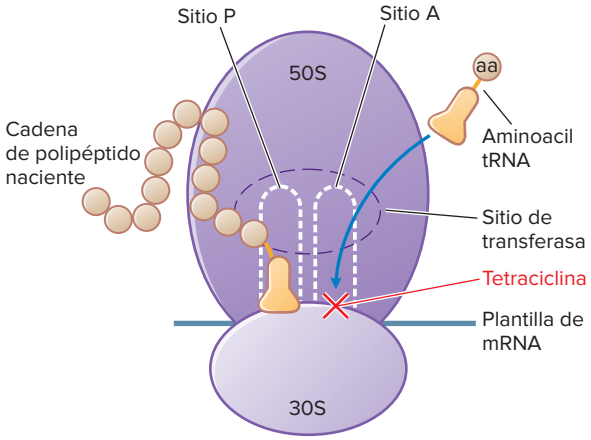


Figura 59-1 ***Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por las tetraciclinas.*** El mRNA se une a la subunidad 30S del RNA ribosómico bacteriano. El sitio P (peptidilo) de la subunidad de RNA ribosómico 50S contiene la cadena de polipéptido naciente; en circunstancias normales, el aminoacil tRNA cargado con el siguiente aminoácido (aa) que se agregará a la cadena se desplaza al interior del sitio A (aceptor), con acoplamiento del par de bases complementarias entre la secuencia del anticodón de tRNA y la secuencia del codón de mRNA. Las *tetraciclinas* inhiben la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad 30S y bloquear la unión de tRNA al sitio A.

- Producción de una proteína de protección ribosómica que desplaza la tetraciclina de su blanco.
- Inactivación enzimática de las tetraciclinas.

La resistencia cruzada, o la falta de ella, entre las tetraciclinas depende del mecanismo operante. La resistencia a la tetraciclina, debida a un mecanismo de protección ribosómica (*tetM*), produce resistencia cruzada a la doxiciclina y la minociclina, porque el sitio blanco protegido es el mismo para todas las tetraciclinas. La fracción glucilamido que es característica de la tigeciclina reduce su afinidad para la mayoría de las bombas de salida, y restablece así la actividad contra muchos organismos que presentan resistencia a la tetraciclina por intervención de dicho mecanismo.

La unión de las glucilciclinas a los ribosomas también se intensifica, y ello mejora la actividad contra aquellos organismos que albergan proteínas de protección ribosómica que confieren resistencia a otras tetraciclinas.

ADME

La absorción oral de la mayoría de las tetraciclinas es incompleta. El porcentaje de fármaco no absorbido aumenta a medida que se incrementa la dosis. La tigeciclina está disponible sólo para administración parenteral. La ingestión concomitante de cationes divalentes y trivalentes (p. ej., Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{3+}, $Fe^{2+/3+}$ y Zn^{2+}) deteriora la absorción. Por tanto, los productos lácteos, antiácidos, geles de hidróxido de aluminio, las sales de calcio, magnesio, hierro o zinc, el subsalicilato de bismuto y los suplementos dietéticos de hierro y zinc pueden interferir con la absorción de

TABLA 59-1 Sensibilidad antimicrobiana y concentraciones típicas mínimas que inhibirán 90% (MIC_{90}) de los aislados clínicos para patógenos grampositivos clave

	% SUSCEPTIBLE (MIC_{90}, µg/mL)						
		Streptococcus pneumoniae		*Staphylococcus aureus*			
ANTIBIÓTICO	*Streptococcus pyogenes*	PCN-S	PCN-R	MSSA	MRSA	*Enterococcus faecalis*	*Enterococcus faecium*
Tetraciclina	89.7% (4)	94.6% (≤2)	36.7% (>8)	95.7% (≤2)	93.4% (≤2)	24.6% (>8)	58.7% (>8)
Tigecilina	100% (≤0.03)	NR (≤0.03)	NR (≤0.03)	100% (0.25)	99.9% (0.25)	99.9% (0.25)	NR (0.12)
Eritromicina	89.7% (1)	87.3% (>2)	17.2% (>2)	70.8% (>2)	6.1% (>2)	9.1% (>2)	3.0% (>2)
Clindamicina	97.7% (≤0.25)	97.1% (≤0.25)	44.4% (>2)	94.6% (≤0.25)	57.9% (>2)	NA	NA
Quinupristina/ dalfopristina	100% (≤0.12)	99% (0.5)	100% (0.5)	100% (0.25)	100% (0.5)	3.9% (8)	92.6% (2)
Linezolid	100% (1)	100% (1)	100% (1)	99.9% (2)	99.9% (2)	99.9% (2)	98.0% (2)
Vancomicina	100% (0.25)	100% (≤1)	100% (≤1)	99.9% (1)	99.9% (1)	94.5% (2)	26.6% (>16)
Telavancina	100% (0.03)	NR (≤0.015)		100% (0.06)	100% (0.06)	96.8% (0.12)	NR (2)
Dalbavancina	100% (≤0.03)	NA		100% (0.06)	100% (0.06)	NR (>4)	NR (>4)
Oritavancina	99.7% (0.12)	NR (≤0.008)	NR (≤0.008)	100% (0.06)	100% (0.06)	NR	NR
Daptomicina	100% (0.06)	NA (0.12)	NA (0.12)	100% (0.25)	100% (0.5)	100% (2)	100% (4)

Las entradas son porcentajes de aislados inhibidos en puntos de corte de susceptibilidad establecidos o propuestos. Entre paréntesis se encuentran las concentraciones del fármaco (en µg/mL) que se necesitan para inhibir el crecimiento de 90% de las cepas de ese organismo.
NA: no aplicable; NR: no notificado.
Datos de Gales AC, *et al. Diagn Microbiol Infect Dis* **2008**;60:421-427; Critchley IA, *et al. Antimicrob Agents Chemother* **2003**;47:1689-1693; Jones RN, *et al. Diagn Microbiol Infect Dis* 2013;75:304-307; Mendes RE, *et al. Clin Infect Dis* **2012**;*54*(S3):S203-S213; Mendes RE, *et al. Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:702-706.

las tetraciclinas. Después de una dosis oral única, la concentración plasmática máxima se alcanza en cuestión de 2 a 4 h. Estos medicamentos tienen vida media en el rango de 6 a 12 h y con frecuencia se administran de dos a cuatro veces al día. La demeclociclina también se absorbe de manera incompleta, pero se puede administrar con menos frecuencia, porque su $t_{1/2}$ de 16 h proporciona concentraciones plasmáticas efectivas durante 24 a 48 h. Las dosis orales de doxiciclina y minociclina se absorben perfectamente (90-100%) y tienen vida media de 16 a 18 h; se pueden administrar en dosis más bajas que la tetraciclina o la demeclociclina. Las concentraciones plasmáticas son equivalentes, independientemente de si la doxiciclina se administra por vía oral o parenteral. Los alimentos, incluidos los productos lácteos, no interfieren con la absorción de la doxiciclina y la minociclina.

Las tetraciclinas se distribuyen ampliamente por todo el cuerpo, incluyendo la orina y la próstata. Se acumulan en las células reticuloendoteliales del hígado, el bazo y la médula ósea, y en los huesos, la dentina y el esmalte de los dientes que no han salido. La tigeciclina se distribuye en forma rápida y extensa en los tejidos, con un volumen aparente estimado de 7 a 10 L/kg. No se necesita que las meninges estén inflamadas para que pasen tetraciclinas al CSF. Las tetraciclinas cruzan la placenta y penetran en la circulación fetal y en el líquido amniótico. En la leche materna, se identifican concentraciones relativamente grandes de tales fármacos.

A excepción de la doxiciclina, la mayoría de las tetraciclinas se eliminan principalmente por el riñón, aunque también se concentran en el hígado, se excretan en la bilis y se reabsorben parcialmente a través de la recirculación enterohepática. Cantidades comparables de tetraciclina (es decir, 20-60%) se excretan en la orina dentro de las 24 h, después de la administración oral o intravenosa. La doxiciclina se excreta en gran medida sin cambios tanto en la bilis como en la orina, la tigeciclina se excreta principalmente sin modificaciones junto con una pequeña cantidad de metabolitos glucuronizados, y la minociclina es metabolizada ampliamente por el hígado antes de ser excretada. Por consiguiente, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal. Las recomendaciones para ajustes específicos de dosis en casos de enfermedad hepática están disponibles únicamente para la tigeciclina.

Usos terapéuticos y dosis

Las tetraciclinas siguen siendo útiles como terapia de primera línea para las infecciones causadas por rickettsias, micoplasmas y clamidias. La doxiciclina, el miembro más importante de las tetraciclinas, es el fármaco de elección para muchas enfermedades de transmisión sexual, infecciones por rickettsias, peste, brucelosis, tularemia e infecciones por espiroquetas, y también se utiliza para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio e infecciones de la piel y tejidos blandos causadas por cepas de MRSA provenientes de la comunidad, contra las cuales la minociclina también es efectiva. Las glucilciclinas han recuperado gran parte de la actividad antibacteriana perdida por las tetraciclinas a causa de la resistencia y pueden usarse para varias infecciones provocadas por organismos grampositivos y gramnegativos (De Rosa *et al*., 2015). Sin embargo, un análisis conjunto de ensayos clínicos de tigeciclina encontró un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, del riesgo de muerte con tigeciclina *versus* comparadores (Food and Drug Administration, 2016). Es por ello que la tigeciclina, por lo general, debe reservarse para situaciones en las que no es apropiado el tratamiento alternativo.

La dosis oral de tetraciclina varía de 1 a 2 g/d en los adultos. Los niños mayores de 8 años deben recibir de 25 a 50 mg/kg diarios en cuatro dosis divididas (sin exceder 2 g/d). La dosis oral o intravenosa típica de doxiciclina para adultos es de 100 mg cada 12 o 24 h; para niños mayores de 8 años, la dosis es de 4.4 mg/kg/d en dos dosis divididas el primer día, luego 2.2 mg/kg administrados una o dos veces al día. La dosis habitual de minociclina para adultos es, inicialmente, de 200 mg por vía oral o intravenosa, seguida de 100 mg cada 12 h; para los niños, la dosis inicial es de 4 mg/kg, seguida de 2 mg/kg cada 12 h. Para ciertas enfermedades (p. ej., sífilis) se recomiendan dosificaciones diferentes, por lo que se aconseja al lector que consulte las pautas más actuales. La tigeciclina se administra por vía intravenosa a adultos en una dosis de carga de 100 mg, seguida de 50 mg cada 12 h. En el caso de los pacientes con insuficiencia hepática grave, después de la dosis de carga se aplicará una dosis menor de mantenimiento de 25 mg cada 12 h. No se cuenta con datos sobre dosis de tigeciclina en pediatría.

Infecciones del tracto respiratorio. La doxiciclina tiene actividad satisfactoria contra *Streptococcus pneumoniae* y *H. influenzae,* y una excelente actividad contra patógenos atípicos como *Mycoplasma* y *Chlamydophila pneumoniae*. La tigeciclina es efectiva para usar como fármaco único en adultos hospitalizados con neumonía bacteriana adquirida en la comunidad.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos. La tigeciclina está aprobada para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos. La doxiciclina y la minociclina tienen una buena actividad contra los estafilococos y pueden ser útiles en el tratamiento de infecciones cutáneas por MRSA. Se han usado dosis bajas de tetraciclina para tratar el acné (25 mg por vía oral dos veces al día).

Infecciones intraabdominales. La resistencia por parte de las enterobacterias y los anaerobios gramnegativos limita la utilidad de las tetraciclinas en las infecciones intraabdominales. No obstante, la tigeciclina posee una actividad excelente contra estos patógenos y contra *Enterococcus*.

Enfermedades de transmisión sexual. La doxiciclina ya no se recomienda contra las infecciones gonocócicas, debido a la propagación de la resistencia (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). Un ciclo de tratamiento de siete días con doxiciclina es menos conveniente, pero tan eficaz como la azitromicina en dosis única, para tratar las infecciones genitales no complicadas causadas por *Chlamydia trachomatis*. *Chlamydia trachomatis* suele ser un patógeno coexistente en la enfermedad inflamatoria pélvica aguda, y la doxiciclina es un componente de los regímenes de terapia combinada para esta condición. La epididimitis aguda es causada por infección con *C. trachomatis* o *Neisseria gonorrhoeae* en varones menores de 35 años. Los regímenes efectivos incluyen una sola inyección de ceftriaxona (250 mg) más doxiciclina durante 10 días. Las parejas sexuales también deben tratarse. La administración de doxiciclina durante 21 días constituye una medida de primera línea para el tratamiento del linfogranuloma venéreo. Las mujeres no embarazadas alérgicas a la penicilina que tienen sífilis primaria, secundaria o latente se pueden tratar con un régimen tetraciclínico, como doxiciclina durante dos semanas. Las tetraciclinas no deben usarse para el tratamiento de la neurosífilis.

Infecciones por rickettsias. Las tetraciclinas salvan vidas en los casos de infecciones por rickettsias, incluida la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, el tifus epidémico recrudescente (enfermedad de Brill), el tifus murino, el tifus de los matorrales, la rickettsiosis exantemática y la fiebre Q. A menudo, la mejoría clínica es evidente dentro de las 24 h después de haber comenzado el tratamiento. La doxiciclina es el fármaco de elección para combatir la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas en adultos y niños, incluidos los menores de 9 años, en quienes el riesgo de manchas en los dientes permanentes se ve compensado por la gravedad de esta infección potencialmente mortal (Masters *et al*., 2003).

Ántrax. La doxiciclina está indicada para la prevención o el tratamiento del ántrax. Se debe usar en combinación con otro agente cuando se trate una infección inhalatoria o GI. En caso de exposición al bioterrorismo, se recomiendan 60 días de duración de la terapia.

Aplicación local. Salvo el uso local en los ojos, no se recomienda el empleo tópico de tetraciclinas, aunque están aprobadas por la FDA como antibióticos tópicos de primeros auxilios sin receta médica. En odontología, se utilizan las preparaciones de liberación sostenida de minociclina y doxiciclina para administración subgingival.

Otras infecciones. Las tetraciclinas en combinación con la rifampicina o la estreptomicina son efectivas contra las infecciones agudas y crónicas causadas por *Brucella melitensis*, *Brucella suis* y *Brucella abortus*. Aunque se prefiere la estreptomicina, en la tularemia las tetraciclinas también son eficaces. La actinomicosis, a pesar de que reacciona predominantemente a la penicilina G, puede tratarse con éxito con una tetraciclina. La minociclina es una alternativa para el tratamiento de la nocardiosis, pero conviene usar una sulfonamida al mismo tiempo. La frambesia y la fiebre recurrente responden favorablemente a las tetraciclinas. Las tetraciclinas son útiles en el tratamiento agudo y la profilaxis de la leptospirosis (especies de *Leptospira*). Las especies de *Borrelia*, que incluyen *B. recurrentis* (fiebre recurrente) y *B. burgdorferi* (enfermedad de Lyme), responden a las tetraciclinas. Las tetraciclinas se han utilizado para tratar patógenos micobacterianos atípicos susceptibles, entre ellos, *Mycobacterium marinum*. Las tetraciclinas en combinación con bismuto y metronidazol pueden usarse para las infecciones por *H. pylori* (Peterson *et al*., 2000).

Efectos adversos

Gastrointestinal. Todas las tetraciclinas pueden producir irritación gastrointestinal, más a menudo después de la administración oral. Pueden causar ardor y malestar epigástrico, molestias abdominales, náuseas, vómitos y diarrea. Se puede mejorar la tolerancia si se administran las tetraciclinas junto con alimentos, pero no se deben tomar junto con productos lácteos ni antiácidos. Las tetraciclinas se han asociado con esofagitis y úlceras esofágicas; los pacientes deben tomar las formulaciones orales con un vaso lleno de agua mientras están de pie. La tigeciclina administrada por vía intravenosa también se ha asociado con náuseas y vómitos.

Muchas de las tetraciclinas se absorben de manera incompleta en el tracto GI, y las altas concentraciones en el intestino pueden alterar en grado extraordinario la flora entérica. Los microorganismos coliformes aeróbicos y anaeróbicos sensibles y las bacterias grampositivas formadoras de esporas se suprimen en forma notable durante los regímenes de tetraciclina a largo plazo. A medida que disminuye el recuento de coliformes fecales, se produce una proliferación de microorganismos resistentes a la tetraciclina, particularmente de levaduras (especies de *Candida*), enterococos, *Proteus* y *Pseudomonas*. Durante el tratamiento con tetraciclinas pueden surgir moniliasis, afta o esofagitis asociada a *Candida*.

Fotosensibilidad. La demeclociclina, la doxiciclina y otras tetraciclinas, así como las glucilciclinas, en menor medida, pueden producir reacciones de fotosensibilidad en individuos tratados expuestos a la luz solar. La onicólisis y la pigmentación de las uñas pueden aparecer con o sin fotosensibilidad acompañante.

Toxicidad hepática. La toxicidad hepática se ha desarrollado en sujetos con insuficiencia renal que reciben 2 g o más de tetraciclina al día por vía parenteral, pero este efecto también puede ocurrir cuando se administran grandes cantidades por vía oral. Las mujeres embarazadas son particularmente susceptibles. La doxiciclina tal vez no esté asociada con hepatotoxicidad.

Toxicidad renal. Las tetraciclinas pueden agravar la uremia en individuos con enfermedad renal, debido a sus efectos catabólicos. La doxiciclina, la minociclina y la tigeciclina tienen menos efectos secundarios renales que otras tetraciclinas. Se ha observado diabetes insípida nefrógena en algunos pacientes que reciben demeclociclina, y este fenómeno se ha aprovechado para el tratamiento del síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (véase capítulo 25). En personas que han ingerido tetraciclina caducada, se ha observado el síndrome de Fanconi (caracterizado por náuseas, vómitos, poliuria, polidipsia, proteinuria, acidosis, glucosuria y aminoaciduria), presumiblemente como consecuencia de los efectos tóxicos en los túbulos proximales del riñón.

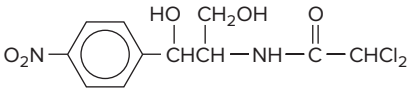
Efectos en los dientes. Los niños que reciben tetraciclina o glucilciclina pueden presentar manchas pardas permanentemente en los dientes. La duración del tratamiento parece ser menos importante que la cantidad total de antibiótico administrado. El riesgo es mayor cuando se suministra tetraciclina a infantes antes de la primera dentición, pero puede desarrollarse si el medicamento se administra entre las edades de 2 meses y 5 años, lapso en que dichos dientes se calcifican. El tratamiento de la embarazada con tetraciclinas puede manchar los dientes de sus hijos.

Otros efectos tóxicos e irritantes. Las tetraciclinas se depositan en el esqueleto del feto durante la gestación y en toda la niñez, y pueden deprimir el crecimiento óseo en los bebés prematuros. Esta situación puede revertirse fácilmente si el periodo de exposición al medicamento es corto. La tromboflebitis suele aparecer después de la administración intravenosa. Este efecto irritante de las tetraciclinas se ha utilizado en terapéutica en pacientes con derrames pleurales malignos. El tratamiento con tetraciclina a largo plazo puede ocasionar leucocitosis, linfocitos atípicos, granulación tóxica de los granulocitos y púrpura trombocitopénica. Las tetraciclinas pueden causar un aumento de la presión intracraneal (pseudotumor cerebral) en lactantes de corta edad, incluso cuando se administran en las dosis terapéuticas habituales. Los pacientes que reciben minociclina pueden experimentar efectos tóxicos vestibulares, que se manifiestan por mareos, ataxia, náuseas y vómitos. Los síntomas aparecen poco después de la dosis inicial y generalmente desaparecen entre las 24 y 48 h después de que se interrumpe el uso del fármaco. Pocas veces surgen reacciones cutáneas después de utilizar cualquiera de las tetraciclinas. Entre las respuestas alérgicas más graves se encuentran el angioedema y la anafilaxia; las reacciones anafilactoides pueden ocurrir, incluso, después del uso oral. Otras reacciones de hipersensibilidad son ardor en los ojos, queilosis, glositis atrófica o hipertrófica, prurito del ano o de la vulva y vaginitis; estas reacciones pueden persistir durante semanas o meses después del cese de la terapia con tetraciclina. Es frecuente la sensibilización cruzada entre las diversas tetraciclinas.

Interacciones medicamentosas. Como se mencionó, la coadministración oral de tetraciclinas y cationes divalentes y trivalentes puede conducir a la quelación de la tetraciclina, con la consiguiente absorción deficiente. Existe cierta evidencia de interacciones farmacológicas entre la doxiciclina y los compuestos inductores de enzimas hepáticas como la fenitoína y la rifampicina, pero no en lo que se refiere a la minociclina ni la tigeciclina.

Cloranfenicol

El cloranfenicol, un antibiótico producido por *Streptomyces venezuelae*, se introdujo en la práctica clínica en 1948. El cloranfenicol puede causar discrasias sanguíneas graves y letales; en consecuencia, el fármaco se reserva ahora para el tratamiento de infecciones potencialmente mortales (p. ej., meningitis, infecciones por rickettsias) en sujetos que no pueden optar por alternativas más seguras debido a la resistencia o alergias (Wareham *et al.*, 2002).



CLORANFENICOL

Mecanismo de acción

El cloranfenicol inhibe la síntesis proteica de bacterias y en menor extensión, de células eucarióticas. El medicamento penetra con facilidad en las células bacterianas, probablemente por difusión facilitada. El cloranfenicol actúa sobre todo al unirse de manera reversible a la subunidad ribosómica 50S (cerca del sitio de unión de los antibióticos macrólidos y la clindamicina). El fármaco impide que se una el extremo del aminoacil tRNA que contiene el aminoácido, al sitio aceptor en la subunidad ribosómica 50S. La interacción entre la peptidiltransferasa y su sustrato de aminoácidos no puede ocurrir y se inhibe la formación de enlaces peptídicos (figura 59-2).

El cloranfenicol también puede inhibir la síntesis proteica en mitocondrias en células de mamíferos, tal vez porque los ribosomas mitocondriales se parecen a los ribosomas bacterianos (ambos son 70S); las células eritropoyéticas son particularmente sensibles.

Actividad antimicrobiana

El cloranfenicol posee un amplio espectro de actividad antimicrobiana. Es bacteriostático contra muchas especies, aunque puede ser bactericida contra *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis* y *S. pneumoniae*. Las cepas de *S. aureus* tienden a ser menos susceptibles, pero algunas cepas de MRSA altamente resistente han sido susceptibles. El cloranfenicol es activo contra los enterococos, incluido *E. faecium* que es resistente a múltiples fármacos. El cloranfenicol es activo contra *Mycoplasma*, *Chlamydia* y *Rickettsia*. Las enterobacterias son sensibles de forma variable al cloranfenicol, pero *P. aeruginosa* es resistente inclusive a concentraciones muy altas del medicamento. Las cepas de *V. cholerae* han permanecido con una gran susceptibilidad al cloranfenicol. Son predominantes las cepas de *Shigella* y *Salmonella* resistentes a múltiples fármacos, incluido el cloranfenicol.

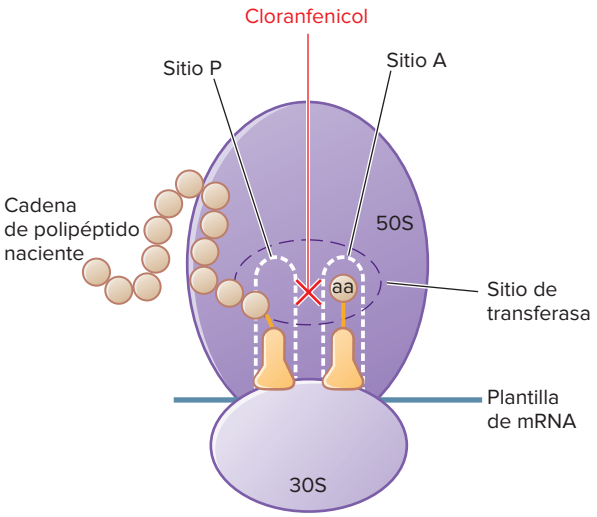


Figura 59-2 ***Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por cloranfenicol.*** El cloranfenicol se une a la subunidad ribosómica 50S en el sitio de peptidiltransferasa e inhibe la transpeptidación. El cloranfenicol se une cerca del sitio de acción de la clindamicina y de los antibióticos macrólidos. Estos agentes interfieren en la unión del cloranfenicol y, por eso, pueden interferir en las acciones de cada uno si se administran simultáneamente. Véase la figura 59-1 para obtener información adicional.

Resistencia al cloranfenicol

La resistencia al cloranfenicol es causada por un plásmido codificado por la acetiltransferasa que inactiva el fármaco. Dicho fenómeno también puede ser consecuencia de la disminución de la permeabilidad y de la mutación ribosómica. Los derivados acetilados del cloranfenicol no se unen a los ribosomas bacterianos.

ADME

El cloranfenicol ha estado disponible en preparaciones orales, intravenosas y tópicas (p. ej., oftálmicas). La formulación oral ya no está disponible en Estados Unidos, aunque se puede encontrar en otras partes del mundo. El cloranfenicol administrado en forma de cápsula oral se absorbe rápidamente en el tracto GI. El succinato de cloranfenicol es un profármaco para uso parenteral que se hidroliza mediante esterasas a cloranfenicol *in vivo*. El succinato de cloranfenicol se elimina rápidamente del plasma por los riñones; esto puede reducir la biodisponibilidad general del medicamento, porque antes de la hidrólisis puede eliminarse hasta 30% de la dosis. La deficiencia en la función renal en el neonato y otros estados de insuficiencia renal hacen que aumenten las concentraciones plasmáticas del succinato de cloranfenicol. Se ha observado una disminución de la actividad de la esterasa en el plasma de neonatos y lactantes, lo cual prolonga el tiempo que se necesita para alcanzar las concentraciones máximas de cloranfenicol activo (hasta 4 h) y extiende el periodo durante el cual puede ocurrir la eliminación renal del succinato de cloranfenicol.

El cloranfenicol se distribuye ampliamente en los fluidos corporales y alcanza con facilidad concentraciones terapéuticas en el CSF. El cloranfenicol aparece en la bilis, la leche materna y el líquido de la placenta. El principal mecanismo de eliminación es el metabolismo hepático a glucurónido inactivo. Este metabolito y el cloranfenicol se excretan en la orina. Los pacientes con insuficiencia hepática muestran disminución de la depuración metabólica y en ellos hay que ajustar las dosis. Cerca de 50% de cloranfenicol se une a las proteínas plasmáticas; dicha unión se reduce en pacientes cirróticos y en recién nacidos. La vida media no se modifica significativamente en la insuficiencia renal o si se practica hemodiálisis y por ello no se necesitan usualmente ajustes de sus dosis. La variabilidad en el metabolismo y la farmacocinética del cloranfenicol en neonatos, lactantes y niños requiere el control de las concentraciones del fármaco en el plasma.

Usos terapéuticos y dosis

La terapia con cloranfenicol debe circunscribirse a las infecciones en las cuales los beneficios del medicamento superan los riesgos de las posibles toxicidades. Cuando existen otros medicamentos antimicrobianos que son igualmente efectivos y menos tóxicos, deben usarse estos en lugar del cloranfenicol.

Fiebre tifoidea. Las cefalosporinas de tercera generación y las quinolonas son los fármacos de elección para el tratamiento de la fiebre tifoidea, porque son menos tóxicas y porque las cepas de *Salmonella typhi* a menudo son resistentes al cloranfenicol. La dosis de cloranfenicol para el adulto con fiebre tifoidea es de 1 g cada 6 h durante 4 semanas.

Meningitis bacteriana. El cloranfenicol sigue siendo un fármaco alternativo para el tratamiento de la meningitis causada por *H. influenzae*, *N. meningitidis* y *S. pneumoniae* en pacientes que tienen alergia grave a los β-lactámicos y en los países en desarrollo. La dosis diaria total para niños debe ser de 50 mg/kg de peso corporal, dividida en cuatro dosis iguales que se aplican por vía intravenosa cada 6 h.

Enfermedades por rickettsia. Las tetraciclinas generalmente son los fármacos preferidos para combatir las enfermedades por rickettsia. Sin embargo, en pacientes alérgicos a estos fármacos, en mujeres embarazadas y en niños menores de 8 años que requieren ciclos de tratamiento prolongados o repetidos, el cloranfenicol es una terapia alternativa. A él responden satisfactoriamente la fiebre maculosa de las Montañas Rocosas, el tifus epidémico, murino, de los matorrales y recrudescente, y la fiebre Q. En adultos y niños con las enfermedades anteriores, se recomienda una dosis de 50 mg/kg/d dividida en intervalos de 6 h. En las infecciones graves o resistentes, cabe recurrir durante intervalos cortos a dosis de hasta 100 mg/kg/d, pero debe reducirse a 50 mg/kg/d tan pronto como sea posible. La terapia debe continuarse hasta que el estado general del paciente haya mejorado y no tenga fiebre durante 24 a 48 h.

Efectos adversos

El cloranfenicol inhibe la síntesis de proteínas de la membrana mitocondrial interna, tal vez mediante la inhibición de la peptidiltransferasa ribosómica. Éstas incluyen subunidades de la citocromo *c* oxidasa, de la ubiquinona-citocromo *c* reductasa y de la ATPasa de translocación de protones, decisiva para el metabolismo aeróbico. Gran parte de los efectos tóxicos observados con este fármaco se pueden atribuir a los efectos mencionados.

Reacciones de hipersensibilidad. Las erupciones cutáneas pueden ser consecuencia de la hipersensibilidad al cloranfenicol. La fiebre suele aparecer de modo simultáneo o ser la única manifestación. El angioedema es una complicación rara. Las reacciones de Jarisch-Herxheimer pueden aparecer después de instituir el tratamiento con cloranfenicol contra sífilis, brucelosis y fiebre tifoidea.

Toxicidad hematológica. El cloranfenicol afecta el sistema hematopoyético de dos maneras: una toxicidad relacionada con la dosis que se presenta como anemia, leucopenia o trombocitopenia, y una respuesta idiosincrásica que se manifiesta por anemia aplásica, que en muchos casos conduce a una pancitopenia fatal. La supresión eritroide reversible que depende de la dosis probablemente traduce una acción inhibitoria del cloranfenicol en la síntesis proteínica en mitocondrias en los precursores eritroides, lo que a su vez afecta la incorporación de hierro al hemo. La supresión de la médula ósea se produce con regularidad cuando las concentraciones plasmáticas son de 25 μg/mL o más y se observa con el uso de grandes dosis de cloranfenicol, con su administración prolongada o en ambas situaciones. La supresión de la médula ósea relacionada con la dosis puede progresar a una aplasia fatal si se continúa el tratamiento, pero la mayoría de los casos de aplasia de la médula ósea se desarrollan sin que haya habido supresión medular que dependa de una dosis previa.

La pancitopenia ocurre con mayor frecuencia en personas que se someten a una terapia prolongada y especialmente en aquellas que han estado expuestas al medicamento en más de una ocasión. Aunque la incidencia de la reacción es baja, alrededor de 1 en 30 000 ciclos de terapia o más, la tasa de mortalidad es alta cuando la aplasia medular está completa, y hay una mayor incidencia de leucemia aguda en los individuos que se recuperan. La anemia aplásica representa aproximadamente 70% de los casos de discrasias sanguíneas debidas al cloranfenicol; la anemia hipoplásica, la agranulocitosis y la trombocitopenia constituyen el resto. El mecanismo propuesto implica la conversión del grupo nitro a un intermediario tóxico por bacterias intestinales.

Otros efectos tóxicos e irritantes. Después de la administración oral de cloranfenicol, pueden aparecer náuseas y vómitos, sabor desagradable, diarrea e irritación perineal. En raras ocasiones puede ocurrir visión borrosa y parestesias digitales. Los tejidos que tienen una alta tasa de consumo de oxígeno (p. ej., corazón, cerebro) pueden ser particularmente susceptibles a los efectos del cloranfenicol sobre las enzimas mitocondriales.

Los neonatos, en especial si son prematuros, pueden desarrollar una enfermedad grave llamada *síndrome del bebé gris*. Este síndrome por lo general comienza de 2 a 9 días después de iniciado el tratamiento. En las primeras 24 h, se producen vómitos, rechazo a la succión, respiración irregular y rápida, distensión abdominal, periodos de cianosis y episodios de heces laxas verdosas. Durante las próximas 24 h, los recién nacidos adquieren una coloración gris ceniciento y se vuelven flácidos e hipotérmicos. Se ha informado un "síndrome gris" similar en adultos que recibieron una sobredosis accidental del fármaco. En cerca de 40% de los casos, los pacientes mueren, en un plazo de dos días a partir de los síntomas iniciales. Aquellos que se recuperan por lo común no muestran secuelas. Al parecer, dos mecanismos explican los efectos tóxicos del cloranfenicol en los recién nacidos: 1) una deficiencia en el desarrollo de la glucuronil transferasa, la enzima hepática que metaboliza al cloranfenicol, y 2) la excreción renal inadecuada del fármaco no conjugado. Al comenzar el síndrome clínico, las concentraciones de cloranfenicol en el plasma generalmente superan los 100 μg/mL, a pesar de que pueden ser tan bajas como 75 μg/mL.

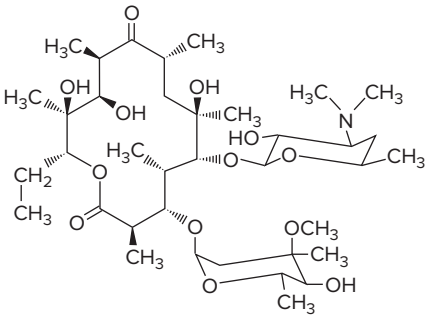
Interacciones medicamentosas. El cloranfenicol inhibe los CYP hepáticos y, por tanto, prolonga la vida media de los medicamentos que se metabolizan por este sistema. Se han producido casos de toxicidad grave y muerte debido a la falta de identificación de dichos efectos. La administración simultánea de fenobarbital o de rifampicina, los cuales inducen CYP de forma potente, acorta la $t_{1/2}$ del antibiótico y puede dar lugar a concentraciones subterapéuticas del fármaco.

Macrólidos y cetólidos

Los antibióticos macrólidos son fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de infecciones del tracto respiratorio causadas por los patógenos comunes de la neumonía adquirida en la comunidad. Existen disponibles para uso clínico cuatro macrólidos: eritromicina, claritromicina, azitromicina y fidaxomicina. La eritromicina es el fármaco original de la clase, descubierto en 1952 por McGuire y colaboradores en los productos metabólicos de una cepa de *Streptomyces erythreus*. La azitromicina y la claritromicina son derivados semisintéticos de la eritromicina, que la han

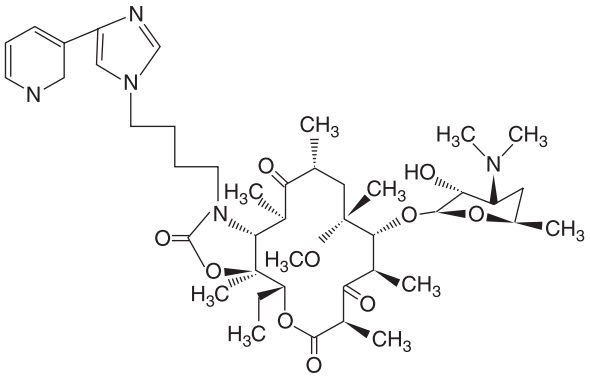
reemplazado en gran medida en el uso clínico. La fidaxomicina es un macrólido absorbido de forma no sistémica que se utiliza únicamente para el tratamiento de la colitis por *Clostridium difficile*. Los cetólidos son derivados semisintéticos de la eritromicina con actividad contra algunas cepas resistentes a los macrólidos.

Los antibióticos macrólidos contienen un anillo de lactona multimiembro (anillos de 14 miembros para la eritromicina y la claritromicina y un anillo de 15 miembros para la azitromicina) al cual están unidos uno o más desoxiazúcares. La claritromicina difiere de la eritromicina sólo por la metilación del grupo hidroxilo en la posición 6, y la azitromicina difiere por la adición de un átomo de nitrógeno que sustituye a un metilo en el anillo lactónico. Estas modificaciones estructurales mejoran la estabilidad del ácido y su penetración en tejidos y amplían su espectro de actividad.



ERITROMICINA

Los cetólidos son sistemas de anillos multimiembros estructuralmente similares, pero con diferentes sustituyentes. La telitromicina difiere de la eritromicina en que el grupo 3-ceto reemplaza a la α-L-cladinosa del anillo macrólido de 14 miembros, y cuenta con un carbamato sustituido en C11-C12. La telitromicina es el único cetólido actualmente aprobado en Estados Unidos. Estas modificaciones hacen que los cetólidos sean menos susceptibles a los mecanismos de resistencia mediados por metilasa (*erm*) y por salida (*mef* o *msr*). Por esa razón, los cetólidos son activos contra muchas cepas grampositivas resistentes a los macrólidos; sin embargo, las preocupaciones sobre la seguridad de la telitromicina han limitado su uso (Brinker *et al*., 2009).



TELITROMICINA

Mecanismo de acción

Los antibióticos macrólidos y cetólidos son compuestos bacteriostáticos que inhiben la síntesis de proteína al unirse de manera reversible a las subunidades ribosómicas 50S de microorganismos sensibles (figura 59-3) en el sitio en que se unen al cloranfenicol o muy cerca (véase figura 59-2). La eritromicina no inhibe la formación del enlace peptídico *per se*, sino que más bien inhibe la etapa de translocación en la que una molécula de peptidil tRNA recién sintetizada se mueve desde el sitio aceptor en el ribosoma al sitio donante peptidilo. Las bacterias grampositivas acumulan unas 100 veces más eritromicina que las bacterias gramnegativas.

Actividad antimicrobiana

La eritromicina comúnmente es bacteriostática, pero puede ser bactericida en altas concentraciones contra organismos susceptibles. La eritromicina tiene una actividad razonablemente buena contra los estreptococos

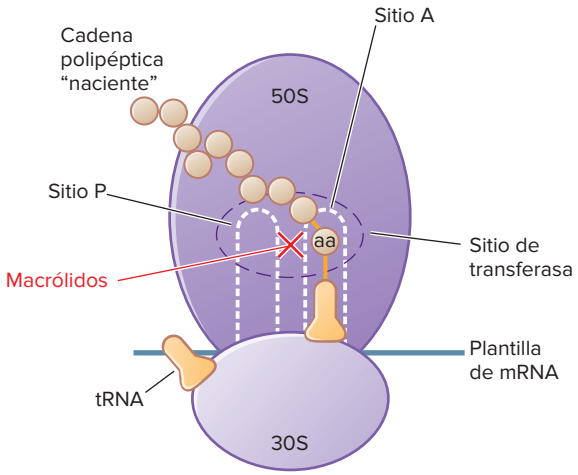


Figura 59-3 ***Inhibición de la síntesis de proteínas bacterianas por los antibióticos macrólidos eritromicina, claritromicina y azitromicina.*** Los macrólidos son bacteriostáticos que inhiben la síntesis proteínica al unirse de modo reversible a las subunidades ribosómicas 50S de microorganismos sensibles. La eritromicina al parecer inhibe la fase de translocación de modo que la cadena "naciente" de péptidos que reside en forma temporal en el sitio A de la reacción de transferasa no se desplaza al sitio P, o sitio del donador. Del mismo modo, los macrólidos pueden unirse y causar un cambio de conformación que concluye la síntesis de proteínas al interferir de manera indirecta en la transpeptidación y la translocación. Véase la figura 59-1 para más información.

(véase tabla 59-1), pero la resistencia a macrólidos entre *S. pneumoniae* suele coexistir con la resistencia a la penicilina. Los estafilococos no son siempre sensibles a la eritromicina, y las cepas de *S. aureus* resistentes a los macrólidos pueden mostrar resistencia cruzada a la clindamicina y la estreptogramina B (quinupristina). Los bacilos grampositivos también son frecuentemente sensibles a la eritromicina, incluidos *Clostridium perfringens*, *Corynebacterium diphtheriae* y *L. monocytogenes*. La eritromicina es inactiva contra la mayoría de los bacilos gramnegativos entéricos aeróbicos. Tiene una actividad moderada *in vitro* contra *H. influenzae* y *N. meningitidis* y su actividad es satisfactoria contra muchas cepas de *N. gonorrhoeae*. También se observó actividad antibacteriana útil contra *P. multocida*, especies de *Borrelia* y *Bordetella pertussis*. Los macrólidos son generalmente activos contra *C. jejuni*. La eritromicina es activa contra *M. pneumoniae* y *Legionella pneumophila*. La mayoría de las cepas de *C. trachomatis* son inhibidas por la eritromicina.

La azitromicina tiene una actividad similar a la eritromicina contra cepas sensibles de estreptococos y estafilococos, mientras que la claritromicina es ligeramente más potente. La claritromicina es algo menos activa que la eritromicina contra *H. influenzae*, mientras que la azitromicina es el macrólido más activo. La claritromicina y la azitromicina tienen buena actividad contra *Moraxella catarrhalis*, especies de *Chlamydia*, *L. pneumophila*, *B. burgdorferi*, *M. pneumoniae* y *H. pylori*. La azitromicina y la claritromicina tienen mayor actividad contra MAI, así como contra algunos protozoos (p. ej., *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium* y especies de *Plasmodium*). La claritromicina tiene actividad satisfactoria contra *Mycobacterium leprae*. El espectro de actividad de la telitromicina es similar al de la claritromicina y la azitromicina, pero su capacidad para soportar muchos mecanismos de resistencia contra macrólidos aumenta su actividad contra *S. pneumoniae* y *S. aureus* resistentes a los macrólidos.

Resistencia a macrólidos y cetólidos

La resistencia a los macrólidos suele ser resultado de uno de los cuatro mecanismos siguientes (Nakajima, 1999):

- Salida del fármaco por un mecanismo de bombeo activo.
- Protección ribosómica por la producción inducible o constitutiva de las enzimas metilasas que modifican el blanco ribosómico y disminuyen la unión con el fármaco.
- Hidrólisis de macrólidos por esterasas producidos por enterobacterias.
- Mutaciones cromosómicas que alteran la proteína ribosómica 50S (en *Bacillus subtilis*, especies de *Campylobacter*, micobacterias y cocos grampositivos).

ADME

La eritromicina base se absorbe de manera incompleta en el intestino delgado superior. Debido a que es inactivada por el ácido gástrico, se ex-

pende en tabletas con cubierta entérica o en cápsulas que contienen gránulos con recubrimiento entérico que se disuelven en el duodeno; la comida puede retrasar la absorción. Los ésteres de eritromicina base (p. ej., estearato, estolato y etilsuccinato) han mejorado su estabilidad en ácidos, y los alimentos alteran en menor grado la absorción. La eritromicina se difunde con facilidad en los fluidos intracelulares, y alcanza actividad antibacteriana en prácticamente todos los sitios, excepto el cerebro y el CSF. La unión a proteínas es de alrededor de 70-80% en el caso de la eritromicina base e incluso más alta con el estolato. La eritromicina cruza la placenta, y las concentraciones del fármaco en el plasma fetal son de 5 a 20% aproximadamente de las de la circulación materna. Las concentraciones en la leche materna son un 50% de las detectadas en el suero. La eritromicina se concentra en el hígado y se excreta en la bilis. La $t_{1/2}$ sérica de la eritromicina es de cerca de 1.6 h. Aunque la $t_{1/2}$ puede prolongarse en pacientes con anuria, no se recomienda reducir la dosis de forma rutinaria en pacientes con insuficiencia renal. El fármaco no se elimina de manera significativa ni por diálisis peritoneal ni por hemodiálisis.

La claritromicina se absorbe con rapidez del tracto GI después de la administración oral, pero el metabolismo hepático del primer paso disminuye su biodisponibilidad en 50 a 55%. Las concentraciones máximas se alcanzan unas 2 h después de la administración del fármaco. La claritromicina se puede administrar con o sin alimentos, pero la forma de liberación prolongada se debe administrar con alimentos para mejorar la biodisponibilidad. La claritromicina y su metabolito activo, 14-hidroxiclaritromicina, alcanzan altas concentraciones intracelulares en todo el cuerpo, incluyendo el oído medio. La claritromicina se metaboliza en el hígado hasta que se forman algunos metabolitos, de los cuales el más notable y activo es el 14-hidroxi. La vida media de eliminación es de 3 a 7 h en el caso de la claritromicina y de 5 a 9 h en lo que toca a la 14-hidroxiclaritromicina. El metabolismo es saturable, lo que ocasiona una farmacocinética no lineal y vida media más duradera con dosis más altas. La cantidad de claritromicina que se elimina en estado original en la orina varía de 20 a 40%, según la dosis administrada y la presentación (tableta en comparación con suspensión oral). Otro 10-15% de una dosis se excreta en la orina en la forma de 14-hidroxiclaritromicina. No se recomienda ajustar la dosis, a menos que la depuración de creatinina sea menor de 30 mL/min.

La azitromicina administrada por vía oral se absorbe rápidamente (aunque de manera incompleta: la biodisponibilidad para la formulación de liberación inmediata es del orden de 30-40%) y se distribuye ampliamente en todo el organismo, excepto en el cerebro y el CSF. La azitromicina también se puede administrar por vía intravenosa, con lo cual se obtienen concentraciones plasmáticas de 3-4 μg/mL después de una infusión de 500 mg durante 1 h. Las propiedades farmacocinéticas únicas de la azitromicina incluyen su distribución extensa en los tejidos y grandes concentraciones del fármaco dentro de las células (incluidos los fagocitos), lo que ocasiona concentraciones mucho mayores de los fármacos en tejidos o secreciones, en comparación con las concentraciones séricas simultáneas. La azitromicina experimenta algún metabolismo hepático hasta la formación de metabolitos inactivos, pero la excreción por la bilis constituye la vía principal de eliminación. Sólo 12% del fármaco se excreta sin cambios en la orina. La vida media de eliminación, que es de 40 a 68 h, se prolonga debido al secuestro hístico y la unión tisular extensos.

La telitromicina está formulada como una tableta de 400 mg para administración oral; no se cuenta con una forma parenteral. Se absorbe bien y su biodisponibilidad es de cerca de 60%. Las concentraciones séricas máximas se alcanzan entre 30 minutos y 4 horas. La telitromicina penetra bien en casi todos los tejidos y se concentra en muchos de ellos, en particular en macrófagos y leucocitos, en los que, incluso 24 horas después de la administración, persisten concentraciones de 40 μg/mL (500 veces la concentración plasmática). La telitromicina tiene una $t_{1/2}$ de 9.8 h y puede administrarse una vez al día. El fármaco se elimina más bien por metabolismo hepático, 50% por intervención de CYP3A4 y 50% por metabolismo que no depende de CYP. No se ajusta la dosis en los casos de insuficiencia hepática o de insuficiencia renal de leve a moderada.

Usos terapéuticos y dosis

La dosis oral habitual de eritromicina (eritromicina base) para adultos oscila entre 1 y 2 g/d, en dosis divididas, generalmente administradas cada 6 horas. Si es posible, no se deben ingerir alimentos al mismo tiempo con las presentaciones de eritromicina base o estearato, pero esto no es necesario con el estolato de eritromicina. La dosis oral de eritromicina para niños es 30-50 mg/kg/d, dividida en cuatro porciones; esta dosis puede duplicarse en caso de infecciones graves. La administración intravenosa suele reservarse para la terapia de infecciones graves y, en el presente, se usa de manera poco común; la dosis habitual es de 0.5-1 g cada 6 h.

Por lo general, la claritromicina se administra dos veces al día en dosis de 250 mg para adultos con infecciones leves a moderadas y 500 mg dos veces al día para infecciones más graves. La presentación de 500 mg de claritromicina de liberación prolongada se administra en dos tabletas una vez al día. La claritromicina (500 mg) también se envasa con lansoprazol (30 mg) y amoxicilina (1 g) como un régimen combinado que se administra dos veces al día durante 10 o 14 días para erradicar *H. pylori*.

La azitromicina debe administrarse una hora antes o 2 horas después de las comidas, cuando se administra por vía oral. Para el tratamiento ambulatorio de neumonía adquirida en la comunidad, faringitis o sinusitis, el primer día se administra una dosis de carga de 500 mg, y luego se administran, en los días 2 a 5, 250 mg diario. El tratamiento o la profilaxis de la infección por MAI en pacientes infectados por el HIV requiere dosis más altas: 500-600 mg al día en combinación con uno o más fármacos para el tratamiento o 1 200 mg una vez por semana para la prevención primaria. La azitromicina es útil para tratar enfermedades de transmisión sexual, en particular durante el embarazo, etapa en que están contraindicadas las tetraciclinas (Centers for Disease Control and Prevention, 2015). El tratamiento de la uretritis no gonocócica sin complicaciones que supuestamente es causada por *C. trachomatis* consiste en una sola dosis de 1 g de azitromicina. Esta dosis también es efectiva para el chancroide. En niños, la dosis recomendada de suspensión oral de azitromicina para la otitis media aguda y la neumonía es de 10 mg/kg el primer día (máximo 500 mg) y 5 mg/kg (máximo 250 mg/d) en los días 2 al 5. Para casos de otitis media se ha aprobado como alternativa una sola dosis de 30 mg/kg.

La dosis de telitromicina en adultos es de 800 mg por vía oral una vez al día.

Infecciones del tracto respiratorio. Los macrólidos son fármacos adecuados para el tratamiento de diversas infecciones del tracto respiratorio. La azitromicina y la claritromicina son opciones idóneas para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad de leve a moderada en pacientes ambulatorios. En pacientes hospitalizados, es normal que se agregue un macrólido a un β-lactámico antineumocócico para proteger contra patógenos atípicos de vías respiratorias. Debido a su excelente actividad *in vitro*, su concentración tisular superior, su facilidad de administración en la forma de una única dosis diaria y su mejor tolerabilidad, en comparación con la eritromicina, la azitromicina (o una fluoroquinolona) ha reemplazado a la eritromicina como fármaco de primera línea para el tratamiento de la legionelosis. Los macrólidos también son agentes alternativos apropiados para tratar las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica, la otitis media aguda, la faringitis estreptocócica aguda y la sinusitis bacteriana aguda. La azitromicina o la claritromicina generalmente se prefiere a la eritromicina, debido a su espectro más amplio y tolerabilidad superior.

La telitromicina es eficaz en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad, las exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica y la sinusitis bacteriana aguda, y posee una ventaja potencial en regiones donde es frecuente encontrar cepas resistentes a los macrólidos. Debido a una serie de casos de hepatotoxicidad grave, la aprobación del medicamento por la FDA se limita a su uso en el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad; *la telitromicina debe usarse sólo en circunstancias en las que proporcione una ventaja sustancial sobre terapias menos tóxicas*.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos. Los macrólidos constituyen alternativas para tratar erisipelas y celulitis en sujetos que padecen alergia grave a la penicilina (Stevens *et al.*, 2014). La eritromicina ha sido un fármaco alternativo para el tratamiento de infecciones relativamente menores de la piel y los tejidos blandos, causadas por *S. aureus* sensible o resistente a la penicilina. Sin embargo, muchas cepas de *S. aureus* son resistentes a los macrólidos.

Infecciones por Chlamydia. Las infecciones por *Chlamydia* se pueden tratar de manera eficaz con cualquiera de los macrólidos. Se recomienda una sola dosis de 1 g de azitromicina en enfermos con infecciones no complicadas uretrales, endocervicales, rectales o de epidídimo, porque se facilita el cumplimiento terapéutico. Se prefiere la eritromicina base para la neumonía por *Chlamydia* en infantes y en la oftalmía neonatal (50 mg/kg/d en cuatro dosis divididas durante 14 días). La azitromicina, 1 g/semana durante 3 semanas, puede ser efectiva para el linfogranuloma venéreo.

Difteria. La eritromicina es muy efectiva durante siete días en infecciones agudas o para erradicar el estado de portador de la difteria. Otros macrólidos no están aprobados por la FDA para esta indicación. Los antibióticos no modifican la evolución de una infección aguda con difteria o disminuyen el riesgo de complicaciones. La antitoxina está indicada en el tratamiento de la infección aguda.

Tos ferina. La eritromicina es el fármaco más indicado para tratar a las personas con la enfermedad por *B. pertussis* y para la profilaxis después de la exposición de miembros de la familia y contactos cercanos. La claritromicina y la azitromicina también son eficaces. Si se administra en fase temprana en el curso de la tos ferina, la eritromicina puede acortar la duración del trastorno; tiene poca influencia sobre la enfermedad una vez que se alcanza la etapa paroxística. Deben obtenerse cultivos nasofaríngeos de personas con tos ferina que no mejoran con el tratamiento con eritromicina, porque se han informado casos de resistencia.

Infección por Helicobacter pylori. La combinación de claritromicina, 500 mg, con omeprazol, 20 mg, y amoxicilina, 1 g, cada uno administrado dos veces al día durante 10-14 días, es eficaz para el tratamiento de la enfermedad de la úlcera péptica causada por *H. pylori*.

Infecciones por micobacterias. La claritromicina o la azitromicina se recomienda como terapia de primera línea para la profilaxis y el tratamiento de la infección diseminada causada por MAI en pacientes con infección por HIV y para el tratamiento de la enfermedad pulmonar en pacientes no infectados con HIV (Masur *et al*., 2014). Un régimen de combinación efectivo es el de la claritromicina (500 mg dos veces al día) más etambutol (15 mg/kg una vez al día) con rifabutina o sin esta. La claritromicina también se ha utilizado con minociclina para el tratamiento de *M. leprae* en la lepra lepromatosa.

Usos profilácticos. La azitromicina o la claritromicina se recomienda para la prevención primaria de la infección por MAI en pacientes con infección por HIV y menos de 50 CD4 células/mm^3. La terapia de fármaco único no se debe utilizar para el tratamiento de la enfermedad activa o para la prevención secundaria en pacientes con HIV. La eritromicina es una alternativa efectiva para la profilaxis de recurrencias de fiebre reumática en individuos que son alérgicos a la penicilina.

Efectos adversos

Toxicidad GI. La administración oral o intravenosa de eritromicina a menudo se acompaña de un malestar epigástrico de moderado a intenso. La eritromicina estimula la motilidad GI al actuar sobre los receptores de motilina (véase capítulo 51); de hecho, la eritromicina se usa fuera de indicación como fármaco procinético en el ámbito de la terapia intensiva y en pacientes con gastroparesia diabética. La claritromicina, la azitromicina y la telitromicina también pueden causar distensión GI, pero en menor grado que la eritromicina.

Toxicidad cardiaca. Se ha informado que la eritromicina, la claritromicina, la azitromicina y la telitromicina causan arritmias cardiacas, que incluyen la prolongación del segmento QT con taquicardia ventricular. Un estudio de cohorte grande encontró un aumento pequeño, pero estadísticamente significativo, en el riesgo de muerte súbita cardiaca con azitromicina, en comparación con un tratamiento no antibiótico o con amoxicilina. Los factores de riesgo de toxicidad cardiaca clínicamente significativa incluyen recibir fármacos antiarrítmicos concomitantes u otros agentes que prolongan QTc.

Hepatotoxicidad. La hepatitis colestásica está asociada con el tratamiento a largo plazo con eritromicina. La enfermedad comienza después de 10 a 20 días de tratamiento y se caracteriza inicialmente por náuseas, vómitos y calambres abdominales. Poco después de estos síntomas surge ictericia, que puede estar acompañada de fiebre, leucocitosis, eosinofilia y transaminasas elevadas en el plasma. Las manifestaciones por lo común muestran resolución en cuestión de días, después del cese de la terapia con medicamentos. También se ha observado hepatotoxicidad con claritromicina y azitromicina, aunque en una tasa más baja que con la eritromicina. La telitromicina puede inducir hepatotoxicidad grave y sólo debe usarse si representa una clara ventaja sobre los fármacos alternativos (Brinker *et al*., 2009).

Otros efectos tóxicos e irritantes. Las reacciones alérgicas que surgen son fiebre, eosinofilia y erupciones en la piel, las cuales desaparecen poco después de que se suspende el tratamiento. Se han observado alteraciones auditivas y tinnitus con macrólidos, especialmente en las dosis más altas. Se han notificado perturbaciones visuales debido a lentitud de la acomodación después de la telitromicina. La telitromicina está contraindicada en pacientes con miastenia grave, debido a la exacerbación de los síntomas neurológicos.

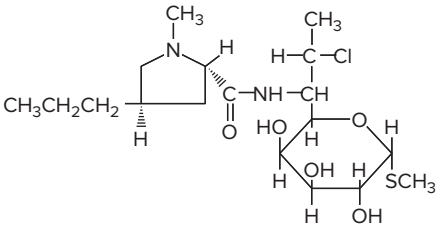
Interacciones medicamentosas. La eritromicina, la claritromicina y la telitromicina inhiben fuertemente CYP3A4 y causan interacciones medicamentosas significativas (Periti *et al*., 1992). La eritromicina y la claritromicina potencian los efectos de la carbamazepina, los corticosteroides, la ciclosporina, la digoxina, los alcaloides ergóticos, la teofilina, el triazolam, el valproato y la warfarina, probablemente al interferir en el metabolismo de estos fármacos mediado por CYP (véase capítulo 6). La telitromicina es un sustrato y un fuerte inhibidor de CYP3A4. La administración conjunta de rifampicina, un potente inductor de CYP, disminuye las concentraciones séricas de telitromicina en un 80%. Los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., itraconazol) aumentan las concentraciones séricas máximas de telitromicina. Es mucho menos probable que la azitromicina participe en estas interacciones medicamentosas; sin embargo, se recomienda precaución cuando las consecuencias de la interacción son graves.

Lincosamidas

El origen de la clase, la lincomicina, y su congénere clindamicina, están aprobados en Estados Unidos. La clindamicina ha reemplazado en gran medida a la lincomicina en la práctica clínica y se usa principalmente para tratar infecciones aeróbicas y anaeróbicas grampositivas, así como algunas infecciones parasitarias.

Mecanismo de acción

La clindamicina se une en forma exclusiva a la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos y suprime la síntesis de proteína. Aunque la clindamicina, la eritromicina y el cloranfenicol no están relacionados estructuralmente, actúan en lugares muy cercanos (véanse figuras 59-2 y 59-3), y la unión de uno de estos antibióticos al ribosoma puede inhibir la interacción de los otros.



CLINDAMICINA

Actividad antimicrobiana

Las cepas bacterianas son susceptibles a la clindamicina con MIC de 0.5 µg/mL o menos. La clindamicina, en términos generales, es similar a la eritromicina en lo que se refiere a su actividad *in vitro* contra las cepas susceptibles de neumococos, *S. pyogenes* y estreptococos viridans (véase tabla 59-1). Los MSSA suelen ser susceptibles a la clindamicina, pero el MRSA y los estafilococos coagulasa negativos tienen más probabilidades de ser resistentes. La clindamicina es más activa que la eritromicina o la claritromicina contra las bacterias anaerobias, especialmente *B. fragilis*, pero cada vez se encuentra mayor resistencia a la clindamicina en especies de *Bacteroides*. Son resistentes de 10 a 20% de las especies de clostridios, distintas de *C. perfringens*. Las cepas de *Actinomyces israelii* y de *Nocardia asteroides* son sensibles. Todos los bacilos gramnegativos aeróbicos son, esencialmente, resistentes. Las combinaciones de clindamicina y primaquina, y de clindamicina y pirimetamina son regímenes de segunda línea para la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y la encefalitis por *T. gondii*, respectivamente.

Resistencia a las lincosamidas

La resistencia a los macrólidos debido a la metilación ribosómica también puede generar resistencia a la clindamicina. Debido a que la clindamicina no induce la metilasa, surge resistencia cruzada sólo si la enzima es producida por un mecanismo constitutivo. Sin embargo, la selección para una subpoblación de productores de metilasa constitutiva puede ocurrir entre estafilococos y estreptococos con un fenotipo inducible por macrólidos (Lewis y Jorgensen, 2005). La clindamicina no es un sustrato para las bombas de salida de macrólidos; por tanto, las cepas que son resistentes a los macrólidos por medio de este mecanismo son susceptibles a la clindamicina.

ADME

La clindamicina se absorbe casi por completo después de la administración oral. Se alcanzan concentraciones máximas de 2-3 µg/mL dentro de 1 h después de la ingestión de 150 mg. La presencia de alimento en el estómago no reduce la absorción de manera significativa. La vida media del antibiótico es de aproximadamente 3 h. El palmitato de clindamicina, una preparación oral para uso pediátrico, es un profármaco inactivo que es hidrolizado con rapidez *in vivo*. El éster fosfato de clindamicina, que se aplica por vía parenteral, también es hidrolizado en forma rápida *in vivo* al compuesto original activo.

La clindamicina se distribuye ampliamente en muchos fluidos y tejidos, incluidas buenas concentraciones en los huesos. Las concentracio-

nes en CSF son limitadas, incluso cuando las meninges están inflamadas, pero se pueden alcanzar concentraciones suficientes para combatir la toxoplasmosis cerebral. El fármaco cruza con facilidad la barrera placentaria. Noventa por ciento o más de clindamicina se une a proteínas plasmáticas. La clindamicina se acumula en leucocitos polimorfonucleares, macrófagos alveolares y en abscesos.

La clindamicina es inactivada por el metabolismo hasta la forma de *N*-demetilclindamicina y sulfóxido de clindamicina, que se excretan en la orina y la bilis. Se pueden requerir ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática grave. Sólo aproximadamente 10% de la clindamicina administrada se excreta sin cambios en la orina, y se detectan pequeñas cantidades en las heces.

Usos terapéuticos y dosis

La dosis oral de clindamicina para adultos es de 150-300 mg cada 6 h; para infecciones graves, es de 300-600 mg cada 6 h. Los niños deben recibir 8-12 mg/kg/d de clorhidrato de palmitato de clindamicina en tres o cuatro dosis divididas o, para infecciones graves, 13-25 mg/kg/d. El fosfato de clindamicina está disponible para uso intramuscular o intravenoso. En caso de infecciones graves, se recomienda la administración intravenosa o intramuscular en dosis de 1 200-2 700 mg/d, divididas en tres o cuatro dosis iguales para adultos. Los niños deben recibir 15-40 mg/kg/d en tres o cuatro dosis divididas; en infecciones graves, se recomienda una dosis diaria mínima de 300 mg, independientemente del peso corporal.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos. La clindamicina es un fármaco alternativo para el tratamiento de las infecciones de la piel y los tejidos blandos, especialmente en pacientes con alergias a los β-lactámicos (Stevens *et al*., 2014). También es útil para el tratamiento oral de las infecciones de la piel, cuando el MRSA y los estreptococos son patógenos potenciales. Debido a que la clindamicina inhibe la producción de toxinas, se recomienda como un fármaco coadyuvante en la fascitis necrotizante o la gangrena gaseosa cuando se sospechan bacterias productoras de toxinas (p. ej., estreptococos, estafilococos, clostridios). La clindamicina tópica se usa para el tratamiento del acné.

Infecciones del tracto respiratorio. La clindamicina es efectiva para el tratamiento del absceso pulmonar y las infecciones anaeróbicas pulmonares y del espacio pleural debidas a organismos sospechosos (Levison *et al*., 1983). Se ha utilizado como fármaco alternativo para el tratamiento de la sinusitis, la faringitis y la otitis media. La clindamicina, en combinación con primaquina, es útil para el tratamiento de casos leves a moderados de neumonía por *P. jiroveci* en pacientes con HIV.

Otras infecciones. Debido a su buena actividad contra los estafilococos y la excelente penetración ósea, la clindamicina constituye un compuesto alternativo para el tratamiento de la osteomielitis. La clindamicina en combinación con pirimetamina y leucovorina (ácido folínico) es una alternativa efectiva para el tratamiento urgente de la encefalitis causada por *T. gondii* en pacientes con sida. La clindamicina más quinina es un régimen alternativo para la malaria no intensa. La clindamicina también se administra por vía vaginal para la vaginosis bacteriana.

Efectos adversos

Efectos GI. La incidencia informada de diarrea asociada con la administración de clindamicina oscila entre 2 y 20%. En la mayoría de los casos, la gravedad es de leve a moderada y se resuelve con la interrupción del medicamento. Sin embargo, la clindamicina conlleva un riesgo relativamente alto de sobreinfección con *C. difficile*. Esta colitis se caracteriza por diarrea acuosa, fiebre y recuentos elevados de glóbulos blancos periféricos. *Este síndrome puede ser letal*. La interrupción del fármaco, combinada con la administración de metronidazol o vancomicina oral es, por lo general, curativa, pero ocurren recaídas. Los compuestos que inhiben el peristaltismo (p. ej., opiáceos) pueden prolongar y empeorar la afección.

Otros efectos tóxicos e irritantes. Las erupciones cutáneas aparecen en cerca de 10% de los pacientes tratados con clindamicina y pueden ser más frecuentes en personas con infección por HIV. Otras reacciones poco comunes incluyen eritema multiforme exudativo (síndrome de Stevens-Johnson), incremento reversible de aspartato aminotransferasa y de alanina aminotransferasa, granulocitopenia, trombocitopenia y reacciones anafilácticas. Después de la administración intravenosa del medicamento, surge tromboflebitis local. La clindamicina puede potenciar el efecto de los compuestos bloqueadores neuromusculares concomitantes.

Estreptograminas

Las estreptograminas son derivados semisintéticos de agentes de origen natural producidos por *Streptomyces pristinaespiralis*. La única estreptogramina en uso clínico es una combinación fija de quinupristina (una estreptogramina B) y dalfopristina (una estreptogramina A) en una proporción de 30:70. La quinupristina y la dalfopristina son derivados más solubles de los congéneres pristinamicina IA y IIA y, en consecuencia, son adecuados para la administración intravenosa.

Mecanismo de acción

La quinupristina y la dalfopristina son inhibidores de la síntesis de proteínas que se unen a la subunidad ribosómica 50S. La quinupristina se une en el mismo sitio que lo hacen los macrólidos y ocasiona un efecto similar, es decir, inhibición de la elongación polipéptida y terminación temprana de la síntesis de proteínas. La dalfopristina se une en un sitio cercano, con lo cual se produce un cambio de conformación en el ribosoma 50S, lo que intensifica en forma sinérgica la unión de la quinupristina a su sitio blanco. La dalfopristina interfiere directamente en la formación de la cadena polipeptídica. El resultado neto de la unión cooperativa y sinérgica de estas dos moléculas al ribosoma es la actividad *bactericida*.

Actividad antimicrobiana

La quinupristina/dalfopristina es activa contra cocos grampositivos y organismos responsables de la neumonía atípica (p. ej., *M. pneumoniae*, especies de *Legionella* y *C. pneumoniae*), pero es inactiva frente a organismos gramnegativos (tabla 59-1). La combinación es bactericida contra estreptococos y muchas cepas de estafilococos, pero bacteriostática contra *Enterococcus faecium*.

Resistencia a estreptograminas

La resistencia a la quinupristina está mediada por genes que codifican una metilasa ribosómica que impide la unión del fármaco a su blanco o genes que codifican lactonasas que inactivan las estreptograminas de tipo B. La resistencia a la dalfopristina está mediada por genes que codifican acetiltransferasas que inactivan estreptograminas de tipo A o genes estafilocócicos que codifican proteínas de salida para unión con ATP que bombean estreptograminas de tipo A fuera de la célula. Estos determinantes de resistencia se encuentran en los plásmidos. La resistencia a quinupristina/dalfopristina siempre se asocia a un gen de resistencia para las estreptograminas tipo A. Los genes que codifican la metilasa pueden convertir la combinación en bacteriostática en lugar de bactericida, lo que la hace ineficaz en ciertas infecciones en las que se necesita la actividad bactericida (p. ej., endocarditis).

ADME

La combinación de quinupristina/dalfopristina se administra por infusión intravenosa durante, al menos, 1 h. La $t_{1/2}$ es de 0.85 h para la quinupristina y de 0.7 h para la dalfopristina. El volumen de distribución es de 0.87 L/kg para la quinupristina y de 0.71 L/kg para la dalfopristina. El metabolismo hepático por conjugación es el medio principal de eliminación para ambos compuestos, con 80% de una dosis administrada eliminada mediante excreción biliar. La eliminación renal de los compuestos activos constituye gran parte del resto. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. La diálisis peritoneal o la hemodiálisis no altera en grado significativo la farmacocinética. La insuficiencia hepática aumenta el AUC de concentración plasmática del componente activo y sus metabolitos en 180%, en el caso de la quinupristina, y en 50%, en el de la dalfopristina.

Usos terapéuticos y dosis

El uso de quinupristina/dalfopristina está aprobado en Estados Unidos para tratar infecciones complicadas de la piel y de la estructura de la piel, causadas por cepas sensibles a la meticilina de *S. aureus* o *S. pyogenes*. También se utiliza para el tratamiento de infecciones debidas a cepas de *E. faecium* resistentes a la vancomicina (dosis de 7.5 mg/kg cada 8-12 h), y en Europa la combinación está aprobada para el tratamiento de la neumonía nosocomial y las infecciones causadas por MRSA. La quinupristina/dalfopristina debe reservarse para el tratamiento de infecciones graves causadas por organismos grampositivos resistentes a múltiples fármacos, como *E. faecium* resistente a la vancomicina.

Efectos adversos

Los efectos secundarios más comunes son los eventos relacionados con la infusión, como dolor y flebitis en el sitio de infusión y artralgias y mialgias. La flebitis y el dolor se pueden minimizar mediante la infusión de medicamentos a través de un catéter venoso central. Las artralgias y las mialgias, más propensas a ser problemáticas en pacientes con insuficiencia hepática, se controlan reduciendo la frecuencia de la infusión.

Interacciones medicamentosas. La combinación de quinupristina/dalfopristina inhibe CYP3A4. La administración simultánea de otros sustratos de CYP3A4 con quinupristina/dalfopristina puede provocar efectos tóxicos considerables. Se recomienda precaución y vigilancia de medicamentos en los que la ventana terapéutica tóxica es estrecha o para medicamentos que prolongan el intervalo QTc.

Oxazolidinonas

Las oxazolidinonas son una nueva clase de inhibidores sintéticos de la síntesis de proteínas que actúan principalmente contra microorganismos grampositivos, entre los que se incluyen patógenos resistentes a múltiples fármacos. El linezolid es el origen de la clase; un segundo medicamento, el tedizolid, fue aprobado por la FDA en 2014.

Actividad antimicrobiana

El linezolid es activo contra la gran mayoría de los organismos grampositivos, que incluyen estafilococos, estreptococos, enterococos, cocos anaerobios grampositivos y bacilos grampositivos como especies de *Corynebacterium*, especies de *Nocardia* y *L. monocytogenes* (véase tabla 59-1). Tiene escasa actividad contra la mayoría de las bacterias aerobias o anaerobias gramnegativas. Es bacteriostático contra enterococos y estafilococos, pero puede ser bactericida contra estreptococos. *Mycobacterium tuberculosis* es moderadamente susceptible, al igual que las micobacterias de crecimiento más rápido, pero MAI es con frecuencia resistente. Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que el tedizolid tiene una actividad similar al linezolid (Rybak *et al.*, 2014).

Mecanismo de acción

Las oxazolidinonas inhiben la síntesis de proteínas al unirse al sitio P de la subunidad ribosómica 50S e impedir que se forme el complejo ribosoma-fMet-tRNA de mayor tamaño que inicia la síntesis de proteínas. Debido a su mecanismo de acción único, estos compuestos son activos contra cepas que son resistentes a otros múltiples agentes, incluidas las cepas de *S. pneumoniae* resistentes a la penicilina; las cepas de estafilococos resistentes a la meticilina, con resistencia intermedia a la vancomicina y resistentes a la vancomicina; y las cepas de enterococos resistentes a la vancomicina.

Resistencia a las oxazolidinonas

La resistencia en caso de enterococos y estafilococos proviene con mayor frecuencia de mutaciones puntuales del rRNA en 23S. Debido a que las bacterias tienen múltiples copias de los genes de rRNA en 23S, la resistencia significativa por lo general necesita mutaciones en dos o más copias. Recién se ha descrito una metiltransferasa transferible que confiere resistencia a través de la modificación ribosómica. La resistencia al linezolid permanece relativamente baja entre los organismos que, por lo común, son susceptibles, aunque algunos sitios informan una frecuencia creciente en los enterococos, que incluyen los casos de transferencia nosocomial. Aunque los datos son limitados, el tedizolid puede ser activo contra algunas cepas resistentes al linezolid.

ADME

El linezolid se absorbe bien después de la administración oral, con una biodisponibilidad de 100%, y puede administrarse sin importar los alimentos. La dosificación para preparaciones orales e intravenosas es la misma. La $t_{1/2}$ es de aproximadamente 4-6 h. El linezolid muestra una unión a proteínas de 30% y se distribuye en forma extensa en los tejidos bien perfundidos. El linezolid es degradado por oxidación no enzimática hasta el ácido aminoetoxiacético y derivados de hidroxietilglicina. Casi 80% de una dosis de linezolid aparece en la orina, 30% en la forma de compuesto activo y 50% como los dos productos de oxidación primaria. El diez por ciento de la dosis administrada aparece como productos de oxidación en las heces. No se recomienda ajustar la dosis en la insuficiencia renal. El linezolid y sus productos de degradación se eliminan por diálisis; por tanto, el medicamento debe administrarse después de la hemodiálisis.

El tedizolid se administra por vía oral y parenteral como un profármaco (fosfato de tedizolid) que se hidroliza rápida y completamente a tedizolid. Se absorbe bien después de la administración oral (biodisponibilidad >80%). Muestra una mayor unión a proteínas (70-90%) y una $t_{1/2}$ más larga de aproximadamente 12 horas. Hay una eliminación mínima de fármaco sin modificaciones en la orina; el medicamento se somete a sulfatación en el hígado y se excreta principalmente en las heces.

Usos terapéuticos y dosis

El linezolid se administra con mayor frecuencia en una dosis de 600 mg dos veces al día por vía oral o intravenosa. Se recomienda un régimen de dosificación de 400 mg dos veces al día, sólo para el tratamiento de infecciones no complicadas de la piel y de la estructura de la piel en adultos. El tedizolid se administra en dosis diarias de 200 mg IV u oral.

Infecciones de la piel y los tejidos blandos. El linezolid y el tedizolid están aprobados por la FDA para el tratamiento de infecciones de la piel y de la estructura de la piel causadas por estreptococos y *S. aureus* (MSSA y MRSA). Un régimen de 6 días de tedizolid proporcionó resultados similares a 10 días de linezolid.

Infecciones del tracto respiratorio. El linezolid está aprobado para el tratamiento de la neumonía adquirida en la comunidad debida a *S. pneumoniae* y la neumonía nosocomial debida a *S. aureus*. Un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con neumonía por MRSA demostró resultados similares o mejores a la vancomicina (Wunderink *et al.*, 2012). Los estudios de tedizolid para la neumonía están en curso.

Otras infecciones. Como tratamiento de una variedad de infecciones causadas por *E. faecium* resistente a la vancomicina, el linezolid tiene tasas de curación clínica y microbiológica que se encuentran en el rango de 85-90%. Se ha usado en la terapia de combinación para la tuberculosis extensamente resistente a los medicamentos y en infecciones por *Nocardia*.

Efectos adversos

Mielosupresión. Se ha reportado mielosupresión, incluidas anemia, leucopenia, pancitopenia y trombocitopenia, en pacientes que reciben linezolid. La trombocitopenia tiende a ser el efecto más común, que inicia entre 7 y 10 días. Los efectos son reversibles cuando se suspende el medicamento. Los recuentos de plaquetas deben controlarse en individuos con riesgo de hemorragia, trombocitopenia preexistente o trastornos intrínsecos o adquiridos de la función plaquetaria, así como en pacientes cuyos ciclos terapéuticos con el fármaco en cuestión se prolonguen por más de dos semanas. Las duraciones del tratamiento con tedizolid en ensayos clínicos han sido limitadas; con base en los datos clínicos e *in vitro* iniciales, el tedizolid puede tener una menor propensión a causar mielosupresión.

Toxicidades mitocondriales. Los pacientes que reciben tratamiento con linezolid han desarrollado neuropatía periférica, neuritis óptica y acidosis láctica (Narita *et al.*, 2007). Estos efectos suelen manifestarse después de periodos prolongados de tratamiento (al menos seis semanas), aunque se han descrito algunos casos de acidosis láctica después de unos pocos días de tratamiento. Se cree que el mecanismo subyacente de estas toxicidades es la inhibición de la síntesis de proteínas en la mitocondria. De manera general, el linezolid no debe usarse para terapia a largo plazo si hay fármacos alternativos. No hay datos suficientes que permitan juzgar el riesgo de toxicidad mitocondrial con tedizolid.

Interacciones medicamentosas. El linezolid es un inhibidor inespecífico débil de la MAO. Los pacientes que reciben terapia concomitante con un compuesto adrenérgico o serotonérgico (incluidos SSRI) o que consumen más de 100 mg de tiramina al día pueden experimentar el síndrome de serotonina (p. ej., palpitaciones, dolor de cabeza, crisis hipertensiva). Es mejor evitar la administración simultánea de estos fármacos. Sin embargo, en sujetos que reciben SSRI y necesitan tratamiento con linezolid de forma urgente y por breve tiempo (10 a 14 días), es razonable la coadministración con un control cuidadoso. Aún no se conoce el potencial relativo para esta interacción con tedizolid. Ni el linezolid ni el tedizolid son sustratos o inhibidores de CYP.

Fármacos que actúan sobre la pared de la célula bacteriana

Polimixinas

Las polimixinas son un grupo de antibióticos estrechamente relacionados elaborados por cepas de *Bacillus polymyxa*. La polimixina B es una mezcla de polimixinas B_1 y B_2. La colistina, también conocida como polimixina E, es producida por *Bacillus colistinus* y se comercializa como colistimetato, para administración intravenosa, o como colistina base, para uso tópico. Estos compuestos se desarrollaron inicialmente hace más de 50 años, pero muy pronto perdieron confiabilidad para uso sistémico a causa de sus toxicidades. Con el aumento, en la última década, de organismos gramnegativos resistentes, su utilización ha aumentado de manera sustancial.

Actividad antimicrobiana

Las actividades antimicrobianas de la polimixina B y la colistina son similares y están restringidas a bacterias gramnegativas, principalmente aerobias. La mayoría de *Pseudomonas*, *Acinetobacter* y enterobacterias son susceptibles, excepto *Proteus* y especies de *Serratia*. *Stenotrophomonas* y *Burkholderia* son, de modo general, resistentes.

Mecanismo de acción

Las polimixinas, péptidos básicos simples con masas moleculares cercanas a 1 000 Da, son agentes anfipáticos con actividad superficial que actúan como detergentes catiónicos. Interactúan en forma potente con los fosfolí-

pidos y rompen la estructura de las membranas celulares. La sensibilidad a la polimixina B está relacionada, aparentemente, con el contenido de fosfolípidos del complejo pared-membrana celular. La polimixina B se une a la porción lípida A de la endotoxina (el lipopolisacárido de la membrana externa de las bacterias gramnegativas) e inactiva esta molécula.

Resistencia a las polimixinas

Aunque la resistencia a las polimixinas es rara, se ha documentado la aparición de resistencia durante el tratamiento, la cual se ha vuelto problemática entre *Acinetobacter* y *Klebsiella,* ampliamente resistentes a los medicamentos.

ADME

La polimixina B y la colistina no se absorben cuando se administran por vía oral y es poca su absorción por las membranas mucosas y las superficies de grandes quemaduras. El CMS (colistimetato) es la formulación de profármaco para administración parenteral; se hidroliza de forma relativamente lenta en el torrente sanguíneo hacia el resto de sulfato de colistina activo. El CMS puede administrarse mediante inhalación, para la prevención y el tratamiento complementario de infecciones pulmonares. Se dispone de datos limitados sobre el modo en que estos compuestos se distribuyen en el organismo. Se ha usado la administración intraventricular e intratecal para el tratamiento de infecciones del CNS. El CMS (pero no la colistina) se elimina por vía renal; por tanto, generalmente se requiere modificar la dosis en pacientes con insuficiencia renal. La polimixina B experimenta sobre todo eliminación no renal.

Usos terapéuticos y dosis

Dado que la dosificación de estos agentes varía según el fármaco (polimixina B o colistina), por la preparación comercial particular que se vende en un país específico y por el grado de disfunción renal del paciente, se recomienda la consulta de un experto.

Usos sistémicos. Las polimixinas se usan sistémicamente sólo en los casos de infecciones graves debidas a patógenos resistentes a otras terapias efectivas. Se han usado para el tratamiento de una variedad de infecciones, entre las que se incluyen bacteriemia, neumopatía, infecciones óseas/articulares, quemaduras, celulitis, fibrosis quística, endocarditis, infecciones ginecológicas, meningitis y ventriculitis (Nation *et al*., 2015).

Usos tópicos. El sulfato de polimixina B está disponible para uso oftálmico, ótico y tópico en combinación con una variedad de otros compuestos. La colistina se expende en forma de gotas óticas. Las infecciones de la piel, las membranas mucosas, los ojos y el oído que se deben a microorganismos sensibles a la polimixina B responden a la aplicación local del antibiótico en solución o pomada. Es posible curar la otitis externa causada a menudo por *Pseudomonas*, mediante el uso tópico del fármaco. *Pseudomonas aeruginosa* es una causa común de infección de úlceras corneales; la cura se logra con frecuencia mediante la aplicación local o inyección subconjuntival de polimixina B.

Efectos adversos

La toxicidad primaria de las polimixinas es la nefrotoxicidad relacionada con la dosis. Las reacciones neurológicas incluyen debilidad muscular, apnea, parestesias, vértigo y dificultad para hablar. La polimixina B aplicada a las membranas mucosas o la piel intactas o desnudas no produce reacciones sistémicas debido a su casi completa falta de absorción en estos sitios. Las reacciones de hipersensibilidad son poco comunes.

Glucopéptidos

El origen de la clase de los glucopéptidos es la vancomicina, un antibiótico glucopéptido tricíclico producido por *Streptococcus orientalis*. La teicoplanina es una mezcla de glucopéptidos relacionados disponible como antibiótico en Europa. Es similar a la vancomicina en su estructura química, mecanismo de acción, espectro de actividad y vía de eliminación (p. ej., principalmente renal). Una nueva generación de congéneres glucopéptidos, los lipoglucopéptidos, se ha introducido de manera reciente en la práctica clínica. Estos agentes incluyen telavancina, dalbavancina y oritavancina (Henson *et al*., 2015).

Actividad antimicrobiana

La vancomicina posee actividad contra un espectro amplio de bacterias grampositivas (véase tabla 59-1), incluidos MRSA, estreptococos resistentes a la penicilina y enterococos resistentes a la ampicilina. Los microorganismos grampositivos intrínsecamente resistentes a la vancomicina incluyen *Lactobacillus*, *Leuconostoc*, *Pediococcus* y *Erysipelothrix*. En esencia, todas las especies de bacilos gramnegativos y micobacterias son resistentes a los glucopéptidos. La actividad de la teicoplanina, la telavancina, la dalbavancina y la oritavancina es, por lo general, similar a la de la vancomicina; estos compuestos también son activos contra algunos enterococos resistentes a la vancomicina (Goldstein *et al*., 2004).

Mecanismo de acción

Los glucopéptidos inhiben la síntesis de la pared celular de bacterias sensibles, al unirse con gran afinidad al extremo terminal D-alanil-D-alanina de las unidades precursoras de la pared celular (figura 59-4). Debido a su gran tamaño molecular, no pueden penetrar la membrana externa de las bacterias gramnegativas. Los lipoglucopéptidos son capaces de dimerizar y anclar sus restos lipídicos en la membrana celular bacteriana, lo que permite una mayor unión al sitio blanco D-Ala-D-Ala y mejorar la potencia. La telavancina y la oritavancina poseen un segundo mecanismo de acción: la disrupción directa de la membrana celular bacteriana. Este efecto conduce a una actividad bactericida más rápida que la de la vancomicina.

Resistencia a los glucopéptidos

Las cepas de enterococos resistentes a glucopéptidos, en particular *E. faecium*, se han convertido en patógenos nosocomiales de enorme importancia en hospitales de Estados Unidos. Los determinantes de la resistencia a la vancomicina se encuentran en un transposón que es fácilmente transferible de un enterococo a otro y, quizás, a otras bacterias grampositivas. Estas cepas son, de modo típico, resistentes a múltiples antibióticos, como estreptomicina, gentamicina y ampicilina. La resistencia a la estreptomicina y la gentamicina es especialmente preocupante, porque el único régimen bactericida fiable para el tratamiento de la endocarditis enterocócica es la combinación de un aminoglucósido con un inhibidor de la síntesis de la pared celular.

La resistencia de los enterococos a los glucopéptidos es consecuencia de la alteración de D-alanil-D-alanina blanco a D-alanil-D-lactato o D-alanil D-serina, los cuales se unen a los glucopéptidos de forma deficiente. Se requieren varias enzimas dentro del grupo de genes *van* para que se produzca esta alteración del blanco. El *genotipo vanA* confiere resistencia inducible a la teicoplanina y la vancomicina en *E. faecium* y *Enterococcus faecalis*. De acuerdo con su doble modo de acción, mientras que las MIC

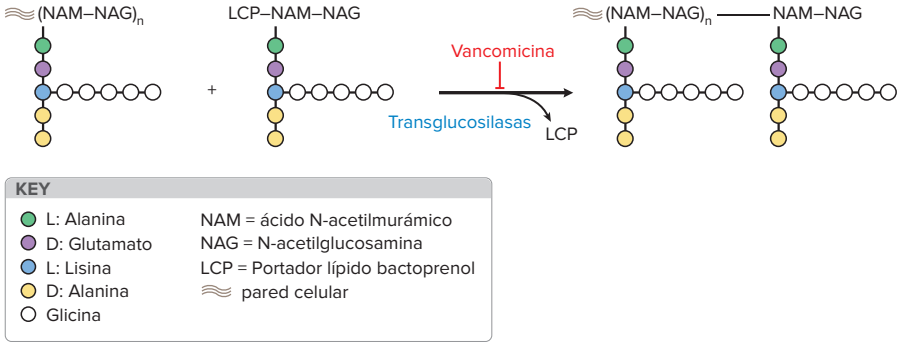


Figura 59-4 ***Inhibición de la síntesis de la pared celular bacteriana por glucopéptidos tales como vancomicina.*** La vancomicina inhibe la reacción de polimerización o de transglucosilasa al unirse a la terminación D-alanil-D-alanina de la unidad precursora de la pared celular unida a su portador lípido y bloquea la unión al polímero glucopéptido (indicada por el subíndice n). Estos polímeros peptidoglucanos $(NAM\text{-}NAG)_n$ están ubicados dentro de la pared celular. La resistencia de *tipo VanA* se debe a la expresión de enzimas que modifican al precursor de la pared celular mediante la sustitución de D-alanina por un D-lactato en la terminación, lo que reduce la afinidad de unión de la vancomicina en 1 000 veces.

de telavancina y oritavancina pueden aumentar en cepas que expresan *vanA*, a menudo permanecen en el rango susceptible. Por el contrario, los aislados que expresan *vanA* son, con frecuencia, resistentes a la dalbavancina. El genotipo *vanB*, que tiende a situarse en un nivel menor de resistencia, también se ha identificado en *E. faecium* y *E. faecalis*. El rasgo es inducible por la vancomicina, pero no por la teicoplanina, en consecuencia, muchas cepas siguen siendo susceptibles a la teicoplanina. La telavancina, la dalbavancina y la oritavancina también suelen estar activas. El genotipo *vanC*, que es el menos importante en clínica y el menos definido, confiere resistencia sólo a la vancomicina.

Staphylococcus aureus y los estafilococos coagulasa negativos pueden expresar una susceptibilidad menor o "intermedia" a la vancomicina (MIC 4-8 µg/mL) o, muy raramente, resistencia de alto nivel (MIC ≥ 16 µg/mL) (Howden *et al.*, 2004). La resistencia intermedia se asocia con un fenotipo heterogéneo en el que una pequeña proporción de células dentro de la población (1 en 10^5 a 1 en 10^6) crecerá en presencia de concentraciones de vancomicina superiores a 4 µg/mL. Los ciclos terapéuticos anteriores y las bajas concentraciones de vancomicina pueden predisponer a los pacientes a la infección y al fracaso del tratamiento con cepas intermedias de vancomicina. Estas cepas suelen ser resistentes a la meticilina y a otros muchos antibióticos; su aparición constituye un grave problema, porque hasta hace poco la vancomicina era el único antibiótico al cual los estafilococos eran susceptibles de forma confiable. Las cepas de *S. aureus* resistentes a la vancomicina de alto nivel (MIC ≥ 32 µg/mL) albergan un plásmido conjugativo en el que el transposón *vanA* está integrado por una transferencia génica horizontal entre una especie y otra, desde *E. faecalis* hasta un MRSA. Estas cepas habían mostrado susceptibilidad variable a la teicoplanina y los lipoglucopéptidos (Centers for Disease Control and Prevention, 2004).

ADME

Los glucopéptidos en general casi no se absorben después de la administración oral; la formulación oral de vancomicina se usa exclusivamente en pacientes con colitis por *C. difficile*. La vancomicina sólo debe administrarse por vía intravenosa, no intramuscular, debido al dolor que produce la inyección intramuscular. Cerca de 30% de la vancomicina se une a la proteína plasmática. La vancomicina aparece en varios fluidos corporales, incluido el CSF cuando las meninges están inflamadas (7-30%), la bilis y fluidos pleural, pericárdico, sinovial y ascítico. Alrededor de 90% de una dosis inyectada de vancomicina se excreta por filtración glomerular; la $t_{1/2}$ de eliminación es de, aproximadamente, 6 h, si la función renal es normal. El medicamento se acumula en caso de función renal deficiente, por lo que deberán realizarse ajustes en la dosis. El medicamento puede eliminarse del plasma con hemodiálisis.

La teicoplanina puede administrarse por inyección intramuscular y vía intravenosa. Una dosis intravenosa de 1 g en adultos produce concentraciones plasmáticas de 15-30 µg/mL una hora después de una infusión de 1 a 2 h. La teicoplanina está altamente unida a proteínas plasmáticas (90-95%) y tiene una $t_{1/2}$ de eliminación sérica en extremo larga (hasta 100 h), lo que permite su administración una vez al día. La excreción ocurre a través de filtración glomerular.

La telavancina alcanza concentraciones máximas cercanas a 90 µg/mL cuando se administra por vía intravenosa en una dosis de 10 mg/kg una vez al día. La telavancina está altamente unida a las proteínas (>90%), con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 7 h. Los estudios de penetración en el líquido del revestimiento epitelial y en el líquido de ampollas de la piel demostraron concentraciones en el tejido adecuadas para proporcionar una terapia eficaz. La telavancina se elimina principalmente (70-80%) por excreción renal, con un pequeño componente del metabolismo. Se requiere un ajuste de la dosis en la disfunción renal.

La dalbavancina y la oritavancina tienen propiedades farmacocinéticas únicas que permiten la dosificación intermitente (semanal o menos). Ambas se caracterizan por una vida media plasmática muy larga (en el orden de 10 días para la eliminación terminal) y están altamente unidas a proteínas (>90%). La penetración de la dalbavancina en el líquido de la ampolla de la piel y el hueso parece ser adecuada, pero la penetración en el CSF es muy baja. Entre 33 y 50% de dalbavancina se elimina sin cambios en la orina, y se recomienda ajustar la dosis en caso de disfunción renal. La oritavancina tiene un gran volumen de distribución (~1 L/kg). La excreción renal es muy lenta y no se requiere ajuste de dosis en la disfunción renal moderada.

Usos terapéuticos y dosis

El clorhidrato de vancomicina está disponible para uso intravenoso en la forma de un polvo estéril para elaborar una solución. Se debe diluir y administrar durante al menos un periodo de 60 min para evitar reacciones adversas relacionadas con la infusión; la dosis inicial recomendada para adultos es de 30-45 mg/kg/d en dos o tres dosis divididas. Las recomendaciones actuales exigen vigilar las concentraciones séricas mínimas (dentro de los 30 minutos previos a la dosis) en estado estable, generalmente antes de la cuarta dosis de un régimen de dosificación dado (Rybak *et al.*, 2009). Se recomienda una concentración mínima en suero de, al menos, 10 µg/mL. Para pacientes con infecciones más graves (incluidas endocarditis, osteomielitis, meningitis y neumonía por MRSA), se recomiendan niveles mínimos de 15-20 µg/mL. Las dosis pediátricas son las siguientes: para recién nacidos, durante la primera semana de vida, inicialmente 15 mg/kg, seguidos de 10 mg/kg cada 12 h; para bebés de 8-30 días de edad, 15 mg/kg seguidos de 10 mg/kg cada 8 h; para bebés con más de 30 días de nacidos y niños mayores, 10-15 mg/kg cada 6 h. En individuos con función renal deficiente es necesario modificar las dosis. En personas anéfricas funcionales y pacientes sometidos a diálisis con membranas que no son de alto flujo, la administración de 1 g (~15 mg/kg) cada 5-7 días permite alcanzar, casi siempre, concentraciones séricas adecuadas. En pacientes que reciben diálisis intermitente de alta eficiencia o de alto flujo, normalmente se requieren dosis de mantenimiento administradas después de cada sesión de diálisis. En el caso del tratamiento de la colitis por *C. difficile,* la vancomicina está disponible en forma de cápsulas para administración oral; de modo alternativo, la preparación intravenosa se puede combinar en una solución para administración oral. La dosis oral recomendada de vancomicina es de 125 mg cuatro veces al día, que puede aumentarse hasta 500 mg cuatro veces al día en pacientes que tengan una enfermedad potencialmente mortal.

La telavancina se administra por vía intravenosa en dosis de 10 mg/kg al día, y en los casos de pacientes con disfunción renal es necesario ajustar la dosis. La dosis aprobada de dalbavancina intravenosa para el tratamiento de la piel y la infección de tejidos blandos es de 1 000 mg al inicio del tratamiento, seguida de una dosis de 500 mg 7 días después. La oritavancina se ha estudiado para infecciones de la piel y los tejidos blandos en una sola dosis intravenosa de 1 200 mg.

Infecciones de piel/tejidos blandos y huesos/articulaciones. La vancomicina ha sido durante mucho tiempo un pilar fundamental en el tratamiento de infecciones de piel/tejidos blandos y huesos/articulaciones, donde organismos grampositivos, incluido el MRSA, son los principales patógenos (Stevens *et al.*, 2014). La telavancina, la dalbavancina y la oritavancina ofrecen alternativas para el tratamiento de estas condiciones; la dalbavancina y la oritavancina permiten la opción de que la dosificación no sea frecuente.

Infecciones del tracto respiratorio. La vancomicina se emplea para tratar la neumonía cuando se sospecha que es causada por MRSA. Debido a que la penetración de la vancomicina en el tejido pulmonar es relativamente pequeña, se suelen recomendar dosis muy altas. La telavancina mostró una eficacia similar a la vancomicina en estudios de neumonía nosocomial debida a patógenos grampositivos.

Infecciones del CNS. La vancomicina es un componente indispensable en el tratamiento empírico inicial de la meningitis bacteriana adquirida en la comunidad, en lugares donde abunda *S. pneumoniae* resistente a la penicilina (Tunkel *et al.*, 2004). La penetración de la vancomicina a través de las meninges es pobre, especialmente cuando se administra con esteroides; por tanto, la dosificación intensa en general está justificada. La vancomicina también se usa para tratar la meningitis nosocomial causada, a menudo, por estafilococos. La vancomicina intraventricular se ha utilizado en infecciones por medio de derivación ventricular.

Endocarditis e infecciones de catéter vascular. La vancomicina es el fármaco habitual para la endocarditis estafilocócica cuando la cepa es resistente a la metilciclina o los pacientes tienen una alergia grave a la penicilina (Baddour *et al.*, 2005). Sin embargo, los β-lactámicos, tales como la nafcilina o la cefazolina, son más efectivos que la vancomicina para el tratamiento de las infecciones del torrente sanguíneo debidas a MSSA; por tanto, los pacientes sólo deben recibir vancomicina para las infecciones por MSSA, si tienen una alergia probada que pone en riesgo su vida. La vancomicina es una alternativa efectiva para el tratamiento de la endocarditis causada por estreptococos viridans en individuos que son alérgicos a la penicilina. En combinación con un aminoglucósido, la vancomicina se puede usar para la endocarditis enterocócica en sujetos con alergia grave a la penicilina o contra cepas resistentes a la penicilina. La vancomicina se usa para el tratamiento de infecciones vasculares por catéter debidas a microorganismos grampositivos.

Otras infecciones. La vancomicina es el fármaco de elección para pacientes con colitis pseudomembranosa moderada a intensa debida a *C. difficile*. La vancomicina se emplea con frecuencia como un componente de la terapia empírica en pacientes con fiebre y neutropenia. También se utiliza en la profilaxis quirúrgica en pacientes con alergias a los β-lactámicos o si existe un alto riesgo de infección por MRSA.

Efectos adversos

Reacciones relacionadas con la infusión. La infusión intravenosa rápida de vancomicina puede causar reacciones eritematosas o urticarianas, enrojecimiento, taquicardia e hipotensión (síndrome del "hombre rojo" o del "cuello rojo"). El enrojecimiento extremo que puede ocurrir no es una reacción alérgica, sino un efecto directo de la vancomicina en los mastocitos, que hace que liberen histamina. Lo normal es que esta reacción mejore administrando vancomicina de modo más lento, algunas veces con premedicación mediante antihistamínicos. Generalmente, esta reacción no se observa con la teicoplanina, pero se ha informado con lipoglucopéptidos (es decir, con la telavancina).

Nefrotoxicidad. Las primeras presentaciones de vancomicina contenían impurezas que se asociaron con una alta incidencia de nefrotoxicidad. Con la disponibilidad de formulaciones libres de impurezas, surgió la pregunta de si la vancomicina era intrínsecamente nefrotóxica. Sin embargo, como el rango de dosificación recomendado para la vancomicina ha aumentado, parece claro que existe un cierto grado de nefrotoxicidad relacionada con la dosis (Lodise *et al.*, 2009). Los resultados de los ensayos clínicos sugieren que la nefrotoxicidad de la telavancina puede exceder la de la vancomicina.

Otros efectos tóxicos e irritantes. Las verdaderas reacciones de hipersensibilidad producidas por glucopéptidos son menos comunes que las reacciones relacionadas con la infusión pseudoalérgica e incluyen erupciones cutáneas maculares y anafilaxia. Debido a la larga vida media de la dalbavancina y la oritavancina, existe preocupación por los efectos prolongados si los pacientes experimentan una reacción de hipersensibilidad grave. La telavancina puede causar una prolongación del intervalo QT y está contraindicada en el embarazo debido a los efectos teratogénicos observados en estudios con animales. El deterioro auditivo, a veces permanente, se ha descrito en asociación con el uso de la vancomicina; algunos investigadores creen que la ototoxicidad está asociada con concentraciones excesivas de vancomicina en el plasma (60-100 µg/mL o más).

Interacciones medicamentosas. La oritavancina tiene un efecto menor sobre el metabolismo mediado por CYP; se debe usar con warfarina sólo bajo vigilancia cuidadosa. Se debe tener precaución cuando se usan otros medicamentos nefrotóxicos con vancomicina o telavancina debido a los riesgos de nefrotoxicidad aditiva.

Lipopéptidos

La daptomicina, el único miembro de su clase, es un antibiótico lipopéptido cíclico derivado de *Streptomyces roseosporus* con actividad bactericida contra bacterias grampositivas, que incluyen cepas resistentes a la vancomicina (Carpenter *et al.*, 2004).

Actividad antimicrobiana

La daptomicina es un antibiótico bactericida que muestra actividad selectiva contra bacterias grampositivas aerobias, facultativas y anaerobias (véase tabla 59-1). La daptomicina puede ser activa contra las cepas resistentes a la vancomicina, aunque las MIC tienden a ser más altas en estos organismos en comparación con sus contrapartes susceptibles a la vancomicina (Critchley *et al.*, 2003).

Mecanismo de acción

La daptomicina se une a las membranas bacterianas, lo que provoca la despolarización, la pérdida de potencial de membrana y la muerte celular. Tiene actividad bactericida dependiente de la concentración.

Resistencia a los lipopéptidos

Se ha informado que la resistencia a la daptomicina aparece durante el tratamiento. La resistencia se produce con mayor frecuencia en el tratamiento de infecciones de alto inóculo (como la endocarditis) y entre los enterococos. Los mecanismos de resistencia a la daptomicina no se han caracterizado por completo, pero parecen estar relacionados con cambios en la carga de la superficie celular que impiden la unión de la daptomicina. Curiosamente, la coadministración de β-lactámicos con daptomicina (incluso cuando el patógeno es resistente a β-lactámicos) puede revertir esta resistencia, lo que sugiere posibles regímenes de terapia de combinación.

ADME

La daptomicina casi no se absorbe por vía oral, por lo que debe administrarse sólo por vía intravenosa. La toxicidad directa en el músculo impide que se inyecte por vía intramuscular. La $t_{1/2}$ sérica es de 8-9 h, lo que permite administrar la dosis una vez al día. Aproximadamente 80% de la dosis administrada se recupera en la orina; una pequeña cantidad se excreta en las heces. Aunque el fármaco penetra adecuadamente en el pulmón, el medicamento es inactivado por surfactante pulmonar y, por tanto, no es útil en el tratamiento de la neumonía (Silverman *et al.*, 2005). Si la depuración de creatinina es menor de 30 mL/min, la dosis se administra sólo cada 48 h. Para pacientes en hemodiálisis, la dosis debe administrarse inmediatamente después de la diálisis.

Usos terapéuticos y dosis

La daptomicina está indicada para el tratamiento de infecciones complicadas de la piel y los tejidos blandos (4 mg/kg/d) y bacteriemia complicada, así como endocarditis del lado derecho (6 mg/kg/d), donde su eficacia es comparable a la de la vancomicina o β-lactámicos antiestafilocócicos (Fowler *et al.*, 2006). Al parecer, se tolera bien el uso de dosis más altas (8-10 mg/kg) y puede proporcionar un beneficio adicional en infecciones difíciles de tratar (Figueroa *et al.*, 2009).

Efectos adversos

Toxicidad musculoesquelética. Pueden producirse elevaciones de la creatina cinasa, situación que no obliga a interrumpir el fármaco, salvo que aparezcan manifestaciones de una miopatía que no puede explicarse de otro modo. Se ha informado que la rabdomiólisis ocurre raramente.

Interacciones medicamentosas. La daptomicina no afecta la actividad de CYP y no tiene interacciones medicamentosas importantes. Se recomienda precaución cuando la daptomicina se coadministra con aminoglucósidos o estatinas debido a los posibles riesgos de nefrotoxicidad y de miopatía, respectivamente.

Agentes diversos

Metronidazol

El metronidazol es un nitroimidazol con amplia actividad contra parásitos y bacterias anaerobias. A continuación se discute únicamente su actividad antibacteriana; para una descripción detallada, véase el capítulo 54.

Actividad antimicrobiana y resistencia

El grupo nitro del metronidazol se reduce en bacterias anaerobias y algunos protozoos, lo que produce la forma activa del fármaco que interactúa con el DNA, alterando su estructura e inhibiendo la replicación. El metronidazol muestra una actividad excelente contra la mayoría de las bacterias anaerobias, entre ellas, *Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Eubacterium*. Es menos activo contra *Gardnerella* y *Helicobacter*, y los anaerobios grampositivos *Actinomyces*, *Propionibacterium* y *Lactobacillus* son típicamente resistentes. Carece de actividad contra las bacterias aeróbicas. La resistencia adquirida es poco común. En el caso de especies de *Bacteroides*, la resistencia al metronidazol se ha relacionado con una familia de genes de resistencia a nitroimidazol (*nim*) que pueden codificarse cromosómicamente o de modo episomal. Estos genes *nim* parece que codifican una nitroimidazol reductasa capaz de convertir un 5-nitroimidazol en un 5-aminoimidazol, deteniendo así la formación del grupo nitroso reactivo responsable de la destrucción microbiana.

Usos terapéuticos y dosis

El metronidazol es un fármaco relativamente económico y versátil con eficacia contra un amplio espectro de bacterias anaerobias. Las dosis típicas son de 250 a 500 mg tres veces al día, por vía intravenosa u oral. El medicamento se administra con frecuencia en combinación con otros compuestos antimicrobianos para tratar infecciones polimicrobianas con bacterias aerobias y anaerobias. El metronidazol se usa como un componente de la profilaxis para la cirugía colorrectal y se emplea como agente único para tratar la vaginosis bacteriana. Se usa en combinación con otros antibióticos y un inhibidor de la bomba de protones en regímenes para tratar la infección con *H. pylori* (véase capítulo 49). El metronidazol se usa como terapia para la infección por *C. difficile* leve a moderada, aunque la vancomicina es más efectiva para la enfermedad grave.

Bacitracina

La bacitracina es un antibiótico producido por la cepa Tracy-I de *B. subtilis*. Las bacitracinas son un grupo de antibióticos polipéptidos. Los productos comerciales tienen múltiples componentes; el constituyente principal es la bacitracina A.

Una unidad de antibiótico equivale a 26 µg de la norma USP.

Actividad antimicrobiana, mecanismo de acción y resistencia

La bacitracina inhibe la síntesis de la pared celular bacteriana. Una variedad de cocos y bacilos grampositivos, *Neisseria*, *H. influenzae* y *T. pallidum* son sensibles a 0.1 unidades/mL o menos del medicamento. Concentraciones de 0.5-5 unidades/mL inhiben a *Actinomyces* y *Fusobacterium*. Las

enterobacterias, *Pseudomonas*, especies de *Candida* y *Nocardia* son resistentes al fármaco. Pocos datos están disponibles sobre la resistencia a la bacitracina.

Usos terapéuticos y dosis

El uso actual está restringido a la aplicación tópica. Las presentaciones de bacitracina incluyen ungüentos oftálmicos y dermatológicos; también se cuenta con el antibiótico en la forma de polvo para la preparación improvisada de soluciones tópicas. Se encuentran disponibles varias preparaciones tópicas de bacitracina, a las que se han agregado neomicina o polimixina o ambas. En el caso de infecciones abiertas, como eccema infectado y úlceras dérmicas infectadas, la aplicación local del antibiótico puede ser de alguna ayuda para erradicar las bacterias sensibles. La bacitracina rara vez produce hipersensibilidad. La conjuntivitis supurada y la úlcera corneal infectada, cuando son causadas por bacterias susceptibles, responden bien al uso tópico de la bacitracina. La bacitracina ha sido usada con pocos resultados satisfactorios para erradicar el estado de portador nasal de estafilococos.

Efectos adversos

La nefrotoxicidad es consecuencia del uso parenteral de la bacitracina.

Mupirocina

La mupirocina es un antibiótico aislado por primera vez de *Pseudomonas fluorescens*. Es una mezcla de varios ácidos pseudomónicos y es eficaz contra bacterias grampositivas.

Actividad antimicrobiana, mecanismo de acción y resistencia

La mupirocina sólo se usa en aplicación tópica. El fármaco es bactericida contra muchas bacterias grampositivas y bacterias gramnegativas escogidas. Tiene buena actividad contra *S. pyogenes*, MSSA y MRSA. La mupirocina inhibe la síntesis de proteínas bacterianas mediante la unión reversible y la inhibición de isoleucilo sintetasa de tRNA. No se advierte resistencia cruzada con otras clases de antibióticos. La resistencia de alto nivel está mediada por un plásmido, que codifica una sintasa de derivación que se une débilmente a la mupirocina.

Usos terapéuticos y dosis

La mupirocina está disponible como una crema a 2% y una pomada a 2% para uso dermatológico, y como ungüento a 2% para uso intranasal. Las preparaciones dermatológicas están indicadas para el tratamiento de lesiones cutáneas traumáticas e impétigo infectado de forma secundaria con *S. aureus* o *S. pyogenes*. La pomada nasal está aprobada para erradicar el estado de portador de *S. aureus*. El consenso es que los pacientes que pueden beneficiarse de la profilaxis con mupirocina son aquellos con colonización nasal comprobada por *S. aureus,* además de factores de riesgo de infección a distancia o antecedentes de infecciones cutáneas o de partes blandas (Perl *et al*., 2002).

Efectos adversos

La mupirocina puede ocasionar irritación y sensibilización en el sitio de aplicación. El contacto con los ojos causa una irritación que llega a tardar varios días en resolverse. La piel dañada puede absorber el polietilenglicol presente en la pomada. Es mejor evitar la aplicación de la pomada en áreas de gran superficie en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave, para evitar la acumulación de polietilenglicol.

***Agradecimiento**: Henry F. Chambers contribuyó a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos compuestos antibacterianos*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Tetraciclinas y glucilciclinas. Inhibidores de la síntesis de proteínas bacterianas **General: bacteriostática; las formulaciones orales interactúan con cationes administrados por vía oral (calcio, hierro, aluminio); evite en el embarazo y niños <8 años de edad, debido a la mancha permanente de los dientes, fotosensibilidad**		
Tetraciclina (IV, PO)	• Acné inflamatorio • El uso para otras indicaciones ha sido reemplazado en gran parte por la doxiciclina	• Buena actividad contra rickettsias, *Chlamydia*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Ureaplasma*, *Borrelia*, *Francisella tularensis*, *Pasteurella multocida*, *Bacillus anthracis*, *Helicobacter pylori* • Alguna actividad contra *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* • Buena penetración en el CSF • Excreción renal • Toxicidad renal, hepatotoxicidad a altas dosis
Doxiciclina (IV, PO)	• Neumonía adquirida en la comunidad • Infección de piel/tejidos blandos • Clamidia urogenital • Linfogranuloma venéreo • Sífilis (alternativa a la penicilina) • Fiebre maculosa de las Montañas Rocosas • Ántrax, tularemia • Enfermedad de Lyme, leptospirosis	• Similar a la tetraciclina, con actividad mejorada frente a estreptococos y estafilococos • Buena penetración en el CSF • Doble eliminación renal/biliar • Tetraciclina preferida para la mayoría de las indicaciones debido a una actividad, tolerabilidad y frecuencia de administración más favorables
Minociclina (IV, PO)	• Infecciones de piel/tejidos blandos • Infecciones por micobacterias • Nocardiosis	• Similar a la doxiciclina, con actividad mejorada frente a estafilococos, *Acinetobacter* y *Stenotrophomonas maltophilia* • Eliminación renal • Toxicidad vestibular
Tigeciclina (IV)	• Infección intraabdominal • Infección de la piel y los tejidos blandos • Neumonía • Mayor riesgo de muerte en el análisis mancomunado; reservar como terapia alternativa	• Similar a la minociclina, con actividad mejorada frente a *Escherichia coli*, *Klebsiella*, enterococos, *Bacteroides fragilis* • Amplia distribución con bajos niveles séricos • Eliminación hepática

Cloranfenicol. Inhibidor de la síntesis bacteriana de proteínas **General: bacteriostático; supresión de la médula ósea dependiente de la dosis, anemia aplásica fatal idiosincrásica, "síndrome del bebé gris" fatal en neonatos que reciben dosis altas**		
Cloranfenicol (IV, PO-no en Estados Unidos)	• Infecciones por rickettsias • Meningitis bacteriana • Debido al riesgo de toxicidades mortales, resérvese como terapia alternativa	• Buena actividad contra *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Neisseria meningitidis*, rickettsias, *Vibrio*, *Enterococcus* • Niveles séricos variables debido a la eliminación del profármaco antes de la hidrólisis • Excelente penetración en el CSF • Eliminación hepática
Macrólidos y cetólidos. Inhibidores de la síntesis bacteriana de proteínas **General: bacteriostáticos; ampliamente distribuidos pero con una penetración limitada en el CSF, dolor gastrointestinal, prolongación de QT, inhibidor mayor (eritromicina, claritromicina, telitromicina) a menor (azitromicina) de los CYP metabolizadores de fármacos**		
Eritromicina (IV, PO, tópica)	• Erisipela y celulitis • Oftalmia neonatal • Difteria • Tos ferina	• Buena actividad contra *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Bordetella pertussis*, *Corynebacterium diphtherieae* • Alguna actividad contra *S. pneumoniae*, S. *pyogenes*, *H. influenzae* • Las formulaciones orales tienen absorción variable • Estimula los receptores de motilina; propiedades procinéticas gastrointestinales • Hepatitis colestásica con uso a largo plazo
Claritromicina (PO)	• Erisipela y celulitis • Neumonía adquirida en la comunidad • Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica • Gastritis por *Helicobacter pylori* (en combinación con otros agentes) • Tratamiento y profilaxis de *Mycobacterium avium*	• Similar a la eritromicina, con actividad mejorada frente a estreptococos y estafilococos • Buena actividad contra *Moraxella catarrhalis*, *H. pylori* y micobacterias no tuberculosas • Metabolito activo • Cierta acumulación de fármacos en la insuficiencia renal grave • Tinnitus a altas dosis
Azitromicina (IV, PO)	• Neumonía adquirida en la comunidad • Exacerbaciones agudas de la bronquitis crónica • Otitis media • Faringitis bacteriana • *Chlamydia* • Tratamiento y profilaxis de *Mycobacterium avium*	• Similar a la claritromicina, actividad mejorada frente a *H. influenzae* • Distribución tisular extensa y concentración en los tejidos • Propiedades antiinflamatorias • $t_{1/2}$ larga, ~48 h
Telitromicina (PO)	• Infección adquirida en la comunidad • Debido al riesgo de hepatotoxicidad grave, resérvese como terapia alternativa	• Similar a la azitromicina con actividad contra estreptococos y estafilococos resistentes a los macrólidos • Hepatotoxicidad grave
Lincosamidas. Inhibidor de la síntesis bacteriostática de proteínas		
Clindamicina (IV, PO, tópica)	• Infección de la piel y los tejidos blandos • Acné inflamatorio • Absceso pulmonar • Faringitis estreptocócica • Neumonía por *Pneumocystis* • Encefalitis por toxoplasma • Malaria no grave	• Buena actividad contra *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, estreptococos viridans, *Actinomyces*, *Nocardia* • Alguna actividad contra *S. aureus*, especies de *Bacteroides*, *Toxoplasma*, *Pneumocystis*, *Plasmodium* • Amplia distribución tisular, especialmente en el hueso; penetración moderada en el CSF • Metabolizado en el hígado, excretado en la orina y la bilis • Diarrea, raramente colitis por *Clostridium difficile*
Estreptograminas. Inhibidor bactericida de la síntesis de proteínas, los componentes actúan sinérgicamente		
Qinupristina/ dalfopristina (IV)	• Infección de la piel y los tejidos blandos • Infecciones por *Enterococcus faecium* resistente a la vancomicina	• Buena actividad contra estreptococos, estafilococos, *E. faecium*, *Mycoplasma*, *Legionella*, *Chlamydophila* • Metabolismo hepático con excreción biliar • Flebitis en sitio de infusión • Artralgias, mialgias • Inhibidor de CYP
Oxazolidinonas. Inhibidores bacteriostáticos de la síntesis de proteínas **General: excelente absorción oral; amplia distribución, incluso al CNS; mielosupresión; neuropatía periférica con uso a largo plazo; riesgo de síndrome de serotonina con el uso concomitante de antidepresivos**		
Linezolid (IV, PO)	• Infecciones de la piel y los tejidos blandos • Neumonía • Infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina • Nocardiosis • Tuberculosis resistente a los medicamentos	• Buena actividad contra estreptococos, estafilococos, enterococos, *Nocardia*, *Listeria* • Alguna actividad contra micobacterias • Degradación no enzimática con eliminación en la orina
Tedizolid (IV, PO)	• Infecciones de la piel y los tejidos blandos	• Actividad similar a la del linezolid, pero menor riesgo de mielosupresión e interacciones medicamentosas • Metabolismo hepático y excreción fecal • $t_{1/2}$ más larga que la del linezolid

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *inhibidores de la síntesis de proteínas y diversos compuestos antibacterianos (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Polimixinas. Membrana celular bacteriana. Agentes de disrupción		
Colistina (polimixina E) (IV, inhalada)	• Infecciones graves debidas a organismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos • Prevención de las exacerbaciones de la fibrosis quística (inhalada)	• Buena actividad frente a *Acinetobacter*, *E. coli*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, incluidas las cepas resistentes a múltiples fármacos • Profármaco; farmacocinética compleja con eliminación renal y no renal • Nefrotoxicidad y neurotoxicidad sustanciales
Polimixina B (IV, tópica)	• Infecciones graves debidas a organismos gramnegativos resistentes a múltiples fármacos • Tratamiento tópico/prevención de infecciones de la piel y los tejidos blandos	• Actividad y toxicidad similares a la colistina • No eliminado por vía renal; no alcanza altos niveles urinarios
Glucopéptidos y lipoglucopéptidos. Inhibidores bactericidas de la síntesis de la pared celular		
Vancomicina (IV, PO)	• Infecciones de la piel y los tejidos blandos • Bacteriemia y endocarditis por bacterias grampositivas • Neumonía • Meningitis • Colitis por *Clostridium difficile* (formulación oral) • Profilaxis quirúrgica para procedimientos con alto riesgo de MRSA	• Buena actividad frente a la gran mayoría de las bacterias grampositivas, *Staphylococcus* (incluyendo MRSA), estreptococos, *E. faecalis* • La formulación oral no se absorbe bien y sólo se usa para el tratamiento de la colitis por *C. difficile* • Moderada penetración en CNS en presencia de inflamación • Eliminación renal • Reacciones relacionadas con la infusión (síndrome del hombre rojo) asociadas a la infusión rápida • Nefrotoxicidad a altas dosis
Telavancina (IV)	• Infecciones de la piel y los tejidos blandos • Neumonía	• Actividad similar a la vancomicina con actividad contra algunas cepas de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina • Eliminación renal • Mayor nefrotoxicidad relativa a la vancomicina • Prolongación de QT • Evítese en el embarazo
Dalbavancina (IV)	• Infecciones de la piel y los tejidos blandos	• Actividad similar a la vancomicina • Altamente unida a las proteínas • $t_{1/2}$ extremadamente larga; una dosis semanal
Oritavancina (IV)	• Infecciones de la piel y los tejidos blandos	• Actividad similar a la telavancina • Muy unida a las proteínas • Vida media extremadamente larga; terapia de dosis única para infecciones de la piel
Daptomicina (IV)	• Infecciones de la piel y los tejidos blandos • Bacteriemia estafilocócica y estreptocócica • Infecciones por enterococos resistentes a la vancomicina	• Lipopéptido, actividad similar a la vancomicina • Retiene la actividad contra algunas cepas de *Enterococcus* resistentes a la vancomicina • Unida a proteínas; penetración limitada en el CNS • Inactivada por surfactante pulmonar; no es efectivo para la neumonía • Eliminación renal • Miositis y rabdomiólisis raras
Nitroimidazoles. Disruptores de la síntesis de DNA en anaerobios		
Metronidazol (IV, PO, tópico)	• Colitis por *Clostridium difficile* • Cobertura empírica de organismos anaerobios, como en infecciones intraabdominales y de la piel y los tejidos blandos • Gastritis por *Helicobacter pylori* (en combinación con otros agentes) • Vaginosis bacteriana	• Espectro bacteriano limitado a organismos anaerobios, incluidos *B. fragilis* y *Clostridium* • Excelente absorción • Amplia distribución, incluyendo al CNS • Eliminación hepática • Inhibidor de CYP; interacciones medicamentosas con warfarina • Neuropatía periférica con uso prolongado
Agentes tópicos. Inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana		
Bacitracina (tópica)	• Prevención y tratamiento de infecciones de la piel y los tejidos blandos • Infecciones oftálmicas	• Actividad contra una amplia gama de organismos grampositivos y gramnegativos • Nefrotoxicidad con uso parenteral
Mupirocina (tópica)	• Tratamiento de infecciones menores de la piel • Erradicación de portador nasal de *S. aureus*	• Actividad contra una amplia gama de organismos grampositivos y gramnegativos • Puede causar irritación en el sitio de aplicación

Bibliografía

Baddour LM, *et al*. Infective endocarditis: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a statement for healthcare professionals. *Circulation* **2005**;*111*:e394–e434.

Brinker AD, *et al*. Telithromycin-associated hepatotoxicity: clinical spectrum and causality assessment of 42 cases. *Hepatology* **2009**;*49*: 250–257.

Carpenter CF, Chambers HF. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. *Clin Infect Dis* **2004**;*38*:994–1000.

Centers for Disease Control and Prevention. Vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus*—New York. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2004**; *53*:322–323.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases guidelines. [Internet]. **2015**. [citado 3 Jul 2015]. Disponible en: http://www.cdc.gov/std/treatment/.

Critchley IA, *et al*. Baseline study to determine *in vitro* activities of daptomycin against gram-positive pathogens isolated in the United States in 2000–2001. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;*47*:1689–1693.

De Rosa FG, *et al*. Re-defining tigecycline therapy. *New Microbiol* **2015**;*38*:121–136.

Figueroa DA, *et al*. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: Three-year cumulative experience in a clinical program. *Clin Infect Dis* **2009**;*49*:177–180.

Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: increased risk of death with Tygacil (tigecycline) compared to other antibiotics used to treat similar infections. [Internet]. **2016**. [citado 17 May 2016]. Disponible en: http:// www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm369580.htm.

Fowler VG Jr, *et al*. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N Engl J Med* **2006**; *355*:653–665.

Gales AC, *et al*. Tigecycline activity tested against 11808 bacterial pathogens recently collected from US medical centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2008**;*60*:421–427.

Goldstein EJ, *et al*. *In vitro* activities of the new semisynthetic glycopeptide telavancin (TD-6424), vancomycin, daptomycin, linezolid, and four comparator agents against anaerobic gram-positive species and *Corynebacterium* spp. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;*48*:2149–2152.

Henson KE, *et al*. Glycopeptide antibiotics: evolving resistance, pharmacology and adverse event profile. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2015**;*12*:1–14.

Howden BP, *et al*. Treatment outcomes for serious infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* with reduced vancomycin susceptibility. *Clin Infect Dis* **2004**;*38*:521–528.

Jones RN, *et al*. Update of dalbavancin spectrum and potency in the USA: report from the SENTRY antimicrobial surveillance system. *Diagn Microbiol Infect Dis* **2013**;*75*:304–307.

Levison ME, *et al*. Clindamycin compared with penicillin for the treatment of anaerobic lung abscess. *Ann Intern Med* **1983**;*98*:466–471.

Lewis JS, Jorgensen JH. Inducible clindamycin resistance in staphylococci: should clinicians and microbiologists be concerned? *Clin Infect Dis* **2005**;*40*:280–285.

Lodise TP, *et al*. Relationship between initial vancomycin concentration-time profile and nephrotoxicity in hospitalized patients. *Clin Infect Dis* **2009**;*49*:507–514.

Masters EJ, *et al*. Rocky Mountain spotted fever: a clinician's dilemma. *Arch Intern Med* **2003**;*163*:769–774.

Masur H, *et al*. Prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: updated guidelines from the Centers for Disease Control and Prevention, National Institutes of Health, and HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2014**;*58*:1308–1311.

Mendes RE, *et al*. Oritavancin microbiologic features and activity results from the surveillance program in the United States. *Clin Infect Dis* **2012**;*54*(S3):S203–S213.

Mendes RE, *et al*. Baseline activity of telavancin against gram-positive clinical isolates responsible for documented infections in U.S. hospitals (2011–2012) as determined by the revised susceptibility testing method. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**;*59*:702–706.

Nakajima Y. Mechanisms of bacterial resistance to macrolide antibiotics. *J Infect Chemother* **1999**;*5*:61–74.

Narita M, *et al*. Linezolid-associated peripheral and optic neuropathy, lactic acidosis, and serotonin syndrome. *Pharmacotherapy* **2007**;*27*: 1189–1197.

Nation RL, *et al*. Framework for optimisation of the clinical use of colistin and polymyxin B: the Prato polymyxin consensus. *Lancet Infect Dis* **2015**;*15*:225–234.

Periti P, *et al*. Pharmacokinetic drug interactions of macrolides. *Clin Pharmacokinet* **1992**;*23*:106–131.

Perl TM, *et al*. Intranasal mupirocin to prevent postoperative *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* **2002**;*346*:1871–1877.

Peterson WL, *et al*. *Helicobacter pylori*–related disease: guidelines for testing and treatment. *Arch Intern Med* **2000**;*160*:1285–1291.

Rybak MJ, *et al*. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the Infectious Diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Infect Dis* **2009**;*49*:325–327.

Rybak JM, *et al*. Early experience with tedizolid: clinical efficacy, pharmacodynamics, and resistance. *Pharmacotherapy* **2014**;*34*:1198–1208.

Silverman JA, *et al*. Inhibition of daptomycin by pulmonary surfactant: in vitro modeling and clinical impact. *J Infect Dis* **2005**;*191*: 2149–2152.

Stevens DL, *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2014**;*15*:e10–e52.

Tunkel AR, *et al*. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. *Clin Infect Dis* **2004**;*39*:1267–1284.

Wareham DW, Wilson P. Chloramphenicol in the 21st century. *Hosp Med* **2002**;*63*:157–161.

Wunderink RG, *et al*. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* **2012**;*54*:621–629.

Capítulo 60

Quimioterapia de la tuberculosis, la enfermedad causada por el complejo de *Mycobacterium avium* y la lepra

Tawanda Gumbo

MEDICAMENTOS ANTIMICOBACTERIALES

- Rifamicinas: rifampicina, rifapentina y rifabutina
- Pirazinamida
- Isoniazida
- Etambutol
- Oxazolidinonas: linezolida, tedizolida y sutezolida
- Aminoglucósidos: estreptomicina, amikacina y kanamicina
- Nitroimidazoles bicíclicos: delaminid y pretomanid
- Clofazimina
- Fluoroquinolonas
- Bedaquilina
- Etionamida
- Ácido *para*-aminosalicílico
- Cicloserina
- Capreomicina
- Antibióticos β-lactámicos para el tratamiento de la tuberculosis
- Macrólidos
- Dapsona

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA ANTITUBERCULOSIS

- Evolución y farmacología
- Terapia antituberculosis
- Tipos de terapia antituberculosis

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA CONTRA EL COMPLEJO DE *MYCOBACTERIUM AVIUM*

- Terapia de la infección pulmonar por MAC
- Terapia del complejo *M. avium* diseminado
- Terapia profiláctica
- Terapia definitiva y supresiva

PRINCIPIOS DE LA TERAPIA ANTILEPROSA

- Tipos de terapia antileprosa
- Terapia de otras micobacterias no tuberculosas

Las micobacterias han causado enfermedades épicas: la tuberculosis y la lepra han aterrorizado a la humanidad desde la antigüedad. Aunque el problema de la lepra ha disminuido, la TB sigue siendo el asesino infeccioso más importante de los humanos. A *Mycobacterium abscessus* ahora se le llama la nueva "pesadilla antibiótica" por su tenacidad, falta de respuesta a la combinación de antibióticos y su propensión casi universal a desarrollar resistencia farmacológica adquirida. La infección por *Mycobacterium avium-intracellulare* (o MAC) sigue siendo difícil de tratar, principalmente debido a tres barreras naturales:

- **Pared celular.** *Mycobacterium*, del griego *mycos*, se refiere al aspecto ceroso de las micobacterias, que se debe a la composición de las paredes celulares. Más del 60% de la pared celular está formada por lípidos, principalmente ácidos micólicos compuestos por ácido graso 3-hidroxi de dos ramificaciones, con cadenas formadas por 76-90 átomos de carbono. Este extraordinario escudo evita que muchos compuestos farmacológicos lleguen a la membrana celular bacteriana o al interior del citosol.
- **Bombas de eflujo.** Una segunda capa defensiva está dada por la abundancia de bombas de eflujo en la membrana celular. Estas proteínas de transporte bombean productos químicos potencialmente dañinos del citoplasma bacteriano de vuelta al espacio extracelular y son responsables de la resistencia nativa de las micobacterias a muchos antibióticos estándares (Morris *et al.*, 2005). A modo de ejemplo, las permeasas ABC abarcan un 2.5% completo del genoma de *Mycobacterium tuberculosis*.
- **Ubicación en el hospedero.** Una tercera barrera es la propensión de algunos de los bacilos a esconderse dentro de las células del paciente, rodeándose así de una barrera fisicoquímica adicional que debe ser atravesada por los agentes antimicrobianos para poder ser efectivos.

Las micobacterias se definen por su tasa de crecimiento en agar como agentes *rápidos* y agentes *lentos* (véase la lista de la tabla 60-1). Los agentes rápidos son visibles a simple vista a los 7 días; los lentos son visibles más tarde. Los agentes lentos tienden a ser susceptibles a los antibióticos desarrollados específicamente para las micobacterias, mientras que los agentes rápidos tienden a ser susceptibles también a los antibióticos utilizados contra muchas otras bacterias. La evidencia reciente sugiere que en países como Estados Unidos *M. abscessus* ahora representa 80% de los agentes rápidos del sistema respiratorio (Griffith *et al.*, 2007). En el presente capítulo se analiza la farmacología de los medicamentos desarrollados contra los agentes lentos. Sin embargo, los agentes de crecimiento rápidos tienden a ser tratados con los antibióticos utilizados para tratar los agentes no micobacterianos, tales como macrólidos, aminoglucósidos, quinolonas y lactamas, cuya farmacología se analiza en los capítulos 56-59.

Los mecanismos de acción de los fármacos antimicobacterianos se resumen en la figura 60-1. Los mecanismos micobacterianos de resistencia a estos medicamentos se resumen en la figura 60-2. El modelo denominado *flecha del tiempo de resistencia a los antibióticos* ha combinado estos mecanismos en una flecha del tiempo, comenzando con la inducción precoz de bombas de efusión que conduce a mutaciones cromosómicas en las

HISTORIA

El primer fármaco exitoso para el tratamiento de la TB fue el PAS, desarrollado por Lehman en 1943. Un éxito más dramático llegó cuando Waksman y Schatz desarrollaron la estreptomicina. Nuevos esfuerzos condujeron al desarrollo de la tiacetazona por Domagk en 1946; isoniazida por Squibb, Hoffman La Roche y Bayer en 1952; pirazinamida por Kushner y colaboradores en 1952; y rifamicinas por Sensi y Margalith en 1957. El etambutol fue descubierto en Lederle Laboratories en 1961. Como era de esperar, el uso de todos estos medicamentos presenta problemas de resistencia a los fármacos, efectos adversos e interacciones medicamentosas. Por tanto, se están desarrollando tipos de agentes más novedosos. Comenzando en 2000 con el trabajo de Stover *et al.* y de Matsumoto *et al.*, en 2006, se han descubierto e introducido en la atención clínica agentes antimicobacterianos específicos como el pretomanid y la bedaquilina. Además, con base en ensayos clínicos recientes, los farmacóforos de uso clínico para otras bacterias se han reutilizado como agentes antimicobacterianos, incluidos la moxifloxacina y levofloxacina, oxazolidinonas y β- lactámicos.

Abreviaturas

ABC: (*ATP binding cassette*) Casete de unión a ATP
ACP: (*acyl carrier protein*) Proteína transportadora de acilo
AUC: (*area under the curve*) Área debajo de la curva
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CoA: (*coenzyme A*) Coenzima A
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
DDS: (*diamino-diphenylsulfone*) Diamino-difenilsulfona
DHFR: (*dihydrofolate reductase*) Reductasa de dihidrofolato
DOT: (*directly observed therapy*) Terapia observada directamente
FAD: (*flavin adenine dinucleotide*) Dinucleótido de flavina adenina
FGD1: (*NADP-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase*) Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa dependiente de NADP
GABA: (*γ-aminobutyric acid*) Ácido γ-aminobutírico
GFR: (*glomerular filtration rate*) Tasa de filtración glomerular
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
G6PD: (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de inmunodeficiencia humana
IC_{50}: (*concentration causing 50% inhibition*) Concentración que causa 50% de inhibición
Ig:(*immunoglobulin*) Inmunoglobulina
INH: (*isoniazid*) Isoniazida
InhA: (*enoyl acyl carrier protein reductase*) Reductasa de proteína portadora de enoilo acilo
KasA: (*β-ketoacyl-acyl carrier protein synthase*) Sintasa de proteína transportadora de β-cetoacil-acilo
KatG: (*catalase peroxidase*) Peroxidasa catalasa
MAC: (Mycobacterium avium *complex*) Complejo de *Mycobacterium avium*
MDR-TB: (*TB resistant to isoniazid and rifampicin*) TB resistente a isoniazida y rifampicina
MIC: (*minimum inhibitory concentration*) Concentración mínima inhibitoria
NO: (*nitric oxide*) Óxido nítrico
NRPB: (*nonreplicating persistent bacilli*) Bacilos persistentes no replicantes
NAT2: (*N-acetyltransferase type 2*) *N*-acetiltransferasa tipo 2
PABA: (*para*-aminobenzoic acid) Ácido *para*-aminobenzoico
PAS: (*para*-aminosalicylic acid) Ácido *para*-aminosalicílico
PD: (*pharmacodynamics*) Farmacodinámica
PK: (*pharmacokinetics*) Farmacocinética
POA: (*pyrazinoic acid*) Ácido pirazinoico
TB: (*tuberculosis*) Tuberculosis
V_d: (*volume of distribution*) Volumen de distribución
XDR-TB: (*MDR-TB that is also resistant to fluoroquinolones and at least one of three injectable second-line drugs*) MDR-TB que también es resistente a las fluoroquinolonas y al menos a uno de tres medicamentos inyectables de segunda línea

proteínas blanco del fármaco y las bombas de eflujo (Gumbo *et al.*, 2014; Schmalstieg *et al.*, 2012; Srivastava *et al.*, 2010). Esta cadena de eventos se inicia por concentraciones subterapéuticas debido a las malas prácticas de dosificación ante la presencia constante de la variabilidad PK entre los pacientes (Pasipanodya *et al.*, 2013; Srivastava *et al.*, 2011a). Las definiciones de los parámetros PK se presentan en términos de la figura 52-1 y la ecuación 52-1.

Medicamentos antimicobacteriales

Rifamicinas: rifampicina, rifapentina y rifabutina

Las rifamicinas son antibióticos macrocíclicos. La rifampicina, la rifapentina y la rifabutina son antibióticos macrocíclicos importantes en el tratamiento de enfermedades micobacterianas.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de las rifamicinas está tipificado por la acción de la rifampicina contra *M. tuberculosis*. La rifampicina entra en los bacilos de forma dependiente de la concentración, alcanzando concentraciones estables en 15 minutos (Gumbo *et al.*, 2007a). La rifampicina se une a la subunidad β de la polimerasa (*rpoB*) de RNA dependiente de DNA para formar un complejo fármaco-enzima estable. La fijación del fármaco suprime la formación de cadenas en la síntesis de RNA.

TABLA 60-1 Agentes micobacteriales de crecimiento rápido y lento (clasificación de Runyon)

AGENTES LENTOS
Runyon I: Fotocromógenos
Mycobacterium kansasii
Mycobacterium marinum
Runyon II: Escotocromógenos
Mycobacterium scrofulaceum
Mycobacterium szulgai
Mycobacterium gordonae
Runyon III: No cromógenos
Complejo *Mycobacterium avium*
Mycobacterium haemophilum
Mycobacterium xenopi
AGENTES RÁPIDOS
Runyon IV
Complejo *Mycobacterium fortuitum*
Grupo *Mycobacterium smegmatis*
Mycobacterium abscessus

Los agentes lentos tienden a ser susceptibles a los antibióticos desarrollados específicamente para las micobacterias.
Los agentes rápidos tienden a ser susceptibles a los antibióticos que también se usan contra muchas otras bacterias.

Actividad antibacterial

La rifampicina inhibe el crecimiento de la mayoría de las bacterias grampositivas, así como de muchos otros microorganismos gramnegativos, tales como *Escherichia coli, Pseudomonas, Proteus* indol positivo e indol negativo y *Klebsiella*. La rifampicina es muy activa contra el estafilococo áureo *(Staphylococus aureus)* y los estafilococos negativos a la coagulasa. El fármaco también es muy activo contra *Neisseria meningitidis* y *Haemophilus influenzae*. La rifampicina inhibe el crecimiento de las especies de *Legionella* en cultivo celular y en modelos animales.

La rifampicina inhibe el crecimiento de muchos aislados clínicos de *M. tuberculosis in vitro* a concentraciones de 0.06-0.25 mg/L (Heifets, 1991). La rifampicina también tiene efecto bactericida contra *Mycobacterium leprae*. *Mycobacterium kansasii* se inhibe con 0.25-1 mg/L. La mayoría de las cepas de *Mycobacterium scrofulaceum*, *Mycobacterium intracellulare* y *Mycobacterium avium* se suprimen con concentraciones de 4 mg/L. *Mycobacterium abscessus* inactiva la rifampicina vía ribosiltransferasa y monooxigenasa de ADP, haciendo la bacteria innatamente resistente a las rifamicinas (Nessar *et al.*, 2012). Las MIC de la rifapentina son similares a las de la rifampicina. La rifabutina inhibe el crecimiento de la mayor parte de los aislados de MAC en concentraciones que van desde 0.25 hasta 1 mg/L. La rifabutina también inhibe el crecimiento de muchas cepas de *M. tuberculosis* en concentraciones de 0.125 mg/L o menos e *in vitro* tiene mejores MIC que la rifampicina.

Resistencia bacteriana

La prevalencia de aislados resistentes a la rifampicina (1 de cada 10^7 a 10^8 bacilos) se debe a una alteración del blanco de este medicamento, *rpoB*, con resistencia en 86% de los casos debido a mutaciones en los codones 526 y 531 del gen *rpoB* (Somoskovi *et al.*, 2001). La monorresistencia a la rifamicina ocurre a tasas más altas cuando los pacientes de sida y tuberculosis multicavitaria son tratados bien con rifapentina o bien con rifabutina (Burman *et al.*, 2006). En la actualidad se ha demostrado que la inducción y las mutaciones en las bombas de eflujo están asociadas con la resistencia a la rifamicina (Li *et al.*, 2015).

ADME

Después de la administración oral, las rifamicinas se absorben en grados variables (tabla 60-2) (Burman *et al.*, 2001). Los alimentos disminuyen la C_{Pmax} de la rifampicina en un tercio; una comida rica en grasas aumenta el AUC de la rifapentina en un 50%. La comida no tiene efecto sobre la

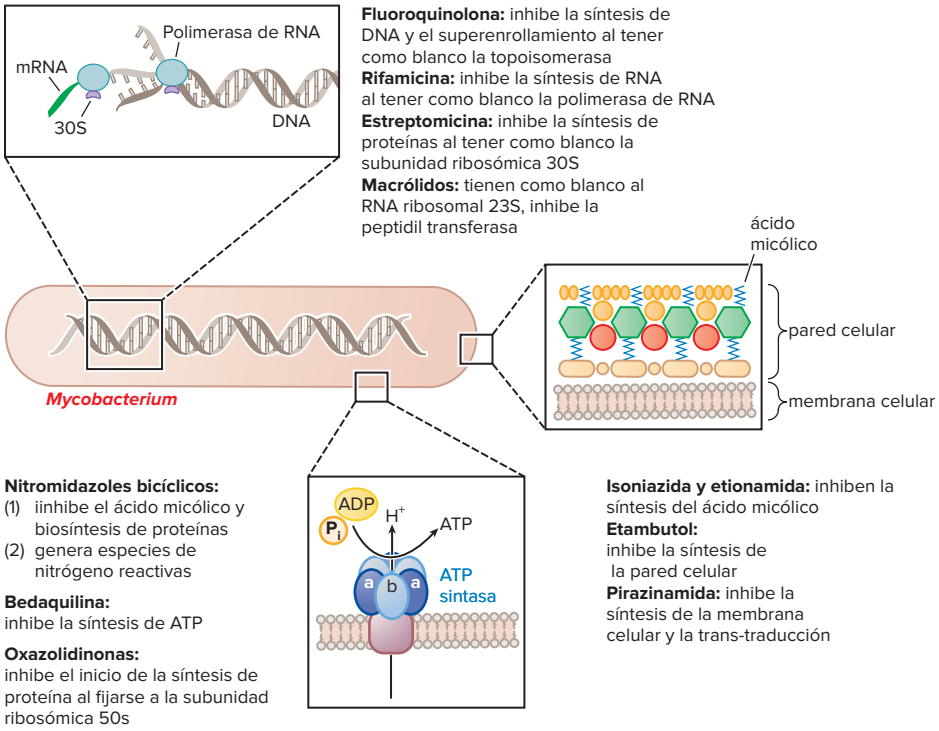


Figura 60-1 *Mecanismos de acción de fármacos establecidos y experimentales utilizados para la quimioterapia de infecciones micobacterianas.* Los medicamentos aprobados para la quimioterapia de las enfermedades micobacterianas se pueden agrupar de acuerdo con los sitios de acción indicados en las imágenes anteriores que expanden las regiones de la micobacteria: inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas; disruptores de la pared celular y la síntesis de la membrana celular; inhibidores del transporte de membrana. También se enumeran los agentes antimicobacteriales específicos y sus mecanismos de acción. El nombre rifamicina se usa como término genérico para varios medicamentos, de los cuales el más usado es la rifampicina. Se omite la clofazimina, cuyo modo de acción no se comprende.

absorción de rifabutina. Por tanto, la rifampicina debe tomarse con el estómago vacío, mientras que la rifapentina se debe tomar con alimentos de ser posible.

Las rifamicinas son metabolizadas por B-esterasas y colinesterasas microsomales. Una vía principal para la eliminación de rifabutina es CYP3A. Debido a la autoinducción, las tres rifamicinas reducen sus propios AUC con la administración repetida (tabla 60-3). Tienen buena penetración en muchos tejidos, pero la concentración máxima y las AUC en el CNS y el fluido del pericardio alcanzan sólo 13-20% aproximadamente de los del plasma (Nau *et al.*, 1992; Shenje *et al.*, 2015). Los medicamentos y metabolitos son excretados por la bilis y eliminados a través de las heces, y sólo un tercio o menos de los metabolitos son eliminados por la orina. La PK de la población de rifampicina se describe mejor usando un modelo de un solo compartimento con compartimento de absorción transitoria (Wilkins *et al.*, 2008), utilizando los parámetros de PK de la tabla 60-2. De igual modo, la PK de la rifapentina también se describe mejor utilizando un modelo abierto de un compartimento con absorción y eliminación de primer orden (Langdon *et al.*, 2005). Los parámetros de la PK se resumen en la tabla 60-2. Sin embargo, por cada 1 kg de aumento de peso por encima de 50 kg, la eliminación sistémica aumenta en 0.05 L/h y V_d por 0.69 L. Por tanto, la $C_{Pmáx}$ y AUC disminuyen al aumentar el peso del paciente por encima de 50 kg.

Por el contrario, la PK de la rifabutina se describe mejor con un modelo abierto de dos compartimentos con absorción y eliminación de primer or-

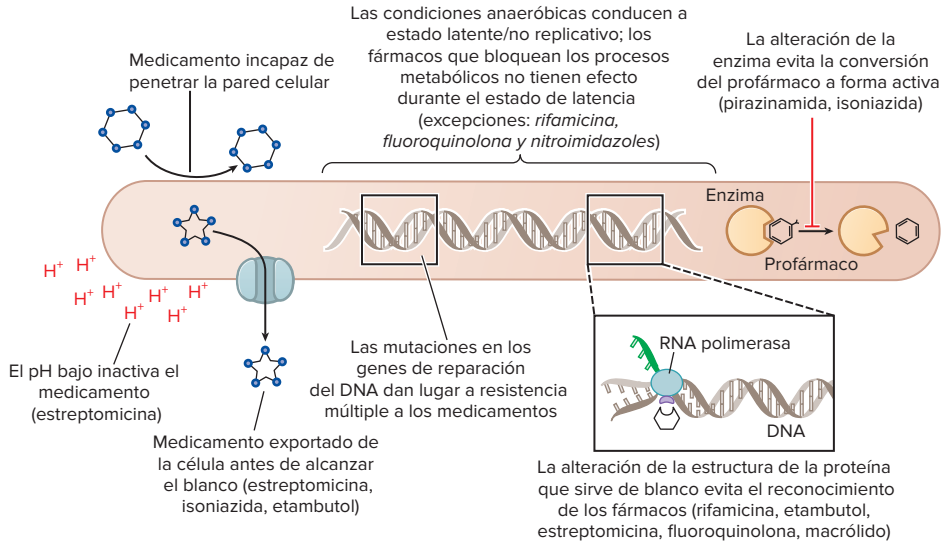


Figura 60-2 *Mecanismos de resistencia en las micobacterias.*

TABLA 60-2 Estimaciones de parámetros farmacocinéticos de la población para medicamentos antimicobacteriales en pacientes adultos

	ESTIMACIÓN DE PARÁMETROS		
	k_a (H^{-1})	Eliminación sistémica (L/h)	V_d (L)
Rifampicina	1.15	19	53
Rifapentina	0.6	2.03	37.8
Rifabutina	0.2	61	231/1 050[a]
Pirazinamida	3.56	3.4	29.2
Isoniazida	2.3	22.1	35.2
Etambutol	0.7	1.3[b]	6.0[b]
Clofazimina	0.7	0.6/76.7	1470
Dapsona	1.04	1.83	69.6
Bedaquilina	—	2.62	198/8 550[a]
Etionamida	0.25	1.9[b]	3.2[b]
Ácido para-aminosalicílico	0.4	0.3[b]	0.9[b]
Cicloserina	1.9	0.04[b]	0.5[b]

k_a: constante de absorción (véase capítulo 52).
[a] Volumen del compartimento central/volumen del compartimento periférico.
[b] Expresado por kilogramo de peso corporal.

den. La rifabutina tiene una disposición biexponencial. Sus concentraciones son sustancialmente más altas en el tejido que en el plasma debido a sus propiedades lipofílicas, que conducen a volúmenes de distribución aparentes muy altos (tabla 60-2). Como consecuencia, los valores de $C_{Pmáx}$ para la rifabutina son más bajos de lo que pudiera predecirse en comparación con otras rifamicinas. El volumen del compartimento periférico disminuye en un 27% con la administración concomitante de azitromicina; el tabaquismo aumenta el volumen en un 39%.

Farmacocinética-farmacodinámica microbiana

La actividad del efecto bactericida y esterilizante de la rifampicina se optimiza mejor por AUC altos y una relación AUC/MIC alta (Gumbo *et al.*, 2007a; Pasipanodya *et al.*, 2013). Sin embargo, la supresión de la resistencia y el efecto posantibiótico duradero de la rifampicina se optimizan mejor con una $C_{Pmáx}$/MIC alta. Por tanto, la duración del tiempo que la concentración de rifampicina persiste por encima del MIC tiene poca importancia. Esto significa que la $t_{1/2}$ de la rifamicina es un problema menor en la optimización de la terapia, y si los pacientes pudieran tolerarlo, las dosis más altas conducirían a una mayor actividad bactericida mientras se suprime la resistencia. Ensayos clínicos recientes han confirmado una mejor disminución bacilar del esputo con dosis de rifampicina hasta 3.5 veces mayores que las utilizadas actualmente, lo que aumentaría tanto AUC/MIC como $C_{Pmáx}$/MIC de forma no lineal (Boeree *et al.*, 2015). Estas dosis de rifampicina más grandes están actualmente en ensayos de fase III.

Usos terapéuticos

La rifampicina para administración oral está disponible sola o como combinación de dosis fija con isoniazida (150 mg de isoniazida, 300 mg de rifampicina) o con isoniazida y pirazinamida (50 mg de isoniazida, 120 mg de rifampicina y 300 mg de pirazinamida). También hay disponibilidad de una forma parenteral de rifampicina. La dosis de rifampicina para el tratamiento de la TB en adultos es de 600 mg, administrada una vez al día, ya sea una hora antes o 2 horas después de una comida. Los niños deberían recibir 15 mg/kg (rango 10-20 mg/kg), con la dosis máxima de 600 mg/d, administrada del mismo modo. La rifabutina se administra a 5 mg/kg/d y la rifapentina a 10 mg/kg una vez a la semana.

La rifampicina también es útil para la profilaxis de la enfermedad meningocócica y la meningitis por *H. influenzae*. Para prevenir la enfermedad meningocócica, los adultos pueden tratarse con 600 mg dos veces al día durante 2 días o 600 mg una vez al día durante 4 días; los niños mayores de un mes deben recibir 10-15 mg/kg, hasta un máximo de 600 mg.

TABLA 60-3 Parámetros farmacocinéticos de la rifampicina, rifabutina y rifapentina

	RIFABUTINA	RIFAMPICINA	RIFAPENTINA
Unión a proteínas (%)	71	85	97
Biodisponibilidad oral (%)	20	68	—
$t_{máx}$ (h)	2.5-4.0	1.5-2.0	5.0-6.0
$C_{máx}$ total (μg/mL)	0.2-0.6	8-20	8-30
$C_{máx}$ (μg/mL) de medicamento libre	0.1	1.5	0.5
$T_{1/2}$ (h)	32-67	2-5	14-18
Penetración intracelular/ extracelular	9	5	24-60
Autoinducción (disminución de AUC)	40%	38%	20%
Inducción de CYP3A	Semana	Pronunciado	Moderado
Sustrato de CYP3A	Sí	No	No

Combinada con un antibiótico betalactámico o vancomicina, la rifampicina puede ser útil para el tratamiento en casos seleccionados de endocarditis por estafilococos u osteomielitis, especialmente las causadas por estafilococos "tolerantes" a la penicilina. La rifampicina también puede estar indicada para la erradicación del estado portador de estafilococo nasal en pacientes con forunculosis crónica. Para el tratamiento de la brucelosis, se puede combinar 900 mg de rifampicina al día con doxiciclina durante 6 semanas.

Efectos secundarios

Generalmente, la rifampicina es bien tolerada por los pacientes. Las dosis habituales dan como resultado que menos del 4% de los pacientes con TB desarrollan reacciones adversas significativas, siendo el salpullido (0.8%), la fiebre (0.5%) y las náuseas y vómitos (1.5%) las más comunes. En raras ocasiones, se han observado hepatitis y muertes debido a insuficiencia hepática en pacientes que recibieron otros agentes hepatotóxicos además de rifampicina o que tenían una enfermedad hepática previa. La enfermedad hepática crónica, el alcoholismo y la vejez parecen aumentar la incidencia de problemas hepáticos graves; ocasionalmente, ha sido necesario interrumpir la administración del medicamento debido a trastornos gastrointestinales. También se han observado varios síntomas inespecíficos relacionados con el sistema nervioso.

Se pueden encontrar reacciones de hipersensibilidad. No se deben administrar dosis altas de rifampicina en programas de dosificación de menos de dos veces a la semana ya que esto está asociado con un síndrome parecido a la gripe de fiebre, escalofríos y mialgias en 20% de los pacientes así tratados. El síndrome también puede incluir eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y choque. También se ha documentado la presencia de proteinuria de cadena ligera con el uso de rifampicina. Durante la terapia ha ocurrido trombocitopenia, leucopenia transitoria y anemia. Debido a que la teratogenicidad potencial de la rifampicina es desconocida y a que se sabe que el medicamento atraviesa la placenta, es mejor evitar el uso de este agente durante el embarazo.

La rifabutina es bien tolerada generalmente; las razones principales para la interrupción de la terapia incluyen erupción cutánea (4%), intolerancia gastrointestinal (3%) y neutropenia (2%) (Nightingale *et al.*, 1993). La neutropenia se observó en 25% de los pacientes con infección grave por HIV que recibieron rifabutina. En pacientes que reciben dosis de rifabutina mayores de 450 mg diariamente en combinación con claritromicina o fluconazol ha ocurrido uveítis y artralgias. Se debe aconsejar a los pacientes que deben suspender el medicamento si se observan síntomas visuales (dolor o visión borrosa). La rifabutina, al igual que la rifampicina, causa una decoloración anaranjada de la piel, orina, heces, saliva, lágrimas y lentes de contacto. En raras ocasiones, los pacientes tratados con rifabutina desarrollan trombocitopenia, un síndrome similar a la gripe, hemólisis, miositis, dolor en el pecho y hepatitis. Los únicos efectos secundarios incluyen polimialgia, pseudoartritis y uveítis anterior.

Sobredosis de rifamicina

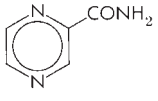
La sobredosis de rifampicina es poco común. El síntoma más destacado es la decoloración anaranjada de la piel, los fluidos y las superficies de la mucosa, lo que lleva al término *síndrome de hombre rojo*. La sobredosis puede poner en peligro la vida. El tratamiento consiste en medidas de apoyo; no hay antídoto.

Interacciones medicamentosas

Debido a que la rifampicina induce de manera potente los CYP 1A2, 2C9, 2C19 y 3A4, su administración resulta en una $t_{1/2}$ disminuida para una serie de compuestos que son metabolizados por estos CYP. La rifabutina es un inductor de CYP menos potente que la rifampicina; sin embargo, la rifabutina induce enzimas microsómicas hepáticas y disminuye la $t_{1/2}$ de zidovudina, prednisona, digitoxina, quinidina, ketoconazol, propranolol, fenitoína, sulfonilureas y warfarina. Tiene menos efecto que la rifampicina en los niveles séricos de indinavir y nelfinavir. En comparación con la rifabutina y la rifampicina, los efectos inductores de CYP de la rifapentina son intermedios.

Pirazinamida

La pirazinamida es el análogo de pirazina sintética de la nicotinamida. La pirazinamida también se conoce como amida del ácido pirazinoico, pirazina carboxilamida y pirazinacarboxamida. La pirazinamida se sintetizó por primera vez en 1936 en los laboratorios Merck en Alemania, pero fue examinada por primera vez como agente anti-TB en 1952.



PIRAZINAMIDA

Mecanismo de acción

La pirazinamida se activa por condiciones ácidas. Se han propuesto varios mecanismos de acción. En un modelo, la pirazinamida se difunde pasivamente en las células micobacterianas, en las cuales la pirazinamidasa de *M. tuberculosis* (codificada por el gen *pncA*) desamina la pirazinamida a ácido pirazinoico (POA^-, en su forma disociada), que luego es seguida por difusión pasiva del POA^- al medio extracelular (Zhang *et al.*, 1999). En un medio extracelular ácido, una fracción de POA^- se protona a la forma descargada, POAH, una forma más soluble en lípidos que vuelve a entrar en el bacilo y se acumula debido a una bomba de eflujo deficiente. El equilibrio Henderson-Hasselbalch (capítulo 2) favorece progresivamente la formación de POAH y su equilibrio a través de las membranas a medida que el pH del medio extracelular disminuye hacia pK_a del ácido pirazinoico, 2.9. Se cree que la acidificación del medio intracelular inhibe la función de la enzima y colapsa la fuerza motriz del protón transmembrana, matando así las bacterias. Los inhibidores del metabolismo de la energía o los estados de producción de energía reducida conducen a efectos mejorados de la pirazinamida (Zhang *et al.*, 2014). Se ha propuesto que la proteína ribosómica S1 (codificada por *RpsA*) en el proceso de transtraducción constituye un blanco específico de la pirazinamida, de modo que las proteínas tóxicas debido al estrés se acumulan y matan las bacterias (Shi *et al.*, 2011). Además, otro blanco de la pirazinamida puede incluir una decarboxilasa de aspartato (codificada por *panD*) involucrada en la producción de precursores necesarios para la biosíntesis de pantotenato y CoA en *M. tuberculosis* persistente (Zhang *et al.*, 2013).

Actividad antibacterial

La pirazinamida muestra actividad antimicrobiana *in vitro* sólo en un pH ácido. A pH 5.9, 95% de los aislados clínicos tienen una MIC de 6.25-200 mg/L (Gumbo *et al.*, 2014).

Mecanismos de resistencia

M. tuberculosis resistente a la pirazinamida expresa una pirazinamidasa con afinidad reducida por la pirazinamida. Esta afinidad reducida disminuye la conversión de pirazinamida a POA. En algunos aislados clínicos se observan mutaciones de punto único en el gen *pncA*. Además, en la resistencia a la pirazinamida se observan mutaciones en los genes que codifican los blancos propuestos *RpsA* y *panD* de la pirazinamida (Zhang *et al.*, 2014). Por último, se ha demostrado que la tasa de eflujo del POA predice la resistencia a la pirazinamida con una sensibilidad y especificidad superior al 93%, lo que sugiere que las bombas de eflujo desempeñan un papel en la resistencia a este fármaco (Zimic *et al.*, 2012).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

La biodisponibilidad oral de pirazinamida supera 90%. La absorción GI divide a los pacientes en dos grupos: absorbedores rápidos (56%), con una tasa de absorción constante de 3.56/h, y absorbedores lentos (44%), con una tasa de absorción de 1.25/h (Wilkins *et al.*, 2006). El fármaco se concentra en 20 veces en el fluido de revestimiento epitelial del pulmón (Conte *et al.*, 2000). La pirazinamida es metabolizada a POA por medio de la deamidasa microsomal y posteriormente es hidroxilada a 5-hidroxi-POA, que luego es excretado por los riñones. La CL (eliminación) y el V_d (volumen de distribución) aumentan con la masa del paciente (0.5 L/h y 4.3 L por cada 10 kg por encima de 50 kg), y el V_d es mayor en los hombres (en 4.5 L) (véase la tabla 60-2). Esto tiene varias implicaciones: la $t_{1/2}$ de la pirazinamida varía considerablemente según el peso y el sexo, y el AUC_{0-24} disminuye con el aumento de peso para la misma dosis (la misma cantidad en mg del medicamento/kg de peso corporal). La eliminación de pirazinamida se reduce en presencia de insuficiencia renal; por tanto, la frecuencia de dosificación se reduce a tres veces por semana con tasas de filtración glomerular bajas. La hemodiálisis elimina la pirazinamida y, por consiguiente, después de cada sesión de hemodiálisis se debe dosificar el medicamento nuevamente (Malone *et al.*, 1999b).

Farmacocinética-farmacodinámica microbiana

El efecto esterilizante de la pirazinamida está estrechamente relacionado con AUC_{0-24}/MIC (Chigutsa *et al.*, 2015; Gumbo *et al.*, 2009). Se ha confirmado que los parámetros clínicos tales como recaída, curación al final de la terapia y muerte del paciente son pronosticados por el AUC_{0-24} y por el MIC (Gumbo *et al.*, 2014; Pasipanodya *et al.*, 2013).

Usos terapéuticos

La coadministración de pirazinamida con isoniazida o rifampicina ha conducido a la reducción en un tercio de la duración de la terapia antitu-

berculosis y a una reducción de dos tercios en la recaída de TB. Esto condujo a una reducción en la duración de la terapia a 6 meses, dando lugar a la quimioterapia de "curso corto" que se emplea actualmente. La pirazinamida se administra en dosis oral de 35 mg/kg (30-40) mg/kg/d.

Efectos secundarios

La lesión al hígado es el efecto secundario más grave de la pirazinamida. Cuando se administra una dosis de 40-50 mg/kg por vía oral, aproximadamente 15% de los pacientes presentan signos y síntomas de enfermedad hepática, con ictericia en el 2-3% y muerte por necrosis hepática en raras ocasiones. Los regímenes de dosificación que se emplean en la actualidad (15-30 mg/kg/d) son mucho más seguros. Todos los pacientes deben someterse a estudios de función hepática previo a la administración de pirazinamida, y los estudios deben repetirse a intervalos frecuentes a lo largo del periodo de tratamiento. Si hay evidencia de daño hepático significativo, se debe interrumpir la terapia. La pirazinamida no debe administrarse a personas con disfunción hepática a menos que esto sea absolutamente inevitable.

En casi todos los pacientes, la pirazinamida inhibe la excreción de urato, lo que resulta en hiperuricemia, que puede causar episodios agudos de gota. Otros efectos secundarios observados con el empleo de pirazinamida incluyen artralgias, anorexia, náuseas y vómitos, disuria, malestar general y fiebre. En Estados Unidos no está aprobado el uso de pirazinamida durante el embarazo debido a que no se dispone de suficientes datos sobre su teratogenicidad.

Isoniazida

La isoniazida (hidra*zida* del ácido *isoni*cotínico), también llamada INH (figura 60-3), es un medicamento importante para la quimioterapia de la TB susceptible a los fármacos. Todos los pacientes infectados con cepas del bacilo tuberculoso sensibles a isoniazida reciben el medicamento si pueden tolerarlo. El uso de terapia combinada (isoniazida + pirazinamida + rifampicina) proporciona la base para la terapia de curso corto y mejores tasas de curación.

Mecanismo de acción

La isoniazida entra en los bacilos por difusión pasiva. El medicamento no es directamente tóxico al bacilo pero debe ser activado a su forma tóxica dentro del bacilo por KatG, una catalasa-peroxidasa multifuncional. KatG cataliza la producción a partir de la isoniazida de un radical isonicotinoilo que posteriormente interactúa con NAD y NAPD micobacterianos para producir una docena de aductos (Argyrou *et al.*, 2007). Uno de ellos, un isómero nicotinoilo-NAD, inhibe las actividades de la reductasa de proteína transportadora de acilo enoilo (InhA) y KasA. La inhibición de estas enzimas inhibe la síntesis de ácido micólico, un componente esencial de la pared celular micobacteriana, lo que lleva a la muerte de la célula bacteriana. Otro aducto, un isómero nicotinoilo-NADP, inhibe fuertemente ($K_i < 1$ nM) la reductasa de dihidrofolato micobacteriana, interfiriendo así en la síntesis de los ácidos nucleicos (Argyrou *et al.*, 2006) (véase figura 60-3).

Otros productos de la activación de INH mediante KatG incluyen el superóxido, H_2O_2, hidroperóxidos de alquilo, y el radical NO, que también pueden contribuir a los efectos micobactericidas de INH (Timmins y Deretic, 2006). *M. tuberculosis* podría ser especialmente sensible al daño ocasionado por estos radicales ya que los bacilos tienen un defecto en el regulador central de la respuesta al estrés oxidativo, *oxy*R. La defensa de apoyo contra los radicales la proporciona la reductasa de hidroperóxido de alquilo (codificada por *ahpC*), que desintoxica los peróxidos orgánicos. El aumento de la expresión de *ahpC* reduce la eficacia de la isoniazida.

Actividad antibacterial

Las MIC de isoniazida con cepas clínicas de *M. tuberculosis* varían de un país a otro. Por ejemplo, en Estados Unidos las MIC son de 0.025-0.05 mg/L. La actividad contra *Mycobacterium bovis* y *Mycobacterium kansasii* es moderada. La isoniazida tiene poca actividad contra MAC, y no tiene actividad contra ningún otro género microbiano.

Mecanismos de resistencia

La prevalencia de mutantes resistentes a los medicamentos es de aproximadamente 1 en 10^6 bacilos. Como las cavidades de TB pueden contener de 10^7 a 10^9 microorganismos, se puede esperar resistencia preexistente en las cavidades de TB pulmonar de pacientes no tratados. Estos mutantes espontáneos pueden seleccionarse y amplificarse con la monoterapia con isoniazida. Por tanto, generalmente se usan dos o más agentes. Debido a que las mutaciones resultantes en resistencia a los medicamentos son eventos independientes, la probabilidad de resistencia a dos agentes antimicobacterianos es pequeña, aproximadamente 1 en 10^{12} ($1 \times 10^6 \times 10^6$), lo que es una probabilidad baja teniendo en cuenta la cantidad de bacilos implicados.

La resistencia a INH está asociada con la mutación o eliminación de KatG, sobreexpresión de los genes para InhA (confiere resistencia de ba-

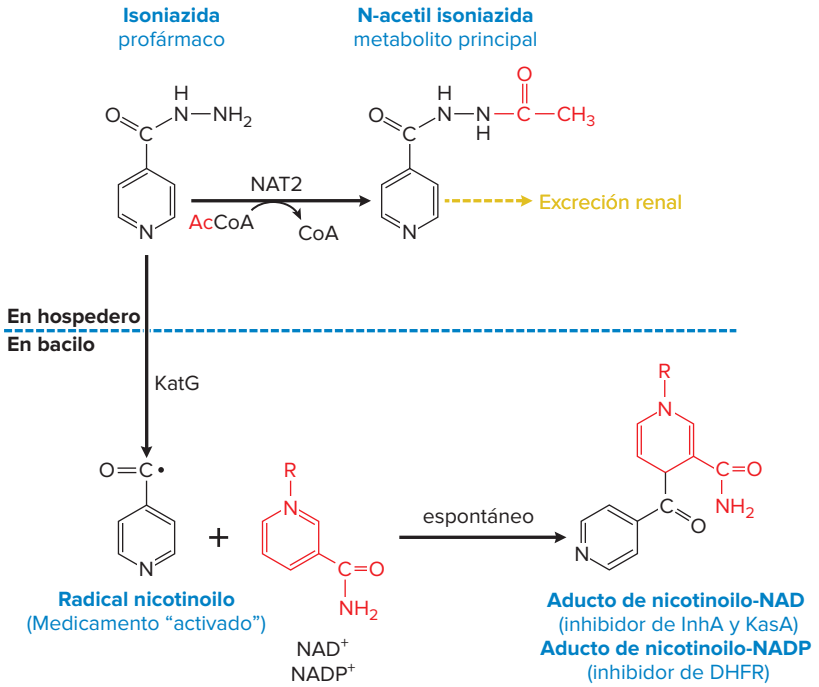


Figura 60-3 ***Metabolismo y activación de la isoniazida.*** El profármaco isoniazida es metabolizado en los humanos por las isoformas NAT2 para convertirlo en su metabolito principal, *N*-acetil isoniazida, que es excretado por el riñón. La isoniazida se difunde en el micoplasma, donde es "activado" por KatG (oxidasa/peroxidasa) al radical nicotinoilo. El radical nicotinoilo reacciona espontáneamente con NAD^+ para producir aductos que inhiben las enzimas esenciales en la síntesis de la pared celular y con $NADP^+$ para producir un inhibidor de la síntesis de ácidos nucleicos.

jo nivel a INH y algo de resistencia cruzada a etionamida), y *ahpC* y mutaciones en los genes *kasA* y *katG*. Los mutantes katG exhiben un alto nivel de resistencia a la isoniazida. El mecanismo más común de resistencia a la isoniazida en los aislados clínicos se debe a mutaciones de punto único en el dominio de KatG catalizador de la fijación a hemo, especialmente un cambio de serina a asparagina en la posición 315. Aunque los aislados con esta mutación pierden completamente la capacidad de formar aductos nicotinoilo-NAD^+/$NADP^+$, retienen buena actividad de catalasa y mantienen buena bioforma. En el promotor *ahpC* se producen mutaciones compensatorias que aumentan la supervivencia de las cepas mutantes *katG* en condiciones de estrés oxidativo. Se ha demostrado que la isoniazida produce inducción de la bomba de eflujo, y que también confiere resistencia al etambutol (Colangeli *et al.*, 2005). En un modelo farmacodinámico *in vitro*, se desarrolló resistencia inducida por bomba de eflujo en un término de 3 días, seguido por la ocurrencia de mutaciones en *katG* (Gumbo *et al.*, 2007b).

ADME

La biodisponibilidad de la isoniazida administrada por vía oral es de aproximadamente 100% para la dosis de 300 mg. El PK de la isoniazida se describe mejor con un modelo de dos compartimentos, con los parámetros PK en la tabla 60-2 (Pasipanodya *et al.*, 2013). La relación de isoniazida en el líquido de revestimiento epitelial y en el plasma es 1-2 y para el CSF es 0.9 (Conte *et al.*, 2002). Aproximadamente 10% del fármaco está fijado a la proteína. Del 75 al 95% de una dosis de isoniazida se excreta en la orina en un término de 24 h, principalmente como ácido isonicotínico y de acetilisoniazida.

La isoniazida es metabolizada por la arilamina hepática NAT2, que es codificada por numerosos alelos de NAT2* (figura 60-3). La eliminación de isoniazida en los pacientes se ha clasificado tradicionalmente como uno de los dos grupos fenotípicos: acetiladores "lentos" y "rápidos", como se observa en la figura 60-4. Recientemente, los grupos fenotípicos se han ampliado a acetiladores rápidos, intermedios y lentos, y los parámetros PK poblacionales de la isoniazida se han estimado y relacionado con el genotipo NAT2 y el número de alelos NAT2*4 representan 88% de la variabilidad en la eliminación de la isoniazida.

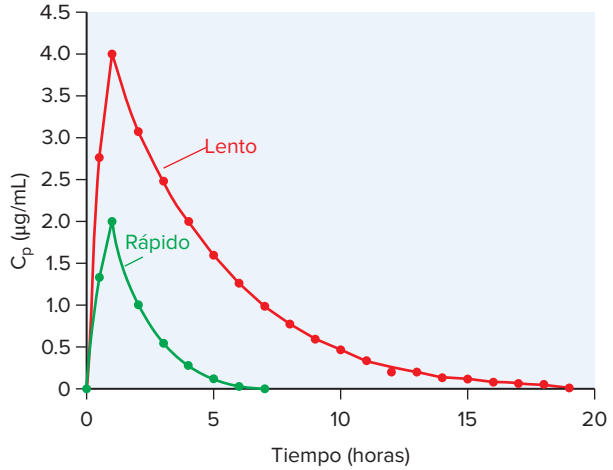


Figura 60-4 *Distribución multimodal de la eliminación de INH debido a polimorfismos NAT2.* Un grupo de voluntarios varones emparejados recibió INH (250 mg por vía oral), y se evaluó el tiempo de duración de los niveles del fármaco en plasma (C_p). Un tercio de los sujetos tenían valores de $t_{1/2}$ de eliminación de INH inferiores a 1.5 h; éstos eran los *acetiladores rápidos*. Dos tercios tenían valores de $t_{1/2}$ que variaban de 2.1 a 4.0 h, con una sugerencia de grupos múltiples; estos eran los *acetiladores lentos*. El ploteo de los datos medios (C_p frente al tiempo posterior a la administración) demuestra los efectos de PK de la tasa de acetilación. Ambos grupos alcanzaron $C_{Pmáx}$ en 1 h. Los acetiladores lentos (línea roja) lograron una C_p mayor (4 µg/ mL) con una $t_{1/2}$ media de eliminación de 3.0 h; los acetiladores rápidos (línea verde) alcanzaron una C_p máxima inferior (2 µg/mL) con una $t_{1/2}$ media de eliminación de 1.0 h. La tasa de acetilación refleja la expresión variable de las formas polimórficas activas de NAT2. Los acetiladores lentos pueden representar mayor riesgo de efectos adversos derivados de INH, sulfonamidas y procainamida; los acetiladores rápidos pueden tener respuestas disminuidas a dosis estándar de estos agentes pero mayor riesgo por bioactivación de carcinógenos mediante NAT2 de arilamina/hidracina. Recientemente, los investigadores han identificado tres subgrupos de eliminación para el metabolismo de INH: *rápido, lento* e *intermedio* (codominio de los alelos rápidos y lentos).

La frecuencia de cada fenotipo de acetilación depende de la raza, pero no es influida por el sexo o la edad. La acetilación rápida se observa en los inuits y los japoneses. La acetilación lenta es el fenotipo predominante en la mayoría de los escandinavos, judíos y blancos del norte de África. La actividad alta de la acetiltransferasa (acetilación rápida) se hereda como un rasgo autosómico dominante; los acetiladores rápidos de isoniazida son heterocigotos u homocigotos.

Farmacocinética-farmacodinamia microbiana

La muerte microbiana por isoniazida, así como la aparición de resistencia, se explican mejor por las relaciones de $AUC_{0–24}$ a MIC y $C_{Pmáx}$/MIC (Gumbo *et al.*, 2007c; Pasipanodya *et al.*, 2013). Ya que el AUC es proporcional a la dosis/CL, esto significa que la eficacia es más dependiente de la dosis del fármaco y CL y, por consiguiente, de la actividad de las formas polimórficas de *NAT2*. Por tanto, es más probable que los acetiladores rápidos tengan una cura microbiana reducida, mayor recaída y mayor resistencia adquirida (Pasipanodya *et al.*, 2012).

Usos terapéuticos

La isoniazida está disponible en forma de píldora, como elixir y para administración parenteral. La dosis diaria total recomendada de isoniazida es de 5 mg/kg con un máximo de 300 mg administrados diariamente o 10 mg/kg (rango 10-15 mg/kg con un máximo de 900 mg) dos o tres veces por semana; las dosis oral e intramuscular son idénticas.

Efectos secundarios

Después de que NAT2 convierte la isoniazida en acetilisoniazida, que es excretada por el riñón, la acetilisoniazida también se puede convertir en acetilhidracina (Roy *et al.*, 2008) y luego en metabolitos hepatotóxicos por CYP2E1. Alternativamente, la acetilhidracina puede ser acetilada posteriormente por NAT2 a diacetilhidracina, que no es tóxica. En este escenario, los acetiladores rápidos eliminan rápidamente la acetilhidracina, mientras que la acetilación o inducción más lenta de CYP2E1 conduce a una mayor producción de metabolitos tóxicos. La rifampicina es un potente inductor de CYP2E1, por lo que potencia la hepatotoxicidad de la isoniazida.

En pacientes tratados con isoniazida frecuentemente se observan niveles séricos altos de aspartato y transaminasas de alanina. Sin embargo, a menudo los niveles de enzimas se normalizan incluso cuando se continúa la terapia con isoniazida (Blumberg *et al.*, 2003). Se produce una lesión hepática grave en aproximadamente 0.1% de todos los pacientes que toman el medicamento. El daño hepático es raro en pacientes menores de 20 años, pero la incidencia aumenta con la edad. El riesgo general se incrementa a casi un 3% mediante la coadministración con rifampicina. La mayoría de los casos de hepatitis ocurren de 4 a 8 semanas a partir del inicio de la terapia.

Si no se administra piridoxina al mismo tiempo, la neuritis periférica (mayoritariamente parestesias de pies y manos) se observa en aproximadamente 2% de los pacientes que reciben 5 mg/kg de isoniazida por día. La neuropatía es más frecuente en los acetiladores lentos y en individuos con diabetes mellitus, mala nutrición o anemia. Otras toxicidades neurológicas incluyen convulsiones en pacientes con trastornos convulsivos, neuritis y atrofia ópticas, espasmos musculares, mareos, ataxia, parestesias, estupor y encefalopatía tóxica. Durante el uso de este medicamento pueden aparecer anomalías mentales, incluida la euforia, deterioro transitorio de la memoria, pérdida del autocontrol y psicosis florida.

Los pacientes pueden desarrollar hipersensibilidad a la isoniazida. También se presentan reacciones hematológicas. La vasculitis asociada a anticuerpos antinucleares puede aparecer durante el tratamiento, pero desaparece cuando se interrumpe la administración del medicamento. Los síntomas artríticos se han atribuido a este agente. Diversas reacciones asociadas a la terapia con isoniazida incluyen sequedad de boca, angustia epigástrica, metahemoglobinemia, *tinnitus* y retención urinaria. En personas predispuestas a la anemia por deficiencia de piridoxina, la administración de isoniazida puede resultar en anemia dramática. El tratamiento de la anemia con grandes dosis de vitamina B_6 devuelve gradualmente el recuento de sangre a la normalidad. También se ha reportado un síndrome inducido por medicamentos parecido al lupus eritematoso sistémico.

Sobredosis de isoniazida

Tan sólo 1.5 g de isoniazida pueden ser tóxicos. La sobredosis de isoniazida se ha asociado con la tríada clínica de:

- Convulsiones refractarias al tratamiento con fenitoína y barbitúricos.
- Acidosis metabólica con una brecha de anión que es resistente al tratamiento con bicarbonato de sodio.
- Coma.

Los primeros síntomas comunes aparecen dentro de 0.5-3 h de la ingestión e incluyen ataxia, neuropatía periférica, mareos y dificultad para hablar. Los más peligrosos son las convulsiones de gran mal y el coma, que se observan cuando los pacientes ingieren 30 mg/kg o más del medicamento. La mortalidad en estas circunstancias alcanza 20%. La piridoxina intravenosa se administra gramo a gramo durante 5-15 min, con ingestión de isoniazida. Si se desconoce la dosis de isoniazida ingerida, entonces debe utilizarse una dosis de piridoxina de 70 mg/kg. En pacientes con convulsiones, se utilizan las benzodiacepinas.

La isoniazida se une al piridoxal 5′-fosfato para formar hidrazonas de isoniazida-piridoxal, agotando así el piridoxal 5′-fosfato neuronal e interferiendo en las reacciones que requieren fosfato piridoxal, incluida la síntesis del neurotransmisor inhibitorio GABA. La disminución de los niveles de GABA conduce a sobreexcitabilidad cerebral y reduce el umbral convulsivo. El antídoto es la reposición de piridoxal 5′-fosfato.

Interacciones medicamentosas

La isoniazida es un potente inhibidor de CYP2C19 y CYP3A y un inhibidor débil de CYP2D6 (Desta *et al.*, 2001). Sin embargo, la isoniazida induce CYP2E1. Los fármacos metabolizados por estas enzimas se verán potencialmente afectados (tabla 60-4).

Etambutol

El clorhidrato de etambutol es un compuesto soluble en agua y estable al calor.

Mecanismo de acción

El etambutol inhibe la arabinosil transferasa III, interrumpiendo así la transferencia de arabinosa en la biosíntesis del arabinogalactano, que a su vez interrumpe el ensamblaje de la pared celular micobacteriana. Las arabinosil transferasas son codificadas por los genes *embAB*.

Actividad antibacterial

El etambutol tiene actividad contra una amplia gama de micobacterias, pero no tiene actividad alguna contra ningún otro género. Las MIC de etambutol son 0.5-2 mg/L en aislados clínicos de *M. tuberculosis*, aproximadamente 0.8 mg/L para *M. kansasii*, y 2-7.5 mg/L para *M. avium*. Las siguientes especies de *Mycobacterium* también son susceptibles: *M. gordonae*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum* y *M. szulgai*. Sin embargo, la mayor parte de *M. xenopi*, *M. fortuitum* y *M. chelonae* se ha reportado como resistente.

TABLA 60-4 Algunas interacciones medicamentosas con isoniazida a través de inhibición e inducción de CYP

MEDICAMENTO COADMINISTRADO	ISOFORMA DE CYP	EFECTOS ADVERSOS
Acetaminofén	Inducción de CYP2E1	Hepatotoxicidad
Carbamazepina	Inhibición de CYP3A	Toxicidad neurológica
Diazepam	Inhibición de CYP3A y CYP2C19	Sedación y depresión respiratoria
Etosuximida	Inhibición de CYP3A	Comportamientos psicóticos
Isoflurano y enflurano	Inducción de CYP2E1	Eficacia disminuida
Fenitoína y fosfenitoína	Inhibición de CYP2C19	Toxicidad neurológica
Teofilina	Inhibición de CYP3A	Convulsiones, palpitaciones, náusea
Vincristina	Inhibición de CYP3A	Debilidad y estremecimiento de los miembros
Warfarina	Inhibición de CYP2C9	Posibilidad de aumento de sangrado (mayor riesgo con dosis de isoniazida >300 mg/d)

Mecanismos de resistencia

En los ensayos *in vitro*, la resistencia micobacteriana al medicamento se desarrolla a través de mutaciones en el gen *embB*. En 30-70% de los aislados clínicos resistentes al etambutol, las mutaciones ocurren en el codón 306 del gen *embB*. Sin embargo, las mutaciones en este codón también se observan en las micobacterias susceptibles al etambutol, como si esta mutación fuera necesaria, pero no suficiente, para conferir resistencia al etambutol (Safi *et al.*, 2008). La actividad realzada de la bomba de eflujo puede inducir resistencia tanto a la isoniazida como al etambutol *in vitro*.

ADME

La biodisponibilidad oral del etambutol es de 80% aproximadamente. Alrededor del 10-40% del medicamento se fija la proteína plasmática. Se han modelado concentraciones de etambutol utilizando un modelo abierto de dos compartimentos, con absorción y eliminación de primer orden (Zhu *et al.*, 2004). La disminución en el etambutol es biexponencial, con una $t_{1/2}$ de 3 h en las primeras 12 h y una $t_{1/2}$ de 9 h entre 12 y 24 h debido a la redistribución del fármaco. La eliminación y el V_d son mayores en los niños que en los adultos con base en el peso por kilogramo. La absorción lenta e incompleta es común en los niños, por lo que a menudo las buenas concentraciones máximas del fármaco no se logran con la dosificación estándar (Zhu *et al.*, 2004). Consúltese la tabla 60-2 para conocer los datos farmacocinéticos de este medicamento.

Alrededor del 80% del fármaco no se metaboliza en lo absoluto y se excreta por vía renal. Por tanto, en presencia de insuficiencia renal, el etambutol se debe dosificar a 15-25 mg/kg tres veces a la semana en lugar de diariamente, incluso en pacientes que reciben hemodiálisis. El resto del etambutol (~20%) es oxidado por la aldehído deshidrogenasa y se excreta como derivados de aldehído y ácido dicarboxílico.

Farmacocinética-farmacodinámica microbiana

La destrucción microbiana de *M. tuberculosis* con etambutol se optimiza con AUC/MIC, mientras que la que está dirigida contra el MAC diseminado se optimiza con $C_{máx}$/MIC (Deshpande *et al.*, 2010). Por tanto, para optimizar la muerte microbiana, las dosis intermitentes altas tales como 25 mg/kg cada dos días a 50 mg/kg dos veces a la semana pueden ser superiores a las dosis diarias de 15 mg/kg.

Usos terapéuticos

El etambutol está disponible para administración oral en tabletas que contienen isómero D. Se usa para el tratamiento de TB, MAC diseminado y en la infección por *M. kansasii*. El etambutol se administra en dosis diarias de 20 mg/kg (15-25 mg/kg) para adultos y niños.

Efectos secundarios

El etambutol produce muy pocas reacciones adversas serias: alrededor del 1% experimenta disminución de la agudeza visual, 0.5% erupción y 0.3% fiebre medicamentosa. Otros efectos secundarios observados incluyen prurito, dolor en las articulaciones, malestar GI, dolor abdominal, malestar general, cefalea, mareos, confusión mental, desorientación y posibles alucinaciones. La terapia con etambutol da como resultado una mayor concentración de urato en sangre en aproximadamente 50% de los pacientes, debido a la disminución de la excreción renal de ácido úrico.

El efecto secundario más importante es la neuritis óptica, que produce una disminución en la agudeza visual y pérdida de la discriminación rojo-verde. La incidencia de esta reacción es proporcional a la dosis de etambutol y se observa en 15% de los pacientes que reciben 50 mg/kg/d, en 5% de los que reciben 25 mg/kg/d, y en menos del 1% de aquellos que reciben dosis diarias de 15 mg/kg. La intensidad de la dificultad visual está relacionada con la duración de la terapia después de que la disminución de la agudeza visual se hace aparente y puede ser unilateral o bilateral. Por consiguiente, se recomienda realizar pruebas de agudeza visual y discriminación rojo-verde antes del inicio de la terapia y periódicamente a partir de ese momento. Generalmente, cuando se retira el etambutol se produce la recuperación. Las interacciones medicamentosas con implicación del etambutol no son significativas.

Oxazolidinonas: linezolida, tedizolida y sutezolida

Las oxazolidinonas se han utilizado clínicamente durante más de una década para el tratamiento de cocos grampositivos. *La linezolida* y la *tedizolida* han demostrado ser altamente eficaces en el tratamiento de la tuberculosis. Varios estudios han examinado la utilidad de la linezolida en el tratamiento de la MDR-TB. El primer estudio inscribió a 41 pacientes con MDR-TB, que fueron asignados inmediatamente a la terapia con linezolida sin cambio de régimen de fondo, o a un retraso de 2 meses (Lee *et al.*, 2012). Para el mes 4, 79% de los pacientes en el grupo de inicio inmediato tuvo conversión de cultivo de esputo en comparación con 35% en el grupo de inicio demorado. Sin embargo, 4 de cada 5 pacientes presen-

taban eventos adversos. En un ensayo aleatorio controlado de 65 pacientes con MDR-TB, la terapia con linezolida se asoció con una conversión de esputo del 79% a los 24 meses en comparación con 38% entre los controles (Tang *et al*., 2015). Sin embargo, 82% desarrolló eventos adversos.

En un metaanálisis reciente de 12 estudios, Sotgiu *et al*. (2012) observaron que 94% de los pacientes sometidos a terapia con linezolida lograron la conversión de esputo en un periodo promedio de 61 días; sin embargo, 68% desarrolló eventos adversos importantes. Así pues, la linezolida se asocia con tasas de conversión de esputo extremadamente altas, pero a un precio de altas tasas de eventos adversos. Como resultado de esto, los estudios están examinando otras oxazolidinonas, como la *tedizolida* y la *sutezolida*, esta última diseñada específicamente para el tratamiento de la tuberculosis. Se espera que éstos tengan la misma eficacia, pero con menos efectos secundarios. La farmacología de las oxazolidinonas se analiza en el capítulo 59.

Aminoglucósidos: estreptomicina, amikacina y kanamicina

Los aminoglucósidos estreptomicina, amikacina y kanamicina se usan para el tratamiento de enfermedades micobacterianas. Las MIC de *M. tuberculosis* en caldo Middlebrook son de 0.25-3.0 mg/L para los tres aminoglucósidos. Para *M. avium*, las MIC de estreptomicina y amikacina, son 1-8 mg/L; las de la kanamicina son 3-12 mg/L. Frecuentemente, *Mycobacterium kansasii* es susceptible a estos agentes, pero otras micobacterias no tuberculosas son susceptibles sólo de forma ocasional. A modo de ejemplo, para la amikacina utilizada en el tratamiento de *M. abscessus*, se ha observado un rango de MIC de 2-128 mg/L (Ferro *et al*., 2016). Las propiedades farmacológicas y los usos terapéuticos de los aminoglucósidos se analizan en su totalidad en el capítulo 58.

Resistencia bacteriana

En 2-3% de los aislamientos clínicos de *M. tuberculosis* se observa resistencia primaria a la estreptomicina. La resistencia a los aminoglucósidos implica a varios *loci* genéticos, así como bombas de eflujo.

Los aminoglucósidos inhiben la síntesis de proteínas al unirse a la subunidad ribosomal 30S, y causan la lectura incorrecta del código genético durante la traducción. La unidad ribosomal 30s está compuesta por RNAm 16S (codificado por *rpsL*), que se une a la proteína ribosomal S12 (codificada por *rrs*) para optimizar la unión de tRNA y la decodificación de mRNA. Las mutaciones en *rpsL* y *rrs* están asociadas con resistencia a los aminoglucósidos de alto nivel en las micobacterias. Sin embargo, las mutaciones en estos genes sólo se observan en la mitad de los aislados clínicos con resistencia a los aminoglucósidos. GidB es una metiltransferasa de RNAr para el RNAr 16S, y las mutaciones en el gen *gidB* están asociadas con la resistencia a la estreptomicina de bajo nivel (Okamoto *et al*., 2007). Las mutaciones del *gidB* conducen a la ocurrencia de mutantes resistentes a la estreptomicina de alto nivel, a una tasa que es 2 000 veces mayor que en el tipo salvaje. Las mutaciones en el gidB se observan en 33% de los aislados clínicos de *M. tuberculosis* resistentes a la estreptomicina. Por último, recientemente se demostró la ocurrencia de resistencia mediada por bomba de eflujo en aislados clínicos de *M. tuberculosis* resistentes a la estreptomicina de bajo nivel, interactuando con las mutaciones cromosómicas en *gidB* (Spies *et al*., 2008).

Usos terapéuticos

El uso terapéutico de los aminoglucósidos en el tratamiento de las infecciones micobacterianas se analiza más adelante en el presente capítulo.

Nitroimidazoles bicíclicos: delaminid y pretomanid

El *pretomanid*, descubierto por Stover *et al*. en 2000, y el delaminid, descubierto por Matsumoto *et al*. en 2006, son nitroimidazopiranos bicíclicos que se están utilizado en el tratamiento de la TB muy resistente a los medicamentos y con resistencia multifármacos, y se encuentran en fase de ensayos clínicos para su uso en la TB susceptible a medicamentos.

Mecanismos de acción

El pretomanid tiene dos mecanismos de acción. Primero, en condiciones aeróbicas inhibe la síntesis de proteínas y ácido micólico de *M. tuberculosis* en el paso intermedio del hidroximicolato y el cetomicolato (Stover *et al*., 2000). De modo similar al metronidazol estructuralmente relacionado, el pretomanid es un profármaco que requiere activación por bacteria a través de un paso de nitrorreducción que necesita, entre otros factores, G6PDX y FGD1 específicos, y el cofactor F_{420} de deazaflavina reducida codificado por Rv3547 (Bashiri *et al*., 2008). En segundo lugar, en NRPB, genera especies reactivas de nitrógeno como el NO a través de su metabolito des-nitro, que luego aumentan la muerte de NRPB intracelular mediante el sistema inmune innato (Singh *et al*., 2008). Además, la intoxicación directa del complejo respiratorio en el NRPB conduce al agotamiento de ATP.

El delamanid es también un profármaco que es activado con la misma enzima codificada por Rv3547 (Xavier y Lakshmanan, 2014). Del mismo modo, también forma un metabolito intermedio reactivo que inhibe la producción de ácido micólico.

Actividad antibacterial

Las MIC de pretomanid contra *M. tuberculosis* oscilan entre 0.015 a 0.25 mg/L, pero el fármaco carece de actividad contra otras micobacterias. Del mismo modo, para delaminid, las MIC varían de 0.006 a 0.012 mg/L (Matsumoto *et al*., 2006).

Mecanismo de resistencia

La proporción de mutantes resistentes a 5 mg/L de pretomanid es 10^{-6}. La resistencia surge debido a cambios en la estructura de FGD, lo que se debe a una variedad de mutaciones puntuales en el gen *fgd*. No obstante, también se han identificado aislados resistentes que no tienen mutaciones *fgd*, por lo que la resistencia también puede deberse a otros mecanismos (Stover *et al*., 2000). Las frecuencias de mutación para el delaminid no están claras; sin embargo, también se ha demostrado que la resistencia se debe también a mutaciones en *fgd1* y *fbiA* (Bloemberg *et al*., 2015).

ADME

Los parámetros PK de pretomanid incluyen una eliminación de 6.7-8.8 L/h en estado estable, con una $t_{1/2}$ terminal de 16-20 h, basado en un análisis no compartimental (Ginsberg *et al*., 2009). Del mismo modo, aún no se han publicado análisis compartimentales de PK para el delaminid, con PK no compartimentales publicados como AUC_{0-24} de 7.9 mg * h/L después de una dosis de 100 mg dos veces al día y 11.8 mg * h/L después de una dosis de 200 mg dos veces al día: $t_{1/2}$ = 38 h aproximadamente (Gler *et al*., 2012). Las exposiciones sistémicas aumentan con la captación de alimentos.

Farmacocinética-farmacodinámica microbiana

No se ha realizado trabajo farmacodinámico microbiano formal del PK con el delaminid. La muerte microbiana por pretomanid es impulsada por el porcentaje de tiempo que la concentración permanece por encima de MIC (Ahmad *et al*., 2011). La dosis de 200 mg diarios en humanos alcanza en la mayoría de los pacientes una exposición farmacodinámica de PK óptima.

Usos terapéuticos

El delaminid se dosifica actualmente en tabletas de 50 mg, a 100 mg dos veces al día, con alimentos. Se usa en el tratamiento de la tuberculosis multirresistente y se está estudiando su uso en combinación con otros fármacos. El pretomanid se administra en dosis de 200 mg diarios y está sometido a ensayos de fase III en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la tuberculosis tanto susceptible como resistente a los medicamentos.

Efectos secundarios

Actualmente, se están recopilando los datos sobre los efectos adversos. Se ha observado que el delamanid está asociado con la prolongación del segmento QT; sin embargo, su importancia clínica no queda clara.

Clofazimina

La clofazimina es un colorante de riminofenacina soluble en grasa.

Mecanismo de acción

Todavía está por establecerse la base bioquímica de las acciones antimicrobianas de la clofazimina (Anónimo, 2008a). Los posibles mecanismos de acción incluyen disrupción de la membrana, inhibición de la fosfolipasa micobacteriana A_2, inhibición del transporte microbiano de K^+, generación de peróxido de hidrógeno, interferencia en la cadena bacteriana de transporte de electrones o inhibición de la bomba de eflujo.

Sin embargo, se sabe que la clofazimina tiene actividad antibacteriana y efectos antiinflamatorios a través de la inhibición de los macrófagos, las células T, los neutrófilos y el complemento.

Actividad antibacterial

Las MIC para los aislados clínicos de *M. avium* son 1-5 mg/L. Las MIC para *M. tuberculosis* son aproximadamente 1.0 mg/L. El compuesto también resulta útil para el tratamiento de úlceras cutáneas crónicas (úlcera de Buruli) producidas por *Mycobacterium ulcerans*. Tiene actividad contra muchas bacterias grampositivas, con una MIC de 1.0 mg/L o menos con-

tra *S. aureus*, estafilococos coagulasa-negativos, *Streptococcus pyogenes* y *Listeria monocytogenes*. Las bacterias gramnegativas tienen MIC mayores de 32 mg/L.

Resistencia bacteriana

Mycobacterium tuberculosis resistente a la clofazimina tiene una mutación en el gen que codifica el represor de transcripción para la bomba de eflujo MmpL; esta mutación se asocia con resistencia cruzada a la bedaquilina (Hartkoorn *et al*., 2014; Zhang *et al*., 2015).

ADME

La clofazimina se administra por vía oral en dosis de hasta 300 mg diarios. Su biodisponibilidad oral es de 45-60%; se incrementa dos veces con las comidas ricas en grasa y disminuye 30% con los antiácidos (Nix *et al*., 2004). Después de una dosis única, la clofazimina se modela mejor usando un modelo de un solo compartimento y tiene una fase de absorción prolongada; después de una dosis de 200 mg de clofazimina, la $t_{máx}$ es 5.3-7.8 h. Después de la dosificación repetida prolongada, la $t_{1/2}$ es de 70 días aproximadamente. Para los datos de PK, véase la tabla 60-2. Como resultado de la buena penetración en muchos tejidos, puede ocurrir una decoloración rojinegra de la piel y secreciones corporales, que demoran mucho tiempo para resolverse. Al realizarse la autopsia se han encontrado depósitos cristalinos del medicamento en muchos tejidos (Anonymous, 2008a). La clofazimina se metaboliza en el hígado en cuatro pasos: deshalogenación hidrolítica, desaminación hidrolítica, glucuronidación e hidroxilación.

Efectos secundarios

En 40-50% de los pacientes se observan problemas gastrointestinales. En pacientes que han muerto después de experimentar dolor abdominal, se ha demostrado deposición de cristales en la mucosa intestinal, hígado, bazo y ganglios linfáticos abdominales (Anónimo, 2008a). En la mayoría de los pacientes ocurre decoloración de la secreción corporal, decoloración del ojo y decoloración de la piel y puede conducir a depresión en algunos pacientes.

Interacciones medicamentosas

Los efectos antiinflamatorios pueden ser inhibidos por la dapsona.

Fluoroquinolonas

Las fluoroquinolonas son inhibidores de la girasa de DNA. Su química, espectro de actividad y farmacología se analizan detalladamente en el capítulo 56. Los fármacos como la *ofloxacina* y la *ciprofloxacina* se han utilizado durante muchos años como agentes antituberculosos de segunda línea, pero están limitados por el rápido desarrollo de resistencia. La adición de halógeno C8 y grupos metoxi C8 reduce notablemente la propensión a desarrollar resistencia a los medicamentos. De las metoxi quinolonas C8, la *moxifloxacina*, *gatifloxacina* y *levofloxacina* se han examinado en la clínica para el tratamiento de la tuberculosis pulmonar y la tuberculosis meníngea.

Farmacocinética-farmacodinámica microbiana relevante para la TB

La muerte microbiana por fluoroquinolonas se explica mejor por la relación $AUC_{0–24}$/MIC. En modelos preclínicos, las exposiciones a $AUC_{0–24}$/MIC de moxifloxacina equivalentes a las de la dosis estándar de 400 mg se asociaron con buenas tasas de muerte microbiana, pero ampliaron la subpoblación resistente a los medicamentos, por lo que la resistencia surgió en 7-13 días con la monoterapia (Gumbo *et al*., 2004). Este tiempo hasta la aparición de la resistencia armoniza bien con la velocidad de surgimiento de la resistencia en los pacientes (Ginsburg *et al*., 2003). La exposición a moxifloxacina que mejor se asoció con la reducción al mínimo de la aparición de resistencia fue un $AUC_{0–24}$/MIC de 53 no fijado a proteína. Las simulaciones de ensayos clínicos revelaron que las dosis mayores de 400 mg diarios muy bien podrían lograr esta AUC/MIC. Dado que las rifamicinas reducen el AUC de la moxifloxacina, estos resultados apuntan a una potencial preocupación en relación con la resistencia a la quinolona.

Usos terapéuticos en el tratamiento de la tuberculosis

Las fluoroquinolonas se han estudiado para uso terapéutico en dos contextos de TB: para intentar acortar la duración de la terapia en la TB pulmonar y para el tratamiento de la meningitis tuberculosa.

El primer estudio fue un ensayo aleatorio, doble ciego, controlado con placebo que examinó el efecto de la sustitución de isoniazida o etambutol en el régimen estándar por moxifloxacina en dosis de 400 mg/diarios durante 17 semanas frente a la quimioterapia estándar de corta duración (6 meses) consistente en rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamina para la falla o recaída de la terapia (mal resultado) (Gillespie *et al*., 2014). Si bien los regímenes que contenían moxifloxacina producían una disminución más rápida del esputo, los resultados pobres aumentaron un 6-11% en comparación con la terapia estándar. En un segundo estudio aleatorio, se comparó la quimioterapia estándar de corta duración (6 meses) con un régimen de 4 meses en el que la isoniazida fue reemplazada por 400 mg de gatifloxacina una vez al día (Merle *et al*., 2014). El régimen de gatifloxacina se asoció con recidivas/recaídas dos veces más grandes. Por tanto, las quinolonas no lograron reducir la duración de la terapia con las dosis probadas.

Las fluoroquinolonas penetran muy bien en el CNS (Thwaites *et al*., 2011). Un estudio para la investigación de un régimen de terapia estándar que incluía la rifampicina en dosis altas más dos regímenes diferentes de moxifloxacina encontró que la mortalidad a los seis meses era la mitad en los pacientes que recibieron dosis altas por vía intravenosa de rifampicina y moxifloxacina (Ruslami *et al*., 2013). Sin embargo, en un estudio reciente de 817 pacientes, el tratamiento anti-TB intensificado con altas dosis de rifampicina más levofloxacina no se asoció con una mayor tasa de supervivencia entre los pacientes con meningitis tuberculosa en comparación con el tratamiento estándar (Heemskerk *et al*., 2016).

En la actualidad, las fluoroquinolonas, especialmente la moxifloxacina, siguen siendo vitales para el tratamiento de la TB-MDR pulmonar, y su presencia o ausencia se correlaciona con los resultados clínicos.

Bedaquilina

La bedaquilina fue descubierta por Andries *et al*., en 2005 y entró en uso clínico en el tratamiento de la TB difícil de tratar con los medicamentos antituberculosos actuales. La bedaquilina es un fármaco antifílico catiónico, lo cual puede explicar su alta acumulación en los tejidos.

Mecanismo de acción

La bedaquilina actúa dirigiéndose a la subunidad c de la sintasa ATP de *M. tuberculosis*, lo que conduce a la inhibición de la actividad de la bomba de protones de la sintasa ATP (Andries *et al*., 2005; Koul *et al*., 2007). Por tanto, el blanco del compuesto es el metabolismo de la energía bacilar.

Actividad antibacterial

La MIC de la bedaquilina para *M. tuberculosis* es de 0.03-0.12 mg/L. Tiene buena actividad contra MAC, *M. leprae*, M. *bovis*, *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. ulcerans*, *M. fortuitum*, *M. szulgai* y *M. abscessus* (Andries *et al*., 2005; Huitric *et al*., 2007).

Resistencia bacteriana

La proporción de mutantes de *M. tuberculosis* resistente a cuatro veces la MIC es 5×10^{-7} a 2×10^{-8}. La resistencia está asociada con dos mutaciones puntuales: D32V y A63P. Esta región del gen codifica la membrana que abarca el dominio de la subunidad *c* de la sintasa ATP. Recientemente, se ha descrito resistencia debido a mutaciones en la bomba de eflujo y sus reguladores.

ADME

La PK poblacional de la bedaquilina está bien caracterizada (Swenson *et al*., 2016). Después de la ingestión oral, hay un gran retraso en la absorción, lo que resulta en una $t_{máx}$ de 5 h. Las PK se describen mejor utilizando un modelo de tres compartimentos: un compartimento central y dos periféricos. La eliminación total es de 2.62 L/h, y el volumen total de todos los compartimentos es de más de 10 000 L (Swenson *et al*., 2016). La eliminación es 52% más alta en personas de ascendencia africana, pero un 16% menor en las mujeres que en los hombres. La $t_{1/2}$ terminal es de aproximadamente 5.5 meses, principalmente impulsado por la redistribución a partir de los tejidos. A pesar del gran volumen de distribución, la bedaquilina no penetra bien en el CNS. La bedaquilina es metabolizada por CY3A4 a M2, un metabolito *N*-monodesmetílico.

Farmacocinética-farmacodinámica microbiana

Se cree que la muerte microbiana por bedaquilina está relacionada con las proporciones AUC/MIC (Rouan *et al*., 2012). No se conocen los parámetros farmacodinámicos de la PK relacionados con la supresión de la resistencia.

Eficacia y uso terapéutico

En pacientes con MDR-TB se agregó un régimen de 400 mg diarios de bedaquilina durante 2 semanas seguido en lo sucesivo de 200 mg tres veces al día, a un régimen de segunda línea con kanamicina o amikacina, u ofloxacina con o sin etambutol y condujo a la conversión de esputo en 8 semanas de aproximadamente 50% con bedaquilina en comparación con un 9% sin la misma (Diacon *et al*., 2009). Esto llevó a la licencia del medi-

camento, que actualmente se usa en combinación con otros fármacos para el tratamiento de la MDR-TB que resuta difícil de tratar con otros antibióticos. En un segundo estudio más amplio de pacientes con MDR-TB, en la semana 24, 79% de los pacientes tratados con bedaquilina tuvieron conversión de esputo en comparación con un 58% en los que no toman bedaquilina, y a las 120 semanas la tasa de conversión de cultivos fue de 62% *versus* 44% (Diacon *et al*., 2014).

Efectos secundarios

Los eventos adversos de la bedaquilina incluyen náuseas en 26% de los pacientes y diarrea en 13%. Otros efectos adversos incluyen artralgia, dolor en las extremidades e hiperuricemia y ocurren en una pequeña proporción de pacientes (Diacon *et al*., 2009). La mayor preocupación con este medicamento es la toxicidad cardiovascular y la muerte. Primero, hubo un incremento en el intervalo QT corregido entre 450 a 480 ms en 27% *versus* 9% en este medicamento en comparación con el placebo (Kakkar y Dahiya, 2014). Sin embargo, no se han reportado casos de *torsades de pointes*. Entre 160 pacientes en estudio, se ha reportado una tasa de muerte cinco veces mayor en los pacientes tratados con bedaquilina *versus* aquellos con placebo. No se conocen con claridad las razones, pero esto ha llevado a algunos a cuestionar el efecto costo-beneficio del uso de este fármaco (Avorn, 2013). Sólo un número limitado de pacientes ha estado expuesto a este medicamento, por lo que el perfil completo de los efectos secundarios no está claro.

Etionamida

La etionamida es un congénere de la tioisonicotinamida.

Mecanismo de acción

La EtaA micobacteriana, una monooxigenasa que contiene FAD, específica de NADPH, convierte la etionamida en sulfóxido y luego en 2-etil-4-aminopiridina (Vannelli *et al*., 2002). Aunque estos productos no son tóxicos para las micobacterias, se cree que el antibiótico activo es un intermedio transitorio estrechamente relacionado con ellos. La etionamida inhibe el crecimiento de las micobacterias al inhibir la actividad del producto del gen *inhA*, la reductasa enoilo-ACP de la sintasa de ácido graso II (Larsen *et al*., 2002). Ésta es la misma enzima que activa la inhibición de la isoniazida. Aunque los mecanismos exactos de la inhibición pueden ser diferentes, los resultados son los mismos: inhibición de la biosíntesis del ácido micólico y la consiguiente alteración de la síntesis de la pared celular.

Actividad antibacterial

La multiplicación de *M. tuberculosis* se suprime mediante concentraciones de etionamida que varían de 0.6 a 2.5 mg/L. Una concentración de 10 mg/L o menos inhibe aproximadamente 75% de las micobacterias fotocromogénicas; los escotocromógenos son más resistentes.

Resistencia bacteriana

La resistencia se produce principalmente a través de cambios en la enzima que activa la etionamida, y las mutaciones se producen en un gen represor transcripcional que controla su expresión, el *etaR*. Las mutaciones en el gen *inhA* dan lugar a resistencia tanto a etionamida como a isoniazida.

ADME

La biodisponibilidad oral de etionamida se acerca al 100%. La PK se explica adecuadamente mediante un modelo de un solo compartimento, con absorción y eliminación de primer orden (Zhu *et al*., 2002) (véanse los valores de PK en la tabla 56-2). Después de la administración oral de 500 mg de etionamida, se alcanza una $C_{máx}$ de 1.4 mg/L en 2 h. La $t_{1/2}$ es de 2 h aproximadamente. Las concentraciones en sangre y varios órganos son más o menos iguales. La etionamida es eliminada por el metabolismo hepático. Los metabolitos se eliminan en la orina, con menos del 1% de la etionamida excretada en forma activa.

Usos terapéuticos

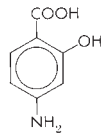
La etionamida se administra sólo por vía oral. La dosis inicial para adultos es de 250 mg dos veces al día; se aumenta en 125 mg/d cada 5 días hasta alcanzar una dosis de 15-20 mg/kg/d. La dosis máxima es de 1 g por día. Es mejor tomar el fármaco con las comidas en dosis divididas para minimizar la irritación gástrica. Los niños deben recibir 10-20 mg/kg/d en dos dosis divididas, sin exceder 1 g/d.

Efectos secundarios

Aproximadamente 50% de los pacientes no tolera una dosis única mayor de 500 mg debido al malestar gastrointestinal ocasionado. Las reacciones más comunes son anorexia, náuseas y vómitos, irritación gástrica y una variedad de síntomas neurológicos. Son comunes la hipotensión postural grave, depresión mental, somnolencia y astenia. Otras reacciones que remiten al sistema nervioso incluyen trastornos olfativos, visión borrosa, diplopía, mareos, parestesias, cefalea, inquietud y temblores. La piridoxina (vitamina B_6) alivia los síntomas neurológicos, y se recomienda su administración concomitante. También se han observado erupciones cutáneas alérgicas graves, púrpura, estomatitis, ginecomastia, impotencia, menorragia, acné y alopecia. También puede notarse un sabor metálico. La hepatitis se ha asociado con el uso de la etionamida en aproximadamente 5% de los casos. La función hepática debe evaluarse a intervalos regulares en pacientes que reciben el medicamento.

Ácido *para*-aminosalicílico

El ácido *para*-aminosalicílico, descubierto por Lehman en 1943, fue el primer tratamiento efectivo de la TB.



ÁCIDO AMINOSALICÍLICO

Mecanismo de acción

El ácido paraaminosalicílico es un análogo estructural de PABA, el sustrato de la sintasa de dihidropteroato (*fol*P1/P2). Como resultado, se piensa que PAS es un inhibidor competitivo del *fol*P1, pero en *in vitro* la actividad inhibidora de *fol*P1 es muy pobre. Sin embargo, la mutación del gen de la sintasa de timidilato (*thyA*) da como resultado resistencia a PAS, pero sólo 37% de los aislados clínicos resistentes a PAS, o los mutantes espontáneos codifican una mutación en el gen *thyA* o en cualquier gen que codifique enzimas en la ruta del folato o en la biosíntesis de nucleótidos de timina (Mathys *et al*., 2009). Probablemente, las acciones no identificadas de PAS desempeñen un papel más importante en sus efectos anti-TB.

Actividad antibacterial

El ácido para-aminosalicílico es bacteriostático. En estudios *in vitro*, la mayoría de las cepas de *M. tuberculosis* son sensibles a una concentración de 1 mg/L. No tiene actividad contra otras bacterias.

Resistencia bacteriana

Las mutaciones en *thyA*, *folC* y *ribD* conducen a resistencia a PAS hasta en un 61% de los aislados resistentes (Zhang *et al*., 2015). Recientemente, se han identificado cepas de MDR-TB producidas por la eliminación total de *dfrA* y *thyA*, lo que constituye una sorpresa dada la naturaleza conservada de la síntesis del folato (Moradigaravand *et al*., 2016).

ADME

El ácido para-aminosalicílico tiene una biodisponibilidad oral de más del 90. La PK de PAS se describe mediante un modelo de un solo compartimento (Peloquin *et al*., 2001) (véanse los valores de PK en la tabla 60-2). La $C_{máx}$ aumenta 1.5 veces y AUC 1.7 veces con las comidas en comparación con el ayuno (Peloquin *et al*., 2001). La administración del fármaco con las comidas también reduce la irritación gástrica. La unión a proteínas es de 50-60%. Mediante un proceso de *N*-acetilación en el hígado PAS se convierte en *N*-acetil PAS, una posible hepatotoxina. Más del 80% del fármaco se excreta en la orina; y más del 50% como compuesto acetilado. La disfunción renal reduce la excreción de ácido PAS; por tanto, en presencia de disfunción renal se debe reducir la dosis.

Usos terapéuticos

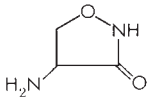
El ácido para-aminosalicílico se administra por vía oral en una dosis diaria de 12 g. El medicamento se administra mejor después de las comidas, con la dosis diaria dividida en tres porciones iguales. Los niños deben recibir 150-300 mg/kg/d en tres o cuatro dosis divididas.

Efectos secundarios

La incidencia de efectos adversos asociados con el uso de PAS es de alrededor de 10-30%. Los problemas gastrointestinales predominan y a menudo limitan la adherencia del paciente. Las reacciones de hipersensibilidad a PAS se observan en 5-10% de los pacientes y se manifiestan como erupciones en la piel, fiebre, eosinofilia y otras anormalidades hematológicas.

Cicloserina

La cicloserina es D-4-amino-3-isoxazolidona (isoxazolidona-3-amino-4-D). Es un antibiótico de amplio espectro producido por *Streptococcus orchidaceous*.



CICLOSERINA

Mecanismo de acción

La cicloserina y la D-alanina son análogos estructurales; por tanto, la cicloserina inhibe la *alanina racemasa*, que convierte la L-alanina en D-alanina y la D-alanina en *D-alanina ligasa*, deteniendo las reacciones en las que se incorpora D-alanina a la síntesis de la pared celular bacteriana.

Actividad antibacterial

La cicloserina es un antibiótico de amplio espectro. En concentraciones de 5-20 mg/L inhibe *M. tuberculosis*. Tiene buena actividad contra MAC, enterococos, *E. coli*, *S. aureus*, especies de *Nocardia* y *Chlamidia*.

Mecanismos de resistencia

Se ha detectado resistencia a la cicloserina en 10-82% de los aislados clínicos de *M. tuberculosis* (Anonymous, 2008b). Los SNP no sinónimos y las mutaciones de pérdida de función en ALD causan resistencia a D-cicloserina. Además, la resistencia también implica al alr, el gen de la alanina racemasa. Los SNP no sinónimos en alr y los SNP en el promotor alr pueden conferir resistencia a D-cicloserina (Desjardin *et al.*, 2016).

ADME

La cicloserina oral se absorbe casi por completo. La PK poblacinal se describe mejor usando un modelo de un solo compartimento con absorción y eliminación de primer orden. La $t_{1/2}$ del fármaco es 9 h. La $C_{máx}$ en plasma se alcanza en 45 minutos en sujetos en ayunas, pero se retrasa hasta 3.5 horas con comidas ricas en grasa. Consúltese la tabla 56-2 para conocer los valores de PK. La cicloserina está bien distribuida en todo el cuerpo. No existe una barrera apreciable para la entrada de cicloserina al CNS, y las concentraciones de CSF son aproximadamente las mismas que en el plasma. Alrededor del 50% de la cicloserina se excreta de forma intacta en la orina en las primeras 12 h; un 70% en total es recuperable en la forma activa en un periodo de 24 h. El medicamento puede acumularse en concentraciones tóxicas en pacientes con insuficiencia renal. Aproximadamente 60% del medicamento se elimina por hemodiálisis y se debe volver a dosificar el fármaco después de cada sesión de hemodiálisis (Malone *et al.*, 1999a).

Usos terapéuticos

La cicloserina está disponible para administración oral. La dosis habitual para adultos es 250-500 mg dos veces al día.

Efectos secundarios

Los síntomas neuropsiquiátricos son comunes y ocurren en 50% de los pacientes que reciben una dosis de 1 g/d, tanto que el fármaco se ha ganado el apodo de "psico-serina". Los síntomas van desde cefalea y somnolencia hasta psicosis grave, convulsiones e ideas suicidas. La administración de dosis grandes de cicloserina o la ingestión concomitante de alcohol aumenta el riesgo de convulsiones. La cicloserina está contraindicada en personas con antecedentes de epilepsia y debe usarse con precaución en individuos con antecedentes de depresión.

Capreomicina

La capreomicina es un péptido cíclico antimicobacteriano. Consiste en cuatro componentes activos: capreomicinas IA, IB, IIA y IIB. El agente de uso clínico contiene principalmente IA e IB. La actividad antimicobacteriana es similar a la de los aminoglucósidos, y también lo son los efectos adversos; la capreomicina no debe administrarse con otros medicamentos que dañan el par craneal VIII.

La resistencia bacteriana a la capreomicina se desarrolla cuando se administra sola; tales microorganismos muestran resistencia cruzada con kanamicina y neomicina. Las reacciones adversas asociadas con el uso de capreomicina son pérdida auditiva, *tinnitus*, proteinuria transitoria, cilindruria y retención de nitrógeno. La insuficiencia renal grave es rara. La eosinofilia es común. También se ha observado leucocitosis, leucopenia, erupciones y fiebre. Las inyecciones del fármaco pueden ser dolorosas.

La capreomicina se administra para la MDR-TB. La dosis diaria recomendada es de 1 g (no más de 20 mg/kg) por día durante 60-120 días, seguido por 1 g dos o tres veces por semana.

Antibióticos β-lactámicos para el tratamiento de la tuberculosis

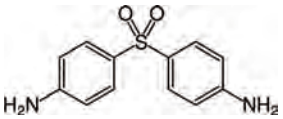
Hasta hace poco, se suponía que los antibióticos β-lactámicos carecían de actividad contra las micobacterias porque las bacterias tienen β-lactamasas Ambler clase A tales como BlacC. Los carbapenems, que son sustratos más pobres de estas enzimas, junto con inhibidores tales como el clavulanato, han demostrado eficacia contra *M. tuberculosis*. Además, los penems como el faropenem, que poseen estructuras tanto carbapenem como cefalosporina, son efectivos contra *M. tuberculosis* sin inhibidor β-lactamasa. La farmacología general de esta clase de compuestos se analiza en el capítulo 57. Recientemente, se han publicado reportes de pacientes con MDR-TB que han respondido a los antibióticos β-lactámicos como ertapenem (Tiberi *et al.*, 2016). En un metaanálisis reciente se identificaron siete estudios clínicos en los que se utilizó ertapenem, imipenem y meropenem para tratar la MDR-TB y que identificaron tasas de conversión de esputo mayores de 60% (Sotgiu *et al.*, 2016). Actualmente se desconocen las dosis óptimas y qué antibióticos deben combinarse para el tratamiento de la MDR-TB.

Macrólidos

En el capítulo 59 se analizan la farmacología, la actividad bacteriana y los mecanismos de resistencia de los macrólidos. La azitromicina y la claritromicina se utilizan para el tratamiento de las MAC.

Dapsona

La dapsona (DDS) es un agente de amplio espectro que tiene efectos antibacterianos, antiprotozoarios y antifúngicos.



DAPSONA

Mecanismo de acción

La dapsona es un análogo estructural de PABA y un inhibidor competitivo de la sintasa de dihidropteroato (*fol*P1/P2) en la ruta del folato, que se

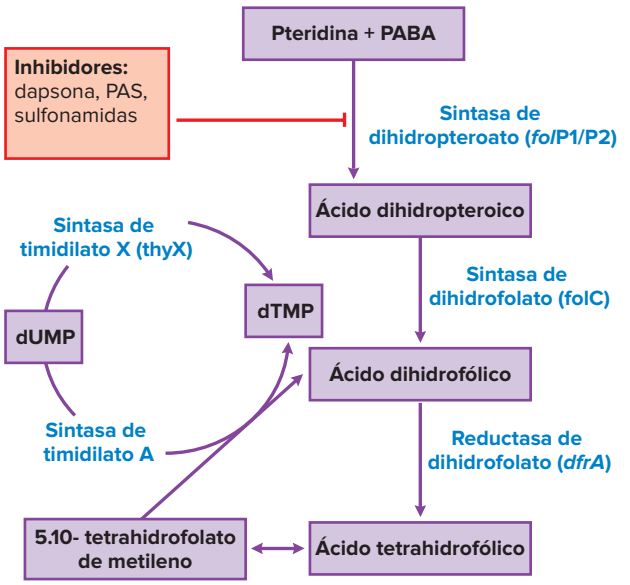


Figura 60-5 *Efectos de los antimicrobianos en el metabolismo del folato y la síntesis de desoxinucleótidos.* dTMP: desoxitimidina monofosfato; dUMP: monofosfato de desoxiuridina.

muestra en la figura 60-5. Los efectos antiinflamatorios de la dapsona se producen por inhibición de daño tisular causado por neutrófilos (Wolf *et al*., 2002). La dapsona inhibe la actividad de la mieloperoxidasa de neutrófilos y el estallido respiratorio, e inhibe la actividad de las enzimas lisosomales de los neutrófilos. La dapsona puede actuar como un radical libre secuestrante de los radicales libres generados por neutrófilos, y puede inhibir la migración de los neutrófilos hacia las lesiones inflamatorias (Wolf *et al*., 2002). La dapsona se usa ampliamente para combatir el acné, pero esta terapia no se recomienda.

Efectos antimicrobianos

Antibacterial. La dapsona es bacteriostática contra *M. leprae* en concentraciones de 1-10 mg/L. Más del 90% de los aislados clínicos de MAC y *M. kansasii* tienen una MIC de 8 mg/L o menos, pero las MIC de los aislados de *M. tuberculosis* son altas. Tiene poca actividad contra otras bacterias.

Antiparasitario. La dapsona también es muy eficaz contra *Plasmodium falciparum* con IC_{50} de 0.6-1.3 mg/L incluso en cepas resistentes a sulfadoxina-pirimetamina. La dapsona tiene una IC_{50} de 0.55 mg/L contra los taquizoitos de *Toxoplasma gondii*.

Antifúngico. En concentraciones de 0.1/mg/L, la dapsona es efectiva contra el hongo *Pneumocystis jiroveci*.

Resistencia a los medicamentos

La resistencia a la dapsona en *P. falciparum*, *P. jiroveci* y *M. leprae* es causada principalmente por las mutaciones en genes que codifican la sintasa de dihidropteroato (figura 60-5).

ADME

Después de la administración oral, la absorción es completa; la $t_{1/2}$ de la eliminación es 20-30 h. La PK poblacional de la dapsona se muestra en la tabla 60-2 (Simpson *et al*., 2006). La dapsona se somete a *N*-acetilación por NAT2. La *N*-oxidación a hidroxilamina de dapsona se realiza a través de CYP2E1 y en menor medida por CYP2C. La hidroxilamina de dapsona entra en los glóbulos rojos, lo que lleva a la formación de metahemoglobina. Las sulfonas tienden a ser retenidas hasta por 3 semanas en la piel y los músculos y especialmente en el hígado y el riñón. La reabsorción intestinal de las sulfonas excretadas en la bilis contribuye a la retención prolongada en el torrente sanguíneo; por esta razón, es aconsejable interrumpir el tratamiento periódicamente. La relación fluido de revestimiento epitelial-plasma oscila entre 0.76 y 2.91; la relación CSF-plasma es 0.21-2.01 (Gatti *et al*., 1997). Aproximadamente 70-80% de una dosis de dapsona se excreta en la orina como mono-*N*-glucurónido y mono-*N*-sulfamato lábil a los ácidos.

Usos terapéuticos

La dapsona se administra como agente oral. El uso terapéutico de la dapsona en el tratamiento de la lepra se describe más adelante en este capítulo. La dapsona se combina con cloroproguanil para el tratamiento de la malaria. La dapsona también se usa en la profilaxis y tratamiento de la infección por *P. jiroveci* y para la profilaxis de *T. gondii* (véase capítulo 54). Los efectos antiinflamatorios constituyen la base para el tratamiento de penfigoide, dermatitis herpetiforme, enfermedad ampollar lineal por IgA, condritis recidivante y úlceras causadas por la araña reclusa marrón (Wolf *et al*., 2002).

Dapsona y deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa

La glucosa-6-fosfato deshidrogenasa protege los glóbulos rojos contra el daño oxidativo. Sin embargo, la deficiencia de G6PD está presente en casi 500 millones de personas en todo el mundo, y de las 100 variantes la más común es G6PD-A. La dapsona, un oxidante, causa hemólisis grave en pacientes con deficiencia de G6PD. Por tanto, siempre que sea posible, se debe realizar la prueba de deficiencia de G6PD previo al uso de la dapsona.

Otros efectos secundarios

La hemólisis ocurre en casi todos los individuos tratados con 200-300 mg de dapsona por día. Las dosis de 100 mg o menos en personas sanas y de 50 mg o menos en individuos sanos con deficiencia de G6PD no causan hemólisis. La metahemoglobinemia también es común. Una deficiencia genética en la reductasa de metahemoglobina dependiente de NADH puede dar como resultado metahemoglobinemia después de la administración de dapsona. Se han reportado casos aislados de cefalea, nerviosismo, insomnio, visión borrosa, parestesias, neuropatía periférica reversible (que se cree se deban a la degeneración axonal), fiebre medicamentosa, hematuria, prurito, psicosis y una variedad de erupciones cutáneas. Ocasionalmente se produce un síndrome infeccioso similar a la mononucleosis, que puede ser fatal.

Principios de la quimioterapia antituberculosis

Evolución y farmacología

Mycobacterium tuberculosis no es una especie única, sino un complejo de especies con un 99.9% de similitud a nivel de nucleótidos. El complejo incluye *M. tuberculosis* (*typus humanus*), *M. canettii*, *M. africanum*, *M. bovis* y *M. microti*. Todos causan tuberculosis y *M. microti* es responsable de sólo un puñado de casos humanos.

Terapia antituberculosis

Tradicionalmente, la isoniazida, la pirazinamida, la rifampicina y el etambutol han sido considerados como agentes antituberculosos de primera línea. Sin embargo, las nociones están cambiando, y se prueban nuevos regímenes —muchos de ellos con rifampicina e isoniazida— con el objetivo de tratar la TB en menos de 6 meses. Además, se ha descrito antagonismo entre estos medicamentos de "primera línea", como la isoniazida, *versus* rifampicina y pirazinamida en modelos de TB murina, en modelo de TB de fibra hueca, y en la clínica en adultos y niños (Chigutsa *et al*. al., 2015; Srivastava *et al*., 2011b; Swaminathan *et al*., 2016). La moxifloxacina, al igual que el pretomanid y las oxazolidinonas, se está estudiando como agente para la tuberculosis susceptible a los medicamentos. Como resultado de esto, el concepto de fármacos específicos como primera línea está siendo reemplazado por el enfoque en los regímenes que se clasificarán por un efecto de esterilización más rápido. Tradicionalmente, los agentes de primera línea eran más eficaces y mejor tolerados que los de segunda línea. Los agentes de segunda línea se utilizaban en caso de poca tolerancia o resistencia a los agentes de primera línea. Los medicamentos de segunda línea incluyen etionamida, PAS, cicloserina, amikacina, kanamicina y capreomicina.

Las tasas de mutación a los medicamentos antituberculosos están entre 10^{-6} y 10^{-10}, por lo que la probabilidad de resistencia es alta para cualquier fármaco único antituberculoso en pacientes con tuberculosis cavitaria que tengan alrededor de 10^9 CFU de bacilos en una lesión pulmonar de 3 cm. Sin embargo, la probabilidad de que los bacilos desarrollen mutaciones a dos o más medicamentos distintos es el producto de dos tasas de mutación (entre 1 en 10^{14} y 1 en 10^{20}), lo que hace que la probabilidad de aparición de resistencia a más de dos fármacos sea aceptablemente pequeña. Por tanto, en la actualidad sólo se recomienda la terapia antituberculosa combinada. La terapia multimedicamentosa ha llevado a una reducción en la duración de la terapia.

Tipos de terapia antituberculosis

Profilaxis

Después de la infección con *M. tuberculosis*, aproximadamente 10% de las personas desarrollan la enfermedad activa en el transcurso de su vida. El mayor riesgo de reactivación de la TB está en pacientes con reacción cutánea a la tuberculina de Mantoux de 5 mm o más que también caen dentro de una de las siguientes categorías: recientemente expuestos a TB, que tienen coinfección por HIV, cambios fibróticos en los radiografías de tórax o inmunosupresión debido a la infección por HIV o postrasplante o que están tomando medicamentos inmunosupresores por cualquier motivo. Si la prueba cutánea de tuberculina es de 10 mm o más, existe un alto riesgo de TB en los inmigrantes recientes (≤5 años) procedentes de áreas de alta prevalencia de TB, niños menores de 4 años, niños expuestos a adultos con TB, usuarios de fármacos intravenosos, así como residentes y empleados de entornos de congregación de alto riesgo. Cualquier persona con una prueba cutánea mayor de 15 mm también tiene un alto riesgo de enfermedad.

En estos pacientes con alto riesgo de TB activa, se recomienda la profilaxis para prevenir la enfermedad activa. La profilaxis consiste en cuatro regímenes. El régimen efectivo de duración más corta consiste en 15 mg/kg de isoniazida (máximo 900 mg) y dosis de rifapentina basadas en la banda de peso administradas por vía oral una vez a la semana durante 12 semanas. Las bandas de peso para la rifapentina son 300 mg para 10-14 kg, 450 mg para 14.4-25 kg, 600 mg para 25.1-32 kg, 750 mg para 32.1-49.9 kg y 900 mg por encima de 50 kg. Los regímenes tradicionales consisten en isoniazida oral, 300 mg diarios o dos veces por semana, por 6 meses en adultos. Aquellas personas que no pueden tomar isoniazida deben recibir rifampicina, 10 mg/kg diarios, durante 4 meses. En los niños, se administran 10-15 mg/kg de isoniazida diariamente (máximo 300 mg) o 20-30 mg/kg dos veces a la semana con observación directa, durante 9 meses. En los niños que no toleran la isoniazida se recomienda la administración de 10-20 mg/kg de rifampicina diariamente durante 6 meses.

Terapia definitiva para la tuberculosis susceptible a medicamentos

Todos los casos de TB activa deben ser confirmados por cultivo o con métodos de diagnóstico rápido tales como pruebas de amplificación de ácidos nucleicos (p. ej., Xpert MTB/RIF) y sometidos a determinación de la susceptibilidad antimicrobiana. En los adultos, el régimen estándar actual para la tuberculosis susceptible a medicamentos consiste en isoniazida (5 mg/kg, máximo 300 mg/d), rifampicina (10 mg/kg, máximo 600 mg/d), y pirazinamida (15-30 mg/kg, máximo de 2 g/d) durante 2 meses, seguido de la administración intermitente de 10 mg/kg de rifampicina y 15 mg/kg de isoniazida dos o tres veces a la semana durante 4 meses. A los niños se les debe administrar una dosis máxima de 600 mg/d de rifampicina a razón de 10-20 mg/kg, 30-40 mg/kg/d de pirazinamida, y 10-15 mg/kg de isoniazida a una dosis máxima de 300 mg/d. Se puede usar rifabutina (5 mg/kg/d) durante los 6 meses completos de terapia en pacientes adultos infectados por HIV debido a que la rifampicina puede interactuar negativamente con algunos agentes antirretrovirales para reducir su efectividad. Si hay resistencia a la isoniazida, la terapia inicial también puede incluir etambutol (15-20 mg/kg/d) o estreptomicina (1 g/d) hasta que se documente la susceptibilidad a la isoniazida. La dosis de etambutol en los niños es de 20 mg/kg/d (máximo 1 g) o 50 mg/kg dos veces a la semana (2.5 g). Como el seguimiento de la agudeza visual en niños menores de 5 años es difícil, se debe tener precaución al usar el etambutol.

Los primeros 2 meses del régimen de cuatro medicamentos se denominan *fase inicial de la terapia* y los últimos 4 meses *fase de continuación de la terapia*. La rifapentina (10 mg/kg una vez a la semana) puede ser sustituida por rifampicina en la fase de continuación en pacientes sin evidencia de infección por HIV o tuberculosis cavitaria. La piridoxina, vitamina B_6 (10-50 mg/d) debe administrarse con isoniazida para minimizar los riesgos de toxicidad neurológica en pacientes predispuestos a neuropatía (p. ej., personas desnutridas, ancianos, mujeres embarazadas, individuos infectados por el HIV, pacientes diabéticos, pacientes alcohólicos y pacientes urémicos). Para garantizar el cumplimiento, la terapia se administra como DOT. Aunque DOT es el estándar de atención, el análisis de una serie de ensayos clínicos aleatorios no encontró diferencias en el resultado entre el DOT y la terapia autoadministrada (Pasipanodya y Gumbo, 2013; Volmink y Garner, 2007).

La duración de la terapia de TB pulmonar susceptible a medicamentos es de 6 meses. Se debe usar una duración de 9 meses para pacientes con enfermedad cavitaria que todavía tienen cultivo de esputo positivo a los 2 meses. Los pacientes infectados por HIV con recuentos de linfocitos $CD4^+$ menores de $100/mm^3$ tienen un riesgo mayor de desarrollar resistencia a la rifamicina. Por tanto, se recomienda la terapia diaria durante la fase de continuación. La mayoría de los casos de tuberculosis extrapulmonar son tratados durante 6 meses. La meningitis tuberculosa es una excepción que requiere una duración de 9 a 12 meses. Además, los resultados de un metaanálisis sugieren que se debe usar corticosteroides en la meningitis tuberculosa (Prasad *et al*., 2016).

El tratamiento de la pericarditis tuberculosa es un caso especial en el que el uso de los esteroides se ha defendido durante muchas décadas. En el ensayo IMPI que aleatorizó 1 400 pacientes, Mayosi *et al*. (2014) examinaron el efecto de la prednisolona en el resultado compuesto de muerte, taponamiento cardiaco que requiere pericardiocentesis o pericarditis constrictiva. No se observó diferencia significativa en el resultado primario entre los pacientes que recibieron prednisolona y los que recibieron placebo, a pesar de que los corticosteroides se asociaron con una disminución del 44% en el desarrollo de pericarditis constrictiva. Los corticosteroides se asociaron con un aumento triple en la incidencia de cáncer, especialmente en el contexto de la coinfección de HIV/TB. Además, incluso con el régimen de cuatro medicamentos de rifampicina, isoniazida, etambutol y pirazinamida, la mortalidad sigue siendo muy alta, del 26% a los 6 meses (y 40% en pacientes infectados por HIV), y durante varios años es de 1.43 por cada 100 personas-meses en general. Un estudio reciente encontró que las concentraciones libres de rifampicina en el líquido pericárdico eran prácticamente cercanas a cero, las concentraciones de etambutol eran bajas, y el pH en el líquido pericárdico infectado era 7.34, que es el pH en el cual la pirazinamida no tiene efecto (Shenje *et al*., 2015). Por tanto, aún está por identificarse el régimen óptimo para el tratamiento de la pericarditis tuberculosa.

Terapia definitiva de la tuberculosis resistente a los medicamentos

La XDR-TB es MDR-TB que también es resistente a las fluoroquinolonas y al menos a uno de los tres medicamentos inyectables de segunda línea (es decir, amikacina, kanamicina o capreomicina). Estas enfermedades, prácticamente intratables, condujeron a la realización de ensayos clínicos con bedaquilina y delaminida en combinación con regímenes de apoyo optimizados, así como a estudios con linezolida. Estos estudios demostraron mejores tasas de conversión de esputo con estos medicamentos. Sin embargo, las tasas de eventos adversos cuando se usa linezolida o bedaquilina son altas, y no queda claro cuáles son los fármacos que deben combinarse con estos agentes para optimizar la eficacia y minimizar las tasas de eventos adversos. Por tanto, aún se desconocen los regímenes exactos a usar. Así pues, en la resistencia documentada a los medicamentos, la terapia debe basarse en la evidencia de susceptibilidad y debe incluir:

- Al menos tres fármacos a las que el patógeno es susceptible, con uno de los agentes antituberculosos inyectables como mínimo.
- En el caso de MDR-TB, un curso prolongado de 5 a 7 agentes, excepto un régimen más corto de 9-12 meses si no hay resistencia a las fluoroquinolonas y los agentes inyectables de segunda línea (OMS, 2016).

La adición de una fluoroquinolona y la resección quirúrgica de las lesiones principales se han asociado con un mejor resultado (Chan *et al*., 2004).

Principios de la terapia contra el complejo de *Mycobacterium avium*

El MAC está formado por al menos dos especies: *M. intracellulare* y *M. avium*. *Mycobacterium intracellulare* causa enfermedad pulmonar a menudo en individuos inmunocompetentes. *Mycobacterium avium* se divide aún más en una serie de subespecies: la subespecie de *M. avium, hominissuis,* causa enfermedad diseminada en pacientes inmunocomprometidos, la subespecie de *M. avium, paratuberculosis*, ha sido implicado en la etiología de la enfermedad de Crohn, y la subespecie de *M. avium, avium,* causa TB aviar. Estas bacterias son omnipresentes en el medio ambiente y se pueden encontrar en el agua, los alimentos y el suelo. Por tanto, cuando las bacterias MAC se aíslan de un sitio no estéril en el cuerpo de un paciente, no se puede suponer que están causando una infección.

Terapia de la infección pulmonar por MAC

Mycobacterium intracellulare a menudo infecta a pacientes inmunocompetentes. Los criterios a favor de la terapia incluyen la evidencia bacteriológica, que consiste en cultivos positivos de al menos dos esputos o un cultivo positivo del lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar con un cultivo positivo o características histopatológicas, evidencia clínica de infección, *y* evidencia radiológica de infección como la cavitación pulmonar, lesiones nodulares o bronquiectasias (Griffith *et al*., 2007).

En pacientes recién diagnosticados con neumonía MAC, se recomienda la terapia de triple fármaco. Estos medicamentos incluyen una rifamicina, etambutol y un macrólido (Griffith *et al*., 2007; Kasperbauer y Daley, 2008). Para los macrólidos se puede usar claritromicina o azitromicina oral. La rifampicina es a menudo la rifamicina de elección. La claritromicina, 1 000 mg, o azitromicina, 500 mg, se combina con etambutol, 25 mg/kg y rifampicina, 600 mg, y se administran tres veces a la semana para la enfermedad nodular y la bronquiectasia. Después del último cultivo negativo, la terapia se continúa durante 12 meses. Estos mismos medicamentos se administran a los pacientes con enfermedad cavitaria, pero los regímenes de dosificación son azitromicina 250 mg, etambutol 15 mg/kg y rifampicina 600 mg. Como cuarto medicamento se recomienda la estreptomicina o la amikacina parenteral a 15 mg/kg. No se conoce con claridad el efecto de los aminoglucósidos en los resultados clínicos.

La duración de la terapia es la misma que para la enfermedad nodular. La rifabutina, a 300 mg diarios, puede reemplazar a la rifampicina en el tratamiento de la enfermedad pulmonar avanzada o durante el retratamiento. Como la susceptibilidad a la claritromicina se correlaciona con el resultado, el riesgo de fallo es alto cuando se documentan MIC de claritromicina altas. Los pacientes con riesgo de fallo también incluyen a aquellos con enfermedad cavitaria, presumiblemente debido a una mayor carga bacilar. Incluso con estas terapias, el éxito a largo plazo todavía es bastante limitado. Sólo la mitad de los pacientes tienen resultados exitosos según se define por la conversión de los cultivos y los resultados clínicos.

Terapia del complejo *M. avium* diseminado

La enfermedad de MAC diseminada es causada por *M. avium* en 95% de los pacientes. Ésta es una enfermedad del paciente inmunodeprimido, especialmente con reducción de inmunidad mediada por células. El MAC generalmente ocurre en pacientes cuyo recuento de células CD4 es menor que $50/mm^3$. Los pacientes en riesgo de infección son aquellos que han tenido otras infecciones oportunistas, están colonizados con MAC, o tienen carga de RNA del HIV mayor de 5 copias logarítmicas/mm^3.

Los síntomas y los hallazgos de laboratorio de la enfermedad diseminada son inespecíficos e incluyen fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, fosfatos alcalinos séricos elevados y anemia al momento del diagnóstico. No obstante, cuando la enfermedad se presenta en pacientes que ya están bajo terapia antirretroviral, puede manifestarse como una enfermedad focal de los ganglios linfáticos, osteomielitis, neumonitis, pericarditis, abscesos cutáneos o en tejidos blandos, úlceras genitales o infección del CNS (DHHS Panel, 2008). Para el diagnóstico se requiere, además de un cuadro clínico compatible, el aislamiento de MAC en cultivos de sangre, ganglio linfático, médula ósea u otro tejido o fluido corporal normalmente estéril.

Terapia profiláctica

El objetivo de la terapia profiláctica es prevenir el desarrollo de enfermedades durante el tiempo en que el conteo de CD4 de un paciente es bajo. La monoterapia ya sea con azitromicina oral, 1 200 mg una vez a la semana, o claritromicina, 500 mg dos veces al día, se inicia cuando los pacientes presentan un recuento de CD4 por debajo de 50/mm^3 (DHHS Panel, 2008). Para los pacientes que no toleran los macrólidos, se administran 300 mg diarios de rifabutina. Una vez que el conteo de CD4 es mayor que 100 por mm^3 durante 3 meses o más, la profilaxis de MAC debe suspenderse.

Terapia definitiva y supresiva

En pacientes con enfermedad por MAC, los objetivos de la terapia incluyen supresión de síntomas y conversión a hemocultivos negativos. La infección en sí no se erradica totalmente hasta que se alcanza la reconstitución inmune. La terapia se divide en terapia inicial y terapia supresiva crónica. La terapia recomendada consiste en una combinación de 500 mg de claritromicina dos veces al día con 15 mg/kg de etambutol diarios, administrados por vía oral (DHHS Panel, 2008). Una alternativa aceptable a la claritromicina es la administración de 500-600 mg diarios de azitromicina, especialmente en aquellos pacientes en quienes la claritromicina interactúa en forma negativa con otros fármacos. La adición de 300 mg/d de rifabutina puede mejorar los resultados. La mortalidad en MAC diseminado es alta en pacientes con un recuento de células CD4 por debajo de 50/mm^3 o una carga MAC mayor de 2 $\log_{10}$ CFU/ mm^3 de sangre o en ausencia de terapia antirretroviral efectiva. En estos pacientes, se puede agregar un cuarto medicamento, con base en las pruebas de susceptibilidad. El cuarto agente potencial incluye amikacina, 10-15 mg/kg/d por vía intravenosa; estreptomicina, 1 g por vía intravenosa o intramuscular diariamente; ciprofloxacina, 500-750 mg por vía oral dos veces al día; levofloxacina, 500 mg diarios por vía oral; o moxifloxacina, 400 mg diarios por vía oral. Los pacientes deben continuar la terapia supresiva hasta que se cumplan los tres criterios siguientes:

- Duración de la terapia de al menos 12 meses.
- Recuento de CD4 mayor que 100/mm^3 durante al menos 6 meses.
- Asintomático para la infección MAC.

Principios de la terapia antileprosa

La prevalencia mundial de la lepra ha disminuido notablemente, en gran parte debido a la iniciativa mundial de la OMS para eliminar la lepra (enfermedad de Hansen) como problema de salud pública al proporcionar terapia multimedicamentosa (rifampicina, clofazimina y dapsona) de forma gratuita. La prevalencia de la enfermedad ha disminuido en casi 90% desde 1985. Sin embargo, hay focos de la enfermedad alrededor del mundo, especialmente en África, Asia y América del Sur. En Estados Unidos se reportaron menos de 200 casos nuevos en 2005, principalmente entre los inmigrantes.

Cuatro tipos clínicos principales de lepra afectan la terapia. En un extremo del espectro está la *lepra tuberculoide*, también denominada lepra oligobacilar porque la carga bacteriana es baja y *M. leprae* que raras veces se observa en frotis. En el otro extremo del espectro está la forma *lepromatosa* de la enfermedad (Levis y Ernst, 2005), que se caracteriza por una infección diseminada y una alta carga bacilar. Se reconocen dos formas intermedias principales de la enfermedad: 1) enfermedad tuberculoide limítrofe (dimorfa), que tiene características de la lepra tuberculoide y lepromatosa; y 2) enfermedad indeterminada, que tiene lesiones hipopigmentadas precoces sin características de la lepra lepromatosa y tuberculoide.

Mycobacterium leprae fue descubierto por Armauer Hansen en 1873. El genoma de *M. leprae* ha experimentado una evolución reductiva y se ha reducido de forma radical (Cole *et al.*, 2001). Como resultado, *M. leprae* no puede producir ATP de NADH o utilizar acetato o galactosa como fuentes de carbono; además, ha perdido el sistema anaerobio de transferencia de electrones y no puede sobrevivir en condiciones hipóxicas. Tiene un tiempo de duplicación largo (14 días) y es un patógeno intracelular obligado. Por consiguiente, *M. leprae* es difícil de cultivar en medios sintéticos, lo que constituye un impedimento para la investigación básica de la enfermedad.

Tipos de terapia antileprosa

La terapia de la lepra se basa en regímenes multifármacos que usan rifampicina, clofazimina y dapsona. Las razones para usar combinaciones de agentes incluyen la reducción del desarrollo de resistencia, la necesidad de una terapia adecuada cuando ya existe resistencia primaria y la reducción en la duración de la terapia. En los regímenes actuales, el medicamento de mayor efecto bactericida es la rifampicina. Debido a las altas tasas de destrucción y liberación masiva de antígenos bacterianos, la rifampicina no suele administrarse durante una reacción de "reversión" (véase el análisis que sigue) o en pacientes con eritema nodoso leproso. La clofazimina sólo tiene efectos bacteriostáticos contra *M. leprae*. Sin embargo, también tiene efectos antiinflamatorios y puede tratar las reacciones de reversión y el eritema nodoso leproso. El tercer agente principal del régimen es la dapsona. Estos fármacos se administran con el objetivo de alcanzar la cura total.

Terapia definitiva; terapia estándar

Lepra oligobacilar. El régimen de la OMS consiste en una sola dosis de 600 mg de rifampicina oral, combinada con 100 mg de dapsona, administrada bajo supervisión directa una vez al mes durante 6 meses, y 100 mg diarios de dapsona, en el intermedio, durante 6 meses. En Estados Unidos el régimen consiste en 100 mg de dapsona y 600 mg de rifampicina diariamente durante 6 meses, seguido de monoterapia con dapsona durante 3-5 años.

Terapia multibacilar. La OMS recomienda el mismo régimen utilizado en la lepra oligobacilar, pero con dos cambios fundamentales. Primero, la clofazimina, 300 mg diarios, se agrega para la totalidad de la terapia. En segundo lugar, el régimen dura un año en lugar de 6 meses. En Estados Unidos el régimen también es el mismo que para la lepra oligobacilar, pero la terapia dual continúa durante 3 años, seguida de monoterapia con dapsona por 10 años. La clofazimina se agrega cuando hay resistencia a la dapsona o para pacientes que son crónicamente reactivos.

La duración de la terapia de la lepra multibacilar es un inconveniente. Los estudios en la lepra murina, y en pacientes, han demostrado que los bacilos viables mueren dentro de los 3 meses de la terapia (Ji *et al.*, 1996), lo que sugiere que la duración de la terapia actual de la lepra multibacilar puede ser innecesariamente larga. Recientemente, la OMS propuso que todas las formas de lepra sean tratadas con la misma dosis que para la lepra oligobacilar; un ensayo clínico resultó prometedor (Kroger *et al.*, 2008). Este nuevo régimen más corto promete reducir la duración de la terapia de forma radical.

Tratamiento de las reacciones en la lepra

Los pacientes con lepra tuberculoide pueden desarrollar "reacciones de reversión", manifestaciones de hipersensibilidad retardada a antígenos de *M. leprae*. Pueden ocurrir ulceraciones cutáneas y déficits de la función nerviosa periférica. La terapia precoz con corticosteroides o clofazimina es efectiva. Las reacciones en la forma lepromatosa de la enfermedad (eritema nodoso leproso) se caracterizan por la aparición de nódulos intracutáneos elevados y sensibles, síntomas constitucionales graves y fiebre alta. A menudo, esta reacción se asocia con la terapia. Se cree que es una reacción de tipo Arthus relacionada con la liberación de antígenos microbianos en pacientes que albergan un gran número de bacilos. El tratamiento con clofazimina o talidomida es efectivo.

Terapia de otras micobacterias no tuberculosas

Otras micobacterias distintas a las ya analizadas se pueden recuperar de una variedad de lesiones en humanos. Debido a que con frecuencia son resistentes a muchos de los agentes comúnmente usados, deben examinarse para determinar su sensibilidad *in vitro* y seleccionar la terapia medicamentosa sobre esta base. La terapia de las infecciones causadas por estos organismos se resume en la tabla 60-5. En algunos casos, se hace necesaria la eliminación quirúrgica del tejido infectado seguida de un tratamiento a largo plazo con agentes eficaces. *M. kansasii* causa una enfermedad similar a la causada por *M. tuberculosis*, pero puede ser más leve. La terapia con isoniazida, rifampicina y etambutol ha tenido éxito.

Agradecimiento: *William A, Petri, Jr contribuyó a este capítulo en anteriores ediciones del presente libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

TABLA 60-5 Farmacoterapia de las infecciones micobacterianas distintas de la tuberculosis, la lepra y MAC

ESPECIES MICOBACTERIANAS	TERAPIA DE PRIMERA LÍNEA	AGENTES ALTERNATIVOS
M. kansasii	Isoniazida + rifampicina[a] + etambutol	Trimetoprim-sulfametoxazol; etionamida; cicloserina; claritromicina; amikacina; estreptomicina; moxifloxacina o gatifloxacina
Complejo de *M. fortuitum*	Amikacina + doxiciclina	Cefoxitina; rifampicina; sulfonamida; moxifloxacina o gatifloxacina; claritromicina; trimetoprim-sulfametoxazol; imipenem
M. marinum	Rifampicina + etambutol	Trimetoprim-sulfametoxazol; claritromicina; minociclina; doxiciclina
M. ulcerans	Rifampicina + estreptomicina[c]	Claritromicina;[b] rifapentina[b]
M. abscessus	Cefoxitin (o imipenem) + amikacina + claritromicina	Tigeciclina, moxifloxacina
M. malmoense	Rifampicina + etambutol ± claritromicina	Fluoroquinolona
M. haemophilum	Claritromicina + rifampicina + quinolona	—

[a] En pacientes infectados por HIV, la sustitución de rifampicina por rifabutina minimiza las interacciones medicamentosas con los inhibidores de la proteasa del HIV y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósida.
[b] De acuerdo con modelos animales.
[c] Para *M. ulcerans*, la cirugía es la terapia primaria.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *medicamentos antimicobacterianos*

Medicamento	Usos terapéuticos	Toxicidad mayor y perlas clínicas
Rifamicinas		
Rifampicina	• Tuberculosis • Enfermedad de *M. kansasii* • Lepra • *M. marinum*, *M. uclerans*, *M. malmoense* y enfermedades de *M. haemophilum* • Profilaxis de la enfermedad meningocócica y *Haemophilus* meningitis por influenza • Brucelosis • Terapia de combinación en casos seleccionados de estafilococos endocarditis u osteomielitis, especialmente las causadas por estafilococos "tolerantes" a la penicilina	• Concentración máxima y eficacia impulsada por AUC • La rifampicina induce potentemente CYP y por tanto aumenta el metabolismo de muchas clases de fármacos. Antes de poner a un paciente en rifampicina, todos los medicamentos y la anticoncepción del paciente deben ser examinados para posibles interacciones • Reacciones de hipersensibilidad, especialmente con terapia intermitente de dosis altas, que incluye síntomas parecidos a la gripe, eosinofilia, nefritis intersticial, necrosis tubular aguda, trombocitopenia, anemia hemolítica y choque • Hepatitis, especialmente en combinación con otros agentes antituberculosos, en alcohólicos, o enfermedad hepática preexistente
Rifapentina	• Tratamiento de la tuberculosis • Profilaxis de la tuberculosis	• 97% de unión a proteínas • $t_{1/2}$ larga de ~14-18 h, lo que permite una dosificación más intermitente (1-2 veces por semana) • Inducción moderada de CYP3A
Rifabutina	• Se usa como reemplazo de rifampicina para evitar las interacciones medicamentosas de rifampicina con otros medicamentos, especialmente en la coinfección por HIV • Tratamiento de MAC diseminado en pacientes con sida	• Inducción de CYP3A más débil que con la rifampicina • Concentraciones más altas en el tejido que en el plasma • $t_{1/2}$ ~45 h • Neutropenia en 25% de los pacientes con HIV • Las razones principales para la interrupción de la terapia incluyen salpullido, GI intolerancia y neutropenia • Uveítis y artralgias en pacientes que reciben dosis de rifabutina >450 mg al día
Isoniazida		
Isoniazida	• infección por *M. tuberculosis* • infección por *M. kansasii* • Profilaxis de la enfermedad tuberculosa	• Pacientes divididos en acetiladores lentos, intermedios y rápidos, que tiene consecuencia de eficacia y toxicidad • Hepatotoxicidad, aumenta después de los 42 años de edad • Neuritis periférica: se debe administrar piridoxina • Vasculitis reversible • La sobredosis se asocia con la tríada clínica de 1) convulsiones refractarias al tratamiento con fenitoína y barbitúricos, 2) acidosis metabólica, y 3) coma • Muchas interacciones medicamentosas a través de inhibición e inducción de varias enzimas CYP450

Pirazinamida		
Pirazinamida	• Tuberculosis	• No actividad contra *M. bovis* • Activado en condiciones ácidas; sinergiza con la rifampicina • La eliminación de pirazinamida se reduce en la insuficiencia renal • La frecuencia de dosificación se reduce a 3x/semana con GFR bajo • Eliminado por hemodiálisis; volver a tomar la dosis después de cada sesión • Efectos adversos: hepatotoxicidad e hiperuricemia
Etambutol		
Etambutol	• Tuberculosis • Infecciones por complejo *M. avium* • Infección por *M. kansasii* • Actividad contra *M. gordonae, M. marinum, M. scrofulaceum* y *M. szulgai*	• Incidencia de neuritis óptica que conduce a disminución de la agudeza visual y pérdida de la discriminación rojo-verde. Probar la agudeza visual y la discriminación rojo-verde antes del inicio de la terapia y periódicamente en lo que sigue • En insuficiencia renal, el etambutol se debe dosificar a 15-25 mg/kg tres veces a la semana en lugar de diario, incluso en pacientes que reciben hemodiálisis
Nitroimidazoles bicíclicos		
Pretomanid, delaminid	• Tratamiento de MDR-TB; se están probado para los regímenes utilizados en el tratamiento de la TB susceptible a medicamentos	• Mata a *M. tuberculosis* replicante y no replicante • Delaminid: prolongación del segmento QT
Riminofenacinas		
Clofazimina	• Tratamiento de la lepra	• Los problemas gastrointestinales se presentan en 40-50% de los pacientes • Dolor abdominal debido a la deposición de cristales en cavidades y tejidos • La secreción corporal y la decoloración negro-rojiza en ojos y piel ocurren en la mayoría de los pacientes
Diarilquinona		
Bedaquilina	• Tratamiento de MDR-TB; en fase de prueba para los regímenes utilizados en el tratamiento de la TB susceptible a medicamentos	• Volumen de distribución aparente > 10 000 L • Controversia con respecto al perfil de efectos secundarios y el aumento del número de muertes en comparación con el placebo • Prolongación del intervalo QT
Etionamida		
Etionamida	• Tratamiento de MDR-TB y XDR-TB	• Las mismas mutaciones en bacterias resistentes a etionamida que en bacterias resistentes a la isoniazida • 50% de los pacientes no pueden tolerar una sola dosis mayor de 500 mg debido a la toxicidad gastrointestinal • Efectos adversos: hipotensión postural, depresión mental, somnolencia, astenia; toxicidad neurológica • Se recomienda la administración concomitante con piridoxina • Hepatitis en ~5% de los casos
Análogos de ácido para-aminobenzoico		
Dapsona	• Tratamiento de la lepra • Combinado con cloroproguanil para el tratamiento de la malaria • Tratamiento y profilaxis de la infección por *Pneumocystis jiroveci* • Profilaxis de la infección por *Toxoplasma gondii* • Efectos antiinflamatorios para el tratamiento del penfigoide, dermatitis herpetiforme, enfermedad ampollar IgA lineal, condritis recidivante y úlceras por mordedura de araña reclusa parda	• La deficiencia de G6PD debe probarse antes de su uso • Metahemoglobinemia asociada a deficiencia de reductasa de metahemoglobina dependiente de NADH • Hemólisis a dosis de 200-300 mg de dapsona por día • Usado tópicamente para el acné
Ácido aminosalicílico	• Tratamiento de la MDR-TB	• Debe administrarse con alimentos • La dosis debe reducirse en la disfunción renal • La incidencia de eventos adversos es ~10-30% • Predominan los problemas gastrointestinales • Reacciones de hipersensibilidad en 5-10% de los pacientes
Cicloserina		
Cicloserina	• Tratamiento de MDR-TB	• Medicamento oral de segunda línea • "Psico-serina": 50% de los pacientes desarrollan síntomas neuropsiquiátricos; cefalea, somnolencia, psicosis grave, convulsiones, e ideas suicidas • Debe dosificarse nuevamente después de la diálisis

Bibliografía

Ahmad Z, *et al*. PA-824 exhibits time-dependent activity in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**;*55*:239–245.

Andries K, *et al*. A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* **2005**;*307*:223–227.

Anonymous. Clofazimine. *Tuberculosis* (Edinb) **2008a**;88:96–99.

Argyrou A, *et al*. *Mycobacterium tuberculosis* dihydrofolate reductase is a target for isoniazid. *Nat Struct Mol Biol* **2006**;*13*:408–413.

Argyrou A, *et al*. New insight into the mechanism of action of and resistance to isoniazid: interaction of *Mycobacterium tuberculosis* enoyl-ACP reductase with INH-NADP. *J Am Chem Soc* **2007**;*129*: 9582–9583.

Avorn J. Approval of a tuberculosis drug based on a paradoxical surrogate measure. *JAMA* **2013**;*309*:1349–1350.

Bashiri G, *et al*. Crystal structures of F_{420}-dependent glucose-6-phosphate dehydrogenase FGD1 involved in the activation of the anti-tuberculosis drug candidate PA-824 reveal the basis of coenzyme and substrate binding. *J Biol Chem* **2008**;*283*:17531–17541.

Bloemberg GV, *et al*. Acquired resistance to bedaquiline and delamanid in therapy for tuberculosis. *N Engl J Med* **2015**;*373*:1986–1988.

Blumberg HM, *et al*.; American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America. Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **2003**;*167*: 603–662.

Boeree MJ, *et al*. A dose-ranging trial to optimize the dose of rifampin in the treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **2015**;*191*: 1058–1065.

Burman W, *et al*. Acquired rifamycin resistance with twice-weekly treatment of HIV-related tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **2006**;*173*:350–356.

Burman WJ, *et al*. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of the rifamycin antibacterials. *Clin Pharmacokinet* **2001**;*40*: 327–341.

Chan ED, *et al*. Treatment and outcome analysis of 205 patients with multidrug-resistant tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* **2004**;*169*: 1103–1109.

Chigutsa E, *et al*. Impact of nonlinear interactions of pharmacokinetics and MICs on sputum bacillary kill rates as a marker of sterilizing effect in tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**;*59*:38–45.

Colangeli R, *et al*. The *Mycobacterium tuberculosis* iniA gene is essential for activity of an efflux pump that confers drug tolerance to both isoniazid and ethambutol. *Mol Microbiol* **2005**;*55*:1829–1840.

Cole ST, *et al*. Massive gene decay in the leprosy bacillus. *Nature* **2001**;*409*:1007–1011.

Conte JE Jr, *et al*. Effects of gender, AIDS, and acetylator status on intrapulmonary concentrations of isoniazid. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;*46*:2358–2364.

Conte JE Jr, *et al*. High-performance liquid chromatographic determination of pyrazinamide in human plasma, bronchoalveolar lavage fluid, and alveolar cells. *J Chromatogr Sci* **2000**;*38*:33–37.

Desta Z, *et al*. Inhibition of cytochrome P450 (CYP450) isoforms by isoniazid: potent inhibition of CYP2C19 and CYP3A. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;*45*:382–392.

DHHS Panel. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. **2008**. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Adult_OI.pdf. Consultado en marzo 16, 2008.

Desjardins CA, *et al*. Genomic and functional analyses of *Mycobacterium tuberculosis* strains implicate ald in D-cycloserine resistance. *Nat Genet* **2016**;*48*:544-551.

Deshpande D, *et al*. Ethambutol optimal clinical dose and susceptibility breakpoint identification by use of a novel pharmacokinetic-pharmacodynamic model of disseminated intracellular *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**;*54*:1728-1733.

Diacon AH, *et al*. The diarylquinoline TMC207 for multidrug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* **2009**;*360*:2397–2405.

Diacon AH, *et al*. Multidrug-resistant tuberculosis and culture conversion with bedaquiline. *N Engl J Med* **2014**;*371*:723–732.

Ferro BE, *et al*. Amikacin pharmacokinetics/pharmacodynamics in a novel hollow-fiber *Mycobacterium abscessus* disease model. *Antimicrob Agents Chemother* **2016**;*60*:1242–1248.

Gatti G, *et al*. Penetration of dapsone into cerebrospinal fluid of patients with AIDS. *J Antimicrob Chemother* **1997**;*40*:113–115.

Gillespie SH, *et al*. Four-month moxifloxacin-based regimens for drug-sensitive tuberculosis. *N Engl J Med* **2014**;*371*:1577–1587.

Ginsberg AM, *et al*. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of PA-824 in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**;53:3720–3725.

Ginsburg AS, *et al*. The rapid development of fluoroquinolone resistance in *M. tuberculosis*. *N Engl J Med* **2003**;*349*:1977–1978.

Gler MT, *et al*. Delamanid for multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *N Engl J Med* **2012**;*366*:2151–2160.

Griffith DE, *et al*. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* **2007**;*175*:367–416.

Gumbo T, *et al*. The pyrazinamide susceptibility breakpoint above which combination therapy fails. *J Antimicrob Chemother* **2014**;*69*:2420–2425.

Gumbo T, *et al.* Concentration-dependent *Mycobacterium tuberculosis* killing and prevention of resistance by rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* **2007a**;*51*:3781–3788.

Gumbo T, *et al*. Selection of a moxifloxacin dose that suppresses drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, by use of an *in vitro* pharmacodynamic infection model and mathematical modeling. *J Infect Dis* **2004**;*190*:1642–1651.

Gumbo T, *et al*. Isoniazid bactericidal activity and resistance emergence: integrating pharmacodynamics and pharmacogenomics to predict efficacy in different ethnic populations. *Antimicrob Agents Chemother* **2007b**;*51*:2329–2336.

Gumbo T, *et al*. Isoniazid's bactericidal activity ceases because of the emergence of resistance, not depletion of *Mycobacterium tuberculosis* in the log phase of growth. *J Infect Dis* **2007c**;*195*:194–201.

Gumbo T, *et al*. Pharmacokinetics-pharmacodynamics of pyrazinamide in a novel *in vitro* model of tuberculosis for sterilizing effect: a paradigm for faster assessment of a new antituberculosis drugs. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**;*53*:3197–3204.

Hartkoorn RC, Uplekar S, Cole ST. Cross-resistance between clofazimine and bedaquiline through upregulation of MmpL5 in *Mycobacterium tuberculosis. Antimicrob Agents Chemother* **2014**;*58*:2979-2981.

Heemskerk AD, *et al*. Intensified antituberculosis therapy in adults with tuberculous meningitis. *N Engl J Med* **2016**;*374*:124–134.

Heifets LB. Drug susceptibility in the chemotherapy of mycobacterial infections. Boca Raton: CRC Press; **1991**.

Huitric E, *et al*. *In vitro* antimycobacterial spectrum of a diarylquinoline ATP synthase inhibitor. *Antimicrob Agents Chemother* **2007**;*51*: 4202–4204.

Ji B, *et al*. Bactericidal activities of combinations of new drugs against *Mycobacterium leprae* in nude mice. *Antimicrob Agents Chemother* **1996**;*40*:393–399.

Kakkar AK, Dahiya N. Bedaquiline for the treatment of resistant tuberculosis: promises and pitfalls. *Tuberculosis* (Edinb) **2014**;*94*:357–362.

Kasperbauer SH, Daley CL. Diagnosis and treatment of infections due to *Mycobacterium avium* complex. *Semin Respir Crit Care Med* **2008**;*29*: 569–576.

Koul A, *et al*. Diarylquinolines target subunit c of mycobacterial ATP synthase. *Nat Chem Biol* **2007**;*3*:323–324.

Kroger A, *et al*. International open trial of uniform multi-drug therapy regimen for 6 months for all types of leprosy patients: rationale, design and preliminary results. *Trop Med Int Health* **2008**;*13*:594–602.

Langdon G, *et al*. U. S. Population pharmacokinetics of rifapentine and its primary desacetyl metabolite in South African tuberculosis patients. *Antimicrob Agents Chemother* **2005**;*49*:4429–4436.

Larsen MH, *et al*. Overexpression of inhA, but not kasA, confers resistance to isoniazid and ethionamide in *Mycobacterium smegmatis, M. bovis* BCG and *M. tuberculosis*. *Mol Microbiol* **2002**;*46*:453–466.

Lee M, *et al*. Linezolida for treatment of chronic extensively drug-resistant tuberculosis. *N Engl J Med* **2012**;*367*:1508–1518.

Levis WR, Ernst JD. *Mycobacterium leprae* (leprosy, Hansen's disease). In: Mandell GL, *et al.*, (eds.). *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; **2005**. p. 2886–2896.

Li G, *et al*. Study of efflux pump gene expression in rifampicin-monoresistant *Mycobacterium tuberculosis* clinical isolates. *J Antibiot* (Tokyo) **2015**;*68*:431–435.

Malone RS, *et al*. The effect of hemodialysis on cycloserine, ethionamide, para-aminosalicylate, and clofazimine. *Chest* **1999a**;*116*:984–990.

Malone RS, *et al*. The effect of hemodialysis on isoniazid, rifampin, pyrazinamide, and ethambutol. *Am J Respir Crit Care Med* **1999b**;*159*: 1580–1584.

Mathys V, *et al*. Molecular genetics of para-aminosalicylic acid (PAS) resistance in clinical isolates and spontaneous mutants of *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**;*53*:2100–2109.

Matsumoto M, *et al*. OPC-67683, a nitro-dihydro-imidazooxazole derivative with promising action against tuberculosis *in vitro* and in mice. *PLoS Med* **2006**;*3*(11):e466.

Mayosi BM, *et al*. Prednisolone and *Mycobacterium indicus pranii* in tuberculous pericarditis. *N Engl J Med* **2014**;*371*:1121–1130.

Merle CS, *et al*. A four-month gatifloxacin-containing regimen for treating tuberculosis. *N Engl J Med* **2014**;*371*:1588–1598.

Moradigaravand D, *et al.* DfrA-thyA double deletion in para-aminosalicylic acid resistant *Mycobacterium tuberculosis* Beijing. *Antimicrob Agents Chemother* **2016**;*60*:3864–3867. doi:10.1128/AAC.00253-16. [Epub ahead of print].

Morris RP, *et al*. Ancestral antibiotic resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* **2005**;*102*:12200–12205.

Nau R, *et al*. Penetration of rifampicin into the cerebrospinal fluid of adults with uninflamed meninges. *J Antimicrob Chemother* **1992**;*29*: 719–724.

Nessar R, *et al*. *Mycobacterium abscessus*: a new antibiotic nightmare. *J Antimicrob Chemother* **2012**;*67*:810-818.

Nightingale SD, *et al*. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med* **1993**;*329*:828–833.

Nix DE, *et al*. Pharmacokinetics and relative bioavailability of clofazimine in relation to food, orange juice and antacid. *Tuberculosis* (Edinb) **2004**;*84*:365–373.

Okamoto S, *et al*. Loss of a conserved 7-methylguanosine modification in 16S rRNA confers low-level streptomycin resistance in bacteria. *Mol Microbiol* **2007**;*63*:1096–1106.

Pasipanodya JG, Gumbo T. A meta-analysis of self-administered *vs*. directly observed therapy effect on microbiologic failure, relapse, and acquired drug resistance in tuberculosis patients. *Clin Infect Dis* **2013**;*57*:21–31.

Pasipanodya JG, *et al*. Serum drug concentrations predictive of pulmonary tuberculosis outcomes. *J Infect Dis* **2013**;*208*:1464–1473.

Pasipanodya JG, *et al*. Meta-analysis of clinical studies supports the pharmacokinetic variability hypothesis for acquired drug resistance and failure of antituberculosis therapy. *Clin Infect Dis* **2012**;*55*:169–177.

Peloquin CA, *et al*. Pharmacokinetics of paraaminosalicylic acid granules under four dosing conditions. *Ann Pharmacother* **2001**;*35*:1332–1338.

Prasad K, Singh MB, Ryan H. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev* **2016**;*4*:CD002244.

Rouan MC, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of TMC207 and its N-desmethyl metabolite in a murine model of tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**;*56*:1444–1451.

Roy PD, *et al*. Pharmacogenomics of anti-TB drugs-related hepatotoxicity. *Pharmacogenomics* **2008**;*9*:311–321.

Ruslami R, *et al*. Intensified regimen containing rifampicin and moxifloxacin for tuberculous meningitis: an open-label, randomized controlled phase 2 trial. *Lancet Infect Dis* **2013**;*13*:27–35.

Safi H, *et al*. Transfer of embB codon 306 mutations into clinical *Mycobacterium tuberculosis* strains alters susceptibility to ethambutol, isoniazid, and rifampin. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**;*52*:2027–2034.

Schmalstieg AM, *et al*. The antibiotic resistance arrow of time: efflux pump induction is a general first step in the evolution of mycobacterial drug resistance. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**;*56*:4806–4815.

Shenje J, *et al*. Poor penetration of antibiotics into pericardium in pericardial tuberculosis. *EBioMedicine* **2015**;*2*:1640–1649.

Shi W, *et al*. Pyrazinamide inhibits trans-translation in *Mycobacterium tuberculosis*. *Science* **2011**;*333*:1630–1632.

Simpson JA, *et al*. Population pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of the antimalarial chemotherapy chloproguanil/dapsone. *Br J Clin Pharmacol* **2006**;*61*:289–300.

Singh R, *et al*. PA-824 kills nonreplicating *Mycobacterium tuberculosis* by intracellular NO release. *Science* **2008**;*322*:1392–1395.

Somoskovi A, *et al*. The molecular basis of resistance to isoniazid, rifampin, and pyrazinamide in *Mycobacterium tuberculosis*. *Respir Res* **2001**; *2*:164–168.

Sotgiu G, *et al*. Efficacy, safety and tolerability of linezolida containing regimens in treating MDR-TB and XDR-TB: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* **2012**;*40*:1430–1442.

Sotgiu G, *et al*. Carbapenems to treat multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: a systematic review. *Int J Mol Sci* **2016**;*17*:373. pii: E373. doi: 10.3390/ijms17030373.

Spies FS, *et al*. Identification of mutations related to streptomycin resistance in clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis* and possible involvement of efflux mechanism. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**;*52*:2947–2949.

Srivastava S, *et al*. Efflux-pump-derived multiple drug resistance to ethambutol monotherapy in *Mycobacterium tuberculosis* and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethambutol. *J Infect Dis* **2010**;*201*:1225-1231.

Srivastava S, *et al*. Multidrug-resistant tuberculosis not due to noncompliance but to between-patient pharmacokinetic variability. *J Infect Dis* **2011a**;*204*:1951–1959.

Srivastava S, *et al*. Pharmacokinetic mismatch does not lead to emergence of isoniazid- or rifampin-resistant *Mycobacterium tuberculosis* but to better antimicrobial effect: a new paradigm for antituberculosis drug scheduling. *Antimicrob Agents Chemother* **2011b**;*55*:5085–5589.

Stover CK, *et al*. A small-molecule nitroimidazopyran drug candidate for the treatment of tuberculosis. *Nature* **2000**;*405*:962–966.

Swaminathan S, *et al.* Drug concentration thresholds predictive of therapy failure and death in children with tuberculosis: bread crumb trails in random forests. *Clin Infect Dis* **2016**;*63*(suppl 3):S63–S74.

Swenson EM, Dosne AG, Karlsson MO. Population pharmacokinetics of bedaquiline and metabolite M2 in patients with drug-resistant tuberculosis: the effect of time-varying weight and albumin. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* **2016**;*5*:682-691.

Tang S, *et al*. Efficacy, safety and tolerability of linezolida for the treatment of XDR-TB: a study in China. *Eur Respir J* **2015**;*45*:161–170.

Thwaites GE, *et al*. Randomized pharmacokinetic and pharmacodynamic comparison of fluoroquinolones for tuberculous meningitis. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**;*55*:3244–3253.

Tiberi S, *et al*. Ertapenem in the treatment of multidrug-resistant tuberculosis: first clinical experience. *Eur Respir J* **2016**;*47*:333–336.

Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol* **2006**;*62*:1220–1227.

Vannelli TA, *et al*. The antituberculosis drug ethionamide is activated by a flavoprotein monooxygenase. *J Biol Chem* **2002**;*277*:12824–12829.

Volmink J, Garner P. Directly observed therapy for treating tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev* **2007**;(2):CD003343.

WHO. WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis, 2016 update. www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/. Consultado en julio 27, 2017.

Wilkins JJ, *et al*. Variability in the population pharmacokinetics of pyrazinamide in South African tuberculosis patients. *Eur J Clin Pharmacol* **2006**;*62*:727–735.

Wilkins JJ, *et al*. Population pharmacokinetics of rifampin in pulmonary tuberculosis patients, including a semimechanistic model to describe variable absorption. *Antimicrob Agents Chemother* **2008**;*52*: 2138-2148.

Wolf R, *et al*. Dapsone. *Dermatol Online J* **2002**;8:2.

Xavier AS, Lakshmanan M. Delamanid: a new armor in combating drug-resistant tuberculosis. *J Pharmacol Pharmacother* **2014**;*5*:222–224.

Zhang S, *et al*. Mutations in *panD* encoding aspartate decarboxylase are associated with pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Emerg Microbes Infect* **2013**;*2*(6):e34. doi:10.1038/emi.2013.38.

Zhang S, *et al*. Identification of novel mutations associated with clofazimine resistance in *Mycobacterium tuberculosis. J Antimicrob Chemother* **2015a**;*70*:2507-2510.

Zhang X, *et al*. Genetic determinants involved in p-aminosalicylic acid resistance in clinical isolates from tuberculosis patients in northern China from 2006 to 2012. *Antimicrob Agents Chemother* **2015b**;*59*: 1320–1324.

Zhang Y, *et al*. Role of acid pH and deficient efflux of pyrazinoic acid in unique susceptibility of *Mycobacterium tuberculosis* to pyrazinamide. *J Bacteriol* **1999**;*181*:2044–2049.

Zhang Y, *et al*. Mechanisms of pyrazinamide action and resistance. *Microbiol Spectr* **2014**;*2*:MGM2-0023-2013.

Zhu M, *et al*. Pharmacokinetics of ethambutol in children and adults with tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis* **2004**;*8*:1360–1367.

Zhu M, *et al*. Population pharmacokinetics of ethionamide in patients with tuberculosis. *Tuberculosis* (Edinb) **2002**;*82*:91-96.

Zimic M, *et al*. Pyrazinoic acid efflux rate in *Mycobacterium tuberculosis* is a better proxy of pyrazinamide resistance. *Tuberculosis* (Edinb) **2012**;*92*:84–91.

Capítulo 61

Agentes antimicóticos

P. David Rogers y Damian J. Krysan

EL REINO DE LOS HONGOS Y SU IMPACTO EN LOS HUMANOS

ANTIMICÓTICOS SISTÉMICOS: FÁRMACOS PARA EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES MICÓTICAS INVASORAS PROFUNDAS

- Anfotericina B
- Flucitosina
- Imidazoles y triazoles
- Equinocandinas
- Otros agentes antimicóticos sistémicos
- Agentes activos contra la microsporidios y *Pneumocystis*

AGENTES ANTIMICÓTICOS TÓPICOS

- Imidazoles tópicos y triazoles
- Agentes individuales
- Agentes antimicóticos estructuralmente diversos

El reino de los hongos y su impacto en los humanos

Existen 200 000 especies conocidas de hongos, y las estimaciones del tamaño total del reino *Fungi* superan el millón. Los residentes del mismo son muy diversos e incluyen levaduras, mohos, setas y hongos. Alrededor de 400 especies de hongos causan enfermedades en animales, e incluso menos causan enfermedades humanas. No obstante, las infecciones micóticas se asocian con una morbilidad y mortalidad significativas. La incidencia de infecciones fúngicas potencialmente mortales ha aumentado en las últimas décadas debido a un aumento en las poblaciones de pacientes inmunodeficientes, como los que reciben trasplantes hematológicos o de órganos sólidos, la quimioterapia contra el cáncer y los medicamentos inmunosupresores, así como aquellos con HIV/SIDA (Richardson, 2005). Esto ha hecho que los agentes antimicóticos sean cada vez más importantes para la práctica de la medicina moderna. Con la farmacopea antimicótica disponible en la actualidad, continúan siendo inaceptablemente altas las tasas de mortalidad por hongos invasores (Brown *et al.*, 2012).

Los hongos son eucariotas, por lo que el descubrimiento y desarrollo de fármacos que se dirigen al agente patógeno, sin presentar una toxicidad significativa para el huésped, constituye una tarea desafiante. Las diferencias en la biosíntesis de esteroles de membrana, la capacidad de los hongos para desaminar citosina, y la pared única de células fúngicas que contiene glucanos y quitinas han sido explotadas para producir agentes antimicóticos relativamente seguros y eficaces para el tratamiento de infecciones fúngicas (Roemer y Krysan, 2014). Desde el advenimiento del anfotericina B-desoxicolato, a fines de la década de 1950, la investigación ha buscado alternativas más seguras y efectivas para el tratamiento de las infecciones micóticas sistémicas. Mientras que la anfotericina B continúa siendo el estándar de oro de la farmacoterapia antimicótica sistémica para una amplia gama de infecciones, han surgido terapias alternativas para muchos patógenos fúngicos clínicamente importantes.

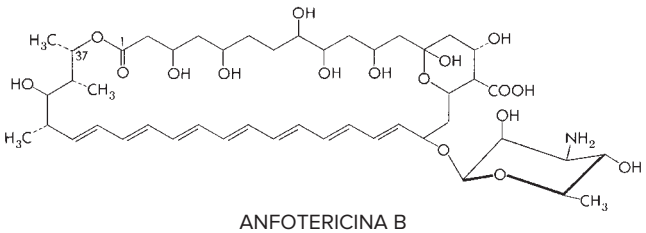
Este capítulo proporciona una descripción general de las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad para el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas, mucosas y superficiales. Con sólo unas pocas excepciones, los antimicóticos en uso clínico común actúan sobre todo en sitios que involucran la pared y la membrana celulares (figura 61-1). La tabla 61-1 resume las infecciones fúngicas comunes y su farmacoterapia. Las dosis recomendadas para adultos se discuten de forma breve para cada agente y las recomendaciones de dosificación para antimicóticos en niños se han revisado en fecha reciente en otro sitio (Autmizguine *et al.*, 2014).

Antimicóticos sistémicos: fármacos para el tratamiento de infecciones micóticas invasoras profundas

Anfotericina B

Química

La anfotericina B es una molécula macrólida poliena anfipática o anfotérica con el espectro más amplio de actividad de cualquiera de los fármacos antimicóticos disponibles en la actualidad. Los compuestos de polieno macrólido comparten las características de cuatro a siete enlaces dobles conjugados, un éster cíclico interno, baja solubilidad acuosa, toxicidad sustancial cuando se administran por vía sistémica y un mecanismo común de acción antimicótica. La anfotericina B, un macrólido heptaeno, contiene siete enlaces transdobles conjugados y una 3-amino-3,6-dideoximanosa (micosamina) conectada al anillo macrólido a través de un enlace glucosídico (figura 61-2). Las propiedades anfóteras del fármaco, del que deriva su nombre, se deben a la presencia de un grupo carboxilo en el anillo principal y un grupo amino primario en la micosamina; estos grupos confieren solubilidad acuosa a valores extremos de pH.



ANFOTERICINA B

Mecanismo de acción

La actividad antimicótica de la anfotericina B depende principalmente de su capacidad para unirse al *ergosterol* en la membrana de hongos sensibles. Desde hace tiempo, se considera que la anfotericina B forma poros o canales que aumentan la permeabilidad de la membrana y permiten la fuga de moléculas e iones citosólicos, lo que conlleva a la pérdida de la integridad de la membrana. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que la anfotericina B forma agregados que se apoderan del ergosterol de las bicapas lipídicas de manera similar a una esponja, lo que resulta en la muerte de las células fúngicas (Anderson *et al.*, 2014) (figura 61-2).

Formulaciones

Cuatro formulaciones de anfotericina B están disponibles comercialmente: C-AMB, ABCD, L-AMB y ABLC. La tabla 61-2 resume las propiedades farmacocinéticas de las preparaciones de anfotericina B disponibles, revisadas con exhaustividad en fecha reciente (véase Hamill, 2013).

C-AMB. La anfotericina B es insoluble en agua, pero cuando se formula con la sal biliar desoxicolato, se vuelve adecuada para la infusión intravenosa. El complejo se comercializa como un polvo liofilizado para inyección. La C-AMB forma un coloide en el agua, con partículas en gran parte de menos de 0.4 µm de diámetro. Como resultado, los filtros en las líneas de infusión intravenosa que atrapan partículas de más de 0.22 µm de diámetro eliminarán cantidades significativas de fármaco. Además, la adición de electrolitos a soluciones de infusión hará que el coloide se agregue y complique la administración.

Abreviaturas

ABC: (*ATP-binding cassette*) Casete de unión a ATP
ABCD: (*amphotericin B colloidal dispersion*) Dispersión coloidal anfotericina B
ABLC: (*amphotericin B lipid complex*) Complejo lipídico anfotericina B
AUC: (*area under the C_P-time curve*) Área bajo la curva de concentraciones plasmáticas
C-AMB: (*conventional amphotericin B*) Anfotericina B convencional
CGD: (*chronic granulomatous disease*) Enfermedad granulomatosa crónica
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
dTMP: (*deoxythymidine-5′-monophosphate*) Desoxitimidina-5′-monofosfato
dUMP: (*deoxyuridine-5′-monophosphate*) Desoxiuridina-5′-monofosfato
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
5FdUMP: (*5-fluoro-2′-deoxyuridine-5′-monophosphate*) 5-fluoro-2′-desoxiuridina-5′-monofosfato
5FU: (*5-fluorouracil*) 5-fluorouracilo
5FUDP: (*5-fluorouridine-5′-diphosphate*) 5-fluorouridina-5′-difosfato
5FUMP: (*5-fluorouracil-ribose monophosphate*) Monofosfato de 5-fluorouracil-ribosa
5FUTP: (*5-fluorouridine triphosphate*) Trifosfato de 5-fluorouridina
GVHD: (*graft-versus-host disease*) Enfermedad de injerto contra huésped
ARTE: (*antiretroviral therapy*) Terapia antirretroviral
HIV-SIDA: (*human immunodeficiency virus–acquired immunodeficiency síndrome*) Virus de la inmunodeficiencia humana-síndrome de inmunodeficiencia adquirida (HIV-sida)
L-AMB: (*liposomal amphotericin B*) Anfotericina B liposomal
PCP: (*Pneumocystis carinii pneumonia*) Neumonía por *Pneumocystis carinii*
PJP: (*Pneumocystis jiroveci pneumonia*) Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*
SBECD: (*sulfobutyl ether β-cyclodextrin*) Sulfobutiléter β-ciclodextrina
TLR: (*toll-like receptor*) Receptor del tipo Toll
UPRTase: (*uracil phosphoribosyl transferase*) Uracil fosforribosil transferasa

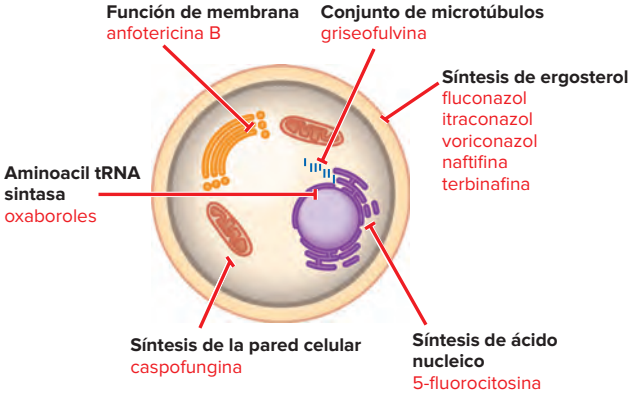


Figura 61-1 *Sitios de acción de agentes antimicóticos.* Muchos agentes antimicóticos actúan en sitios que implican la función de la membrana celular y de la pared celular. La anfotericina B y otros polienos (p. ej., la nistatina) se unen al ergosterol en las membranas celulares fúngicas y aumentan la permeabilidad de la membrana. Los imidazoles y triazoles (itraconazol, etc.) inhiben la 14-α-esterol desmetilasa, evitan la síntesis de ergosterol y conducen a la acumulación de 14 α-metilesteroles tóxicos. Las alilaminas (p. ej., naftifina y terbinafina) inhiben la escualeno epoxidasa y evitan la síntesis de ergosterol. Las equinocandinas (p. ej., la caspofungina) inhiben la formación de glucanos en la pared celular fúngica. Los metabolitos de la 5-fluorocitosina pueden alterar la síntesis de RNA y DNA en los hongos. La griseofulvina inhibe el ensamblaje de los microtúbulos, bloqueando así la mitosis fúngica. Los oxaboroles inhiben la aminoacil tRNA sintasa fúngica, lo que inhibe la síntesis de proteínas fúngicas.

ABCD. La dispersión coloidal de anfotericina B contiene cantidades aproximadamente equimolares de anfotericina B y sulfato de colesterilo formuladas para inyección. Al igual que la C-AMB, la ABCD forma una solución coloidal cuando se reconstituye en solución acuosa. La ABCD proporciona niveles sanguíneos mucho más bajos que la C-AMB en humanos. En un estudio practicado en pacientes con fiebre neutropénica, en el cual se comparó ABCD diaria (4 mg/kg) con C-AMB (0.8 mg/kg), los escalofríos y la hipoxia fueron significativamente más frecuentes en pacientes con ABCD que con C-AMB (White *et al.*, 1998). La hipoxia se asoció con reacciones febriles graves. En un estudio que comparó la ABCD (6 mg/kg) con la C-AMB (1-1.5 mg/kg) en pacientes con aspergilosis invasiva, la ABCD fue menos nefrotóxica que la C-AMB (15% *vs*. 49%) pero causó más fiebre (27% *vs*. 16%) y escalofríos (53% *vs*. 30%) (Bowden *et al.*, 2002). En la actualidad, la ABCD no está disponible comercialmente en Estados Unidos.

L-AMB. La anfotericina B liposomal es una formulación en la cual el AMB se incorpora dentro de una formulación de vesícula liposómica unilaminar pequeña. El fármaco se suministra como un polvo liofilizado y se reconstituye con agua estéril para inyección (Boswell *et al.*, 1998). Los niveles sanguíneos después de la infusión intravenosa son casi equivalentes a los obtenidos con la C-AMB, y debido a que la L-AMB puede administrarse en dosis más altas, se han logrado niveles sanguíneos que superan los obtenidos con la C-AMB (Boswell *et al*., 1998) (tabla 61-2).

ABLC. El complejo lipídico de anfotericina B es un complejo de anfotericina B con dos fosfolípidos (dimiristoilfosfatidilcolina y dimiristoilfosfatidilglicerol (Slain, 1999). El ABLC se administra en dosis de 5 mg/kg en dextrosa al 5% en agua, infundida por vía intravenosa una vez al día durante 2 h. los niveles de anfotericina B son mucho más bajos con el ABLC que con la misma dosis de la C-AMB. El ABLC es efectivo en una variedad de micosis, con la posible excepción de la meningitis criptococócica. El medicamento está aprobado para terapia de rescate de micosis profundas.

Comparaciones

En comparación con la C-AMB, las tres formulaciones lipídicas de anfotericina B parecen reducir el riesgo de lesión renal aguda (definida como una duplicación de la creatinina sérica del paciente) durante la terapia en un 58% (Barrett *et al*., 2003). En pacientes con alto riesgo de nefrotoxicidad, se ha observado que el ABLC es más nefrotóxico que la L-AMB (Wingard *et al.*, 2000). Las reacciones asociadas con la infusión no se reducen consistentemente con el uso de preparaciones de lípidos. La ABCD causa más reacciones relacionadas con la infusión que la C-AMB. Aunque, según los informes, la L-AMB provoca menos reacciones asociadas con la infusión que el ABLC durante la primera dosis (Wingard *et al.*, 2000), la diferencia depende de si la premedicación se administra y ello varía de forma significativa entre los pacientes. Las reacciones asociadas con la infusión disminuyen típicamente con infusiones posteriores. Si bien son menos tóxicas, las formulaciones de lípidos son mucho más costosas que la C-AMB, haciéndolas no disponibles en muchos países y disponiendo un uso prudente en Estados Unidos y otras áreas ricas en recursos. De manera curiosa, los neonatos prematuros toleran el C-AMB mucho mejor que los niños mayores y los adultos; como resultado, sigue siendo una parte importante del formulario antimicóticos en la sala de cuidados intensivos (Autmzguine *et al*., 2014).

ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción)

De todas las formulaciones de anfotericina B, la absorción gastrointestinal es insignificante, y la administración intravenosa está indicada para uso sistémico. En el plasma, la anfotericina B está unida en más del 90% a las proteínas. Las propiedades farmacocinéticas difieren entre las preparaciones (tabla 61-2). La azotemia, la insuficiencia hepática y la hemodiálisis no tienen un impacto mensurable en las concentraciones plasmáticas. La concentración de anfotericina B (a través de la C-AMB) en fluidos de pleura inflamada, peritoneo, sinovial y humor acuoso es aproximadamente dos tercios de las concentraciones en plasma. Con independencia de la formulación, muy poca anfotericina B penetra en el líquido cefalorraquídeo, el humor vítreo o el líquido amniótico normal.

Actividad antimicótica

La anfotericina B tiene actividad clínica útil contra un amplio espectro de hongos patógenos, incluyendo *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Blastomyces dermatitidis*, *Histoplasma capsulatum*, *Sporothrix schenckii*, *Coccidioides* spp., *Paracoccidioides brasiliensis*, *Aspergillus* spp., *Penicillium marneffei*, *Fusarium* spp. y *Mucorales*. La anfotericina B tiene actividad limitada contra el protozoo *Leishmania* spp. y *Naegleria fowleri*. El medicamento no tiene actividad antibacteriana.

TABLA 61-1 Farmacoterapia de las micosis

MICOSIS PROFUNDA	MEDICAMENTOS
Aspergilosis invasiva	
Inmunosuprimido	Voriconazol, isavuconazol, anfotericina B
No inmunodeprimido	Voriconazol, isavuconazol, anfotericina B, itraconazol
Blastomicosis	
Progresivo con rapidez o CNS	Anfotericina B
Indolente y no CNS	Itraconazol
Candidiasis	
Profundamente invasivo	Anfotericina B, fluconazol, voriconazol, caspofungina, micafungina, anidulafungina
Coccidioidomicosis	
De rápido progreso Indoloro Meníngea	Anfotericina B, itraconazol, fluconazol Fluconazol, anfotericina B intratecal
Criptococosis	
No sida y sida inicial	Anfotericina B, flucitosina
Mantenimiento sida	Fluconazol
Histoplasmosis	
Pulmonar crónico	Itraconazol
Diseminado	Anfotericina B
Progresa rápidamente o CNS	Itraconazol
Indolente no CNS	Itraconazol
Mantenimiento sida	
Mucormicosis	Anfotericina B, isavuconazol
Pseudallescheriasis	Voriconazol, itraconazol
Esporotricosis	
Cutáneo	Itraconazol
Extracutáneo	Anfotericina B, itraconazol
Profilaxis en el paciente inmunocomprometido	Fluconazol Posaconazol Micafungina
La terapia empírica en pacientes inmunocomprometidos (*categoría no reconocida por la FDA*)	Anfotericina B Caspofungina Fluconazol
Infección por Microsporidia	Albendazol Fumagilina
Neumonía por Pneumocystis carinii	Trimetoprim-sulfametoxazol Pentamidina

MICOSIS SUPERFICIAL	MEDICAMENTOS (*modo de administración*)
Candidiasis	
Vulvovaginal	*Tópico*
	Butoconazol, clotrimazol, miconazol, nistatina, terconazol, tioconazol
	Oral
Orofaríngeo	Fluconazol
	Tópico
	Clotrimazol, nistatina
	Oral (sistémico)
Cutáneo	Fluconazol, itraconazol
	Posaconazol
	Tópico
	Anfotericina B, clotrimazol, ciclopirox, econazol, ketoconazol, miconazol, nistatina
Tiña	*Tópico*
	Butenafina, ciclopirox, clotrimazol, econazol, haloprogina, luliconazol, ketoconazol, miconazol, naftifina, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, terbinafina, tolnaftato, undecilenato
	Sistémico
	Griseofulvina, itraconazol, terbinafina
Onicomicosis	*Sistémico*
	Griseofulvina, itraconazol, terbinafina
	Tópico
	Efinaconazol

Resistencia a los hongos

Los aislamientos de *Candida lusitaniae* son con frecuencia resistentes a la anfotericina B. *Aspergillus terreus* y *Aspergillus nidulans* parecen ser menos susceptibles a la anfotericina B que otras especies de *aspergillus* (Steinbach *et al.*, 2004). Los mutantes seleccionados *in vitro* para la resistencia a la nistatina (un polieno antimicótico afín usado de forma tópica) o la anfotericina B reemplazan el ergosterol con ciertos esteroles precursores. Las mutaciones en los genes de biosíntesis de ergosterol *ERG2, ERG3, ERG5, ERG6* y *ERG11* reducen la susceptibilidad a la anfotericina B, probablemente como resultado de la reducción del ergosterol en la membrana celular de estos aislados (Geber *et al.*, 1995; Hull *et al.*, 2012; Martel *et al.*, 2010). Se supone que la resistencia entre los aislados clínicos de cualquier especie de hongo es muy rara porque la anfotericina B es fungicida y las mutaciones que afectan a este esterol de membrana crítico están asociadas con costos significativos de disposición física.

Usos terapéuticos

Las dosis típicas en adultos para cada formulación de anfotericina B se resumen en la tabla 61-2. La esofagitis candidósica responde a dosis mucho más bajas que las micosis profundamente invasivas. La infusión intratecal de C-AMB parece ser útil en pacientes con meningitis causada por *Coccidioides*. Se pueden inyectar pequeñas dosis de C-AMB (de 0.01 a 1.5 mg, una a tres veces por semana) en el CSF de la columna lumbar, en la cisterna magna o en el ventrículo cerebral lateral. La fiebre y el dolor de cabeza son reacciones comunes que pueden disminuir mediante la administración intratecal de 10-15 mg de hidrocortisona. Sin embargo, el uso general de la administración intratecal de C-AMB no puede recomendarse debido a la falta de datos clínicos. Las inyecciones locales de anfotericina B, en un líquido de dializado articular o peritoneal, comúnmente producen irritación y dolor. La inyección intraocular después de la vitrectomía de la porción plana se ha usado para tratar la endoftalmitis fúngica.

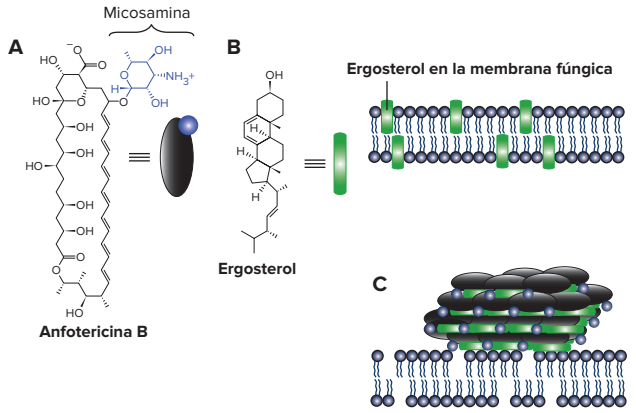


Figura 61-2 *Mecanismo de acción de la anfotericina B.* La actividad antimicótica de la anfotericina B depende de su capacidad para unirse al ergosterol en la membrana de la célula fúngica. **A.** La anfotericina es una molécula anfipática con un resto de micosamina (que se muestra en azul) en un extremo de una cadena hidrofóbica de 14 carbonos. La cristalografía de rayos X muestra que la molécula es rígida y tiene forma de varilla, con los grupos hidroxilo hidrófilos del anillo macrólido formando una cara opuesta a la porción poliénica lipófila. **B.** El ergosterol, aquí representado como una varilla verde, decora ambas bicapas de la membrana fúngica. **C.** La anfotericina B parece formar agregados que secuestran y extraen eficazmente ergosterol de bicapas lipídicas, muy similar a una esponja selectiva, alterando la estructura de la membrana y dando como resultado la muerte de las células fúngicas.

La administración intravenosa de anfotericina B es el tratamiento de elección para la mucormicosis invasiva y en combinación con 5-flucitosina es el estándar de oro para el tratamiento de inducción de la meningitis criptococócica. La anfotericina B también está indicada para el tratamiento de la histoplasmosis grave o rápidamente progresiva, la blastomicosis, la coccidioidomicosis y la peniciliosis. La anfotericina B es una terapia de rescate para pacientes que no responden al tratamiento con azoles para la aspergilosis invasiva, la esporotricosis extracutánea, la fusariosis, la alternariosis o la tricosporonosis. La anfotericina B (C-AMB o L-AMB) también puede administrarse a pacientes seleccionados con neutropenia profunda con fiebre que no responden a los agentes antibacterianos de amplio espectro durante 5-7 días. Sin embargo, los azoles y las equinocandinas, desarrollados más recientemente, por lo general son los fármacos de elección para tales pacientes debido a su toxicidad reducida.

Efectos adversos

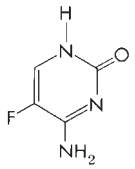
Las principales reacciones agudas a las formulaciones de anfotericina B intravenosa son fiebre y escalofríos relacionados con la perfusión. Esto se debe a la inducción de una respuesta proinflamatoria en las células del sistema inmune innato que señaliza a través de TLR2 y CD14 (Rogers *et al.*, 1998; Sau *et al*., 2003). Las reacciones asociadas con la infusión son más prominentes con ABCD mientras que la administración de L-AMB parece asociarse con menos frecuencia a este evento adverso. La taquipnea, el estridor respiratorio o la hipotensión moderada también pueden ocurrir, pero el broncoespasmo y la anafilaxia son raros. Los pacientes con enfermedad cardiaca o pulmonar preexistente pueden tolerar escasamente las demandas metabólicas de la reacción y desarrollar hipoxia o hipotensión. La reacción termina de forma espontánea en 30-45 minutos; el tratamiento con meperidina puede acortarlo. El tratamiento previo con acetaminofén o ibuprofeno oral o el uso del succinato sódico de hidrocortisona intravenosa (hemisuccinato), 0.7 mg/kg al inicio de la infusión, disminuye las reacciones. Con las infusiones posteriores, las reacciones febriles tienden a disminuir.

La azotemia ocurre en el 80% de los pacientes que reciben la C-AMB para micosis profundas (Carlson y Condon, 1994). Las formulaciones de lípidos son significativamente menos nefrotóxicas que la C-AMB. La toxicidad es dependiente de la dosis, por lo general transitoria, y es incrementada mediante terapia concurrente con otros agentes nefrotóxicos, como aminoglucósidos o ciclosporina. Aunque los cambios histológicos permanentes en los túbulos renales ocurren incluso durante cursos cortos de C-AMB, el deterioro funcional permanente es poco común en adultos con función renal normal antes del tratamiento, a menos que la dosis acumulada exceda los 3-4 g. La acidosis tubular renal y el desgaste renal de K^+ y Mg^{2+} también se pueden ver durante y varias semanas después del tratamiento. Se requiere K^+ suplementario en un tercio de los pacientes con terapia prolongada. La carga de solución salina ha disminuido la nefrotoxicidad, incluso en ausencia de agua o privación de sal. La administración de 1 L de solución salina normal por vía intravenosa el día que se va a administrar la C-AMB ha sido recomendada para adultos que pueden tolerar la carga de Na^+.

La anemia hipocrómica y normocítica suele ocurrir durante el tratamiento con C-AMB. La anemia es menor con las formulaciones de lípidos y, por lo general, no se ve en las primeras dos semanas. La anemia probablemente se deba a la disminución de la producción de eritropoyetina y a menudo responde a la administración de eritropoyetina recombinante. El dolor de cabeza, las náuseas, los vómitos, el malestar general, la pérdida de peso y la flebitis en sitios de infusión periférica son comunes. La aracnoiditis se ha observado como una complicación de la administración intratecal de C-AMB.

Flucitosina

La flucitosina (5-fluorocitosina) es una pirimidina fluorada relacionada con fluorouracilo que tiene un papel limitado en el tratamiento de infecciones fúngicas invasivas.



FLUCITOSINA

Mecanismo de acción

Todos los hongos susceptibles son capaces de la desaminación de flucitosina en 5FU (figura 61-3), un potente antimetabolito que se usa en la quimioterapia del cáncer. El fluorouracilo se metaboliza primero en 5FUMP por la enzima *UPRTasa*. El 5FUMP luego se incorpora al RNA (a través de la síntesis de trifosfato de 5-fluorouridina) o se metaboliza a 5FdUMP, un potente inhibidor de la *timidilato sintasa*, privando finalmente la síntesis de DNA. La acción selectiva de la flucitosina se debe a la falta de *citosina desaminasa* en las células de mamíferos, lo que impide el metabolismo a fluorouracilo.

ADME

La flucitosina muestra una excelente biodisponibilidad en la administración oral y se absorbe rápido desde el tracto GI. Se distribuye con amplitud en el cuerpo, con un volumen de distribución que se aproxima al agua corporal total y está mínimamente unido a las proteínas plasmáti-

TABLA 61-2 Datos PK para formulaciones de anfotericina B, después de múltiples administraciones en humanos

PRODUCTO	DOSIS (mg/kg)	$C_{máx}$ (µg/mL)	$AUC_{(1\text{-}24h)}$ (µg.h/mL)	*V* (L/kg)	Cl (mL/h/kg)
L-AMB	5	83 ± 35.2	555 ± 311	0.11 ± 0.08	11 ± 6
ABCD	5	3.1	43	4.3	117
ABLC	5	1.7 ± 0.8	14 ± 7	131 ± 7.7	426 ± 188.5
C-AMB	0.6	1.1 ± 0.2	17.1 ± 5	5 ± 2.8	38 ± 15

Para más detalles, véase el trabajo de Boswell *et al*. (1998) De Boswell GW, *et al*. AmBisome (anfotericina B liposomal): una revisión comparativa. *J Clin Pharmacol* 1998;38:583-592. © 1998 The American College of Clinical Pharmacology. Reimpreso con permiso de SAGE Publications.

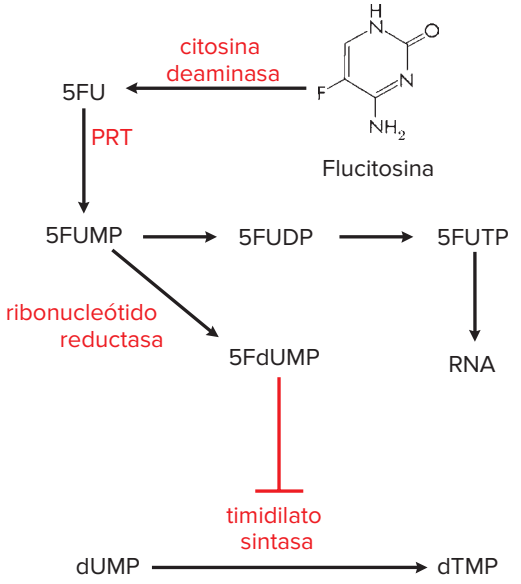


Figura 61-3 ***Acción de la flucitosina en hongos.*** La flucitosina es transportada por la citosina permeasa a la célula fúngica, donde se desamina a 5FU. El 5FU se convierte en 5FUMP, luego se transforma en 5FUTP y se incorpora en el RNA o se convierte mediante ribonucleótido reductasa en 5FdUMP, que es un potente inhibidor de la timidilato sintasa.

cas. La concentración plasmática máxima en pacientes con función renal normal es de cerca de 70-80 µg/mL, alcanzada 1-2 horas después de una dosis de 37.5 mg/kg. La concentración de flucitosina en el CSF es cerca de 65-90%, de la que se encuentra a la vez en el plasma. Este fármaco también parece penetrar en el humor acuoso.

Cerca del 80% de una dosis dada se excreta sin cambios en la orina; las concentraciones de orina están en el rango de 200 a 500 µg/mL. La $t_{1/2}$ del fármaco es de 3-6 h en individuos normales y puede durar hasta 200 h en pacientes con insuficiencia renal. El aclaramiento de flucitosina equivale, aproximadamente, al de la creatinina. En pacientes con función renal disminuida es necesaria la reducción de la dosis; la C_P debe medirse con periodicidad. Las concentraciones máximas deben oscilar entre 50 y 100 µg/mL. La flucitosina se elimina por hemodiálisis, y los pacientes que se someten a dicho tratamiento deben recibir una dosis única de 37.5 mg/kg después de la diálisis. El medicamento también se elimina mediante diálisis peritoneal.

Actividad antimicótica y resistencia a los hongos

La flucitosina se usa en la actualidad, principalmente, como un agente coadyuvante con anfotericina B en la fase de inducción de la terapia meningoencefalitis criptococócica. Ésta tiene actividad *in vitro* contra varios patógenos, pero la aparición de resistencia limita su utilidad como terapia de agente único.

La resistencia a los medicamentos que surge durante el tratamiento (resistencia secundaria) es una causa importante de fracaso terapéutico cuando se usa sólo la flucitosina para la criptococosis y la candidiasis. El mecanismo para esta resistencia puede ser la pérdida de la permeasa necesaria para el transporte de citosina, o la actividad disminuida de la UPRTasa o de la citosina desaminasa (figura 61-3).

En *C. albicans*, la sustitución de citosina por timidina en el nucleótido 301 en el gen que codifica la UPRTasa (*FURI*) hace que la cisteína se convierta en arginina, aumentando moderadamente la resistencia a la flucitosina (Dodgson *et al.*, 2004). La resistencia a la flucitosina aumenta aún más si los dos alelos *FURI* en el hongo diploide han mutado.

Usos terapéuticos

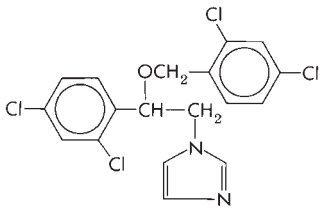
La flucitosina se administra por vía oral, 50-150 mg/kg/d, en cuatro dosis divididas a intervalos de 6 h. La dosis debe ajustarse para la función renal disminuida. La flucitosina se usa casi exclusivamente en combinación con anfotericina B para el tratamiento de la meningitis criptococócica, y esta combinación, en comparación con la anfotericina B sola, se asocia con una mejor supervivencia entre los pacientes con meningitis criptococócica (Day *et al.*, 2013). Con base en este ensayo, la adición de flucitosina a la anfotericina B es el estándar de oro actual para el tratamiento de la meningitis criptococócica asociada al HIV. En la meningitis criptococócica de pacientes sin sida, el papel de la flucitosina es menos claro. La adición de flucitosina a 6 semanas o más de terapia con C-AMB corre el riesgo de supresión sustancial de la médula ósea o colitis si la dosis de flucitosina no se ajusta rápidamente hacia abajo a medida que ocurre la azotemia inducida por la anfotericina B.

Efectos adversos

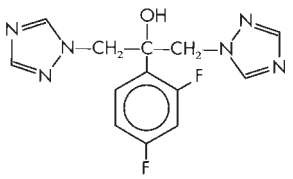
La flucitosina puede deprimir la médula ósea y provocar leucopenia y trombocitopenia. Los pacientes son más propensos a esta complicación si tienen un trastorno hematológico subyacente, están siendo tratados con radiación o medicamentos que lesionan la médula ósea o tienen antecedentes de tratamiento con dichos agentes. Se han observado otros efectos adversos que incluyen erupción cutánea, náuseas, vómitos, diarrea y enterocolitis grave. En aproximadamente 5% de los pacientes, los niveles plasmáticos de enzimas hepáticas son elevados, pero este efecto se revierte cuando se interrumpe el tratamiento. La toxicidad es más frecuente en pacientes con sida o azotemia (incluidos los que reciben al mismo tiempo anfotericina B) y cuando las concentraciones del fármaco en plasma superan los 100 µg/mL. La toxicidad puede ser el resultado de la conversión de flucitosina en 5FU por la flora microbiana en el tracto intestinal del huésped.

Imidazoles y triazoles

Los antimicóticos azoles incluyen dos clases amplias, imidazoles y triazoles. De los medicamentos en el mercado de Estados Unidos actualmente, el clotrimazol, miconazol, ketoconazol, econazol, butoconazol, oxiconazol, sertaconazol, sulconazol, tioconazol y el luliconazol son *imidazoles*; el efinaconazol, terconazol, itraconazol, fluconazol, voriconazol, posaconazol y el isavuconazol son *triazoles*. El uso tópico de antimicóticos azoles se describe en la segunda sección de este capítulo.



MICONAZOL



FLUCONAZOL

Mecanismo de acción

El efecto principal de los imidazoles y triazoles sobre los hongos es la inhibición de 14-α-esterol desmetilasa, un CYP y el producto del gen *ERG11* (figura 61-4). Los imidazoles y los triazoles perjudican la biosíntesis de ergosterol, lo que resulta en el agotamiento del ergosterol de la membrana y la acumulación del producto tóxico 14α-metil-3,6-diol, lo que lleva a la detención del crecimiento (Kanafani y Perfect, 2008), posiblemente al interrumpir el empaquetado de las cadenas acílicas de fosfolípidos y la alteración de las funciones de los sistemas enzimáticos unidos a la membrana. Algunos azoles aumentan de manera directa la permeabilidad de la membrana citoplásmica fúngica, pero las concentraciones requeridas quizás sólo se obtengan con el uso tópico.

Actividad antimicótica

Los azoles como grupo tienen actividad clínicamente útil contra *C. albicans, Candida tropicalis, Candida parapsilosis, C. neoformans, Blastomyces dermatitidis, H. capsulatum, Coccidioides* spp., *Paracoccidioides brasiliensis* y los hongos de la tiña (los dermatofitos). *Aspergillus* spp., *Scedosporium apiospermum* (*Pseudallescheria boydii*), *Fusarium* y *Sporothrix schenckii* son de susceptibilidad intermedia. *Candida glabrata* exhibe susceptibilidad re-

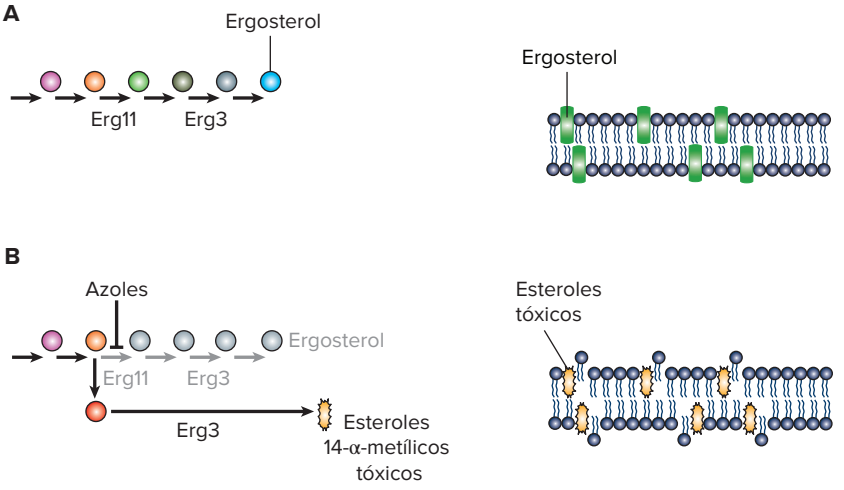


Figura 61-4 *Biosíntesis de ergosterol y el mecanismo de acción de los antimicóticos azoles.* **A.** La síntesis de ergosterol fúngico se produce a través de una serie de etapas enzimáticas que incluyen Erg11, una 14-α-esterol desmetilasa. El ergosterol terminado se inserta entonces entre las dos capas de la membrana. **B.** Los antimicóticos de imidazol y triazol inhiben la actividad de 14-α-esterol desmetilasa, reduciendo así la biosíntesis de ergosterol y llevando a la acumulación de 14-α-metilesteroles. Estos metilesteroles son tóxicos, interrumpiendo el empaquetado cercano de cadenas de acilo de fosfolípidos, deteriorando las funciones de ciertos sistemas enzimáticos unidos a la membrana, y por tanto inhibiendo el crecimiento de los hongos.

ducida a los azoles, mientras que *Candida krusei* y los agentes de mucormicosis son más resistentes. El posaconazol y el isavuconazol tienen un espectro de actividad moderadamente mejorado *in vitro* contra los agentes de la mucormicosis.

Resistencia

En *C. albicans*, la resistencia al azol puede deberse en parte a la acumulación de mutaciones en *ERG11*, el gen que codifica la diana azol, 14-α-esterol desmetilasa. El aumento del eflujo de azol por la sobreexpresión de ABC y/o los principales transportadores de la superfamilia facilitadora imparten resistencia al azol en *C. albicans* y *C. glabrata*. La sobreexpresión de estos genes se debe a la activación de mutaciones en los genes que codifican sus reguladores transcripcionales. La mutación del gen de esterol desaturasa C5,6 en *ERG3* también puede aumentar la resistencia al azol en algunas especies (Cowen *et al.*, 2014); tales mutaciones previenen la formación del producto tóxico 14α-metil-3,6-diol a partir de 14α-metilfecosterol; la acumulación resultante de 14α-metilfecosterol produce membranas funcionales y supera el efecto de los azoles. Al aumentar la producción de 14-α-esterol desmetilasa ocurre la sobreexpresión de *ERG11*, debido a la activación de mutaciones en el gen que codifica su regulador transcripcional Upc2.

La resistencia primaria al azol se ha descrito en algunos aislados de *A. fumigatus* con una mayor exportación de azol y una disminución del contenido de ergosterol, pero se desconoce su importancia clínica. La disminución de la susceptibilidad a fluconazol se ha descrito en *C. neoformans* aislado en pacientes con sida que no logran una terapia prolongada.

Interacción de antimicóticos azoles con otros fármacos

Los azoles interactúan con los CYP hepáticos como sustratos e inhibidores (tabla 61-3), proporcionando innumerables posibilidades para la interacción de los azoles con muchos otros medicamentos. Por tanto, los azoles pueden elevar los niveles plasmáticos de algunos medicamentos coadministrados (tabla 61-4). Otros medicamentos coadministrados pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de agentes antimicóticos azólicos (tabla 61-5). Como consecuencia de estas y otras interacciones, las combinaciones de ciertos medicamentos con medicamentos antimicóticos azólicos pueden estar contraindicadas (tabla 61-6).

Agentes disponibles

Ketoconazol. El ketoconazol, administrado por vía oral, ha sido reemplazado por el itraconazol, excepto cuando el menor costo del ketoconazol supera la ventaja del itraconazol. El ketoconazol está disponible para uso tópico, como se describe más adelante en este capítulo.

Itraconazol. El itraconazol es un triazol que carece de la supresión de corticosteroides asociado con ketoconazol mientras conserva la mayoría de las propiedades farmacológicas del ketoconazol y extiende el espectro antimicótico. Es importante destacar que, contrario a los imidazoles, el itraconazol tiene actividad contra *Aspergillus* spp. El itraconazol ha sido reemplazado por otros triazoles en el tratamiento de infecciones por hongos invasivos, pero continúa siendo un importante agente profiláctico en la prevención de infecciones por hongos en algunos pacientes (p. ej., pacientes con CGD).

ADME. El itraconazol está disponible como una tableta, una cápsula y una solución en hidroxipropil β-ciclodextrina para uso oral. La forma de cápsula del fármaco se absorbe mejor en estado de alimentación, pero la solución oral se absorbe mejor en ayunas, proporcionando concentraciones plasmáticas máximas de más del 150% de las obtenidas con la cápsula. El itraconazol se metaboliza en el hígado. Es tanto un sustrato como un potente inhibidor de CYP3A4. El itraconazol está presente en el plasma con una concentración aproximadamente igual a la de un metabolito biológicamente activo, hidroxiitraconazol. El fármaco y el metabolito nativos se unen en más del 99% a las proteínas plasmáticas. Ninguno de los dos aparece en la orina o en el CSF. La $t_{1/2}$ de itraconazol en estado estacionario es de alrededor de 30-40 h. Los niveles de itraconazol en estado estable no se alcanzan durante 4 días y los de hidroxiitraconazol durante 7 días; por tanto, se recomiendan dosis extras de carga cuando se tratan micosis profundas. La enfermedad hepática grave aumentará las concentraciones plasmáticas de itraconazol, pero la azotemia y la hemodiálisis no tienen efecto.

TABLA 61-3 Interacciones de agentes antimicóticos azole con CYP hepáticos

FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL	ISAVUCONAZOL
Inhibidor de CYP3A4,5,7 (moderado)	Inhibidor y sustrato de CYP2C9	Inhibidor y sustrato CYP3A4,5,7	Inhibidor de CYP3A4 (potente)	Inhibidor y sustrato de CYP3A4
Inhibidor de CYP2C9 (fuerte)	CYP3A4,5,7 inhibidor			Inhibidor de CYP2B6
Inhibidor de CYP2C19	Inhibidor y sustrato de CYP2C19			

TABLA 61-4 Medicamentos que exhiben C_p elevada cuando se coadministran con agentes azoles antimicóticos

Alcaloides ergot	Efavirenz	Imatinib	Risperidona
Alcaloides de vinca	Eletriptán	Irinotecán	Saquinavir
Alfentanilo	Eplerenona	Losartán	Sildenafilo
Alprazolam	Erlotinib	Lovastatina	Sirolimús
Astemizol	Eszopiclona	Metadona	Solifenacina
Buspirona	Felodipino	Metilprednisolona	Sunitinib
Busulfán	Fenitoína	Midazolam	Tacrolimús
Carbamazepina	Fexofenadina	Nevirapina	Triazolam
Ciclosporina	Gefitinib	Omeprazol	Vardenafilo
Cisaprida	Glimepirida	Pimozida	Warfarina
Digoxina	Glipizida	Quinidina	Zidovudina
Docetaxel	Halofantrina	Ramelteona	Zolpidem
Dofetilida	Haloperidol	Ranolacina	

El mecanismo de interacción presumiblemente se produce sobre todo a nivel de los CYP hepáticos, en especial los CYP 3A4, 2C9 y 2D6, pero también puede afectar a la P-glucoproteína y a otros mecanismos. No todos los medicamentos enumerados interactúan por igual con todos los azoles.

Usos terapéuticos. El itraconazol es el fármaco de elección para pacientes con infecciones indolentes no meníngeas por *B. dermatitidis*, *H. capsulatum*, *P. brasiliensis* y *Coccidioides immitis*. El fármaco también es útil en el tratamiento de la aspergilosis invasora indolente fuera del CNS, en particular después de que la infección se ha estabilizado con anfotericina B. Aproximadamente la mitad de los pacientes con onicomicosis subungueal distal responden al itraconazol (Evans y Sigurgeirsson, 1999). Aunque no es un uso aprobado, el itraconazol es una opción razonable para el tratamiento de la pseudallescheriasis, una infección que no responde al tratamiento con anfotericina B, así como a la esporotricosis cutánea y extracutánea, la tiña corporal y la extensa tiña versicolor. Los pacientes infectados por el HIV con histoplasmosis diseminada o peniciliosis tienen una reducida incidencia de recaída si reciben terapia prolongada de "mantenimiento" con itraconazol. El itraconazol no se recomienda para el tratamiento de mantenimiento de la meningitis criptococócica en pacientes infectados por HIV debido a la alta incidencia de recaídas. La terapia a largo plazo con itraconazol se ha utilizado en pacientes no infectados por el HIV con aspergilosis broncopulmonar alérgica para disminuir la dosis de glucocorticoides y reducir los ataques de broncoespasmo agudo (Salez *et al.*, 1999). La solución de itraconazol es efectiva y está aprobada para su uso en la candidiasis orofaríngea y esofágica. Debido a que la solución tiene más efectos secundarios GI que las tabletas de fluconazol, la solución de itraconazol generalmente se reserva para pacientes que no responden al fluconazol. Por último, el itraconazol también se usa como profilaxis de *Aspergillus* en pacientes con CGD.

Dosificación. En el tratamiento de micosis profundas, se administra una dosis de carga de 200 mg de itraconazol, tres veces al día durante los primeros 3 días. Después de las dosis de carga, se administran dos cápsulas de 100 mg dos veces al día con alimentos. Las dosis divididas pueden aumentar el AUC. Para la terapia de mantenimiento de pacientes infectados por HIV con histoplasmosis diseminada, se usan 200 mg una vez al día. La onicomicosis se puede tratar con 200 mg una vez al día, durante 12 semanas o, en infecciones aisladas de las uñas, con ciclos mensuales de 200 mg, dos veces al día durante una semana, precedido por un periodo de 3 semanas sin terapia; ésta es la denominada terapia de pulso (Evans y Sigurgeirsson, 1999). La terbinafina (250 mg) se usa vez al día, sin embargo, es superior a la terapia de pulso con itraconazol. Para la candidiasis orofaríngea, la solución oral de itraconazol debe tomarse durante

TABLA 61-5 Algunos fármacos que disminuyen la concentración de azoles cuando son coadministradas

FÁRMACO	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL	ISAVUCONAZOL
Antagonistas de H_2			+	+	–
Antiácidos (simultáneos)	–		+	–	–
Barbitúricos		+	+[a]		+
Carbamazepina	+	+	+	+	
Didanosina			+		
Efavirenz		+	+		
Fenitoína	–	+	+	+	
Inhibidores de la bomba de protones	–	–[b]	+	+	–
Nevirapina		+	+		
Rifabutina		+	+	+	
Rifampicina	+	+	+	+	+
Ritonavir		+			–[c]

[a] El fenobarbital solamente.
[b] El omeprazol y voriconazol aumentan las concentraciones de cada uno en el plasma; reduzca la dosis de omeprazol en un 50% cuando inicie la terapia con voriconazol.
[c] Con dosis estándar de ritonavir.

TABLA 61-6 Algunas combinaciones de fármacos azoles contraindicadas

FÁRMACO	FLUCONAZOL	VORICONAZOL	ITRACONAZOL	POSACONAZOL	ISAVUCONAZOL
Alfuzosina		x	x	x	
Artemeter	x	x			
Bepridilo	x				
Clopidogrel	x				
Conivaptán	x	x	x	x	
Dabigatrán			x		
Darunavir		x			
Dromedarona	x	x	x	x	
Everolimús	x	x	x	x	
Hierba de San Juan		x			x
Lopinavir		x			
Lumefantrina	x	x			
Mesoridazina	x				
Nilotinib	x	x	x	x	
Nisoldipina	Usar con precaución	x	x	x	
Quinina	x	x			
Rifapentina		x	Usar con precaución	Usar con precaución	
Ritonavir		x	Usar con precaución	Usar con precaución	Usar con precaución
Rivaroxabán		x	x		
Salmeterol		x	x	x	
Silodosina		x	x	x	
Simvastatina	Usar con precaución		x	x	
Tetrabenazina	x	x			
Tioridazina	x	x			
Tolvaptán	x	x		x	
Tolvaptán	x		x		
Topotecán			x		
Ziprasidona	x	x			

el ayuno en una dosis de 100 mg (10 mL) una vez al día, y batirse vigorosamente en la boca antes de tragar para optimizar cualquier efecto tópico. Los pacientes con aftas esofágicas, sin respuesta o refractarios al tratamiento con tabletas de fluconazol, reciben 100 mg de la solución dos veces al día durante 2-4 semanas. La dosis típica para la profilaxis fúngica en pacientes con CDG es de 5 mg/kg por día.

Efectos adversos. La hepatotoxicidad grave ha llevado, en casos raros, a la insuficiencia hepática y la muerte. Si se presentan síntomas de hepatotoxicidad, se debe suspender el medicamento y evaluar la función hepática. En ausencia de interacción entre medicamentos, las cápsulas y la suspensión de itraconazol son bien toleradas a 200 mg al día. La diarrea, los calambres abdominales, la anorexia y las náuseas son más comunes que con las cápsulas. De los pacientes que recibieron 50-400 mg de las cápsulas por día, se produjeron náuseas y vómitos, hipertrigliceridemia, hipocaliemia, aumento de la aminotransferasa sérica y erupción cutánea en 2-10%. En ocasiones, la erupción requiere la suspensión del medicamento, pero la mayoría de los efectos adversos se pueden manejar con la reducción de la dosis. Se ha observado hipocaliemia profunda en pacientes que reciben 600 mg o más diarios y en aquellos que recientemente han recibido terapia prolongada con anfotericina B. La dosis de 300 mg dos veces al día ha producido otros efectos secundarios que incluyen insuficiencia suprarrenal, edema de las extremidades inferiores, hipertensión y, en al menos un caso, rabdomiólisis. No se recomiendan dosis mayores a 400 mg por día para uso a largo plazo. Rara vez se ha observado anafilaxia, así como erupción cutánea grave, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. El itraconazol está contraindicado para el tratamiento de la onicomicosis durante el embarazo o para mujeres que estén considerando el embarazo.

Interacciones medicamentosas. Las tablas 61-4, 61-5 y 61-6 listan las interacciones seleccionadas de azoles con otros medicamentos. Muchas de las interacciones pueden provocar una toxicidad grave del medicamento complementario, como la inducción de arritmias cardiacas potencialmente fatales cuando se usa con quinidina, halofantrina (un medicamento huérfano utilizado para la malaria), levometadilo (un medicamento huérfano utilizado para la adicción a la heroína), pimozida o cisaprida (disponible sólo bajo un programa de acceso limitado en investigación en Estados Unidos). Otros medicamentos pueden disminuir los niveles séricos de itraconazol por debajo de las concentraciones terapéuticas (tabla 61-5).

Fluconazol. El fluconazol es un bistriazol fluorado.

ADME. El fluconazol se absorbe casi por completo del tracto GI. Las concentraciones plasmáticas son en esencia las mismas ya sea que el medicamento se administre por vía oral o intravenosa, y su biodisponibilidad no se ve alterada por los alimentos o la acidez gástrica. Las concentraciones

plasmáticas máximas son de 4-8 μg/mL después de dosis repetitivas de 100 mg. La excreción renal representa más del 90% de la eliminación, y la eliminación $t_{1/2}$ es de 25-30 h. El fluconazol se difunde fácilmente en los fluidos corporales, incluida la leche materna, el esputo y la saliva; las concentraciones en CSF pueden alcanzar 50-90% de los valores simultáneos en plasma. El intervalo de dosificación debe aumentarse de 24 a 48 h con un aclaramiento de creatinina de 21-40 mL/min y a 72 h a 10-20 mL/min. Se debe administrar una dosis de 100-200 mg después de la hemodiálisis. Alrededor del 11-12% del fármaco en el plasma está unido a proteínas.

Usos terapéuticos.

- **Candidiasis.** El fluconazol, 100-200 mg al día durante 7-14 días, es eficaz en la candidiasis orofaríngea. Una sola dosis de 150 mg es efectiva en la candidiasis vaginal no complicada. Una dosis de carga de 800 mg seguida de 400 mg diarios es útil en el tratamiento de la candidemia de pacientes no inmunosuprimidos (Pappas *et al.,* 2007; Rex *et al.,* 1994). Aunque la respuesta a las infecciones del torrente sanguíneo de *C. glabrata* en ensayos aleatorizados con fluconazol ha sido comparable a la de *C. albicans*, *C. glabrata* presenta una susceptibilidad reducida inherente y puede volverse altamente resistente con la exposición prolongada al fluconazol. El uso empírico de fluconazol por sospecha de candidemia puede no ser aconsejable en pacientes que han recibido profilaxis con fluconazol a largo plazo y, como resultado, pueden ser colonizados con *C. glabrata* resistente a azol. En base a la resistencia *in vitro*, no se espera que *C. krusei* responda al fluconazol u otros azoles.
- **Criptococosis.** El fluconazol, 400 mg al día, se usa durante las primeras 8 semanas de la fase de consolidación del tratamiento de la meningitis criptococócica en pacientes con sida. La terapia de inducción implica un ciclo inicial de al menos 2 semanas de anfotericina B intravenosa. Si, después de 8 semanas a 400 mg por día, el paciente ya no presenta síntomas, la dosis se reduce a 200 mg diarios y continúa indefinidamente. Si el paciente ha completado 12 meses de tratamiento de criptococosis, responde a HAART, tiene un recuento de CD4 mantenido por encima de 200/mm^3 durante al menos 6 meses y es asintomático por meningitis criptococócica, es razonable discontinuar el mantenimiento con fluconazol, siempre que la respuesta CD4 se mantenga. Se ha recomendado el fluconazol, 400 mg diarios, como terapia de continuación en pacientes sin sida con meningitis criptococócica que han respondido a un ciclo inicial de C-AMB o L-AMB y para pacientes con criptococosis pulmonar (Perfect *et al.,* 2010).
- **Otras micosis.** El fluconazol es el fármaco de elección para el tratamiento de la meningitis coccidioidal debido a la buena penetración en el CSF y mucha menos morbilidad que con la anfotericina B intratecal. En otras formas de coccidioidomicosis, el fluconazol es comparable al itraconazol. El fluconazol no tiene actividad útil contra la histoplasmosis, la blastomicosis o la esporotricosis y no es efectivo en la prevención o el tratamiento de la aspergilosis. El fluconazol no tiene actividad en la mucormicosis.

Dosificación. El fluconazol se comercializa en Estados Unidos como tabletas de 50, 100, 150 y 200 mg para administración oral, polvo para suspensión oral que proporciona 10 y 40 mg/mL y soluciones intravenosas que contienen 2 mg/mL en solución salina y dextrosa. La dosis diaria de fluconazol debe basarse en el organismo infectante y la respuesta del paciente a la terapia. Las dosis recomendadas habitualmente son de 50 a 400 mg una vez al día para administración oral o intravenosa. El primer día de la terapia se administra, por lo general, una dosis de carga del doble de la dosis de mantenimiento diaria. Es posible que se requiera una terapia de mantenimiento prolongada para prevenir una recaída. Los niños son tratados con 12 mg/kg una vez al día (máximo 600 mg/d) sin una dosis de carga. En pacientes adultos, se han administrado con seguridad dosis de hasta 1 200 mg en ensayos clínicos para el tratamiento de la meningitis criptococócica.

Efectos adversos. Los efectos secundarios en pacientes que reciben más de 7 días de medicamento, con independencia de la dosis, incluyen náuseas, dolor de cabeza, erupción cutánea, vómitos, dolor abdominal y diarrea (todos al 2-4%). La alopecia reversible puede ocurrir con una terapia prolongada a 400 mg al día. Se han informado casos raros de muertes debido a insuficiencia hepática o síndrome de Stevens-Johnson. El fluconazol se ha asociado con deformidades esqueléticas y cardiacas en al menos tres bebés nacidos de dos mujeres que tomaron dosis altas durante el embarazo. Aunque un estudio clínico reciente no encontró asociación entre la recepción de fluconazol por las madres y la mayoría de los defectos congénitos en sus hijos, este estudio encontró un aumento estadísticamente significativo en la tetralogía de Fallot en bebés nacidos de madres que recibieron fluconazol (Mølgaard-Nielsen *et al.,* 2013). El fluconazol debe evitarse durante el embarazo.

Interacciones medicamentosas. El fluconazol es un inhibidor de CYP3A4 y CYP2C9. Las interacciones farmacológicas de fluconazol se muestran en las tablas 61-4, 61-5 y 61-6. Los pacientes que reciben más de 400 mg diarios o pacientes azotémicos que tienen niveles elevados de fluconazol en sangre pueden experimentar interacciones con otros medicamentos que de otro modo no se verían.

Voriconazol. El voriconazol es un triazol con una estructura similar a la del fluconazol, pero con una mayor actividad *in vitro*, un espectro expandido y una escasa solubilidad acuosa.

ADME. El voriconazol está disponible como tabletas de 50 o 200 mg o una suspensión de 40 mg/mL cuando está hidratado. Las tabletas contienen lactosa, pero no la suspensión. Debido a que las comidas altas en grasa reducen la biodisponibilidad de voriconazol, el medicamento oral debe administrarse una hora antes o una hora después de las comidas. La biodisponibilidad oral es del 96%; el volumen de distribución es alto (4.6 L/kg), con una amplia distribución del fármaco en los tejidos. El metabolismo ocurre a través de los CYP2C19 y 2C9; el CYP3A4 juega un papel limitado. La eliminación plasmática $t_{1/2}$ es 6 h. El voriconazol exhibe un metabolismo no lineal, por lo que las dosis más altas provocan un aumento mayor que el lineal en la exposición sistémica al fármaco. Los polimorfismos genéticos en CYP2C19 pueden causar hasta cuatro veces más diferencias en la exposición al fármaco: alrededor del 20% de los asiáticos son metabolizadores lentos homocigotos, en comparación con el 2% de los blancos y afroamericanos. Menos del 2% del fármaco original se recupera de la orina; el 80% de los metabolitos inactivos se excretan en la orina. La dosis oral no tiene que ajustarse para azotemia o hemodiálisis. Los pacientes con cirrosis leve a moderada deben recibir la misma dosis de carga de voriconazol, pero la mitad de la dosis de mantenimiento. La formulación intravenosa de voriconazol contiene SBECD, que se excreta por el riñón. Se produce una acumulación significativa de SBECD con un aclaramiento de creatinina inferior a 50 mL/min; en ese contexto, se prefiere el voriconazol oral. La monitorización terapéutica de fármacos se usa con frecuencia, con concentraciones séricas objetivo entre 1 y 5 mg/L, pensadas para maximizar la eficacia y minimizar los eventos adversos.

Usos terapéuticos. El voriconazol muestra una eficacia superior al C-AMB en el tratamiento de la aspergilosis invasiva utilizando la tasa de respuesta como el punto final primario (Herbrecht *et al.,* 2002); la supervivencia también es superior con voriconazol. El voriconazol se comparó con la L-AMB para el tratamiento empírico de pacientes neutropénicos cuya fiebre no respondió a más de 96 h de terapia antibacteriana. Debido a que el intervalo de confianza del 95% en este ensayo de no inferioridad permitió la posibilidad de que el voriconazol fuera más del 10% peor que la L-AMB, la FDA no aprobó el voriconazol para este uso (Walsh *et al.,* 2002); sin embargo, en un análisis secundario, hubo menos infecciones de avance con voriconazol (1.9%) que con L-AMB (5%).

El voriconazol está aprobado para su uso en la candidiasis esofágica. En pacientes no neutropénicos con candidemia, el voriconazol es comparable en eficacia y menos tóxico que el C-AMB inicial seguido de fluconazol (Kullberg *et al.,* 2005). El voriconazol está aprobado para el tratamiento inicial de la candidemia y la aspergilosis invasiva, así como para la terapia de rescate en pacientes con *P. boydii* (*S. apiospermum*) e infecciones por *Fusarium*. Las respuestas positivas en pacientes con infecciones fúngicas cerebrales sugieren que el medicamento penetra el cerebro infectado.

Dosificación. El tratamiento usualmente se inicia con una infusión intravenosa de 6 mg/kg cada 12 h para dos dosis, seguida de 3-4 mg/kg cada 12 h, administrada no más rápido que 3 mg/kg/h. A medida que el paciente mejora, la administración oral se continúa con 200 mg cada 12 h. Los pacientes que no responden pueden recibir 300 mg cada 12 h.

Efectos adversos. El voriconazol es teratogénico en animales y por lo general está contraindicado en el embarazo. Aunque en conjunto se tolera bien, se han notificado casos ocasionales de hepatotoxicidad y se debe controlar la función hepática. El voriconazol puede prolongar el intervalo QTc, un problema significativo en pacientes con otros factores de riesgo de *torsades de pointes*. Las alucinaciones transitorias visuales o auditivas son frecuentes después de la primera dosis, casi siempre por la noche y particularmente con la administración intravenosa. Los síntomas disminuyen con el tiempo. Los pacientes que reciben su primera infusión intravenosa han tenido reacciones anafilactoides. El salpullido ocurre en el 6% de los pacientes. El componente de ciclodextrina de las formulaciones intravenosas puede ser tóxico para el riñón; por tanto, el voriconazol intravenoso debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (Neofytos *et al*., 2012).

Interacciones medicamentosas. El voriconazol se metaboliza e inhibe por los CYP 2C19, 2C9 y 3A4 (en ese orden de potencia decreciente). El principal metabolito de voriconazol, el N-óxido de voriconazol, también

inhibe estos CYP. Los inhibidores o inductores de estos CYP pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de este fármaco, respectivamente. El voriconazol y su principal metabolito pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por estas enzimas (tablas 61-4, 61-5 y 61-6). Debido a que el AUC del sirolimús aumenta 11 veces en presencia de voriconazol, la coadministración está contraindicada. Cuando se inicia el tratamiento con este último en un paciente que recibe 40 mg/d o más de omeprazol, la dosis de omeprazol debe reducirse a la mitad.

Posaconazol. El posaconazol es un análogo estructural sintético de itraconazol con el mismo amplio espectro antimicótico, pero con una actividad hasta cuatro veces mayor *in vitro* contra levaduras y hongos filamentosos, incluidos algunos, pero no todos, de los agentes que causan mucormicosis (Frampton y Scott, 2008). La actividad contra las levaduras *in vitro* es similar al voriconazol. El mecanismo de acción es el mismo que otros imidazoles, la inhibición de la 14-α-desmetilasa de esterol.

ADME. El posaconazol está disponible como una suspensión aromatizada que contiene 40 mg/mL. La biodisponibilidad de la suspensión oral se ve significativamente mejorada por la presencia de alimentos (Courtney *et al.,* 2003; Krieter *et al.,* 2004). El fármaco tiene una larga $t_{1/2}$ (25-31 h), un gran volumen de distribución (331-1 341 L) y una extensa unión a proteínas (>98%). La exposición sistémica es cuatro veces mayor en los metabolizadores lentos homocigotos del CYP2C19 que en los metabolizadores homocigóticos de tipo salvaje. Las concentraciones en estado estable se alcanzan en 7-10 días cuando se dosifican cuatro veces al día. El deterioro renal no altera las concentraciones plasmáticas; la insuficiencia hepática causa un aumento modesto. Casi el 80% del fármaco se excreta en las heces, con un 66% como fármaco inalterado. La ruta metabólica principal es la glucuronidación de UDP hepática (Krieter *et al.,* 2004). La hemodiálisis no elimina el medicamento de la circulación. El ácido gástrico mejora la absorción (Krishna *et al*., 2009); los fármacos que reducen el ácido gástrico (p. ej., la cimetidina y el esomeprazol) disminuyen la exposición al posaconazol en un 32-50% (Frampton y Scott, 2008). La diarrea reduce el C_p promedio en un 37% (Smith *et al.,* 2009). La tableta de liberación retardada y las formulaciones intravenosas proporcionan una biodisponibilidad más constante en presencia de enfermedades concomitantes, medicamentos y consideraciones dietéticas que alteran las concentraciones que se pueden lograr con la suspensión oral (Guarascio y Slain, 2015).

Usos terapéuticos. El posaconazol está aprobado para el tratamiento de la candidiasis orofaríngea, aunque el fluconazol es el fármaco preferido debido a la seguridad y el costo. El posaconazol también está aprobado para la profilaxis contra la candidiasis y la aspergilosis en pacientes mayores de 13 años con neutropenia prolongada o GVHD grave (Ullmann *et al.,* 2007). Está aprobado en Estados Unidos como terapia de rescate para la aspergilosis y varias otras infecciones, como el itraconazol y el voriconazol.

Dosificación. Para la profilaxis de infecciones invasivas por *Aspergillus* y *Candida*, la dosis intravenosa para adultos es de 300 mg, dos veces el primer día, y de 300 mg diarios a partir de entonces. La duración de la terapia se basa en la recuperación de la neutropenia o inmunosupresión. La misma dosis se usa para las tabletas de liberación retardada. La dosis para la suspensión oral es de 200 mg (5 mL), tres veces al día.

Efectos adversos. Los efectos adversos comunes incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal y dolor de cabeza (Smith *et al.*, 2009). Aunque se producen efectos adversos en al menos un tercio de los pacientes, la tasa de interrupción debido a los efectos adversos en los estudios a largo plazo ha sido sólo del 8%.

Interacciones medicamentosas. El paroconazol inhibe el CYP3A4. La coadministración con rifabutina o fenitoína aumenta la concentración plasmática de estos fármacos y disminuye la exposición al posaconazol en dos veces. El posaconazol aumenta el AUC de ciclosporina, tacrolimús (121%), sirolimús (790%), midazolam (83%) y otros sustratos de CYP3A4 (tabla 61-4) (Frampton y Scott, 2008; Krishna *et al*., 2009; Moton *et al.,* 2009). El posaconazol puede prolongar el intervalo QTc y no debe administrarse conjuntamente con medicamentos que sean sustratos del CYP3A4 que también prolonguen el intervalo QTc, como la metadona, el haloperidol, la pimozida, la quinidina, la risperidona, el sunitinib, el tacrolimús y la halofantrina (tabla 61-4).

Isavuconazol. El isavuconazol es un triazol que se administra como el profármaco de isavuconazonio.

ADME. El isavuconazol está disponible en formulaciones intravenosas tanto orales como sin ciclodextrina. Es altamente biodisponible (98%) y más del 99% se une a proteínas del suero. La administración de isavuconazonio oral con alimentos reduce el AUC en alrededor de un 20%. El isavuconazol se elimina por metabolismo hepático, sobre todo por CYP3A4 y CYP3A5. Menos del 1% de isavuconazol se excreta sin cambios en la orina. No es necesario ajustar la dosis renal (Rybak *et al.,* 2015).

Usos terapéuticos. El isavuconazol exhibe un amplio espectro de actividad contra la mayoría de las especies de levadura, incluyendo las especies de *Candida*, *Cryptococcus gattii* y *C. neoformans*, y moldes tales como las especies de *Aspergillus* y el complejo de especies de *Mucorales*. El medicamento está aprobado para el tratamiento de la aspergilosis invasiva y la mucormicosis invasiva y se encuentra bajo investigación para el tratamiento de la candidemia y la candidiasis invasiva.

Dosificación. El isavuconazol se dosifica como 372 mg de sulfato de isavuconazonio (equivalente a 200 mg de isavuconazol) cada 8 h para seis dosis seguido de 372 mg de sulfato de isavuconazonio por vía oral o intravenosa una vez al día, comenzando 12 a 24 h después de la última dosis de carga.

Efectos adversos. El isavuconazol por lo general se tolera bien. Los trastornos GI, la pirexia, la hipocaliemia, el dolor de cabeza, el estreñimiento y la tos son los efectos adversos informados con mayor frecuencia.

Interacciones medicamentosas. El isavuconazol es a la vez un sustrato y un inhibidor de CYP3A4. En consecuencia, se produce un aumento de cinco veces en el AUC de isavuconazol cuando se administra con inhibidores potentes de CYP como ketoconazol. Las reducciones sustanciales en el AUC de isavuconazol también resultan de la coadministración de isavuconazol con rifampicina. Las AUC de midazolam y sirolimús aumentan con la administración conjunta de isavuconazol. Es importante destacar que el isavuconazol no parece prolongar el QTc.

Equinocandinas

Las equinocandinas son lipopéptidos cíclicos con un núcleo hexadepsipéptido. Tres equinocandinas están aprobadas para uso clínico: la caspofungina, la anidulafungina y la micafungina. Todas actúan a través del mismo mecanismo, pero difieren en las propiedades farmacológicas. Los hongos que son susceptibles a las equinocandinas incluyen *Candida* y *Aspergillus* spp. (Bennett, 2006).

Características farmacológicas generales

Mecanismo de acción. Las equinocandinas inhiben la síntesis de 1,3-β-D-glucano, que es un componente esencial de la pared celular de los hongos y se requiere para la integridad celular (figura 61-5).

Actividad antimicótica. Las equinocandinas exhiben actividad fungicida contra especies de *Candida*. Por el contrario, son fungistáticos contra especies de *Aspergillus* y causan cambios morfológicos en los filamentos. Las equinocandinas no parecen tener actividad clínicamente útil contra hongos dimórficos, tales como *H. capsulatum*, no tienen actividad contra *C. neoformans*, *Trichosporon* spp., *Fusarium* spp. o agentes de mucormicosis.

Resistencia. La resistencia a la equinocandina ha surgido como un problema clínico y el resultado de mutaciones que conducen a sustituciones de aminoácidos en las subunidades Fks de la glucano sintasa (Cowen *et al.,* 2014). Los transportadores multifármacos no parecen jugar un papel en la resistencia a la equinocandina. Las mutaciones que confieren resistencia se producen en dos regiones "calientes" conservadas de *FKS1* en *C. albicans* y en *FKS1* y *FKS2* en *C. glabrata*. El complejo de *Candida parapsilosis* y *Candida guilliermondii* muestran una reducción de la susceptibilidad a la equinocandina *in vitro* en comparación con otras especies de *Candidas* debido a polimorfismos inherentes en las regiones de puntos calientes de Fks. Los puntos de corte clínico específicos de especies para las equinocandinas se han descrito recientemente.

Las equinocandinas difieren un tanto farmacocinéticamente (tabla 61-7), pero todas comparten una unión proteica extensa (>97%), incapacidad para penetrar en el CSF, falta de aclaramiento renal y sólo un ligero a modesto efecto de la insuficiencia hepática sobre las concentraciones plasmáticas del fármaco (Kim *et al*., 2007; Wagner *et al*., 2006). Las equinocandinas disponibles en la actualidad también carecen de biodisponibilidad oral y aparecen sólo para administración intravenosa. En términos generales, los efectos adversos son mínimos y rara vez conducen a la interrupción del tratamiento (Kim *et al*., 2007). Los tres agentes son bien tolerados, con la excepción de la flebitis en el sitio de infusión. Se han informado efectos similares a la histamina con infusiones rápidas. Las tres equinocandinas están contraindicadas en el embarazo.

Agentes disponibles

Caspofungina. El acetato de caspofungina es un lipopéptido semisintético soluble en agua sintetizado a partir del producto de fermentación de *Glarea lozoyensis* (Johnson y Perfect, 2003; Keating y Figgitt, 2003).

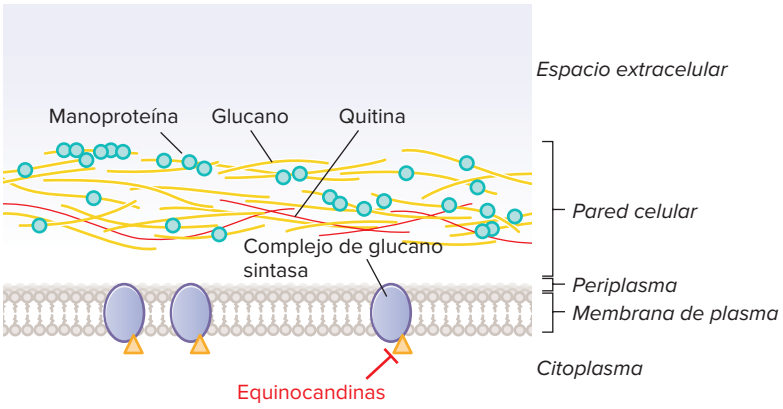
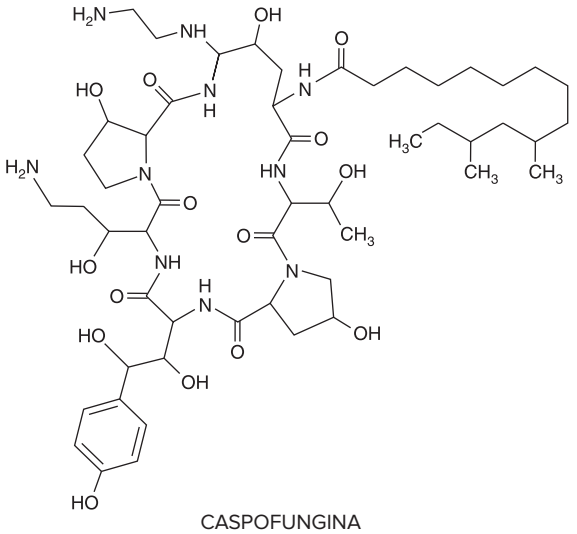


Figura 61-5 *La pared celular y la membrana de los hongos y la acción de las equinocandinas.* La fuerza de la pared celular de los hongos se mantiene mediante polisacáridos fibrilares, en gran parte β-1,3-glucano y quitina, que se unen covalentemente entre sí y con las proteínas. Un complejo de glucano sintasa en la membrana plasmática cataliza la síntesis de β-1,3-glucano; el glucano se extruye en el periplasma y se incorpora a la pared celular. Las equinocandinas inhiben la actividad del complejo glucano sintasa, lo que resulta en la pérdida de la integridad estructural de la pared celular. La subunidad Fks1p de la glucano sintasa parece ser el objetivo de las equinocandinas, y las mutaciones en Fks1p causan resistencia a las equinocandinas.



CASPOFUNGINA

ADME. El catabolismo es en gran parte por hidrólisis y *N*-acetilación, con excreción de los metabolitos en la orina y las heces. La insuficiencia hepática leve y moderada aumenta el AUC en un 55 y 76%, respectivamente.

Uso terapéutico. La caspofungina está aprobado para el tratamiento de la candidiasis invasiva y como terapia de rescate para pacientes con aspergilosis invasiva que no toleran o son intolerantes con los medicamentos aprobados, como las formulaciones de anfotericina B o voriconazol. La caspofungina también está aprobada tanto para candidiasis esofágica como invasiva (Mora-Duarte *et al.*, 2002; Villanueva *et al.*, 2001) y para el tratamiento de pacientes neutropénicos febriles persistentes con sospecha de infecciones fúngicas (Walsh *et al.*, 2004).

Dosificación. La caspofungina se administra por vía intravenosa una vez al día durante 1 h. Para la candidemia y la terapia de rescate de la aspergilosis, la dosis inicial es de 70 mg, seguida de 50 mg al día. La dosis debe aumentarse a 70 mg al día en pacientes que reciben rifampicina, así como en aquellos que no responden a 50 mg. La candidiasis esofágica se trata con 50 mg diarios. En insuficiencia hepática moderada, la dosis debe reducirse a 35 mg al día.

Interacciones medicamentosas. La caspofungina aumenta los niveles de tacrolimús en 16%, lo que debe controlarse mediante un seguimiento estándar. La ciclosporina aumenta ligeramente los niveles de caspofungina. La rifampicina y otros fármacos que activan el CYP3A4 pueden causar una ligera reducción en los niveles de caspofungina.

Micafungina. La micafungina es una equinocandina semisintética soluble en agua derivada del hongo *Coleophoma empedri*.

ADME; interacciones medicamentosas. La micafungina tiene una farmacocinética lineal en un amplio rango de dosis (1-3 mg/kg) y en edades (bebés prematuros y ancianos). Pequeñas cantidades del medicamento son metabolizadas en el hígado por arilsulfatasa y catecol *O*-metiltransferasa. La hidroxilación por CYP3A4 es apenas detectable. A diferencia de la caspofungina, no se requiere la reducción de la dosis de micafungina en insuficiencia hepática moderada. La micafungina muestra aclaramiento dependiente de la edad en niños, con aclaramiento rápido en bebés prematuros y aclaramiento intermedio en niños de 2 a 8 años de edad, en comparación con niños mayores y adultos.

En voluntarios normales, la micafungina parece ser un inhibidor leve de CYP3A4, aumentando el AUC de nifedipina en un 18% y sirolimús en un 21%. La micafungina no tiene efecto sobre el aclaramiento de tacrolimús.

Usos terapéuticos. La micafungina está aprobada para el tratamiento de la candidiasis invasiva (Fritz *et al.*, 2008) y la candidiasis esofágica y para la profilaxis en receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas.

Dosificación. La micafungina se administra por vía intravenosa como una dosis diaria de 100 mg durante 1 h para adultos, con 50 mg recomendados para la profilaxis y 150 mg para la candidiasis esofágica. No se requiere dosis de carga.

Anidulafungina. La anidulafungina es un compuesto semisintético insoluble en agua extraído del hongo *A. nidulans*, del que deriva el nombre del medicamento.

ADME; interacciones medicamentosas. La anidulafungina se elimina del organismo por una degradación química lenta (Vázquez y Sobel, 2006). No se produce metabolismo hepático o excreción renal de fármaco activo; por tanto, no se necesita un ajuste de dosis para insuficiencia hepá-

TABLA 61-7 Datos PK para equinocandinas en humanos

FÁRMACO	DOSIS (mg)	$C_{máx}$ (μg/mL)	$AUC_{0\text{-}24h}$ (mg • h/L)	$t_{1/2}$ (h)	CL (mL/min/kg)	V_d (L)
Caspofungina	70	12	93.5	10	0.15	9.5
Micafungina	75	7.1	59.9	13	0.16	14
Anidulafungina	200	7.5	104.5	25.6	0.16	33.4

Para más detalles, véase Wagner C, *et al*. Las equinocandinas: comparación de su farmacocinética, farmacodinámica y aplicaciones clínicas. *Pharmacology*, 2006;78:161-177.

tica o renal. Ninguna interacción relevante clínicamente fármaco-fármaco se ha observado con medicamentos que con probabilidad se coadministran con anidulafungina.

Uso terapéutico y dosificación. La anidulafungina está aprobada para el tratamiento de la candidemia y otras formas de infecciones por *Candida* (Reboli *et al.*, 2007), incluido el absceso intraabdominal, la peritonitis y la candidiasis esofágica. Para la candidiasis invasiva, la anidulafungina se administra diariamente como una dosis de carga de 200 mg seguida de 100 mg al día. Para la candidiasis esofágica, una dosis de carga de 100 mg es seguida por 50 mg diarios.

Otros agentes antimicóticos sistémicos

Griseofulvina. La griseofulvina es un agente antimicótico fungistático administrado por vía oral y en su origen aislado de *Penicillium griseofulvum*. Es prácticamente insoluble en agua.

Mecanismo de acción. La griseofulvina inhibe la función de los microtúbulos y, por tanto, interrumpe el ensamblaje del huso mitótico, lo que altera la división de las células fúngicas.

ADME. Los niveles en sangre después de la administración oral de griseofulvina son bastante variables. Algunos estudios han demostrado una mejor absorción cuando el medicamento se toma con una comida rica en grasas. Debido a que las tasas de disolución y desagregación limitan la biodisponibilidad de la griseofulvina, ahora se usan polvos en tamaño microscópicos y ultramicroscópicos. La griseofulvina tiene un plasma $t_{1/2}$ de aproximadamente un día; aproximadamente el 50% de la dosis oral puede detectarse en la orina en 5 días, sobre todo en forma de metabolitos; de ellos el primario es la metilgriseofulvina. Los barbitúricos disminuyen la absorción de griseofulvina del tracto GI.

La griseofulvina se deposita en células precursoras de queratina; cuando estas células se diferencian, el fármaco se une con fuerza y persiste en la queratina, lo cual proporciona una resistencia prolongada a la invasión de hongos. Por esta razón, el nuevo crecimiento de cabello o uñas es el primero en liberarse de la enfermedad. A medida que la queratina que contiene hongos se desprende, es reemplazada por tejido normal. La griseofulvina es detectable en el estrato córneo de la piel dentro de las 4-8 horas posteriores a la administración oral. El sudor y la pérdida de líquido transepidérmico juegan un papel importante en la transferencia del fármaco en el estrato córneo. Sólo una fracción muy pequeña de una dosis del fármaco está presente en los fluidos y tejidos corporales.

Actividad antimicótica. La griseofulvina es fungistática *in vitro* para varias especies de los dermatofitos *Microsporum*, *Epidermophyton* y *Trichophyton*. El fármaco no tiene efecto en otros hongos o las bacterias. Aunque la falla de las lesiones de la tiña no es rara, los aislados de estos pacientes por lo general aún son susceptibles a la griseofulvina *in vitro*.

Usos terapéuticos. La enfermedad micótica de la piel, el cabello y las uñas debido a *Microsporum*, *Trichophyton* o *Epidermophyton* responde a la terapia con griseofulvina. Para la tiña del cabello en los niños, la griseofulvina sigue siendo el fármaco de elección en cuanto a eficacia, seguridad y disponibilidad como suspensión oral. La eficacia es mejor para la tiña de la cabeza causada por *Microsporum canis*, *Microsporum audouinii*, *Trichophyton schoenleinii* y *Trichophyton verrucosum*. La griseofulvina también es efectiva para la tiña de la piel glabrosa; tiña crural y tiña corporal causadas por *M. canis*, *Trichophyton rubrum*, *T. verrucosum* y *Epidermophyton floccosum*; y tiña de las manos (*T. rubrumand* y *Trichophyton mentagrophytes*) y barba (especies de *Trichophyton*). La griseofulvina también es muy efectiva en el tratamiento de la tiña del pie, cuya forma vesicular se debe con mayor frecuencia a *T. mentagrophytes* y el tipo hiperqueratósico a *T. rubrum*. La terapia tópica es suficiente para la mayoría de los casos de tiña del pie. Las infecciones por *Trichophyton rubrumand* y *T. mentagrophytes* pueden requerir dosis más altas que las convencionales de griseofulvina. El tratamiento debe continuarse hasta que el tejido infectado sea reemplazado por cabello, piel o uñas normales, lo que requiere un mes para el cuero cabelludo y la tiña del cabello, 6-9 meses para las uñas de los dedos y por lo menos un año para las uñas de los pies. El itraconazol o terbinafina son mucho más efectivos para la onicomicosis.

Efectos adversos. La incidencia de reacciones graves debido a la griseofulvina es muy baja: dolor de cabeza (15% de los pacientes), manifestaciones gastrointestinales y del sistema nervioso y aumento de los efectos del alcohol. La hepatotoxicidad ha sido observada. Los efectos hematológicos incluyen la leucopenia, la neutropenia, la basofilia punteada y la monocitosis; estos a menudo desaparecen a pesar de la terapia continua. Los estudios de sangre deben realizarse al menos una vez a la semana durante el primer mes de tratamiento o por más tiempo. Los efectos renales comunes incluyen la albuminuria y la cilindruria sin evidencia de insuficiencia renal. Las reacciones que involucran la piel son la urticaria fría y cálida, la fotosensibilidad, el liquen plano, eritema, las erupciones, eritema multiforme y erupciones vesiculares y morbiliformes. Los síndromes de enfermedad sérica y el angioedema intenso raramente se desarrollan. Se han observado efectos similares a los estrógenos en los niños. Un aumento moderado pero inconsistente de las protoporfirinas fecales se ha notado con el uso crónico.

Interacciones medicamentosas. La griseofulvina induce CYP hepáticos y por tanto aumenta la tasa de metabolismo de la warfarina. En consecuencia, la dosis de warfarina debe ajustarse en algunos pacientes. El medicamento también puede reducir la eficacia de los agentes anticonceptivos orales de bajo nivel de estrógeno, probablemente por un mecanismo similar.

Terbinafina. La terbinafina es una alilamina sintética, en su estructura similar al agente tópico naftifina (véase discusión más adelante). Esta inhibe la escualeno epoxidasa fúngica y, por tanto, reduce la biosíntesis de ergosterol.

ADME. La terbinafina se absorbe bien, pero la biodisponibilidad es de alrededor de 40% debido al metabolismo de primer paso en el hígado. El medicamento se acumula en la piel, las uñas y la grasa. La $t_{1/2}$ inicial es aproximadamente 12 h, pero se extiende a 200-400 h en estado estacionario. La terbinafina no se recomienda en pacientes con azotemia marcada o insuficiencia hepática. La rifampicina disminuye y la cimetidina aumenta las concentraciones plasmáticas de terbinafina.

Usos terapéuticos. La terbinafina, administrada como una tableta de 250 mg al día en adultos, es algo más efectiva que el itraconazol para la onicomicosis en las uñas. La duración del tratamiento varía según el sitio de intfección, pero por lo común oscila entre 6 y 12 semanas. La eficacia para el tratamiento de la onicomicosis puede mejorarse mediante el uso simultáneo de la laca de uñas con amorolfina al 5% (la amorolfina no está aprobada para su uso en Estados Unidos). La terbinafina también es efectiva para el tratamiento de la tiña de la cabeza y se ha utilizado para el tratamiento no indicado en la etiqueta de la tiña en otras partes del cuerpo.

Efectos adversos. El medicamento es bien tolerado, con una baja incidencia de malestar GI, dolor de cabeza o erupción cutánea. En muy raras ocasiones, puede producirse hepatotoxicidad fatal, neutropenia grave, síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica. El tratamiento sistémico con terbinafina para la onicomicosis debe posponerse hasta que se complete el embarazo.

Agentes activos contra la microsporidios y *Pneumocistis*

Los microsporidios son organismos eucariotas unicelulares formadores de esporas que alguna vez se consideraron parásitos, pero ahora se clasifican como hongos (Field y Milner, 2015). Pueden causar varios síndromes de enfermedad, incluida diarrea en personas inmunocomprometidas.

Albendazol

Las infecciones intestinales con la mayoría de los microsporidios se tratan con albendazol, un inhibidor de la polimerización de α-tubulina (véase "Quimioterapia de infecciones por helminto", capítulo 55) (Anane y Attouchi, 2010).

Fumagilina

La fumagilina es un macrólido de polieno acíclico producido por el hongo *A. fumigatus*. La fumagilina y su análogo sintético TNP-470 son tóxicos para los microsporidios.

Las personas inmunocomprometidas con microsporidiosis intestinal debida a *Enterocytozoon bieneusi* (que no responden tan bien al albendazol) pueden tratarse con éxito con *fumagilina* (Didier *et al.*, 2005; Rex y Stevens, 2014; Szumowski y Troemel, 2015). Para el tratamiento de la microsporidiosis intestinal causada por *E. bieneusi*, la fumagilina se usa a una dosis de 20 mg por vía oral tres veces al día durante 2 semanas (Medical-Letter, 2013; Molina *et al.*, 2002; Rex y Stevens, 2014). La fumagilina se usa por vía tópica para tratar la queratoconjuntivitis causada por *Encefalitozoo hellemat*, una dosis de 3-10 mg/mL en una suspensión equilibrada de sal. Los efectos adversos de la fumagilina pueden incluir calambres abdominales, náuseas, vómitos y diarrea. También se informaron trombocitopenia y neutropenia reversibles (Anane y Attouchi, 2010). La fumagilina no está aprobada en Estados Unidos para su uso en humanos.

Pentamidina

Pneumocystis jiroveci es otro hongo que, hasta hace poco, se clasificaba como parásito protozoario. Es el agente causal de PJP, anteriormente conocido como PCP. La pentamidina es uno de varios fármacos o combinaciones de medicamentos utilizados para tratar o prevenir el PJP, que es una de las principales causas de mortalidad en personas inmunocomprometidas, incluidos pacientes con sida. Sin embargo, tenga en cuenta que

el *trimetoprim-sulfametoxazol* es el fármaco de elección para el tratamiento y la prevención del PJP (véase capítulo 56).

Terapia para PJP. La pentamidina como terapia para PJP está reservada para dos indicaciones:

- Como una dosis intravenosa diaria única de 4 mg/kg durante 21 días para tratar la PJP grave en individuos que no pueden tolerar el trimetoprim-sulfametoxazol y no son candidatos para un agente alternativo; y
- Como agente "de rescate" para individuos con PJP que no responden al trimetoprim-sulfametoxazol (la pentamidina puede ser menos efectiva que la combinación de clindamicina y primaquina o atovacuona para esta indicación) (Gilroy y Bennett, 2011; Rex y Stevens, 2014).

Profilaxis. La pentamidina administrada como una preparación en aerosol se usa para prevenir la PJP en individuos en riesgo que no pueden tolerar el trimetoprim-sulfametoxazol, como los pacientes con supresión grave de la médula ósea. Para la profilaxis, el isetionato de pentamidina se administra mensualmente como una dosis de 300 mg en una solución nebulizada al 5-10% durante 30-45 minutos (Gilroy y Bennett, 2011). La pentamidina en aerosol tiene varias desventajas, incluida su incapacidad para tratar cualquier sitio extrapulmonar de *Pneumocystis*, la falta de eficacia contra cualquier otro patógeno oportunista potencial y el riesgo de neumotórax (Rex y Stevens, 2014).

Agentes antimicóticos tópicos

Los agentes tópicos son útiles para el tratamiento de muchas infecciones fúngicas superficiales, como las confinadas al estrato córneo, la mucosa escamosa o la córnea. Los ejemplos de infecciones que responden a la terapia tópica incluyen dermatofitosis (tiña), la candidiasis, la tiña versicolor, la piedra, la tiña negra y la queratitis fúngica. Las formulaciones preferidas para la aplicación cutánea por lo general son cremas o soluciones. Los ungüentos son inconvenientes y pueden ser demasiado oclusivos para la piel, en especial si el área afectada es una lesión macerada, fisurada o intertriginosa. Los polvos antimicóticos, ya sean aplicados en contenedores de sacudidas o aerosoles, son útiles sólo para las lesiones de pies, ingle y áreas intertriginosas similares. Con pocas excepciones, la administración tópica de agentes antimicóticos generalmente no es exitosa para las micosis de las uñas (onicomicosis) y el cabello (tiña de la cabeza) y no debe usarse para el tratamiento de micosis subcutáneas, como la esporotricosis y la cromoblastomicosis. Con independencia de la formulación, la penetración de fármacos tópicos en lesiones hiperqueratósicas a menudo es deficiente. La eliminación de la queratina gruesa infectada a veces es un complemento útil de la terapia.

Imidazoles tópicos y triazoles

Los imidazoles y triazoles son clases estrechamente relacionadas de fármacos que son agentes antimicóticos sintéticos que se usan tanto por vía tópica como sistémica. Las indicaciones para su uso tópico incluyen tiña, tiña versicolor y candidiasis mucocutánea. La resistencia a los imidazoles o triazoles es rara entre los hongos que causan la tiña. La selección de uno de estos agentes para uso tópico debe basarse en el costo y la disponibilidad porque la prueba de susceptibilidad fúngica *in vitro* no se correlaciona con las respuestas clínicas. El mecanismo de acción de los antimicóticos azoles se discutió anteriormente en este capítulo.

Modos de administración

Aplicación cutánea. Las preparaciones para uso cutáneo descritas en el siguiente material son efectivas para la tiña corporal, la tiña del pie, la tiña crural, la tiña versicolor y la candidiasis cutánea. Deben aplicarse dos veces al día durante 3-6 semanas. Las formulaciones cutáneas no son adecuadas para uso oral, vaginal u ocular.

Aplicación vaginal. Las cremas vaginales, los supositorios y las tabletas para la candidiasis vaginal se usan una vez al día durante 1-7 días, preferiblemente al acostarse para facilitar la retención. Ninguno es útil en la tricomoniasis. La mayoría de las cremas vaginales se administran en cantidades de 5 g. Tres formulaciones vaginales, tabletas de clotrimazol, supositorios de miconazol y crema de terconazol, se administran en preparaciones de dosis baja y alta. Se recomienda una duración más corta de la terapia para la dosis más alta de cada uno. Estas preparaciones se administran por 3-7 días. Aproximadamente el 3-10% de la dosis vaginal se absorbe. Aunque algunos imidazoles son teratogénicos en roedores, no se han atribuido efectos adversos sobre el feto humano al uso vaginal de imidazoles o triazoles. El efecto secundario más común es la quema o picazón vaginal. Un compañero sexual masculino puede experimentar irritación leve del pene.

Uso oral. El uso de la tableta oral de clotrimazol se considera una terapia tópica adecuada. La única indicación para esta pastilla de 10 mg es la candidiasis orofaríngea. La actividad antimicótica se debe por entero a la concentración local del fármaco; no hay efecto sistémico.

Agentes individuales

Clotrimazol

La absorción de clotrimazol es inferior al 0.5% después de la aplicación a la piel intacta; de la vagina, es 3-10%. Las concentraciones fungicidas permanecen en la vagina por hasta 3 días después de la aplicación del medicamento. En adultos, una dosis oral de 200 mg/d dará lugar inicialmente a concentraciones plasmáticas de 0.2-0.35 μg/mL, seguidas de una disminución progresiva.

En una pequeña fracción de pacientes, el clotrimazol en la piel puede causar irritación de la misma, sensación de ardor, eritema, edema, vesiculación, descamación, prurito o urticaria. Cuando se aplica a la vagina, cerca del 1.6% de los pacientes experimentan una sensación de ardor leve. En raras ocasiones, pueden presentarse calambres abdominales inferiores, un ligero aumento de la frecuencia urinaria o erupción cutánea. En ocasiones, la pareja sexual de un paciente puede experimentar irritación peneana o uretral. Los comprimidos de clotrimazol orales causan irritación gastrointestinal en aproximadamente el 5% de los pacientes.

Usos terapéuticos. El clotrimazol está disponible como una crema, loción, polvo, solución en aerosol y solución al 1%; de 1 o 2% de crema vaginal; tabletas vaginales de 100, 200 o 500 mg; y trozos de 10 mg. En la piel, las aplicaciones se realizan dos veces al día. Para la vagina, los regímenes estándar son una tableta de 100 mg una vez al día a la hora de acostarse durante 7 días, una tableta de 200 mg al día durante 3 días, una tableta de 500 mg insertada sólo una vez o 5 g de crema una vez al día durante 3 días (crema al 2%) o 7 días (crema al 1%). Para la candidiasis orofaríngea, los trociscos se deben disolver lentamente en la boca cinco veces al día durante 14 días.

El clotrimazol tópico cura las infecciones por dermatofitos en 60-100% de los casos. Las tasas de curación en la candidiasis cutánea son 80-100%. En la candidiasis vulvovaginal, la tasa de curación suele ser superior al 80% cuando se usa el régimen de 7 días. Un régimen de 3 días de 200 mg una vez al día parece ser también eficaz, al igual que el tratamiento de dosis única (500 mg). Las recidivas son comunes después de todos los regímenes. La tasa de curación con pastillas orales para la candidiasis oral y faríngea puede ser tan alta como 100% en el huésped inmunocompetente.

Econazol

El econazol es el derivado descloro del miconazol. El econazol penetra con facilidad en el estrato córneo y logra concentraciones efectivas a nivel de la mitad del cuero cabelludo. Aproximadamente el 3% de los receptores experimenta eritema local, ardor, escozor o comezón. El nitrato de econazol está disponible como una crema miscible en agua (1%) para aplicarse dos veces al día.

Efinaconazol

El efinaconazol es un derivado de azoleamina con excelente actividad *in vitro* contra el *T. rubrum* y *T. mentagrophytes*. Está disponible como una solución tópica al 10% para el tratamiento de la onicomicosis.

Miconazol

El miconazol penetra con facilidad en el estrato córneo de la piel y persiste durante más de 4 días después de la aplicación. Los efectos adversos de la aplicación tópica en la vagina incluyen ardor, picazón o irritación en aproximadamente 7% de los receptores, así como calambres pélvicos infrecuentes (0.2%), dolor de cabeza, urticaria o erupción cutánea. La irritación, el ardor y la quemazón son poco frecuentes después de aplicarlo. El miconazol se considera seguro para el uso durante el embarazo, aunque algunos expertos recomiendan evitar su uso vaginal durante el primer trimestre.

Usos terapéuticos. El nitrato de miconazol está disponible como crema, ungüento, loción, polvo, gel, aerosol en polvo y solución en aerosol al 2%. Para evitar la maceración, sólo la loción debe aplicarse a las áreas intertriginosas. El miconazol está disponible como una crema vaginal al 2 y 4% y como supositorios vaginales de 100, 200 o 1 200 mg para aplicarse en la vagina a la hora de acostarse durante 7, 3 o 1 día, respectivamente.

En el tratamiento de la tiña del pie, la tiña crural y la tiña versicolor, la tasa de curación supera el 90%. En el tratamiento de la candidiasis vulvo-

vaginal, la tasa de curación micológica al final de un mes es de aproximadamente 80-95%. El prurito algunas veces se alivia después de una sola aplicación. Algunas infecciones vaginales causadas por *C. glabrata* también responden a este medicamento.

Luliconazol

El luliconazol está disponible como una crema al 1% y es eficaz para el tratamiento tópico de la tiña pediátrica, tiña crural y tiña corporal interdigital causada por organismos susceptibles. Se debe aplicar al área afectada una vez al día durante 2 semanas.

Terconazol y butoconazol

El terconazol es un cetal triazol. El supositorio vaginal de 80 mg se inserta a la hora de acostarse durante 3 días; la crema vaginal al 0.4% se usa durante 7 días y la crema al 0.8% durante 3 días. La eficacia clínica y la aceptación del paciente de ambas preparaciones son al menos tan buenas como para el clotrimazol en pacientes con candidiasis vaginal.

El butoconazol es un imidazol que es farmacológicamente comparable al clotrimazol. El nitrato de butoconazol está disponible como una crema vaginal al 2%; se usa al acostarse en mujeres no embarazadas. Debido a la respuesta más lenta durante el embarazo, se recomienda un curso de 6 días (durante el segundo y tercer trimestres).

Tioconazol

El tioconazol es un imidazol comercializado para el tratamiento de *Candida* vulvovaginitis. Se administra una dosis única de 4.6 g de pomada (300 mg de medicamento) al acostarse.

Oxiconazol, sulconazol y sertaconazol

Los derivados de imidazol como el oxiconazol, el sulconazol y el sertaconazol se usan para el tratamiento tópico de infecciones causadas por los dermatofitos patógenos comunes. El nitrato de oxiconazol está disponible como crema y loción al 1%; el nitrato de sulconazol se suministra como una solución o crema al 1%. El sertaconazol es una crema al 2% comercializada para la tiña del pie.

Ketoconazol

El imidazol ketoconazol está disponible como crema al 0.5%, espuma, gel y champú para infecciones dermatofíticas de la piel comunes, para tiña versicolor y para dermatitis seborreica.

Agentes antimicóticos estructuralmente diversos

Ciclopirox olamina

El ciclopirox olamina tiene actividad antimicótica de amplio espectro. Éste es un fungicida para *C. albicans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *T. mentagrophytes* y *T. rubrum*. También inhibe el crecimiento de *Malassezia furfur*. El ciclopirox parece quelatar cationes metálicos trivalentes y de ese modo inhibe las enzimas dependientes de metales necesarias para la degradación de peróxidos dentro de la célula fúngica (Subissi *et al*., 2010). Después de la aplicación a la piel, penetra en la epidermis para llegar a la dermis, pero incluso bajo la oclusión, menos del 1.5% se absorbe en la circulación sistémica. Además, como la $t_{1/2}$ es de 1.7 h, no se produce acumulación sistémica. El medicamento penetra los folículos pilosos y las glándulas sebáceas. A veces puede causar hipersensibilidad. Para el tratamiento de la candidiasis cutánea y para tiña corporal, crural, del pie y versicolor está disponible como una crema al 0.77%, gel, suspensión y loción. Una laca de uñas al 8% está disponible para la onicomicosis. Las tasas de curación en las dermatomicosis y las infecciones por cándida son del 81-94%. No se ha observado toxicidad tópica.

El ciclopirox, el 0.77% en gel y 1% en champú, también se utilizan para el tratamiento de la dermatitis seborreica del cuero cabelludo. Una solución tópica al 8% es un tratamiento eficaz de la onicomicosis blanca superficial de leve a moderada.

Haloprogina

La haloprogina es un éter fenólico halogenado. Éste es un fungicida para diversas especies de *Epidermophyton*, *Pityrosporum*, *Microsporum*, *Trichophyton* y *Candida*. Durante el tratamiento con este fármaco, en ocasiones aparece irritación, prurito, sensación de ardor, vesiculación, aumento de la maceración y "sensibilización" (o exacerbación de la lesión) en especial en el pie si se usa calzado oclusivo. La haloprogina se absorbe pobremente a través de la piel; se metaboliza a triclorofenol en el paciente. Sin embargo, la toxicidad sistémica por aplicación tópica parece ser baja. La crema o solución de haloprogina se aplica dos veces al día durante 2-4 semanas. Su principal uso es contra la tiña del pie, para la cual la tasa de curación es de aproximadamente 80%; es por tanto similar en eficacia al tolnaftato. También se usa contra la tiña crural, la tiña corporal, la tiña de las manos y la tiña versicolor. La haloprogina ya no está disponible en Estados Unidos.

Tolnaftato

El tolnaftato es un tiocarbamato que es eficaz en el tratamiento de la mayoría de las micosis cutáneas causadas por *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *Trichophyton tonsurans*, *E. floccosum*, *M. canis*, *M. audouinii*, *Microsporum gypseum* y *M. furfur*, pero es ineficaz contra *Candida*. En la tiña del pie, la tasa de curación es de cerca del 80%, en comparación con alrededor del 95% para miconazol. El tolnaftato está disponible en una concentración del 1% en forma de crema, gel, polvo, aerosol en polvo, solución tópica o un líquido en aerosol tópico. Las preparaciones se aplican localmente dos veces al día. El prurito por lo general se alivia en 24-72 h. La involución de las lesiones interdigitales causadas por hongos susceptibles a menudo se completa en 7-21 días. No se han informado reacciones tóxicas o alérgicas al tolnaftato.

Naftifina

La naftifina es una alilamina sintética que inhibe la escualeno-2,3-epoxidasa, una enzima clave en la biosíntesis fúngica de ergosterol. El fármaco tiene actividad fungicida de amplio espectro *in vitro*. El clorhidrato de naftifina está disponible como una crema o gel al 1%. Es efectivo para el tratamiento tópico de la tiña crural y la tiña corporal; se recomienda la aplicación dos veces al día. El fármaco es bien tolerado, aunque se ha observado irritación local en el 3% de los pacientes tratados. La dermatitis de contacto alérgica también ha sido reportada. La naftifina también puede ser eficaz para la candidiasis cutánea y la tiña versicolor, aunque el medicamento no está aprobado para estos usos.

Terbinafina

Al igual que la naftifina, la terbinafina es una alilamina que se dirige a la biosíntesis de ergosterol. La terbinafina al 1% en crema o en espray, aplicada dos veces al día, es efectiva en la tiña corporal, la tiña crural y la tiña del pie. La terbinafina es menos activa contra las especies de *Candida* y *Malassezia furfur*, pero la crema también puede usarse en candidiasis cutánea y tiña versicolor.

Butenafina

El clorhidrato de butenafina es un derivado de la bencilamina con un mecanismo de acción similar al de la terbinafina y la naftifina. Su espectro de actividad antimicótica y su uso también son similares a los de las alilaminas.

Tavaborol

El tavaborol es un antimicótico oxaborol indicado para el tratamiento tópico de la onicomicosis de las uñas de los pies. El fármaco inhibe la leucil-tRNA sintetasa fúngica, lo que inhibe la síntesis de proteínas y, en última instancia, causa la muerte de células fúngicas.

Nistatina

La nistatina, un macrólido tetraeno producido por *Streptomyces noursei*, es estructuralmente similar a la anfotericina B y actúa a través del mismo mecanismo de acción. El medicamento no se absorbe en el tracto GI, la piel o la vagina. La nistatina es útil sólo para la candidiasis y se suministra en preparaciones destinadas a la administración cutánea, vaginal u oral para este fin. Las infecciones de las uñas y las lesiones cutáneas hiperqueratinizadas o encostradas no responden. Se prefieren los polvos para las lesiones húmedas como la dermatitis del pañal y se aplican de dos a tres veces al día. Las cremas o ungüentos se usan dos veces al día. Las combinaciones de nistatina con agentes antibacterianos o corticosteroides también están disponibles.

Las reacciones alérgicas a la nistatina son poco comunes. Aunque las tabletas vaginales de nistatina son bien toleradas, los imidazoles o triazoles son agentes más efectivos que la nistatina para la candidiasis vaginal. La suspensión de nistatina por lo general es eficaz para la candidiasis oral del huésped inmunocompetente y se usa ampliamente en neonatos y lactantes para la candidiasis oral. A los pacientes se le debe indicar que haga buches con el medicamento en la boca y luego trague; de lo contrario, el paciente puede expectorar el líquido amargo y no tratar la mucosa infectada en la faringe posterior o el esófago. Aparte del sabor amargo y las quejas ocasionales de náuseas, los efectos adversos son poco comunes.

Ácido undecilénico

El ácido undecilénico es ácido 10-undecenoico, un compuesto insaturado de 11 carbonos. Es principalmente fungistático, aunque se puede obser-

var actividad fungicida con exposición prolongada a altas concentraciones del agente. El medicamento es activo contra una variedad de hongos, incluidos los que causan la tiña. El ácido undecilénico está disponible en una crema, polvo, aerosol en polvo, jabón y líquido. El undecilenato de zinc se comercializa en combinación con otros ingredientes. El zinc proporciona una acción astringente que ayuda a la supresión de la inflamación. La pomada de ácido undecilénico compuesto contiene tanto ácido undecilénico (~5%) como undecilenato de zinc (~20%). El undecilenato de calcio está disponible en forma de polvo.

Las preparaciones de ácido undecilénico se usan en el tratamiento de diversas dermatomicosis, especialmente tiña del pie. Se pueden aplicar a la piel concentraciones del ácido de hasta el 10%, así como las del ácido y la sal en la pomada compuesta. Estas preparaciones por lo general no son irritantes para el tejido, y la sensibilización a ellas es poco común. Este agente retarda el crecimiento de hongos en la tiña del pie, pero la infección a menudo persiste a pesar del tratamiento intensivo con preparaciones del ácido y la sal de zinc. En el mejor de los casos, la tasa de "curación" clínica tiene un aproximado del 50%, que es mucho más baja que la obtenida con los imidazoles, haloprogina o tolnaftato. La eficacia en el tratamiento de la tiña de la cabeza es marginal, y el medicamento ya no se usa para ese propósito. Las preparaciones de ácido undecilénico también están aprobadas para su uso en el tratamiento de la dermatitis del pañal, la tiña cruris y otras afecciones dermatológicas menores.

Ácidos benzoicos y salicílicos

Una pomada que contiene ácidos benzoico y salicílico en una proporción de 2:1 (generalmente 6 y 3%) se conoce como pomada Whitfield. Combina la acción fungistática del benzoato con la acción queratolítica del salicilato y se utiliza principalmente en el tratamiento de la tiña del pie. Debido a que el ácido benzoico es fungistático, la erradicación de la infección ocurre sólo después de que el estrato córneo infectado se desprende; por tanto, se requiere medicación continua durante varias semanas o meses. El ácido salicílico acelera la descamación. La pomada también se usa a veces para tratar la tiña de la cabeza. Puede haber irritación leve en el sitio de la aplicación.

***Agradecimiento**: John E. Bennett contribuyó a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antimicóticos*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Polienos. Interactúan con ergosterol en la membrana de la célula fúngica		
Deoxicolato de anfotericina B (C-AMB)	• Candidiasis invasiva • Aspergilosis invasiva • Blastomicosis • Histoplasmosis • Coccidioidomicosis • Criptococosis • Mucormicosis • Esporotricosis • Terapia empírica en el huésped inmunocomprometido	• Asociado a una nefrotoxicidad significativa, que incluye la azotemia, la acidosis tubular renal y la anemia hipocromática normocítica • Asociado a reacciones agudas, que incluyen fiebre y escalofríos relacionados con la infusión • Los neonatos prematuros toleran mejor el C-AMB que los niños mayores y los adultos
Dispersión coloidal de anfotericina B (ABCD) (no disponible en Estados Unidos) Anfotericina B liposomal (L-AMB) Complejo lipídico de anfotericina B (ABLC)		• Las tres formulaciones lipídicas de anfotericina B son menos nefrotóxicas que la C-AMB • Las reacciones relacionadas con la infusión son más altas con el ABCD y más bajas con la L-AMB
Pirimidinas. Alteran la síntesis de RNA y DNA fúngicos		
Flucitosina	• Criptococosis (con anfotericina B)	• Tiene amplia actividad, pero la aparición de la resistencia limita la utilidad como terapia de agente único • ↓ Dosis en pacientes con ↓ función renal • Toxicidad más frecuente en pacientes con sida o azotemia • La flucitosina puede deprimir la médula ósea, provocar leucopenia y trombocitopenia
Imidazoles y triazoles. Inhiben la biosíntesis de ergosterol		
Ketoconazol		
Itraconazol	• Aspergilosis invasiva • Blastomicosis • Coccidioidomicosis • Histoplasmosis • Pseudallescheriasis • Esporotricosis • Tiña • Onicomicosis	• Sustrato y potente inhibidor de CYP3A4 • Hepatotóxico • Contraindicado en el embarazo y en mujeres que están considerando embarazarse
Fluconazol	• Candidiasis invasiva • Criptococosis • Coccidioidomicosis • Profilaxis y terapia empírica en huésped inmunocomprometido	• Las concentraciones plasmáticas son esencialmente las mismas ya sea que el medicamento se administre por vía oral o intravenosa • Concentraciones en CSF = 50-90% de C_P • Inhibidor de CYP3A4 y CYP2C9 • Contraindicado durante el embarazo

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antimicóticos (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Imidazoles y triazoles. Inhiben la biosíntesis de ergosterol		
Voriconazol	• Aspergilosis invasiva • Candidiasis invasiva • Pseudallescheriasis	• La biodisponibilidad oral es del 96% • Monitorizar C_P; los niveles séricos de 1 a 5 mg/L maximizan la eficacia y minimizan la toxicidad • Metabolizado e inhibe los CYP (2C19>2C9>3A4) • Puede prolongar el intervalo QTc • Las alucinaciones transitorias visuales o auditivas son frecuentes después de la primera dosis • Contraindicado en el embarazo
Posaconazol	• Candidiasis orofaríngea • Profilaxis en el huésped inmunocomprometido contra la aspergilosis y la candidiasis	• Biodisponibilidad oral potenciada por los alimentos • Medicamentos que ↓ ácido gástrico ↓ exposición a posaconazol • Inhibe CYP3A4 • Puede prolongar el intervalo QTc • Efectos adversos: dolor de cabeza y trastornos gastrointestinales
Isavuconazol (profármaco de isavuconazonio)	• Aspergilosis invasiva • Mucormicosis	• La biodisponibilidad oral es del 98% • Sustrato e inhibidor de CYP3A4 • No parece prolongar QTc
Equinocandinas. Inhiben la síntesis de -1,3-β D-glucano e n la pared celular fúngica		
Caspofungina	• Candidiasis invasiva • Terapia empírica en el huésped inmunocomprometido	• ↓ Dosis en insuficiencia hepática moderada
Micafungina	• Candidiasis invasiva • Profilaxis en el huésped inmunocomprometido	• No se requiere la reducción de la dosis de micafungina en insuficiencia hepática moderada
Anidulafungina	• Candidiasis invasiva	• No se requiere ajuste de dosis para insuficiencia hepática o renal
Griseofulvina. Inhibe la función de los microtúbulos, interrumpe el ensamblaje del huso mitótico		
Griseofulvina	• Tiña • Onicomicosis	• La absorción se reduce con barbitúricos • Induce CYP hepáticos
Alilaminas. Inhiben la escualeno epoxidasa fúngica y reducen la biosíntesis de ergosterol		
Terbinafina	• Tiña • Onicomicosis	• La biodisponibilidad es ~40% debido al metabolismo de primer paso en el hígado • El medicamento se acumula en la piel, las uñas y la grasa • La $t_{1/2}$ inicial es ~12 h, pero se extiende a 200-400 h en estado estable
Agentes activos contra microsporidios y *Pneumocystis*		
Albendazol	• Infección por Microsporidia	• Antihelmíntico • Inhibidor de la polimerización de α-tubulina
Fumagilina	• Infección por Microsporidia	• Se usa en individuos inmunocomprometidos con microsporidiosis intestinal debido a *Enterocytozoon bieneusi* que no responde al albendazol • No aprobado para uso humano en Estados Unidos
Trimetoprim-sulfametoxazol	• *Pneumocystis jiroveci pneumonia*	• Véase el capítulo 56
Pentamidina	• *Pneumocystis jiroveci pneumonia*	• Uso de profilaxis para prevenir PJP en individuos en riesgo que no pueden tolerar el trimetoprim-sulfametoxazol
Agentes antimicóticos tópicos		
Imidazoles y triazoles Clotrimazol, miconazol, ketoconazol, etc.	• Dermatofitosis (tiña), candidiasis, tiña versicolor, piedra, tiña negra y queratitis fúngica	• Disponible para aplicación cutánea como cremas o soluciones • Algunos están disponibles en forma de cremas o supositorios vaginales o como pastillas orales
Tavaborol	Onicomicosis en uñas de los pies debido a *T. rubrum* o *T. mentagrophytes*	• Aplicar diariamente durante 48 semanas

Bibliografía

Anane S, Attouchi H. Microsporidiosis: epidemiology, clinical data and therapy. *Gastroenterol Clin Biol* **2010**;*34*:450–464.

Anderson TM, *et al*. Amphotericin forms an extramembranous and fungicidal sterol sponge. *Nat Chem Biol* **2014**;*10*:400–406.

Autmizguine J, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of antifungals in children: clinical implications. *Drugs* **2014**;*74*:891–909.

Barrett JP, *et al*. A systematic review of the antifungal effectiveness and tolerability of amphotericin B formulations. *Clin Ther* **2003**;*25*:1295–1320.

Bennett JE. Echinocandins for candidemia in adults without neutropenia. *N Engl J Med* **2006**;*355*:1154–1159.

Boswell GW, *et al*. AmBisome (liposomal amphotericin B): a comparative review. *J Clin Pharmacol* **1998**;*38*:583–592.

Bowden R, *et al*. A double-blind, randomized, controlled trial of amphotericin B colloidal dispersion versus amphotericin B for treatment of invasive aspergillosis in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis* **2002**;*35*:359–366.

Brown GD, *et al*. Hidden killers: human fungal infections. *Sci Transl Med*, **2012**, *4*:165rv13.

Carlson MA, Condon RE. Nephrotoxicity of amphotericin B. *J Am Coll Surg* **1994**;*179*:361–381.

Courtney R, *et al*. Effect of food on the relative bioavailability of posaconazole in healthy adults. *Br J Clin Pharmacol* **2003**;*57*:218–222.

Cowen LE, *et al*. Mechanisms of antifungal drug resistance. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2014**;*5*:pii:a019752.

Day JN, *et al*. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med* **2013**;*368*:1291–1302.

Didier ES, *et al*. Therapeutic strategies for human microsporidia infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2005**;*3*:419–434.

Dodgson AR, *et al*. Clade-specific flucytosine resistance is due to a single nucleotide change in the *FURI* gene of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;*48*:2223–2227.

Evans EG, Sigurgeirsson B. Double blind, randomized study of continuous terbinafine compared with intermittent itraconazole in treatment of toenail onychomycosis. The LION Study Group. *BMJ* **1999**; *318*:1031–1035.

Field AS, Milner DA. Intestinal microsporidiosis. *Clin Lab Med* **2015**;*35*: 445–459.

Frampton JE, Scott LJ. Posaconazole. A review of its use in the prophylaxis of invasive fungal infections. *Drugs* **2008**;*68*:99–1016.

Fritz JM, *et al*. Micafungin for the prophylaxis and treatment of *Candida* infections. *Expert Rev Anti Infect Ther* **2008**;*6*:153–162.

Geber A, *et al*. Deletion of the *Candida glabrata ERG3* and *ERG11* genes: effect on cell viability, cell growth, sterol composition, and antifungal susceptibility. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**;*39*:2708–2717.

Gilroy SA, Bennett NJ. *Pneumocystis* pneumonia. *Semin Respir Crit Care Med* **2011**;*32*:775–782.

Guarascio AJ, Slain D. Review of the new delayed-release oral tablet and intravenous dosage forms of posaconazole. *Pharmacotherapy* **2015**;*35*: 208–219.

Hamill RJ. Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* **2013**;*73*:919–934.

Herbrecht R, *et al*. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* **2002**;*347*:408–415.

Hull CM, *et al*. Facultative sterol uptake in an ergosterol-deficient clinical isolate of *Candida glabrata* harboring a missense mutation in *ERG11* and exhibiting cross-resistance to azoles and amphotericin B. *Antimicrob Agents Chemother* **2012**;*56*:4223–4232.

Johnson MD, Perfect JR. Caspofungin: first approved agent in a new class of antifungals. *Expert Opin Pharmacother* **2003**;*4*:807–823.

Kanafani ZA, Perfect JR. Resistance to antifungal agents: mechanisms and clinical impact. *Clin Infect Dis* **2008**;*46*:120–128.

Keating G, Figgitt D. Caspofungin: a review of its use in oesophageal candidiasis, invasive candidiasis and invasive aspergillosis. *Drugs* **2003**;*63*:2235–2263.

Kim R, *et al*. A comparative evaluation of properties and clinical efficacy of the echinocandins. *Expert Opin Pharmacother* **2007**;*8*:1479–1492.

Krieter P, *et al*. Disposition of posaconazole following single-dose oral 1103 administration in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;*48*:3543–3551.

Krishna G, *et al*. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics properties of oral and intravenous midazolam: a phase 1, randomized, open-label, crossover study in healthy volunteers. *Clin Ther* **2009**;*31*: 286–298.

Kullberg BJ, *et al*. Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* **2005**;*366*:1435–1442.

Martel CM, *et al*. Identification and characterization of four azole-resistant erg3 mutants of *Candida albicans*. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**;*54*:4527–4533.

Medical-Letter. Drugs for parasitic infections. *Med Lett Drugs Ther* **2013**;*11*:e1–e31.

Mølgaard-Nielsen D, *et al*. Use of oral fluconazole during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* **2013**;*369*:830–839.

Molina JM, *et al*. Fumagillin treatment of intestinal microsporidiosis. *N Engl J Med* **2002**;*346*:1963–1969.

Mora-Duarte J, *et al*. Comparison of caspofungin and amphotericin B for invasive candidiasis. *N Engl J Med* **2002**;*347*:2020–2029.

Moton A, *et al*. Effects of oral posaconazole on the pharmacokinetics of serolimus. *Curr Med Res Opin* **2009**;*25*:701–707.

Neofytos D, *et al*. Administration of voriconazole in patients with renal dysfunction. *Clin Infect Dis* **2012**;*54*:913–921.

Pappas PG, *et al*. Micafungin versus caspofungin for treatment of candidemia and other forms of invasive candidiasis. *Clin Infect Dis* **2007**;*45*:883–893.

Perfect JR, *et al*. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2010**;*50*:291–322.

Reboli AC, *et al*. Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* **2007**;*356*:2472–2482.

Rex JH, Stevens DA. Drugs active against fungi, pneumocystis, and microsporidia. In: Mandell GL, *et al*., (eds.). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8ª ed. New York: Churchill Livingstone; **2014**. p. 479–494.

Rex JH, *et al*. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. Candidemia Study Group and the National Institute. *N Engl J Med* **1994**;*331*:1325–1330.

Richardson MR. Changing patterns and trends in systemic fungal infections. *J Antimicrob Chemother* **2005**;*56*(suppl):S5–S11.

Roemer T, Krysan DJ. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. *Cold Spring Harb Perspect Med* **2014**;*4*:a019703.

Rogers PD, *et al*. Amphotericin B activation of human genes encoding for cytokines. *J Infect Dis* **1998**;*178*:1726–1733.

Rybak JM, *et al*. Isavuconazole: pharmacology, pharmacodynamics and current clinical experience with a new triazole antifungal agent. *Pharmacotherapy* **2015**;*35*:1037–1051.

Salez F, *et al*. Effects of itraconazole therapy in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Chest* **1999**;*116*:1665–1668.

Sau K, *et al*. The antifungal drug amphotericin B promotes inflammatory cytokine release by a Toll-like receptor- and CD14-dependent mechanism. *J Biol Chem* **2003**;*278*:37561–37568.

Slain D. Lipid-based amphotericin B for the treatment of fungal infections. *Pharmacotherapy* **1999**;*19*:306–323.

Smith WJ, *et al*. Posaconazole's impact on prophylaxis and treatment of invasive fungal infections: an update. *Expert Rev Anti Infective Ther* **2009**;*7*:165–181.

Steinbach WJ, *et al*. In vitro analyses, animal models, and 60 clinical cases of invasive *Aspergillus terreus* infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;*48*:3217–3225.

Subissi A, *et al*. Ciclopirox: recent nonclinical and clinical data relevant to its use as a topical antimycotic agent. *Drugs* **2010**;*70*:2133–2152.

Szumowski SC, Troemel ER. Microsporidia-host interactions. *Curr Opin Microbiol* **2015**;*26*:10–16.

Ullmann AJ, *et al*. Posaconazole or fluconazole for prophylaxis in severe graft-versus-host disease. *N Engl J Med* **2007**;*356*:335–347.

Vázquez JA, Sobel JD. Anidulafungin: a novel echinocandin. *Clin Infect Dis* **2006**;*43*:215–222.

Villanueva A, *et al*. A randomized double-blind study of caspofungin versus amphotericin for the treatment of candidal esophagitis. *Clin Infect Dis* **2001**;*33*:1529–1535.

Wagner C, *et al*. The echinocandins: comparison of their pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical applications. *Pharmacology* **2006**;*78*: 161–177.

Walsh TJ, *et al*. Caspofungin *versus* liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* **2004**;*351*:1391–1402.

Walsh TJ, *et al*. for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med,* **2002**;*346*:225–234.

White MH, *et al*. Randomized, double-blind clinical trial of amphotericin B colloidal dispersion vs. amphotericin B in the empirical treatment of fever and neutropenia. *Clin Infect Dis* **1998**;*27*:296–302.

Wingard JR, *et al*. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin B lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* **2000**;*31*:1155–1163.

Capítulo 62

Antivirales (no retrovirales)

Edward P. Acosta

REPLICACIÓN VIRAL Y OBJETIVO DE LOS FÁRMACOS

FÁRMACOS CONTRA HERPESVIRUS
- Aciclovir y valaciclovir
- Cidofovir
- Famciclovir y penciclovir
- Ganciclovir y valganciclovir
- Foscarnet
- Fomivirsen
- Docosanol
- Idoxuridina
- Trifluridina

FÁRMACOS ANTIINFLUENZA
- Amantadina y rimantadina
- Oseltamivir
- Zanamivir
- Peramivir
- Interferón

En los últimos 25 años se han desarrollado y aprobado la mayoría de los antivirales disponibles actualmente en Estados Unidos. El éxito del diseño racional de medicamentos impulsó esta actividad que comenzó con la aprobación del aciclovir, análogo nucleósido antiherpesvirus (Elion, 1986), cuyo descubrimiento y desarrollo resultó en la concesión de un Premio Nobel a Gertrude Elion y George Hitchings en 1988. Puesto que los virus son microorganismos intracelulares obligatorios y dependen de la maquinaria biosintética del hospedero para reproducirse, existieron dudas sobre la posibilidad de desarrollar fármacos antivirales con toxicidad selectiva, pero éstas desaparecieron con el tiempo. Ahora los virus son objetivos obvios para la quimioterapia antimicrobiana eficaz, y es cierto que la cantidad de agentes disponibles en esta categoría continuará aumentando. De hecho, el reciente desarrollo de agentes que se dirigen a la proteína viral NS5A ha revolucionado el tratamiento de las infecciones del virus de la hepatitis B (HVB) y del virus de la hepatitis C (HVC); a ellos se les dedica el capítulo 63. En el capítulo 64 se describe la quimioterapia para los retrovirus y el presente capítulo cubre los agentes antivirales para infecciones no retrovirales distintas de HVB y HVC.

Replicación viral y objetivo de los fármacos

Los virus son microorganismos simples que consisten en DNA o RNA de doble cadena o monocatenario encerrados en una cubierta de proteína llamada cápside. Algunos virus también poseen una envoltura lipídica derivada de la célula hospedadora infectada, que, como la cápside, puede contener glucoproteínas antigénicas. Los agentes antivirales efectivos inhiben los eventos replicativos específicos del virus o inhiben preferentemente la síntesis de proteínas o ácidos nucleicos dirigidas por virus en lugar de dirigidas por células hospedadoras (tabla 62-1). Las moléculas de células hospedadoras que son esenciales para la replicación viral también ofrecen objetivos para la intervención. La figura 62-1 muestra un diagrama esquemático del ciclo de replicación de los virus típicos de DNA y RNA con los sitios de fármacos antivirales indicados.

Los virus de DNA incluyen poxvirus (viruela), herpesvirus (varicela, herpes zóster, herpes oral y genital), adenovirus (conjuntivitis, dolor de garganta), hepadnavirus (HBV) y papilomavirus (verrugas). La mayoría de los virus de DNA ingresan al núcleo de la célula hospedadora, donde el DNA viral se transcribe en el mRNA mediante la polimerasa de la célula hospedadora; el mRNA se traduce en la forma de célula hospedadora habitual en proteínas específicas de virus. Los poxvirus son una excepción; portan su propio RNA polimerasa y se replican en el citoplasma de la célula huésped.

Para los virus de RNA, la estrategia de replicación depende de las enzimas en el virión para sintetizar mRNA o tiene el RNA viral que sirve como su propio mRNA. El mRNA se traduce en diversas proteínas virales, incluida la RNA polimerasa, que dirige la síntesis de más mRNA viral y RNA genómico. La mayoría de los virus de RNA completan su replicación en el citoplasma de la célula hospedadora, pero algunos, como la influenza, se transcriben en el núcleo de la célula huésped. Los ejemplos de virus de RNA incluyen el virus de la rubéola (sarampión alemán), rabdovirus (rabia), picornavirus (poliomielitis, meningitis, resfríos, hepatitis A), arenavirus (meningitis, fiebre de Lassa), flavivirus (meningoencefalitis del Nilo occidental, fiebre amarilla, hepatitis C, virus del Zika), ortomixovirus (influenza), paramixovirus (sarampión, paperas), y coronavirus (resfriados, SARS); los retrovirus son virus RNA que incluyen el HIV.

La tabla 62-2 resume los medicamentos actuales aprobados para las infecciones no retrovirales; se excluyen los de la hepatitis viral. Sus propiedades farmacológicas se presentan en el material que sigue, clase por clase, como se enumera en la tabla.

Fármacos contra herpesvirus

El virus del herpes simple tipo 1 generalmente causa enfermedades de la boca, la cara, la piel, el esófago o el cerebro. El virus del herpes simple (HSV-2) suele causar infecciones en los genitales, el recto, la piel, las manos o las meninges. Ambos provocan infecciones graves en recién nacidos. Los agentes utilizados en el tratamiento del HSV funcionan mediante varios mecanismos para inhibir la replicación del DNA viral en la célula hospedadora (véanse figura 62-1, tabla 62-1).

Aciclovir y valaciclovir

El aciclovir es un análogo nucleosídico de guanina acíclico que carece de las posiciones 2′ y 3′ que normalmente suministra la ribosa. El valaciclovir es el profármaco del éster de L-valílico de aciclovir. El aciclovir es el prototipo de un grupo de agentes antivirales que son congéneres de nucleósidos (véase figura 62-2), que se fosforilan intracelularmente por una cinasa viral y luego por las enzimas de la célula huésped, para convertirse en inhibidores de la síntesis del DNA viral. Los agentes relacionados incluyen penciclovir y ganciclovir.

Mecanismos de acción y resistencia

El aciclovir inhibe la síntesis de DNA viral a través del mecanismo descrito en la figura 62-3. Su selectividad de acción depende de la interacción con HSV TK (timidina cinasa) y DNA polimerasa. La HSV TK facilita la fosforilación inicial de aciclovir y, por tanto, se produce sólo en células infectadas con el virus. La afinidad de aciclovir por la HSV TK es unas 200 veces mayor que por la enzima de mamífero. Las enzimas celulares

Abreviaturas

ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
AIDS: (*acquired immune deficiency síndrome*) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
AUC: (*Area under the curve*) Área bajo la curva
CAPD: (*chronic ambulatory peritoneal dialysis*) Diálisis peritoneal ambulatoria crónica
CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
cDNA: (*complementary DNA*) DNA complementario
CL_{cr}: (*creatinine clearance*) Depuración de creatinina
CMV: (*cytomegalovirus*) Citomegalovirus
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
C_P: (*plasma concentration [of a drug, usually]*) Concentración plasmática (de un medicamento, por lo general)
cRNA: (*complementary RNA*) RNA complementario
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
CYP: (*cytochrome P450 isozyme*) Isozima del citocromo P450
DNAp: (*DNA polymerase*) DNA polimerasa
EBV: (*Epstein-Barr virus*) Virus de Epstein-Barr
EIND: (*emergency investigational new drug*) Nuevo fármaco de investigación de emergencia
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
G-CSF: (*granulocyte colony-stimulating factor*) Factor estimulante de colonias de granulocitos
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
HBV: (*hepatitis B virus*) Virus de la hepatitis B
HCV: (*hepatitis C virus*) Virus de la hepatitis C
HHV-6: (*human herpesvirus 6*) Herpesvirus humano 6
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
HSV: (*herpes simplex virus*) Virus del herpes simple
IFN: (*interferon*) Interferón
mRNA: (*messenger RNA*) RNA mensajero
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
RNAp: (*RNA polymerase*) RNA polimerasa
RNP: (*ribonuclear protein*) Proteína ribonuclear
SARS: (*severe acute respiratory syndrome*) Síndrome respiratorio agudo severo
TK: (*thymidine kinase*) Timidina cinasa
vRNA: (*viral RNA*) RNA viral
VZV: (*varicella zoster virus*) Virus varicela zóster

TABLA 62-1 Estado de la replicación viral y posibles sitios de acción de los agentes antivirales

ESTADO DE LA REPLICACIÓN	CLASES DE INHIBIDORES SELECTIVOS
Penetración en la célula	
Adherencia Penetración	Señuelos de receptores solubles, anticuerpos antirreceptorres, inhibidores de proteína de fusión
Pérdida de la cubierta	
Liberación del genoma viral	Bloqueadores de los conductos iónicos, estabilizadores de la cápside
Transcripción de genoma viral[a]	
Transcripción del mRNA viral Replicación del genoma viral	Inhibidores de la DNA polimerasa viral, RNA polimerasa, transcriptasa inversa, helicasa, primasa o integrasa
Traducción de proteínas virales	
Proteínas reguladoras (temprano) Proteínas estructurales (tardío)	Interferones, oligonucleótidos no codificantes, ribozimas, inhibidores de las proteínas reguladoras
Modificaciones postraduccionales	
Desdoblamiento proteolítico Miristoilación, glucosilación	Inhibidores de la proteasa
Ensamblado de componentes del virión	Interferones, inhibidores de las proteínas de ensamblado
Liberación	
Gemación, lisis celular	Inhibidores de neuraminidasa, anticuerpos antivirales, linfocitos citotóxicos

[a] Depende de la estrategia de replicación específica del virus, pero se requiere una enzima específica del virus para parte del proceso.

convierten el monofosfato en trifosfato de aciclovir, que compite por dGTP endógeno. El agente inmunosupresor micofenolato de mofetilo (véase capítulo 35) potencia la actividad antiherpes del aciclovir y agentes relacionados mediante la reducción de grupos de dGTP intracelulares. El trifosfato de aciclovir inhibe competitivamente las DNA polimerasas virales y, en medida mucho menor, las polimerasas del DNA celulares. El trifosfato de aciclovir también se incorpora en el DNA viral, donde actúa como un terminador de la cadena debido a la falta de un grupo 3′-hidroxilo. Mediante un mecanismo denominado *inactivación suicida*, la plantilla de DNA terminada que contiene aciclovir se une a la DNA polimerasa viral y conduce a su inactivación irreversible.

La resistencia al aciclovir en el HSV puede ser el resultado de una producción alterada de TK viral, especificidad de sustrato de TK alterado (p. ej., fosforilación de timidina pero no de aciclovir) o DNA polimerasa viral alterada. Las mutaciones puntuales e inserciones de bases o supresiones en los genes correspondientes causan alteraciones en las enzimas virales. Las variantes resistentes están presentes en poblaciones de virus nativos y en aislamientos de pacientes tratados. El mecanismo de resistencia más común en HSV clínicos aislados es la ausencia o deficiencia de la actividad de TK viral; los mutantes de la DNA polimerasa viral son raros. Las concentraciones inhibitorias *in vitro* de más de 2-3 μg/mL, que predicen el fracaso de la terapia en pacientes inmunocomprometidos, suelen definir la resistencia fenotípica. Mutaciones en el virus varicela zóster (VZV) TK y, con menor frecuencia, mutaciones en la DNA polimerasa viral provocan resistencia al aciclovir en los aislamientos de VZV.

ADME

La biodisponibilidad oral de aciclovir es de aproximadamente 10 a 30% y disminuye con el aumento de la dosis (Wagstaff *et al*., 1994). La administración de una dosis oral se puede mejorar con la forma de profármaco, valaciclovir. El valaciclovir es una versión esterificada con mayor biodisponibilidad (55 a 70%) que el aciclovir (Steingrimsdottir *et al*., 2000); la desesterificación ocurre de manera rápida y casi completa después de la administración oral. A diferencia del aciclovir, el valaciclovir es un sustrato para transportadores de péptidos intestinales y renales. El aciclovir se distribuye de modo extenso en los fluidos corporales, incluidos el líquido vesicular, el humor acuoso y el líquido cefalorraquídeo. En comparación con el plasma, las concentraciones salivales son bajas, y las concentraciones en la secreción vaginal varían mucho. El aciclovir se concentra en la leche materna, el líquido amniótico y la placenta. Los niveles plasmáticos en recién nacidos son similares a los niveles maternos. La absorción percutánea del aciclovir después de la administración tópica es baja. La excreción renal de aciclovir no metabolizado por filtración glomerular y secreción tubular es la principal vía de eliminación. La $t_{1/2}$ de eliminación de aciclovir es de unas 2.5 h (rango 1.5-6 h) en adultos con función renal normal. En neonatos, su $t_{1/2}$ de eliminación es de aproximadamente 4 horas, y aumenta a 20 horas en pacientes anúricos.

Usos terapéuticos

El uso clínico de aciclovir se limita al herpesvirus. El aciclovir es más activo contra el HSV-1 (rango de C_P efectivo: 0.02-0.9 μg/mL), cerca de la mitad que el activo contra HSV-2 (0.03-2.2 μg/mL), un décimo más potente contra el VZV (0.8-4.0 μg/mL) y el EBV, y menos activo contra CMV (generalmente >20 μg/mL) y el HHV-6. Altas concentraciones de aciclovir (>50 μg/mL) no afectan, por lo general, el crecimiento de células de mamífero no infectadas.

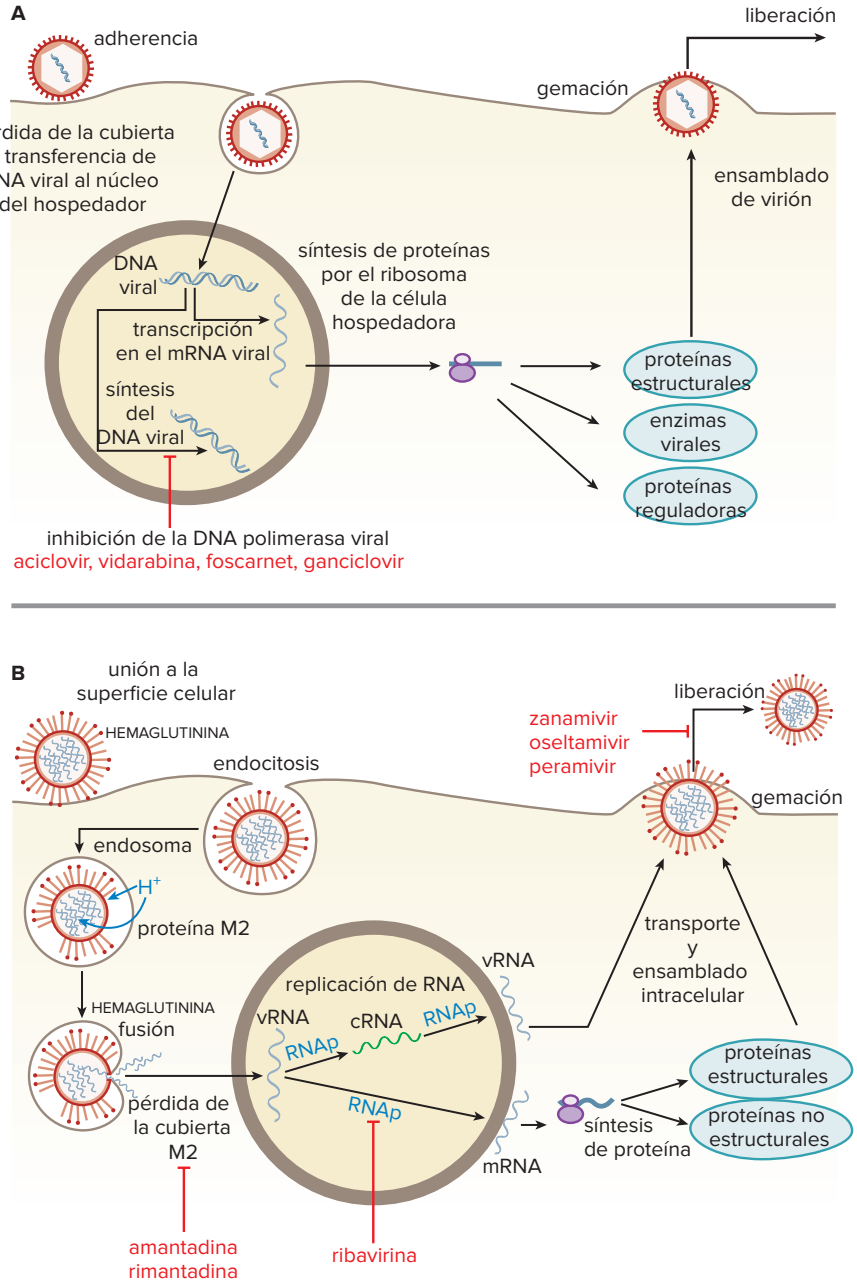


Figura 62-1 *Ciclos replicativos de virus de DNA (A) y RNA (B).* Los ciclos replicativos de herpesvirus (**A**) e influenza (**B**) son ejemplos de virus codificados por DNA y codificados por RNA, respectivamente. También se muestran los sitios de acción de los agentes antivirales. El símbolo ⊣ indica un bloqueo de la proliferación del virus. **A.** *Ciclos replicativos del virus del herpes simple, un virus de DNA, y los probables sitios de acción de los agentes antivirales*. La replicación del herpesvirus es un proceso regulado de varios pasos. Después de la infección, se transcribe una pequeña cantidad de genes inmediatos-tempranos; éstos codifican proteínas que regulan su propia síntesis y son responsables de la síntesis de los genes tempranos implicados en la replicación del genoma, como las TK, las DNA polimerasas, y así sucesivamente. Después de la replicación del DNA, la mayor parte de los genes del herpesvirus (llamados genes tardíos) se expresan y codifican proteínas que, o bien se incorporan al ensamblaje de los viriones de la progenie, o bien ayudan a ello. **B.** *Ciclos replicativos de la influenza, un virus de RNA y los* loci *para efectos de agentes antivirales*. La célula de mamíferos que se muestra es una célula epitelial de vía aérea. La proteína M2 del virus de la gripe permite la entrada de iones de hidrógeno en el interior del virión, lo que a su vez promueve la disociación de los segmentos RNP y su liberación al citoplasma (sin recubrimiento). La síntesis de mRNA del virus de la influenza requiere un primer complejo eliminado del mRNA celular y utilizado por el RNAp viral. Los inhibidores de la neuraminidasa zanamivir y oseltamivir inhiben específicamente la liberación de virus de la progenie.

En personas inmunocompetentes, los beneficios clínicos del aciclovir y el valaciclovir son mayores en las infecciones iniciales por VHS que en las recurrentes. Estos medicamentos son útiles, en particular para pacientes inmunocomprometidos, porque ellos experimentan infecciones más frecuentes y más graves por VHS y VZV. Puesto que el VZV es menos susceptible que el HSV al aciclovir, deben usarse dosis mayores para tratar las infecciones por VZV. El valaciclovir oral es tan efectivo como el aciclovir oral en infecciones por VHS y más efectivo para tratar el herpes zóster. El aciclovir es terapéuticamente ineficaz en las infecciones por CMV establecidas, pero el ganciclovir es efectivo para la profilaxis del CMV en pacientes inmunocomprometidos. La leucoplasia vellosa oral relacionada con EBV puede mejorar con aciclovir. El aciclovir oral junto con corticosteroides sistémicos parece beneficioso en el tratamiento de la parálisis de Bell; el valaciclovir es ineficaz en la neuritis vestibular aguda.

Infecciones por virus del herpes simple. En las infecciones genitales iniciales por HSV, el aciclovir oral (200 mg cinco veces al día o 400 mg tres veces al día durante 7 a 10 días) y el valaciclovir (1 000 mg dos veces al día durante 7 a 10 días) se asocian con reducciones significativas en la diseminación del virus, síntomas, y tiempo para la curación (Kimberlin y Rouse, 2004). El aciclovir por vía intravenosa (5 mg/kg cada 8 h) tiene efectos similares en pacientes hospitalizados con infecciones genitales primarias

TABLA 62-2 Nomenclatura de agentes antivirales

NOMBRE GENÉRICO	OTROS NOMBRES	FORMAS DE DOSIFICACIÓN DISPONIBLES
Agentes antiherpesvirus		
Aciclovir	ACV, acicloguanosina	IV, O, T, oftálmico[a]
Cidofovir	HPMPC, CDV	IV
Famciclovir	FCV	O
Foscarnet	PFA, fosfonoformato	IV, O[a]
Fomivirsen	ISIS 2922	intravítrea
Ganciclovir	GCV, DHPG	IV, O, intravítrea
Idoxuridina	IDUR	Oftálmico
Penciclovir	PCV	T, IV[a]
Trifluridina	TFT, trifluorotimidina	Oftálmico
Valaciclovir		O
Valganciclovir		O
Agentes antiinfluenza		
Amantadina		O
Oseltamivir	GS4104	O
Peramivir	BCX 1812	IV
Rimantadina		O
Zanamivir	GC167	Inhalación
Otros agentes antivirales		
Ribavirina		O, inhalación, IV
Telbivudina		O
Tenofovir disoproxil fumarato	TDF	O
Imiquimod		Tópico

[a] No está aprobado actualmente para su uso en Estados Unidos.
O: oral; IV: intravenoso; T: tópico.

graves por HSV. El aciclovir tópico es mucho menos efectivo que la administración sistémica. Ninguno de estos regímenes reduce de manera reproducible el riesgo de lesiones genitales recurrentes. El aciclovir (200 mg cinco veces al día, o 400 mg tres veces al día durante 5 días, u 800 mg tres veces al día durante 2 días) o valaciclovir (500 mg dos veces al día durante 3 o 5 días) acorta las manifestaciones de episodios recurrentes de HSV genital en 1 a 2 días. Con frecuencia, el herpes genital recurrente puede suprimirse eficazmente con aciclovir oral crónico (400 mg dos veces al día o 200 mg tres veces al día) o con valaciclovir (500 mg o, para recurrencias muy frecuentes, 1 000 mg una vez al día). Durante el uso, la tasa de recidivas clínicas disminuye en cerca de 90%, y la dispersión subclínica se reduce marcadamente, aunque no se elimina. La supresión del herpes genital con valaciclovir reduce el riesgo de transmisión de la infección a una pareja susceptible casi en 50%, en un periodo de 8 meses (Corey *et al.*, 2004). La supresión crónica puede ser útil en aquellos con recurrencias incapacitantes de panadizo herpético o eritema multiforme relacionado con HSV.

El aciclovir oral es eficaz en la gingivoestomatitis herpética primaria (600 mg/m^2 cuatro veces al día durante 10 días en niños), pero proporciona un modesto beneficio clínico en el herpes bucolabial recurrente. El valaciclovir a dosis elevada a corto plazo (2 g dos veces durante 1 día) acorta la duración del herpes bucolabial alrededor de 1 día (Elish *et al.*, 2004). La FDA ha aprobado una combinación de aciclovir/hidrocortisona (Lipsovir) para el tratamiento temprano de las lesiones herpéticas recurrentes de la cavidad bucal. La crema tópica de aciclovir es modestamente efectiva en las infecciones recurrentes labiales (Spruance *et al.*, 2002) y en las infecciones genitales por virus del herpes simple. La profilaxis con aciclovir preexposición (400 mg dos veces al día durante 1 semana) reduce el riesgo general de recurrencia en 73% en aquellos con recidivas inducidas por el sol de infecciones por VHS. El aciclovir durante el último mes de embarazo reduce la probabilidad de diseminación viral y la frecuencia de partos por cesárea en mujeres con herpes genital primario o recurrente (Corey y Wald, 2009).

En pacientes inmunocomprometidos con infección mucocutánea por VHS, el aciclovir intravenoso (250 mg/m^2 cada 8 h durante 7 días) acorta el tiempo de cicatrización, la duración del dolor y el periodo de eliminación del virus. El aciclovir oral (800 mg cinco veces por día) y el valaciclovir (1 000 mg dos veces al día) durante 5 a 10 días también son efectivos. Las recidivas son comunes después del cese de la terapia y pueden requerir supresión a largo plazo. En aquellos con infecciones muy específicas de HSV labiales o faciales, el aciclovir tópico puede proporcionar algún beneficio. El aciclovir por vía intravenosa puede ser beneficioso en la diseminación visceral del VHS en pacientes inmunocomprometidos y en pacientes con quemaduras infectadas por el VHS.

La profilaxis sistémica con aciclovir es altamente efectiva en la prevención de infecciones por HSV mucocutáneas en pacientes seropositivos sometidos a inmunosupresión. El aciclovir intravenoso (250 mg/m^2 cada 8 a 12 h) iniciado antes del trasplante y que continúa durante varias semanas previene la enfermedad del VHS en los receptores de trasplante de médula ósea. Para los pacientes que pueden tolerar los medicamentos orales, el aciclovir oral (400 mg cinco veces al día) es eficaz y el aciclovir oral a largo plazo (200-400 mg tres veces al día durante 6 meses) también reduce el riesgo de infección por VZV (Steer *et al.*, 2000). En la encefalitis por HSV, el aciclovir (10 mg/kg cada 8 h durante un mínimo de 10 días) reduce la mortalidad en más de 50% y mejora el resultado neurológico general en comparación con vidarabina. Algunos expertos recomiendan las dosis más altas (15 a 20 mg/kg cada 8 h) y el tratamiento prolongado (hasta 21 días). El aciclovir por vía intravenosa (20 mg/kg cada 8 h durante 21 días) es más efectivo que las dosis más bajas en las infecciones por VHS neonatales invasivas de forma visceral (Kimberlin *et al.*, 2001). En recién nacidos, pacientes inmunodeprimidos y, rara vez, en personas previamente sanas, pueden ocurrir recaídas de encefalitis después del aciclovir. Se está estudiando el valor de continuar la supresión a largo plazo con valaciclovir después de completar el aciclovir por vía intravenosa.

Una formulación oftálmica de aciclovir (no disponible en Estados Unidos) es al menos tan efectiva como la vidarabina tópica o la trifluridina en la queratoconjuntivitis herpética.

La infección por HSV resistente es rara en personas inmunocompetentes; sin embargo, en hospedadores inmunocomprometidos, los aislados

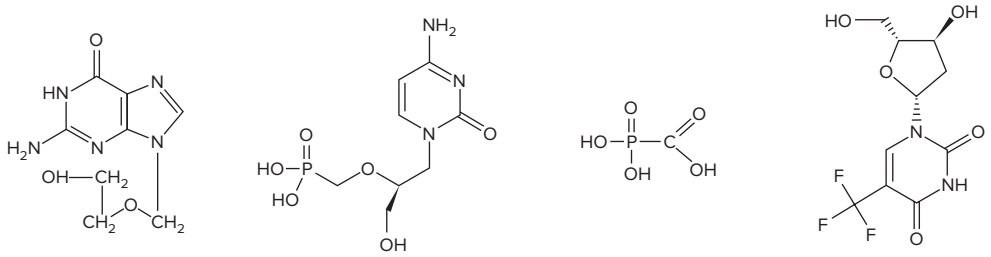


Figura 62-2 *Estructuras químicas de algunos fármacos antiherpéticos.* Muchos agentes antiherpéticos son congéneres de nucleósidos que se fosforilan secuencialmente por las cinasas virales y del hospedador para convertirse en inhibidores de trifosfato de la síntesis de DNA viral (véase figura 62-3). El foscarnet es un análogo del pirofosfato que bloquea de forma selectiva el sitio de unión del pirofosfato en las DNA polimerasas virales, lo que inhibe la elongación de la cadena.

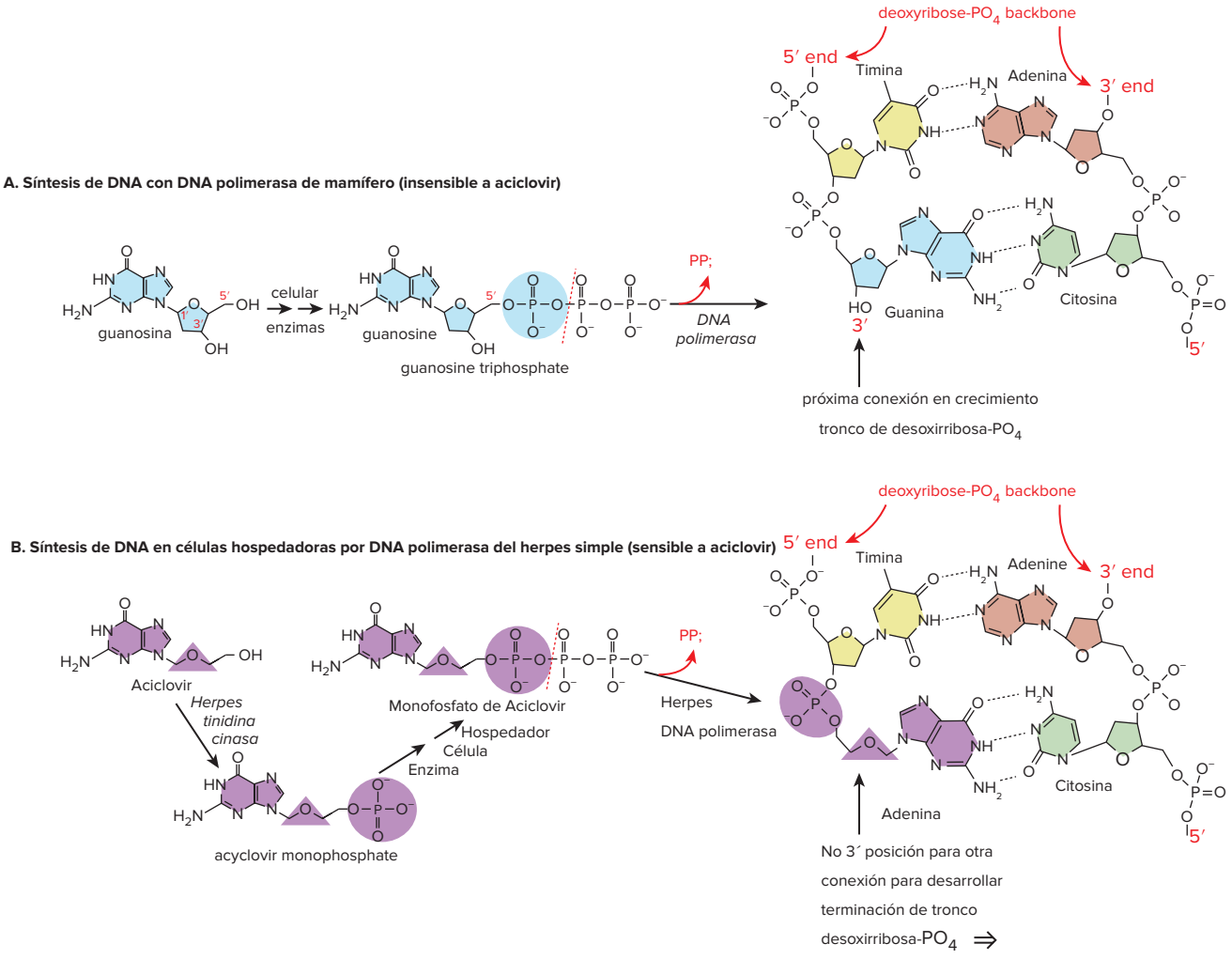


Figura 62-3 ***El aciclovir inhibe la síntesis de DNA por DNA polimerasa de HSV.*** Después de penetrar la membrana de una célula hospedadora de mamífero susceptible, un virión de HSV libera su cápside, que libera DNA viral en la célula hospedadora, e inicia la síntesis de DNA viral. El aciclovir, análogo de la guanina, inhibe la DNA polimerasa viral pero no la de los mamíferos. A. Síntesis de DNA con DNA polimerasa de mamífero (insensible a aciclovir). En presencia de aciclovir, la síntesis de DNA humano procede normalmente. Aquí, la DNA polimerasa de mamífero elimina el pirofosfato (PPi) PP_i (—) de dGTP y usa dGTP para agregar un dGMP al extremo 3′ de un polímero de ácido nucleico en crecimiento, el emparejamiento de base de guanina con una citosina y 5′PO_4 de dGMP unión al grupo 3′OH en la ribosa de la base anterior, timina. Un 3′OH sobre el azúcar del dGMP añadido está disponible para formar un enlace 3′-5 ′con el siguiente nucleótido añadido. B. Síntesis de DNA en la célula hospedadora por HSV DNA polimerasa (sensible a aciclovir). El análogo de guanina aciclovir inhibe la DNA polimerasa viral actuando como un sustrato terminal, pero para hacerlo, el aciclovir debe fosforilarse para formar trifosfato de aciclovir. El primer grupo de fosfato se agrega mediante HSV TK, que tiene una afinidad por aciclovir que es cerca de 200 veces mayor que la de la enzima de mamífero para aciclovir. Las enzimas de las células hospedadoras añaden el segundo y el tercer fosfato, produciendo aciclovir trifosfato, que se concentra de 40 a 100 veces en las células infectadas por el HSV sobre las concentraciones en las células no infectadas. Por tanto, el aciclovir trifosfato compite bien con el dGTP endógeno. La DNA polimerasa de HSV escinde PPi (—) del trifosfato de aciclovir y agrega monofosfato de aciclovir al extremo 3′de la cadena de DNA en crecimiento. El aciclovir carece de un grupo hidroxilo en la posición 3′ (de hecho, carece de esa posición 3′) y no es posible una adición adicional al polímero mediante la DNA polimerasa del HSV. Además, una actividad de exonucleasa viral asociada con la DNA polimerasa viral no puede eliminar el resto de aciclovir. Compárense las acciones de aciclovir con las de ganciclovir y penciclovir, que tienen grupos 3′OH, y con foscarnet, que se une con avidez al sitio de escisión PPi de la DNA polimerasa de HSV, y evita la división de PPi de los nucleósidos trifosfatos.

de HSV resistentes a aciclovir pueden causar enfermedad mucocutánea extensa y, raramente, meningoencefalitis, neumonitis o enfermedad visceral. El HSV resistente se puede recuperar en 4 a 7% de los pacientes inmunocomprometidos que reciben tratamiento con aciclovir. Las recurrencias después del cese de aciclovir por lo general se deben a virus sensibles, pero pueden deberse a virus resistentes al aciclovir en pacientes con sida. En individuos con enfermedad progresiva es efectivo el tratamiento con foscarnet por vía intravenosa; la vidarabina sólo se considera cuando todas las otras terapias han fallado (Chilukuri y Rosen, 2003).

Efectos secundarios

En términos generales, el aciclovir se tolera bien. La supresión crónica del herpes genital con aciclovir se ha utilizado de forma segura hasta por 10 años. No se ha reconocido una excesiva frecuencia de anomalías congénitas en bebés nacidos de mujeres expuestas a aciclovir durante el embarazo (Ratanajamit *et al.*, 2003). El aciclovir tópico en una base de polietilenglicol puede causar irritación de la mucosa y ardor transitorio cuando se aplica a las lesiones genitales. El aciclovir oral se ha asociado con poca frecuencia con náuseas, diarrea, erupción cutánea o cefalea y, muy raramente, con insuficiencia renal o neurotoxicidad. El valaciclovir también puede estar asociado con cefalea, náuseas, diarrea, nefrotoxicidad y síntomas del CNS (confusión, alucinaciones). Los efectos secundarios poco frecuentes incluyen síndromes trombocitopénicos intensos, a veces fatales, en pacientes inmunocomprometidos. El aciclovir se ha asociado con neutropenia en recién nacidos. Las principales toxicidades limitantes de la dosis del aciclovir intravenoso son la insuficiencia renal y los efectos secundarios del CNS. La nefrotoxicidad por lo general se resuelve con el cese del fármaco y la expansión del volumen. La hemodiálisis puede ser útil en casos graves. Puede haber somnolencia y letargo graves con combinaciones de zidovudina (véase capítulo 59) y aciclovir. La ciclosporina concomitante y probablemente otros agentes nefrotóxicos aumentan el riesgo de nefrotoxicidad. El probenecid disminuye la

eliminación renal de aciclovir y prolonga la $t_{1/2}$ de eliminación. El aciclovir puede disminuir la depuración renal de otros medicamentos eliminados por la secreción renal activa, como el metotrexato.

Cidofovir

El cidofovir es un análogo de nucleótido de citidina con actividad inhibitoria contra el herpes humano, el papiloma, el polioma, la viruela y los adenovirus.

Debido a que el cidofovir es un fosfonato fosforilado por enzimas celulares pero no virales, inhibe cepas de HVS o VZV resistente al aciclovir con deficiencia o alteraciones de TK, cepas de CMV resistentes al ganciclovir con mutaciones UL97 (pero no aquellas con mutaciones de DNA polimerasa) y algunas cepas de CMV resistentes al foscarnet. El cidofovir inhibe de manera sinérgica la replicación del CMV en combinación con ganciclovir o foscarnet.

Mecanismos de acción y resistencia

El cidofovir inhibe la síntesis de DNA viral al retrasar y, finalmente, interrumpir el alargamiento de la cadena. Las enzimas celulares lo metabolizan a su forma difosfato activo; los niveles de metabolitos fosforilados son similares en células infectadas y no infectadas. El difosfato actúa como un inhibidor competitivo con respecto al dCTP y como un sustrato alternativo para la DNA polimerasa viral.

La resistencia al cidofovir en el CMV se debe a mutaciones en la DNA polimerasa viral. La resistencia de bajo nivel se desarrolla hasta en cerca de 30% de los pacientes con retinitis a los 3 meses de tratamiento. Los aislados de CMV, altamente resistentes al ganciclovir, que poseen mutaciones de DNA polimerasa y UL97 cinasa, son resistentes al cidofovir; el tratamiento previo con ganciclovir puede seleccionar la resistencia al cidofovir. Algunos aislados de CMV resistentes a foscarnet muestran resistencia cruzada a cidofovir, y se producen variantes resistentes a tres fármaco con mutaciones de DNA polimerasa.

ADME

Este fármaco tiene una biodisponibilidad oral muy baja. La penetración en el CFS es baja. El gel tópico de cidofovir puede dar lugar a concentraciones plasmáticas bajas (<0.5 μg/mL) en pacientes con grandes lesiones mucocutáneas. Los niveles plasmáticos después de la dosificación intravenosa disminuyen en un patrón bifásico con una $t_{1/2}$ terminal que promedia 2.6 h. La forma activa, difosfato de cidofovir, tiene una $t_{1/2}$ intracelular prolongada e inhibe competitivamente las DNA polimerasas de CMV y HSV a concentraciones de un octavo a seis centésimos de las requeridas para inhibir las DNA polimerasas humanas (Hitchcock *et al.*, 1996). Un metabolito de fosfocolina también tiene una $t_{1/2}$ intracelular prolongada (alrededor de 87 h) y puede actuar como un reservorio intracelular del fármaco. La $t_{1/2}$ intracelular prolongada de difosfato de cidofovir permite regímenes de dosificación infrecuentes (semanales o quincenales). El cidofovir se elimina por el riñón a través de la filtración glomerular y la secreción tubular. Más de 90% de la dosis se recupera sin cambios en la orina. El probenecid bloquea el transporte tubular de cidofovir y reduce la eliminación renal y la nefrotoxicidad asociada. La eliminación se relaciona linealmente con la eliminación de creatinina; la $t_{1/2}$ aumenta a 32.5 h en pacientes con CAPD. La hemodiálisis elimina más de 50% de la dosis administrada.

Usos terapéuticos

El cidofovir intravenoso está aprobado para el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes infectados por HIV. El cidofovir por vía intravenosa se ha utilizado para tratar la infección por HSV mucocutánea resistente a aciclovir, la enfermedad por adenovirus en receptores de trasplantes y el extendido molusco contagioso en pacientes con HIV. Las dosis reducidas sin probenecid pueden ser beneficiosas en la nefropatía por virus BK en pacientes con trasplante renal. El gel tópico de cidofovir elimina el virus y las lesiones en algunos pacientes infectados con HIV con infecciones mucocutáneas por VHS resistentes al aciclovir y se ha utilizado en el tratamiento de las verrugas anogenitales y el molusco contagioso en pacientes inmunocomprometidos y la neoplasia intraepitelial cervical en mujeres. El cidofovir intralesional induce remisiones en adultos y niños con papilomatosis respiratoria.

Efectos secundarios

La nefrotoxicidad es el principal efecto secundario que limita la dosis del cidofovir intravenoso. El probenecid oral concomitante y la prehidratación con solución salina reducen el riesgo de toxicidad renal; sin embargo, el probenecid altera la eliminación renal de muchos agentes, aunque no del cidofovir. Por ejemplo, el probenecid altera la farmacocinética de la zidovudina de manera que las dosis de ésta deben reducirse cuando está presente probenecid, al igual que las dosis de otros fármacos cuya secreción renal inhibe el probenecid (p. ej., antibióticos β-lactámicos, NSAID, aciclovir, lorazepam, furosemida, metotrexato, teofilina, y rifampicina). En dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 2 semanas, hasta 50% de los pacientes desarrolla proteinuria, 10 a 15% muestra una concentración sérica de creatinina elevada, y de 15 a 20% desarrolla neutropenia. Con frecuencia se observan uveítis anterior que responde a los corticosteroides tópicos y cicloplejía; la presión intraocular baja ocurre con poca frecuencia con el cidofovir intravenoso. La administración del fármaco con alimentos y el pretratamiento con antieméticos, antihistamínicos o acetaminofén pueden mejorar la tolerancia. Están contraindicados los agentes nefrotóxicos concurrentes, y deben transcurrir al menos 7 días antes de iniciar el tratamiento con cidofovir después de una exposición previa a aminoglucósidos, pentamidina intravenosa, anfotericina B, foscarnet, NSAID o colorante de contraste. El cidofovir y el ganciclovir oral son poco tolerados en combinación a dosis completas.

La aplicación tópica de cidofovir se asocia con reacciones en el sitio de aplicación relacionadas con la dosis (p. ej., ardor, dolor y prurito) en hasta un tercio de los pacientes y ocasionalmente ulceración. El cidofovir se considera un cancerígeno humano potencial. Puede causar infertilidad y se clasifica como categoría de embarazo C.

Famciclovir y penciclovir

El famciclovir es el profármaco del éster diacetilo de 6-desoxipenciclovir y carece de actividad antiviral intrínseca. El penciclovir es un análogo nucleósido de guanina acíclico. El penciclovir es similar al aciclovir en su espectro de actividad y potencia contra HSV y VZV. También es inhibidor del HBV.

Mecanismos de acción y resistencia

El penciclovir es un inhibidor de la síntesis de DNA viral. En las células infectadas con HSV o VZV, el penciclovir se fosforila inicialmente por TK viral. El trifosfato de penciclovir es un inhibidor competitivo de la DNA polimerasa viral (véase figura 62-3). A pesar que el trifosfato de penciclovir tiene una potencia aproximada de un centésimo de la del trifosfato de aciclovir para inhibir la DNA polimerasa viral, está presente en las células infectadas a concentraciones mucho más altas y durante periodos más prolongados. La $t_{1/2}$ intracelular prolongada de trifosfato de penciclovir, 7 a 20 h, se asocia con efectos antivirales prolongados. Debido a que el penciclovir tiene un grupo 3′-hidroxilo, no es un terminador de la cadena obligado, pero sí inhibe el alargamiento del DNA. La resistencia durante el uso clínico es baja. Los herpesvirus resistentes a aciclovir y deficientes en TK tienen resistencia cruzada con penciclovir.

ADME

El penciclovir oral tiene una biodisponibilidad baja (<5%). Por el contrario, el famciclovir se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad ~75%) y se convierte muy rápido en penciclovir por desacetilación de la cadena lateral y oxidación del anillo de purina durante y después de la absorción. Los alimentos retrasan la absorción pero no reducen la biodisponibilidad general. La $t_{1/2}$ de eliminación de penciclovir del plasma promedia unas 2 h, y más de 90% se excreta sin cambios en la orina. Después de la administración oral de famciclovir, la eliminación no renal representa alrededor de 10% de cada dosis, principalmente a través de la excreción fecal, pero el penciclovir (60% de la dosis) y su precursor 6-desoxi (<10% de la dosis) se eliminan sobre todo en la orina. La $t_{1/2}$ en plasma promedia 9.9 h en insuficiencia renal (Cl_{Cr} <30 mL/min); la hemodiálisis elimina con eficacia el penciclovir.

Usos terapéuticos

El famciclovir oral, el penciclovir tópico y el penciclovir intravenoso están aprobados para tratar las infecciones por HSV y VVZ.

El famciclovir oral (250 mg tres veces al día durante 7 a 10 días) es tan eficaz como el aciclovir en el tratamiento del herpes genital de primer episodio (Kimberlin y Rouse, 2004). En pacientes con HSV genital recurrente, el tratamiento con famciclovir iniciado por el paciente (125 o 250 mg dos veces al día durante 5 días) reduce el tiempo de curación y los síntomas en alrededor de 1 día. El famciclovir (250 mg dos veces al día hasta 1 año) es eficaz para la supresión del HSV genital recurrente, pero las dosis únicas diarias son menos efectivas. Dosis más altas (500 mg dos veces al día) reducen las recurrencias de HSV en personas infectadas por el HIV. El penciclovir intravenoso (5 mg/kg cada 8 o 12 h durante 7 días) (no disponible en Estados Unidos) es comparable al aciclovir intravenoso para el tratamiento de infecciones por VHS mucocutáneas en huéspedes inmunocomprometidos. En personas inmunocompetentes con HSV bucolabial recurrente, la crema tópica de penciclovir a 1%

(aplicada cada 2 horas mientras está despierto durante 4 días) acorta el tiempo de curación y los síntomas, en promedio, 1 día (Raborn *et al.*, 2002).

En adultos inmunocompetentes con herpes zóster de 3 días de duración o menos, el famciclovir (500 mg tres veces al día durante 10 días) es al menos tan eficaz como el aciclovir (800 mg cinco veces al día) para reducir el tiempo de curación y el dolor asociado con el zóster, en particular en aquellos de 50 años o más. El famciclovir es similar al valaciclovir en el tratamiento del zóster y la reducción del dolor asociado en adultos mayores (Tyring *et al.*, 2000). El famciclovir (500 mg tres veces al día durante 7 a 10 días) también es comparable con el aciclovir oral en dosis altas en el tratamiento del zóster en pacientes inmunocomprometidos y en aquellos con zóster oftálmico (Tyring *et al.*, 2001).

El famciclovir se asocia con reducciones relacionadas con la dosis en el DNA del HBV y las concentraciones de transaminasas en pacientes con hepatitis crónica por HBV, pero es menos eficaz que la lamivudina (Lai *et al.*, 2002). Es ineficaz, además, en el tratamiento de infecciones por HBV resistentes a lamivudina debido a la aparición de variantes resistentes múltiples.

Efectos adversos

El famciclovir oral se asocia con cefalea, diarrea y náuseas. Se han reportado urticaria, erupción cutánea y alucinaciones o estados confusionales (predominantemente en ancianos). El penciclovir tópico (~1%) rara vez se asocia con reacciones locales. La tolerancia a corto plazo del famciclovir es comparable con la del aciclovir. El penciclovir es mutagénico a altas concentraciones. La administración a largo plazo (1 año) no afecta la espermatogénesis en los hombres. La seguridad durante el embarazo no ha sido establecida.

Ganciclovir y valganciclovir

El ganciclovir es un análogo de nucleósido de guanina acíclico que es similar en estructura al aciclovir. El valganciclovir es el profármaco de éster L-valílico de ganciclovir. El ganciclovir tiene actividad inhibidora contra todos los herpesvirus y es activo, en especial, contra el CMV.

Mecanismos de acción y resistencia

El ganciclovir inhibe la síntesis de DNA viral. Durante la infección por HSV es monofosforilado intracelularmente por la TK viral, y por una fosfotransferasa viral codificada por el gen UL97, durante la infección por CMV. El difosfato de ganciclovir y el trifosfato de ganciclovir están formados por las enzimas del hospedador. En células infectadas por CMV aparecen concentraciones de trifosfato de ganciclovir, como mínimo, 10 veces más altas que en las no infectadas. El trifosfato es un inhibidor competitivo de la incorporación de dGTP en el DNA e inhibe preferentemente las DNA polimerasas virales en lugar de las del hospedador. La incorporación en el DNA viral provoca el cese eventual del alargamiento de la cadena de DNA (véanse figuras 62-1A y 62-3).

El citomegalovirus puede volverse resistente al ganciclovir por dos mecanismos: la fosforilación del ganciclovir intracelular reducida por mutaciones en la fosfotransferasa viral y mutaciones en la DNA polimerasa viral. Las variantes altamente resistentes con ambas mutaciones tienen resistencia cruzada al cidofovir y de forma variable al foscarnet. El ganciclovir también es mucho menos activo contra las cepas de HSV deficientes en TK resistentes al aciclovir.

ADME

La biodisponibilidad oral del ganciclovir es baja, sólo de 6 a 9% después de la ingestión de alimentos. Por otro lado, las dosis orales del profármaco valganciclovir se absorben bien y se hidrolizan con rápidez a ganciclovir; por tanto, el valganciclovir proporciona una mayor biodisponibilidad del grupo vanciclovir, alrededor de 60%. El alimento aumenta aún más la biodisponibilidad de valganciclovir en cerca de 25%. Después de la administración intravenosa de ganciclovir, los niveles en el líquido vítreo son similares, o mayores, que los del plasma y disminuyen con una $t_{1/2}$ de 23 a 26 h. Los implantes intraoculares de ganciclovir de liberación sostenida proporcionan niveles vítreos de aproximadamente 4.1 μg/mL. La $t_{1/2}$ de eliminación del plasma es de cerca de 2 a 4 h. Las concentraciones de trifosfato de ganciclovir intracelular son 10 veces más altas que las de trifosfato de aciclovir y disminuyen con más lentitud, con una $t_{1/2}$ de eliminación intracelular mayor de 24 h. Estas diferencias explican, en parte, la mayor actividad anti-CMV del ganciclovir y proporcionan la justificación para dosis diarias únicas en la supresión de las infecciones humanas por CMV. Más de 90% de ganciclovir se elimina sin cambios por excreción renal. La $t_{1/2}$ en plasma aumenta en pacientes con insuficiencia renal grave.

Usos terapéuticos

En la retinitis por CMV, el tratamiento de inducción inicial (5 mg/kg IV cada 12 h durante 10-21 días) se asocia con una mejoría o estabilización en, aproximadamente, 85% de los pacientes (Faulds y Heel, 1990). La reducción de la excreción viral suele ser evidente en 1 semana, y la mejoría del fondo de ojo se observa en 2 semanas. Debido al alto riesgo de recaída, los pacientes con sida con retinitis requieren una terapia supresiva con altas dosis de ganciclovir (5 mg/kg/d). El ganciclovir oral (1 000 mg tres veces al día) es eficaz para la supresión de la retinitis después del tratamiento intravenoso inicial, pero en la práctica ha sido reemplazado por el valganciclovir oral. Este último (900 mg dos veces al día durante 21 días de tratamiento inicial) es comparable con la administración intravenosa para el control inicial y la supresión sostenida (900 mg diarios) de la retinitis por CMV (Schreiber *et al.*, 2009). Las inyecciones de ganciclovir intravítreo se han usado en algunos pacientes, y un implante de ganciclovir de liberación sostenida intraocular es más efectivo que la dosificación sistémica en la supresión de la progresión de la retinitis.

El tratamiento con ganciclovir (5 mg/kg cada 12 h durante 14 a 21 días) puede ser beneficiosa en otros síndromes de CMV en pacientes con sida o receptores de trasplantes de órganos sólidos (Kotton *et al.*, 2010). El ganciclovir se ha usado tanto para la profilaxis como para el tratamiento preventivo de infecciones por CMV en receptores de trasplante (Schreiber *et al.*, 2009).

Una formulación de gel oftálmico de ganciclovir (Zirgan) es efectiva en el tratamiento de la queratitis por HSV (Colin *et al.*, 1997). El ganciclovir oral también reduce los niveles de DNA del HBV y los niveles de aminotransferasas en la infección crónica por el virus de la hepatitis B (Hadziyannis *et al.*, 1999), pero el medicamento no está aprobado para esta indicación

Efectos secundarios

La mielosupresión es la principal toxicidad limitante de la dosis de ganciclovir. La neutropenia ocurre en alrededor de 15 a 40% de los pacientes, se observa con más frecuencia durante la segunda semana de tratamiento y, por lo general, es reversible durante la semana posterior al cese de la medicación. Se ha producido neutropenia letal persistente. El G-CSF recombinante (filgrastim, lenograstim) puede ser útil en el tratamiento de la neutropenia inducida por ganciclovir (véase capítulo 41). En 5 a 20% de los pacientes ocurre trombocitopenia. La zidovudina y tal vez otros agentes citotóxicos aumentan el riesgo de mielosupresión, al igual que los agentes nefrotóxicos que alteran la excreción de ganciclovir. El probenecid y quizás el aciclovir reducen la eliminación renal de ganciclovir. El ganciclovir oral aumenta la absorción y las concentraciones plasmáticas máximas de didanosina aproximadamente en dos veces y la de zidovudina alrededor de 20%. Los efectos secundarios del CNS (5 a 15%) varían en gravedad desde cefalea hasta cambios de comportamiento, convulsiones y coma. Alrededor de un tercio de los pacientes debe interrumpir o suspender antes el tratamiento con ganciclovir por vía intravenosa debido a la toxicidad de la médula ósea o del CNS. También se ha descrito flebitis relacionada con la infusión, azotemia, anemia, erupción cutánea, fiebre, anomalías en las pruebas de función hepática, náuseas o vómitos y eosinofilia. El ganciclovir se clasifica como categoría C del embarazo (no se descarta el riesgo).

Foscarnet

El foscarnet (fosfonoformato trisódico) es un análogo de pirofosfato inorgánico que es inhibidor de todos los herpesvirus y HIV.

Mecanismos de acción y resistencia

El foscarnet inhibe la síntesis de ácidos nucleicos virales al interactuar directamente con la DNA polimerasa del HSV o la transcriptasa inversa del HIV (véanse figuras 62-1A y 62-3). El fármaco bloquea de forma reversible el sitio de unión del pirofosfato de la DNA polimerasa viral, inhibe la escisión del pirofosfato de los trifosfatos desoxinucleótidos y por tanto inhibe el alargamiento de la cadena (trifosfato desoxinucleótido + $DNA_n \rightarrow$ difosfato + DNA_{n+1}). El foscarnet tiene aproximadamente 100 veces más efectos inhibitorios contra las DNA polimerasas del herpesvirus que contra la DNA polimerasa α celular. Los herpesvirus resistentes a foscarnet tienen mutaciones puntuales en la DNA polimerasa viral.

ADME

El foscarnet es poco soluble en soluciones acuosas y requiere grandes volúmenes para la administración; además, la biodisponibilidad oral del fármaco es baja. Los niveles vítreos se aproximan a los del plasma; los niveles de CSF promedian 66% de aquellos en el plasma en estado estacionario. Más de 80% del foscarnet se excreta sin cambios en la orina. Es necesario ajustar la dosis para pequeñas disminuciones en la función re-

nal. La eliminación del plasma tiene vidas medias iniciales bimodales que suman un total de 4 a 8 h y una $t_{1/2}$ de eliminación terminal prolongada de 3 a 4 días. El secuestro en el hueso con liberación gradual explica el destino de 10 a 20% estimado de una dosis dada. El foscarnet se elimina de manera eficiente mediante hemodiálisis (~50% de una dosis).

Usos terapéuticos

El foscarnet intravenoso es eficaz para el tratamiento de la retinitis por CMV, incluidas las infecciones resistentes al ganciclovir, otros tipos de infección por CMV y las infecciones por HSV y VZV resistentes al aciclovir.

En la retinitis por CMV en pacientes con sida, el foscarnet (60 mg/kg cada 8 h o 90 mg/kg cada 12 h durante 14 a 21 días, con posterior mantenimiento crónico de 90 a 120 mg/kg al día en una dosis) se asocia con estabilización clínica en cerca de 90% de los pacientes. Cuando se usa para el tratamiento preventivo de la viremia del CMV en receptores de trasplante de médula, el foscarnet (60 mg/kg cada 12 h durante 2 semanas seguido de 90 mg/kg al día durante 2 semanas) es tan efectivo como el ganciclovir intravenoso y causa menos neutropenia (Reusser *et al.*, 2002). En infecciones por CMV, el foscarnet puede reducir el riesgo de sarcoma de Kaposi en pacientes infectados por HIV. También se han usado inyecciones intravítreas de foscarnet. En las infecciones por HSV mucocutáneas resistentes al aciclovir, las dosis más bajas de foscarnet (40 mg/kg cada 8 h durante ≥7 días) se asocian con el cese del virus y con la cicatrización completa de las lesiones en, aproximadamente, tres cuartas partes de los pacientes. El foscarnet, además, parece ser eficaz en las infecciones por VZV resistentes al aciclovir. La crema de foscarnet tópica es ineficaz en el tratamiento del HSV genital recurrente en personas inmunocompetentes, pero parece ser útil en infecciones crónicas resistentes al aciclovir en pacientes inmunocomprometidos.

Efectos secundarios

La nefrotoxicidad y la hipocalcemia sintomática son las principales toxicidades que limitan la dosis. Los aumentos en la creatinina sérica ocurren hasta en la mitad de los pacientes, pero por lo general son reversibles después del cese. Las dosis altas, la infusión rápida, la deshidratación, la insuficiencia renal previa y los fármacos nefrotóxicos concurrentes son factores de riesgo. La carga de solución salina puede reducir el peligro de nefrotoxicidad. El foscarnet está altamente ionizado a pH fisiológico y las anomalías metabólicas son muy frecuentes. Éstos incluyen aumentos o disminuciones de Ca^{2+} y fosfato, hipomagnesemia e hipopotasemia. La administración concomitante de pentamidina intravenosa aumenta el riesgo de hipocalcemia sintomática. Los efectos secundarios del CNS incluyen dolor de cabeza (25%), temblor, irritabilidad, convulsiones y alucinosis. Otros efectos secundarios reportados son erupción generalizada, fiebre, náuseas o vómitos, anemia, leucopenia, pruebas de función hepática anormal, cambios electrocardiográficos, tromboflebitis relacionada con la infusión y ulceraciones genitales dolorosas. El foscarnet tópico puede causar irritación y ulceración local, y el foscarnet oral puede causar alteraciones GI. Los estudios preclínicos indican que las altas concentraciones de foscarnet son mutagénicas. La seguridad en el embarazo o la niñez es incierta.

Fomivirsen

El fomivirsen, un oligonucleótido fosforotioato de 21 bases, proporciona terapia antisentido. El fármaco es complementario a la secuencia de mRNA para la principal región transcripcional inmediata-temprana del CMV e inhibe la replicación del CMV a través de mecanismos específicos e inespecíficos de la secuencia, incluida la inhibición de la unión del virus a las células. El fomivirsen es activo contra cepas de CMV resistentes a ganciclovir, foscarnet y cidofovir. Se administra mediante inyección intravítrea en el tratamiento de la retinitis por CMV en pacientes intolerantes o que no responden a otras terapias. Después de la inyección, se elimina lentamente del vítreo ($t_{1/2}$ ~55 h) a través de la distribución a la retina y la probable digestión con exonucleasa. En pacientes infectados por HIV con retinitis por CMV refractaria y amenazante a la vista, las inyecciones de fomivirsen (330 μg semanales durante 3 semanas, y luego cada 2 semanas, o en los días 1 y 15, seguidas de inyecciones mensuales) retrasan significativamente el tiempo para la progresión de la retinitis. Los efectos secundarios oculares incluyen iritis en hasta un cuarto de los pacientes, que se pueden tratar con corticosteroides tópicos; además, vitritis, cataratas, y aumentos en la presión intraocular en 15 a 20% de los pacientes. El uso reciente de cidofovir puede aumentar el riesgo de reacciones inflamatorias. Este medicamento ya no está disponible en Estados Unidos

Docosanol

El docosanol es un alcohol saturado de cadena larga que está aprobado como crema a 10% sin receta para el tratamiento del herpes bucolabial recurrente. El docosanol inhibe la replicación *in vitro* de muchos virus con envoltura lipídica, incluido el HSV. No inactiva de manera directa el HSV, pero parece bloquear la fusión entre las membranas de la envoltura celular y viral e inhibe la penetración viral en la célula. El tratamiento tópico que comienza en el lapso de las 12 h de los síntomas prodrómicos o el inicio de la lesión reduce el tiempo de curación en aproximadamente 1 día y se tolera bien. No se obtiene beneficio si el tratamiento se inicia en las fases de pápula o ulteriores.

Idoxuridina

La idoxuridina es un análogo timidínico yodado que inhibe la replicación *in vitro* de varios virus de DNA, incluidos los herpéticos y los poxvirus. La idoxuridina carece de selectividad, y en bajas concentraciones inhibe el crecimiento de células no infectadas. El trifosfato inhibe la síntesis de DNA viral y se incorpora al DNA viral y celular. En Estados Unidos, está aprobada la idoxuridina sólo para el tratamiento tópico (oftálmico) de la queratitis por HSV. La idoxuridina formulada en dimetilsulfóxido está disponible fuera de Estados Unidos para el tratamiento tópico del herpes labial, el genital y el zóster. Las reacciones adversas incluyen dolor, prurito, inflamación y edema del ojo o párpados; en raras ocasiones aparecen reacciones alérgicas.

Trifluridina

La trifluridina es un nucleósido pirimidínico fluorado que tiene actividad inhibidora *in vitro* contra los tipos 1 y 2 del HSV, CMV, variolovacuna y, en menor medida, ciertos adenovirus. Este fármaco inhibe la replicación de herpesvirus, incluidas las cepas resistentes al aciclovir, y también inhibe la síntesis de DNA celular a concentraciones relativamente bajas. El monofosfato de trifluridina inhibe de forma irreversible la timidilato sintasa, y el trifosfato de trifluridina es un inhibidor competitivo de la incorporación de trifosfato de timidina en el DNA; la trifluridina se incorpora al DNA viral y celular. Se ha descrito HSV resistente a la trifluridina.

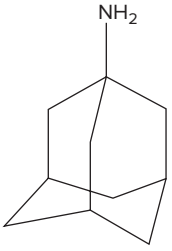
En la actualidad se usa la trifluridina para el tratamiento de la queratoconjuntivitis primaria y la queratitis epitelial recurrente causada por los tipos 1 y 2 de HSV. La trifluridina tópica es más activa que la idoxuridina y comparable con la vidarabina en las infecciones oculares por HSV. Las reacciones adversas incluyen molestias en la instilación y edema palpebral. Las reacciones de hipersensibilidad y la irritación son poco comunes. La trifluridina tópica también parece ser efectiva en algunos pacientes con infecciones cutáneas por HSV resistentes a aciclovir.

Fármacos antiinfluenza

En los últimos años ha habido preocupación por la posibilidad de nuevas pandemias de influenza derivadas de brotes pequeños, pero intensos, de influenza aviar H5N1 y la novedosa influenza A H1N1 de 2009, que se cree sea de origen porcino. Se han aprobado cinco fármacos para el tratamiento y la prevención de la infección por el virus de la gripe: los antivirales adamantínicos (amantadina y rimantadina), el oseltamivir, el zanamivir y el peramivir. El uso excesivo de estos medicamentos ha dado lugar a la resistencia, incluso en aplicaciones veterinarias. La aparición de resistencia y la propagación de virus resistentes son desafíos importantes en la quimioterapia y la quimioprofilaxis de la influenza y es probable que impulsen recomendaciones futuras para el uso de dichos fármacos en poblaciones mundiales. Los CDC publican recomendaciones anuales para las vacunas contra la influenza y comentarios sobre medicamentos efectivos (CDC, 2016).

Amantadina y rimantadina

La amantadina y su derivado rimantadina son aminas tricíclicas configuradas de manera única. La rimantadina tiene $H_3C{-}CH{-}NH_2$ en lugar del grupo $-NH_2$.



AMANTADINA

Mecanismos de acción y resistencia

La amantadina y la rimantadina inhiben la fase inicial de la replicación del virus, probablemente la pérdida de la cubierta; en algunas cepas también actúan en una fase tardía del ensamblado viral, quizás mediada por la alteración del procesamiento de la hemaglutinina. El *locus* primario de acción es la proteína M2 del virus de la influenza A, una proteína de membrana integral que funciona como un conducto iónico. Al interferir con esta función de dicha proteína, los fármacos inhiben la disociación mediada por ácido del complejo de ribonucleoproteína temprano en la replicación y potencian los cambios de conformación inducidos por pH ácido en la hemaglutinina durante su transporte intracelular más adelante en la replicación. La resistencia a estos fármacos resulta de una mutación en la secuencia de RNA que codifica el dominio transmembrana de la proteína M2; los aislados resistentes suelen aparecer en el paciente al cabo de 2 a 3 días de haber comenzado la terapia.

ADME

La tabla 62-3 resume las propiedades farmacocinéticas importantes de estos agentes antivirales. Los dos adamantínicos difieren en varios aspectos. La amantadina se excreta en gran medida sin metabolizar en la orina ($t_{1/2}$ de eliminación ~12-18 h en adultos jóvenes, se duplica en los ancianos y aumenta aún más en aquellos con insuficiencia renal). Por el contrario, la eliminación de rimantadina depende de la función hepática; el fármaco está sujeto a reacciones de fase 1 y fase 2 antes de la excreción renal de metabolitos ($t_{1/2}$ de eliminación ~24-36 h; 60 a 90% se excreta en la orina como metabolitos). Los ancianos requieren sólo la mitad de la dosis de amantadina ajustada al peso en comparación con la que necesitan los adultos jóvenes. La amantadina se excreta en la leche materna. Las concentraciones de rimantadina en el moco nasal son, en promedio, 50% más altas que en el plasma.

Usos terapéuticos

Aunque ambos medicamentos son útiles para la prevención y el tratamiento de las infecciones causadas por el virus de la influenza A, la vacunación contra la influenza es un medio más rentable para reducir la carga de la enfermedad. La amantadina y la rimantadina son activas sólo contra los virus de influenza A susceptibles (no contra la influenza B); la rimantadina es cuatro a 10 veces más activa que la amantadina. Prácticamente todas las cepas de gripe H3N2 que circulan en todo el mundo son resistentes a estos fármacos.

La profilaxis estacional con amantadina o rimantadina (un total de 200 mg/día en una o dos dosis divididas en adultos jóvenes) es alrededor de 70 a 90% de protección contra la enfermedad de influenza A. Estos agentes son eficaces para prevenir la influenza nosocomial y para reducir los brotes nosocomiales durante la influenza pandémica. Se toleran mejor las dosis de 100 mg/d y aún parecen ser protectoras contra la enfermedad de influenza. La profilaxis estacional es una alternativa en pacientes de alto riesgo, si es imposible administrar la vacuna de la gripe o ésta es ineficaz (como es el caso de pacientes inmunocomprometidos). Debe iniciarse la profilaxis tan pronto como se identifique la influenza en una comunidad o región, y se continuará durante todo el periodo de riesgo (generalmente de 4 a 8 semanas) porque los efectos protectores se pierden varios días después del cese de la terapia. Como alternativa pueden iniciarse los medicamentos junto con la inmunización y continuarse durante 2 semanas hasta que se desarrollen respuestas inmunitarias protectoras.

Las amantadinas son efectivas contra la influenza A H1N1 si el tratamiento se inicia dentro de los 2 días de la aparición de los síntomas (Schmidt, 2004). En la gripe A no complicada de los adultos, el tratamiento temprano con amantadina o rimantadina (200 mg/día durante 5 días) reduce de 1 a 2 días la duración de la fiebre y las afecciones sistémicas, acelera la recuperación funcional y, en ocasiones, disminuye la duración del virus. El régimen habitual en niños (≥1 año de edad) es de 5 mg/kg/día, hasta 150 mg, administrados una o dos veces al día. Se han recuperado variantes resistentes de alrededor de 30% de los niños tratados o adultos ambulatorios al quinto día de la terapia.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes relacionados con la amantadina y la rimantadina son del CNS y GI relacionados con la dosis: nerviosismo, aturdimiento, dificultad para concentrarse, insomnio, pérdida del apetito y náuseas. Los efectos secundarios del CNS (5 a 33%) ocurren en pacientes tratados con amantadina a dosis de 200 mg/día, pero son notablemente menos frecuentes con rimantadina. Los efectos neurotóxicos de la amantadina parecen aumentar por la ingestión concomitante de antihistamínicos y fármacos psicotrópicos o anticolinérgicos, en especial en los ancianos. Los residentes en hogares de ancianos toleran mucho mejor la rimantadina que la amantadina en dosis similares de 100 mg/d. Las altas concentraciones plasmáticas de amantadina (1.0-5.0 µg/mL) se han asociado con reacciones neurotóxicas graves, que incluyen delirio, alucinosis, convulsiones, coma y arritmias cardiacas. Las exacerbaciones de los trastornos convulsivos preexistentes y los síntomas psiquiátricos pueden ocurrir con amantadina y posiblemente con rimantadina. Ambos fármacos se consideran categoría C para el embarazo (riesgo no excluido, véase apéndice I).

TABLA 62-3 Características farmacológicas de antivirales para la influenza

	AMANTADINA	RIMANTADINA	ZANAMIVIR	OSELTAMIVIR	PERAMIVIR
Espectro[f]	A	A	A, B	A, B	A, B
Ruta/formulaciones	Oral (tableta/cápsula/jarabe)	Oral (tableta/jarabe)	Inhalado (en polvo) Intravenosa[a]	Oral(cápsula/jarabe) Intravenosa[a]	Intravenosa
Biodisponibilidad oral	>90%	>90%	<5%[b]	80%[c]	No aplicable
Efecto de los alimentos en el AUC	Insignificante	Insignificante	No aplicable	Insignificante	No aplicable
$t_{1/2}$ de eliminación, h	12–18	24–36	2.5–5	6–10[c]	20
Unión a proteínas, %	67%	40%	<10%	3%[c]	<30%
Metabolismo, %	<10%	~75%	Insignificante	Insignificante	Insignificante
Excreción renal[c]	>90%	~25%	100%	95%[c]	90%
Ajustes de dosis	$Cl_{Cr} \leq 50$ Edad ≥65 años	$Cl_{Cr} \leq 10$ Edad ≥65 años	Ninguno	$Cl_{Cr} \leq 30$	$Cl_{Cr} \leq 50$

[a] Investigación en el presente.
[b] Absorción sistémica 4 a 17% después de la inhalación.
[c] Para carboxilato de oseltamivir antiviralmente activo.
[d] Sólo formulación inhalada.
[e] % del medicamento original.
[f] Tipos de influenza.

Oseltamivir

El carboxilato de oseltamivir es un análogo de estado de transición del ácido siálico, potente inhibidor selectivo de las neuraminidasas del virus de la influenza A y B. El fosfato de oseltamivir es un profármaco de éster etílico que carece de actividad antiviral. El carboxilato de oseltamivir tiene un espectro antiviral y una potencia similar a la del zanamivir: inhibe los virus de influenza A resistentes a amantadina y rimantadina, y algunas variantes resistentes a zanamivir.

Mecanismos de acción y resistencia

La neuraminidasa de la gripe separa los residuos terminales de ácido siálico y destruye los receptores reconocidos por la hemaglutinina viral que aparecen en la superficie celular en los viriones hijos y en las secreciones respiratorias. Esta acción enzimática es esencial para la liberación del virus de las células infectadas. La interacción del carboxilato de oseltamivir con la neuraminidasa causa un cambio conformacional dentro del sitio activo de la enzima e inhibe su actividad. La inhibición de la actividad de la neuraminidasa conduce a la agregación viral en la superficie celular y reduce la propagación del virus dentro del tracto respiratorio. Las variantes de la gripe seleccionadas *in vitro* para la resistencia al carboxilato de oseltamivir contienen mutaciones de hemaglutinina o neuraminidasa. La influenza estacional A (H1N1) se ha vuelto prácticamente 100% resistente al oseltamivir en todo el mundo (Moscona, 2009; Schirmer y Holodniy, 2009). Es importante destacar que la nueva H1N1 (nH1N1 o gripe porcina) sigue siendo susceptible al oseltamivir.

ADME

La tabla 62-3 resume las propiedades farmacocinéticas importantes del carboxilato de oseltamivir. El fosfato de oseltamivir oral se absorbe rápidamente y se divide por las esterasas en el tracto GI y en el hígado hasta la forma de carboxilato activo. Los alimentos no disminuyen la biodisponibilidad pero reducen el riesgo de intolerancia GI. Los niveles en el lavado broncoalveolar en animales y las concentraciones de líquido del oído medio y sinusales en humanos son comparables con los niveles plasmáticos. El probenecid duplica la $t_{1/2}$ plasmática del carboxilato, lo cual indica que se activa la secreción tubular por la vía aniónica. Los niños menores de 2 años muestran cambios relacionados con la edad en la depuración del carboxilato de oseltamivir y la exposición al fármaco total (Kimberlin *et al.*, 2009).

Usos terapéuticos

El oseltamivir oral es efectivo en el tratamiento y la prevención de las infecciones por el virus de la influenza A y B. El tratamiento de adultos previamente sanos (75 mg dos veces al día durante 5 días), o niños de 1 a 12 años (dosis ajustada al peso) con influenza aguda, reduce la duración de la enfermedad en alrededor de 1 a 2 días, acelera la recuperación funcional y reduce el riesgo de complicaciones que conducen al uso de antibióticos en un 40 a 50%. El tratamiento reduce en aproximadamente 50% el riesgo de hospitalización posterior en adultos (Kaiser *et al.*, 2003). Cuando el oseltamivir (75 mg una vez al día) (~70 a 90%) se usa para la profilaxis durante la temporada típica de influenza, es efectivo para reducir la probabilidad de enfermedad gripal, tanto en adultos que no han sido vacunados como en residentes de hogares de ancianos inmunizados; el uso a corto plazo protege contra la influenza en los contactos domésticos (Schirmer y Holodniy, 2009).

Efectos secundarios

El oseltamivir oral se asocia con náuseas, molestias abdominales y, con menos frecuencia, vómitos. El malestar GI suele resolverse en 1 a 2 días a pesar de la administración continua de la dosificación y puede prevenirse con la administración de alimentos. Un estudio de profilaxis en adultos mayores reportó un aumento en la frecuencia de cefalea. Ni el fosfato ni el carboxilato interactúan con los CYP *in vitro*. El oseltamivir no parece afectar la fertilidad, pero la seguridad en el embarazo es incierta (categoría C del embarazo).

Zanamivir

El zanamivir es un análogo de ácido siálico que inhibe potente y específicamente las neuraminidasas de los virus de la influenza A y B. Inhibe la replicación *in vitro* de los virus de la influenza A y B, incluidas las cepas resistentes a la amantadina y la rimantadina, y diferentes variantes resistentes al oseltamivir.

Mecanismos de acción y resistencia

El zanamivir inhibe la neuraminidasa viral y, por tanto, provoca la agregación viral en la superficie celular y reduce la diseminación del virus dentro del tracto respiratorio. La selección *in vitro* de virus resistentes al zanamivir está asociada con mutaciones en la hemaglutinina o neuraminidasa viral. Las variantes de hemaglutinina tienen resistencia cruzada a otros inhibidores de neuraminidasa. Las variantes de neuraminidasa contienen mutaciones en el sitio activo de la enzima que disminuyen la unión de zanamivir, pero las enzimas alteradas muestran una actividad o estabilidad reducida. Las variantes resistentes al zanamivir por lo general tienen una infectividad disminuida en animales.

ADME

La tabla 62-3 resume las propiedades farmacocinéticas importantes del zanamivir. La biodisponibilidad oral del zanamivir es inferior a 5%, y la forma comercial se administra por inhalación oral de polvo seco en un transportador de lactosa. El dispositivo inhalador patentado se activa con la respiración y requiere la cooperación del paciente. Después de la inhalación del polvo seco, aproximadamente 15% se deposita en el tracto respiratorio inferior y 80% en la orofaringe. La biodisponibilidad global es 4 a 17%.

En dependencia de la cepa, el zanamivir inhibe competitivamente la actividad de la neuraminidasa de la influenza a concentraciones de unos 0.2 a 3 ng/mL, pero afecta a las neuraminidasas de otros patógenos y fuentes de mamíferos sólo a concentraciones 106 veces mayores. El zanamivir inhibe la replicación *in vitro* de los virus de la influenza A y B, incluidas las cepas resistentes a la amantadina y a la rimantadina y algunas variantes resistentes al oseltamivir. Es activo después de la administración tópica en modelos de influenza animal.

Usos terapéuticos

El zanamivir inhalado es eficaz para la prevención y el tratamiento de infecciones por virus A y B de la influenza. El tratamiento temprano con zanamivir (10 mg [dos inhalaciones] dos veces al día durante 5 días) de la influenza febril, en adultos ambulatorios y niños de 5 años o más, acorta 1 a 3 días el tiempo de resolución de la enfermedad, y en adultos reduce en 40% el riesgo de complicaciones del tracto respiratorio bajo que requieren el uso de antibióticos. El zanamivir inhalado una vez al día es altamente protector contra la enfermedad de influenza extrahospitalaria, y cuando se administra por 10 días, protege contra la transmisión en el hogar. El zanamivir intravenoso ($t_{1/2}$ ~1.7 h) está disponible en Estados Unidos como EIND y en Unión Europea en una base de uso compasivo para la influenza resistente que amenaza a la vida.

Efectos secundarios

El zanamivir inhalado por vía oral generalmente es bien tolerado en adultos ambulatorios y niños con influenza. Se han reportado sibilancias y broncoespasmo en algunos pacientes infectados con influenza sin enfermedad conocida de la vía aérea, y se han producido deterioros agudos de la función pulmonar, incluidos los desenlaces fatales, en aquellos con asma subyacente o enfermedad obstructiva crónica de las vías respiratorias. Este fármaco no suele recomendarse para el tratamiento de pacientes con enfermedad de las vías respiratorias subyacentes debido al riesgo de eventos adversos graves. Los estudios preclínicos de zanamivir no revelaron evidencia de efectos mutagénicos, teratogénicos u oncógenos (no se descarta el riesgo en el embarazo). Hasta la fecha no se han reconocido interacciones medicamentosas clínicamente significativas. El zanamivir no disminuye la respuesta inmune a la vacuna inyectada contra la influenza.

Peramivir

El peramivir es un inhibidor de la neuraminidasa del virus de la influenza aprobado en fecha reciente por la FDA, indicado para el tratamiento de la influenza aguda no complicada en pacientes de 18 años o más que han presentado síntomas durante no más de 2 días. Mientras estuvo en desarrollo clínico, la FDA autorizó su uso de emergencia para el tratamiento de la pandemia del 2009 A/H1N1 en ciertos pacientes adultos y pediátricos (FDA, 2009).

Mecanismos de acción y resistencia

El peramivir tiene un mecanismo de acción similar al de otros inhibidores de la neuraminidasa. La resistencia a neuraminidasa puede ocurrir como resultado de mutaciones puntuales en los genes de neuraminidasa o hemaglutinina, o en ambos. Estructuralmente, el peramivir difiere un poco de otros en su clase a través de una sustitución que resulta en múltiples interacciones de sitios de unión, lo que confiere cierta actividad contra virus resistentes cruzados. La resistencia a los antivirales en la actualidad es baja para los tres inhibidores de la neuraminidasa disponibles entre los virus de la influenza circulantes. Es probable que esto cambie con cada temporada de influenza. En general, existe resistencia cruzada a través de estos agentes. El grado de resistencia cruzada depende de la cepa viral y de las mutaciones puntuales.

ADME

El peramivir no tiene metabolismo significativo en los humanos. No es un sustrato para CYP o un sustrato o inhibidor de la P-glucoproteína. La vida media de eliminación después de la administración intravenosa de 600 mg en una sola dosis es aproximadamente de 20 h. La ruta principal de eliminación es a través de la excreción renal. Alrededor de 90% de la eliminación total es peramivir sin cambios. Se observó una acumulación insignificante después de la dosificación múltiple. Después de una dosis de 600 mg infundida durante 30 minutos, la C_{max} al final de la perfusión fue de 46.8 μg/mL y el $AUC_{0-\infty}$ fue de 102.7 μg*h/mL. La dosificación debe ajustarse en pacientes con depuración de creatinina alterada. Se debe administrar una dosis única de 200 mg para aquellos con una eliminación de creatinina estimada (CL_{Cr}, Cockcroft-Gault) entre 30 y 49 mL/min, y 100 mg para una CL_{Cr} de 10-29 mL/min. Hasta la fecha no se han reconocido interacciones medicamentosas clínicamente significativas.

Usos terapéuticos

Se administra en una sola dosis de 600 mg, por infusión intravenosa durante 15-30 minutos. Un ensayo clínico de fase II demostró que el peramivir intravenoso (300 o 600 mg como infusión de dosis única) redujo el tiempo de alivio de los síntomas, de 82 h (placebo) a 59 h (tratamiento con 600 mg de peramivir) (Kohno *et al.*, 2010). Un ensayo de fase III demostró que el peramivir (300 o 600 mg) es similar al oseltamivir oral (75 mg dos veces al día durante 5 días) en grado de alivio de los síntomas en pacientes con influenza estacional A o B y con tasas comparables de eventos adversos (Kohno *et al.*, 2011). En la actualidad, el uso primario de peramivir puede estar limitado a pacientes con influenza aguda no complicada que no pueden absorber o no pueden tomar agentes orales por otros motivos. Es necesario continuar los estudios sobre el uso de peramivir en pacientes hospitalizados gravemente enfermos y en la población pediátrica.

Efectos secundarios

El evento adverso más común (>2%) es la diarrea. Se han producido reacciones de hipersensibilidad (p. ej., síndrome de Stevens-Johnson y eritema multiforme) y los pacientes tratados con influenza pueden tener un mayor riesgo de eventos neuropsiquiátricos como alucinaciones, delirio y comportamiento anormal. La frecuencia y la gravedad de los efectos adversos (peramivir 300 o 600 mg) son comparables a los del oseltamivir (75 mg dos veces al día durante 5 días) (Kohno *et al.*, 2011). Los pacientes que recibieron 600 mg de peramivir u oseltamivir tuvieron un recuento reducido de neutrófilos (10.4 *vs*. 9.3%), diarrea (8.2 *vs*. 7.4%) y vómitos (1.6 *vs*. 4.1%), respectivamente.

Interferón

Los interferones son citocinas potentes que poseen actividad antiviral, inmunomoduladora y antiproliferativa (véase capítulo 35). Las tres clases principales de IFN humanos con actividad antiviral significativa son α, β y γ. Los IFN alfa recombinantes usados clínicamente son proteínas no glucosiladas de unos 19 500 Da, con predominio de las formas pegiladas en el mercado de Estados Unidos. El mecanismo de acción, ADME, efectos adversos y usos terapéuticos de los IFN se tratan en el capítulo 63. En la actualidad los IFN recombinantes, naturales y pegilados están aprobados en Estados Unidos para tratar el condiloma acuminado, la infección crónica por HCV, la infección crónica por HBV, el sarcoma de Kaposi en pacientes infectados por HIV, otras enfermedades malignas y la esclerosis múltiple. Además, a los IFN se les ha otorgado el estado de medicamento huérfano para una variedad de estados de enfermedades raras, que incluyen fibrosis pulmonar idiopática, papilomatosis laríngea, artritis reumatoide juvenil e infecciones asociadas con enfermedad granulomatosa crónica.

Papilomavirus

La inyección intralesional de varios IFN naturales y recombinantes en condilomas acuminados refractarios (verrugas genitales) se asocia con la depuración completa de dichas verrugas en 36 a 62% de los pacientes, pero se prefieren otros tratamientos. La recaída ocurre de 20 a 30% de los pacientes. La verruga vulgar puede responder al IFN-α intralesional. La administración intramuscular o subcutánea se asocia con cierta regresión del tamaño de la verruga pero una mayor toxicidad. El IFN sistémico proporciona un beneficio adyuvante en la papilomatosis laríngea juvenil recurrente y en el tratamiento de la enfermedad laríngea en pacientes mayores.

Otros virus

Se ha demostrado que los interferones tienen efectos virológicos y clínicos en diversas infecciones por herpesvirus, incluidas infecciones genitales por HSV, infección por herpes zóster localizada de pacientes con cáncer o adultos mayores, e infecciones por CMV en pacientes con trasplante renal. Sin embargo, el IFN en general se asocia con más efectos secundarios y beneficios clínicos inferiores en comparación con las terapias antivirales convencionales. Las combinaciones de IFN y trifluridina aplicadas tópicamente parecen activas en las infecciones por HSV mucocutáneas resistentes al aciclovir. En personas infectadas por el HIV, los IFN se han asociado con efectos antirretrovirales. Sin embargo, en la infección avanzada, la combinación de zidovudina e IFN está asociada con sólo un beneficio transitorio y una toxicidad hematológica excesiva. El IFN-α (3 millones de unidades tres veces por semana) es eficaz para el tratamiento de la trombocitopenia relacionada con el HIV que es resistente a la terapia con zidovudina.

El interferón tiene actividad antiviral de amplio espectro contra virus respiratorios distintos de los adenovirus. Sin embargo, el IFN-α profiláctico intranasal sólo protege contra los resfriados de rinovirus; el uso crónico está limitado por la aparición de efectos secundarios nasales. El IFN intranasal es terapéuticamente ineficaz en resfriados de rinovirus establecidos.

Agradecimientos: *Frederick G. Hayden y Charles Flexner contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antivirales contra el virus del herpes y la influenza*

Fármaco	Usos terapéuticos	Usos terapéuticos
AGENTES ANTIHERPÉTICOS		
Análogos de nucleósidos de guanina		
Aciclovir Valaciclovir (Val, forma de profármaco de éster de aciclovir)	• Uso clínico limitado a virus del herpes • Eficacia contra: HSV-1 > HSV-2 > VZV > EBV > CMV = –6	• El aciclovir tiene baja biodisponibilidad (~20%); Val tiene ~70% de biodisponibilidad • Concentrados en leche materna • La eliminación a través de la excreción renal de aciclovir requiere una buena función renal; $t_{1/2}$ prolongada en recién nacidos y pacientes anúricos • Uso seguro a largo plazo (10 años)
Cidofovir	• Activo contra el herpes humano, el papiloma, el polioma, la viruela, los adenovirus	• Baja biodisponibilidad oral • La $t_{1/2}$ en plasma ~2.6 h, pero el metabolito difosfato activo tiene una prolongada $t_{1/2}$ en las células, al igual que un metabolito de fosfocolina ($t_{1/2}$ = 86 h) • Riesgo mayor: nefrotoxicidad, reducida por probenecid oral y prehidratación con solución salina (téngase cuidado con las interacciones de probenecid y otros medicamentos)
Famciclovir (Fam), forma de profármaco, convertida rápidamente a penciclovir (Pen)	• Penciclovir similar a aciclovir contra HSV y VZV; también inhibe el HBV	• Biodisponibilidad oral: Pen, <5%; Fam, ~75% • Los alimentos reducen la velocidad, pero no el grado de absorción de Pen • No está establecida la seguridad en el embarazo
Valganciclovir (Val), profármaco de éster de valilo de ganciclovir (Gan)	• Gan tiene actividad inhibidora contra todos los virus del herpes, especialmente CMV	• Gan menos activo contra cepas de HSV deficientes en TK resistentes al aciclovir • La forma activa de trifosfato tiene $t_{1/2}$ celular prolongada • La administración intravenosa proporciona buenos niveles en el humor vítreo con un tiempo de permanencia prolongado ($t_{1/2}$ ~25 h) • Efectos adversos importantes: mielosupresión, neutropenia • Riesgo en el embarazo no descartado
Análogo de pirofosfato		
Foscarnet	• Activo contra todos los herpesvirus y el HIV	• Poco soluble en agua; requiere grandes volúmenes • Efectos adversos: nefrotoxicidad, hipocalcemia • Incierta seguridad en el embarazo y la infancia
Otros agentes		
Fomivirsen (oligonucleótido no codificante)	• Inhibe la replicación del CMV	• Ya no está disponible en Estados Unidos
Docosanol (alcohol de cadena larga)	• Crema a 10% para el herpes labial	• El inicio del tratamiento en etapas papulares o posteriores no proporciona ningún beneficio
Idoxuridina (análogo de timidina yodada)	• Queratitis por HSV oftálmica (en Estados Unidos)	• Efectos adversos: dolor, prurito, inflamación, edema de ojo/párpado
Trifluridina (nucleósido de trifluoropirimidina)	• Herpes ocular; 1° queratoconjuntivitis, queratitis epitelial recurrente de HSV1/2; para uso externo	• Más activo que la idoxuridina y comparable a la vidarabina en infecciones oculares por HSV • Forma de trifosfato incorporada en el DNA del hospedador y del virus, por lo que no se usa sistémicamente
AGENTES ANTIINFLUENZA		
Inhibidores de la función de la proteína viral M2		
Amantadina (Ama) Rimantadina (Rima)	• Activo sólo contra virus susceptibles de influenza A (no B) • Profilaxis estacional contra la gripe A (70 a 90% de protección)	• Rima de 4 a 10 veces más activa que Ama • Los aislados resistentes aparecen después de 2 a 3 días de terapia • Prácticamente todas las cepas de gripe H3N2 son resistentes a estos fármacos • La vacunación es más rentable
Inhibidores de la neuraminidasa viral (consúltense datos PK en la tabla 62-3)		
Oseltamivir	• Tratamiento y prevención de la gripe A y B	• Probenecid duplica la $t_{1/2}$ plasmática
Zanamivir	• Tratamiento y prevención de influenza A y B	• Formulación inhalable • Formulación IV disponible como EIND • Sin interacciones farmacológicas clínicamente significativas
Peramivir	• Tratamiento de la gripe aguda no complicada en pacientes ≥18 años y sintomático ≤2 días	• Se administra como infusión IV; para pacientes que no pueden absorber agentes orales • Comparable en eficacia y efectos adversos al oseltamivir • No se reportan interacciones farmacológicas clínicamente significativas
CITOCINAS		
Interferón (IFN-α recombinantes, IFN naturales y pegilados)	• Tratamiento del condiloma acuminado, infección crónica por HCV y HBV, sarcoma de Kaposi (en pacientes con HIV, otras neoplasias malignas), esclerosis múltiple	• Véase capítulo 63

Bibliografía

CDC. 2016–2017 influenza vaccination recommendations [Internet]. **2016** [citado 23 oct 2016]. Disponible en: http://www.cdc.gov/flu

Chilukuri S, Rosen T. Management of acyclovir-resistant herpes simplex virus. *Dermatol Clin* **2003**;*21*:311–320.

Colin J, *et al*. Ganciclovir ophthalmic gel (Virgan: 0.15%) in the treatment of herpes simplex keratitis. *Cornea* **1997**;*16*:393–399.

Corey L, *et al*. Once-daily valacyclovir to reduce the risk of transmission of genital herpes. *N Engl J Med* **2004**;*350*:11–20.

Corey L, Wald A. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* **2009**;*361*:1376–1385.

Elion GB. History, mechanism of action, spectrum and selectivity of nucleoside analogs. In: Mills J, Corey L (eds.). *Antiviral Chemotherapy: New Directions for Clinical Application and Research*. New York: Elsevier; **1986**. p 118–137.

Elish D, *et al*. Therapeutic options for herpes labialis. II: Topical agents. *Cutis* **2004**;*74*:35–40.

Faulds D, Heel RC. Ganciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in cytomegalovirus infections. *Drugs* **1990**;*39*(4):597–638.

FDA. FDA authorizes emergency use of intravenous antiviral peramivir for 2009 H1N1 influenza for certain patients, settings [Internet]. **2009** [citado 22 oct 2016]. Disponible en: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2009/ucm187813.htm

Hadziyannis SJ, *et al*. Oral ganciclovir treatment in chronic hepatitis B virus infection: a pilot study. *J Hepatol* **1999**;*31*:210–214.

Hitchcock M, *et al*. Cidofovir, a new agent with potent anti-herpesvirus activity. *Antiviral Chem Chemother* **1996**;*7*:115–127.

Kaiser L, *et al*. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* **2003**;*163*(14):1667–1672.

Kimberlin D, Rouse D. Clinical practice: genital herpes. *N Engl J Med* **2004**;*350*:1970–1977.

Kimberlin D, *et al*. Oseltamivir pharmacokinetics (PK) in infants: interim results from multicenter trial. Paper presented at the 47th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), Philadelphia, PA; **2009**.

Kimberlin DW, *et al*. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* **2001**;*108*:230–238.

Kohno S, *et al*. S-021812 Clinical Study Group. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2010**;*54*:4568–4574.

Kohno S, *et al*. Phase III randomized, double-blind study comparing single-dose intravenous peramivir with oral oseltamivir in patients with seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2011**;*55*:5267–5276.

Kotton CN, *et al*. International consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Transplantation* **2010**;*89*:779–795.

Lai CL, *et al*. A comparison of the efficacy of lamivudine and famciclovir in Asian patients with chronic hepatitis B: Results of 24 weeks of therapy. *J Med Virol* **2002**;*67*:334–338.

Moscona A. Global transmission of oseltamivir-resistant influenza. *N Engl J Med* **2009**;*360*:953–956.

Raborn GW, *et al*. Effective treatment of herpes simplex labialis with penciclovir cream: combined results of two trials. *J Am Dent Assoc* **2002**;*133*:303–309.

Ratanajamit C, *et al*. Adverse pregnancy outcome in women exposed to acyclovir during pregnancy: a population-based observational study. *Scand J Infect Dis* **2003**;*35*:255–259.

Reusser P, *et al*. Randomized multicenter trial of foscarnet *versus* ganciclovir for preemptive therapy of cytomegalovirus infection after allogeneic stem cell transplantation. *Blood* **2002**;*99*:1159–1164.

Schirmer P, Holodniy M. Oseltamivir for treatment and prophylaxis of influenza infection. *Expert Opin Drug Saf* **2009**;*8*:357–371.

Schmidt AC. Antiviral therapy for influenza: a clinical and economic comparative review. *Drugs* **2004**;*64*:2031–2046.

Schreiber A, *et al*. Antiviral treatment of cytomegalovirus infection and resistant strains. *Expert Opin Pharmacother* **2009**;*10*:191–209.

Spruance SL, *et al*. Acyclovir cream for treatment of herpes simplex labialis: results of two randomized, doubleblind, vehicle-controlled, multicenter clinical trials. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;*46*: 2238–2243.

Steer CB, *et al*. Varicella-zoster infection after allogeneic bone marrow transplantation: incidence, risk factors and prevention with low-dose aciclovir and ganciclovir. *Bone Marrow Transplant* **2000**;*25*:657–664.

Steingrimsdottir H, *et al*. Bioavailability of aciclovir after oral administration of acyclovir and its prodrug valaciclovir to patients with leukopenia after chemotherapy. *Antimicrob Agents Chemother* **2000**;*44*:207–209.

Tyring S, *et al*. Famciclovir for ophthalmic zoster: a randomised acyclovir controlled study. *Br J Ophthalmol* **2001**;*85*:576–581.

Tyring SK, *et al*. Antiviral therapy for herpes zoster. *Arch Fam Med* **2000**;*9*:863–869.

Wagstaff AJ, *et al*. Acyclovir: a reappraisal of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **1994**;*47*: 153–205.

Capítulo 63

Tratamiento de la hepatitis viral (HBV/HCV)

Jennifer J. Kiser y Charles W. Flexner

VIRUS DE LA HEPATITIS B

- Descripción general del HBV
- Heterogeneidad genética del HBV
- Genoma y ciclo de vida del HBV
- Objetivos de los fármacos y enfoque del tratamiento del HBV
- Implicaciones clínicas de la resistencia al HBV
- Insuficiencia hepática: implicaciones para el tratamiento del HBV
- Farmacoterapia de la infección por HBV
- Agentes de investigación

VIRUS DE LA HEPATITIS C

- Descripción general del HCV
- Heterogeneidad genética del HCV
- Genoma y ciclo de vida de HCV
- Objetivos y enfoque del tratamiento del HCV
- Implicaciones clínicas de la resistencia al HCV
- Insuficiencia hepática: implicaciones para el tratamiento del HCV
- Farmacoterapia del HCV
- Agentes de investigación y el futuro para el tratamiento del HCV

Los virus de hepatitis causan inflamación y necrosis del hígado. Las hepatitis A y E, que se transmiten a través de la ruta fecal-oral, son típicamente autolimitadas, aunque un pequeño porcentaje (1-2%) de las personas infectadas desarrollará insuficiencia hepática fulminante. Sin embargo, los virus del HBV, HCV y hepatitis D se transmiten por vía parenteral. Las hepatitis B y C pueden o no causar síntomas de infección aguda, pero ambas pueden progresar a una infección crónica. Las personas con infección crónica por hepatitis B o C tienen riesgo de cirrosis, insuficiencia hepática y carcinoma hepatocelular. Hay dos diferencias notables entre el HBV y el HCV. En *primer* lugar, el HBV es una enfermedad prevenible por vacuna, mientras que no hay una vacuna disponible para prevenir el HCV. En *segundo* lugar, el HCV se puede curar con un tratamiento efectivo, mientras que los tratamientos actuales para el HBV no son completamente curativos. El virus de la hepatitis D es defectuoso y requiere la presencia del HBV para propagarse. Las personas coinfectadas con hepatitis B y D tienen un mayor riesgo de cirrosis y carcinoma hepatocelular en comparación con individuos con infección sólo por hepatitis B, pero afortunadamente sólo alrededor del 5% de las personas con HBV están coinfectadas con hepatitis D.

No hay terapias antivirales disponibles para el tratamiento de los virus de las hepatitis A y E. En este momento, el único fármaco disponible para tratar la hepatitis D es pegIFN-α, y tiene éxito en sólo 20-35% de los pacientes (Durantel y Zoulim, 2016). Hay varios medicamentos disponibles para el tratamiento de las hepatitis B y C. De hecho, el RdRp (NS5B), el complejo de replicación NS5A y la proteasa NS3 del HCV han sido objetivos fructíferos para el desarrollo de fármacos en la última década. Ahora tenemos un número creciente de DAA que inhiben la RdRp del HCV, la proteasa NS3 y NS5A. Estos DAA, que a menudo se usan en terapias combinadas orales, han revolucionado el tratamiento del HCV, tienen buenos perfiles de seguridad y proporcionan tratamientos bien tolerados y muy efectivos para la infección del HCV. Las terapias disponibles para el HBV incluyen IFN y nucleósidos y análogos de nucleótidos. Varios agentes se encuentran en diversas etapas de desarrollo clínico para el tratamiento del HBV. Las estrategias terapéuticas para estas dos infecciones virales crónicas, hepatitis B y C, son muy diferentes y se describen por separado en este capítulo.

Varios agentes empleados contra los virus de la hepatitis, incluyendo IFN, ribavirina y los análogos de nucleósidos/nucleótidos lamivudina, emtricitabina y tenofovir, también se usan para tratar otras afecciones, descritas en los capítulos 64 (Antirretrovirales y tratamiento de la infección por HIV) y 69 (Farmacología Ocular).

La evaluación de la etapa y la gravedad de la enfermedad hepática es un aspecto importante del tratamiento de las personas con hepatitis viral crónica. Los individuos con cirrosis requieren monitorización adicional para posibles complicaciones (p. ej., várices y carcinoma hepatocelular) y el enfoque del tratamiento difiere en cirróticos y cirróticos descompensados en comparación con individuos sin fibrosis hepática significativa. La cirrosis puede diagnosticarse con exámenes histológicos, radiográficos o de laboratorio. Sin embargo, la cirrosis descompensada (también conocida como enfermedad hepática en etapa terminal) es un diagnóstico clínico basado en la presencia de hemorragia varicosa, ascitis, ictericia o encefalopatía hepática. La cirrosis descompensada conlleva un alto riesgo de mortalidad (mediana de supervivencia de 2 años), y estas personas deben ser evaluadas para el trasplante de hígado.

La urgencia para el trasplante de hígado en individuos con cirrosis descompensada se determina utilizando la puntuación MELD. Una puntuación MELD se calcula en función de la bilirrubina, INR y creatinina sérica del paciente. Las personas con puntajes MELD más altos tienen un mayor riesgo de mortalidad y una necesidad más urgente de trasplante. La cirrosis también se puede categorizar según el puntaje de Child-Pugh. La puntuación de Child-Pugh representa los valores de bilirrubina, albúmina e INR y la presencia/ausencia de ascitis y encefalopatía. Los puntajes más altos se asocian con una enfermedad más avanzada: insuficiencia hepática leve (categoría A de Child-Pugh, puntaje de 5-6), insuficiencia hepática moderada (categoría B de Child-Pugh, puntuación de 7-9) e insuficiencia hepática grave (categoría C de Child-Pugh, puntuación de 10-15). Las personas con puntajes Child-Pugh B y C tienen cirrosis descompensada. La familiaridad con el puntaje de MELD y Child-Pugh y los diagnósticos de cirrosis compensada *versus* descompensada es útil para comprender la base farmacológica del tratamiento de las hepatitis B y C.

Virus de la hepatitis B

Descripción general del HBV

En todo el mundo, se estima que 2 mil millones de personas han sido infectadas con el HBV y aproximadamente 240 millones tienen enfermedades crónicas (WHO, 2015). Las áreas con la mayor endemicidad del HBV son el África subsahariana y los países de la región occidental-Pacífico de la WHO (p. ej., China) (Schweitzer *et al.*, 2015). En estas regiones, lo más probable es que el HBV se adquiera perinatalmente. Las personas infectadas al nacer tienen un 90% de riesgo de progresar a una enfermedad crónica; de lo contrario, el riesgo de enfermedad crónica por HBV en adultos es del 5% (Tong y Revill, 2016). El riesgo de por vida de desarrollar cirrosis, insuficiencia hepática o carcinoma hepatocelular en individuos con HBV es del 15 al 40% (Lin *et al.*, 2016). Hay aproximadamente 686 000 muertes relacionadas con el HBV al año, lo que hace que el HBV sea la principal causa de muertes relacionadas con el hígado en todo el mundo (WHO, 2016).

Heterogeneidad genética del HBV

Hay 10 genotipos de HBV descritos (A-J) y al menos 35 subtipos con distintas distribuciones geográficas (Tong y Revill, 2016). El genotipo A es más frecuente en América del Norte y África, los genotipos B y C son dominantes en todo el este de Asia y se transmiten principalmente por vía perinatal, y el genotipo D es más común en el sur de Europa y la India. El

Abreviaturas

2-5(A): (*2′-5′-oligoadenylate*) 2′-5′-oligoadenilato
AASLD: (*American Association for the Study of Liver Diseases*) Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas
ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
ALT: (*alanine aminotransferase*) Alanina aminotransferasa
anti-HB: (*hepatitis B surface antibody*) Anticuerpo de superficie de hepatitis B
AST: (*aspartate aminotransferase*) Aspartato aminotransferasa
AUC_{SS}: (*area under the plasma concentration-time curve at steady state*) Área bajo la curva plasmática de concentración-tiempo en estado estable
BCRP: (*breast cancer resistance protein*) Proteína de resistencia al cáncer de mama
BMD: (*bone mineral density*) Densidad mineral ósea
cccDNA: (*covalently closed circular DNA*) DNA circular cerrado covalentemente
$C_{máx}$, $C_{Pmáx}$: (*maximal blood or plasma concentration*) Concentración máxima de sangre o plasma
C_P: (*plasma concentration*) Concentración plasmática
CPss: (*plasma concentration at steady state*) Concentración de plasma en estado estable
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DAA: (*direct-acting antiviral*) Antiviral de acción directa
dATP: (*deoxyadenosine triphosphate*) Desoxiadenosina trifosfato
DCV/SOF: (*daclatasvir/sofosbuvir fixed-dose combination*) Combinación de dosis fija de daclatasvir/sofosbuvir
dNTP: (*deoxynucleotide triphosphate*) Desoxinucleótido trifosfato
EBR: (*elbasvir*) Elbasvir
eGFR: (*estimated glomerular filtration rate*) Tasa de filtración glomerular estimada
eIF-2: (*eukaryotic initiation factor*) Factor de iniciación eucariota
ESRD: (*end-stage renal disease*) Enfermedad renal en etapa terminal
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
GTP: (*guanosine triphosphate*) Trifosfato de guanosina
GZR: (*grazoprevir*) Grazoprevir
HBeAg: (*hepatitis B e antigen*) Antígeno e de la hepatitis B
HBsAg: (*hepatitis B surface antigen*) Antígeno de superficie de la hepatitis B
HINT1: (*histidine triad nucleotide-binding protein 1*) Proteína de unión a nucleótido de la triada de histidina 1
IFN: (*interferon INR: international normalized ratio*) Interferón INR: razón normalizada internacional
LBAT: (*liver bile acid transporter*) Transportador de ácido biliar del hígado
LDV/SOF: (*ledipasvir/sofosbuvir fixed-dose combination*) Combinación de dosis fija de ledipasvir/sofosbuvir
MELD: (*model for end-stage liver disease*) Modelo para la enfermedad hepática en etapa terminal
MHC: (*major histocompatibility complex*) Complejo mayor de histocompatibilidad
MRP: (*multidrug resistance protein*) Proteína de resistencia a múltiples fármacos
MU: (*million units*) Millones de unidades
NTCP: (*Na^+/taurocholate cotransporter*) Cotransportador de Na^+/taurocolato
ORF: (*open reading frame*) Marco de lectura abierto
PEG: (*polyethylene glycol*) polietilenglicol
pegIFN: (*pegylated interferon*) Interferón pegilado
Pgp: (*P-glycoprotein*) P-glucoproteína
PPI: (*proton pump inhibitor*) Inhibidor de la bomba de protones
PrO: (*paritaprevir/ritonavir-boosted, ombitasvir combination*) Combinación de paritaprevir/ritonavir potenciada con ombitasvir
PrOD: (*paritaprevir/ritonavir-boosted, ombitasvir, dasabuvir combination*) Combinación de paritaprevir/ritonavir potenciada con ombitasvir, dasabuvir
RAV: (*resistance-associated variant*) Variante asociada a la resistencia
RdRp: (*RNA-dependent RNA polymerase*) RNA polimerasa dependiente de RNA
RT: (*reverse transcriptase*) Transcriptasa inversa
SIM/SOF: (*simeprevir and sofosbuvir coadministered*) Simeprevir y sofosbuvir coadministrados
SOF: (*sofosbuvir*) Sofosbuvir
SVR: (*sustained virologic response*) Respuesta virológica sostenida
TAF: (*tenofovir alafenamide fumarate*) Fumarato de tenofovir alafenamida
TDF: (*tenofovir disoproxil fumarate*) Tenofovir disoproxil fumarato
VEL/SOF: (*fixed-dose combination of VEL and SOF*) Combinación de dosis fija de VEL y SOF
VEL: (*velpatasvir*) Velpatasvir
WHO: (*World Health Organization*) Organización Mundial de la Salud

genotipo E está restringido en gran medida al África subsahariana, mientras que los genotipos F y H son coherentes en los pueblos indígenas de América del Sur. Los genotipos I y J se han descrito en sólo tres individuos y un individuo, respectivamente.

Los genotipos tienen relevancia para la manifestación clínica de la infección y la respuesta a la terapia antiviral. Las características clínicas relevantes de los genotipos del HBV incluyen la velocidad y la durabilidad del HBeAg (pérdida o seroconversión, A y D > B y C), el riesgo de desarrollar HBeAg(–) hepatitis B crónica (C y D > A), pérdida espontánea de HBeAg (B > C), cirrosis (C), carcinoma hepatocelular (C en asiáticos, F en nativos de Alaska) y respuesta a antivirales (A y B > C y D).

Genoma y ciclo de vida del HBV

El virus de la hepatitis B es pequeño, envuelto, y de doble cadena de DNA de unas 3 200 kb de longitud. El virus está compuesto por un núcleo de nucleocápside (HBcAg, antígeno central) rodeado por una envoltura externa de lipoproteína que contiene el antígeno de superficie (HBsAg). El HBV es compacto y contiene cuatro ORF superpuestos. El ORF C codifica la proteína de nucleocápside y HBeAg, ORF P codifica la polimerasa y la proteína terminal, ORF S/pre-S codifica tres proteínas de envoltura y ORF X codifica la proteína X reguladora.

La figura 63-1 representa el ciclo de vida del HBV (Brahmania *et al.*, 2016; Lin *et al.*, 2016; Tong y Revill, 2016). El HBV se une al NTCP (SLC10A1, también llamado LBAT) en la superficie de los hepatocitos. El virus se absorbe en el hepatocito, donde no está recubierto. La doble cadena de DNA parcialmente es insertada en el núcleo de la célula huésped. La doble hebra parcial se repara a continuación para formar cccDNA. El cccDNA no se elimina con los tratamientos disponibles; por tanto, actualmente no es posible una cura completa. El cccDNA forma complejos con las proteínas del huésped para formar un minicromosoma que se convierte en una plantilla para la transcripción de los diversos RNA derivados del virus. Estos RNA se transportan al citoplasma, y algunos de los RNA más pequeños se transforman en diversas proteínas virales, incluida la proteína de envoltura. Estas proteínas realmente pueden liberarse sin ningún material genético (conocidas como partículas subvirales). Las partículas de HBsAg filamentosas y esféricas se producen en un exceso de 3-4 log sobre viriones (partículas virales completas). Se cree que estas partículas de subvirus contribuyen a la tolerancia inmune y al agotamiento de las células T aumentando la cantidad de antígeno que está circulando. El RNA pregenómico más grande se usa para formar la proteína HBcAg, que también está encapsulada. En la cápside, el HBV se transcribe de forma inversa para producir más DNA de HBV, y luego el virus se une a las proteínas y se libera como un virión.

Algunos pacientes desarrollan mutaciones en el genoma del HBV que previenen la formación de HBeAg a pesar de la replicación activa del HBV; esta condición se conoce como enfermedad HBeAg(–).

Objetivos de los fármacos y enfoque del tratamiento del HBV

El virus de la hepatitis B es una condición dinámica. Las personas con infección crónica pueden atravesar varias fases de la enfermedad a lo largo de sus vidas. En la actualidad, el tratamiento generalmente se reserva para individuos con altos niveles de DNA HBV circulante y elevaciones de alanina aminotransferasa, aquellos con cirrosis o para prevenir la reactivación de la enfermedad en los que reciben terapias inmunosupresoras (p. ej., quimioterapia) (Terrault *et al.*, 2016). Cuando es necesario el tratamiento, el enfoque del tratamiento del HBV en niños y adultos es similar, pero la mayoría de los niños tiene niveles normales de alanina aminotransferasa y no requieren tratamiento.

Las terapias actuales contra el HBV no pueden lograr una curación completa, y sólo una pequeña proporción (~10%) de los pacientes logra una curación funcional. Una cura funcional se define como DNA del HBV indetectable con seroconversión de HBsAg a anti-HBs. Esto es análogo a una infección aguda resuelta, pero el cccDNA persiste, lo que puede conducir a la reactivación de la enfermedad. Las opciones de tratamiento existentes incluyen pegIFN-α, que tiene efectos antivirales e inmunomoduladores inespecíficos, o los análogos nucleósidos (nucleótidos) (figura 63-2) adefovir, entecavir, lamivudina, telbivudina y tenofovir, que inhiben la polimerasa del HBV. El tratamiento con IFN es limitado (48-52 semanas), mientras que las personas pueden requerir un tratamiento de por vida con análogos nucleósidos (nucleótidos). El entecavir y el TDF son las terapias preferidas debido a su potencia, buena tolerabilidad y bajo potencial para el desarrollo de resistencia (Martin *et al.*, 2015). Las consideraciones para seleccionar entre las terapias preferidas para el HBV incluyen la gravedad de la enfermedad hepática, la disposi-

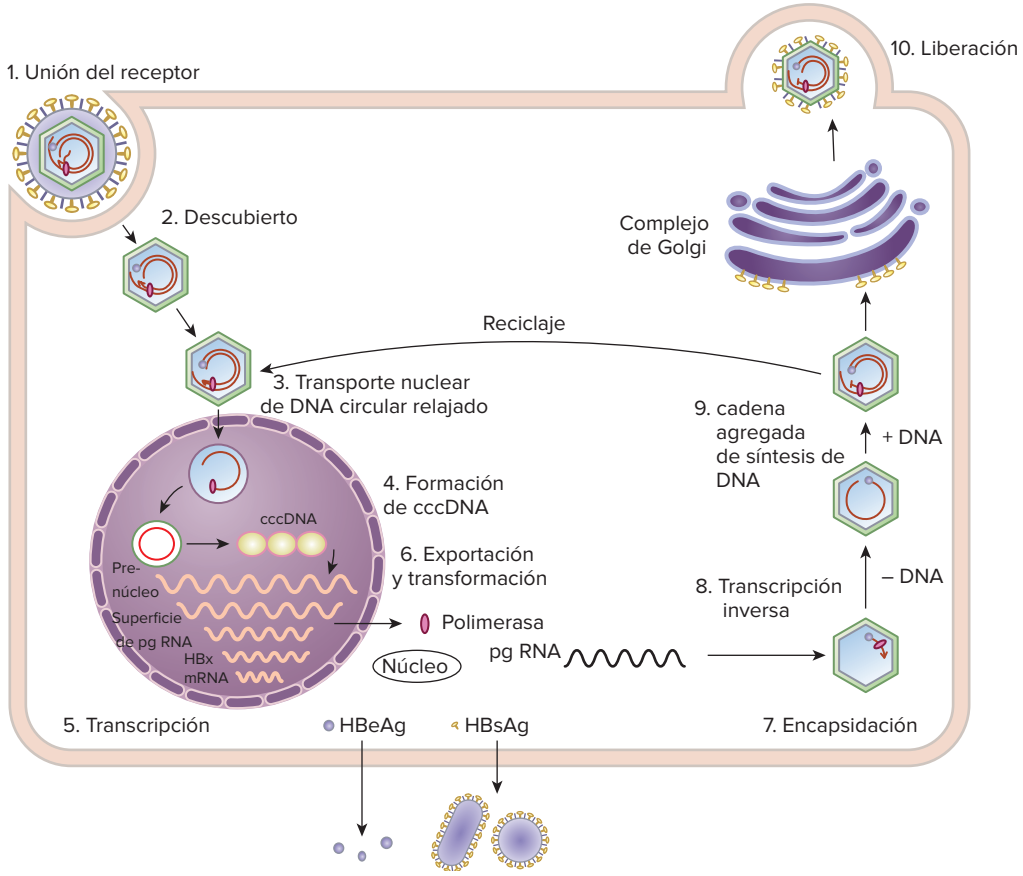


Figura 63-1 *Ciclo de vida de la hepatitis B.* No todos los pasos en el ciclo de vida viral de la hepatitis B han sido completamente elucidados. La figura representa nuestro entendimiento actual. Para más detalles, consúltense las siguientes referencias: Brahmania *et al.*, 2016; Liang *et al.*, 2015; y Tong y Revill, 2016.

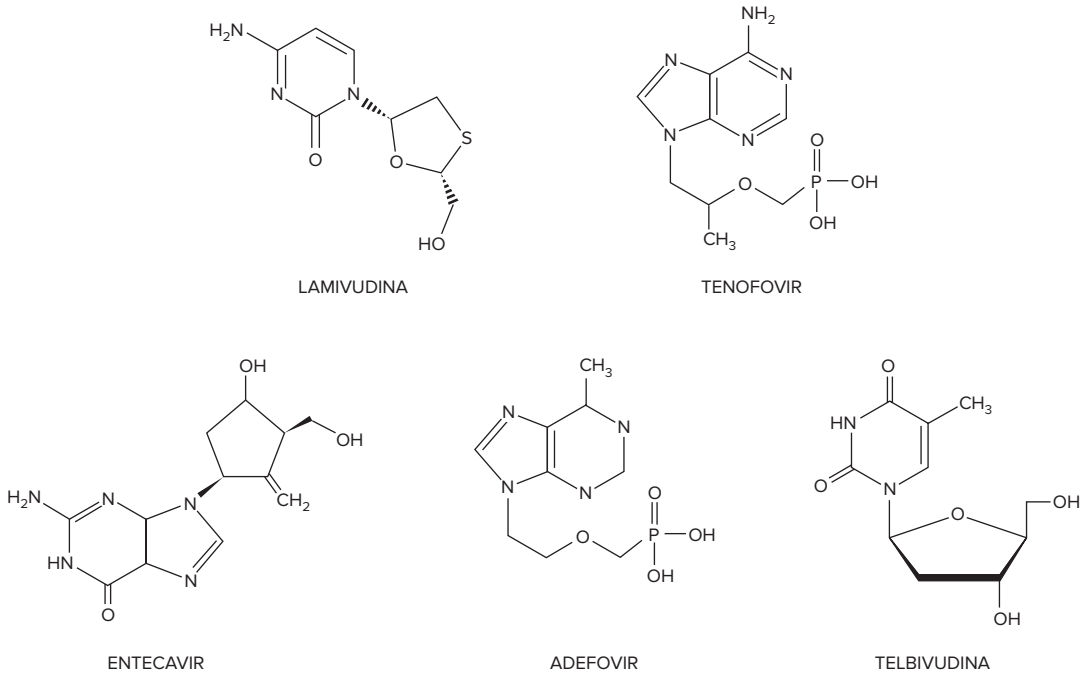


Figura 63-2 *Estructuras químicas de análogos de nucleósidos(nucleótidos) utilizados para tratar la hepatitis B.*

ción del paciente, el tratamiento previo, los efectos secundarios, el genotipo/serotipo del HBV, las comorbilidades y el costo.

Debido a que una curación funcional ocurre sólo en un pequeño número de pacientes con agentes actuales y no es posible una curación completa, los objetivos del tratamiento con análogos de pegIFN-α o nucleósidos(nucleótidos) consisten en suprimir la replicación del DNA del HBV y promover la seroconversión de HBeAg en anti-HBe, que a su vez ralentizará la progresión de la enfermedad hepática; reducir el riesgo de complicaciones, incluido el carcinoma hepatocelular; y prolongar la supervivencia (Liang *et al.*, 2015).

Implicaciones clínicas de la resistencia al HBV

El virus de la hepatitis B se replica a gran velocidad. La polimerasa viral también carece de capacidad de corrección. Estas condiciones resultan en la generación de una gran cantidad de mutaciones virales. Las mutaciones que confieren una ventaja de replicación se seleccionan preferentemente bajo presión de la terapia antiviral. Las mutaciones en el dominio de la transcriptasa inversa/polimerasa confieren resistencia a los análogos de nucleósidos.

La lamivudina tiene la barrera genética más baja para el desarrollo de la resistencia. Después de 4 años de tratamiento con lamivudina, el 71% de los pacientes ha desarrollado la mutación M204V/I, lo que hace que este fármaco sea ineficaz. Veintidós por ciento de las personas tratadas con telbivudina desarrolla esta mutación después de 2 años de tratamiento. Con adefovir, aproximadamente el 29% de los pacientes ha desarrollado una mutación N236T después de 5 años de tratamiento. La resistencia no ha sido reportada con TDF. La tasa de resistencia con entecavir es 1% o menos después de 5 años en individuos sin tratamiento previo, mientras que en aquellos con mutación M204V/I preexistente, la prevalencia de resistencia es mucho mayor, 51% después de 5 años (Bhattacharya y Thio, 2010; Ghany y Doo, 2009).

La aparición de resistencia tiene importantes consecuencias clínicas. La resistencia conduce a una falla terapéutica y un rápido resurgimiento de la replicación viral. Este resurgimiento en la replicación del HBV puede predisponer a los pacientes a la descompensación hepática. Por esta razón, no se recomienda la monoterapia con lamivudina, adefovir o telbivudina para el tratamiento de la hepatitis B (Terrault *et al.*, 2016a). Las personas que toman estos medicamentos requieren una monitorización frecuente del DNA del HBV y asesoramiento sobre la importancia de una adherencia excelente a la terapia diaria.

Insuficiencia hepática: implicaciones para el tratamiento del HBV

La supresión prolongada de la producción del DNA del HBV previene la progresión de la enfermedad en individuos con cirrosis y ayuda a revertir el daño hepático. Aunque el IFN se puede usar en individuos con cirrosis compensada, está contraindicado en aquellos con cirrosis descompensada. La terapia con análogos de nucleósidos(nucleótidos) es el tratamiento de elección para la enfermedad descompensada (Martin *et al.*, 2015). En general, el tratamiento con análogos de nucleósidos(nucleótidos) mejora la función hepática y aumenta la tasa de supervivencia a 5 años en individuos con cirrosis descompensada del 14-35% al 55-86% (Honda *et al.*, 2015). También puede evitar la necesidad de un trasplante de hígado.

Los análogos de nucleósidos(nucleótidos) de elección para el tratamiento de cirrosis descompensada son entecavir y TDF. Ambos agentes requieren ajustes para la insuficiencia renal. El TDF se ha asociado con la nefrotoxicidad, y el entecavir con la acidosis láctica en esta población, por lo que es imprescindible una monitorización cuidadosa. Además, una combinación de análogos de nucleósidos(nucleótidos) puede ser necesaria para mejorar la eficacia en aquellos con resistencia viral preexistente. Todos los análogos de nucleósidos(nucleótidos) llevan una advertencia de recuadro negro para el riesgo de acidosis láctica, que puede ser mayor en personas con enfermedad hepática avanzada.

Farmacoterapia de la infección por HBV

Existen guías de práctica disponibles de varias autoridades sobre el tratamiento del HBV (Martin *et al.*, 2015; Terrault *et al.*, 2016; OMS, 2015). A continuación, se incluye una descripción de las terapias actuales contra el HBV y se proporciona un resumen de los usos terapéuticos y la farmacología clínica de estos medicamentos al final del capítulo.

Interferones

Los interferones son citocinas potentes que poseen efectos antivirales, inmunomoduladores y antiproliferativos (capítulo 35). Estas proteínas son sintetizadas por células huésped en respuesta a diversos inductores y, a su vez, provocan cambios bioquímicos que conducen a un estado antiviral en las células. Actualmente se reconocen tres clases principales de IFN humanos con actividad antiviral significativa: α (>18 especies individuales), β y γ. Los IFN-α recombinantes utilizados clínicamente son proteínas no glucosiladas de aproximadamente 19 500 Da. La unión de proteínas de IFN a moléculas de PEG grandes e inertes (pegilación) ralentiza la absorción, disminuye el aclaramiento y proporciona concentraciones séricas más altas y más prolongadas que permiten una dosificación semanal. PegIFN-α es un agente de primera línea para el tratamiento del HBV.

Mecanismos de acción y resistencia. El IFN-α puede ser producido por casi todas las células en respuesta a infección viral y una variedad de otros estímulos, que incluyen RNA de doble cadena y ciertas citocinas (p. ej., interleucina 1, interleucina 2 y factor de necrosis tumoral). El IFN-α exhibe acciones antivirales y antiproliferativas, estimula la actividad citotóxica de linfocitos, células asesinas naturales y macrófagos, y regula positivamente la expresión de antígenos del MHC de clase I y otros marcadores de superficie. Además, los IFN reducen la producción de varias proteínas celulares, que pueden ser un mediador igualmente importante del beneficio farmacológico de los IFN (Teijaro, 2016).

Tras la unión a receptores celulares específicos, los IFN activan la vía de transducción de señal JakSTAT y conducen a la translocación nuclear de un complejo de proteína celular que se une a genes que contienen un elemento de respuesta específico de IFN. Esto, a su vez, conduce a la síntesis de más de dos docenas de proteínas que contribuyen a la resistencia viral mediada en diferentes etapas de penetración viral.

La inhibición de la síntesis de proteínas es el principal efecto inhibidor de muchos virus. Las proteínas inducidas por IFN incluyen 2-5(A) sintetasa y una proteína cinasa, cualquiera de las cuales puede inhibir la síntesis de proteínas en presencia de RNA de doble cadena. La 2-5(A) sintetasa produce oligómeros de adenilato que activan una endorribonucleasa celular latente (RNasa L) para escindir RNA monocatenarios tanto celulares como virales. La proteína cinasa fosforila e inactiva selectivamente una proteína implicada en la síntesis de proteínas, eIF-2. La proteína cinasa inducida por IFN también puede ser un efector importante de la apoptosis. Además, el IFN induce una fosfodiesterasa que escinde una porción de RNA de transferencia y, por tanto, evita el alargamiento del péptido. Un virus dado se puede inhibir en varios pasos, y el principal efecto inhibidor difiere entre las familias de virus.

Existen interacciones complejas entre los IFN y otras partes del sistema inmune, por lo que los IFN pueden mejorar las infecciones virales ejerciendo efectos antivirales directos o modificando la respuesta inmune a la infección. Por ejemplo, la expresión de antígenos del MHC inducida por IFN puede contribuir a las acciones antivirales del IFN potenciando los efectos líticos de los linfocitos T citotóxicos. Por el contrario, los IFN pueden mediar en algunos de los síntomas sistémicos asociados con infecciones virales y contribuir al daño tisular mediado inmunológicamente en ciertas enfermedades virales.

La genética del huésped puede predecir la capacidad de respuesta del IFN. Los polimorfismos de un solo nucleótido (rs12979860 y rs12980275) en o cerca del gen *IL-28B* en el cromosoma 19 se han asociado con una menor respuesta al tratamiento con IFN con el tratamiento de la hepatitis C (Sonneveld *et al.*, 2012). Los datos son contradictorios sobre si la genética *IL-28B* está asociada con la respuesta al IFN en individuos con HBV (Martin *et al.*, 2015). Este gen codifica IFN-λ-3. INF-λ mejora y mantiene los efectos de INF-α en la replicación viral.

ADME. La administración oral de IFN-α no da como resultado niveles detectables de IFN en suero o aumentos en la actividad de 2-5(A) sintetasa en células mononucleares de sangre periférica (usadas como un marcador de la actividad biológica de IFN). Después de la inyección intramuscular o subcutánea de IFN-α, la absorción excede el 80%. El IFN-α pegilado se dosifica por vía subcutánea una vez por semana. La dosis de pegIFN-α2a es de 180 μg y debe reducirse en pacientes con Cl_{Cr} inferior a 30 mL/min. Los niveles plasmáticos están relacionados con la dosis, alcanzan su punto máximo a las 4-8 h y regresan a la línea base entre 18-36 h. Los niveles de 2-5(A) sintetasa en células mononucleares de sangre periférica muestran aumentos a partir de las 6 h y duran hasta 4 días después de una única inyección. Un estado antiviral en las células mononucleares de sangre periférica alcanza un máximo a las 24 h y disminuye lentamente hasta la línea base a los 6 días posteriores a la inyección. Después de la administración sistémica, se detectan bajos niveles de IFN en las secreciones respiratorias, el líquido cefalorraquídeo, los ojos y el cerebro.

Dos pegIFN están disponibles comercialmente: pegINF-α2a y pegINF-α2b. PegIFN-α2b tiene un tipo de PEG de cadena lineal de 12 000 Da que aumenta el plasma $t_{1/2}$ de 2-3 a 30-54 h. PegIFN-α2a consiste en

un derivado de éster de una cadena ramificada de 40 000-Da PEG unida a IFN-α2A y tiene un plasma $t_{1/2}$ de aproximadamente 80-90 h. Para pegIFN-α2a, las concentraciones séricas máximas ocurren hasta 120 h después de la dosificación y permanecen detectables durante el intervalo de dosificación semanal; los niveles de estado estacionario ocurren 5-8 semanas después del inicio de la dosificación semanal. Para pegIFN-α2A, las concentraciones plasmáticas máximas relacionadas con la dosis se producen a las 15-44 h después de la dosificación y disminuyen en 96-168 h. El aumento del tamaño del PEG se asocia con una $t_{1/2}$ más larga y un aclaramiento renal menor. Alrededor del 30% de pegIFN-α2b es eliminado por los riñones; el resto se elimina tanto por el hígado como por la degradación celular de los complejos receptores de IFN. El PegIFN-α2a es eliminado por el hígado y el riñón. Los pacientes con ESRD requieren reducciones de dosis de ambos productos pegIFN.

Usos terapéuticos. Las formas no pegiladas de IFN se pueden usar en ciertos escenarios clínicos, pero en Estados Unidos, predomina el uso de pegIFN-α. PegIFN-α2a está aprobado por la FDA para el tratamiento de las hepatitis B y C. Su uso en la hepatitis C ha sido reemplazado en gran parte por todos los agentes DAA orales (véase discusión mas adelante). Sin embargo, sigue siendo un agente preferido para el tratamiento del HBV en individuos con replicación continua del DNA del HBV e inflamación hepática. Los IFN están contraindicados en pacientes con enfermedad hepática avanzada porque pueden precipitar el deterioro clínico y aumentar el riesgo de infecciones bacterianas.

A diferencia de los análogos de nucleósidos (nucleótidos), que pueden requerir una administración de por vida para el tratamiento de la hepatitis B, el tratamiento con IFN (o pegIFN) es limitado. La actividad del DNA del HBV plasmático y la polimerasa disminuyen rápidamente con α-IFN (pegIFN-α) en la mayoría de los pacientes, pero la desaparición completa se mantiene sólo en aproximadamente un tercio de los pacientes. La ventaja de α-IFN (pegIFN-α) en comparación con los análogos de nucleósidos(nucleótidos), además de la duración limitada del tratamiento, es la mayor tasa de pérdida de HBeAg (~32-36%) y pérdida de HBsAg (~4-11%) con pegIFN-α (Terrault *et al.*, 2016). Sin embargo, no todos los pacientes responden a α-IFN, y hay toxicidades significativas asociadas con esta terapia.

Los niveles bajos de DNA de HBV en suero antes de la terapia y los niveles elevados de aminotransferasas son predictores de respuesta. Además, las personas con genotipos A y B tienen más probabilidades de responder al α-IFN que los genotipos C o D. Las respuestas con seroconversión a anti-HBe generalmente se asocian con elevaciones de aminotransferasas y, a menudo, una enfermedad similar a la hepatitis durante el segundo o tercer mes de tratamiento, probablemente relacionada con el aclaramiento inmunitario de los hepatocitos infectados.

Efectos adversos. La inyección de dosis recombinantes de IFN de 1 a 2 MU o más usualmente se asocia con un síndrome agudo tipo influenza que comienza varias horas después de la inyección. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, dolor de cabeza, mialgia, artralgia, náuseas, vómitos y diarrea. La fiebre por lo regular se resuelve dentro de las 12 h. La tolerancia se desarrolla gradualmente en la mayoría de los pacientes. Las respuestas febriles pueden ser moderadas por pretratamiento con antipiréticos.

Las principales toxicidades limitantes de la dosis del IFN sistémico son depresión, mielosupresión con granulocitopenia y trombocitopenia; neurotoxicidad manifestada por somnolencia, confusión, alteración del comportamiento y, rara vez, convulsiones; neurastenia debilitante; trastornos autoinmunes, que incluyen tiroiditis e hipotiroidismo; y de manera poco frecuente, efectos cardiovasculares con hipotensión y taquicardia. Pueden producirse elevaciones de las enzimas hepáticas y los triglicéridos, la alopecia, la proteinuria y la azotemia, la nefritis intersticial, la formación de autoanticuerpos, la neumonía y la hepatotoxicidad. La alopecia y el cambio de personalidad son comunes en los niños tratados con IFN (Sokal *et al.*, 1998). El desarrollo de anticuerpos neutralizantes en suero para IFN exógenos puede asociarse con poca frecuencia con pérdida de sensibilidad clínica. El IFN puede afectar la fertilidad y no se establece la seguridad durante el embarazo. Los IFN pueden aumentar la toxicidad hematológica de fármacos como la zidovudina y la ribavirina y pueden aumentar la neurotoxicidad y los efectos cardiotóxicos de otros fármacos. La función tiroidea y las enzimas hepáticas deben controlarse durante la terapia con IFN.

Los IFN pegilados generalmente son mejor tolerados que los IFN estándar, aunque las frecuencias de fiebre, náuseas, inflamación del sitio de inyección y neutropenia pueden ser algo mayores. Las anomalías de laboratorio, incluida la neutropenia grave y la necesidad de modificar la dosis, son más altas en las personas coinfectadas por el HIV.

Usos pediátricos y geriátricos. El interferón-α2b está aprobado para niños de 1 año o más. La dosis es de 6 millones de IU/m^2 tres veces a la semana. El PegIFN-α2a no está aprobado para niños con HBV, pero está aprobado para el tratamiento de niños de 5 años o más con el HCV. Por tanto, las directrices de la AASLD establecen que los proveedores pueden considerar el uso de este medicamento en niños con HBV (Terrault *et al.*, 2016). La dosis de pegIFN-α2a en niños con HCV crónica es de 180 μg/1.73 m^2 × área de superficie corporal una vez a la semana. PegIFN-α2a contiene alcohol bencílico, que se ha asociado con toxicidades neurológicas en bebés y recién nacidos.

Los pacientes de edad avanzada pueden experimentar más toxicidades por el tratamiento con IFN, y los ajustes de dosis son necesarios en la insuficiencia renal.

Entecavir

El entecavir es un análogo de guanosina. El entecavir inhibió la síntesis de DNA del HBV (50% de reducción, EC_{50}) a una concentración de 0.004 μM en células humanas HepG2 transfectadas con HBV de tipo salvaje. La mediana del valor de EC_{50} para entecavir frente a HBV resistente a lamivudina fue de 0.026 μM (rango 0.010-0.059 μM).

Mecanismos de acción y resistencia. El entecavir requiere fosforilación intracelular. El trifosfato de entecavir compite con el trifosfato de desoxiguanosina endógeno e inhibe las tres actividades de la polimerasa del HBV (transcriptasa inversa):

- imprimación base
- transcripción inversa de la cadena negativa del RNA mensajero pregenómico
- síntesis de la cadena positiva del DNA del HBV

El trifosfato de entecavir es un inhibidor débil del DNA de las polimerasas celulares α, β y δ y del DNA de la polimerasa mitocondrial γ.

La susceptibilidad a entecavir se reduce con resistencia a la lamivudina y la telbivudina. En ensayos basados en células, se observaron reducciones de ocho a 30 veces en la susceptibilidad a entecavir para cepas resistentes a lamivudina. En pacientes con resistencia a lamivudina preexistente, la resistencia a entecavir surgió en 7 y 43% después de 1 y 4 años, respectivamente.

La monoterapia con entecavir en pacientes coinfectados con HIV/HBV, incluidos pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, tiene una actividad anti HIV significativa y puede resultar en el desarrollo de la variante M184V (Sasadeusz *et al.*, 2008). Por tanto, entecavir sólo debe usarse en combinación con terapia antirretroviral totalmente supresiva en individuos con coinfección por HIV/HBV.

ADME. La dosis recomendada para adultos sin tratamiento previo con nucleósidos sin cirrosis descompensada es de 0.5 mg una vez al día. Para adultos con resistencia a lamivudina o telbivudina o para aquellos con cirrosis descompensada, la dosis es de 1 mg una vez al día. La dosis debe reducirse para individuos con Cl_{Cr} menor que 50 mL/min. El tiempo para alcanzar el pico de C_P ocurre en 0.5-1.5 h. El estado estable se alcanza después de 6-10 días de dosificación una vez al día. La tableta y la solución oral se pueden usar indistintamente. La administración con alimentos disminuye la $C_{máx}$ en un 44-46% y el AUC en un 18-20%; por tanto, el entecavir se debe administrar con el estómago vacío.

El entecavir se distribuye bastante en los tejidos y se une ligeramente (13%) a las proteínas séricas. Se elimina por lo regular sin cambios en el riñón, quizá por filtración glomerular y secreción tubular neta. El entecavir presenta eliminación bifásica, con una terminal $t_{1/2}$ de 128-149 h. Se necesitan reducciones de dosis para pacientes con Cl_{Cr} menor de 50 mL/min, generalmente por la extensión del intervalo de dosificación.

Usos terapéuticos. El entecavir está aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección crónica por HBV en adultos y niños de 2 años o más con evidencia de replicación viral activa y evidencia de elevaciones persistentes de aminotransferasas séricas o enfermedad histológicamente activa. El entecavir es considerado un agente de primera línea para el HBV debido a su potencia, durabilidad y baja barrera genética para el desarrollo de resistencia (Terrault *et al.*, 2016). En individuos HBeAg-positivos, el 61% está suprimido virológicamente, el 22-25% tiene pérdida de HBeAg, el 68-81% normaliza la ALT, y el 4-5% tiene pérdida de HBsAg después de 2-3 años de tratamiento continuo con entecavir. En individuos HBeAg negativos, 90-91% está suprimido virológicamente y 78-88% normaliza la ALT después de 2-3 años de tratamiento con entecavir, pero menos del 1% tiene pérdida de HBsAg al año. El uso de entecavir reduce el riesgo de carcinoma hepatocelular en relación con los controles históricos no tratados. Pocos estudios han demostrado un beneficio del tratamiento combinado del HBV; sin embargo, un estudio encontró que en individuos con DNA de HBV de 10^8 o más, la combinación de entecavir

y TDF fue superior a entecavir solo (Lok *et al*., 2012). La terapia de combinación de nucleósidos también se puede usar en el caso de cirrosis descompensada y en individuos con avance virológico en entecavir o TDF. La seguridad de entecavir en el embarazo es desconocida.

Efectos adversos. Se han notificado casos de exacerbaciones agudas graves del HBV en pacientes que interrumpieron el tratamiento con anti-HBV, incluido entecavir. La función hepática debe monitorearse estrechamente con seguimiento clínico y de laboratorio durante al menos varios meses en pacientes que interrumpen el tratamiento anti-HBV. Existe un potencial para el desarrollo de resistencia a los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa en la coinfección por HBV/HIV, especialmente si el HIV no se está tratando. La acidosis láctica y la hepatomegalia grave con esteatosis pueden ocurrir en pacientes con cirrosis descompensada que reciben entecavir. Las reacciones adversas más comunes incluyen dolor de cabeza, fatiga, mareos y náuseas (Sasadeusz *et al*., 2008).

Usos pediátricos y geriátricos. La solución oral de entecavir está aprobada en niños mayores de 2 años y la dosificación se basa en un peso de hasta 30 kg. Las exposiciones a entecavir después de una dosis única de 1 mg fueron 29% más altas en voluntarios ancianos *versus* jóvenes HBV seronegativos. Esta diferencia probablemente se explica por la disminución de la función renal con la edad.

Tenofovir

El tenofovir, un nucleósido fosfonato acíclico, está disponible en dos formulaciones diferentes de profármacos, TDF y TAF. El TAF se describe por separado en una discusión a continuación. Con el TDF, las esterasas celulares segmentan el diéster, produciendo tenofovir en el plasma, que entra en las células y posteriormente es fosforilado por las cinasas celulares al tenofovir difosfato (figura 64-4). El medicamento tiene actividad contra el HIV-1 y el HBV. En cultivos celulares *in vitro*, la CE_{50} para tenofovir contra HBV oscila entre 0.14 y 1.5 μM.

Mecanismos de acción y resistencia. El mecanismo de acción del tenofovir se presenta en el capítulo 64. El tenofovir no se ha asociado con el desarrollo de resistencia cuando se usa como monoterapia para el tratamiento del HBV.

ADME. La dosis de TDF es de 300 mg una vez al día; la dosis se reduce en pacientes con insuficiencia renal. La biodisponibilidad de tenofovir es aproximadamente del 25%. Las exposiciones a tenofovir aumentan un 40% con una comida rica en grasas. La unión a proteínas plasmáticas es insignificante (<8%). El tenofovir no es metabolizado por las enzimas CYP. La $t_{1/2}$ de tenofovir en plasma es de 17 h, y La $t_{1/2}$ de la forma activa del fármaco, tenofovir difosfato, es de 6 días y 17 días en sangre periférica y glóbulos rojos, respectivamente. La farmacocinética del tenofovir no está alterada en la insuficiencia hepática, pero las exposiciones plasmáticas aumentan a medida que desciende la Cl_{Cr}, volviéndose 2.8 y 7.3 veces mayor en aquellos con Cl_{Cr} de 30-49 mL/min y 12-29 mL/min en comparación con aquellos con Cl_{Cr} mayor que 80 mL/min. Las dosis deben reducirse en los pacientes con Cl_{Cr} por debajo de 50 mL/min. Aproximadamente el 10% de la dosis se elimina con una sesión de hemodiálisis de 4 h.

Usos terapéuticos. El TDF está aprobado para el tratamiento de la infección por HBV en personas de 2 años o más. Debido a su seguridad, eficacia y perfil de resistencia, el TDF es el preferido para el tratamiento del HBV. En individuos HBeAg-positivos, el 76% está suprimido virológicamente, el 21% tiene conversión de HBeAg a anti-HBe, el 68% normaliza ALT, y el 8% tiene pérdida de HBsAg después de 3 años de tratamiento continuo con TDF. En individuos HBeAg negativos, el 93% está suprimidos virológicamente y el 76% normaliza la ALT después de 2-3 años de tratamiento, pero ninguno tiene pérdida de HBsAg al año (Terrault *et al*., 2016).

Pocos estudios han demostrado un beneficio del tratamiento combinado del HBV; sin embargo, un estudio encontró que en individuos con DNA del HBV 10^8 o más, la combinación de entecavir y TDF fue superior al entecavir solo (Lok *et al*., 2012). La terapia de combinación de nucleótidos también se puede usar en el caso de cirrosis descompensada y en individuos con avance virológico en entecavir o TDF. El TDF tiene una categoría de embarazo B, aunque un estudio encontró que los bebés nacidos de mujeres infectadas con HIV que reciben TDF tenían un 12% menos de densidad mineral ósea en comparación con los bebés nacidos de mujeres que reciben otros agentes antirretrovirales. Las personas infectadas con HIV generalmente son tratadas con tenofovir y emtricitabina. Emtricitabina es un análogo de citidina con actividad contra el HIV y el HBV. Consúltese el capítulo 64 para obtener información adicional acerca de la emtricitabina.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. El tenofovir tiene un bajo potencial de interacciones, pero no está desprovisto de ellas. Tenofovir es un sustrato para varios transportadores de membrana, incluidos OAT1 y MRP4, y TDF es un sustrato para Pgp y BCRP y, por tanto, el tenofovir puede verse afectado por fármacos que inhiben o inducen estos transportadores. Algunas terapias de HCV (p. ej., sofosbuvir, ledipasvir y velpatasvir) aumentan las exposiciones a tenofovir; los pacientes que reciben tales combinaciones requieren una monitorización renal más frecuente.

Usos pediátricos y geriátricos. Las consideraciones primarias en el tratamiento de los ancianos con TDF son las toxicidades óseas y renales; no se ha publicado un estudio exhaustivo de TDF en la población geriátrica. El TDF se ha estudiado en niños y está aprobado para niños de 2 años o más. La dosis de TDF en niños es de 8 mg/kg, con un máximo de 300 mg diarios.

Adefovir

El adefovir dipivoxilo es un profármaco diéster de adefovir, un análogo de nucleótido de fosfonato acíclico de monofosfato de adenosina. Las concentraciones inhibitorias de adefovir contra HBV varían de 0.2 a 1.2 μM en cultivo celular.

Mecanismos de acción y resistencia. El adefovir dipivoxilo ingresa en las células y se desesterifica en adefovir. El adefovir es convertido por las enzimas celulares en difosfato, que actúa como un inhibidor competitivo de DNA polimerasas virales y transcriptasas inversas con respecto a dATP y también sirve como un terminador de cadena de la síntesis de DNA viral (Kundy, 1999).

La resistencia al adefovir emerge en aproximadamente el 29% de los pacientes después de 5 años de tratamiento. El desarrollo de resistencia viral puede aumentar el riesgo de descompensación hepática. Por tanto, adefovir, lamivudina y telbivudina no se recomiendan para el tratamiento del HBV.

ADME. La dosis de adefovir dipivoxilo es de 10 mg una vez al día, pero se debe reducir para aquellos con insuficiencia renal. El compuesto original tiene baja biodisponibilidad oral (<12%), mientras que el profármaco dipivoxilo se absorbe rápidamente e hidroliza por esterasas en el intestino, hígado y sangre hasta adefovir, proporcionando una biodisponibilidad de aproximadamente 30-60%. La comida no afecta la biodisponibilidad. El adefovir está escasamente unido a proteínas (<5%) y tiene un volumen de distribución de casi 0.4 L/kg.

La droga se elimina sin cambios por el riñón a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular. Después de la administración oral de adefovir dipivoxilo, aproximadamente 30-45% de la dosis, se recupera en 24 h; el suero $t_{1/2}$ de eliminación es de 5-7.5 h. La $t_{1/2}$ intracelular del difosfato activo se forma *in vitro* entre 5 y 18 h, aunque típicamente las semividas son mucho más largas *in vivo*. Se recomiendan reducciones de dosis para valores de Cl_{Cr} por debajo de 50 mL/min. El adefovir se elimina por hemodiálisis, pero se desconocen los efectos de la diálisis peritoneal o la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética.

Usos terapéuticos. El adefovir dipivoxilo está aprobado para el tratamiento de infecciones crónicas por HBV en personas de 12 años o más. Sin embargo, el adefovir dipivoxilo no es un agente preferido para el tratamiento del HBV porque está asociado con el desarrollo de resistencia viral y nefrotoxicidad.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. El adefovir dipivoxilo causa nefrotoxicidad relacionada con la dosis y disfunción tubular, que se manifiesta por azotemia e hipofosfatemia, acidosis, glucosuria y proteinuria, que generalmente son reversibles meses después de la interrupción. Otros efectos adversos incluyen dolor de cabeza, malestar abdominal, diarrea y astenia. Los eventos adversos conducen a la interrupción prematura en aproximadamente el 2% de los pacientes. Después de dos años de dosificación, el riesgo de niveles de creatinina sérica superiores a 0.5 mg/dL es aproximadamente del 2%, pero es mayor en aquellos con insuficiencia renal preexistente. Las exacerbaciones agudas, a veces intensas, de la hepatitis pueden ocurrir en pacientes que dejan de tomar adefovir u otras terapias anti-HBV. Se necesita una estrecha monitorización y es posible que se requiera reanudar la terapia antiviral en algunos pacientes.

Hasta la fecha no se han reconocido interacciones medicamentosas clínicamente importantes, aunque los fármacos que reducen la función renal o compiten por la secreción tubular activa podrían disminuir la aprobación del adefovir. El ibuprofeno aumenta la exposición a adefovir modestamente. Puede existir un mayor riesgo de acidosis láctica y esteatosis cuando se usa adefovir junto con otros análogos de nucleósidos o agentes antirretrovirales. Adefovir es transportado de manera eficiente por OAT1 tubular renal.

El adefovir es genotóxico, y las dosis altas causan hepatotoxicidad, toxicidad linfoide y nefropatía tubular renal en animales. Los efectos inhibidores del difosfato sobre la adenilil ciclasa renal pueden contribuir a la nefrotoxicidad (Shoshani *et al*., 1999). El adefovir dipivoxilo no se asocia con toxicidad para la reproducción, aunque las dosis intravenosas altas de adefovir causan embriotoxicidad materna y embriológica con malformaciones fetales en ratas (categoría C del embarazo).

Usos pediátricos y geriátricos. Adefovir debe evitarse en pacientes de edad avanzada debido al riesgo de nefrotoxicidad. Este medicamento está aprobado en niños de 12 años o más con la misma dosis que la que se usa en adultos.

Lamivudina

La lamivudina, el enantiómero (–) de 2′,3′-dideoxi-3′-tiacitidina, es un análogo nucleosídico que inhibe la transcriptasa inversa del HIV y la DNA polimerasa del HBV. Los detalles de su *mecanismo de acción, ADME y el potencial de interacción del fármaco* se describen en el capítulo 64. La lamivudina inhibe la replicación del HBV *in vitro* en un 50% a concentraciones de 4-7 ng/mL.

Mecanismos de acción y resistencia. Las enzimas celulares convierten la lamivudina en trifosfato, que inhibe competitivamente la DNA polimerasa del HBV y causa la terminación de la cadena.

Después de 5 años de tratamiento, aproximadamente el 71% de los pacientes desarrolla resistencia a la lamivudina. Las mutaciones puntuales en el motivo *YMDD* de la DNA polimerasa de HBV dan como resultado una reducción de 40 a 104 veces en la susceptibilidad *in vitro* (Ono *et al*., 2001). La resistencia a la lamivudina confiere resistencia cruzada a agentes relacionados, como emtricitabina. El HBV resistente a la lamivudina conserva la susceptibilidad a tenofovir y parcialmente a adefovir y entecavir. La resistencia a la lamivudina se asocia con niveles elevados de DNA del HBV, disminución de la probabilidad de pérdida de HBeAg o seroconversión, exacerbaciones de la hepatitis y fibrosis progresiva y pérdida del injerto en los receptores de trasplantes.

Usos terapéuticos. La lamivudina está aprobada para el tratamiento de la hepatitis crónica por HBV en adultos y niños de 2 años o más. Sin embargo, la lamivudina no es un agente preferido para el tratamiento del HBV porque se asocia con una alta tasa de resistencia viral. No obstante, la lamivudina todavía se usa en muchas partes del mundo porque es más barata que otras terapias.

La dosis de lamivudina es de 100 mg una vez al día. En adultos, las dosis de 100 mg/d durante 1 año causan la supresión de los niveles de DNA del HBV, la normalización de los niveles de aminotransferasas en el 41% o más de los pacientes y la reducción de la inflamación hepática en más del 50% de los pacientes. La seroconversión con anticuerpos contra HBeAg ocurre en menos del 20% de los receptores al año. En niños de 2 a 17 años de edad, la lamivudina (3 mg/kg/d hasta un máximo de 100 mg/d durante 1 año) se asocia con la normalización de los niveles de aminotransferasas en alrededor de la mitad y la seroconversión a anti-HBe en alrededor de una quinta parte de los casos (Jonas *et al*., 2002). Si no emergen las variantes resistentes, la terapia prolongada se asocia con la supresión sostenida del DNA del HBV, la mejoría histológica continua y una mayor proporción de pacientes que experimentan una pérdida de HBeAg y DNA del HBV indetectable. La terapia prolongada se asocia con una reducción a la mitad aproximada del riesgo de progresión clínica y desarrollo de carcinoma hepatocelular en aquellos con fibrosis avanzada o cirrosis (Liaw *et al*., 2004). Sin embargo, la frecuencia de variantes resistentes a la lamivudina aumenta progresivamente con la administración continua del fármaco. Considere la posibilidad de reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos adversos. En las dosis usadas para la infección crónica por HBV, la lamivudina generalmente es bien tolerada. La aminotransferasa aumenta después de que se produce la terapia en los receptores de lamivudina, y se producen brotes en las elevaciones de la aminotransferasa después del tratamiento (>500 IU/mL) en aproximadamente el 15% de los pacientes después del cese.

Usos pediátricos y geriátricos. La dosis de lamivudina para uso en niños de 2 a 17 años es de 3 mg/kg/d hasta un máximo de 100 mg/d. La lamivudina no se asocia con un aumento de la toxicidad en los ancianos.

Telbivudina

La telbivudina es un análogo nucleosídico timidínico sintético con actividad contra la DNA polimerasa de HBV. En un modelo de cultivo celular, la EC_{50} para la inhibición de la síntesis de DNA viral por telbivudina fue de 0.2 μM. El fabricante de Estados Unidos ha dejado de producir la telbivudina.

Mecanismos de acción y resistencia. La telbivudina es fosforilada por las cinasas celulares a la forma activa de trifosfato, telbivudina 5′-trifosfato, que inhibe la DNA polimerasa del HBV (transcriptasa inversa) compitiendo con el sustrato natural, la timidina 5′-trifosfato. La incorporación de telbivudina 5′-trifosfato en la DNA viral causa la terminación de la cadena.

La resistencia a la telbivudina surge en aproximadamente el 22% de los pacientes después de 2 años de tratamiento. El desarrollo de resistencia viral puede aumentar el riesgo de descompensación hepática. Por tanto, este medicamento, junto con la lamivudina y el adefovir, no se recomienda para el tratamiento del HBV.

ADME. La dosis estándar de telbivudina es de 600 mg una vez al día. La biodisponibilidad de la telbivudina es del 68% (Zhou *et al*., 2006), y el fármaco se distribuye ampliamente en los tejidos. La comida no afecta la farmacocinética de telbivudina. El medicamento se elimina sin cambios en la orina. Las concentraciones de telbivudina disminuyen biexponencialmente con una eliminación $t_{1/2}$ de 40–49 h. Los pacientes con disfunción renal de moderada a grave y los que se someten a hemodiálisis requieren ajustes de dosis.

Usos terapéuticos. La telbivudina está indicada para el tratamiento del HBV crónico en pacientes adultos (≥16 años) con evidencia de replicación viral y evidencia de elevaciones persistentes de aminotransferasas séricas (ALT o AST) o enfermedad histológicamente activa. Aunque la telbivudina tiene una eficacia superior en comparación con la lamivudina y el adefovir, su uso se asocia con el desarrollo de resistencia. Por tanto, la telbivudina no es un agente preferido para el tratamiento del HBV.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. La telbivudina generalmente es bien tolerada y segura. Los eventos adversos más comunes que causaron la descontinuación de telbivudina incluyeron aumento de creatina cinasa, náuseas, diarrea, fatiga, mialgia y miopatía. Las elevaciones de la actividad creatina cinasa, en su mayoría asintomáticos grado 3-4, son más comunes en pacientes tratados con telbivudina que en pacientes tratados con lamivudina después de 2 años de tratamiento. El riesgo de neuropatía periférica aumenta cuando se usa telbivudina con INF-α, por lo que se debe evitar esta combinación.

Usos pediátricos y geriátricos. La telbivudina no está aprobada para niños menores de 16 años. La consideración principal en el tratamiento de pacientes geriátricos con telbivudina es la función renal.

Tenofovir alafenamida

Un profármaco diferente de tenofovir, TAF, es un éster de fosfonato de tenofovir (Ray *et al*., 2016).

Mecanismos de acción y resistencia. El ingrediente activo de TAF es tenofovir, un inhibidor de la transcriptasa inversa del HBV y la transcriptasa inversa del HIV-1. TAF es relativamente más estable en el plasma que TDF; se absorbe en células (p. ej., hepatocitos), donde se desesterifica, concentra y fosforila a difosfato de tenovir. El difosfato de tenofovir es un inhibidor competitivo de la transcriptasa inversa, que compite con el sustrato fisiológico dATP; cuando se incorpora al DNA, el fármaco da como resultado la terminación de la cadena.

ADME. La dosis de TAF para la hepatitis B es de 25 mg una vez al día. Las concentraciones plasmáticas de tenofovir cuando se administran como TAF son 90% menores que cuando se administran como TDF. Los efectos adversos renales de tenofovir están mediados por la absorción de OAT1 en el riñón. El TAF no es un sustrato para OAT1, por lo que se administra menos tenofovir a los riñones y hay menos toxicidad renal con este agente. Sin embargo, el TAF es captado preferentemente por varios tipos de células, incluidas las células mononucleares de sangre periférica, y las concentraciones celulares de la forma activa, tenofovir difosfato, son en realidad más altas que las logradas con TDF.

Usos terapéuticos. El TAF se usa a una dosis diaria de 25 mg para tratar el HBV. Dos estudios han encontrado que el TAF no es inferior al TDF en términos de DNA del HBV suprimido después de 48 semanas de tratamiento con disminuciones más pequeñas en la densidad mineral ósea y la eGFR.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. El TAF tiene una eficacia similar al TDF con menos efectos adversos sobre la BMD y la función renal (Cl_{Cr}, eGFR, proteinuria). Los efectos secundarios comunes de tenofovir incluyen náuseas, erupción cutánea, diarrea, depresión y debilidad. La agudización del HBV puede ser el resultado de la interrupción repentina del medicamento.

Agentes de investigación

Las terapias actuales proporcionan una cura funcional (es decir, una cura que imita la inmunidad adquirida naturalmente fuera de la terapia) en una minoría de pacientes, y ninguna proporciona una cura completa porque el cccDNA persiste en las células. Por tanto, la enfermedad de hepatitis B es un área madura para el desarrollo de fármacos. Actualmente hay más de 30 compuestos en desarrollo para el tratamiento de la hepatitis B (Brahmania *et al.*, 2016). Aunque la mayoría se encuentra en las primeras etapas de desarrollo, existe una gran promesa para el tratamiento de este virus.

Virus de la hepatitis C

Descripción general del HCV

El 2% de la población mundial, aproximadamente 150 millones de personas, está infectado con el HCV. África y Asia central y oriental tienen la mayor prevalencia de HCV. La mayoría de las personas infectadas con el HCV, alrededor del 85%, desarrollará una infección crónica, que puede progresar a cirrosis (OMS, 2016). Aproximadamente el 6% de los individuos cirróticos desarrollará síntomas de enfermedad hepática descompensada (p. ej., ascitis, encefalopatía hepática o hemorragia varicosa) cada año, y 4% desarrollará carcinoma hepatocelular. Estas complicaciones a largo plazo conllevan un alto riesgo de mortalidad y por lo general ocurren más de 20 años después de la infección (Freeman *et al.*, 2001). Ocurren cerca de 700 000 muertes relacionadas con el HCV anualmente. Sin un tratamiento efectivo, se espera que este número aumente en los próximos 20 años. El HCV es la indicación principal para el trasplante de hígado (Chinnadurai *et al.*, 2012).

Heterogeneidad genética del HCV

El virus de la hepatitis C exhibe una notable heterogeneidad genética dentro y entre los sujetos, que es un obstáculo importante para el desarrollo de un tratamiento universal y una vacuna preventiva universal. Seis genotipos de HCV han sido identificados. Las cepas de HCV pertenecientes a diferentes genotipos difieren en 30-35% de los sitios de nucleótidos (Messina *et al.*, 2015). Dentro de cada genotipo, el HCV se clasifica en subtipos que difieren en menos del 15% de los sitios de nucleótidos. Entre los genotipos, la transmisibilidad no parece diferir, mientras que la tasa de progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento con terapias actuales difieren. A nivel mundial, el genotipo 1 es más prevalente (Messina *et al.*, 2015), seguido del genotipo 3. Los genotipos 2, 4 y 6 juntos representan el 25% de los que viven con el HCV. Dentro de Estados Unidos, el 75% de los aislados de HCV son genotipo 1a o 1b, y el resto son principalmente genotipo 2 o 3 (Zein *et al.*, 1996). Las personas con subtipo 1a tienden a tener mayores tasas de recaída con ciertos tratamientos de HCV en comparación con las personas con subtipo 1b.

Genoma y ciclo de vida del HCV

El genoma del HCV consiste en un RNA monocatenario de sentido positivo, de aproximadamente 9 600 nucleótidos de longitud, que codifica tres proteínas estructurales (núcleo, E1 y E2); la proteína p7 del canal iónico; y seis proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) (Tang y Grise, 2009). El HCV se replica por completo dentro del citoplasma (figura 63-3); no establece latencia, y es curable. La cura del HCV es sinónimo de lograr una SVR. La SVR se define como la ausencia de RNA del HCV medible en la sangre después del cese del tratamiento. Con las terapias actuales, la SVR se evalúa 12 semanas después del cese del tratamiento. El logro de la SVR disminuye la progresión de la enfermedad hepática y reduce la mortalidad relacionada con el hígado y por todas sus causas.

Objetivos y enfoque del tratamiento del HCV

Durante muchos años, el HCV se trató con un régimen prolongado de IFN-α administrado por vía subcutánea (o pegIFN-α) con o sin el análogo de nucleósido purina ribavirina. Las tasas de SVR con esta terapia fueron bajas y la tolerabilidad fue pobre. Ahora, varios antivirales que se dirigen directamente a varios pasos en el ciclo de vida del HCV (los denomina-

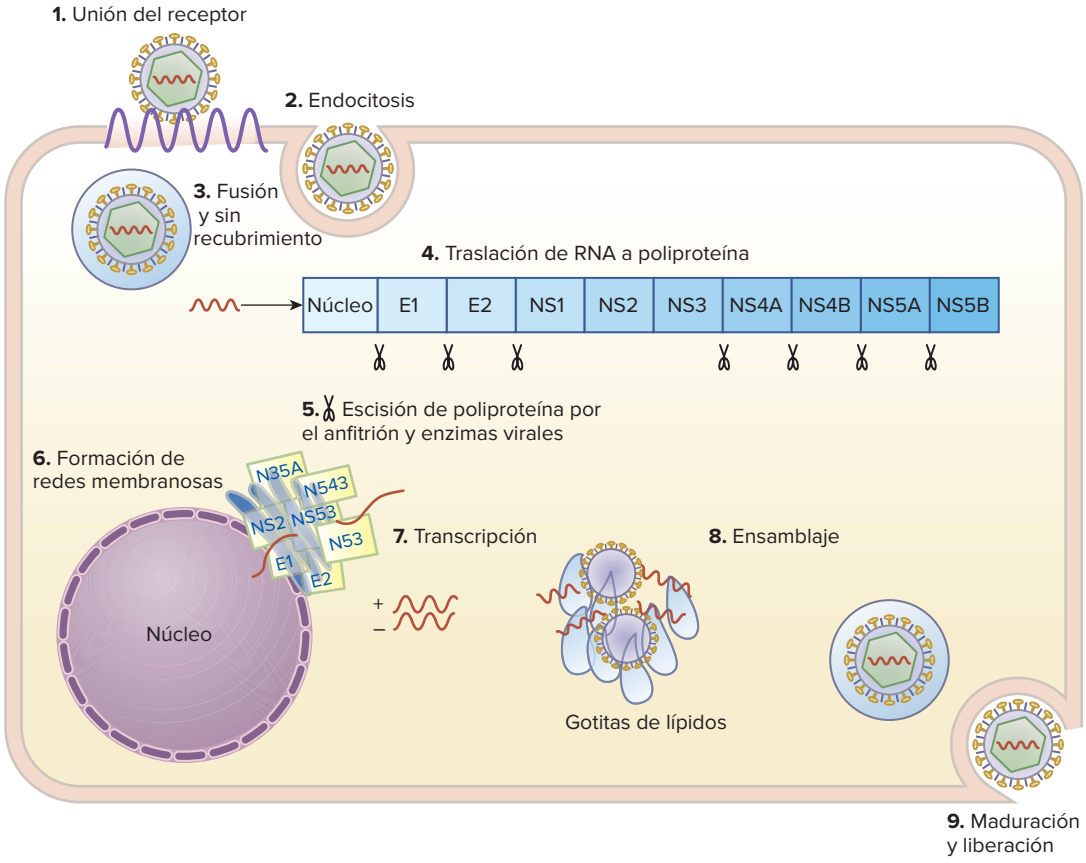


Figura 63-3 *Ciclo de vida de la hepatitis C.* No todos los pasos en el ciclo de vida viral de la hepatitis C han sido completamente elucidados. Esta figura representa nuestro entendimiento actual. Para más detalles, consúltense las siguientes referencias: Ciesek y Manns, 2011; Dubuisson y Cosset, 2014, y Holmes y Thompson, 2015.

dos DAA) son el pilar del tratamiento contra el HCV. Los DAA se administran por vía oral, tienen pocos efectos secundarios, se toman por un periodo de 8, 12 o 24 semanas, y alcanzan tasas de SVR de al menos 90% en la mayoría de las poblaciones de pacientes. El uso de pegIFN-α para el tratamiento del HCV se ha reemplazado en gran medida por DAA, aunque la ribavirina todavía se usa en combinación con DAA para mejorar las tasas de SVR en ciertos escenarios clínicos.

El conocimiento detallado del ciclo de vida del HCV y las estructuras de las proteínas del HCV han permitido el desarrollo de inhibidores específicos de la replicación del HCV y ha revolucionado la farmacoterapia de la infección por el HCV. Los DAA disponibles se dirigen a tres sitios principales en el ciclo de vida del HCV: la proteasa NS3, la NS5B polimerasa y NS5A (figura 63-3) (Ciesek y Manns, 2011; Dubuisson y Cosset, 2014; Holmes y Thompson, 2015). La inhibición de la proteasa NS3 evita la ruptura de la poliproteína viral y la formación del complejo de replicación. La enzima NS5B es esencial para la replicación del HCV ya que cataliza la síntesis del RNA complementario de cadena negativa y el posterior RNA genómico de cadena positiva. Hay dos tipos de inhibidores de NS5B RdRp: inhibidores de nucleótidos y no nucleósidos. Los inhibidores de nucleótidos son inhibidores del sitio activo, mientras que los inhibidores no nucleósidos son inhibidores alostéricos. Otro objetivo, NS5A codifica una proteína que parece esencial para la maquinaria de replicación del HCV y crítica en el ensamblaje de nuevas partículas virales infecciosas (Gish y Meanwell, 2011). Sin embargo, las funciones específicas de esta proteína no se han establecido.

Implicaciones clínicas de la resistencia al HCV

En promedio, casi un billón de partículas de HCV se produce en un individuo infectado cada día (Neumann *et al.*, 1998). La enzima HCV NS5B polimerasa carece de una función de corrección de pruebas y tiene una fidelidad relativamente baja (Brown, 2009); por tanto, hay una generación continua de una gran variedad de mutaciones virales espontáneas. Por tanto, incluso las personas no tratadas tienen genomas del HCV que albergan RAV preexistentes. Estas RAV naturales pueden afectar las posibilidades de lograr una cura con el tratamiento DAA.

La probabilidad de que un DAA seleccione y permita la proliferación de poblaciones virales que transportan RAV durante el tratamiento depende de varios factores, incluida la barrera genética a la resistencia del DAA (el número y tipo de mutaciones del par de bases necesarias para producir sustituciones de aminoácidos que confieren resistencia), el nivel de exposición(es) al fármaco y la aptitud viral (capacidad de replicación) de la RAV (Lontok *et al.*, 2015). Los inhibidores nucleótidos de la polimerasa NS5B tienen una alta barrera genética a la resistencia; se requieren tres o más RAV para una resistencia completa. Por el contrario, los inhibidores de la polimerasa NS5B no nucleósidos, los inhibidores de la proteasa NS3 y los inhibidores de NS5A generalmente tienen una baja barrera genética para el desarrollo de resistencia; es decir, sólo una o dos sustituciones de aminoácidos dan como resultado la falta de eficacia del fármaco. Para las drogas en estas clases, hay una rápida aparición de RAV durante la monoterapia. Por tanto, al igual que con el tratamiento del HIV, el tratamiento del HCV requiere una combinación de agentes para optimizar la supresión viral y proteger contra el desarrollo de la resistencia. Están surgiendo datos sobre el impacto de los NS5A RAV emergentes del tratamiento sobre la probabilidad de lograr la SVR con las terapias actuales. Se ha demostrado que las RAV NS5A persisten durante varios años después del cese del tratamiento, y algunos inhibidores de NS5A sufren una amplia resistencia cruzada en las posiciones clave (Q30R, L31M/V, Y93H/N).

Insuficiencia hepática: implicaciones para el tratamiento del HCV

La gran mayoría de las personas infectadas por el HCV tiene al menos un 90% de probabilidades de lograr la SVR con las terapias actuales. Sin embargo, existen algunos grupos, como aquellos con cirrosis descompensada, que tienen tasas más bajas de SVR. Se ha demostrado que tratar a aquellos con cirrosis descompensada y lograr SVR mejora los puntajes de MELD y revierte la fibrosis, pero los beneficios no son inmediatos. Se necesitan datos para demostrar los beneficios a largo plazo de lograr la SVR en aquellos con enfermedad descompensada.

Los estudios indicaron que el momento óptimo para tratar el HCV es temprano en el curso de la enfermedad. El riesgo de desarrollar cirrosis descompensada o carcinoma hepatocelular, que requiere un trasplante de hígado o morir por complicaciones relacionadas con el HCV es significativamente menor en aquellos tratados con fibrosis mínima en comparación con los tratados una vez que se ha desarrollado fibrosis avanzada o cirrosis. Tratar a todos los pacientes tempranamente en el curso de la enfermedad es un reto porque muchos pacientes con HCV no conocen su enfermedad. Otros son conscientes de su enfermedad y desean ser tratados, pero no pueden acceder a los DAA. Muchos contribuyentes están dando prioridad a aquellos con una enfermedad más avanzada para el tratamiento debido al costo de los DAA.

Farmacoterapia del HCV

A continuación, se incluye una descripción de las terapias DAA actuales, y se proporciona un resumen de los usos terapéuticos y la farmacología clínica de estos medicamentos en la tabla de "Datos farmacológicos" al final de este capítulo. El campo del HCV está evolucionando rápidamente. Puede encontrar información actualizada sobre las pruebas, la gestión y el tratamiento del HCV en las directrices de la AASLD y la Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América (http://www.hcvguidelines.org). Un aspecto importante del tratamiento del HCV es la identificación y el manejo de las interacciones entre medicamentos con DAA (véase, p. ej., la tabla 63-1). La Universidad de Liverpool ofrece un recurso de interac-

TABLA 63-1 Daclatasvir (DCV) dosificación con inductores e inhibidores de CYP3A4

FUERTES INHIBIDORES DE CYP3A	INHIBIDORES MODERADOS DE CYP3A	FUERTES INDUCTORES CYP3A	INDUCTORES MODERADOS DE CYP3A
Disminuir la dosis de DCV a 30 mg	Dosis estándar de DCV, 60 mg	DCV contraindicado	Aumentar la dosis de DCV a 90 mg
Atazanavir potenciado con ritonavir	Darunavir potenciado con ritonavir	Rifamicinas	Bosentán
Claritromicina	Lopinavir potenciado con ritonavir	Hierba de San Juan	Dexametasona
Itraconazol	Ciprofloxacino	Antiepilépticos	Efavirenz
Ketoconazol	Diltiazem		Etravirina
Nefazodona	Eritromicina		Modafinilo
Nelfinavir	Fluconazol		Nafcilina
Posaconazol	Fosamprenavir		Rifapentina
Telitromicina	Verapamil		
Voriconazol			

ciones de drogas basado en la web gratuito, completo y confiable (disponible en http://www.hep-druginteractions.org).

Sofosbuvir

El sofosbuvir es un profármaco basado en un análogo de uridina. En las células, el sofosbuvir se metaboliza a una forma activa (conocida como GS-461203) que compite con el trifosfato de uridina para su incorporación al RNA del HCV por la polimerasa NS5B.

Mecanismos de acción y resistencia. El sofosbuvir es un profármaco, un análogo de uridina monofosforilado en 5′en el que las cargas del grupo fosfato están enmascaradas por grupos que se eliminan fácilmente en la célula. El fármaco activo, generado en la célula de mamífero huésped, inhibe la RNA polimerasa del HCV. La figura 63-4 muestra la farmacología celular de sofosbuvir.

El sofosbuvir proporciona una alta barrera para el desarrollo de resistencia, pero el S282T RAV se ha informado en pacientes que recayeron en el tratamiento basado en sofosbuvir. L159F, V321A y C316N/H/F también se han observado (Lontok *et al.*, 2015).

ADME. La dosis de sofosbuvir es de 400 mg tomados una vez al día. Se estima que la biodisponibilidad absoluta de sofosbuvir es al menos 80% basada en la recuperación de sofosbuvir y su metabolito principal, GS-331007, después de la administración de una dosis radiomarcada. Una comida rica en grasas aumenta el AUC del sofosbuvir en un 67-91%, pero, según el alto índice terapéutico del fármaco, no se cree que el aumento de la exposición aumente la probabilidad de toxicidad (Kirby *et al.*, 2015). El sofosbuvir exhibe una farmacocinética casi lineal e independiente del tiempo en un rango de dosis. El sofosbuvir tiene un 63% de proteína unida, mientras que la unión a proteínas del GS-331007 desesterificado es mínima.

La ruta metabólica primaria de sofosbuvir es hidrólisis para GS-331007. GS-331007 carece de actividad antiviral y no se puede volver a fosforilar. La mayoría de la dosis de sofosbuvir se convierte en GS-331007 y se elimina en la orina mediante una combinación de secreción tubular y filtración glomerular. El AUC de sofosbuvir se incrementa 2.3 veces y 2.5 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (es decir, Child-Pugh B y C), respectivamente, pero el AUC GS-331007 no se modifica. No se necesita ajuste de dosis para esta población; los datos disponibles sugieren que el sofosbuvir es seguro y efectivo en individuos con cirrosis descompensada cuando se combina con DAA apropiados (Charlton *et al.*, 2015; Manns *et al.*, 2015; Poordad *et al.*, 2015).

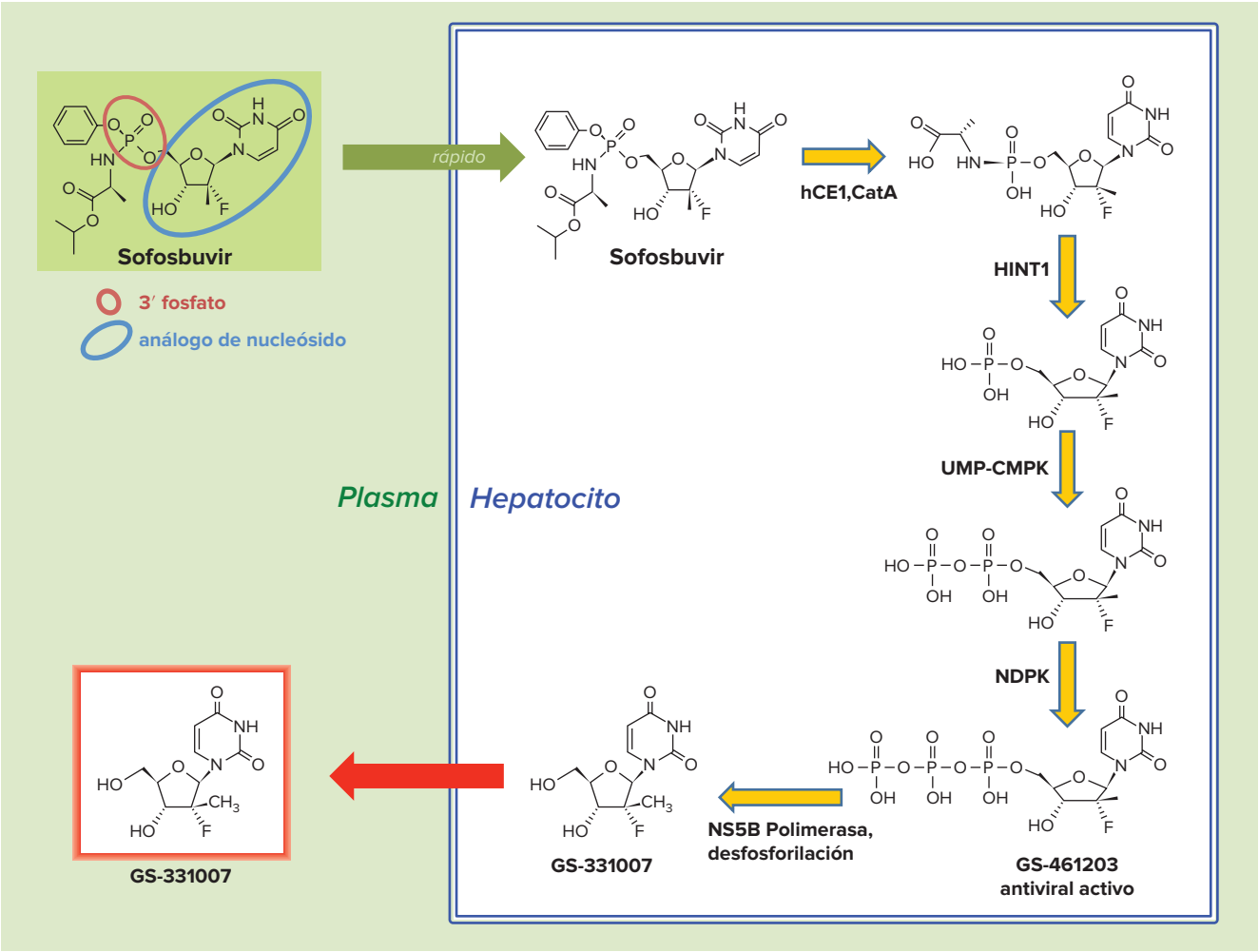


Figura 63-4 *Farmacología celular del sofosbuvir.* Algunos análogos de nucleósidos actúan como agentes antivirales en las células infectadas, pero primero deben atravesar la membrana plasmática y luego fosforilarse, comenzando en la posición 5′, una reacción lenta catalizada por la nucleósido cinasa. El uso de un nucleósido monofosforilado evita la lenta reacción de nucleósido cinasa, pero la carga en los grupos de fosfato ralentizaría enormemente el paso de la molécula a través de la membrana plasmática. El sofosbuvir evita estos problemas al tener un fosfato (elipse roja) en la posición 5′ del análogo de nucleósido (elipse azul), pero enmascarando las dos cargas negativas del grupo fosfato con aductos que las esterasas/amidasas celulares pueden eliminar fácilmente. Sofosbuvir atraviesa de forma rápida la membrana plasmática. El resto éster carboxílico se hidroliza por CatA o hCE1. El HINT1 cataliza la escisión fosforamidato, produciendo la forma de monofosfato, retenida en la célula por atrapamiento de iones. La fosforilación posterior ocurre a través de la ruta biosintética del nucleótido de pirimidina. El trifosfato (GS-461203) es la forma activa responsable de la actividad antiviral del sofosbuvir. El GS-461203 actúa como un sustrato de dNTP defectuoso e inhibe la RNA polimerasa de HBV (NS5B); también puede actuar como un terminador de cadena. La desfosforilación de GS-461203 produce un metabolito de análogo de uridina, GS-331007, que no puede ser fácilmente fosforilado, carece de actividad antiviral y sale de la célula. La mayoría (90%) del material relacionado con el fármaco medido en plasma es GS-331007. UMP-CMPK: uridina/citidina monofosfato cinasa; NDPK: nucleósido difosfato cinasa; CatA: catepsina A; hCE1: carboxilesterasa humana 1.

Por el contrario, la farmacocinética de sofosbuvir y GS-331007 se ve afectada por la insuficiencia renal. El sofosbuvir y el GS-331007 AUC aumentaron aproximadamente 60% en aquellos con eGFR 50-80 mL/min/1.73 m^2 y dos veces en aquellos con eGFR 30-50 mL/min/1.73 m^2. Estas exposiciones fueron seguras y toleradas en estudios previos, pero se observan aumentos significativos en la exposición en pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2) y ESRD que requieren diálisis. Por tanto, sofosbuvir no debe usarse en pacientes con eGFR de menos de 30 mL/min/1.73 m^2 o con ESRD hasta que haya más información disponible sobre la seguridad y dosificación apropiada de este medicamento en esta población (Kirby *et al*., 2015). El AUC de sofosbuvir es un 60% más alta en personas infectadas por el HCV, y el AUC GS-331007 es un 39% menor en comparación con los voluntarios seronegativos al HCV. El mecanismo para esto no está claro. Las semividas terminales medias del sofosbuvir y GS-331007 son 0.4 y 27 h, respectivamente.

Usos terapéuticos. La región de la polimerasa NS5B está bien conservada en todos los genotipos. Por tanto, el sofosbuvir es activo contra todos los genotipos de HCV. En individuos con HCV de genotipo 1, 7 días de monoterapia con sofosbuvir reduce el RNA del HCV en 4.65 registros (Lawitz *et al*., 2013). El sofosbuvir se usa en combinación con otros DAA, incluido el inhibidor de la proteasa NS3/4A simeprevir, el análogo de nucleósido de purina ribavirina y los inhibidores de NS5A daclatasvir, ledipasvir o velpatasvir. La eficacia y tolerabilidad de sofosbuvir en estas terapias combinadas se describen en secciones posteriores.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. No hay toxicidades características asociadas con el uso de sofosbuvir. Los efectos secundarios observados cuando se administra sofosbuvir como parte del tratamiento combinado con DAA se describen en el material que sigue con el antiviral concomitante.

El sofosbuvir no es un sustrato, inhibidor o inductor de CYP y, por tanto, tiene un bajo potencial de interacción con otros medicamentos. Sin embargo, el sofosbuvir es un sustrato para los transportadores de eflujo Pgp y BCRP y no debe usarse con inductores potentes de estos transportadores (p. ej., rifampina, hierba de San Juan, fenitoína, carbamazepina). Los tratamientos de DAA que contienen sofosbuvir se han asociado con bradicardia, el requerimiento de inserción de marcapasos y paro cardiaco fatal en pacientes que toman amiodarona. Los mecanismos para esto no están claros, pero la interacción parece ser más farmacodinámica que farmacocinética (Regan *et al*., 2016). Si no se puede evitar la combinación, se recomienda la monitorización cardiaca en un entorno hospitalario durante las primeras 48 h del tratamiento basado en sofosbuvir, con monitorización diaria de la frecuencia cardiaca durante 2 semanas adicionales.

Usos pediátricos y geriátricos. El sofosbuvir no está aprobado actualmente en niños, pero los estudios están en curso. Existen datos limitados sobre el uso de DAA en pacientes mayores. Noventa personas de 65 años o más recibieron sofosbuvir en ensayos clínicos. Las tasas de respuesta en estos 90 individuos y en pacientes menores de 65 años fueron similares. Debido a que el sofosbuvir se elimina por vía renal, la función renal es la consideración principal en el tratamiento de la población geriátrica con sofosbuvir.

Ribavirina

La ribavirina, un análogo nucleosídico de purina con una base modificada y azúcar de D-ribosa, inhibe la replicación de una amplia gama de virus de RNA y DNA, incluidos ortomixo-, paramixo-, arena-, bunya- y flavivirus *in vitro*.

Mecanismos de acción y resistencia. Las enzimas de las células hospedadoras fosforilan la ribavirina en derivados de mono-, di- y trifosfato. Los mecanismos exactos de acción de la ribavirina o sus derivados fosforilados *in vivo* son desconocidos, pero se han observado varios efectos inmunomoduladores y antivirales *in vitro*, que incluyen 1) inhibir la RdRp del HCV, 2) agotar el GTP (y por tanto, síntesis de ácido nucleico en general) a través de la inhibición de 5′-monofosfato deshidrogenasa de inosina, 3) potenciar la mutagénesis viral, 4) convertir de 2 a 1 el fenotipo de célula T ayudadora, 5) inducir genes estimulados por IFN y 6) modular respuesta de las células asesinas naturales. La ribavirina puede seleccionar mutaciones de resistencia al HCV *in vitro*, pero esto no se ha observado *in vivo*.

ADME. Para el tratamiento del HCV, la dosificación oral de la ribavirina se basa en el peso. Las personas que pesan menos de 75 kg reciben 1 000 mg al día en dos dosis divididas. Las personas que pesan al menos 75 kg reciben 1 200 mg al día en dos dosis divididas. Las reducciones de dosis son necesarias para las personas con insuficiencia renal, y las personas con insuficiencia renal o cirrosis descompensada pueden tener dificultades para tolerar 1 000 o 1 200 mg de ribavirina.

Con la administración de aerosoles, los niveles en las secreciones respiratorias son muy altos pero variables. Se produce cierta absorción sistémica con la administración de aerosoles (C_P después de 3-4 días de administración <8% de C_{Pss} observado con la administración oral). Cuando se administra por vía oral, la biodisponibilidad promedia el 50%. La comida aumenta los niveles de plasma sustancialmente. La ribavirina es un sustrato para transportadores de absorción de nucleósidos equilibradores y concentradores (ENT1 [SLC29A1], CNT2 [SLC28A2] y CNT3 [SLC28A3]) y, por tanto, está ampliamente distribuida en todo el cuerpo. Las semividas de los derivados mono-, di- y trifosfato en los glóbulos rojos y las células mononucleares de sangre periférica reflejan la $t_{1/2}$ plasmática de la ribavirina original (7-10 días) (Wu *et al*., 2015). El metabolismo hepático (deribosilación e hidrólisis a una carboxamida de triazol) y la excreción renal de ribavirina y sus metabolitos son las vías principales de eliminación. La dosis de ribavirina debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal. Incluso con una dosis reducida, los pacientes con insuficiencia renal tienen dificultades para tolerar la ribavirina.

Usos terapéuticos. La ribavirina puede administrarse por vía oral e intravenosa y por inhalación. La forma aerosolizada de ribavirina se usa en el tratamiento de una variedad de virus respiratorios, incluido el virus sincicial respiratorio. La ribavirina intravenosa se ha utilizado para tratar la fiebre hemorrágica y la gripe grave. En el capítulo 64 se puede encontrar información adicional sobre el uso de ribavirina en forma de aerosol e intravenosa. La ribavirina oral se usa en combinación con DAA para el tratamiento de la infección crónica por HCV en ciertos escenarios (p. ej., en combinación con sofosbuvir para la enfermedad del genotipo 2, con sofosbuvir y ledipasvir, daclatasvir o velpatasvir en situaciones de cirrosis descompensada, con grazoprevir/elbasvir en individuos con HCV genotipo 1a y RAV NS5A preexistentes, y paritaprevir potenciado con ritonavir y ombitasvir con o sin dasabuvir en pacientes con enfermedad de genotipo 1a o 4). La eficacia de la ribavirina en combinaciones con estos DAA se describe en secciones posteriores.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. La ribavirina en aerosol puede causar irritación conjuntival, erupción cutánea, sibilancia transitoria y, ocasionalmente, deterioro reversible de la función pulmonar. Cuando se usa en conjunción con la ventilación mecánica, se requieren modificaciones del equipo y monitoreo frecuente para evitar el taponamiento de válvulas y tubos con ribavirina. Los trabajadores de la salud deben usar técnicas para reducir la exposición ambiental. Las mujeres embarazadas no deben atender directamente a los pacientes que reciben aerosol de ribavirina (categoría X del embarazo de la FDA). La infusión intravenosa de bolo puede causar rigor. La ribavirina sistémica causa anemia hemolítica reversible relacionada con la dosis, con aumentos asociados en los recuentos de reticulocitos y en las concentraciones séricas de bilirrubina, hierro y ácido úrico. La dosis de ribavirina a menudo se reduce cuando la hemoglobina disminuye a menos de 10 g/dL o disminuye en más de 3 g/dL y se interrumpe si la hemoglobina es inferior a 8.5 g/dL.

La anemia se produce en 5-11% de los pacientes que reciben ribavirina en combinación con DAA (ensayos clínicos de sujetos en su mayoría no cirróticos); 18-40% de los pacientes tras el trasplante o con cirrosis descompensada que reciben ribavirina con DAA experimentaron anemia, muchos de los cuales recibieron dosis de ribavirina más bajas que los 1 000-1 200 mg diarios. Dos polimorfismos en el gen que codifica la inosina trifosfatasa protegen contra la anemia hemolítica inducida por ribavirina; la frecuencia de los alelos protectores en la población general es de alrededor del 10%.

Otras toxicidades de ribavirina incluyen fatiga, tos, erupción cutánea y prurito. Los estudios preclínicos indicaron que la ribavirina es teratogénica, embriotóxica, oncogénica y posiblemente gonadotóxica. La ribavirina está presente en mayores cantidades en los espermatozoides que en el plasma. Por tanto, la ribavirina está contraindicada en hombres y mujeres que están intentando la concepción y durante hasta 6 meses después del cese del tratamiento. La ribavirina tiene interacciones farmacológicas mínimas, pero no debe usarse con el análogo de nucleósido HIV didanosina. La ribavirina aumenta la formación de la forma trifosforilada de didanosina, lo que aumenta el riesgo de toxicidad mitocondrial (capítulo. 64).

Usos pediátricos y geriátricos. La ribavirina está indicada para el tratamiento del HCV en niños de 5 años en adelante. Las dosis varían de 400 a 1 200 mg al día según el peso corporal, administrados en dos dosis divididas. No se han realizado evaluaciones farmacocinéticas específicas para la ribavirina en los ancianos. Al igual que con sofosbuvir, la consideración principal en el tratamiento de personas mayores con ribavirina es la función renal. La dosis de ribavirina debe reducirse en aquellos con una eGFR menor o igual a 50 mL/min/1.73 m^2.

Ledipasvir

El ledipasvir, un inhibidor de NS5A, está disponible sólo como parte de una tableta de combinación de dosis fija con el inhibidor de nucleótido polimerasa NS5B, sofosbuvir (LDV/SOF).

Mecanismos de acción y resistencia. El ledipasvir es un inhibidor de NS5A. Baseline NS5A RAV se detectaron en el 16% de los 2 144 participantes en las fases 2 y 3 estudios de LDV/SOF (Sarrazin *et al*., 2016). Para pacientes sin tratamiento previo, la presencia de RAV NS5A basales no reduce la probabilidad de alcanzar SVR, pero los pacientes con experiencia previa en tratamiento con RAV NS5A basal logran menores tasas de SVR comparado con pacientes con experiencia previa en tratamientos con Rav no basal. Los RAV NS5A se detectan en la mayoría de los pacientes que no responden al tratamiento con LDV/SOF. Estos RAV NS5A persisten durante al menos 2 años y pueden afectar el éxito de futuros tratamientos contra el HCV.

ADME. El ledipasvir, 90 mg, está disponible como parte de una combinación de comprimidos de dosis fija con sofosbuvir (German *et al*., 2016). Esta tableta se administra una vez al día independientemente de las comidas. LDV/SOF no debe usarse en individuos con una eGFR menor a 30 mL/min/1.73 m^2.

La absorción de ledipasvir depende del pH. El uso concomitante de antiácidos, antagonistas del receptor H_2, y los PPI es problemático. Se desconoce la biodisponibilidad de ledipasvir en humanos (30-50% en ratas, monos y perros). Las concentraciones de ledipasvir son similares a cuando se administran comidas en ayunas *versus* altas en grasas (1 000 kcal). El ledipasvir es mayor que 99.8% unido a proteínas plasmáticas humanas. El ledipasvir se elimina principalmente sin cambios en las heces. Aproximadamente el 30% se metaboliza a través de vías inciertas. La farmacocinética de ledipasvir no se ve alterada significativamente por insuficiencia hepática o renal, sino porque el medicamento se coformula con sofosbuvir. La $t_{1/2}$ de ledipasvir es 47 h. El ledipasvir AUC y $CP_{máx}$ son 24 y 32% más bajos en sujetos infectados con HCV, respectivamente, en comparación con voluntarios seronegativos para HCV.

Usos terapéuticos. El LDV/SOF está aprobado por la FDA para personas con HCV (enfermedad del genotipo 1, 4, 5 y 6), sujetos coinfectados con HIV y aquellas con cirrosis descompensada. *In vitro*, el ledipasvir tiene una actividad limitada contra el genotipo 3; su actividad contra el genotipo 2 se ve reducida por el altamente presente L31M RAV; por tanto, LDV/SOF no se recomienda para este genotipo.

Las tasas de SVR con 12 semanas de terapia con LDV/SOF fueron 96 y 99% en ensayos clínicos de pacientes sin tratamiento previo para el HCV y 95% en pacientes con tratamiento sin cirrosis. Las personas con experiencia en el tratamiento con cirrosis deben recibir tratamiento durante 24 semanas con LDV/SOF o 12 semanas con LDV/SOF más ribavirina para mejorar la probabilidad de lograr una cura. LDV/SOF durante 12 semanas logró una tasa de SVR del 95% en dos estudios con un pequeño número de individuos con enfermedad del genotipo 4. La SVR fue del 93% en 44 pacientes con genotipos 5 y 96% en 25 pacientes con genotipo 6 que recibieron 12 semanas de LDV/SOF.

El tratamiento de individuos con coinfección por HIV/HCV produjo SVR similares. La ribavirina también se usa para tratar a los pacientes con ribavirina, o en una dosis de 600 mg por día a la mala tolerancia de la ribavirina en esta población de pacientes.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. Los pacientes que recibieron 12 semanas de LDV/SOF en ensayos clínicos de fase III, 13-14% reportaron fatiga y dolor de cabeza. La adición de ribavirina a LDV/SOF en pacientes cirróticos aumentó el número y la frecuencia de los efectos adversos.

El ledipasvir depende de un ambiente ácido para una absorción óptima; por tanto, los modificadores de ácido gástrico deben usarse con precaución. En un gran cohorte, se encontró que el uso de PPI es un predictor independiente de recaída al tratamiento con LDV/SOF (Terrault *et al*., 2016b). Si se deben usar modificadores de ácido gástrico, es necesaria la separación temporal con antiácidos (4 h); las dosis de bloqueador H_2 y PPI no deben exceder el equivalente a 40 mg de famotidina dos veces al día y 20 mg de omeprazol una vez al día. El omeprazol debe administrarse simultáneamente con LDV/SOF en ayunas. Al igual que el sofosbuvir, el ledipasvir es un sustrato para Pgp y BCRP y, por tanto, no puede usarse con inductores potentes de estos transportadores. El inductor CYP3A efavirenz reduce las concentraciones de ledipasvir en un 30%, y el potenciador farmacocinético cobicistat aumenta las concentraciones de ledipasvir en dos veces; dado el alto índice terapéutico de ledipasvir, no se espera que estos cambios tengan relevancia clínica. El ledipasvir inhibe Pgp y BCRP y puede aumentar las concentraciones de rosuvastatina a través de la inhibición de BCRP; por tanto, esta combinación no es recomendable. Ledipasvir aumenta la exposición a tenofovir, lo que puede aumentar el riesgo de toxicidad renal en personas infectadas con HIV que toman TDF con un agente potenciador como ritonavir o cobicistat. El uso de TAF en lugar de TDF es una opción para los pacientes que toman un régimen antirretroviral, que incluye ritonavir o cobicistat (MacBrayne y Kiser, 2016).

Usos pediátricos y geriátricos. Se está llevando a cabo un ensayo farmacocinético de LDV/SOF en 200 niños de 3 a 18 años (NCT02249182). La tasa de SVR fue del 98% en 100 adolescentes de 12-17 años que recibieron la dosis de LDV/SOF aprobada por la FDA para adultos con buena tolerabilidad. La edad no se asocia con exposiciones a ledipasvir en los análisis farmacocinéticos de la población en el rango de 18 a 80 años. No se han observado diferencias en la seguridad o eficacia entre individuos de 65 años o más y pacientes más jóvenes.

Daclatasvir

El daclatasvir es un inhibidor de NS5A.

Mecanismo de acción y resistencia. El daclatasvir se une al extremo N-terminal de NS5A e inhibe la replicación del RNA viral y el ensamblaje del virión. El Y93H RAV se detecta en la mayoría de los pacientes que no superan el tratamiento con DCV/SOF. Se ha demostrado que esta variante persiste durante varios años después del cese del tratamiento. La óptima estrategia de retratamiento NS5A RAV para pacientes quienes fallaron con RAV NS5A está bajo investigación.

ADME El daclatasvir está disponible en tabletas de 30 y 60 mg. La dosis estándar de daclatasvir es de 60 mg, pero la dosis debe reducirse a 30 mg con inhibidores potentes de CYP3A y aumentarse a 90 mg con inductores moderados de CYP3A (tabla 63-1). La biodisponibilidad absoluta de daclatasvir es del 67%. Una comida alta en grasas y alta en calorías reduce la exposición a daclatasvir en un 23%, pero una comida baja en grasa no tiene efecto. El medicamento está aprobado para la administración independientemente de las comidas. Daclatasvir está altamente unido a proteínas (99%).

El daclatasvir es metabolizado por CYP3A y, por tanto, es susceptible a los efectos de potentes inhibidores e inductores de esta enzima, pero el fármaco en sí no parece inhibir o inducir ningún CYP. El daclatasvir es un sustrato para Pgp. El daclatasvir inhibe Pgp, BCRP y OATP1B1/3 y, por tanto, pueden ser las exposiciones de medicamentos que son sustratos para estos transportadores. La exposición total a daclatasvir es aproximadamente 37% menor en los pacientes con Child-Pugh B y C cirrosis descompensada, pero las concentraciones no unidas son invariables, y no se necesita ajuste de la dosis en estos pacientes. El daclatasvir AUC aumenta en aquellos con ESRD; con una eGFR de 15-29 mL/min/1.73 m^2, el AUC es aproximadamente el doble. Dado el alto índice terapéutico de daclatasvir, es poco probable que este cambio tenga relevancia clínica. Sin embargo, dado que el daclatasvir se administra con sofosbuvir, siguen vigentes las restricciones en aquellos con eGFR menor a 30 mL/min/1.73 m^2. La vida media de daclatasvir es de 12-15 h. La farmacocinética del daclatasvir es similar en personas seropositivas y seronegativas al HCV.

Usos terapéuticos. El daclatasvir está aprobado por la FDA para su uso en combinación con sofosbuvir en aquellos con enfermedad de genotipo 3, en personas con coinfección por HIV para el genotipo de HCV y en personas con enfermedad hepática avanzada (Keating, 2016). Sin embargo, rara vez se usa en Estados Unidos porque hay alternativas más baratas y coformuladas. En Japón, el daclatasvir también está aprobado en combinación con el inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV asunaprevir; esta combinación no está disponible en Estados Unidos.

Las tasas de SVR son de 86-90% en individuos que no han recibido tratamiento previo y en personas con tratamiento experimentado que reciben 12 semanas de DCV/SOF. Las tasas de SVR más bajas ocurren en aquellos con cirrosis (63%). Por tanto, los pacientes cirróticos con enfermedad de genotipo 3 pueden beneficiarse de la adición de ribavirina. En individuos coinfectados por HIV con genotipos de HCV 1-4, el 96% logró la SVR con 12 semanas de administración de daclatasvir y sofosbuvir. En un grupo de individuos (75%) principalmente infectados con el genotipo 1 de HCV con enfermedad hepática avanzada y con cirrosis Child-Pugh A (n = 12), B (n = 32) y C (n = 16), 92, 94 y 56%, respectivamente, lograron la SVR con 12 semanas de tratamiento con DCV/SOF más ribavirina.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. El daclatasvir es bien tolerado. Los eventos adversos informados con más frecuencia en pacientes con genotipo 3 que recibieron DCV/SOF fueron dolor de cabeza y fatiga (14% cada uno). Los coinfectados con HIV informaron fatiga (17%), náuseas (13%) y cefalea (11%). Cuando se combinaron con ribavirina en

pacientes con cirrosis avanzada, los efectos adversos más comunes fueron anemia (20%), fatiga (18%), náuseas (17%) y cefalea (15).

El daclatasvir es principalmente una víctima en lugar de un perpetrador de las interacciones entre medicamentos (Garimella *et al*., 2016). El daclatasvir se puede usar con inductores potentes de CYP3A, pero puede usarse con inductores moderados, si la dosis de daclatasvir se aumenta de 60 a 90 mg. La dosis de daclatasvir debe reducirse de 60 a 30 mg con inhibidores potentes del CYP3A. La tabla 63-1 enumera algunas comedicaciones que requieren una modificación de la dosis de daclatasvir.

Usos pediátricos y geriátricos. El daclatasvir no se ha evaluado en niños o ancianos. La edad no se asoció significativamente con la farmacocinética de daclatasvir en modelos de población en el rango de 18-79 años; no hubo preocupaciones de seguridad únicas en los mayores de 65 años, y las tasas de SVR fueron comparables en los sujetos mayores y menores en los ensayos.

Simeprevir

El simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3 del HCV. El simeprevir es un peptidomimético no covalente con una estructura macrocíclica.

Mecanismos de acción y resistencia. El simeprevir es un inhibidor de la proteasa NS3 del HCV. La inhibición de la proteasa NS3 previene la escisión del complejo de replicación viral (NS4A-NS4B, NS4B-NS5A y NS5A-NS5B) y así evita la formación de RNA vírico. Los pacientes que no responden a la terapia SIM/SOF generalmente tienen los RAV emergentes del tratamiento R155K o D168E (Sanford, 2015). Los datos disponibles limitados indicaron que los pacientes que no logran un régimen basado en SIM/SOF pueden volver a tratarse con éxito con una terapia que contenga NS5A.

Las personas cirróticas con la mutación Q80K preexistente tienen una SVR del 74% en comparación con el 92% en aquellos sin la mutación Q80K. Actualmente no es claro si la ampliación de la duración del tratamiento SIM/SOF a las 24 semanas mejoraría las tasas de SVR en los cirróticos o si este régimen debe evitarse en individuos con este RAV preexistente.

ADME. El simeprevir se dosifica como una sola tableta de 150 mg tomada una vez al día con alimentos. Los individuos de ascendencia de Asia oriental exhiben exposiciones más altas de simeprevir en plasma, presumiblemente de dos a una expresión más baja del transportador de captación hepática, OATP1B1. Por tanto, 100 mg de simeprevir están aprobados en Japón.

La biodisponibilidad de simeprevir es del 62%. Los alimentos aumentan el AUC de simeprevir en aproximadamente un 65%; por tanto, se recomienda tomar este agente con comida. El simeprevir tiene un 99.9% de proteína unida (principalmente a la albúmina) y exhibe aumentos proporcionales a la dosis en AUC y $C_{máx}$. Las exposiciones a simeprevir están aumentadas en pacientes con insuficiencia hepática (de 2 a 5 veces en las etapas Child-Pugh B y C). Hay informes de descompensación hepática, insuficiencia hepática y muerte en pacientes con enfermedad hepática avanzada que reciben simeprevir; por tanto, debe evitarse en pacientes con cirrosis descompensada. Debido a que simeprevir se usa con sofosbuvir, se aplican las mismas restricciones de uso en aquellos con una eGFR de menos de 30 mL/min/1.73 m^2. La semivida de eliminación terminal de simeprevir es de 10-13 h en individuos no infectados con HCV y de 41 h en sujetos infectados por HCV. Las exposiciones plasmáticas de simeprevir son de dos a tres veces más altas en individuos infectados por el HCV en comparación con sujetos seronegativos al HCV.

Usos terapéuticos. La combinación SIM/SOF se usa para el tratamiento de individuos infectados por el HCV con genotipo 1 o 4. La SVR se logra en el 97% de individuos no cirróticos, sin tratamiento previo y con experiencia que reciben 12 semanas de SIM/SOF (Kwo *et al*., 2016); en pacientes cirróticos, la tasa de SVR es menor (83%) y un RAV NS3 preexistente se asocia con una mayor tasa de recaídas en pacientes cirróticos (Lawitz *et al*., 2016b).

Efectos adversos e interacciones con fármacos. Los efectos adversos más comunes de SIM/SOF son dolor de cabeza, fatiga y náuseas (11-20%). El simeprevir contiene un resto de sulfonamida y puede causar fotosensibilidad, erupción cutánea y picazón, más aún en pacientes cirróticos (5, 16 y 14%, respectivamente) que reciben SIM/SOF. El simeprevir puede elevar los niveles de bilirrubina. Las exposiciones más altas a simeprevir se han asociado con una mayor frecuencia de eventos dermatológicos y elevación de la bilirrubina.

El simeprevir es metabolizado por CYP3A y no debe usarse con inductores o inhibidores moderados o fuertes de esta enzima. El simeprevir es un sustrato para Pgp, MRP2, BCRP, OATP1B1/3 y OATP2B1. En términos de su capacidad para actuar como perpetrador en las interacciones, simeprevir es un inhibidor leve de CYP1A2 y CYP3A intestinal y, por tanto, puede aumentar la exposición de los fármacos metabolizados por estas enzimas. El simeprevir también es un inhibidor de los transportadores hepáticos OATP1B1, NTCP, Pgp, MRP2 y BSEP (véase capítulo 5).

Usos pediátricos y geriátricos. El simeprevir no se ha estudiado específicamente en niños ni en la población geriátrica. La edad no se asoció significativamente con la farmacocinética de simeprevir en modelos de población en el rango de 18-73 años.

Velpatasvir

El velpatasvir es un inhibidor de NS5A disponible como parte de un producto de combinación de dosis fija con sofosbuvir (SOF/VEL).

Mecanismo de acción y resistencia. Los RAV basales no parecen influir en la probabilidad de alcanzar SVR con SOF/VEL excepto en pacientes cirróticos con enfermedad de genotipo 3 donde la tasa de SVR fue 73 en comparación con 93% en aquellos sin RAV basales (Feld *et al*., 2015; Foster *et al*., 2015).

ADME. SOF/VEL es una tableta combinada de dosis fija que contiene 400 mg de sofosbuvir y 100 mg de VEL tomados una vez al día. Al igual que con el ledipasvir, la absorción de VEL depende del pH, y los modificadores del ácido gástrico requieren consideraciones especiales de dosificación con este agente; la comida tiene poco efecto sobre la absorción de VEL. El VEL es mayor que 99.5% de proteína unida. El VEL se excreta predominantemente en las heces como progenitor y metabolito; menos del 1% de una dosis aparece en la orina. El AUC del VEL sólo cambia modestamente (–17 a +14%) con insuficiencia hepática moderada y grave. En pacientes con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1.73 m^2), el AUC de VEL aumenta en un 50%. Debido a que VEL se usa con sofosbuvir, se aplican las mismas limitaciones de uso en aquellos con eGFR de menos de 30 mL/min/1.73 m^2. La $t_{1/2}$ del VEL es de 15 h. Los valores de AUC y $C_{máx}$ de VEL se reducen en ~40% en individuos infectados con HCV en comparación con voluntarios sanos.

Usos terapéuticos. El SOF/VEL es la única terapia de combinación actualmente disponible que está aprobada para genotipos de HCV (1-6). Las tasas de SVR fueron del 99% en los pacientes con genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 y del 95% en los pacientes con genotipo 3 con 12 semanas de VEL/SOF en los ensayos. En pacientes descompensados, el 83% logró una SVR con SOF/VEL durante 12 semanas, 94% SVR con SOF/VEL más ribavirina, y 86% logró SVR con 24 semanas de SOF/VEL.

Efectos adversos e interacciones con fármacos. Las reacciones adversas más frecuentes con SOF/VEL son dolor de cabeza (22%), fatiga (15%), náuseas (9%), astenia (5%) e insomnio (5%). Cuando la ribavirina se administra con SOF/VEL a pacientes con cirrosis descompensada los efectos adversos son más frecuentes, fatiga (32%), anemia (26%), náuseas (15%), cefalea (11%), insomnio (11%), y diarrea (10%).

El velpatasvir tiene un perfil farmacológico similar al de ledipasvir, pero está sujeto a más interacciones mediadas por CYP3A. Al igual que con LDV, los antiácidos se deben separar por 4 h, y las dosis de bloqueador H_2 no deben exceder el equivalente a 40 mg dos veces al día, y el PPI no debe exceder el equivalente a 20 mg al día. El momento del PPI en relación con SOF/VEL es importante. SOF/VEL se debe tomar con alimentos 4 h antes de una dosis PPI. El VEL es un sustrato para CYP3A4, 2C8 y 2B6, pero no se ha demostrado que inhiba ningún CYP El VEL es un sustrato e inhibidor débil de Pgp y un inhibidor débil de BCRP y OATP-1B1/1B3. Existen algunas interacciones medicamentosas notables con VEL (Mogalian *et al*., 2016): el AUC de pravastatina (un sustrato de OATP1B1) aumenta 35% y el AUC de rosuvastatina (sustrato de OATP1B1 y BCRP) aumenta alrededor del 170% cuando se coadministra con VEL en voluntarios sanos; digoxina (un sustrato de Pgp), el AUC aumenta un 34%. La dosis única de rifampina, que actúa como un inhibidor de OATP1B1, aumenta el AUC de VEL en un 47%. Sin embargo, las dosis múltiples de rifampina, que inducen el metabolismo de CYP y la expresión del transportador, reducen el AUC de VEL en aproximadamente un 82%. La dosis única de ciclosporina (un inhibidor mezclado de OATP/Pgp/MRP2) duplica el AUC del VEL. Ketoconazol (inhibidor de CYP3A) aumenta el AUC de VEL en un 70%. El efavirenz reduce el AUC de VEL en un 50%, y se debe evitar esta combinación.

Usos pediátricos y geriátricos. El SOF/VEL no se ha evaluado en niños. Doce por ciento de los participantes en los ensayos de fase III (156 sujetos) tenía 65 años o más. No se observaron diferencias en la eficacia o la seguridad en este grupo en comparación con los menores de 65 años.

Paritaprevir potenciado con ritonavir, ombitasvir, con o sin dasabuvir

El ombitasvir es un inhibidor de NS5A. El dasabuvir es un inhibidor de la polimerasa NS5B no nucleósido. El paritaprevir es un inhibidor de la

proteasa NS3. El ritonavir es un inhibidor de CYP3A y se usa como potenciador farmacocinético para aumentar la exposición y disminuir la frecuencia de dosificación de paritaprevir. El ritonavir no tiene actividad contra el HCV. Para obtener más información sobre la farmacología clínica de ritonavir, consúltese el capítulo 64.

Mecanismo de acción y resistencia. El ombitasvir y el paritaprevir inhiben NS5A y la proteasa NS3, respectivamente. El dasabuvir se une de forma no competitiva a la palma del sitio fuera del sitio activo de la polimerasa NS5B, produciendo un cambio conformacional en NS5B antes de que se forme el complejo de elongación (Eltahla *et al.*, 2015). La ribavirina se administra en combinación con estos DAA en pacientes con la enfermedad del genotipo 1a para aumentar la probabilidad de lograr la SVR.

Las tasas de SVR no son estadísticamente diferentes entre los pacientes con RAV NS3, NS5A y NS5B preexistentes con aquellos sin RAV preexistentes. Los RAV de mayor prevalencia de tratamiento en pacientes con genotipo 1a fueron R155K y D168V en NS3, M28T y Q30R en NS5A, y S556G en NS5B. En un ensayo, en el cual 21 individuos (95% genotipo 1a) no pudieron alcanzar SVR en Prod, 96% todavía tenía RAV NS5A detectables a los 2 años. El enfoque de retratamiento de los pacientes que han fracasado con la terapia basada en NS5A no está claro, pero un pequeño estudio de 15 pacientes mostró que 93% de los individuos podría ser curado con PrOD y sofosbuvir durante 12 a 24 semanas. Los ensayos de fase II y fase III brindan información útil sobre la aplicación clínica de DAA y terapia con PrO/PrOD (Eltahla *et al.*, 2015; Hussaini, 2016; Krishnan *et al.*, 2015).

ADME. El paritaprevir y el ombitasvir potenciados con ritonavir se coformulan. Estos agentes se administran como dos comprimidos una vez al día para una dosis diaria total de ritonavir 100 mg, 150 mg paritaprevir, y 25 mg ombitasvir. Dasabuvir se administra como una tableta de 250 mg tomada dos veces al día. Estos medicamentos deben administrarse con una comida; las comidas moderadas y con alto contenido de grasas aumentan las exposiciones de los cuatro. En este régimen, la acumulación es mínima para ombitasvir y dasabuvir y aproximadamente 1.5 a 2 veces para ritonavir y paritaprevir. La unión a proteínas es alta (aproximadamente 99%) para los cuatro medicamentos. El ombitasvir se metaboliza principalmente por hidrólisis de amida seguida de metabolismo oxidativo. El paritaprevir es metabolizado por CYP3A, ritonavir principalmente por CYP3A y en menor medida por CYP2D6. El dasabuvir se metaboliza principalmente por CYP2C8 y en menor medida por CYP3A. Las exposiciones a paritaprevir se incrementan en un 62 y 945% de individuos con cirrosis Child-Pugh B y C, respectivamente.

Debido a los informes de descompensación hepática, insuficiencia hepática y la muerte en pacientes con enfermedad hepática avanzada que recibían PrOD, esta combinación no debe administrarse a pacientes con cirrosis descompensada. La farmacocinética de ombitasvir no se altera de manera significativa en la insuficiencia renal, pero la medida en que dicha alteración puede afectar la función hepática, la exposición a paritaprevir, dasabuvir y ritonavir aumentará con el empeoramiento de la función renal. La PrOD ha sido estudiada en individuos no cirróticos, infectados por HCV con eGFR menor a 30 mL/min/1.73 m^2; pero fue difícil de tolerar en los individuos del genotipo 1a, el 65% de los cuales desarrolló anemia. Las vidas medias plasmáticas de los componentes PrOD son las siguientes: ombitasvir aproximadamente 23 h; paritaprevir, 5.5 h; ritonavir, 4 h; y dasabuvir, 5.8 h. Hay resultados inconsistentes en las diferencias en la farmacocinética de PrOD en personas seropositivas frente a HCV-seronegativas frente a HCV; algunos estudios indicaron una disminución de las exposiciones en personas seropositivas al HCV, mientras que otros indicaron que no hubo diferencia.

Usos terapéuticos. La combinación de PrOD está aprobada por la FDA para el tratamiento del genotipo 1 del HCV. PrOD se administra durante 12 semanas a pacientes con genotipo 1b independientemente del estado de la cirrosis. Sin embargo, en individuos con genotipo 1a, la ribavirina se usa con PrOD en un régimen de 12 semanas para aumentar la tasa de SVR (de 90 a 97%). El tratamiento debe extenderse a 24 semanas en pacientes con genotipo 1a con cirrosis porque aumenta la tasa de SVR del 91 al 96%.

El paritaprevir y ombitasvir potenciados con ritonavir se usan con ribavirina, pero sin dasabuvir, durante 12 semanas para el tratamiento de personas con enfermedad del genotipo 4.

Las tasas de SVR son similares en personas con coinfección por HIV a las observadas en individuos con monoinfección por HCV. La consideración principal en el tratamiento de individuos coinfectados con HIV con PrOD o PrO es evitar las interacciones con fármacos. El efavirenz, rilpivirina y los regímenes que contienen cobicistat o ritonavir pueden ser problemáticos con esta terapia (MacBrayne y Kiser, 2016).

Efectos adversos e interacciones con fármacos. Los efectos adversos clínicos notificados con más frecuencia con PrOD incluyen náuseas (8%), prurito (7%), insomnio (5%) y astenia (4%). La frecuencia de estos efectos se duplica con la adición de ribavirina.

La combinación de PrOD actúa como una víctima y como un perpetrador en una serie de interacciones de drogas clínicamente significativas. El refuerzo de ritonavir prolonga el tiempo de permanencia de paritaprevir, pero puede ser necesario reducir la dosis de cualquier agente concomitante de CYP3A4 que también metabolice. El CYP2C8 metaboliza dasabuvir (como lo hace CYP3A4 en menor grado); por tanto, los inhibidores de CYP2C8 pueden elevar los niveles en sangre de dasabuvir y están contraindicados durante la terapia con PrOD. Los contraceptivos que contienen etinilestradiol elevarán las enzimas hepáticas y se deben evitar con la terapia PrOD o PrO; se pueden usar contraceptivos que contengan progestina. Se requiere vigilancia en la identificación, el manejo y la precaución de las interacciones con la terapia PrO y PrOD para el HCV. Consúltese la etiqueta del producto e internet (http://www.hep-druginteractions.org) para obtener información actualizada sobre las interacciones entre medicamentos con esta combinación DAA.

Usos pediátricos y geriátricos. Un estudio de PrOD en niños (NCT02486406) está en curso. Aproximadamente el 8% de los pacientes en ensayos clínicos de PrOD tenía 65 años o más. No se observaron diferencias en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y sujetos más jóvenes.

Grazoprevir/Elbasvir

El grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A; el elbasvir es un inhibidor NS5A. Estos medicamentos están disponibles en una sola tableta combinada de dosis fija.

Mecanismo de acción y resistencia. El grazoprevir y elbasvir son inhibidores de las enzimas virales NS3 y NS5A, respectivamente. En los ensayos, se detectaron RAV NS3 preexistentes en el 57 y el 19% de los individuos con genotipo 1a y 1b, respectivamente, pero la presencia de RAV NS3 preexistentes no reduce la probabilidad de altas tasas de SVR. La presencia de SVR NS5A preexistentes redujo las tasas de SVR en pacientes con genotipo 1a. Las tasas de SVR fueron 58 y 68% en pacientes sin tratamiento previo y tratamiento previo con genotipo 1a, respectivamente, con RAV NS5A preexistentes. La adición de ribavirina y la prolongación de la duración del tratamiento aumentan enormemente las tasas de SVR en pacientes con RAV NS5A preexistentes.

ADME. El GZR/EBR se dosifica como una única tableta combinada de dosis fija de 100 mg/50 mg tomada una vez al día sin importar las comidas, aunque una comida rica en grasas aumentará el AUC y la $C_{máx}$ de grazoprevir en 1.5 y 2.8 veces. La biodisponibilidad de elbasvir es del 30%; la de grazoprevir varía del 10 al 40%. La $t_{1/2}$ de grazoprevir es de aproximadamente 30 h. El elbasvir tiene una $t_{1/2}$ de 23 h. Menos del 1% de grazoprevir y elbasvir se elimina por vía renal. Ambas drogas se unen extensivamente (~99%). Las exposiciones a grazoprevir están aumentadas en un 62% en aquellas con insuficiencia cardiaca leve (Child-Pugh A) y 388% en aquellas con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) en comparación con las que no tienen insuficiencia hepática. Las concentraciones totales de elbasvir son un 24 y un 14% menores en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada, respectivamente, probablemente un reflejo de niveles reducidos de proteína sérica. La farmacocinética de grazoprevir y elbasvir en individuos con ESRD en hemodiálisis es comparable a individuos sin insuficiencia hepática. Sin embargo, las AUC de grazoprevir y elbasvir se incrementan en un 65 y 86%, respectivamente, en aquellos con eGFR inferior a 30 mL/min/1.73 m^2 que no reciben diálisis. Al igual que con otros DAA hepáticamente metabolizados, este aumento puede deberse a la acumulación de toxinas urémicas, hormona paratiroidea o citocinas que pueden alterar el metabolismo hepático. Las AUC de grazoprevir son 1.2 a 2.1 veces más altas en individuos infectados con HCV en comparación con individuos no infectados con HCV. No hay diferencias en la farmacocinética de elbasvir en individuos seronegativos *versus* seropositivos al HCV.

Usos terapéuticos. El grazoprevir/elbasvir está aprobado por la FDA para los genotipos 1 y 4 del HCV, en personas con coinfección por HIV y en aquellos con insuficiencia renal. En comparación con inhibidores de la proteasa NS3 del HCV anteriores, el grazoprevir tiene actividad contra más genotipos y una mayor barrera para el desarrollo de la resistencia.

En base a ensayos clínicos, el 95% de las personas sin tratamiento previo con enfermedad principalmente de genotipo 1 alcanzarán la SVR después de 12 semanas de GZR/EBR (tasas de SVR: 92% con genotipo 1a, 99% con genotipo 1b, 100% con genotipo 4 y 80% con genotipo 6). No hay diferencias en la respuesta entre cirróticos y no cirróticos, pero se

observan tasas de SVR más bajas (58 frente a 99%) en pacientes con RAV NS5A preexistentes. Por tanto, las pruebas de resistencia NS5A deben realizarse para individuos con genotipo 1a antes de iniciar GZR/EBR. En individuos del genotipo 1a con RAV NS5A preexistentes, la adición de ribavirina y el tratamiento durante 4 semanas adicionales por un total de 16 semanas mejora las tasas de SVR. Las tasas de SVR son similares en pacientes con coinfección por HIV, pero las interacciones medicamentosas con la terapia antirretroviral son una consideración importante en esta población (AASLD/IDSA, 2016).

La combinación GZR/EBR tiene un nicho particular en el tratamiento de pacientes infectados por HCV con función renal alterada. En un ensayo de individuos (14% cirróticos) con eGFR inferior a 30 mL/min/1.73 m^2 (76% de los cuales dependían de la hemodiálisis), la SVR después de 12 semanas de tratamiento fue del 94%. El porcentaje de pacientes que informaron cualquier evento adverso (~75%) fue similar a los estudios de GZR/EBR en pacientes sin insuficiencia renal. Se presentaron eventos más graves en estos pacientes (15 frente a 3%), pero muchos no se consideraron relacionados con el tratamiento con GZR/EBR (Roth *et al*., 2015).

Efectos adversos e interacciones con fármacos. Los efectos secundarios más comunes con GZR/EBR son dolor de cabeza (17%), fatiga (16%) y náuseas (9-15%). Las exposiciones más altas de grazoprevir están asociadas con elevaciones de la prueba de función hepática. El grazoprevir puede aumentar las concentraciones de bilirrubina a través de la inhibición de OATP1B1.

El grazoprevir es un sustrato para CYP3A4, Pgp y OATP1B1. Los inhibidores de OATP1B1 y los inductores moderados/fuertes de CYP3A y Pgp (incluido efavirenz) no se recomiendan para la administración coadministración con GZR/EBR. El elbasvir es un sustrato para CYP3A4 y Pgp y un inhibidor de BCRP y Pgp.

Usos pediátricos y geriátricos. El GZR/EBR no se ha estudiado en niños, y no se han realizado estudios dedicados en pacientes de mayor edad. No se observó efecto de la edad en la farmacocinética de elbasvir en hombres jóvenes (22-45 años) *versus* ancianos (65-78 años); las mujeres mayores tenían un AUC de elbasvir un 33% mayor en comparación con los hombres de edad avanzada, incluso después del ajuste por el peso corporal.

Agentes de investigación y el futuro para el tratamiento del HCV

Varios agentes todavía están en desarrollo clínico para el tratamiento de la hepatitis C, incluyendo terapias combinadas como sofosbuvir + velpatasvir + voxilaprevir (Lawitz *et al*., 2016a), glecaprevir + pibrentasvir (Gane *et al*., 2016) y MK-3682 + grazoprevir + ruzasvir. Sin embargo, en comparación con hace 10 años, el desarrollo de fármacos se ha ralentizado. Para aquellos individuos que pueden acceder a la terapia, los agentes actualmente disponibles logran cura en la mayoría (pero no en todas) las poblaciones de pacientes. Los desafíos restantes para esta enfermedad son las pruebas y el diagnóstico, el vínculo con la atención, el acceso a estas costosas terapias y el manejo de poblaciones especiales de pacientes, incluidos individuos cirróticos con enfermedad del genotipo 3, individuos con cirrosis descompensada y aquellos que no superan el tratamiento DAA.

Datos farmacológicos para su formulario personal: *hepatitis viral (HBV/HCV)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Terapia de hepatitis B		
Interferón alfa pegilado	• Agente preferido • Aprobado para pacientes adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación viral e inflamación hepática • Administrado semanalmente via SC durante 48-52 semanas	• Reacciones adversas (>40%): fatiga/astenia, pirexia, mialgia y dolor de cabeza • Puede causar trastornos neuropsiquiátricos, autoinmunes, isquémicos e infecciosos fatales • Se requiere monitoreo hematológico frecuente • Contraindicado en la enfermedad hepática avanzada y en el embarazo
Entecavir	• Agente preferido • Aprobado para personas ≥2 años de edad • Tratamiento indefinido para pacientes con cirrosis	• Use dosis más altas para cirrosis descompensada y pacientes con resistencia a lamivudina o telbivudina • Tomar con el estómago vacío • Controle la acidosis láctica en la cirrosis descompensada • Reacciones adversas (≥3%): dolor de cabeza, fatiga, mareos, náuseas
Tenofovir disoproxil fumarato	• Agente preferido • Aprobado para personas ≥2 años de edad • Tratamiento indefinido para pacientes con cirrosis	• Reducción de dosis en insuficiencia renal • Monitorear la función renal • Puede disminuir la densidad mineral ósea • Reacciones adversas (≥10%) en la cirrosis descompensada: dolor abdominal, náuseas, insomnio, prurito, vómitos, mareos y pirexia
Adefovir Lamivudina Telbivudina	• Agentes alternativos debido a la alta incidencia de resistencia al HBV con monoterapia • Tratamiento indefinido para pacientes con cirrosis	• Ajuste de dosis para insuficiencia renal • La interrupción abrupta causa brotes de hepatitis • Reacciones adversas comunes: ° *Adefovir*: astenia y deterioro de la función renal ° *Lamivudina*: infecciones de oídos, nariz y garganta; dolor de garganta; y diarrea ° *Telbivudina*: aumento de CK, náuseas, diarrea, fatiga, mialgia y miopatía
Terapia de hepatitis C		
Sofosbuvir/ledipasvir	• HCV genotipos 1, 4, 5, 6 y personas con coinfección por HIV • Administrado como una tableta combinada de dosis fija durante 8 o 12 semanas • Uso con ribavirina durante 12 semanas en pacientes con cirrosis con experiencia en el tratamiento	• Ledipasvir no debe usarse con potentes inductores Pgp • La absorción de ledipasvir requiere pH ácido gástrico • La coadministración conjunta de sofosbuvir y amiodarona puede causar bradicardia intensa y paro cardiaco fatal • Evite sofosbuvir si Cl_{Cr} <30 mL/min • Reacciones adversas (≥10%): fatiga, dolor de cabeza

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *hepatitis viral (HBV/HCV) (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Terapia de hepatitis C (*continuación*)		
Sofosbuvir/daclatasvir	• HCV genotipo 3, coinfección por HIV y enfermedad hepática avanzada, independientemente del genotipo del HCV • Tratamiento de 12 semanas en pacientes sin cirrosis • Coadministrado con ribavirina en pacientes con cirrosis durante 12 semanas	• Daclatasvir no debe usarse con inductores potentes del CYP3A • Se necesita una reducción de la dosis de daclatasvir con fuertes inhibidores de CYP3A • La coadministración conjunta de sofosbuvir y amiodarona puede causar bradicardia extrema y paro cardiaco fatal • Evite sofosbuvir si Cl_{Cr} <30 mL/min • Reacciones adversas (≥10%): fatiga, dolor de cabeza
Sofosbuvir/simeprevir	• Terapia de 12 semanas en pacientes sin cirrosis • Terapia de 24 semanas en pacientes con cirrosis	• No se puede usar con potentes inductores Pgp • Simeprevir: inhibidor leve de GI; contraindicado en cirrosis descompensada CYP3A • La coadministración conjunta de sofosbuvir y amiodarona puede causar bradicardia extrema y paro cardiaco fatal • Reacciones adversas de simeprevir (≥20%): fatiga, dolor de cabeza, náuseas, fotosensibilidad (exposición límite al sol)
Sofosbuvir/velpatasvir	• Aprobado para su uso en todos los genotipos de HCV • Administrado como una dosis de tableta combinada fija durante 12 semanas • Usado con ribavirina para pacientes con cirrosis descompensada	• No usar con inductores potentes de Pgp o CYP3A • Velpatasvir requiere pH ácido gástrico • La coadministración conjunta de sofosbuvir y amiodarona puede causar bradicardia extrema y paro cardiaco fatal • Evite sofosbuvir si Cl_{Cr} <30 mL/min • Reacciones adversas frecuentes: fatiga y dolor de cabeza
Paritaprevir y ombitasvir potenciados con ritonavir	• Pastillas combinadas de dosis fija para el genotipo 4 del HCV en combinación con ribavirina	• Alto potencial para interacciones con medicamentos mediados por CYP • No debe usarse en pacientes con cirrosis descompensada • Reacciones adversas (≥5%): náuseas, prurito e insomnio • Con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes (≥10%) son fatiga, náuseas, prurito, otras reacciones cutáneas, insomnio y astenia
Paritaprevir, ombitasvir, y dasabuvir potenciados con ritonavir	• Genotipo 1b del HCV (1a en combinación con ribavirina) • 12 semanas de terapia • Se requieren 24 semanas de terapia para pacientes con genotipo 1a y cirrosis	
Grazoprevir/elbasvir	• Terapia de 12 semanas para pacientes sin RAV NS5A basales • Terapia combinada de 16 semanas con ribavirina para pacientes con RAV NS5A basales • Tratamiento preferido en la insuficiencia renal	• No debe usarse con inductores moderados y fuertes de CYP3A y Pgp • No debe usarse con inhibidores de OATP1B1 • Reacciones adversas frecuentes: dolor de cabeza, fatiga, náuseas
Ribavirina	• Se usa en combinación con otros regímenes de HCV para aumentar la eficacia terapéutica	• Puede causar anemia hemolítica • Teratogénico • Amplia distribución de tejidos • Larga vida media (7-10 días) • Se necesita ajuste de dosis para insuficiencia renal

Bibliografía

AASLD/IDSA. HCV guidance: recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. **2016.** Disponible en: http://www.hcvguidelines.org/. Consultado en Diciembre 5, 2016.

Bhattacharya D, Thio CL. Review of hepatitis B therapeutics. *Clin Infect Dis* **2010**;*51*:1201-8.

Brahmania M, *et al*. New therapeutic agents for chronic hepatitis B. *Lancet Infect Dis* **2016**;*16*:e10-e21.

Brown NA. Progress towards improving antiviral therapy for hepatitis C with hepatitis C virus polymerase inhibitors. Part I: nucleoside analogues. *Expert Opin Investig Drugs* **2009**;*18*:709-725.

Charlton M, *et al*. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin for treatment of HCV infection in patients with advanced liver disease. *Gastroenterology* **2015**;*149*:649-659.

Chinnadurai R, *et al*. Hepatic transplant and HCV: a new playground for an old virus. *Am J Transplant* **2012**;*12*:298-305.

Ciesek S, Manns MP. Hepatitis in 2010: the dawn of a new era in HCV therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, **20111**;*8*:69-71.

Dubuisson J, Cosset FL. Virology and cell biology of the hepatitis C virus life cycle: an update. *J Hepatol* **2014**;*61*(1 suppl):S3-S13.

Durantel D, Zoulim F. New antiviral targets for innovative treatment concepts for hepatitis B virus and hepatitis delta virus. *J Hepatol* **2016**;*64*(1 suppl):S117-S131.

Eltahla AA, *et al*. Inhibitors of the hepatitis C virus polymerase; mode of action and resistance. *Viruses* **2015**;*7*:5206-5224.

Feld JJ, *et al*. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* **2015**;*373*:2599-2607.

Foster GR, *et al*. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 2 and 3 infection. *N Engl J Med* **2015**;*373*:2608-2617.

Freeman AJ, *et al*. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology* **2001**;*34*:809-816.

Gane E, *et al*. High efficacy of ABT-493 and ABT-530 treatment in patients with HCV genotype 1 or 3 infection and compensated cirrhosis. *Gastroenterology* **2016**;*151*:651-659.

Garimella T, *et al*. A review of daclatasvir drug-drug interactions. *Adv Ther* **2016**;*33*:1867-1884.

German P, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of ledipasvir/sofosbuvir, a fixed-dose combination tablet for the treatment of hepatitis C. *Clin Pharmacokinet* **2016**;*55*:1337-1351.

Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* **2009**;*49*(5 suppl):S174-S184.

Gish RG, Meanwell NA. The NS5A replication complex inhibitors: difference makers? *Clin Liver Dis* **2011**;*15*:627-639.

Holmes JA, Thompson AJ. Interferon-free combination therapies for the treatment of hepatitis C: current insights. *Hepat Med* **2015**;*7*:51-70.

Honda K, *et al*. Benefits of nucleos(t)ide analog treatments for hepatitis B virus-related cirrhosis. *World J Hepatol* **2015**;*7*:2404-2410.

Hussaini T. 2016. Paritaprevir/ritonavir-ombitasvir and dasabuvir, the 3D regimen for the treatment of chronic hepatitis C virus infection: a concise review. *Hepat Med* **2016**;*8*:61-68.

Jonas MM, *et al*. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **2002**;*346*:1706-1713.

Keating GM. Daclatasvir: a review in chronic hepatitis C. *Drugs* **2016**;*76*: 1381-1391.

Kirby BJ, *et al*. Pharmacokinetic, pharmacodynamic, and drug-interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet* **2015**;*54*:677-690.

Krishnan P, *et al*. Resistance analysis of baseline and treatment-emergent variants in hepatitis C virus genotype 1 in the AVIATOR study with paritaprevir-ritonavir, ombitasvir, and dasabuvir. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**;*59*:5445-5454.

Kwo P, *et al*. Simeprevir plus sofosbuvir (12 and 8 weeks) in hepatitis C virus genotype 1-infected patients without cirrhosis: OPTIMIST-1, a phase 3, randomized study. *Hepatology* **2016**;*64*:370-380.

Lavanchy D. The global burden of hepatitis C. *Liver Int* **2009**;*29*(suppl 1):74-81.

Lawitz E, *et al*. All-oral therapy with nucleotide inhibitors sofosbuvir and GS-0938 for 14 days in treatment-naive genotype 1 hepatitis C (nuclear). *J Viral Hepat* **2013**;*20*:699-707.

Lawitz E, *et al*. Efficacy of sofosbuvir, velpatasvir, and GS-9857 in patients with genotype 1 hepatitis C virus infection in an open-label, phase 2 trial. *Gastroenterology* 2016a;151:893-901. PMID: 27456384

Lawitz E, *et al*. Simeprevir plus sofosbuvir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection and cirrhosis: a phase 3 study (OPTIMIST-2). *Hepatology* 2016b;64:360-369.

Liang TJ, *et al*. Present and future therapies of hepatitis B: from discovery to cure. *Hepatology* **2015**;*62*:1893-1908.

Liaw YF, *et al*. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* **2004**;*351*(15):1521-1531.

Lin CL, *et al*. Hepatitis B virus: new therapeutic perspectives. *Liver Int* **2016**;*36*(suppl 1):85-92.

Lok AS, *et al*. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **2012**;*143*:619-628 e1.

Lontok E, *et al*. Hepatitis C virus drug resistance-associated substitutions: state of the art summary. *Hepatology* **2015**;*62*:1623-1632.

MacBrayne CE, Kiser JJ. Pharmacologic considerations in the treatment of hepatitis C virus in persons with HIV. *Clin Infect Dis* 2016;63(suppl 1):S12-S23. Errata en: *Clin Infect Dis* **2016**;*63*:715.

Manns M, *et al*. Ledipasvir/sofosbuvir with ribavirin is safe and efficacious in decompensated and post-liver transplantation patients with HCV infection: preliminary results of the SOLAR-2 trial. Austria (Vienna): European Association for the Study of Liver Diseases; **2015**, April 22-26.

Martin P, *et al*. A treatment algorithm for the management of chronic hepatitis B virus infection in the United States: 2015 update. *Clin Gastroenterol Hepatol* **2015**;*13*:2071-2087.

Messina JP, *et al*. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology* **2015**;*61*:77-87.

Mogalian E, *et al*. Use of multiple probes to assess transporter- and cytochrome P450-mediated drug-drug interaction potential of the pangenotypic HCV NS5A inhibitor velpatasvir. *Clin Pharmacokinet* **2016**;*55*: 605-613.

Neumann AU, *et al*. Hepatitis C viral dynamics in vivo and the antiviral efficacy of interferon-alpha therapy. *Science* **1998**;*282*:103-107.

Ono SK, *et al*. The polymerase L528M mutation cooperates with nucleotide binding-site mutations, increasing hepatitis B virus replication and drug resistance. *J Clin Invest* **2001**;*107*:449-455.

Poordad F, *et al*. (eds.). Daclatasvir, sofosbuvir, and ribavirin combination for HCV patients with advanced cirrhosis or post-transplant recurrence: ALLY-1 phase 3 study. Austria (Vienna): European Association for the Study of Liver Diseases. **2015**, April 22-26.

Ray AS, *et al*. Tenofovir alafenamide: a novel prodrug of tenofovir for the treatment of human immunodeficiency virus. *Antiviral Res* **2016**;*125*: 63-70.

Regan CP, *et al*. Assessment of the clinical cardiac drug-drug interaction associated with the combination of hepatitis C virus nucleotide inhibitors and amiodarone in guinea pigs and rhesus monkeys. *Hepatology* **2016**;*64*:1430-1441.

Roth D, *et al*. Grazoprevir plus elbasvir in treatment-naive and treatment-experienced patients with hepatitis C virus genotype 1 infection and stage 4-5 chronic kidney disease (the C-SURFER study): a combination phase 3 study. *Lancet* **2015**;*386*:1537-1545. Errata en *Lancet* **2015**;*386*:1824.

Sanford M. Simeprevir: a review of its use in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Drugs* **2015**;*75*:183-196.

Sarrazin C, *et al*. Prevalence of resistance-associated substitutions in HCV NS5A, NS5B, or NS3 and outcomes of treatment with ledipasvir and sofosbuvir. *Gastroenterology* **2016**;*151*:501-512.

Sasadeusz J, *et al*. The anti-HIV activity of entecavir: a multicentre evaluation of lamivudine-experienced and lamivudine-naive patients. *AIDS* **2008**;*22*:947-955.

Schweitzer A, *et al*. Estimations of worldwide prevalence of chronic hepatitis B virus infection: a systematic review of data published between 1965 and 2013. *Lancet* **2015**;*386*:1546-1555.

Shoshani I, *et al*. Inhibition of adenylyl cyclase by acyclic nucleoside phosphonate antiviral agents. *J Biol Chem* **1999**;*274*:34742-34744.

Sokal EM, *et al*. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* **1998**;*114*:988-995.

Sonneveld MJ, *et al*. Polymorphisms near IL28B and serologic response to peginterferon in HBeAg-positive patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* **2012**;*142*:513-520.

Tang H, Grise H. Cellular and molecular biology of HCV infection and hepatitis. *Clin Sci (Lond)* **2009**;*117*:49-65.

Teijaro JR. Pleiotropic roles of type 1 interferons in antiviral immune responses. *Adv Immunol* **2016**;*132*:135-158.

Terrault NA, *et al*. AASLD guidelines for treatment of chronic hepatitis B. *Hepatology* **2016a**;*63*:261-283.

Terrault NA, *et al*. and the HCV-TARGET Study Group. Effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir combination in patients with hepatitis C virus infection and factors associated with sustained virologic response. *Gastroenterology* **2016b**;*151*:1131-1140.

Tong S, Revill P. Overview of hepatitis B viral replication and genetic variability. *J Hepatol* **2016**;*64*(1 suppl):S4-S16.

WHO. Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection. **2015**. Disponible en:http://www.who.int/hiv/pub/hepatitis/hepatitis-b-guidelines/en/. Consultado en Octubre 24, 2016.

WHO. WHO: hepatitis B fact sheet. July 2016. Disponible en: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/en/. Consultado en Diciembre 5, 2016.

Wu LS, *et al*. Population pharmacokinetic modeling of plasma and intracellular ribavirin concentrations in patients with chronic hepatitis C virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* **2015**;*59*:2179-2188.

Zein NN, *et al*. Hepatitis C virus genotypes in the United States: epidemiology, pathogenicity, and response to interferon therapy. Collaborative Study Group. *Ann Intern Med* **1996**;*125*:634-639.

Zhou XJ, *et al*. Pharmacokinetics of telbivudine following oral administration of escalating single and multiple doses in patients with chronic hepatitis B virus infection: pharmacodynamic implications. *Antimicrob Agents Chemother* **2006**;*50*(3):874-879.

Capítulo 64

Antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH

Charles W. Flexner

PATOGÉNESIS DE LA ENFERMEDAD RELACIONADA CON EL VIH
- Estructura del virus
- Ciclo vital del virus
- Mecanismos por los cuales el virus origina la enfermedad

PRINCIPIOS DE LA QUIMIOTERAPIA PARA VIH

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR VIH
- Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa
- Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa
- Inhibidores de la proteasa del VIH
- Inhibidores de entrada
- Inhibidores de integrasa
- Pautas futuras del tratamiento

La farmacoterapia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV, *human immunodeficiency virus*; castellanizado VIH) es un campo en rápido movimiento. Las combinaciones de tres medicamentos son el estándar de cuidado mínimo actual para esta infección, por lo que los agentes y formulaciones disponibles constituyen varios miles de regímenes posibles. Conocer las características esenciales de la fisiopatología de esta enfermedad y cómo los agentes quimioterapéuticos afectan al virus y al huésped es fundamental para desarrollar un enfoque racional de la terapia. Las características únicas de esta clase de fármacos incluyen la necesidad de una administración de por vida para controlar la replicación del virus y la posibilidad de una rápida aparición de resistencia permanente a los medicamentos, si estos agentes no se usan adecuadamente.

Patogénesis de la enfermedad relacionada con el VIH

Los virus de la inmunodeficiencia humana son lentivirus, una familia de retrovirus que ha evolucionado provocando una infección crónica persistente con inicio gradual de los síntomas clínicos. La replicación es constante después de la infección, y aunque algunas células infectadas pueden albergar virus no replicantes durante años, en ausencia de tratamiento generalmente no hay un verdadero periodo de latencia viral después de la infección (Deeks *et al*., 2015). Los seres humanos y los primates no humanos son los únicos hospedadores naturales de estos virus. Existen dos familias principales de VIH. La mayor parte de la epidemia involucra al VIH-1; el VIH-2 está más relacionado con el SIV y se concentra en el oeste de África. El VIH-1 es genéticamente diverso, con al menos cinco subfamilias o clados distintos. El VIH-1 y el VIH-2 tienen una sensibilidad similar a la mayoría de los fármacos antirretrovirales, aunque los NNRTI son específicos del VIH-1 y no tienen actividad contra el VIH-2.

Estructura del virus

El VIH es un típico retrovirus con un pequeño genoma RNA de 9 300 pares de bases. Dentro de un centro de nucleocápside se encuentran dos copias del genoma rodeadas por una bicapa lipídica o cubierta, proveniente de la membrana plasmática de la célula del huésped (figura 64-1). El genoma viral codifica tres codones de lectura abierta: *gag* codifica una poliproteína que se procesa para liberar las principales proteínas estructurales del virus; *pol* solapa a *gag* y codifica tres actividades enzimáticas importantes (una polimerasa de DNA dependiente de RNA o transcriptasa inversa con actividad de RNAasa, proteasa y la integrasa viral); y *env* codifica la gran proteína de la envoltura transmembrana responsable de la unión a la célula y la penetración del virus. Varios genes pequeños codifican proteínas reguladoras que mejoran la producción de viriones o combaten las defensas del huésped. Éstos incluyen *tat, rev, nef* y *vpr.*

Ciclo vital del virus

Comprender el ciclo de vida del VIH (figura 64-1) es crucial para comprender la terapia racional de la infección por VIH. El tropismo del VIH está controlado por la proteína de la envoltura gp160 (*env*). El objetivo principal para la unión de *env* es el receptor de CD4 presente en linfocitos y macrófagos, aunque para la penetración en las células también requiere la unión a un correceptor, por lo general los receptores de las quimioquinas CCR5 o CXCR4. CCR5 está presente en células de linaje de macrófagos. La mayoría de las personas infectadas alberga predominantemente el virus CCR5-trópico. El VIH con este tropismo es responsable de casi todas las infecciones adquiridas de forma natural. Un cambio de la utilización de CCR5 a CXCR4 se asocia con el avance de la enfermedad y la mayor afinidad del VIH-1 por CXCR4 permite la infección de las líneas de linfocitos T. Un cambio fenotípico de CCR5 a CXCR4 anuncia una pérdida acelerada de linfocitos T auxiliares CD4+ y un mayor riesgo de inmunodepresión. Todavía se desconoce si el cambio de correceptor es una causa o una consecuencia del avance de la enfermedad, pero es posible desarrollar sida clínico sin este cambio (Deeks *et al*., 2015). El dominio gp41 de *env* controla la fusión de la bicapa lipídica del virus con la de la célula huésped. Después de la fusión, el RNA viral de longitud completa ingresa al citoplasma, donde se somete a replicación en un dúplex de RNA-DNA de vida corta; el RNA original se degrada por la actividad RNasa H de la transcriptasa inversa para permitir la creación de una copia de DNA de doble cadena de longitud completa del virus. Debido a que la transcriptasa inversa del VIH es propensa a errores y carece de una función de corrección de pruebas, la mutación es frecuente y ocurre en aproximadamente tres bases de cada replicación de longitud completa (9 300 pares de bases) (Coffin, 1995). El DNA derivado del virus se transporta al núcleo, donde se integra en un cromosoma del huésped mediante la integrasa viral en una ubicación aleatoria o *cuasi* aleatoria (Greene y Peterlin, 2002).

Después de la integración, el virus puede permanecer inactivo, no produciendo RNA o proteínas, sino que se replica a medida que la célula se divide. Cuando se activa una célula que alberga el DNA viral, se producen RNA viral y proteínas. Las proteínas estructurales se ensamblan alrededor del RNA genómico de longitud completa para formar una nucleocápside. La envoltura y las proteínas estructurales se ensamblan en la superficie de la célula y se concentran en balsas lipídicas ricas en colesterol. Los núcleos de nucleocápside se dirigen a estos sitios y brotan a través de la membrana celular, creando nuevas partículas de VIH envueltas que contienen dos genomas completos de RNA monocatenario. La transcriptasa inversa se incorpora a partículas de virus para que la replicación pueda comenzar inmediatamente después que el virus ingresa en una nueva célula.

Mecanismos por los cuales el virus origina la enfermedad

La adquisición sexual de la infección por VIH probablemente esté mediada por uno o, como máximo, un puñado de partículas de virus infecciosas. Poco después de la infección, hay un rápido estallido de replicación que alcanza un máximo a las 2-4 semanas, con 10^9 células o más que se infectan. Este pico se asocia con una disminución transitoria en el número de linfocitos T CD4+ periféricos (auxiliadores). Como resultado de las nuevas respuestas inmunitarias del huésped y el agotamiento de las células blanco, la cantidad de viriones infecciosos reflejados por la concentración plasmática de RNA del VIH (también conocida como carga viral)

Abreviaturas

ABC: (*abacavir*) Abacavir
ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
AIDS: (*acquired immunodeficiency syndrome*) Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida)
5′-AMP: (*adenosine 5′-monophosphate*) Adenosina 5′-monofosfato
AUC: (*area under plasma concentration-time curve*) Área bajo la curva de concentración-tiempo plasmática
cDNA: (*complementary DNA*) DNA complementario
Cl_{Cr}: (*creatinine clearance*) Depuración de creatinina
CMP: (*cytidine monophosphate*) Monofosfato de histidina
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
CSF: (*cerebrospinal fluid*) Líquido cefalorraquídeo
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
dCMP: (*deoxycytidine monophosphate*) Monofosfato de desoxicitidina
ddC: (*dideoxycytidine*) Dideoxicitidina
ddI: (*didanosine*) Didanosina
DF: (*disoproxil fumarate*) Fumarato de disoproxilo
DRESS: (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos
d4T: (*stavudine*) Estavudina
eCl_{Cr}: (*estimated creatinine clearance*) Aclaramiento estimado de creatinina
env: (*envelope protein gp160*) Proteína gp160 en envoltura
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
FTC: (*emtricitabine*) Emtricitabina
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
HBV: (*hepatitis B virus*) Virus de la hepatitis B
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
HTLV: (*human T-cell lymphotrophic virus*) Virus linfotrófico de células T humanas
IMP: (*inosine 5′-monophosphate*) 5′-monofosfato de inosina
InSTI: (*integrase strand transfer inhibitor*) Inhibidor de transferencia de cadena de integrasa
IRIS: (*immune reconstitution inflammatory syndrome*) Síndrome inflamatorio de reconstitución inmune
LTR: (*long terminal repeat*) Repetición terminal larga
NDP: (*nucleoside diphosphate*) Difosfato de nucleósido
NNRTI: (*nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor*) Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa
NRTI: (*nucleos(t)ide reverse transcriptase inhibitor*) Inhibidor nucleós(*t*)ido de la transcriptasa inversa
OATP: (*organic anion-transporting polypeptide*) Polipéptido transportador de anión orgánico
PI: (*protease inhibitor*) Inhibidor de la proteasa
PK: (*pharmacokinetic*) Farmacocinética
PRPP: (*phosphoribosyl pyrophosphate*) Pirofosfato de fosforribosil
QTc: (*corrected cardiac QT interval*) Intervalo QT cardiaco corregido
RNase H: (*ribonuclease H*) Ribonucleasa H
RT: (*reverse transcriptase*) Transcriptasa inversa
SIV: (*simian immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia en simios
$t_{1/2}$: (*half-life of elimination*) Vida media de eliminación
TAF: (*tenofovir alafenamide*) Tenofovir alafenamida
TAM: (*thymidine analogue mutation*) Mutación del análogo de la timidina
3TC: (*lamivudine*) Lamivudina
TDF: (*tenofovir disoproxil fumarate*) Fumarato de tenofovir disoproxilo
vRNA: (*viral RNA*) RNA viral
ZDV: (*zidovudine*) Zidovudina

disminuye a un estado casi estable. Este punto de ajuste refleja la interacción entre la inmunidad del huésped y la patogenicidad del virus infeccioso (Coffin, 1995).

En el individuo infectado promedio, varios millones de partículas de virus infecciosas se producen cada pocos días. Finalmente, el recuento de linfocitos T CD4+ del huésped comienza una disminución constante, acompañada de un aumento en la concentración plasmática del RNA del VIH. Una vez que el recuento de células CD4 periféricas cae por debajo de 200 células/mm^3, existe un riesgo creciente de enfermedades oportunistas y, en última instancia, la muerte. La adquisición sexual de CCR5-trópico VIH-1 se asocia con un tiempo medio para el comienzo de sida clínico de 8-10 años si el paciente no recibe tratamiento. Algunos pacientes, denominados no progresores a largo plazo, pueden albergar VIH durante más de dos décadas sin un descenso significativo en el recuento de células CD4 periféricas o inmunodepresión clínica; esto puede reflejar una combinación de inmunogenética favorable del huésped y respuestas inmunes.

Una pregunta relevante para el tratamiento es si la enfermedad por VIH es consecuencia única de la disminución de linfocitos CD4+. La mayoría de los datos de la historia natural sugiere que esto es cierto. El éxito de la terapia, por su parte, se basa en la inhibición de la replicación del VIH; las intervenciones diseñadas específicamente para potenciar la respuesta inmune del huésped, sin ejercer un efecto antiviral directo, no han tenido un beneficio clínico confiable (Deeks *et al.*, 2015).

Principios de la quimioterapia para VIH

El tratamiento actual supone que todos los aspectos de la enfermedad se derivan de los efectos tóxicos directos del VIH sobre las células huésped, sobre todo los linfocitos T CD4+. *El objetivo de la terapia es suprimir la replicación del virus tanto y durante el mayor tiempo que sea posible.* El estándar actual de atención es usar al menos tres medicamentos a la vez a lo largo del tratamiento (Departamento de Salud y Servicios Humanos, 2016). Dos grandes ensayos clínicos aleatorizados encontraron un beneficio clínico sustancial al iniciar la terapia antirretroviral independientemente del recuento basal de CD4 (INSIGHT START Study Group, 2015; TEMPRANO ANRS 12136 Study Group, 2015); por tanto, el estándar de atención actual a nivel mundial es ofrecer tratamiento a todas las personas infectadas, siempre que sea posible (Organización Mundial de la Salud, 2015). La creciente evidencia también confirma el valor de la terapia antirretroviral para prevenir la transmisión del virus de persona a persona (Cohen *et al.*, 2011). La resistencia a los medicamentos sigue siendo un problema clave. Existe una alta probabilidad de que todas las personas infectadas no tratadas alberguen virus con mutaciones de un solo aminoácido que confieren cierto grado de resistencia a cada fármaco antirretroviral conocido debido a la alta tasa de mutación del VIH y a la tremenda cantidad de viriones infecciosos (Coffin, 1995). Por tanto, se requiere una combinación de agentes activos para prevenir la resistencia a los medicamentos, análoga a las estrategias empleadas en el tratamiento de la tuberculosis (véase capítulo 60). Las interrupciones prolongadas de los fármacos pueden permitir que el virus se replique de nuevo, lo que aumenta el riesgo de resistencia a los medicamentos y la progresión de la enfermedad; tales interrupciones en el tratamiento se asocian con una mayor morbilidad y mortalidad y, por lo general, no se recomiendan (Lawrence *et al.*, 2003).

El resultado esperado del tratamiento inicial en un paciente no tratado previamente es una carga viral indetectable (RNA del VIH en plasma <50 copias/mL dentro de las 24 semanas de iniciado el tratamiento). Los modelos matemáticos de replicación del VIH sugieren que tres es el número mínimo de agentes necesarios para garantizar la supresión efectiva a largo plazo de la replicación del VIH sin resistencia (Muller y Bonhoeffer, 2003). Sin embargo, los modelos anteriores pueden no predecir de manera adecuada los efectos de los antirretrovirales más nuevos y potentes.

En pacientes sin tratamiento previo, un régimen que contiene un no nucleósido más dos NRTI es tan efectivo como un régimen que contiene un nucleósido adicional (Shafer *et al.*, 2003), lo que indica la equivalencia de estos regímenes de tres y cuatro fármacos. Se pueden usar cuatro o más medicamentos simultáneamente en pacientes que albergan virus resistentes a los medicamentos, pero la cantidad de agentes que un paciente puede tomar está limitada por la toxicidad y la inconveniencia.

El fracaso de un régimen antirretroviral se define como un aumento persistente en las concentraciones plasmáticas de RNA del VIH en un paciente con virus previamente no detectable, a pesar del tratamiento continuo con ese régimen. Esto indica resistencia a uno o más medicamentos en el régimen y necesita un cambio en el tratamiento. La selección de nuevos agentes está, en consecuencia, informada por el historial de tratamiento del paciente y las pruebas de resistencia viral. El fracaso del tratamiento por lo general requiere la puesta en práctica de una combinación completamente nueva de medicamentos (Departamento de Salud y Servicios Humanos, 2016). Agregar un único agente activo a un régimen fallido es monoterapia funcional si el paciente es resistente a todos los otros medicamentos en el régimen. El riesgo de fracasar en un régimen también depende del porcentaje de dosis prescritas tomadas durante un periodo de tratamiento determinado.

A medida que la terapia antirretroviral se vuelve más efectiva y más fácil de tomar, la toxicidad a largo plazo de estos medicamentos es de mayor importancia. Afortunadamente, varios agentes antirretrovirales aprobados (lamivudina, emtricitabina, raltegravir, y quizás dolutegravir) en lo esencial no tienen toxicidades clínicas significativas a corto o largo plazo.

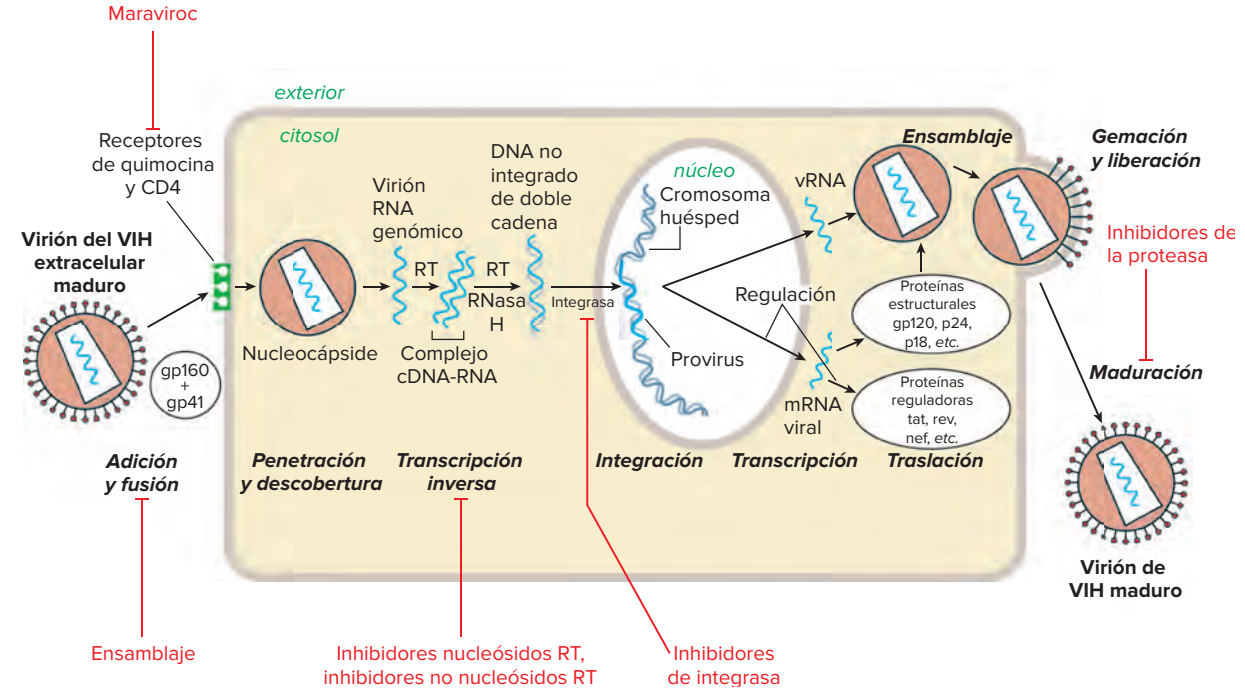


Figura 64-1 *Ciclo replicativo del VIH-1 que muestra los sitios de acción de los agentes antirretrovirales disponibles.* Los agentes antirretrovirales disponibles se muestran en rojo. En esta figura, gp120 + gp41 indica dominios extracelulares e intracelulares, respectivamente, de la glucoproteína de la envoltura.

Una posible preocupación que se aplica a todos los PI y NNRTI es la interacción farmacocinética clínicamente significativa. La mayoría de los agentes en estas dos clases de fármacos pueden actuar como inhibidores y/o inductores de CYP hepáticos, otras enzimas metabolizadoras de fármacos y transportadores de fármacos (Piscitelli y Gallicano, 2001; véase también capítulo 5).

Una complicación cada vez más reconocida de iniciar la terapia antirretroviral es la reacción inflamatoria acelerada a infecciones oportunistas o malignidades manifiestas o subclínicas. Este síndrome inflamatorio de reconstitución inmune (SIRI) se observa con mayor frecuencia al iniciar la terapia en individuos con recuentos bajos de CD4 o enfermedad avanzada por VIH. Las infecciones comúnmente asociadas con SIRI incluyen la tuberculosis y otras enfermedades micobacteriales, la criptococosis, las infecciones por el virus de la hepatitis y la neumonía por *Pneumocystis* (Manabe *et al*., 2007).

Fármacos utilizados para el tratamiento de la infección por VIH

Inhibidores nucleósidos y nucleótidos de la transcriptasa inversa

Visión general

La polimerasa del DNA dependiente de RNA codificada por el VIH, también llamada transcriptasa inversa, convierte el RNA viral en DNA proviral, que luego se incorpora en un cromosoma de la célula huésped. Los inhibidores disponibles de esta enzima son análogos nucleósidos/nucleótidos o inhibidores no nucleósidos (tabla 64-1). Los NRTI previenen la infección de células susceptibles pero no borran el virus de las células que ya albergan DNA proviral integrado. Casi todos los pacientes que comienzan el tratamiento antirretroviral lo hacen con al menos un agente de esta clase. La figura 64-2 muestra el mecanismo de acción de los NRTI, que implica la fosforilación de las células huésped a la forma inhibidora activa. Todos menos uno de los fármacos de esta clase (véanse las estructuras en la figura 64-3) son nucleósidos que deben estar trifosforilados en el 5′-hidroxilo para ejercer actividad. La única excepción, tenofovir, es un análogo de nucleótido monofosfato que requiere dos fosfatos adicionales para adquirir actividad completa. Estos compuestos inhiben tanto el VIH-1 como el VIH-2, y varios tienen actividad de amplio espectro contra otros retrovirus humanos y animales; la emtricitabina, la lamivudina y el tenofovir son activos contra el HBV, y el tenofovir también tiene actividad contra los virus del herpes (véase capítulo 63). La toxicidad selectiva de estos fármacos depende de su capacidad para inhibir la transcriptasa inversa del VIH sin inhibir las polimerasas de DNA de la célula huésped. Aunque los trifosfatos intracelulares para todos estos fármacos tienen baja afinidad por la polimerasa de DNAα y la polimerasaβ humana, algunos inhiben la polimerasa del DNAγ humana, que es la enzima mitocondrial. Como resultado, las importantes toxicidades comunes a esta clase de fármacos resultan en parte de la inhibición de la síntesis de DNA mitocondrial (Lee *et al*., 2003). Estas toxicidades incluyen anemia, granulocitopenia, miopatía, neuropatía periférica y pancreatitis. La acidosis láctica con o sin hepatomegalia y esteatosis hepática es una complicación rara pero potencialmente mortal observada con la estavudina, la zidovudina y la didanosina. La emtricitabina fosforilada, la lamivudina y el tenofovir tienen baja afinidad por la polimerasa de DNA γ y carecen en gran medida de toxicidad mitocondrial. La tabla 64-2 resume las propiedades farmacocinéticas de los NRTI aprobados para tratar la infección por VIH. Una característica farmacológica notable de estos agentes es la formación del nucleósido di o trifosfato intracelular, que es la forma activa. La figura 64-4 muestra las rutas celulares que catalizan la activación de NRTI. En general, los anabolitos fosforilados se eliminan de las células de forma mucho más gradual que el fármaco original que se elimina del plasma. Como resultado, los NRTI disponibles se dosifican una o dos veces al día. Estos medicamentos no son sustratos principales para los CYP hepáticos. Las interacciones farmacocinéticas entre el tenofovir y los PI se explican probablemente por la inhibición de los transportadores de fármacos OATP (Chapman *et al*., 2003; véase capítulo 5). La resistencia de alto nivel a los NNTRI, en especial los análogos de la timidina, se produce lentamente en comparación con los NNTRI y los PI de primera generación. La resistencia de alto nivel puede ocurrir muy rápido con la lamivudina y la emtricitabina. La resistencia cruzada es común, pero a menudo se limita a medicamentos que tienen estructuras químicas similares. Varios análogos de nucleósidos tienen perfiles de seguridad y tolerabilidad favorables y son útiles para suprimir la aparición de cepas de VIH resistentes a los fármacos más potentes en los regímenes combinados (Kuritzkes, 2011).

Zidovudina

La zidovudina es un análogo sintético de la timidina (figura 64-3) con potente actividad contra un amplio espectro de retrovirus, incluidos VIH-1, VIH-2 y HTLV I y II. La zidovudina es activa en líneas celulares linfoblásticas y monocíticas pero no tiene impacto en las células ya infectadas con VIH. La zidovudina parece ser más activa en los linfocitos activados que

TABLA 64-1 Agentes antirretrovirales aprobados para su uso en Estados Unidos

NOMBRE GENÉRICO	ABREVIATURA, Nombre químico
Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa	
Zidovudina[a]	ZDV; azidotimidina (AZT)
Didanosina	ddI; dideoxiinosina
Estavudina	d4T; didehidrodesoxitimidina
Zalcitabina[b]	DDC; dideoxicitidina
Lamivudina[a]	3TC; didesoxitiacitidina
Abacavir[a]	ABC; amino-ciclopropilamino-purinil-ciclopentenilmetanol
Tenofovir disoproxilo[a,c] Tenofovir alafenamida[a,c]	TDF; TAF; fosfono-metoxipropiladenina(PMPA)
Emtricitabina[a]	FTC; fluorooxatiolanil citosina
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa	
Nevirapina	NVP
Efavirenz[a]	EFV
Delavirdina	DLV
Etravirina	ETV
Rilpivirina[a]	
Inhibidores de la proteasa	
Saquinavir	SQV
Indinavir	IDV
Ritonavir	RTV
Nelfinavir	NFV
Amprenavir[b]	APV
Lopinavir[d]	LPV/r
Atazanavir	ATV
Fosamprenavir	FPV
Tipranavir	TPV
Darunavir	DRV
Inhibidores de entrada	
Enfuvirtida	T-20
Maraviroc	MVC
Inhibidores de la integrasa	
Raltegravir[a]	RAL
Elvitegravir[a]	EVG
Dolutegravir[a]	DTG

[a] Se encuentra disponible una cantidad de coformulaciones de dosis fija: zidovudina + lamivudina; zidovudina + lamivudina + abacavir; abacavir + lamivudina; tenofovir + emtricitabina; tenofovir + efavirenz + emtricitabina; emtricitabina + rilpivirina + fumarato de tenofovir disoproxilo; cobicistat + elvitegravir + emtricitabina; lamivudina + raltegravir.
[b] Ya no se comercializa en todo el mundo.
[c] El fumarato de fenofovir disoproxilo es un profármaco de nucleótidos del nucleósido tenofovir.
[d] El lopinavir está disponible sólo como parte de una coformulación de dosis fija con ritonavir.

en los de reposo porque la enzima fosforilante, la timidina cinasa, es específica de la fase S (Cihlar y Ray, 2010).

La zidovudina está aprobada por la FDA para el tratamiento de adultos y niños con infección por VIH y para prevenir la transmisión de madre a hijo; también se recomendó anteriormente para la profilaxis posexposición en trabajadores de la salud expuestos al VIH. La zidovudina se comercializa en comprimidos orales, cápsulas y solución, así como una solución para inyección intravenosa. La zidovudina está disponible en comprimidos coformulados con lamivudina o con lamivudina y abacavir.

Mecanismos de acción y resistencia. La zidovudina intracelular se fosforila en zidovudina 5′-trifosfato. La zidovudina-trifosfato termina la elongación del DNA proviral porque se incorpora mediante transcriptasa inversa en el DNA naciente pero carece de un grupo 3′-hidroxilo. El monofosfato inhibe competitivamente la timidilato cinasa celular, y esto puede reducir la cantidad de timidina trifosfato intracelular formada. La zidovudina-trifosfato sólo inhibe débilmente la polimerasa de DNA α celular, pero es un inhibidor más potente de la polimerasa mitocondrial γ. Debido a que la conversión de zidovudina-monofosfato a difosfato es ineficiente, se acumulan altas concentraciones de monofosfato dentro de las células y pueden servir como un depósito precursor para la formación de trifosfato. Como consecuencia, existe poca correlación entre las concentraciones extracelulares del fármaco parental y las concentraciones intracelulares de trifosfato, y las concentraciones plasmáticas más altas de zidovudina no aumentan las concentraciones intracelulares de trifosfato proporcionalmente.

La resistencia a la zidovudina está asociada con mutaciones en los codones de transcriptasa inversa 41, 44, 67, 70, 210, 215 y 219. Estas mutaciones se denominan TAM debido a su capacidad para conferir resistencia cruzada a otros análogos de timidina, tales como la estavudina. La sustitución de M184V en el gen de la transcriptasa inversa asociada con el uso de lamivudina o emtricitabina restaura en gran medida la sensibilidad a la zidovudina (Kuritzkes, 2011). La combinación de zidovudina y lamivudina produce una mayor supresión a largo plazo del RNA del VIH en plasma que la zidovudina sola.

ADME. La zidovudina se absorbe rápidamente y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas en 1 h. La tabla 64-2 resume el perfil farmacocinético del fármaco, que no se altera de manera significativa durante el embarazo; las concentraciones de fármacos en el recién nacido se aproximan a las de la madre. El fármaco parental cruza la barrera hematoencefálica relativamente bien y también es detectable en la leche materna, el semen y el tejido fetal.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los pacientes que inician el tratamiento con zidovudina a menudo se quejan de fatiga, malestar, mialgia, náuseas, anorexia, dolor de cabeza e insomnio; estos síntomas por lo general se resuelven en unas pocas semanas. La macrocitosis eritrocítica se observa en cerca de 90% de los pacientes, pero generalmente no se asocia con anemia. La administración crónica de zidovudina se ha asociado con hiperpigmentación ungueal. La miopatía del músculo esquelético puede ocurrir y se asocia con la depleción del DNA mitocondrial, quizás como consecuencia de la inhibición de la polimerasa γ de DNA. La toxicidad hepática grave, con o sin esteatosis y acidosis láctica, es rara pero puede ser fatal. El probenecid, el fluconazol, la atovacuona y el ácido valproico pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de zidovudina, probablemente a través de la inhibición de las glucuronosiltransferasas. La zidovudina no es sustrato ni inhibidor de los CYP. La zidovudina puede causar supresión de la médula ósea y debe usarse con precaución en pacientes con anemia preexistente o granulocitopenia y en aquellos que toman otros medicamentos supresores de la médula ósea. La estavudina y la zidovudina compiten por la fosforilación intracelular y no deben usarse de forma concomitante.

Estavudina

La estavudina es un análogo sintético de la timidina que está activo *in vitro* contra el VIH-1 y el VIH-2. La estavudina está aprobada para su uso en adultos y niños infectados por el VIH, incluidos los recién nacidos. Este medicamento ya no se prescribe de manera amplia debido a la disponibilidad de agentes con menos toxicidad.

Mecanismos de acción y resistencia. La estavudina intracelular se fosforila secuencialmente para formar estavudina 5′-trifosfato. Al igual que la zidovudina, la estavudina es más potente en las células activadas, quizás porque la timidina cinasa, que produce el monofosfato, es una enzima específica de la fase S. La resistencia a estavudina se observa con mayor frecuencia con mutaciones en los codones de la transcriptasa inversa 41, 44, 67, 70, 210, 215 y 219, que son mutaciones asociadas con la resistencia a la zidovudina. Las mutaciones de resistencia para la estavudina parecen acumularse lentamente. Se ha informado resistencia cruzada a múltiples análogos de nucleósidos luego de una terapia prolongada (Martin *et al.*, 2010).

ADME. La tabla 64-2 resume los datos farmacocinéticos del agente. La estavudina se absorbe bien y alcanza concentraciones plasmáticas máxi-

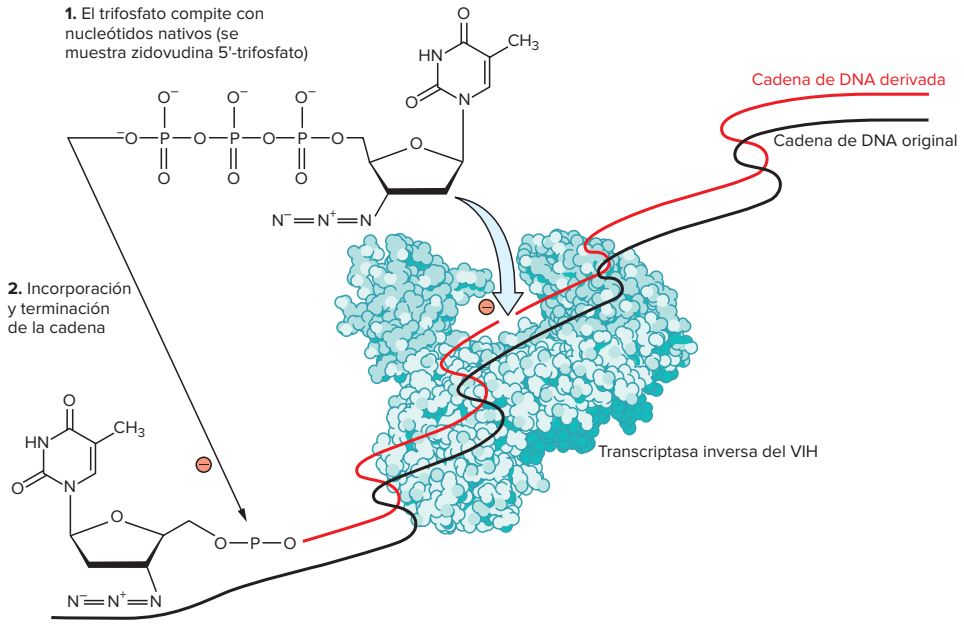


Figura 64-2 *Mecanismo de NRTI.* Representación de la zidovudina; la tabla 64-1 enumera otros agentes en la clase NRTI. Los nucleósidos y análogos de nucleótidos deben ingresar a las células y fosforilarse para generar sustratos sintéticos para la transcriptasa inversa. Los análogos fosforilados por completo bloquean la replicación del genoma viral tanto inhibiendo competitivamente la incorporación de nucleótidos nativos como terminando la elongación del DNA proviral naciente porque carecen de un grupo 3′-hidroxilo.

mas en 1 h; la biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos. El fármaco penetra bien en el CFS, alcanzando concentraciones que son alrededor del 40% de las del plasma. Las concentraciones placentarias de la estavudina son aproximadamente la mitad que las de zidovudina. El fármaco experimenta secreción tubular activa, y la eliminación renal representa alrededor del 40% del fármaco original; por tanto, la dosis debe ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. La toxicidad seriada más común de la estavudina es la neuropatía periférica. Aunque esto puede reflejar toxicidad mitocondrial, la estavudina es un inhibidor menos potente que la polimerasa de DNA γ, que la didanosina o la zalcitabina, lo que sugiere que pueden estar involucrados otros mecanismos. La estavudina también se asocia con una neuropatía motora progresiva caracterizada por debilidad y, en algunos casos, insuficiencia respiratoria, similar al síndrome de Guillain-Barré.

La acidosis láctica y la esteatosis hepática se asocian con el uso de estavudina y pueden ser más comunes cuando se combinan estavudina y didanosina. La pancreatitis aguda no está muy asociada con la estavudina, pero es más común cuando la estavudina se combina con didanosina que cuando la didanosina se administra sola. De todos los análogos de nucleósidos, el uso de estavudina está asociado más fuertemente con la pérdida de grasa (lipoatrofia). La estavudina ha caído en desgracia en gran parte debido a esta toxicidad.

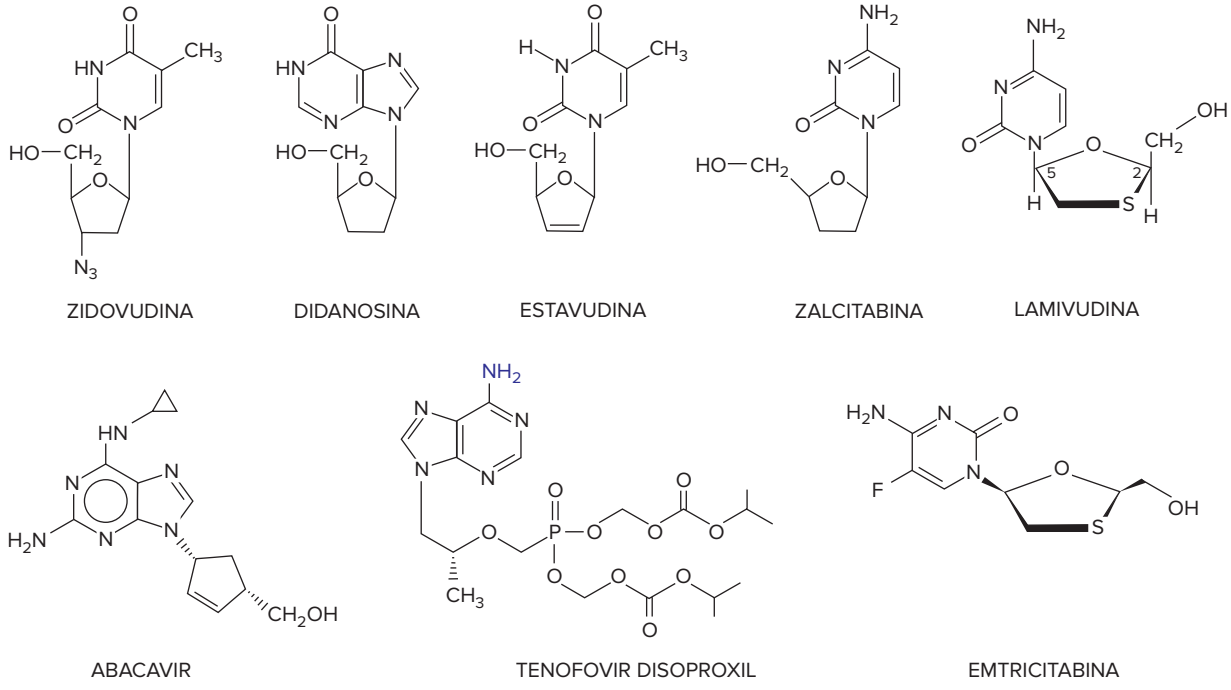


Figura 64-3 *Estructuras de NRTI.*

TABLA 64-2 Propiedades farmacocinéticas del inhibidor de transcriptasa reversa de nucleósido[a]

PARÁMETRO	ZIDOVUDINA	LAMIVUDINA	ESTAVUDINA[b]	DIDANOSINE[c]	ABACAVIR	TENOFOVIR[d]	EMTRICITABINA
Biodisponibilidad oral, %	64	86-87	83	42	86	25	93
Efecto de las comidas en AUC	↓ 24% (alto contenido de grasa)	↔	↔	↓ 55% (acidez)	↔	↑ 40% (alto contenido de grasa)	↔
$t_{1/2}$ de plasma, h	1.0	5-7	1.1-1.4	1.5	0.8-1.5	14-17	10
$t_{1/2}$ intracelular de trifosfato, h	3-4	12-18	3.5	25-40	21	60-100	39
Unión a proteínas plasmáticas, %	20-38	<35	<5	<5	50	<8	<4
Metabolismo, %	60-80 (glucuronidación)	<36	ND	50 (metabolismo de la purina	>80 (deshidrogenación, glucuronidación)	ND	13
Excreción renal del fármaco original, %	14	71	39	18-36	<5	70-80	86

$t_{1/2}$: vida media de eliminación; ↑: aumento; ↓: disminución; ↔: sin efecto; ND: no determinado.
[a] Valores medios informados en adultos con función renal y hepática normal.
[b] Parámetros informados para la formulación de la cápsula de estavudina.
[c] Parámetros informados para la formulación de tabletas masticables de didanosina.
[d] Valores informados para fumarato de tenofovir disoproxilo oral.

La estavudina se depura principalmente por vía renal y no está sujeta a interacciones metabólicas entre medicamentos. La incidencia y la gravedad de la neuropatía periférica pueden aumentar cuando la estavudina se combina con otras medicaciones neuropáticas; por tanto, se deben evitar los medicamentos como etambutol, isoniazida, fenitoína y vincristina. La combinación de estavudina con didanosina conduce a un aumento del riesgo y la gravedad de la neuropatía periférica y la pancreatitis potencialmente mortal; por tanto, estos dos medicamentos no deben usarse juntos. La estavudina y la zidovudina compiten por la fosforilación intracelular y no se deben usar concomitantemente (Martin *et al.*, 2010).

Lamivudina

La lamivudina es un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de la citidina que es activo contra el VIH-1, el VIH-2 y el HBV. La lamivudina está aprobada para el VIH en adultos y niños de 3 meses o más. La lamivudina ha sido eficaz en combinación con otros fármacos antirretrovirales tanto en pacientes no tratados previamente como en pacientes con experiencia y es un componente común de la terapia, dada su seguridad, conveniencia y eficacia (Cihlar y Ray, 2010). La lamivudina también está aprobada para el tratamiento de la hepatitis B crónica.

Mecanismos de acción y resistencia. La lamivudina ingresa a las células por difusión pasiva y se fosforila secuencialmente a lamivudina 5′-trifosfato, que es el anabolito activo. La lamivudina tiene baja afinidad por las polimerasas de DNA humanas, lo que explica su baja toxicidad para el huésped. La resistencia de alto nivel a lamivudina se produce con sustituciones de un único aminoácido, M184V o M184I. Estas mutaciones pueden reducir la sensibilidad *in vitro* a la lamivudina hasta 1 000 veces. La

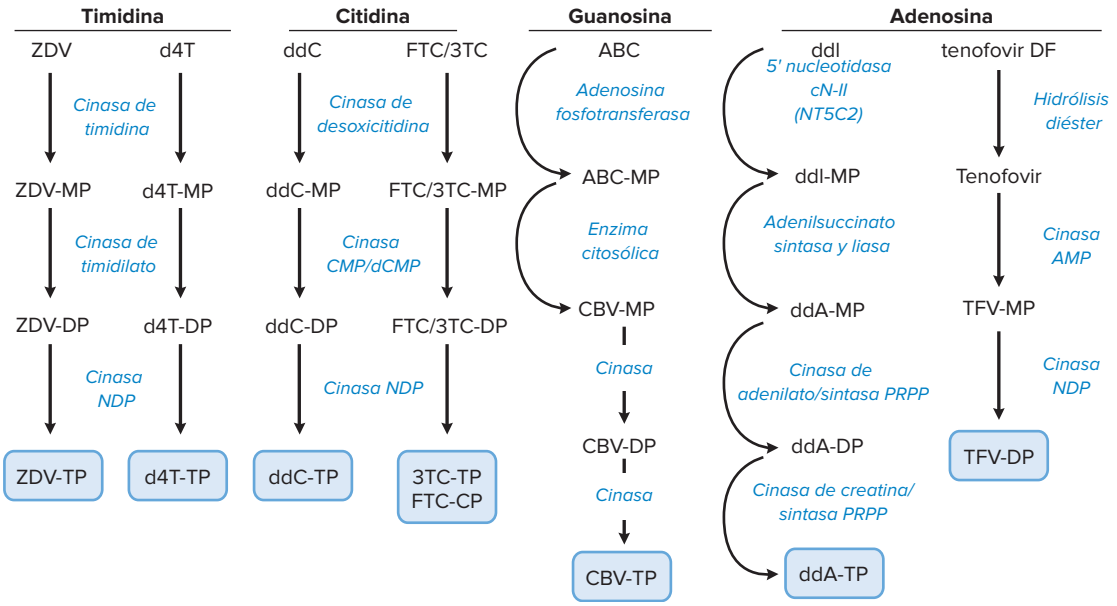


Figura 64-4 ***Activación intracelular de inhibidores análogos de nucleósidos de la transcriptasa inversa.*** Los fármacos y los anabolitos fosforilados se abrevian; las enzimas responsables de cada conversión están detalladas. El anabolito antirretroviral activo para cada medicamento se muestra en el cuadro azul. (Adaptado con permiso de Khoo SH, ***et al***. Pharmacology. En: Boucher CAB, Galasso GAJ (eds.). ***Practical Guidelines in Antiviral Therapy***. Nueva York: Elsevier; 2002. p. 13-35. Copyright © Elsevier). MP: monofosfato; DP: difosfato; TP: trifosfato.

mutación M184V restaura la susceptibilidad a la zidovudina en el VIH resistente a zidovudina y también restablece parcialmente la susceptibilidad al tenofovir en el VIH resistente a tenofovir que causa la mutación K65R (Kuritzkes, 2011).

Este efecto puede contribuir a los beneficios virológicos sostenidos de la terapia de combinación de zidovudina y lamivudina.

ADME. La tabla 64-2 resume los parámetros farmacocinéticos de este medicamento. La lamivudina se excreta sobre todo sin cambios en la orina; se recomienda ajuste de la dosis para pacientes con un aclaramiento de creatinina de menos de 50 mL/min. La lamivudina atraviesa libremente la placenta hacia la circulación fetal.

Efectos secundarios y precauciones. La lamivudina es uno de los medicamentos antirretrovirales menos tóxicos. Se han reportado neutropenia, dolor de cabeza y náuseas en dosis más altas que las recomendadas. La pancreatitis ha sido reportada en pacientes pediátricos. Debido a que la lamivudina también tiene actividad contra el HBV, se debe tener precaución al usar este medicamento en pacientes coinfectados con HBV o en áreas endémicas del HBV: la interrupción brusca de la lamivudina puede asociarse con un rebote de la replicación del HBV y la exacerbación de la hepatitis.

Abacavir

El abacavir, un análogo purínico sintético, está aprobado para el tratamiento de la infección por VIH-1, en combinación con otros agentes antirretrovirales. El abacavir está disponible en una coformulación con la zidovudina y la lamivudina para la dosificación dos veces al día y en una coformulación con lamivudina, o lamivudina y dolutegravir, para la administración una vez al día. El abacavir está aprobado para su uso en pacientes adultos y pediátricos de 3 meses o más, con dosificación en este último en función del peso corporal.

Mecanismos de acción y resistencia. El abacavir es el único antirretroviral aprobado que es activo como análogo de guanosina. Se fosforila secuencialmente en la célula huésped al carbovir 5′-trifosfato, que termina el alargamiento del DNA proviral porque se incorpora mediante transcriptasa inversa en el DNA naciente pero carece de un grupo 3′-hidroxilo (Cihlar y Ray, 2010). La resistencia clínica al abacavir se asocia con cuatro sustituciones específicas: K65R, L74V, Y115F y M184V. En combinación, estas sustituciones pueden reducir la susceptibilidad hasta 10 veces. El K65R confiere resistencia cruzada a todos los nucleósidos excepto zidovudina. Un camino alternativo para la resistencia al abacavir implica mutaciones en los codones 41, 210 y 215 (Kuritzkes, 2011).

ADME. La tabla 64-2 resume los parámetros de la farmacocinética para este agente. La presencia de alimentos no afecta la biodisponibilidad oral del abacavir. El abacavir no es un sustrato ni un inhibidor de los CYP. Su relación CSF/AUC plasmático es de cerca de 0.3.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El efecto secundario más importante del abacavir es un síndrome de hipersensibilidad único, potencialmente mortal, caracterizado por fiebre, dolor abdominal y otras dolencias gastrointestinales; una erupción maculopapular leve y malestar o fatiga. Los síntomas respiratorios (tos, faringitis, disnea); síntomas musculoesqueléticos; dolor de cabeza, y parestesias son menos comunes. La presencia de fiebre concurrente, dolor abdominal y sarpullido dentro de las 6 semanas posteriores al inicio del tratamiento con abacavir es diagnóstica y requiere la interrupción inmediata del medicamento. Una vez descontinuado por la hipersensibilidad, el abacavir nunca debe reiniciarse. El síndrome de hipersensibilidad (2-9% de los pacientes) es el resultado de una respuesta inmune mediada genéticamente relacionada con el *locus* HLA-B*5701 y el alelo M493T en el *locus* de choque térmico Hsp70-Hom. El gen *Hsp* está implicado en la presentación del antígeno, y este haplotipo está asociado con la liberación aberrante del factor de necrosis tumoral α después de la exposición de linfocitos humanos al abacavir *ex vivo* (White *et al*., 2015). El abacavir no debe usarse en personas conocidas por portar el *locus* HLA-B*5701 (alrededor de 10% de los caucásicos).

El abacavir no está asociado con ningunas interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas. Sin embargo, una gran dosis de etanol (0.7 g/kg) aumenta el AUC plasmática de abacavir en un 41% y prolonga la $t_{1/2}$ de eliminación en un 26%, en lo posible debido a la competencia por la alcohol deshidrogenasa, que produce el metabolito deshidrogenado del fármaco (véase tabla 64-2).

Tenofovir

El tenofovir es un derivado de 5′-AMP que carece de un anillo completo de ribosa; es el único análogo de nucleótido actualmente comercializado para el tratamiento de la infección por VIH. El tenofovir está disponible en forma de disoproxilo o alanfenamida, que mejoran sustancialmente la absorción oral. El tenofovir es activo contra el VIH-1, el VIH-2 y el HBV. El TDF está aprobado por la FDA para tratar la infección por VIH en adultos y niños mayores de 2 años en combinación con otros agentes antirretrovirales y para el tratamiento de la hepatitis B crónica en adultos y niños mayores de 12 años. También está aprobado para profilaxis preexposición al VIH (en combinación con emtricitabina) en adultos con alto riesgo de contraer la infección. Un nuevo profármaco oral de tenofovir, TAF, está aprobado por la FDA para el tratamiento del VIH y el HBV. Sus ventajas sobre TDF incluyen dosis más bajas y menos toxicidad renal y ósea (Sax *et al*., 2015); actualmente está disponible en coformulación con elvitegravir, cobicistat y emtricitabina; rilpivirina y emtricitabina; o emtricitabina.

Mecanismos de acción y resistencia. El tenofovir disoproxilo es hidrolizado rápidamente a tenofovir, que es fosforilado por las cinasas celulares a su metabolito activo, el tenofovir difosfato, que en realidad es un trifosfato: el fármaco original es un monofosfato (figura 64-3) (Cihlar y Ray, 2010). La disposición de tenofovir alafenamida oral es similar, pero circula en gran medida como el profármaco no escindido, que se absorbe en las células y luego se convierte en el nucleótido original; como consecuencia, las concentraciones circulantes de tenofovir, que pueden contribuir a la toxicidad renal, son mucho menores que las producidas por el profármaco fumarato disoproxilo. El tenofovir difosfato es un inhibidor competitivo de las transcriptasas inversas virales y se incorpora en el DNA del VIH para causar la terminación de la cadena porque tiene un anillo de ribosa incompleto. Aunque el difosfato de tenofovir tiene una actividad de amplio espectro contra las polimerasas virales de DNA, tiene baja afinidad por la polimerasa α de DNA, la polimerasa β y la polimerasa γ humana, que es la base de su toxicidad selectiva.

La resistencia específica se produce con una sustitución de K65R que se ha relacionado con una falla clínica de los regímenes que contienen tenofovir. La sensibilidad y la eficacia virológica del tenofovir también se reducen en pacientes que tienen aislados de VIH con resistencia de alto nivel a zidovudina o estavudina. La mutación M184V asociada con resistencia a lamivudina o emtricitabina restaura parcialmente la susceptibilidad en el VIH resistente a tenofovir que alberga la mutación K65R (Kuritzkes, 2011).

ADME. La tabla 64-2 muestra los datos farmacocinéticos del tenofovir. Después de una dosis intravenosa, 70-80% del fármaco se recupera sin cambios en la orina; por tanto, las dosis deben disminuir en aquellos pacientes con insuficiencia renal. El tenofovir no inhibe o induce CYP.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El tenofovir generalmente es bien tolerado, con pocos síntomas significativos informados a excepción de la flatulencia. Se han notificado episodios raros de insuficiencia renal aguda y síndrome de Fanconi, y este fármaco debe utilizarse con precaución en pacientes con enfermedad renal preexistente. El uso de tenofovir se asocia con pequeñas disminuciones en la Cl_{Cr} después de meses de tratamiento en algunos pacientes. Debido a que la dosis debe reducirse en la insuficiencia renal, la función renal (creatinina y fósforo) debe controlarse regularmente. Debido a que el tenofovir también tiene actividad contra el HBV, se debe tener precaución al usar este medicamento en pacientes coinfectados con HBV: la interrupción brusca del tenofovir puede estar asociada con un rebote de la replicación del HBV y la exacerbación de la hepatitis. El tenofovir puede aumentar el AUC de didanosina, y los dos medicamentos no deben usarse juntos (Cihlar y Ray, 2010). Las concentraciones plasmáticas de tenofovir se incrementan en un 30-50% si se combinan con los potenciadores farmacocinéticos de ritonavir o cobicistat debido a la inhibición de los transportadores de fármacos renales. Se observan efectos similares con los inhibidores de HB5 NS5A, ledipasvir y velpatasvir (véase capítulo 63). Estas combinaciones generalmente son bien toleradas, sin producir una lesión renal significativa. Sin embargo, se ha informado insuficiencia renal aguda cuando el TDF se combina con el diclofenaco oral.

Emtricitabina

La emtricitabina es un análogo de citidina químicamente relacionado con lamivudina y comparte muchas de sus propiedades. La emtricitabina es activa contra el VIH-1, el VIH-2 y el HBV. El medicamento está aprobado por la FDA para tratar la infección por VIH en adultos, niños y bebés, en combinación con otros agentes antirretrovirales, y está disponible en forma de comprimidos con tenofovir con o sin efavirenz o con tenofovir, elvitegravir y cobicistat. La emtricitabina está también aprobada para la profilaxis de preexposición al VIH (en combinación con tenofovir) en adultos con alto riesgo de contraer la infección.

Mecanismos de acción y resistencia. La emtricitabina entra en las células por difusión pasiva y se fosforila secuencialmente a su metabolito activo, emtricitabina 5′-trifosfato. La resistencia de alto nivel a emtricitabina se produce con las mismas mutaciones que afectan a la lamivudina (sobre todo M184I/V), aunque éstas parecen ocurrir con menos frecuencia con emtricitabina. La mutación M184V restablece la sensibilidad a la zidovudina en el VIH resistente a zidovudina y restablece parcialmente la sensibilidad a tenofovir en el VIH resistente a tenofovir que alberga la mutación K65R (Kuritzkes, 2011). La misma mutación K65R confiere resistencia a emtricitabina y al otro análogo de citidina, lamiduvina, así como didanosina, estavudina y abacavir.

ADME. La tabla 64-2 resume los datos farmacocinéticos de la emtricitabina. El medicamento administrado por vía oral se absorbe muy rápido y bien; el medicamento se puede tomar sin importar las comidas. La emtricitabina se excreta en lo esencial sin cambios en la orina; por tanto, la dosis debe reducirse en pacientes con CL_{Cr} por debajo de 50 mL/min.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. La emtricitabina es uno de los medicamentos antirretrovirales menos tóxicos y tiene pocos efectos secundarios significativos (Cihlar y Ray, 2010). La exposición prolongada se ha asociado con hiperpigmentación de la piel, especialmente en áreas expuestas al sol. Debido a que la emtricitabina también tiene actividad *in vitro* contra el HBV, se debe tener precaución al usar este fármaco en pacientes coinfectados con HBV y en regiones con alta seroprevalencia de HBV; la interrupción abrupta de emtricitabina puede asociarse con un rebote de la replicación del HBV y la exacerbación de la hepatitis. La emtricitabina no se metaboliza en gran medida por los CYP, y no es susceptible a las interacciones metabólicas conocidas.

Didanosina

La didanosina (2′,3′-didesoxiinosina) es un análogo nucleósido de la purina que es activo contra el VIH-1, el VIH-2 y otros retrovirus, incluido el HTLV-1. El medicamento está aprobado por la FDA para adultos y niños con infección por VIH en combinación con otros agentes antirretrovirales. La didanosina ya no se prescribe ampliamente debido a la disponibilidad de agentes con menos toxicidad (Martin *et al.*, 2010).

Mecanismos de acción y resistencia. La didanosina ingresa a las células a través de un transportador de nucleósidos y es fosforilada secuencialmente por enzimas celulares al trifosfato, el anabolito activo que funciona como un análogo de adenosina antiviral. La resistencia a la didanosina está asociada con mutaciones en los codones de transcriptasa inversa 65 y 74. La sustitución L74V, que reduce la susceptibilidad de cinco a 26 veces *in vitro*, se observa con mayor frecuencia en pacientes que no responden a la didanosina (Kuritzkes, 2011). Otras mutaciones del análogo de nucleósido, que incluyen las TAM, pueden contribuir a la resistencia a la didanosina aunque el fármaco no parece seleccionar estas mutaciones *de novo*. Las mutaciones de inserción de transcriptasa inversa en el codón 69 producen resistencia cruzada a todos los análogos de nucleósidos actuales, incluida la didanosina.

ADME. La tabla 64-2 resume los principales parámetros farmacocinéticos para la didanosina. El fármaco es ácido lábil y, por tanto, se administra con un tampón antiácido. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad de didanosina; todas las formulaciones de didanosina deben administrarse al menos 30 minutos antes o 2 horas después de comer. Esto complica la dosificación de didanosina en combinación con medicamentos antirretrovirales que se deben administrar con alimentos, como es el caso de la mayoría de los PI de VIH. La didanosina se excreta por filtración glomerular y secreción tubular; por tanto, las dosis deben ajustarse en pacientes con insuficiencia renal.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Las toxicidades más graves asociadas con la didanosina incluyen la neuropatía periférica y la pancreatitis, que se cree son consecuencia de la toxicidad mitocondrial. La didanosina debe evitarse en pacientes con antecedentes de pancreatitis o neuropatía. Los pacientes se quejan de dolor, entumecimiento y hormigueo en las extremidades afectadas. Si el medicamento se suspende tan pronto como aparezcan los síntomas, la neuropatía debería mejorar o resolverse. Sin embargo, la neuropatía irreversible puede ocurrir con el uso continuado. También se han informado cambios en la retina y neuritis óptica. La administración conjunta de otros medicamentos que causan pancreatitis o neuropatía (es decir, estavudina) aumentará el riesgo y la gravedad de estos síntomas. El etambutol, la isoniazida, la vincristina, el cisplatino y la pentamidina deben evitarse. La toxicidad hepática grave ocurre con poca frecuencia pero puede ser fatal (Martin *et al.*, 2010). Otros efectos secundarios informados incluyen transaminasas hepáticas elevadas, cefalea e hiperuricemia asintomática; la hipertensión portal no cirrótica puede presentarse años después de la exposición a la didanosina.

Los agentes tampones incluidos en las formulaciones de didanosina pueden interferir con la biodisponibilidad de algunos fármacos coadministrados debido al pH alterado o la quelación con cationes en el tampón. Por ejemplo, la didanosina reduce en gran medida las AUC de ciprofloxacina e indinavir; las concentraciones de ketoconazol e itraconazol, cuya absorción depende del pH, también están disminuidas. Generalmente, estas interacciones se pueden evitar separando la administración de didanosina de la de otros agentes al menos 2 h después o 6 h antes del fármaco que interactúa. La formulación con revestimiento entérico de didanosina no altera la absorción de ciprofloxacina o indinavir. La didanosina se excreta por vía renal, y los mecanismos de excreción renal compartidos proporcionan una base para las interacciones con el ganciclovir oral, el alopurinol y el tenofovir. La metadona disminuye el AUC de didanosina en aproximadamente un 60%.

Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa

Visión general

Los NNRTI incluyen una variedad de sustratos químicos que se unen a una depresión hidrofóbica en la subunidad p66 de la transcriptasa inversa del VIH-1, en un sitio distante del sitio activo (figura 64-5). Estos compuestos inducen un cambio conformacional en la estructura tridimensional de la enzima que reduce enormemente su actividad y, por tanto, actúan como inhibidores no competitivos. Debido a que el sitio de unión para los NNRTI es específico de la cepa del virus, los agentes aprobados son activos contra el VIH-1 pero no contra el VIH-2 u otros retrovirus y no deben usarse para tratar la infección por VIH-2. Estos compuestos tampoco tienen actividad contra las polimerasas de DNA de la célula huésped (de Bethune, 2010). Los cinco NNRTI aprobados son nevirapina, efavirenz, etravirina, rilpivirina y delavirdina. La tabla 64-3 resume sus propiedades farmacocinéticas.

Los agentes en esta clase comparten varias propiedades. Todos los NNRTI aprobados se eliminan por metabolismo hepático. El efavirenz, la etravirina y la nevirapina son inductores moderadamente potentes de las enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos, incluido el CYP3A4; la delavirdina es sobre todo un inhibidor de CYP3A4. Las interacciones medicamentosas farmacocinéticas son, por tanto, una consideración importante con esta clase de compuestos. Todos los NNRTI, excepto la etravirina y la rilpivirina, son susceptibles a la resistencia a los medicamentos de alto nivel causada por cambios de un solo aminoácido en el sitio de unión a NNRTI de manera usual en los codones 103 o 181 (Kuritzkes, 2011). La exposición a incluso una sola dosis de nevirapina en ausencia de otros fármacos antirretrovirales se asocia con mutaciones de resistencia en hasta un tercio de los pacientes (Eshleman *et al.*, 2004). Estos agentes son potentes y altamente efectivos, pero se deben combinar con otros agentes activos para evitar la resistencia. Los NNRTI nunca deben usarse como agentes únicos en monoterapia o como la única adición a un régimen fallido.

El uso de efavirenz o nevirapina en combinación con otros medicamentos antirretrovirales se asocia con una supresión favorable a largo plazo de la viremia y la elevación de los recuentos de linfocitos CD4+. Las erupciones ocurren con frecuencia con todos los NNRTI por lo general durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Se han notificado casos raros de DRESS potencialmente mortal o síndrome de Stevens-Johnson con nevirapina, efavirenz, rilpivirina y etravirina. Se puede observar acumulación de grasa después del uso a largo plazo de los NNRTI y la hepatitis mortal se ha asociado con el uso de nevirapina (de Bethune, 2010).

Nevirapina

La nevirapina, una dipiridodiazapinona, es un NNRTI con potente actividad contra el VIH-1. El medicamento está aprobado por la FDA para el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos y niños en combinación con otros agentes antirretrovirales. La nevirapina está aprobada para su uso en bebés y niños de 15 días o más, con dosificación basada en el área de la superficie corporal. La dosis única de nevirapina se utilizó ampliamente en mujeres embarazadas infectadas por VIH para prevenir la transmisión de madre a hijo, pero esta práctica está disminuyendo a medida que más mujeres embarazadas infectadas por el VIH reciben regímenes antirretrovirales multifármacos permanentes (de Bethune, 2010).

ADME. La tabla 64-3 resume los datos farmacocinéticos de este agente. El fármaco cruza fácilmente la placenta y se ha encontrado en la leche materna. La nevirapina es un inductor moderado de los CYP e induce su propio metabolismo. Para compensar esto, el medicamento debe iniciarse con una dosis de 200 mg una vez al día durante 14 días, y luego la dosis aumentará a 200 mg dos veces al día si no se han producido reacciones adversas.

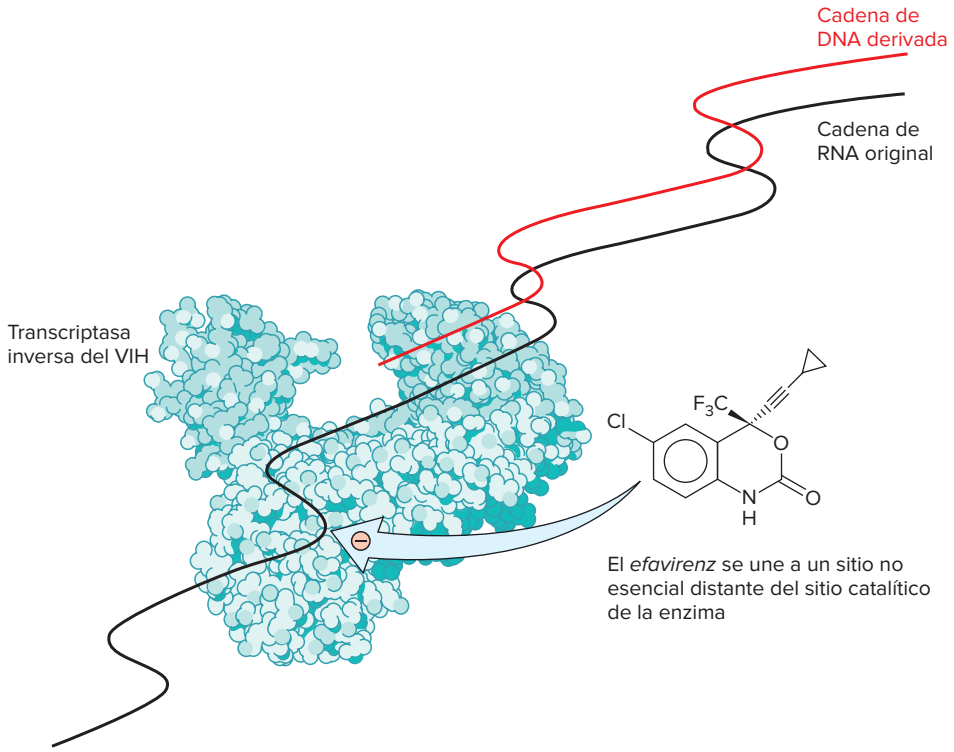


Figura 64-5 *Mecanismo de NNRTI.*

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los eventos secundarios más frecuentes asociados con la nevirapina son erupción cutánea (en ~16% de los pacientes) y prurito. En la mayoría de los pacientes, la erupción se resuelve con la administración continuada del fármaco; la administración de glucocorticoides puede causar una erupción más grave. El síndrome de Stevens-Johnson que pone en peligro la vida es raro, pero ocurre en hasta 0.3% de los pacientes. La hepatitis clínica ocurre en hasta 1% de los pacientes. La hepatitis grave y mortal se ha asociado con el uso de nevirapina, y esto puede ser más común en mujeres con recuentos de CD4 superiores a 250 células/mm^3, especialmente durante el embarazo (de Bethune, 2010). Otros efectos secundarios informados incluyen fiebre, fatiga, dolor de cabeza, somnolencia y náuseas.

Debido a que la nevirapina induce CYP3A4, este fármaco puede reducir las concentraciones plasmáticas de sustratos de CYP3A4 coadministrados. Se ha informado sobre el uso de metadona en pacientes que reciben nevirapina, presumiblemente como consecuencia de la depuración mejorada de metadona. Las concentraciones plasmáticas de etinil estradiol y noretindrona disminuyen en un 20% con nevirapina; se recomiendan métodos alternativos de control de la natalidad.

Efavirenz

El efavirenz (véase estructura en figura 64-5) es un NNRTI con actividad potente contra el VIH-1. El medicamento debe usarse sólo en combinación con otros agentes efectivos y no debe agregarse como el único agente nuevo a un régimen fallido. El efavirenz se ha usado de manera amplia debido a su conveniencia, eficacia y tolerabilidad a largo plazo. Especialmente popular es la coformulación de una sola dosis de efavirenz, TDF y emtricitabina. El efavirenz más dos NRTI fue un régimen preferido para los pacientes que no habían recibido tratamiento previo, pero está siendo reemplazado en muchas partes del mundo por regímenes con mejor tolerabilidad. Una dosis diaria de 400 mg de efavirenz puede ser al igual de eficaz y mejor tolerada que la dosis estándar de 600 mg (ENCORE1 Study Group, 2014).

TABLA 64-3 Propiedades farmacocinéticas del inhibidor no nucleósido de transcriptasa inversa[a]

PARÁMETRO	NEVIRAPINA[b]	EFAVIRENZ[b]	ETRAVIRINA
Biodisponibilidad oral %	90-93	50	NR
Efecto de las comidas en AUC	↔	↑ 17-28%	↑ 33-102%
$t_{1/2}$ de plasma, h	25-30	40-55	41
Unión a proteínas plasmáticas %	60	99	99.9
Metabolismo por CYP	3A4 > 2B6	2B6 > 3A4	3A4, 2C9, 2C19, UGT
Excreción renal del fármaco original %	<3	<3	1%
Autoinducción del metabolismo	Sí	Sí	NR
Inhibición de CYP3A	No	Sí	No

$t_{1/2}$: vida media de eliminación; ↑: aumento; ↓: disminución; ↔: sin efecto; NR: no informado.
[a] Valores medios informados en adultos con función renal y hepática normal.
[b] Valores en estado de equilibrio, después de dosis orales múltiples.

El efavirenz se puede combinar de manera segura con rifampicina y es útil en pacientes que también están siendo tratados por tuberculosis. El efavirenz está aprobado para pacientes adultos y pediátricos de 3 años en adelante que pesen al menos 10 kg.

ADME. La tabla 64-3 resume los datos farmacocinéticos de este agente. El efavirenz se absorbe bien en el tracto GI, pero disminuye la absorción del fármaco con dosis crecientes. La biodisponibilidad (AUC) aumenta en un 22% con una comida rica en grasas. El efavirenz se une en más del 99% a las proteínas plasmáticas y, como consecuencia, tiene una proporción baja de CSF-plasma de 0.01. El medicamento debe tomarse inicialmente con el estómago vacío a la hora de acostarse para reducir los efectos secundarios. La $t_{1/2}$ de eliminación prolongada permite la dosificación una vez al día.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los efectos secundarios más importantes del efavirenz involucran al CNS. Hasta 53% de los pacientes informan algunos efectos secundarios en el CNS o psiquiátricos, pero menos del 5% interrumpe el fármaco por este motivo. Los pacientes comúnmente reportan mareos, problemas de concentración, disforia, sueños vívidos o perturbadores e insomnio. Los efectos secundarios del CNS de modo general se vuelven más tolerables y se resuelven dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. Una erupción aparece con frecuencia con efavirenz (27%), por lo general en las primeras semanas de tratamiento, desapareciendo espontáneamente, y rara vez requiriendo la interrupción del tratamiento. Las erupciones cutáneas mortales en potencia, como el síndrome de Stevens-Johnson, son raras (de Bethune, 2010). Otros efectos secundarios informados con efavirenz incluyen dolor de cabeza, aumento de las transaminasas hepáticas y colesterol sérico elevado. El efavirenz es el único fármaco antirretroviral que es teratogénico en primates, pero los estudios clínicos cuidadosos sugirieron que no es más teratogénico en humanos que otros medicamentos antirretrovirales (Ford *et al*., 2014).

El efavirenz es un inductor moderado de enzimas hepáticas, especialmente CYP3A4, pero también un inhibidor de la CYP de débil a moderado. El efavirenz disminuye las concentraciones de fenobarbital, fenitoína y carbamazepina; el AUC de metadona se reduce en un 33-66% en estado de equilibrio. El efavirenz reduce el AUC de rifabutina en cerca de un 38%. El efavirenz tiene un efecto variable sobre los PI de VIH: las concentraciones de indinavir, saquinavir y amprenavir son reducidas; las concentraciones de ritonavir y nelfinavir están aumentadas. Se esperaría que los fármacos que inducen los CYP 2B6 o 3A4 (p. ej., fenobarbital, fenitoína y carbamazepina) aumenten la depuración de efavirenz y deben evitarse (de Bethune, 2010).

Rilpivirina

La rilpivirina, una diarilpirimidina, es un NNRTI con potente actividad contra el VIH-1; la tabla 64-3 presenta algunos de los valores farmacocinéticos del fármaco. El medicamento debe usarse sólo en combinación con otros agentes efectivos y no debe agregarse como el único agente nuevo a un régimen fallido. La rilpivirina tiene el mejor perfil de efectos secundarios de los NNRTI disponibles y tiene pocos efectos secundarios o ninguno en comparación con efavirenz. La rilpivirina conserva la eficacia contra muchas cepas de VIH que son resistentes a efavirenz y otros NNRTI anteriores. Sin embargo, las concentraciones más altas de rilpivirina están asociadas con la prolongación del intervalo QT_c y, a la dosis aprobada de 25 mg por día, son menos efectivas que efavirenz en pacientes con carga viral inicial mayor a 100 000 copias/mL o recuento de CD4 por debajo de 200 células/mm^3 (Sharma y Saravolatz, 2013). El fracaso de un régimen que contiene rilpivirina generalmente da como resultado una resistencia que impide el uso de otros NNRTI. La rilpivirina está aprobada para pacientes adultos y pediátricos de 12 años o más y que pesen al menos 35 kg. La rilpivirina también está disponible como coformulación de una sola tableta una vez al día con TDF y emtricitabina o tenofovir alafenamida y emtricitabina.

ADME. La tabla 64-3 resume los datos farmacocinéticos de rilpivirina. La absorción de rilpivirina depende de los alimentos y del pH. La biodisponibilidad (AUC) disminuye en un 40% en ayunas o en un 50% con una comida rica en proteínas y baja en grasas; el medicamento sólo debe administrarse con alimentos y no con suplementos ricos en proteínas y bajos en grasa. La rilpivirina no debe administrarse con inhibidores de la bomba de protones, y los antagonistas del receptor H_2 deben administrarse 12 horas antes o 4 horas después de la administración (Sharma y Saravolatz, 2013). La prolongada $t_{1/2}$ de eliminación permite la dosificación una vez al día.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. La erupción (<5%) se presenta con menos frecuencia con rilpivirina que con otros NNRTI. Aunque los efectos secundarios del CNS son mucho menos frecuentes con rilpivirina que con efavirenz, se han notificado síntomas depresivos, incluso en pacientes pediátricos y adolescentes. Puede producirse elevación de transaminasas hepáticas, especialmente en aquellos con infección por el HBV o virus de la hepatitis C subyacente. La rilpivirina se considera categoría B de embarazo por la FDA.

Las concentraciones de rilpivirina pueden reducirse mediante inductores de CYP coadministrados, y este fármaco no debe administrarse con rifampicina; anticonvulsivos tales como carbamazepina, fenobarbital o fenitoína; o cualquier producto que contenga la hierba de San Juan. En la dosis diaria de 25 mg, la rilpivirina no es un inhibidor o inductor clínicamente significativo de las enzimas hepáticas. Como la rilpivirina puede prolongar el QT_c de una manera dependiente de la concentración, se recomienda precaución al combinar este medicamento con cualquier inhibidor conocido del CYP3A4 u otros medicamentos que puedan aumentar las concentraciones de rilpivirina o con otros medicamentos conocidos por prolongar el QT_c.

Etravirina

La etravirina, una diarilpirimidina, es un NNRTI que es activo contra el VIH-1. El fármaco es único en su capacidad para inhibir la transcriptasa inversa que es resistente a otros NNRTI. La etravirina parece tener flexibilidad conformacional y posicional en el sitio de unión a NNRTI que le permite inhibir la función de la transcriptasa inversa del VIH-1 en presencia de mutaciones usuales de resistencia a NNRTI (de Bethune, 2010). La etravirina está aprobada para su uso sólo en adultos con experiencia en el tratamiento y en niños de 6 años o más con cepas virales resistentes a otro NNRTI. Los pacientes con experiencia en NNRTI no deben recibir etravirina más NRTI solo.

ADME. La tabla 64-3 resume los datos farmacocinéticos de este agente. Los alimentos aumentan el AUC de etravirina en aproximadamente un 50%; por tanto, el fármaco debe administrarse con alimentos. Los metabolitos metil y dimetilhidroxilados se producen en el hígado principalmente por los CYP 3A4, 2C9 y 2C19, lo que representa la mayor parte de la eliminación de este fármaco.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El único efecto secundario notable de la etravirina es la erupción cutánea (17% frente a un valor de placebo del 9%), que generalmente ocurre unas pocas semanas después de comenzar la terapia y se resuelve en 1-3 semanas. Se ha informado de una erupción cutánea grave, que incluye el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (de Bethune, 2010). La etravirina es un inductor de CYP3A4 y glucuronosiltransferasa y un inhibidor de CYP 2C9 y 2C19; por tanto, puede estar involucrado en una serie de interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas. La etravirina puede combinarse con darunavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir y saquinavir/ritonavir sin la necesidad de ajustes de dosis. La dosis de maraviroc debe duplicarse cuando se combinan estos dos medicamentos. La etravirina no debe administrarse con tipranavir/ritonavir, fosamprenavir/ritonavir o atazanavir/ritonavir en ausencia de mejores datos para guiar la dosificación. La etravirina no se debe combinar con otros NNRTI. A diferencia de otros NNRTI, la etravirina no parece alterar la depuración de la metadona.

Delavirdina

La delavirdina, una bisheteroarilpiperazina, es un NNRTI que inhibe selectivamente el VIH-1. Este agente comparte mutaciones de resistencia con efavirenz y nevirapina.

ADME. La delavirdina rara vez se usa porque debe dosificarse tres veces al día (de Bethune, 2010). El fármaco se absorbe bien, sobre todo a pH ácido (pH <2). Los antiácidos, los antagonistas del receptor de histamina H_2, los inhibidores de la bomba de protones y la aclorhidria pueden disminuir su absorción. El medicamento puede administrarse con independencia de la comida concurrente.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El efecto secundario más frecuente de la delavirdina es la erupción cutánea (18-36%), generalmente en las primeras semanas de tratamiento y, a menudo, se resuelve a pesar de la continuación de la terapia. La dermatitis extrema, que incluye el eritema multiforme y el síndrome de Stevens-Johnson, es rara. También se han notificado transaminasas hepáticas elevadas e insuficiencia hepática, así como neutropenia (rara). La delavirdina es a la vez un sustrato y un inhibidor de CYP3A4 y puede alterar el metabolismo de otros sustratos de CYP3A4. La delavirdina aumenta las concentraciones plasmáticas de la mayoría de los PI de VIH.

Inhibidores de la proteasa del VIH

Visión general

Los PI del VIH son sustancias químicas similares a los péptidos que inhiben competitivamente la acción de la aspartil proteasa del virus (figura 64-6). Esta proteasa es un homodímero que consiste en dos monómeros

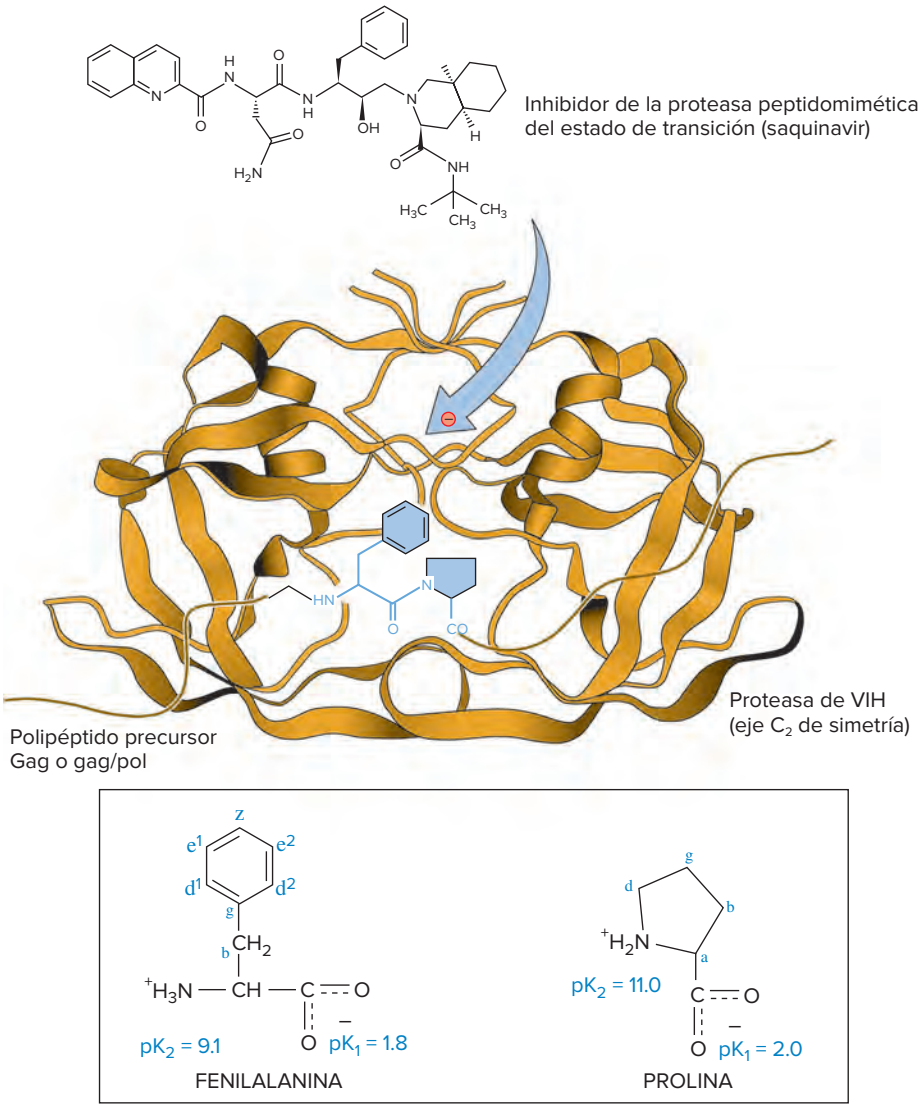


Figura 64-6 ***Mecanismo de acción de un PI de VIH.*** Se muestra aquí una secuencia de péptido blanco de fenilalanina-prolina (en azul) para la enzima proteasa (en amarillo dorado) con estructuras químicas de los aminoácidos nativos (en recuadro inferior) para enfatizar la homología de sus estructuras con la de saquinavir (en la parte superior).

de 99 aminoácidos; cada monómero contribuye con un residuo de ácido aspártico que es esencial para la catálisis. El sitio de escisión preferido para esta enzima es el lado *N*-terminal de los residuos prolínicos, especialmente entre fenilalanina y prolina. Las aspartil proteasas humanas (es decir, renina, pepsina, gastricsina y catepsinas D y E) contienen sólo una cadena polipeptídica y no son significativamente inhibidas por los PI del VIH (Wensing *et al.*, 2010).

La tabla 64-4 resume los datos farmacocinéticos de estos agentes. La depuración es principalmente a través del metabolismo oxidativo hepático. Todos, excepto el nelfinavir, se metabolizan predominantemente por CYP3A4 (y el principal metabolito de nelfinavir es eliminado por CYP3A4). Todos los PI de VIH aprobados tienen el potencial de interacciones metabólicas entre medicamentos. La mayoría de estos fármacos inhiben el CYP3A4 a concentraciones clínicamente alcanzadas, aunque la magnitud de la inhibición varía mucho, siendo el ritonavir el más potente. En la actualidad, es una práctica común combinar PI de VIH con una dosis baja de ritonavir o cobicistat para aprovechar al máximo la capacidad notable de cualesquiera de los fármacos para inhibir el metabolismo del CYP3A4.

"Reforzando" los PI con un inhibidor de CYP. La depuración metabólica de los PI del VIH es inhibida por el cobicistat, un análogo del ritonavir que carece de actividad antirretroviral y que se desarrolló para uso exclusivo como potenciador farmacocinético (Sherman *et al.*, 2015). El cobicistat es un inhibidor potente y selectivo de CYP 3A4 pero se tolera mejor que ritonavir y no es un inductor de enzimas CYP. Las dosis de ritonavir de 100 o 200 mg una o dos veces al día, o cobicistat 150 mg al día, son suficientes para inhibir CYP3A4 y aumentar ("reforzar") las concentraciones de la mayoría de los sustratos de CYP3A4 administrados simultáneamente. El perfil farmacocinético aumentado de los PI del VIH administrados con ritonavir o cobicistat refleja la inhibición de la depuración tanto sistémica como de primer paso, dando como resultado una biodisponibilidad oral mejorada y una $t_{1/2}$ de eliminación más prolongada del fármaco administrado conjuntamente. Esto permite una reducción en la dosis del fármaco y la frecuencia de dosificación al tiempo que aumenta las concentraciones sistémicas. Las combinaciones de atazanavir, darunavir, fosamprenavir, lopinavir con ritonavir o cobicistat con atazanavir o darunavir están aprobadas para administración una vez al día.

Otras propiedades compartidas de PI. La mayoría de los PI de VIH son sustratos para la bomba de eflujo de la glucoproteína P (véase capítulo 5). Por lo general, estos agentes no penetran tan satisfactoriamnete en el semen como los NRTI ni los NNRTI. Los PI del VIH tienen una alta variabilidad interindividual en la concentración sérica que puede reflejar la actividad diferencial de los CYP intestinales y hepáticos. La velocidad con la que el VIH desarrolla resistencia a PI no potenciados es intermedia entre la de los análogos de nucleósidos y los NNRTI. Las mutaciones de resistencia inicial (primaria) en el sitio activo enzimático confieren sólo una disminución de 3 a 5 veces en la sensibilidad a la mayoría de los medicamentos; éstos son seguidos por mutaciones secundarias a menudo distantes del sitio activo que compensan la reducción de la eficacia proteolítica. La acumulación de mutaciones de resistencia secundaria aumenta la probabilidad de resistencia cruzada a otros PI. Este perfil de

TABLA 64-4 Propiedades farmacocinéticas de los inhibidores de las proteasas de VIH-1[a]

PARÁMETRO	SAQUINAVIR[b]	INDINAVIR	RITONAVIR	NELFINAVIR	FOSAMPRENAVIR	LOPINAVIR[c]	ATAZANAVIR	TIPRANAVIR	DARUNAVIR
Biodisponibilidad (oral), %	13	60-65	>60	20-80 (formulación y alimento dependiente)	ND	ND	ND	ND	82
Efecto de las comidas en AUC	↑ 570% (alto contenido graso)	↓ 77% (alto contenido de grasa)	↑ 13% (cápsula)	↑ 100-200%	↔	↑ 27% (grasa moderada)	↑ 70% (comida liviana)	↔	↑ 30%
$t_{1/2}$ de plasma, h	1-2	1.8	3-5	3.5-5	7.7	5-6	6.5-7.9	4.8-6.0	15
Unión a proteínas plasmáticas, %	98	60	98-99	>98	90	98-99	86	99.9	95
Metabolismo por CYP	3A4	3A4	3A4 > 2D6	2C19 > 3A4	3A4	3A4	3A4	3A4	3A4
Autoinducción del metabolismo	No	No	Sí	Sí	No	Sí	No	Sí	ND
Excreción renal del fármaco original, %	<3	9-12	3.5	1-2	1	<3	7	0.5	8
Inhibición de CYP3A4	+	++	+++	++	++	+++	++	+++	+++

$t_{1/2}$: vida media de eliminación; ↑: aumento; ↓: disminución; ↔: sin efecto; ND: no determinado; +: débil; ++: moderado; +++: sustancial.

[a] Valores medios informados en adultos con función renal y hepática normal.

[b] Parámetros informados para la formulación de cápsula de gelatina blanda de saquinavir.

[c] Los valores de lopinavir, tipranavir y darunavir reflejan la coadministración con ritonavir.

resistencia relativamente favorable hace que los PI de VIH sean agentes atractivos para su uso como terapia de segunda línea en pacientes que han fracasado con regímenes antirretrovirales previos (Wensing *et al.*, 2010).

Los efectos secundarios gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos y diarrea, eran comunes con los PI más antiguos, pero es mucho menos probable que ocurran con los medicamentos más nuevos, atazanavir y darunavir.

Saquinavir

El saquinavir es una hidroxietilamina peptidomimética que inhibe la replicación tanto del VIH-1 como del VIH-2 (figura 64-6). Una característica de los PI del VIH es que para que ocurra la resistencia de alto nivel requiere la acumulación de mutaciones de resistencia múltiple. El medicamento está disponible como una cápsula de gelatina dura. Cuando se combina con ritonavir y análogos de nucleósidos, el saquinavir produce reducciones de la carga viral comparables con las de otros regímenes de PI del VIH (Wensing *et al.*, 2010).

ADME. Consulte la tabla 64-4 para conocer el perfil farmacocinético de este agente. La biodisponibilidad oral fraccional es baja debido principalmente al metabolismo de primer paso, por lo que este medicamento siempre debe administrarse en combinación con ritonavir. Las dosis bajas de ritonavir aumentan el AUC en estado de equilibrio de saquinavir de 20 a 30 veces. Las sustancias que inhiben el CYP3A4 intestinal pero no hepático (p. ej., el jugo de pomelo) pueden aumentar el AUC de saquinavir en aproximadamente tres veces.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los efectos secundarios más frecuentes del saquinavir son GI: náuseas, vómitos, diarrea y molestias abdominales. La mayoría de los efectos secundarios del saquinavir son leves y de corta duración, aunque el uso a largo plazo está asociado con la lipodistrofia.

La depuración de saquinavir aumenta con la inducción de CYP3A4. La administración simultánea de inductores de CYP3A4, como la rifampicina, la fenitoína o la carbamazepina, reduce las concentraciones de saquinavir y debe evitarse. El efecto de nevirapina o efavirenz sobre saquinavir puede revertirse con ritonavir.

Ritonavir

El ritonavir es un PI de VIH peptidomimético diseñado para complementar el eje de simetría C2 del sitio activo de la enzima. El ritonavir es activo tanto contra VIH-1 como contra VIH-2 (quizás un poco menos activo contra VIH-2). Se usa principalmente como potenciador farmacocinético (inhibidor de CYP3A4); las dosis bajas usadas para este propósito no son conocidas por inducir mutaciones de resistencia a ritonavir. El medicamento se usa con poca frecuencia como el único PI en los regímenes de combinación debido a la toxicidad GI (Wensing *et al.*, 2010).

ADME. La tabla 64-4 resume el perfil farmacocinético de este agente. La variabilidad interindividual en la farmacocinética es alta, con una variabilidad que excede seis veces en las concentraciones mínimas entre los pacientes que recibieron 600 mg de ritonavir cada 12 horas en forma de cápsulas.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los principales efectos secundarios del ritonavir son GI e incluyen náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, dolor abdominal y trastornos del gusto dependientes de la dosis. La toxicidad GI puede reducirse si el medicamento se toma con las comidas. Las parestesias periféricas y periorales pueden ocurrir con la dosis terapéutica de 600 mg dos veces al día. Estos efectos secundarios generalmente disminuyen a las pocas semanas de comenzar la terapia. El ritonavir también causa elevaciones dependientes de la dosis en el colesterol sérico total y los triglicéridos, así como otros signos de lipodistrofia. El ritonavir es uno de los inhibidores conocidos más potentes de CYP3A4; por tanto, se debe usar con precaución en combinación con cualquier sustrato de CYP3A4 y no se debe combinar con medicamentos que tengan un índice terapéutico estrecho, como midazolam, triazolam, fentanilo y los derivados del cornezuelo de centeno. También es un inhibidor competitivo e irreversible mixto de CYP3A4; sus efectos pueden persistir durante 2-3 días después de suspender el medicamento (Washington *et al.*, 2003). El ritonavir es también un inhibidor débil de CYP2D6. Los inductores potentes de la actividad del CYP3A4, como la rifampicina, pueden reducir las concentraciones de ritonavir y deben evitarse o usarse las dosis ajustadas. Las formulaciones en cápsulas y en solución de este fármaco contienen alcohol y no deben administrarse con disulfiram o metronidazol. El ritonavir también es un inductor moderado de CYP3A4, glucuronosil-*S*-transferasa y posiblemente otras enzimas hepáticas y proteínas de transporte de fármacos. Por tanto, las concentraciones de algunos medicamentos disminuirán en su presencia. Este medicamento reduce el AUC de etinilestradiol en un 40%; por tanto, se deben usar formas alternativas de anticoncepción.

Uso del ritonavir como inhibidor de CYP3A4. El ritonavir inhibe el metabolismo de todos los PI actuales y con frecuencia se usa en combinación con la mayoría de estos fármacos (con la excepción de nelfinavir) para mejorar sus perfiles farmacocinéticos y permitir una reducción en sus dosis y frecuencias de dosificación. Este medicamento también supera el efecto nocivo de los alimentos sobre la biodisponibilidad de indinavir. Dosis bajas de ritonavir (100 o 200 mg una o dos veces al día) son igual de efectivas para inhibir el CYP3A4 y son mucho mejor toleradas que la dosis de 600 mg dos veces al día (Wensing *et al.*, 2010).

Fosamprenavir

El fosamprenavir es un profármaco fosfonooxi del amprenavir que ha aumentado la solubilidad en agua y mejorado la biodisponibilidad oral. El fosamprenavir es tan eficaz, y en general se tolera mejor que el amprenavir, y como resultado, el amprenavir ya no se comercializa (Wensing *et al.*, 2010). El medicamento es activo contra el VIH-1 y el VIH-2. El fosamprenavir tiene un beneficio virológico a largo plazo en pacientes que no han recibido tratamiento previo y que han recibido tratamiento, con o sin ritonavir, en combinación con análogos de nucleósidos. Dos veces al día fosamprenavir/ritonavir produce resultados virológicos equivalentes o lopinavir/ritonavir tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes con experiencia en el tratamiento. El fosamprenavir está aprobado para su uso en pacientes pediátricos no tratados previamente de 2 años o más y pacientes con experiencia de tratamiento de 6 o más años de edad, a una dosis de 30 mg/kg dos veces al día o 18 mg/kg más ritonavir 3 mg/kg dos veces al día. La mutación de resistencia primaria de amprenavir se produce en el codón 50 de la proteasa del VIH. La resistencia primaria se produce con menos frecuencia en el codón 84.

ADME. La tabla 64-4 resume el perfil farmacocinético de este agente. El profármaco fosforilado es aproximadamente 2 000 veces más soluble en agua que el amprenavir. El fosamprenavir se defosforila rápidamente a amprenavir en la mucosa intestinal (Wensing *et al.*, 2010). Las comidas no tienen un efecto significativo en la farmacocinética de fosamprenavir.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los efectos secundarios más comunes involucran el tracto gastrointestinal e incluyen diarrea, náuseas y vómitos. También se han reportado hiperglucemia, fatiga, parestesias y dolor de cabeza. El fosamprenavir puede producir erupciones en la piel; exantema moderado a extremo (en hasta 8% de los receptores) puede ocurrir dentro de las 2 semanas de comenzar la terapia. El fosamprenavir tiene menos efectos en los perfiles de lípidos en plasma que los regímenes basados en lopinavir.

Los inductores de la actividad hepática de CYP3A4 (p. ej., rifampicina y efavirenz) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de amprenavir. Debido a que el amprenavir es tanto un inhibidor como un inductor de CYP3A4, las interacciones farmacocinéticas entre medicamentos pueden ocurrir y ser impredecibles, especialmente si el medicamento se administra sin ritonavir.

Lopinavir

El lopinavir es estructuralmente similar al ritonavir pero es de tres a 10 veces más potente contra el VIH-1. Este agente es activo contra VIH-1 y VIH-2. El lopinavir está disponible sólo en coformulación con dosis bajas de ritonavir utilizado como inhibidor de CYP3A4. El lopinavir tiene una actividad antirretroviral comparable a la de otros PI potentes contra el VIH y mejor que la del nelfinavir. El lopinavir también tiene una actividad antirretroviral considerable y sostenida en pacientes que han fallado a regímenes previos que contienen PI (Wensing *et al.*, 2010). Los pacientes sin tratamiento previo que fracasan con un primer régimen que contiene lopinavir generalmente no tienen mutaciones detectables de la proteasa del VIH pero pueden tener resistencia genética a los otros medicamentos en el régimen (Wensing *et al.*, 2010). Para los pacientes con experiencia en el tratamiento, la acumulación de cuatro o más mutaciones de resistencia al PI del VIH se asocia con una menor probabilidad de supresión del virus después de comenzar con lopinavir.

ADME. La tabla 64-4 resume el perfil farmacocinético de este agente. La dosis de lopinavir/ritonavir en adultos es de 400/100 mg (2 tabletas) dos veces al día, u 800/200 mg (cuatro tabletas) una vez al día. El lopinavir/ritonavir no debe administrarse una vez al día en pacientes con experiencia en el tratamiento. El lopinavir/ritonavir está aprobado para su uso en pacientes pediátricos de 14 días o más, con dosificación basada en el peso o el área de superficie corporal. Una formulación de tableta pediátrica está disponible para su uso en niños de más de 6 meses de edad. El lopinavir se absorbe rápidamente después de la administración oral. La comida tiene un efecto mínimo sobre la biodisponibilidad. Aunque las tabletas

contienen lopinavir/ritonavir en una proporción fija de 4:1, la relación de concentración plasmática observada para estos dos fármacos después de la administración oral es de casi 20:1, lo que refleja la sensibilidad de lopinavir al efecto inhibidor de ritonavir en CYP3A4. Tanto el lopinavir como el ritonavir están muy unidos a las proteínas plasmáticas, principalmente a la glucoproteína ácida α1, y tienen una baja penetración fraccional en el líquido cefalorraquídeo y el semen.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los eventos adversos más comunes informados con la coformulación de lopinavir/ritonavir son GI: heces blandas, diarrea, náuseas y vómitos. Las anormalidades de laboratorio incluyen niveles elevados de colesterol y triglicéridos. No está claro si estos efectos secundarios se deben al ritonavir, lopinavir o a ambos.

La administración concomitante de agentes que inducen CYP3A4, como la rifampicina, puede reducir considerablemente las concentraciones plasmáticas de lopinavir. La hierba de San Juan es un inductor conocido de CYP3A4, que conduce a concentraciones más bajas de lopinavir y una posible pérdida de eficacia antiviral. La coadministración de otros antirretrovirales que pueden inducir CYP3A4 (p. ej., amprenavir, nevirapina o efavirenz) puede requerir el aumento de la dosis de lopinavir. La formulación líquida de lopinavir contiene 42% de etanol y no debe administrarse con disulfiram o metronidazol. El ritonavir también es un inductor de CYP moderado a la dosis empleada en la coformulación y puede disminuir adversamente las concentraciones de algunos fármacos coadministrados (p. ej., anticonceptivos orales). No hay pruebas directas de que el lopinavir sea un inductor de CYP *in vivo*; sin embargo, las concentraciones de algunos fármacos coadministrados (p. ej., amprenavir y fenitoína) son menores con la coformulación con lopinavir/ritonavir de lo que se hubiera esperado con dosis bajas de ritonavir solo.

Atazanavir

El atazanavir es un PI azapéptido que es activo tanto contra el VIH-1 como contra el VIH-2. Una coformulación con cobicistat (EVOTAZ) también está disponible.

Uso terapéutico. El atazanavir, con o sin ritonavir, está aprobado para el tratamiento de adultos y pacientes pediátricos de más de 3 meses de edad y que pesen al menos 5 kg; en la población pediátrica, la dosificación se basa en el peso. En pacientes adultos con experiencia en el tratamiento, el atazanavir 400 mg una vez al día sin ritonavir fue inferior a la coformulación de lopinavir/ritonavir administrada dos veces al día. La combinación de atazanavir y dosis bajas de ritonavir tuvo un efecto de carga viral similar a la coformulación de lopinavir/ritonavir en un estudio, lo que sugiere que este fármaco se debe combinar con ritonavir o cobicistat en pacientes con tratamiento previo y tal vez en pacientes sin tratamiento previo con altas cargas virales basales. La mutación primaria de resistencia a atazanavir se produce en el codón 50 de la proteasa del VIH y confiere una susceptibilidad disminuida de aproximadamente nueve veces. La resistencia de alto nivel es más probable si hay presentes cinco o más mutaciones adicionales (Wensing *et al.*, 2010).

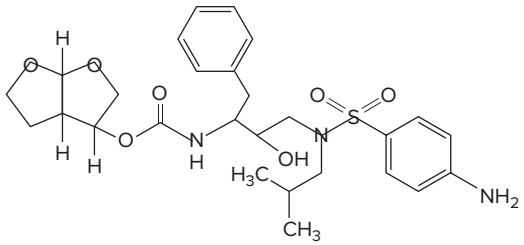
ADME. La tabla 64-4 resume el perfil farmacocinético de este agente. El atazanavir se absorbe rápidamente después de la administración oral. Una comida ligera aumenta el AUC; por tanto, el fármaco debe administrarse con alimentos. La absorción depende del pH, y los inhibidores de la bomba de protones u otros agentes reductores del ácido reducen sustancialmente las concentraciones de atazanavir después de la administración oral (Wensing *et al.*, 2010). La $t_{1/2}$ de eliminación promedio del atazanavir aumenta con la dosis, desde 7 horas con la dosis estándar de 400 mg una vez al día hasta casi 10 horas con una dosis de 600 mg. La dosis de atazanavir es de 400 mg una vez al día en adultos si se administra sin un potenciador farmacocinético (ritonavir o cobicistat) y 300 mg si se administra con ritonavir 100 mg o cobicistat 150 mg. El fármaco está presente en el CSF a menos del 3% de las concentraciones plasmáticas pero tiene una penetración excelente en el líquido seminal.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El atazanavir frecuentemente causa hiperbilirrubinemia no conjugada, aunque esto no está asociado con hepatotoxicidad. Los informes posteriores a la comercialización incluyen reacciones hepáticas adversas de colecistitis, colelitiasis, colestasis y otras anormalidades de la función hepática. El atazanavir puede precipitarse en la orina, causando un mayor riesgo de cálculos renales. Otros efectos secundarios informados con atazanavir incluyen diarrea y náuseas, principalmente durante las primeras semanas de tratamiento. En general, 6% de los pacientes descontinuó el atazanavir debido a los efectos secundarios durante las 48 semanas de tratamiento. Los pacientes tratados con atazanavir tienen un concentrado de triglicéridos y colesterol en ayunas significativamente menor que los pacientes tratados con nelfinavir, lopinavir o efavirenz.

Debido a que el atazanavir se metaboliza por CYP3A4, la administración concomitante de agentes que inducen CYP3A4 (p. ej., rifampicina) está contraindicada. El atazanavir es también un inhibidor moderado de CYP3A4 y puede alterar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de CYP3A4. El atazanavir es un inhibidor UGT1A1 moderado y aumenta el AUC de raltegravir desde 41 a 72%. El ritonavir aumenta significativamente el AUC de atazanavir y reduce la depuración sistémica de atazanavir. Los inhibidores de la bomba de protones administrados de manera concomitante reducen de forma sustancial las concentraciones de atazanavir. Se deben evitar los inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas del receptor H_2 en pacientes que reciben atazanavir sin ritonavir (Wensing *et al.*, 2010).

Darunavir

El darunavir es un PI no peptídico que es activo contra el VIH-1 y el VIH-2. El darunavir se une fuertemente pero de forma reversible al sitio activo de la proteasa del VIH, pero también se ha demostrado que previene la dimerización de la proteasa. Se requieren al menos tres mutaciones de resistencia asociadas con darunavir para conferir resistencia (Wensing *et al.*, 2010). El darunavir en combinación con ritonavir está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH y en niños mayores de 3 años. Una coformulación con cobicistat también está disponible.



DARUNAVIR

ADME. La tabla 64-4 presenta algunos datos farmacocinéticos sobre este agente. El darunavir/ritonavir se puede usar como un régimen de una vez al día (800-100 mg) con nucleósidos en adultos sin tratamiento previo o como un régimen dos veces al día (600-100 mg) en adultos con experiencia en el tratamiento con al menos una mutación de resistencia asociada a darunavir; este fármaco debe tomarse con comida. La dosificación pediátrica se basa en el peso corporal. El darunavir se absorbe rápidamente después de la administración oral con ritonavir, con concentraciones pico que ocurren después de 2-4 h. El ritonavir aumenta la biodisponibilidad de darunavir hasta en 14 veces. Cuando se combina con ritonavir, la $t_{1/2}$ de eliminación media de darunavir es de unas 15 h, y el AUC se incrementa en un orden de magnitud.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Dado que el darunavir se debe combinar con cobicistat o con una dosis baja de ritonavir, la administración del medicamento puede ir acompañada de todos los efectos secundarios causados por dichos agentes, incluidas las interacciones farmacológicas y los síntomas gastrointestinales en hasta 20% de los pacientes que toman ritonavir. El darunavir, como fosamprenavir, contiene un resto de sulfa, y se ha informado sarpullido en hasta 10% de los receptores. El darunavir/ritonavir se asocia con aumentos en los niveles plasmáticos de triglicéridos y colesterol, aunque la magnitud del aumento es menor que la observada con lopinavir/ritonavir. El darunavir se ha asociado con episodios de hepatotoxicidad.

Debido a que el darunavir es metabolizado por CYP3A4, la administración concomitante de agentes que inducen CYP3A4 (p. ej., rifampicina) está contraindicada. Los perfiles de interacción medicamentosa de darunavir/ritonavir o darunavir/cobicistat están dominados por los esperados con el potenciador farmacocinético. El darunavir/ritonavir 600/100 dos veces al día aumenta el AUC de maraviroc en un 340%; la dosis de maraviroc debe reducirse a 150 mg dos veces al día cuando se combina con darunavir (Wensing *et al.*, 2010).

Indinavir

El indinavir, un PI peptidomimético del VIH, carece de ventajas significativas sobre otros PI de VIH y ya no se prescribe ampliamente al asociarse con nefrolitiasis y otras nefrotoxicidades (Wensing *et al.*, 2010).

ADME. La tabla 64-4 resume el perfil farmacocinético del indinavir. El fármaco se absorbe muy rápido después de la administración oral, alcanzándose concentraciones máximas en aproximadamente 1 h. Las comidas altas en calorías y grasas reducen el C_P en un 75%; por tanto, el indinavir se debe tomar con ritonavir o en ayunas o con una comida liviana baja en grasa. El indinavir tiene la unión a proteínas más baja de los PI del VIH; como consecuencia, el indinavir tiene una fracción de líquido

cefalorraquídeo fraccional más alta que otros fármacos de esta clase. La $t_{1/2}$ corta de indinavir hace necesaria una dosificación tres veces al día (cada 8 h), a menos que el medicamento se combine con ritonavir, lo que reduce la depuración del indinavir, permitiendo una dosificación dos veces al día independientemente de las comidas.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El único efecto adverso del indinavir es la cristaluria y la nefrolitiasis, que se debe a la escasa solubilidad del fármaco (menor a un pH de 7.4 que a un pH de 3.5). La nefrolitiasis ocurre en aproximadamente 3% de los pacientes. Éstos deben beber suficientes líquidos para mantener la orina diluida y prevenir las complicaciones renales. El riesgo de nefrolitiasis se relaciona con concentraciones más altas de fármacos en el plasma. Los pacientes que toman indinavir deben tomar al menos 2 L de agua al día para prevenir complicaciones renales. Esto es especialmente problemático para quienes viven en climas cálidos. Debido a que la solubilidad del indinavir disminuye a un pH más alto, los antiácidos u otros agentes tampones no deben tomarse al mismo tiempo. Las formulaciones de didanosina que contienen un tampón antiácido no deben tomarse dentro de las 2 h antes o 1 h después de indinavir. Este agente es metabolizado por CYP3A4 y es un inhibidor de CYP3A4 moderadamente potente; por tanto, el indinavir no se debe administrar conjuntamente con otros sustratos de CYP3A4 que tengan índices terapéuticos estrechos.

El indinavir frecuentemente causa hiperbilirrubinemia no conjugada. Esto es generalmente asintomático y no se asocia con secuelas graves a largo plazo. El indinavir se ha asociado con hiperglucemia y puede inducir resistencia a la insulina. Se han reportado complicaciones dermatológicas, que incluyen pérdida de cabello, piel seca, labios secos y agrietados y uñas encarnadas.

Nelfinavir

El nelfinavir es un PI no peptídico que es activo contra el VIH-1 y el VIH-2. El nelfinavir está aprobado para el tratamiento de la infección por VIH en adultos y niños en combinación con otros medicamentos antirretrovirales. La supresión virológica a largo plazo con regímenes de combinación basados en nelfinavir es inferior, de manera significativa, a los regímenes basados en lopinavir/ritonavir, atazanavir o efavirenz. El nelfinavir se usa raramente debido a la disponibilidad de PI mejor tolerados y más eficaces (Wensing *et al.*, 2010).

La mutación primaria de resistencia al nelfinavir (D30N) es exclusiva de este fármaco y da como resultado una disminución de siete veces en la susceptibilidad. Las cepas con esta única mutación conservan una sensibilidad total a otros PI de VIH. Con menos frecuencia, se produce una mutación de resistencia primaria en la posición 90, que puede conferir resistencia cruzada. Las mutaciones secundarias de resistencia pueden acumularse, y se asocian con mayor resistencia al nelfinavir, así como con resistencia cruzada a otros PI de VIH.

ADME. El perfil farmacocinético de este agente aparece en la tabla 64-4. Una comida con un contenido moderado de grasa aumenta el AUC de dos a tres veces; concentraciones más altas se logran con comidas altas en grasa. Las variabilidades intra e interindividuales en las concentraciones plasmáticas de nelfinavir son grandes como consecuencia de una absorción variable. El nelfinavir es el único PI del VIH cuya farmacocinética no mejora sustancialmente con ritonavir. Su principal metabolito hidroxi-t-butilamida, M8, el único metabolito activo conocido de cualquier PI de VIH, está formado por CYP2C19; su actividad antirretroviral compite con la del fármaco original. El nelfinavir induce su propio metabolismo.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los efectos secundarios más importantes del nelfinavir son diarrea y heces blandas, que se resuelven en la mayoría de los pacientes dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento. De lo contrario, el nelfinavir es generalmente bien tolerado. Se ha asociado con intolerancia a la glucosa, niveles elevados de colesterol y triglicéridos elevados.

Debido a que el nelfinavir es metabolizado por los CYP 2C19 y 3A4, la administración concomitante de agentes que inducen estas enzimas puede estar contraindicada (como con la rifampicina) o puede requerir una dosis mayor de nelfinavir (como con la rifabutina). El nelfinavir es un inhibidor moderado de CYP3A4 y puede alterar las concentraciones plasmáticas de otros sustratos de CYP3A4. El nelfinavir también induce enzimas hepáticas que metabolizan los fármacos, reduciendo el AUC de etinilestradiol (↓47%) y noretindrona (↓18%). Por tanto, los anticonceptivos orales combinados no deben usarse como la única forma de contracepción en pacientes que toman nelfinavir. El nelfinavir reduce el AUC de zidovudina en un 35%.

Tipranavir

El tipranavir es un PI no peptídico que es activo contra el VIH-1 y el VIH-2. Está aprobado para su uso sólo en pacientes adultos y pediátricos con experiencia en el tratamiento cuyo VIH es resistente a uno o más PI. La combinación de tipranavir/ritonavir con al menos otro fármaco antirretroviral activo, por lo general enfuvirtida, mejora enormemente las respuestas virológicas. El tipranavir/ritonavir está aprobado para su uso en adultos y pacientes pediátricos mayores de 2 años de edad, con una dosificación pediátrica basada en el peso o el área de superficie corporal. Debido a que la mayoría de las cepas de VIH sensibles a tipranavir también son sensibles a darunavir, se prefiere darunavir para la mayoría de los pacientes con experiencia en el tratamiento debido a su mejor tolerabilidad y perfil de toxicidad (Wensing *et al.*, 2010).

ADME. La tabla 64-4 resume el perfil farmacocinético de este agente. El tipranavir debe administrarse con ritonavir debido a la escasa biodisponibilidad oral. El régimen recomendado de tipranavir/ritonavir 500/200 mg dos veces al día incluye una dosis de ritonavir más alta que la de otros PI del VIH potenciados; no se deben usar dosis más bajas de ritonavir. Los alimentos no alteran la farmacocinética en presencia de ritonavir, pero pueden reducir los efectos secundarios GI.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El uso del tipranavir se ha asociado raramente con hepatotoxicidad fatal y también con hemorragia intracraneal (incluidas las muertes) y episodios de hemorragia en pacientes con hemofilia. El fármaco tiene propiedades anticoagulantes *in vitro* y en modelos animales que son potenciados por la vitamina E. El tipranavir es más probable que cause elevación de lípidos y triglicéridos que otros PI potenciados, posiblemente debido a la dosis más alta de ritonavir con el que se administra. Este fármaco contiene un resto de sulfa, y alrededor de 10% de los pacientes tratados informa una erupción transitoria. La formulación actual contiene una gran cantidad de vitamina E; los pacientes no deben tomar suplementos que contengan esta vitamina. Al igual que el ritonavir, el tipranavir es un sustrato, inhibidor e inductor de las enzimas CYP. El tipranavir/ritonavir reduce las concentraciones (AUC) de todos los inhibidores de la proteasa coadministrados en un 44-76% y no debe administrarse con ninguno de estos agentes. Esto refleja el efecto combinado del aumento de la dosis de ritonavir, así como la capacidad única de tipranavir entre los PI para inducir la expresión del transportador de fármacos P-glucoproteína.

Inhibidores de entrada

Los dos medicamentos disponibles en esta clase, enfuvirtida y maraviroc, tienen diferentes mecanismos de acción (véase figura 64-1). La enfuvirtida inhibe la fusión de las membranas virales y celulares mediadas por las interacciones gp41 y CD4. El maraviroc es un antagonista del receptor de quimiocinas y se une al receptor CCR5 de la célula huésped para bloquear la unión de gp120 viral (Tilton y Doms, 2010).

Maraviroc

El maraviroc bloquea la unión de la proteína gp120 de la cubierta exterior del VIH al receptor de quimiocina CCR5 (figura 64-7). El maraviroc está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH que tienen evidencia inicial de virus predominantemente CCR5-trópico. El medicamento no tiene actividad contra virus que son CXCR4-trópico o dual-trópico (Tilton y Doms, 2010). El maraviroc conserva la actividad contra los virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases debido a su mecanismo de acción único. El VIH puede desarrollar resistencia a este medicamento a través de dos vías distintas. Un paciente que inicie la terapia de maraviroc con VIH que es sobre todo CCR5-trópico puede experimentar un cambio en el tropismo a CXCR4 o predominio de tropismo dual/mixto. Esto es especialmente probable en pacientes que albergan CXCR4 de bajo nivel pero no detectado, o virus de tropismo doble o mixto antes del inicio de maraviroc. De forma alternativa, el VIH puede retener su tropismo CCR5 pero ganar resistencia al fármaco a través de mutaciones específicas en el asa V3 de gp120 que permiten la unión del virus en presencia de un inhibidor (Kuritzkes, 2011).

ADME. El maraviroc es el único medicamento antirretroviral aprobado en tres dosis iniciales diferentes, dependiendo de los medicamentos concomitantes. Cuando se combina con la mayoría de los inhibidores de CYP3A, la dosis inicial es de 150 mg dos veces al día; cuando se combina con la mayoría de los inductores de CYP3A, la dosis inicial es de 600 mg dos veces al día; para otros medicamentos concomitantes, la dosis inicial es de 300 mg dos veces al día. Se ha estudiado el maraviroc una vez al día, pero no ha sido aprobado por la FDA. La biodisponibilidad oral de maraviroc, 23-33%, es dependiente de la dosis. Los alimentos disminuyen la biodisponibilidad, pero no existen requerimientos de alimentos para la administración de medicamentos.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El maraviroc generalmente es bien tolerado, pero puede causar hipotensión ortostática dependiente de la dosis y la concentración. Aunque se ha informado de un

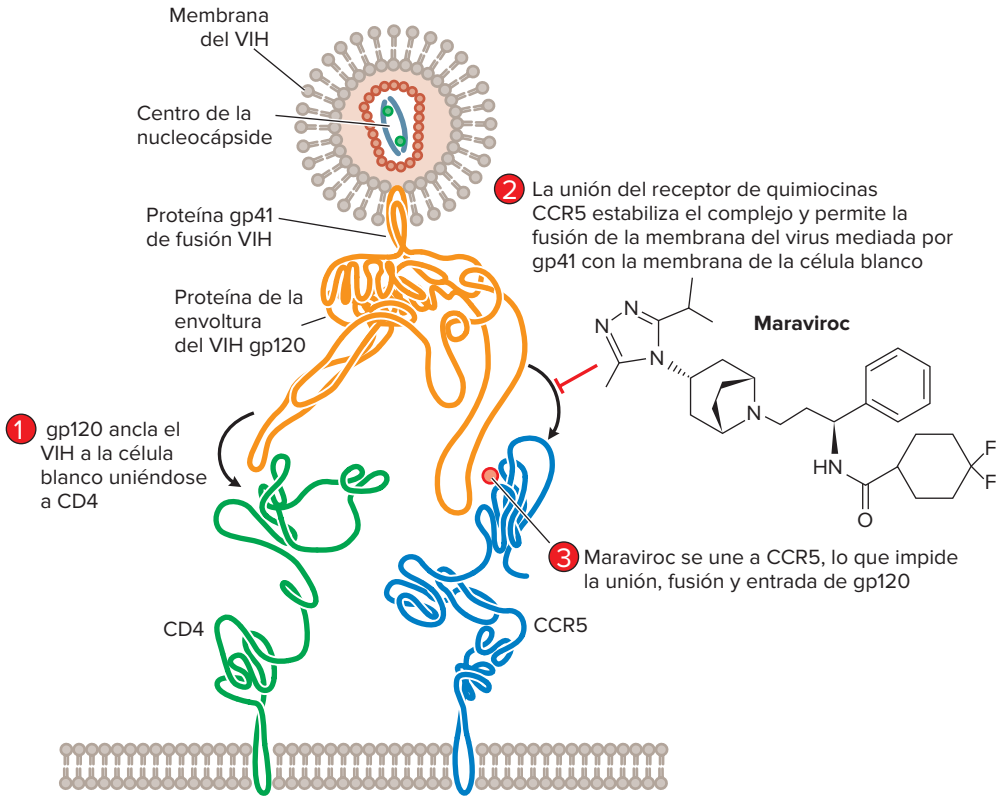


Figura 64-7 *Mecanismo de acción de maviroc, inhibidor de la entrada del VIH.*

caso de hepatotoxicidad grave con características alérgicas, la hepatotoxicidad significativa (grado 3 o 4) no fue más frecuente con maraviroc que con placebo en ensayos controlados.

El maraviroc es un sustrato de CYP3A4 y susceptible a las interacciones farmacocinéticas de medicamentos que involucran inhibidores o inductores de CYP3A4. El maraviroc en sí no es un inhibidor de la CYP o un inductor *in vivo*, aunque las dosis altas de maraviroc (600 mg al día) pueden aumentar las concentraciones de la debrisoquina del sustrato CYP2D6.

Enfuvirtida

La enfuvirtida es un péptido sintético de 36 aminoácidos que no es activo contra el VIH-2, pero es ampliamente efectivo contra distintas cepas del VIH-1. La enfuvirtida está aprobada por la FDA para su uso sólo en adultos con experiencia en el tratamiento y niños de más de 6 años de edad que tienen evidencia de replicación del VIH a pesar de la terapia antirretroviral en curso. El costo y la vía de administración del fármaco (inyección subcutánea dos veces al día) limitan su uso a aquellos que no tienen otras opciones de tratamiento (Tilton y Doms, 2010).

Mecanismos de acción y resistencia. La secuencia de aminoácidos de enfuvirtida se deriva de la región gp41 transmembrana del VIH-1 que está implicada en la fusión de la bicapa lipídica de la membrana del virus con la de la membrana de la célula huésped. El péptido bloquea la interacción entre las secuencias N36 y C34 de la glucoproteína gp41 uniéndose a un surco hidrófobo en la bobina N36. Esto previene la formación de un paquete de seis hélices, crítico para la fusión de la membrana y la entrada viral en la célula huésped (Tilton y Doms, 2010). La enfuvirtida inhibe la infección de células CD4+ por partículas de virus libres. La enfuvirtida retiene actividad contra virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases. El VIH puede desarrollar resistencia a este fármaco a través de mutaciones específicas en el dominio de unión a enfuvirtida de gp41.

ADME. La enfuvirtida es el único medicamento antirretroviral aprobado que debe administrarse por vía parenteral. La biodisponibilidad de la enfuvirtida subcutánea es del 84% en comparación con una dosis intravenosa. La farmacocinética del fármaco subcutáneo no se ve afectada por el sitio de inyección. La principal ruta de eliminación de la enfuvirtida no ha sido determinada. La vida media del fármaco parenteral es de 3.8 h, lo que requiere una administración dos veces al día; esto puede crear problemas de adherencia para el paciente.

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Los efectos secundarios más destacados de la enfuvirtida son las reacciones en el sitio de la inyección. La mayoría de los pacientes (98%) desarrolla efectos secundarios locales, que incluyen dolor, eritema e induración en el sitio de la inyección; 80% de los pacientes desarrolla nódulos o quistes. El uso de enfuvirtida se ha asociado con una mayor incidencia de linfadenopatía y neumonía. La enfuvirtida no es conocida por alterar las concentraciones de cualquier fármaco coadministrado.

Inhibidores de integrasa

Visión general

La integración cromosómica es una característica definitoria de los ciclos de vida de los retrovirus y permite que el DNA viral permanezca en el núcleo de la célula huésped durante un periodo prolongado de inactividad o latencia (figura 64-1). Debido a que no se sabe que el DNA humano se someta a la escisión/reintegración, este proceso es un objetivo excelente para la intervención antiviral selectiva. Los inhibidores de la integrasa del VIH previenen la formación de enlaces covalentes entre el DNA del huésped y del virus, un proceso conocido como transferencia de cadena, supuestamente al interferir con los cationes divalentes esenciales en el núcleo catalítico de la enzima (véase figura 64-8). En ensayos clínicos, los inhibidores de la integrasa del VIH producen una disminución más rápida en el RNA viral en plasma durante los primeros 3-4 meses de tratamiento que otros agentes antirretrovirales y generalmente son mejor tolerados que los agentes de comparación (Hicks y Gulick, 2009).

Raltegravir

El raltegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa codificada por VIH, previniendo la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped (figura 64-8). El raltegravir tiene una actividad potente contra el VIH-1 y el VIH-2. Debido a su mecanismo único de acción este agente conserva la actividad contra virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases. El raltegravir está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH y niños mayores de 4 semanas de edad. Recientemente se aprobó una formulación oral de 1 200 mg una vez al día, eliminando la necesidad de una doble dosificación diaria.

ADME. Las concentraciones máximas de raltegravir ocurren cerca de 1 h después de la dosificación oral. La eliminación es bifásica, con una $t_{1/2}$ de fase α de aproximadamente 1 h y una $t_{1/2}$ de fase terminal β de unas 12 h, con la fase α predominante. La farmacocinética de raltegravir es muy va-

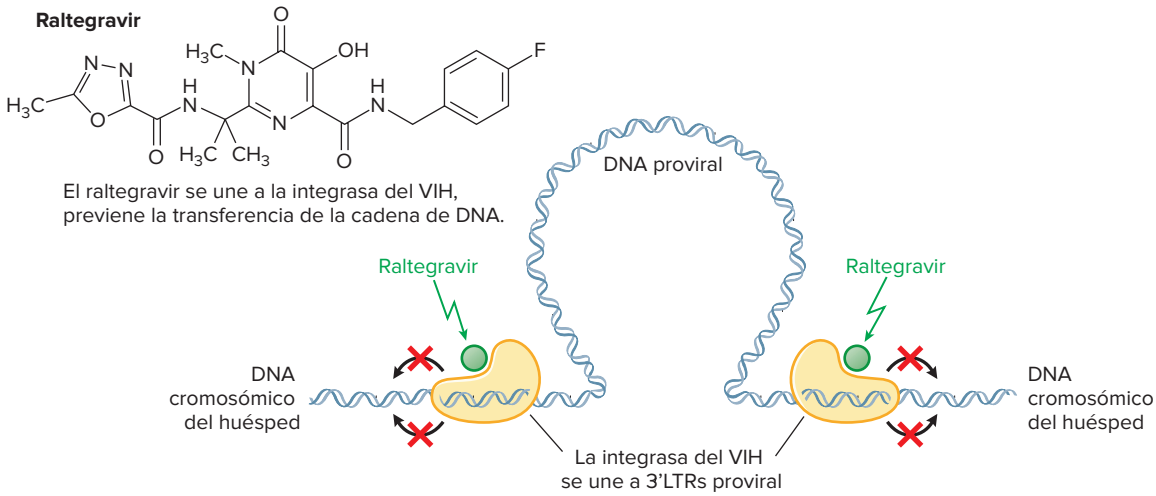


Figura 64-8 *Mecanismo de acción del raltegravir, inhibidor de la integrasa del VIH.*

riable. Las comidas moderadas y altas en grasa aumentan el AUC de raltegravir hasta dos veces; una comida baja en grasa disminuye el AUC modestamente (↓46%); sin embargo, no hay requisitos alimenticios para la administración de raltegravir.

El 83% del fármaco se encuentra unido a proteínas del plasma humano. El raltegravir se elimina principalmente a través de la glucuronidación por UGT1A1 (Hicks y Gulick, 2009).

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. El raltegravir de modo general es bien tolerado, con poca toxicidad clínica. Las quejas más comunes son dolor de cabeza, náuseas, astenia y fatiga, que también están asociadas con NRTI coadministrados. Se han notificado elevaciones de creatina cinasa, miopatía y rabdomiólisis, al igual que la exacerbación de la depresión, pero su relación con el uso de raltegravir no está clara (Hicks y Gulick, 2009). El raltegravir rara vez se asocia con DRESS (Ripamonti *et al.*, 2014).

Como un sustrato UGT1A1, el raltegravir es susceptible a interacciones farmacocinéticas que involucran inhibidores o inductores de esta enzima. El atazanavir, un inhibidor moderado de UGT1A1, aumenta el AUC de raltegravir (41-72%). El tenofovir aumenta el AUC de raltegravir en un 49%, pero se desconoce el mecanismo para esta interacción. Cuando el raltegravir se combina con el inductor de CYP rifampicina, la dosis de raltegravir debe duplicarse a 800 mg dos veces al día. El raltegravir tiene poco efecto sobre la farmacocinética de los medicamentos coadministrados habituales. Debido a que el mecanismo de acción de los inhibidores de la integrasa del VIH implica la quelación con un catión divalente (Mg^{2+}) en el sitio activo de la enzima, puede producirse la quelación de cationes divalentes en el tracto GI después de la administración oral. Por tanto, es necesario administrar antiácidos y sucralfato que contengan magnesio o aluminio 6 h antes o 2 h después del raltegravir. La administración de suplementos que contienen calcio y hierro también debe separarse del raltegravir por al menos 2 h.

Elvitegravir

El elvitegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa codificada por el VIH, lo que impide la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped tanto para el VIH-1 como para el VIH-2. El elvitegravir conserva la actividad contra virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases, pero comparte resistencia cruzada con mutaciones que afectan al inhibidor de la integrasa del VIH raltegravir (Johnson y Saravolatz, 2014). El elvitegravir sólo está disponible en coformulaciones de una sola tableta una vez al día con cobicistat, emtricitabina y fumarato de tenofovir disoproxilo (stribild) o tenofovir alafenamida (genvoya). Estas coformulaciones están aprobadas para su uso en adultos infectados por el VIH y en niños mayores de 12 años.

Una nota sobre cobicistat. El cobicistat inhibe selectivamente CYP3A4 con una potencia similar a la del ritonavir pero sin actividad anti-VIH (Sherman *et al.*, 2015). Las ventajas potenciales adicionales en comparación con ritonavir incluyen una mayor especificidad para CYP3A4, una mejor tolerabilidad, un impacto reducido en los lípidos plasmáticos y la falta de inducción de la enzima P450. Sin embargo, el cobicistat puede inhibir algunas proteínas de transporte de fármacos y bloquea el transporte tubular de creatinina, dando como resultado un aumento pequeño pero reversible en la creatinina sérica. El cobicistat está disponible sólo en coformulación con elvitegravir, atazanavir o darunavir.

ADME. Las concentraciones máximas de elvitegravir ocurren unas 4 h después de la administración oral. La $t_{1/2}$ plasmática de elvitegravir (administrado como stribild) es de 13 h, poco más o menos. Debido a que las comidas ligeras o con alto contenido de grasa aumentan el AUC de elvitegravir en un 34 o 87%, respectivamente, las formulaciones de elvitegravir deben administrarse con alimentos. El fármaco está en gran parte (98-99%) unido a proteínas en el plasma humano. A diferencia del raltegravir y el dolutegravir, el elvitegravir se elimina en lo esencial por CYP 3A4, lo que explica el beneficio farmacocinético sustancial de combinarlo con el cobicistat. Las coformulaciones de elvitegravir no deben administrarse a pacientes con una depuración de creatinina estimada inferior a 70 mL/min (para stribild) o 30 mL/min (para genvoya) debido a los efectos potenciales sobre los componentes de NRTI de la tableta (Johnson y Saravolatz, 2014).

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Al igual que otros inhibidores de la integrasa del VIH, el elvitegravir es bien tolerado. En ensayos clínicos, los únicos efectos secundarios informados en más del 10% de los pacientes con elvitegravir fueron náuseas y diarrea; menos de 1% de los pacientes suspendió el tratamiento debido a los efectos secundarios del fármaco. Aunque el elvitegravir en sí mismo no es probable que provoque reacciones medicamentosas clínicamente significativas, el impacto de las coformulaciones con otros fármacos es dominado por los efectos del cobicistat, que es un potente inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor débil de CYP2D6. Se debe tener precaución al administrar coformulaciones de elvitegravir con otros sustratos de CYP3A4 con bajos índices terapéuticos o con inductores de CYP3A4 que podrían reducir las concentraciones de cobicistat o elvitegravir. Esto incluye rifamicinas y hierba de San Juan. Al igual que con el raltegravir, las coformulaciones de elvitegravir están sometidas a restricciones similares para la coadministración de cationes divalentes orales (Mg^{2+}, Al^{2+}, Ca^{2+}, Fe^{2+}). Debido a que el tenofovir más emtricitabina es una terapia supresora efectiva para la infección crónica por HBV (véase capítulo 63), estas coformulaciones pueden usarse en pacientes coinfectados con VIH-HBV, pero no deben interrumpirse abruptamente debido al riesgo de replicación del HBV y daño hepático agudo.

Dolutegravir

El dolutegravir bloquea la actividad catalítica de la integrasa de VIH-1 y VIH-2 codificada por VIH, lo que impide la integración del DNA viral en el cromosoma del huésped. El dolutegravir retiene la actividad contra los virus que se han vuelto resistentes a los agentes antirretrovirales de otras clases y también se mantiene activo contra algunos virus que son resistentes al raltegravir o al elvitegravir. El dolutegravir está aprobado para su uso en adultos infectados por el VIH y en niños mayores de 12 años que pesen al menos 40 kg. El dolutegravir también está disponible como una única tableta, una coformulación diaria con el abacavir y la lamivudina. Dada su alta eficacia, tolerabilidad y conveniencia, el dolutegravir es cada vez más popular como agente de partida en pacientes infectados por el

VIH que no habían recibido tratamiento previo en países de altos ingresos (Osterholzer y Goldman, 2014).

ADME. Las concentraciones máximas de dolutegravir ocurren 3-4 h después de la administración oral, lo que puede hacerse sin tener en cuenta la comida concurrente. El fármaco está unido al 99% de proteína en plasma humano; su $t_{1/2}$ de eliminación plasmática es de unas 12 h. Al igual que el raltegravir, el dolutegravir es eliminado principalmente por UGT1A1. Los sujetos con genotipos de metabolismo lento UGT1A1 tenían una depuración 32% menor de dolutegravir y un AUC 46% más alta, aunque esto no se cree que tenga significación clínica (Osterholzer y Goldman, 2014).

Efectos secundarios e interacciones medicamentosas. Al igual que otros inhibidores de la integrasa del VIH, el dolutegravir es bien tolerado. Las reacciones de hipersensibilidad, como la erupción cutánea y la disfunción orgánica, se han notificado con poca frecuencia (<1% de los receptores). Debido a que el dolutegravir inhibe el transportador de cationes orgánicos renales OCT2, causa pequeños aumentos en la creatinina sérica (0.1-0.2 mg/dL) que persisten durante el tratamiento pero son de inmediato reversibles una vez que se suspende el medicamento. El dolutegravir tiene un bajo potencial de causar interacciones farmacológicas clínicamente significativas. Su capacidad para inhibir el transportador de cationes orgánicos renales OCT2 es probable que explique sus efectos a concentraciones dobles de metformina. El dolutegravir es susceptible a disminuciones en las concentraciones plasmáticas causadas por inductores de enzimas metabolizadoras de fármacos y no debe ser administrado conjuntamente con etravirina, nevirapina o hierba de San Juan. Para algunos inductores enzimáticos como la rifampicina, el efavirenz y los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir, la dosis de dolutegravir puede aumentarse de 50 mg una vez al día a 50 mg dos veces al día para contrarrestar este efecto (Dooley *et al.*, 2013). Al igual que otros inhibidores de la integrasa del VIH, el dolutegravir debe tomarse 2 horas antes o 6 horas después de los antiácidos o laxantes que contienen cationes, sucralfato o suplementos orales que contienen Fe^{2+} o Ca^{2+}. Sin embargo, los suplementos que contienen Fe^{2+} o Ca^{2+} se pueden tomar al mismo tiempo que el dolutegravir si se administra con alimentos (Osterholzer y Goldman, 2014). La lamivudina ya no se considera una terapia supresora adecuada para la infección crónica por HBV; por tanto, la coformulación de dolutegravir con abacavir y lamivudina no debe considerarse un tratamiento adecuado del HBV en pacientes coinfectados (véase capítulo 63). Si un paciente está coinfectado con el HBV o se infecta durante el tratamiento, la suspensión abrupta de dolutegravir/abacavir/lamivudina puede provocar una replicación del HBV de rebote y daño hepático agudo. La combinación de dolutegravir/abacavir/lamivudina no debe administrarse a pacientes que son conocidos por portar el alelo HLA-B*5701 debido al riesgo de hipersensibilidad a abacavir.

Pautas futuras del tratamiento

Varios grupos de expertos emiten recomendaciones periódicas para el uso de medicamentos antirretrovirales para adultos y niños que no han recibido tratamiento. En Estados Unidos el Panel sobre Prácticas Clínicas para el Tratamiento de la Infección por VIH actualiza las pautas aproximadamente cada 6 meses; se puede acceder a sus directrices más recientes en línea (http://www.AIDSinfo.nih.gov/Guidelines) (Department of Health and Human Services, 2016).

Las recomendaciones de tratamiento comparan varios regímenes actualmente disponibles para pacientes sin tratamiento previo y también abordan cuándo cambiar la terapia en individuos que están fallando en su régimen actual. Los medicamentos específicos recomendados pueden cambiar a medida que se disponga de nuevas opciones y se acumulen los datos de investigación clínica. La selección de medicamentos en el mundo desarrollado será impulsada por pruebas de resistencia genotípica y fenotípica. Sin embargo, es probable que las pautas futuras de tratamiento sigan siendo impulsadas por tres principios:

- El uso de terapia de combinación para prevenir la aparición de virus resistentes.
- El énfasis en la conveniencia del régimen, tolerabilidad y adherencia para suprimir crónicamente la replicación del VIH.
- La comprensión de la necesidad de un tratamiento de por vida en la mayoría de las circunstancias.

Las pautas de tratamiento no son suficientes para dictar todos los aspectos del manejo del paciente. Los prescriptores de la terapia antirretroviral deben mantener un fondo de conocimiento completo y actual con respecto a esta enfermedad y su farmacoterapia. Debido a que el tratamiento de la infección por el VIH es un asunto complejo y duradero, y dado que los errores pueden tener consecuencias graves e irreversibles para el paciente, la prescripción de estos medicamentos debe limitarse a aquellos con capacitación especializada. Los prescriptores también deben saber que varios agentes antirretrovirales adicionales se encuentran en desarrollo clínico avanzado y podrían alterar las posibilidades de tratamiento. Éstos incluyen el NNRTI doravirina y el inhibidor de la transferencia de la cadena de integrasa (InSTI), cabotegravir y bictegravir (Flexner y Saag, 2013). Experimentalmente, el cabotegravir se ha formulado en nanopartículas que tienen una $t_{1/2}$ de 3 semanas, lo que plantea la posibilidad de una formulación de liberación sostenida que libere el fármaco durante varios meses.

Reconocimiento: *Stephen P. Raffanti y David W. Haas contribuyeron a este capítulo en una edición anterior de este libro. Hemos conservado algunos de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (fosforilados en forma activa para prevenir la infección de células susceptibles; no erradicar el virus de las células con DNA proviral integrado): activo contra el VIH-1 y VIH-2 y, en algunos casos, el HBV		
Zidovudina (AZT) (análogo de timidina)	• VIH en adultos y niños • Prevención de la transmisión de madre a hijo	• Efectos secundarios: médula ósea (anemia, neutropenia) y toxicidad muscular (miopatía); inhibe la DNA polimerasa mitocondrial γ • No usar con estavudina
Estavudina (dT4)	• VIH en adultos y niños	• Efectos secundarios: neuropatía sensorial y lipoatrofia • No usar con zidovudina • Evitar el uso debido a toxicidades a largo plazo y potencialmente irreversibles
Lamivudina	• VIH en adultos y niños ≥3 meses • Hepatitis B crónica (adultos, niños)	• En lo esencial no tóxico
Abacavir (sólo antirretroviral análogo de guanosina)	• VIH en adultos y niños • No activo contra el HBV	• La biodisponibilidad no se ve afectada por los alimentos • Efectos secundarios: síndrome de hipersensibilidad (fiebre, dolor abdominal, erupción cutánea), asociado con el genotipo HLA B* 5701; descontinuar el medicamento de inmediato y nunca volver a utilizarlo, ya que es potencialmente mortal

Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (fosforilados en forma activa para prevenir la infección de células susceptibles; no erradicar el virus de las células con DNA proviral integrado): activo contra el VIH-1 y VIH-2 y, en algunos casos, el HBV		
Tenofovir (Derivado 5'-AMP, suministrado como profármaco: TDF o TAF)	• Infección por VIH (adultos, niños >2 años, en combinación con otros antirretrovirales) • Hepatitis B crónica (adultos, niños >12 años) • Profilaxis de preexposición al VIH (con emtricitabina) en adultos con alto riesgo de infección	• Nefrotoxicidad: pequeñas disminuciones en la eliminación estimada de creatinina son comunes; síndrome de Fanconi raro • Disminuye la densidad mineral ósea con el uso crónico
Emtricitabina	• Infección por VIH (adultos, niños, en combinación con otros antirretrovirales) • Hepatitis B crónica (adultos, niños) • Profilaxis de preexposición al VIH (con tenofovir) en adultos con alto riesgo de infección	• Generalmente no tóxico
Didanosina	• Infección por VIH en adultos y niños	• Efectos secundarios: neuropatía sensorial y pancreatitis • Evitar el uso debido a toxicidades a largo plazo y potencialmente irreversibles
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa: no requieren activación metabólica; VIH-1 específico y no activo contra el VIH-2		
Nevirapina	• Infección por VIH-1 en bebés, niños y adultos • Prevención de dosis única para la transmisión de madre a hijo	• Autoinductor del metabolismo • Es común que produzca una erupción que generalmente se resuelve con tratamiento continuo • Rara vez se pueden producir erupciones cutáneas potencialmente mortales como el síndrome de Stevens-Johnson • En raras ocasiones produce hepatitis potencialmente mortal
Efavirenz	• Infección por VIH-1 en niños ≥3 años y adultos	• De forma común causa toxicidad en el CNS que por lo general se resuelve con el tratamiento continuo pero puede ser lo suficientemente grave como para justificar la interrupción • Moderado inductor de enzimas hepáticas
Rilpivirina	• Infección por VIH-1 en niños >12 años y adultos	• Se debe administrar con alimentos • Evite los inhibidores de la bomba de protones debido a la absorción reducida • Puede causar intervalo QTc prolongado si las concentraciones son demasiado altas
Etravirina	• Adultos y niños con experiencia en el tratamiento ≥6 años	• Comúnmente produce erupción que de manera usual se resuelve con tratamiento continuo • En raras ocasiones se producen erupciones cutáneas potencialmente mortales como el síndrome de Stevens-Johnson • Inductor moderado de enzimas hepáticas
Delavirdina	• Adultos con infección por VIH	• Erupción común y rara vez síndrome de Stevens-Johnson • Raramente utilizado debido a la necesidad de una dosificación tres veces al día
Inhibidores de proteasa: activos contra VIH-1 y VIH-2; generalmente utilizados como agentes de segunda línea en pacientes con experiencia en el tratamiento		
Saquinavir	• Tratamiento de segunda línea del VIH en adultos y niños	• Rara vez utilizado debido a los PI alternativos mejor tolerados
Ritonavir	• Se usa sólo como agente potenciador de la PK en combinación con otros PI	• Por lo común causa náuseas • Asociado con niveles elevados de colesterol y triglicéridos en dosis más altas • Potente inhibidor de CYP3A4 • Moderado inductor de enzimas hepáticas
Fosamprenavir	• Adultos infectados por el VIH, niños no tratados antes del tratamiento ≥2 años y niños con tratamiento ≥6 años	• Efectos secundarios: diarrea, náuseas y vómitos • Erupciones cutáneas ocasionales
Lopinavir	• Adultos y niños infectados por el VIH que no han sido tratados previamente o que han recibido tratamiento ≥ 14 días	• Se deben combinar con ritonavir • De forma usual causa náuseas y otras toxicidades gastrointestinales • Asociado con niveles elevados de colesterol y triglicéridos en adultos con uso prolongado
Atazanavir	• Adultos y niños infectados por el VIH que no han sido tratados previamente o que han recibido tratamiento ≥3 meses	• De modo general se los combina con ritonavir o cobicistat • Se puede administrar sin un refuerzo de PK a una dosis más alta de 400 mg • Absorción reducida con inhibidores de la bomba de protones y bloqueadores H_2 • Comúnmente causa hiperbilirrubinemia no conjugada • Puede causar nefrolitiasis y colelitiasis
Darunavir	• Adultos y niños >3 años infectados por el VIH que han recibido o no tratamiento	• Se deben combinar con ritonavir o cobicistat • Puede causar erupción transitoria • Mejor tolerado que otros PI

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes antirretrovirales y tratamiento de la infección por VIH (continuación)*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Inhibidores de proteasa: activos contra VIH-1 y VIH-2; generalmente utilizados como agentes de segunda línea en pacientes con experiencia en el tratamiento		
Indinavir	• Adultos y niños infectados por el VIH que han recibido o no tratamiento	• Se deben tomar con ritonavir o durante el ayuno • Efectos secundarios: cristaluria y nefrolitiasis • Raramente utilizado debido a la disponibilidad de PI mejor tolerados
Nelfinavir	• Adultos y niños infectados por el VIH que han recibido o no tratamiento	• El único IP que no se beneficia de la estimulación farmacocinética • Se debe tomar con alimentos • Efectos secundarios: diarrea y otra toxicidad GI • Raramente utilizado debido a la disponibilidad de PI mejor tolerados
Tipranavir	• Adultos y niños infectados por el VIH con experiencia en el tratamiento ≥2 años, por lo general en aquellos en quienes han fallado todos los otros IP	• Toxicidad: hepatotoxicidad rara pero potencialmente fatal; diátesis hemorrágica rara pero en potencia mortal, incluida la hemorragia intracraneal • Rara vez se utiliza debido a la disponibilidad de IP tolerados
Inhibidores de entrada: generalmente reservados para terapia de segunda línea o de rescate		
Maraviroc	• Adultos infectados por el VIH tratados o no con antelación que tienen evidencia de virus predominantemente CCR5-trópico	• Sustrato CYP3A4 susceptible a interacciones medicamentosas con otros antirretrovirales • Efecto adverso: hipotensión ortostática dependiente de dosis y concentración
Enfuvirtida	• Adultos y niños infectados por VIH con experiencia en el tratamiento >6 años • Generalmente reservados para quienes no tienen otra opción	• Inyectado por vía subcutánea dos veces al día • Efectos secundarios: las reacciones en el sitio de inyección y los nódulos subcutáneos son comunes • No es activo contra los inhibidores de la integrasa del VIH-2
Inhibidores de la integrasa: ampliamente utilizados en pacientes sin tratamiento previo debido a su excelente tolerabilidad, seguridad y actividad antirretroviral		
Raltegravir	• Adultos y niños >4 semanas de edad infectados con VIH	• Se administra dos veces al día sin la necesidad de un agente potenciador de PK • Se reduce la biodisponibilidad si se administra junto con cationes divalentes • Generalmente bien tolerado
Elvitegravir	• Adultos y niños >12 años de edad infectados con VIH	• Requiere cobicistat como refuerzo de PK • Debe tomarse con alimentos • Biodisponibilidad reducida si se administra simultáneamente con cationes divalentes • Generalmente bien tolerado
Dolutegravir	• Adultos y niños >12 años de edad infectados por el VIH	• Se administran una vez al día sin la necesidad de un agente potenciador de PK • Biodisponibilidad reducida si se administra simultáneamente con cationes divalentes • Generalmente bien tolerado

Bibliografía

Cihlar T, Ray AS. Nucleoside and nucleotide HIV reverse transcriptase inhibitors: 25 years after zidovudine. *Antiviral Res* **2010**;*85*:39-58.

Chapman T, *et al*. Tenofovir disoproxil fumarate. *Drugs* **2003**;*63*:1597-1608.

Coffin JM. HIV population dynamics *in vivo*: implications for genetic variation, pathogenesis, and therapy. *Science* **1995**;*267*:483-489.

Cohen MS, *et al*. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med* **2011**;*365*:493-505.

de Bethune MP. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs), their discovery, development, and use in the treatment of HIV-1 infection: a review of the last 20 years (1989-2009). *Antiviral Res* **2010**;*85*:75-90.

Deeks SG, *et al*. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers* **2015**;*1*:15035.

Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Última actualización enero 28, **2016**. Disponible en: http://AIDSinfo.nih.gov/ guidelines. Consultado en julio 14, 2016.

Dooley KE, *et al*. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acq Immune Defic Syndr* **2013**;*62*:21-27.

ENCORE1 Study Group. Efficacy of 400 mg efavirenz *versus* standard 600 mg dose in HIV-infected, antiretroviral-naive adults (ENCORE1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, non-inferiority trial. *Lancet* **2014**;*383*:1474-1482.

Eshleman SH, *et al*. Comparison of nevirapine (NVP) resistance in Ugandan women 7 days *vs*. 6-8 weeks after single-dose NVP prophylaxis: HIVNET 012. *AIDS Res Hum Retroviruses* **2004**;*20*:595-599.

Flexner C, Saag M. The antiretroviral drug pipeline: prospects and implications for future treatment research. *Current Opin HIV/AIDS* **2013**;*8*:572-578.

Ford N, *et al*. Safety of efavirenz in the first trimester of pregnancy: an updated systematic review and meta-analysis. *AIDS* **2014**;*28*(suppl 2):S123-S131.

Greene WC, Peterlin BM. Charting HIV's remarkable voyage through the cell: basic science as a passport to future therapy. *Nat Med* **2002**;*8*:673-680.
Hicks C, Gulick RM. Raltegravir: the first HIV type 1 integrase inhibitor. *Clin Infect Dis* **2009**;*48*:931-939.
INSIGHT START Study Group. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* **2015**;*373*:795-807.
Johnson LB, Saravolatz LD. The quad pill, a once-daily combination therapy for HIV infection. *Clin Infect Dis* **2014**;*58*:93-98.
Kuritzkes DR. Drug resistance in HIV-1. *Curr Opin Virol* **2011**;*1*:582-589.
Lawrence J, *et al*. Structured treatment interruption in patients with multi-drug-resistant human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* **2003**;*349*:837-846.
Lee H, *et al*. Toxicity of nucleoside analogues used to treat AIDS and the selectivity of the mitochondrial DNA polymerase. *Biochemistry* **2003**;*42*:14711-14719.
Manabe YC, *et al*. Immune reconstitution inflammatory syndrome: risk factors and treatment implications. *J Acquir Immune Defic Syndr* **2007**;*46*:456-462.
Martin JC, *et al.* Early nucleoside reverse transcriptase inhibitors for the treatment of HIV: a brief history of stavudine (D4T) and its comparison with other dideoxynucleosides. *Antiviral Res* **2010**;*85*:34-38.
Muller V, Bonhoeffer S. Mathematical approaches in the study of viral kinetics and drug resistance in HIV-1 infection. *Curr Drug Targets Infect Disord* **2003**;*3*:329-344.
Osterholzer DA, Goldman M. Dolutegravir: a next-generation integrase inhibitor for treatment of HIV infection. *Clin Infect Dis* **2014**;*59*:265-271.
Piscitelli SC and Gallicano KD. Interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. *New Engl J Med* **2001**;*344*:984-996.
Ripamonti D, *et al*. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms associated with raltegravir use: case report and review of the literature. *AIDS* **2014**;*28*:1077-1079.
Sax PE, *et al*. Tenofovir alafenamide *versus* tenofovir disoproxil fumarate, coformulated with elvitegravir, cobicistat, and emtricitabine, for initial treatment of HIV-1 infection: two randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet* **2015**;*385*:2606-2615.
Shafer RW, *et al*. Comparison of four-drug regimens and pairs of sequential three-drug regimens as initial therapy for HIV-1 infection. *N Engl J Med* **2003**;*349*:2304-2315.
Sharma M, Saravolatz LD. Rilpivirine: a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor. *J Antimicrob Chemother* **2013**;*68*:250-256.
Sherman EM, *et al*. Cobicistat: review of a pharmacokinetic enhancer for HIV infection. *Clin Ther* **2015**;*37*:1876-1893.
TEMPRANO ANRS 12136 Study Group. A trial of early antiretrovirals and isoniazid preventive therapy in Africa. *N Engl J Med* **2015**;*373*:808-822.
Tilton JC, Doms RW. Entry inhibitors in the treatment of HIV-1 infection. *Antiviral Res* **2010**;*85*:91-100.
Washington CB, *et al*. Effect of simultaneous *versus* staggered dosing on pharmacokinetic interactions of protease inhibitors. *Clin Pharmacol Ther* **2003**;*73*:406-416.
Wensing AM, *et al*. Fifteen years of HIV protease inhibitors: raising the barrier to resistance. *Antiviral Res* **2010**;*85*:59-74.
White KD, *et al*. Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: the role of host, pathogens, and drug response. *J Allergy Clin Immunol* **2015**;*136*:219-234.
World Health Organization. Guideline on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. 2015. Disponible en:http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/earlyrelease-arv/en/.Consultado en octubre 27, 2016.

Sección VII

Farmacoterapia de las enfermedades neoplásicas

Capítulo 65. Principios generales en la farmacología contra el cáncer / 1161

Capítulo 66. Fármacos citotóxicos / 1167

Capítulo 67. Terapias dirigidas: anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína cinasa y varias moléculas pequeñas / 1203

Capítulo 68. Hormonas y fármacos relacionados en la terapia contra el cáncer / 1237

Capítulo 65

Principios generales en la farmacología contra el cáncer

Anton Wellstein

EL CICLO CELULAR

EVOLUCIÓN DEL CÁNCER Y DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS

RESISTENCIA A LOS FÁRMACOS

PRUEBAS MOLECULARES PARA SELECCIONAR LOS FÁRMACOS APROPIADOS

- Análisis molecular y heterogeneidad tumoral
- Biopsias líquidas

LOGRAR INTEGRACIÓN TERAPÉUTICA Y EFICACIA

NOTA DE ADVERTENCIA

La farmacología del cáncer ha cambiado de forma drástica en el pasado reciente, gracias a una mejor comprensión de la biología del cáncer y a una constante expansión de un conjunto de medicamentos desarrollados últimamente, que se enfocan en las vulnerabilidades de los cánceres individuales. Se han realizado tratamientos tempranos, efectivos para algunas neoplasias malignas fatales, que incluyen cáncer testicular, linfomas y leucemia. Además, la quimioterapia coadyuvante y la terapia hormonal pueden extender la sobrevida y prevenir la recurrencia de la enfermedad, luego de la resección quirúrgica de cánceres de mama, colorrectal y pulmón localizados. La quimioterapia también se emplea como parte del tratamiento multimodal de cánceres localmente avanzados de cabeza y cuello, mama, pulmón y esófago; sarcomas de tejidos blandos y tumores sólidos pediátricos, lo que permite una cirugía más limitada con resultados favorables (Chabner y Roberts, 2005). En los últimos 5 años, la capacidad de aprovechar el poder del sistema inmune en el tratamiento del cáncer ha provocado un cambio de paradigma por el cual algunas de las enfermedades más temidas, como el melanoma y el cáncer de pulmón, e incluso la enfermedad metastásica en etapa avanzada, pueden ser erradicadas. Para algunos cánceres, las tasas de respuesta son sorprendentemente altas: 87% en el linfoma de Hodgkin, incluso en pacientes muy pretratados (Ansell *et al.*, 2015), y 50% en aquellos con melanoma metastásico tratados con combinaciones de anticuerpos de muerte celular programada 1 (PD-1) y proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4) para el control inmune. En la actualidad, los inhibidores del control inmunitario están aprobados para el tratamiento del cáncer de vejiga, el linfoma de Hodgkin, el cáncer de riñón, el cáncer de pulmón y el melanoma; se anticipan más aprobaciones en el futuro cercano con base en varios cientos de ensayos clínicos en curso.

A pesar de estos importantes éxitos en las terapias, pocas categorías de medicamentos tienen un índice terapéutico más estrecho y un mayor potencial para causar efectos nocivos que los fármacos contra el cáncer. Una comprensión profunda de sus mecanismos de acción, incluida la farmacocinética clínica, las interacciones farmacológicas y los efectos adversos, es esencial para su uso seguro y eficaz. Los medicamentos contra el cáncer son muy variados en estructura y mecanismo de acción. El grupo incluye agentes alquilantes, antimetabolitos análogos del ácido fólico, pirimidina y purina, productos naturales, hormonas y antagonistas de hormonas, así como una variedad de fármacos de moléculas pequeñas y anticuerpos dirigidos a blancos moleculares específicos, tales como receptores extracelulares, cinasas intracelulares, o controles de la vigilancia inmunitaria. La figura 65-1 representa los blancos celulares de estos fármacos, y los capítulos 66-68 proporcionan información sobre las diferentes clases de medicamentos.

Las medicinas contra el cáncer se usan cada vez más en una variedad de enfermedades no malignas y se han convertido en estándares de tratamiento, por ejemplo, para enfermedades autoinmunitarias (rituximab), artritis reumatoide (metotrexato y ciclofosfamida), enfermedad de Crohn (6-mercaptopurina), trasplante de órganos (metotrexato y azatioprina), anemia de células falciformes (hidroxiurea), psoriasis (metotrexato), y degeneración macular húmeda (ranibizumab y aflibercept).

El ciclo celular

La comprensión del ciclo celular es esencial para el uso racional de los fármacos antineoplásicos (figura 65-2). Muchos agentes citotóxicos actúan dañando el DNA. Su toxicidad es mayor durante la fase S, que es la fase sintética del DNA del ciclo celular. Otros agentes, como los alcaloides de la vinca y los taxanos, bloquean la formación de un eje mitótico funcional en la fase M. Estos agentes son más efectivos en las células que ingresan a la mitosis, la fase más vulnerable del ciclo celular. En consecuencia, los cánceres humanos más susceptibles a la quimioterapia son aquellos que tienen un alto porcentaje de células en proliferación. Los tejidos normales que se incrementan rápidamente (médula ósea, folículos pilosos y epitelio intestinal) también son susceptibles al daño de los fármacos citotóxicos. Los tumores de avance lento, con una pequeña fracción de crecimiento (p. ej., carcinomas del colon o cáncer de pulmón de células no pequeñas [NSCLC]), son menos sensibles a los fármacos específicos del ciclo celular.

Aunque las células de diferentes tumores muestran diferencias en la duración de su tránsito a través del ciclo celular y en la fracción de células en proliferación activa, todas muestran un patrón similar de progresión del ciclo celular (figura 65-2):

- Una fase que precede a la síntesis de DNA (G_1).
- Una fase de síntesis de DNA (S).
- Un intervalo después de la terminación de la síntesis de DNA (G_2).
- La fase mitótica (M) en la cual la célula, que contiene un complemento doble de DNA, se divide en dos células hijas G_1.
- Una probabilidad de pasar a un estado de reposo (G_0) y no avanzar durante largos periodos.

En cada punto de transición en el ciclo celular, proteínas específicas como *p53* y *chk-1* y 2, monitorean la integridad del DNA y, al detectar daño en él, pueden iniciar procesos para su reparación o, en presencia de daño masivo, dirigir células a una vía de muerte celular (apoptosis). Algunos fármacos anticancerígenos actúan en fases específicas del ciclo celular, principalmente en las fases S y M; otros medicamentos son citotóxicos en cualquier punto del ciclo celular y se denominan como *fase no específica del ciclo celular*.

Cada punto de transición en el ciclo celular requiere la activación de cinasas dependientes de ciclina (*CDK*) específicas que, en sus formas activas, se acoplan con proteínas reguladoras correspondientes llamadas *ciclinas*. El impacto proliferativo de las CDK es, a su vez, amortiguado por proteínas inhibidoras tales como $p16^{INK4A}$, un supresor tumoral llamado así por su masa molecular (*proteína de 16* kDa) y la inhibición de CDK4. Las células tumorales a menudo muestran cambios en la regulación del ciclo celular que conducen a una proliferación implacable (p. ej., mutaciones o pérdida de $p16^{INK4A}$ o de otros componentes inhibidores de la denominada ruta del retinoblastoma, ciclina potenciada, o actividad de CDK potenciada).

Abreviaturas

ABL: (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*) Homólogo del oncogén de la leucemia murina de Abelson
ALK: (*anaplastic lymphoma kinase*) Cinasa de linfoma anaplásico
ALL: (*acute lymphoblastic leukemia*) Leucemia linfoblástica aguda
ATRA: (all-*trans* retinoic acid) Ácido transretinoico total
BCR: (*breakpoint cluster region*) Gen de región de fractura
BRAF: (*B-Raf proto-oncogene ser/thr protein kinase*) B-Raf protooncogén ser/thr proteína cinasa
BRCA: (*breast cancer tumor suppressor*) Supresor de tumores de cáncer de mama
CAR (T): (*chimeric antigen receptor T cell*) Receptor del antígeno quimérico de linfocitos T
CDK: (*cyclin-dependent kinase*) Cinasa dependiente de ciclina
ctDNA: (*cell-free mutant tumor DNA*) DNA tumoral circulante
CTLA4: (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) Proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos
EGF(R): (*epidermal growth factor (receptor) [HER1, ErbB-1]*) Factor de crecimiento epidérmico (receptor) [HER1, ErbB-1]
ER: (*estrogen receptor*) Receptor de estrógeno
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
HER1: (*human EGFR (ErbB-1)*) EGFR humano (ErbB-1)
HER2: (*receptor tyrosine-protein kinase erbB-2*) Receptor de proteína tirosina-cinasa erbB-2
MEK: (*mitogen-activated protein kinase kinase*) Proteína cinasa cinasa activada por mitógeno
MHC: (*major histocompatibility class (protein)*) Clase (proteína) principal de histocompatibilidad
NCCN: (*National Comprehensive Cancer Network*) Red Nacional Integral del Cáncer
NSCLC: (*non–small cell lung cancer*) Cáncer de pulmón de células no pequeñas
PARP: (*poly(ADP-ribose) polymerase*) Polimerasa poli (ADP-ribosa)
PD-1: (*programmed cell death 1*) Muerte celular programada 1
PD-L1: (*programmed cell death 1 ligand 1*) Muerte celular programada 1 ligando 1
PR: (*progesterone receptor*) Receptor de progesterona
RAR: (*retinoic acid receptor*) Receptor de ácido retinoico
VEGF: (*vascular endothelial growth factor*) Factor de crecimiento endotelial vascular

La familia CDK consiste en más de 20 proteínas cinasa de serina/treonina que se encuentran entre los primeros objetivos de las vías seguidas para el tratamiento contra el cáncer. Sin embargo, diferentes selectividades tisulares y distintos periodos de actividad específicos del ciclo celular de las diversas CDK proporcionan un desafío para el desarrollo de inhibidores de CDK. Las CDK4/6 se han convertido en objetivos atractivos porque controlan la progresión del ciclo celular desde la fase G_1 hasta la fase S. La interacción de ciclina D con CDK4/6 aumenta la fosforilación y la inactivación de la proteína del retinoblastoma (Rb), seguida de la transcripción de factores que controlan la transición a la fase S. La inhibición de CDK4/6 causará una detención de G1 en células susceptibles que utilizan esta vía. El palbociclib, inhibidor de CDK4/6, se aprobó recientemente para el tratamiento del cáncer de mama (véase capítulo 67).

Debido a la importancia central del DNA para la identidad y la funcionalidad de una célula, se han desarrollado mecanismos elaborados ("controles del ciclo celular") para monitorizar la integridad del DNA. Si una célula posee una función de control normal, el daño inducido por el fármaco activará la apoptosis cuando la célula alcance el límite G_1/S o G_2/M. Sin embargo, si el producto del gen p53 u otras proteínas de control están mutados o ausentes, o la función del control falla, las células dañadas no se desviarán a la ruta apoptótica, sino que pasarán a través de la fase S y

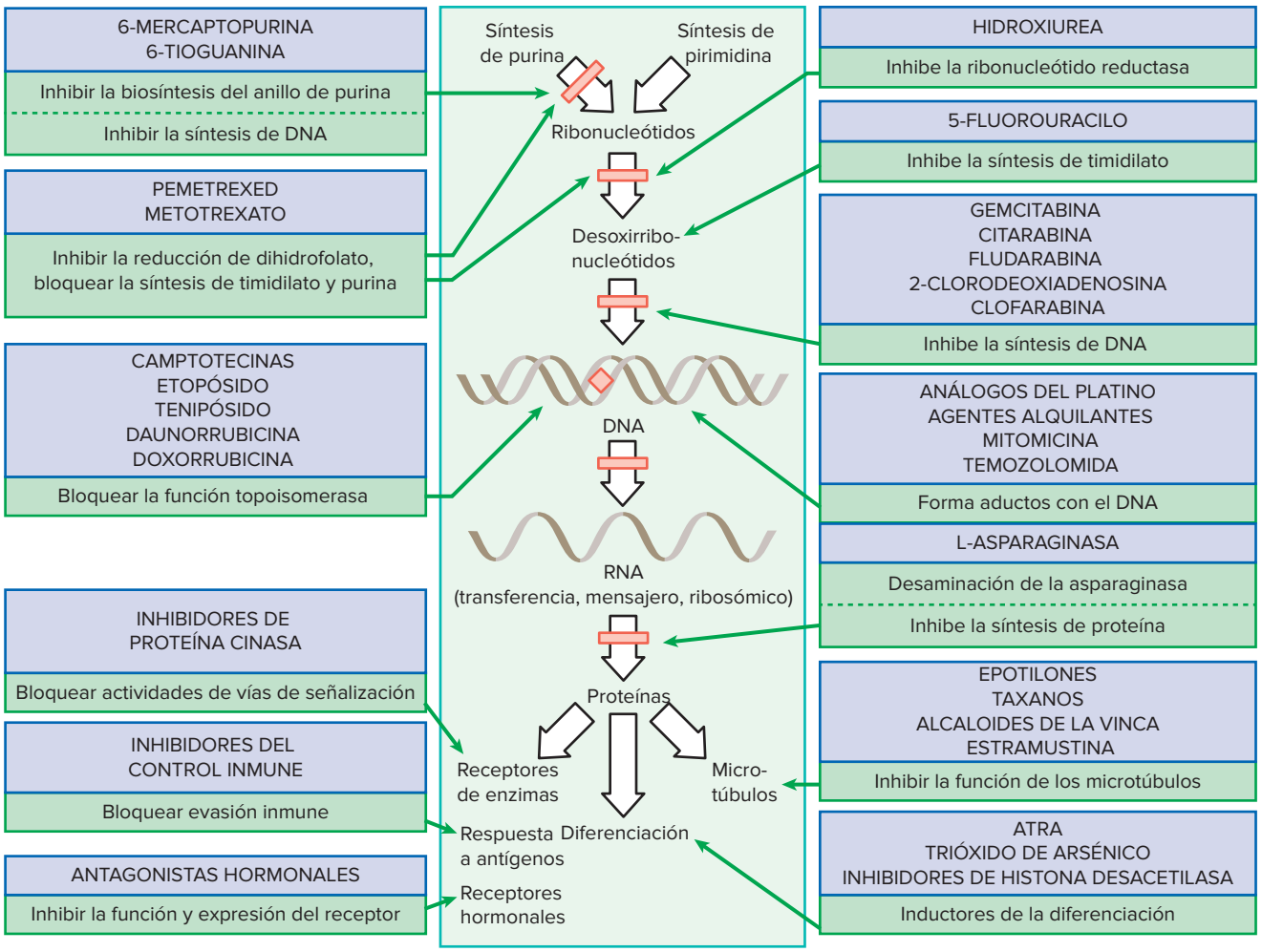


Figura 65-1 *Mecanismos y sitios de acción de algunos de los medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer.*

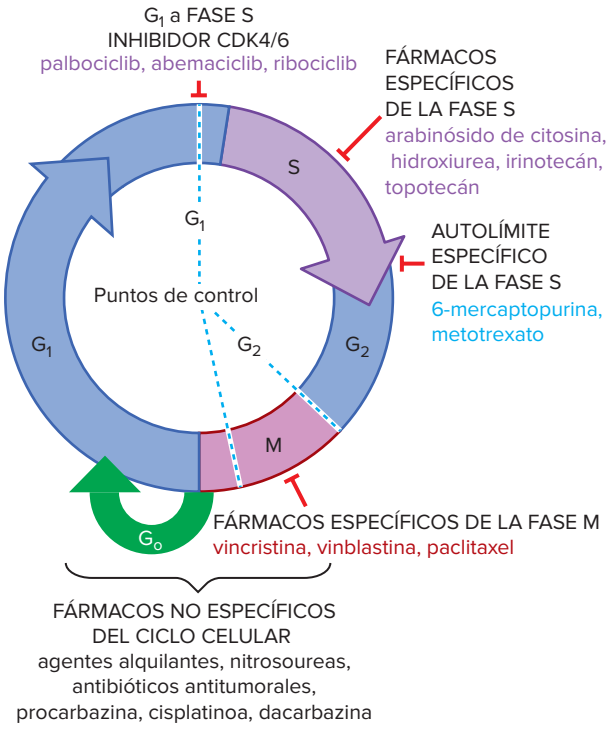


Figura 65-2 *Especificidad del ciclo celular de los medicamentos utilizados en el tratamiento contra el cáncer.*

la mitosis. La progenie celular surgirá entonces como una subpoblación mutada y potencialmente resistente a los fármacos (véase figura 65-3A).

Evolución del cáncer y descubrimiento de fármacos

El rápido crecimiento del conocimiento de la biología del cáncer, y la capacidad de analizar las alteraciones del genoma canceroso en miles de muestras de pacientes, han llevado a una mejor comprensión de la evolución molecular del cáncer y al descubrimiento de blancos farmacológicos específicos: receptores del factor de crecimiento, vías de señalización intracelular, procesos epigenéticos, vascularización tumoral, defectos de reparación del DNA, vías de muerte celular, y mecanismos de escape inmunitario (Hanahan y Weinberg, 2011). Las malignidades humanas son un grupo muy diverso de enfermedades que varían incluso dentro de clasificaciones definidas como el órgano de origen (pulmón, mama, próstata, colon, etc.), histología o marcador molecular. Además, la población de células tumorales que constituye un cáncer dado en el momento del diagnóstico, ha evolucionado durante muchos años a partir de unas pocas células precursoras que acumularon mutaciones a lo largo del tiempo, generando heterogeneidad dentro del tumor primario y en sitios metastásicos (figura 65-3).

Las lesiones cancerosas clínicamente detectables representan cerca de 1 g de tejido tumoral, o 10^9 células, y pueden contener una multitud de subpoblaciones y una amplia variedad de alteraciones genéticas (véase la leyenda de la figura 65-3). La evolución dinámica de los genomas individuales del cáncer y las implicaciones para el desarrollo de terapias se estableció a partir del análisis de especímenes de diversos cánceres (Yates y Campbell, 2012). Esta dinámica se ejemplificó en un análisis detallado de una serie de múltiples biopsias paralelas de diferentes sitios en pacientes con melanoma metastásico durante el tratamiento con inhibidores de BRAF. El análisis genómico de las biopsias reveló arquitecturas de ramificación evolutiva complejas y distintas, debido a la selección de subpoblaciones resistentes a los medicamentos durante el tratamiento (Shi *et al.*, 2014).

Sin embargo, en muchos tumores, la proliferación y la supervivencia de la mayoría de las subpoblaciones depende de una actividad constitutiva compartida (ancestral) de una única vía del factor de crecimiento, o la llamada adición al oncogén. La inhibición de esa ruta conduce a la muerte celular de las poblaciones sensibles. Por tanto, el imatinib ataca la translocación única y específica de *bcr-abl* en la leucemia mielocítica crónica. El imatinib también inhibe la *c-kit* y produce un control prolongado de los tumores del estroma gastrointestinal que expresan una forma de *c-kit* mutada y constitutivamente activada. Los anticuerpos monoclonales inhiben de manera eficaz antígenos asociados a tumores, tales como el receptor *HER2* amplificado en células de cáncer de mama (Slamon *et al.*, 2001). Los inhibidores de proteína cinasa dirigidos a EGFR mutante o ALK mutante en cánceres de pulmón mejoran los resultados con respecto a la enfermedad por encima del uso convencional de quimioterapia.

Estos ejemplos enfatizan que las nuevas estrategias para el descubrimiento y desarrollo de fármacos, y los avances en la atención al paciente, resultarán del nuevo conocimiento de la biología del cáncer. Una respuesta al paradigma de la adición al oncogén ha sido agrupar los cánceres por vulnerabilidades compartidas, e incluir a los pacientes en los llamados ensayos de cesta que evalúan un fármaco basándose en su obje-

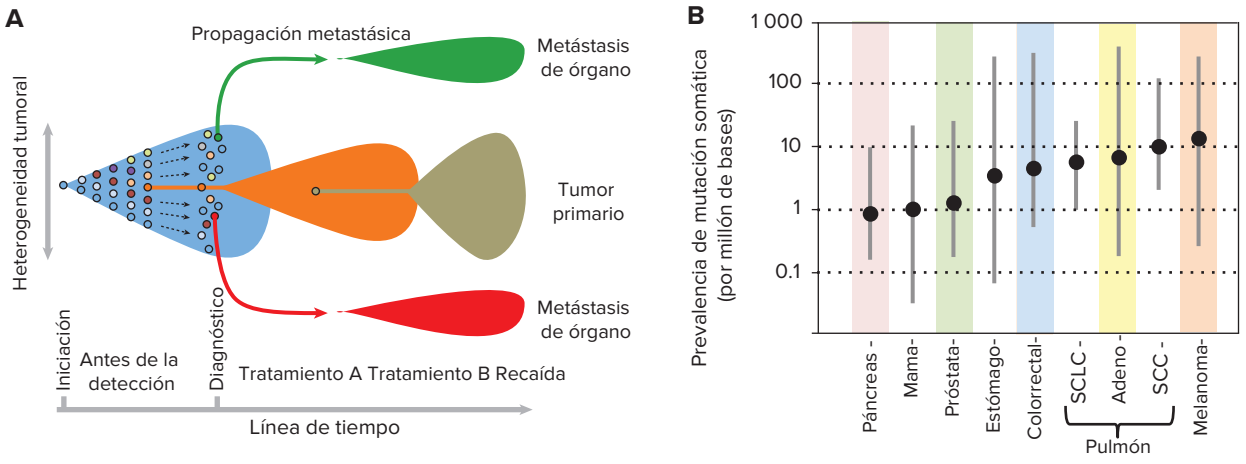


Figura 65-3 *Evolución de la resistencia al tratamiento; carga mutante de cánceres humanos.* **A.** *Resistencia al tratamiento*. Los cánceres acumulan mutaciones durante su evolución. Las subpoblaciones de células cancerosas se seleccionan en función de su capacidad de crecimiento, la adaptación al microambiente tumoral en el sitio primario o metastásico, y la evasión de la vigilancia inmune. El tratamiento con medicamentos agregará presión evolutiva y seleccionará subpoblaciones resistentes. Los puntos de diferentes colores indican subpoblaciones tumorales de diferente composición genética. **B.** *Carga mutante*. Los datos son el promedio de mutaciones somáticas por millón de bases, más o menos el rango observado para algunos cánceres humanos importantes. Téngase en cuenta que la ordenada es una escala logarítmica. En 7 042 muestras de cáncer se detectaron entre 100 y 1 000 000 mutaciones por muestra tumoral, con un rango de 30 a 1 000 veces entre especímenes individuales de un solo tipo de cáncer (véanse datos originales en Alexandrov *et al.*, 2013). Una carga de mutación típica de 10 mutaciones somáticas por megabase (=30 000 por genoma de 3×10^9 pares de bases) da como resultado aproximadamente 150 mutaciones en secuencias de aminoácidos que pueden alterar la función de la proteína, la sensibilidad al fármaco y la antigenicidad. Dichos datos se han analizado en términos de la probabilidad de formación de neoantígenos específicos que permitan que el sistema inmune distinga entre células tumorales y normales, y son factores putativos de importancia en la inmunoterapia del cáncer (Schumacher y Schreiber, 2015). Adeno: adenocarcinoma; SCC: carcinoma de células escamosas; SCLC: cáncer de pulmón de células pequeñas.

tivo en lugar de entidades patológicas particulares, y considerar la sensibilidad y la resistencia a los tratamientos en ese contexto.

Sin embargo, en un futuro previsible, los fármacos dirigidos y los citotóxicos se seguirán utilizando en combinación. Por ejemplo, los citotóxicos en combinación con anticuerpos monoclonales tales como el trastuzumab o el bevacizumab mejoran la eficacia. Al mismo tiempo, la toxicidad de los fármacos citotóxicos se ha vuelto más manejable con el desarrollo de mejores medicamentos antináuseas (véase capítulo 50) y con el factor estimulante de colonias de granulocitos para restaurar la función de la médula ósea (capítulos 41 y 67).

Finalmente, los fármacos dirigidos están ayudando a superar la resistencia a los agentes quimioterapéuticos normalizando el flujo sanguíneo, promoviendo la apoptosis e inhibiendo las señales de prosupervivencia de las vías del factor de crecimiento. La angiogénesis tumoral conduce a un aumento de la presión intersticial y disminuye el suministro de fármacos a las células tumorales; los inhibidores de la angiogénesis (p. ej., el bevacizumab) normalizan el flujo sanguíneo y la presión intersticial, mejoran la administración del fármaco y, por tanto, pueden crear sinergias con citotóxicos en el tratamiento contra el cáncer de pulmón, de colon, y otros cánceres. También se cree que la combinación de fármacos citotóxicos o inhibidores de la vía puede inducir la muerte de las células tumorales y la liberación de antígenos y así mejorar las respuestas a los inhibidores del control inmune u otros inmunomoduladores. Este concepto es parte de una recomendación para el tratamiento de pacientes con melanoma (Kaufman *et al.*, 2013) y debería ser relevante para una variedad de cánceres (Sharma y Allison, 2015). El desarrollo continuo de fármacos activadores e inhibidores para vías de control inmunológico adicionales (Anderson *et al.*, 2016) proporcionará nuevas opciones para las combinaciones de fármacos. Un desafío en la inmunoterapia es la gran variedad de respuestas individuales de los sistemas inmunes de pacientes que determinan el éxito del tratamiento.

Resistencia a los fármacos

La resistencia sigue siendo el principal obstáculo para el éxito del tratamiento del cáncer. La resistencia es el resultado de una variedad de cambios moleculares que pueden hacer fracasar los tratamientos mejor diseñados. Los mecanismos de resistencia a los medicamentos incluyen una entrega y una absorción del fármaco deficientes; variabilidad determinada genéticamente en el transporte, la activación y la liberación posterior del medicamento, y mutaciones, amplificaciones o eliminaciones de los blancos hacia los cuales van dirigidos los fármacos (Holohan *et al.*, 2013). El proceso de resistencia se comprende mejor para los fármacos dirigidos a vías. Los tumores que desarrollan resistencia a los inhibidores de *bcr-abl* y a los inhibidores de EGFR, manifiestan de forma típica mutaciones en la enzima objetivo. Las células que presentan mutaciones farmacorresistentes preexisten en el tumor de un paciente antes del tratamiento con el fármaco y se seleccionan por exposición al fármaco (véase la figura 65-3A). La resistencia a los inhibidores de EGFR también puede desarrollarse a través de la expresión de un receptor alternativo, *c-met*, que evita el bloqueo al nivel de EGFR y estimula la proliferación (Engelman *et al.*, 2007). Los defectos en el reconocimiento de roturas del DNA y la sobreexpresión de enzimas de reparación específicas pueden contribuir a la resistencia ante fármacos citotóxicos, y una pérdida de las vías apoptóticas puede conducir tanto a dicha resistencia como a la de los tratamientos dirigidos.

La resistencia a los fármacos inhibidores del control inmune parece seguir patrones distintos de los de otros fármacos contra el cáncer, como lo demuestra su eficacia en algunos pacientes muy pretratados. Las combinaciones de terapias con medicamentos dirigidos a vías, así como con agentes citotóxicos, deben evaluarse para diseñar composiciones efectivas (Hughes *et al.*, 2016). Finalmente, las células T que transportan receptores de antígenos quiméricos (CAR) pueden dirigirse contra células cancerosas que expresan antígenos específicos. Los CAR están diseñados para contener un dominio de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo monoclonal en la porción extracelular y dominios de señalización intracelular, capaces de activar células T con independencia de la vía fisiológica de presentación de antígeno por una molécula MHC (véanse las figuras 67-3, 35-2 y 35-4). Las células T CAR-dirigidas a CD19 alcanzaron una tasa de respuesta de 70-90% en pacientes con leucemias de células B recidivas previamente tratadas (Khalil *et al.*, 2016), lo que indica una falta de resistencia cruzada con terapias convencionales. Este resultado es consistente con el requerimiento de terapias de combinación efectivas, es decir, mecanismos de acción complementarios y sin solapamiento en las principales toxicidades.

Pruebas moleculares para seleccionar los fármacos apropiados

Los ensayos clínicos y los tratamientos de los pacientes emplean cada vez más los resultados del análisis de biomarcadores para identificar a los pacientes que probablemente se beneficien de tratamientos particulares, y a las personas con mayor riesgo de toxicidad. Algunas de las pruebas han sido aprobadas por la FDA como "diagnósticos complementarios", en conjunción con terapias farmacológicas específicas (véase tabla 65-1). Las pruebas de pretratamiento con muestras tumorales son una práctica estándar en la selección de pacientes para la terapia antihormonal del cáncer de mama y para el tratamiento con anticuerpos tales como el trastuzumab (anti-HER2). La detección de un gen *KRAS* mutado indica que el tumor de un paciente con cáncer colorrectal no responderá a los anticuerpos anti-EGFR; en pacientes con cánceres de pulmón y mutaciones de EGFR, el tratamiento con el erlotinib, el gefitinib o el afatinib da como resultado tasas de respuesta de 70%, y en pacientes con translocaciones de ALK, las tasas de respuesta son similares para el tratamiento

TABLA 65-1 Pruebas de diagnóstico de las muestras de cáncer para guiar las decisiones del tratamiento

MARCADOR MOLECULAR	BLANCO: fármacos	INDICACIÓN	CAPÍTULO DONDE APARECE
Translocación *ALK*	ALK: alectinib, ceritinib, crizotinib	NSCLC	67
Mutación *BRAF* V600	BRAF: dabrafenib, vemurafenib	Melanoma	67
Mutación *BRAF* V600	MEK: trametinib	Melanoma	67
Mutación *BRCA*	PARP: olaparib	Cáncer de ovario	67
Eliminación *EGFR* del mutante del exón 19 o mutación L858R[a]	EGFR: afatinib, erlotinib, gefitinib	NSCLC	67
Mutación *EGFR* T790M[a]	EGFR: osimertinib	NSCLC	67
Sobreexpresión de HER2	HER2: trastuzumab, pertuzumab; lapatinib	Cáncer de mama	67
KRAS tipo salvaje	EGFR: cetuximab, panitumumab	Cáncer colorrectal	67
Expresión del receptor de la hormona (ER y PR)	Varios: antiestrógenos (tamoxifeno, raloxifeno, fulvestrant) o inhibidores de la aromatasa (anastrozol, letrozol, exemestano)	Cáncer de mama	68
Índice de riesgo de recurrencia (expresión de un panel definido de genes)	Quimioterapia	Cáncer de mama	66

Exámenes aprobados por la FDA: www.fda.gov "Lista de dispositivos de diagnóstico complementarios autorizados o aprobados".
[a] También detectable como DNA tumoral circulante (ctDNA) en muestras de sangre.

con los inhibidores de ALK crizotinib y ceritinib. Una mutación T790M "guardiana" en EGFR (Kobayashi *et al.*, 2005) representa cerca de 60% de la resistencia adquirida a inhibidores de primera y segunda generación, pero es sensible al osimertinib, un inhibidor de EGFR de tercera generación (Thomas *et al.*, 2015). En general, la introducción del análisis molecular y la elección apropiada de inhibidores dirigidos a vías en el tratamiento del NSCLC ha aumentado la supervivencia media de los pacientes desde menos de 1 año hasta aproximadamente 3 años.

Las diferencias heredadas en los polimorfismos de la secuencia de proteínas, o los niveles de expresión de RNA, también pueden influir en la toxicidad y la respuesta antitumoral. Por ejemplo, las repeticiones en tándem en la región promotora del gen que codifica la timidilato sintasa, el objetivo del 5-fluorouracilo, determinan el nivel de expresión de la enzima. Un número mayor de repeticiones se asocia con una mayor expresión génica, una menor incidencia de toxicidad y una menor tasa de respuesta en pacientes con cáncer colorrectal (Pullarkat *et al.*, 2001). Los polimorfismos del gen de la dihidropirimidina deshidrogenasa, cuyo producto es responsable de la degradación del 5-fluorouracilo, se asocian con una actividad enzimática disminuida y un riesgo significativo de toxicidad abrumadora del fármaco, particularmente en individuos homocigóticos poco frecuentes para los genes polimórficos (Van Kuilenburg *et al.*, 2002).

Los perfiles de expresión génica, en los que se estudian los niveles de RNA mensajero de miles de genes utilizando matrices de genes, han revelado perfiles tumorales que están muy asociados con resultados deficientes y justifican la quimioterapia coadyuvante (Sotiriou y Pusztai, 2009). Como una alternativa a este amplio análisis, pequeños conjuntos de genes informativos pueden ser identificados y utilizados clínicamente. Un ejemplo es un conjunto de 21 genes empleados en el análisis de muestras de pacientes con cáncer de mama en etapa inicial. En base a la asociación conocida entre el patrón de expresión de los 21 genes y los resultados de la enfermedad, el análisis de muestras de pacientes puede predecir el riesgo de recaída de la enfermedad. Por tanto, se puede identificar a los pacientes en alto riesgo que se beneficiarán de la quimioterapia adyuvante (Paik *et al.*, 2004).

Análisis molecular y heterogeneidad tumoral

Una de las advertencias de las conclusiones extraídas del análisis molecular de muestras tumorales es la evolución dinámica de los cánceres descritos antes (véase figura 65-3). Las mutaciones clínicamente importantes en subclones pueden pasarse por alto debido a un muestreo geográfico inadecuado y pueden proporcionar una orientación equivocada para las decisiones de tratamiento. La respuesta al tratamiento de diferentes subpoblaciones representa un desafío adicional y requeriría un muestreo longitudinal en sitios múltiples (Shi *et al.*, 2014).

Biopsias líquidas

Los avances tecnológicos más recientes han permitido medir la circulación de ctDNA en muestras de sangre de pacientes con cáncer ("biopsias líquidas") y seguir los cambios en la abundancia de *KRAS* mutante durante el tratamiento del cáncer de colon (Diehl *et al.*, 2008). El análisis de ctDNA también ha demostrado que durante la terapia antiestrógeno del cáncer de mama, la aparición de receptores de estrógenos mutantes coincide con la resistencia posterior al tratamiento con inhibidores de la aromatasa (Schiavon *et al.*, 2015). Además, el DNA *KRAS* mutante se incrementó en la circulación durante el tratamiento de pacientes con cáncer de colon con anticuerpos contra EGFR pero, sorprendentemente, se revirtió a los valores basales después del cese del tratamiento. Esta observación demuestra la evolución dinámica de las subpoblaciones de cáncer durante el tratamiento farmacológico (Siravegna *et al.*, 2015). La FDA en fecha reciente aprobó un análisis para la presencia de DNA *EGFR* mutante en muestras de sangre de pacientes con NSCLC con el fin de seleccionar candidatos para el tratamiento con el erlotinib, y así evitar la necesidad de una biopsia de tejido. La incorporación de biopsias líquidas en la monitorización del tratamiento futuro podría proporcionar información molecular adicional sobre la eficacia del fármaco y el inicio de la resistencia al mismo.

Lograr integración terapéutica y eficacia

El beneficio clínico de los fármacos citotóxicos se ha medido principalmente utilizando la evaluación radiológica de los efectos del fármaco sobre el tamaño del tumor. Los agentes dirigidos a vía, sin embargo, pueden ralentizar o detener el crecimiento tumoral, por lo que sus efectos se pueden medir en la evaluación del tiempo en el que impiden la progresión de la enfermedad. No obstante, para algunos inhibidores del control inmune, las lesiones tumorales pueden aumentar de tamaño en su inicio debido a la infiltración de linfocitos citotóxicos. Por tanto, uno de los grandes desafíos es evaluar la eficacia y ajustar los regímenes farmacológicos para lograr un resultado terapéutico, pero no tóxico. El tratamiento de pacientes con cáncer requiere una hábil integración de la farmacoterapia con otras modalidades de tratamiento (p. ej., cirugía e irradiación). Cada modalidad de tratamiento conlleva sus propios riesgos y beneficios, con el potencial de interacciones tanto antagónicas como sinérgicas entre las modalidades, particularmente entre los medicamentos y la irradiación.

Las características individuales del paciente determinan la elección de los modos. No todos pueden tolerar los medicamentos, y no todos los regímenes de medicamentos son apropiados para un paciente determinado. La función renal y hepática, la reserva de médula ósea, el estado funcional general y los problemas médicos concurrentes, todo se toma en consideración al hacer un plan terapéutico. Otras consideraciones menos cuantificables, como la historia natural del tumor, la voluntad del paciente de someterse a tratamientos difíciles y peligrosos en potencia, y la tolerancia física y emocional del mismo a los efectos adversos entran en la ecuación, con el objetivo de equilibrar el probable efecto a largo plazo, así como ventajas y riesgos para cada uno de manera individual. En particular, los efectos adversos a largo plazo de los fármacos citotóxicos se han relacionado con la inducción de la senescencia celular en diferentes órganos, que pueden afectar negativamente la función del órgano y el bienestar general de los pacientes mucho tiempo después de la finalización de los tratamientos (Childs *et al.*, 2015). La elección del régimen de tratamiento debe tener todo esto en cuenta. Por último, en pacientes con enfermedades terminales las opciones de tratamiento deben ponderarse cuidadosamente; la duración máxima y la mejor calidad de vida se pueden lograr con cuidados paliativos en lugar de con la quimioterapia estándar (Temel *et al.*, 2010).

Nota de advertencia

Aunque los avances en el descubrimiento de fármacos y en el perfil molecular de los tumores ofrecen un gran horizonte para mejorar los resultados del tratamiento contra el cáncer, una última aclaración de precaución con respecto a todo régimen de tratamiento merece enfatizarse: *la farmacocinética y la toxicidad de los medicamentos contra el cáncer varían entre pacientes individuales. Es imprescindible reconocer las toxicidades de manera temprana, modificar las dosis o suspender la medicación ofensiva para aliviar los síntomas y reducir el riesgo, y para proporcionar una atención de apoyo vigorosa.* Los efectos tóxicos que afectan el corazón, los pulmones, el sistema nervioso o los riñones, pueden ser irreversibles si se los reconoce al final de su evolución, lo que puede causar daño permanente a dichos órganos, o incluso la muerte. Afortunadamente, tales toxicidades se pueden minimizar mediante el reconocimiento temprano y el cumplimiento de los protocolos estandarizados y las pautas para el uso de cada medicamento.

Una nota sobre los regímenes de tratamiento

Los regímenes de tratamiento contra el cáncer cambian para reflejar los avances continuos en la ciencia básica y clínica: nuevos fármacos, tanto moléculas pequeñas como biológicas, métodos mejorados de selección y tiempo de administración de medicamentos, agentes con propiedades y selectividades farmacocinéticas alteradas, uso de combinaciones multifarmacológicas racionales, y un mayor conocimiento de la biología celular básica de la génesis tumoral, de la metástasis y de la función inmune, entre otros avances. Como consecuencia, este capítulo y los tres que siguen presentan relativamente pocos regímenes de tratamiento detallados; más bien, remitimos al lector a los recursos basados en la web de la FDA en Estados Unidos y la NCCN. La tabla 67-1 proporciona ejemplos que ilustran las complejidades de los regímenes terapéuticos actuales para dos cánceres.

Agradecimientos: *Paul Calabresi y Bruce A. Chabner contribuyeron a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Bibliografía

Alexandrov LB, *et al.* Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* **2013**;*500*:415–421.

Anderson AC, *et al.* Lag-3, Tim-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity* **2016**;*44*: 989–1004.

Ansell SM, *et al.* PD-1 blockade with nivolumab in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* **2015**;*372*:311–319.

Chabner BA, Roberts TG. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* **2005**;*5*:65–72.

Childs BG, *et al.* Cellular senescence in aging and age-related disease: from mechanisms to therapy. *Nat Med* **2015**;*21*:1424–1435.

Diehl F, *et al.* Circulating mutant DNA to assess tumor dynamics. *Nat Med* **2008**;*14*:985–990.

Engelman JA *et al.* MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* **2007**;*316*:1039–1043.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **2011**;*144*:646–674.

Holohan C, *et al.* Cancer drug resistance: an evolving paradigm. *Nat Rev Cancer* **2013**;*13*:714–726.

Hughes PE, *et al.* Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer. *Trends Immunol* **2016**;*37*:462–476.

Kaufman HL, *et al.* The Society for Immunotherapy of Cancer consensus statement on tumour immunotherapy for the treatment of cutaneous melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* **2013**;*10*:588–598.

Khalil DN, *et al.* The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. *Nat Rev Clin Oncol* **2016**;*13*: 273–290.

Kobayashi S, *et al.* EGFR mutation and resistance of non-small- cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* **2005**;*352*:786–792.

Paik S, *et al.* A multigene assay to predict recurrence of tamoxifen-treated, node-negative breast cancer. *N Engl J Med* **2004**;*351*:2817–2826.

Pullarkat ST, *et al.* Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* **2001**;*1*:65–70.

Schiavon G, *et al.* Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med* **2015**;*7*:313ra182.

Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* (New York, NY) **2015**;*348*:69–74.

Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science* (New York, NY) **2015**;*348*:56–61.

Shi H, *et al.* Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov* **2014**;*4*:80–93.

Siravegna G, *et al.* Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. *Nat Med* **2015**;*21*:795–801.

Slamon DJ, *et al.* Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **2001**;*344*:783–792.

Sotiriou C, Pusztai L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N Engl J Med* **2009**;*360*:790–800.

Temel JS, *et al.* Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* **2010**;*363*:733–742.

Thomas A, *et al.* Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes. *Nat Rev Clin Oncol* **2015**;*12*:511–526.

Van Kuilenburg ABP, *et al.* High prevalence of the IVS14 + 1G>A mutation in the dihydropyrimidine dehydrogenase gene of patients with severe 5-fluorouracil-associated toxicity. *Pharmacogenetics* **2002**;*12*: 555–558.

Yates LR, Campbell PJ. Evolution of the cancer genome. *Nat Rev Genet* **2012**;*13*:795–806.

Capítulo 66

Fármacos citotóxicos

Anton Wellstein, Giuseppe Giaccone,
Michael B. Atkins y Edward A. Sausville

I. FÁRMACOS ALQUILANTES Y COMPLEJOS DE COORDINACIÓN CON PLATINO

ACCIONES COMUNES A LOS FÁRMACOS ALQUILANTES
- Relaciones estructura-actividad
- Acciones farmacológicas generales
- Mecanismos de resistencia a los fármacos alquilantes
- Efectos adversos de los fármacos alquilantes

FARMACOLOGÍA CLÍNICA DE LAS MOSTAZAS NITROGENADAS
- Mecloretamina
- Ciclofosfamida
- Ifosfamida
- Melfalán
- Clorambucilo
- Bendamustina

ETILENIMINAS Y METILMELAMINAS
- Altretamina
- Tiotepa

ALQUILSULFONATOS
- Busulfán

NITROSOUREAS
- Carmustina (BCNU)
- Estreptozocina

TRIAZENOS
- Dacarbazina (DTIC)
- Temozolomida

METILHIDRAZINAS
- Procarbazina

COMPLEJOS DE COORDINACIÓN DE PLATINO
- Mecanismos de acción
- Resistencia a los análogos de platino
- Cisplatino
- Carboplatino
- Oxaliplatino

II. ANTIMETABOLITOS

ANÁLOGOS DE ÁCIDO FÓLICO
- Mecanismo de acción
- Toxicidad selectiva; rescate
- Entrada y retención celular
- Congéneres más nuevos
- Mecanismos de resistencia a los antifolatos

ANÁLOGOS DE PIRIMIDINA
- Acciones celulares de los antimetabolitos de pirimidina
- Fluorouracilo, floxuridina, capecitabina
- Trifluridina

ANÁLOGOS DE CITIDINA
- Citarabina (arabinósido de citosina; Ara-C)
- Azacitidina (5-azacitidina); decitabina
- Gemcitabina

ANÁLOGOS DE LA PURINA
- Análogos de 6-tiopurina
- Fosfato de fludarabina
- Cladribina
- Clofarabina (2-cloro-2′-fluoro-arabinosiladenina)
- Nelarabina (6-metoxi-arabinosil-guanina)
- Pentostatina (2′-deoxicoformicina)

III. PRODUCTOS NATURALES

AGENTES QUE DAÑAN LOS MICROTÚBULOS
- Alcaloides de la vinca
- Eribulin
- Taxanos
- Estramustina
- Epotilonas

ANÁLOGOS DE CAMPTOTECINA
- Química
- Mecanismo de acción
- Mecanismos de resistencia
- Topotecán
- Irinotecán

ANTIBIÓTICOS
- Dactinomicina (actinomicina D)
- Antraciclinas y antracenedionas

EPIPODOFILOTOXINAS
- Derivados de podofilotoxina
- Etopósido
- Tenipósido

DROGAS DE DIVERSOS MECANISMOS DE ACCIÓN
- Bleomicina
- Mitomicina
- Mitotano
- Trabectedina
- L-asparaginasa
- Hidroxiurea
- Retinoides
- Trióxido de arsénico

Abreviaturas

ABC: (*ATP-binding cassette*) Casete de unión de ATP
ABVD: (*doxorubicin (**a**driamycin), **b**leomycin, **v**inblastine, **d**acarbazine*) Doxorrubicina (**a**driamicina), **b**leomicina, **v**inblastina, **d**acarbazina
ADA: (*adenosine deaminase*) Adenosina deaminasa
ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
ALL: (*acute lymphoblastic leukemia*) Leucemia linfoblástica aguda
AML: (*acute myeloid leukemia; acute myelocytic leukemia*) Leucemia mieloide aguda; leucemia mielocítica aguda
APL: (*acute promyelocytic leukemia*) Leucemia promielocítica aguda
Ara-C: (*cytarabine, cytosine arabinoside*) Citarabina, arabinósido de citosina
Ara-U: (*ara-uridine*) Ara-uridina
ARDS: (*acute respiratory distress syndrome*) Síndrome de dificultad respiratoria aguda
L-ASP: (*L-asparaginase*) L-asparaginasa
ATO: (*arsenic trioxide*) Trióxido de arsénico
ATRA: (*all-trans retinoic acid*) Ácido *trans* retinoico total
BCNU: (*carmustine [1,3-bis-(2-chloroethyl)-1-nitrosourea*]) Carmustina [1,3-bis-(2-cloroetil)-1-nitrosourea]
BCRP: (*breast cancer resistance protein*) Proteína de resistencia al cáncer de mama
CCNU: (*1-(2-chloroethyl)-3-cyclohexyl-1-nitrosourea [lomustine]*) 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea (lomustina)
2CdA: (*2-chlorodeoxyadenosine [cladribine]*) 2-clorodeoxiadenosina (cladribina)
CDK: (*cyclin-dependent kinase*) Cinasa dependiente de ciclina
C/EBP: (*CCAAT/enhancer binding protein*) Potenciador de proteína de unión/CCAAT
CHOP: (***c**yclophosphamide, doxorubicin (**H**), vincristine (**O**) and **p**rednisone*) **c**iclofosfamida, doxorrubicina (**H**), vincristina (**O**) y **p**rednisona
CL_{Cr}: (*creatinine clearance*) Depuración de creatinina
CLL: (*chronic lymphocytic leukemia*) Leucemia linfocítica crónica
CML: (*chronic myelocytic leukemia; chronic myelogenous leukemia*) Leucemia mielocítica crónica; leucemia mielógena crónica
CNT1: (*concentrative nucleoside transporter 1*) Transportador concentrativo de nucleósidos 1
CTCL: (*cutaneous T-cell lymphoma*) Linfoma cutáneo de células T
dCK: (*deoxycytidine kinase*) Desoxicitidina cinasa
dCTP: (*deoxycytidine 5′-triphosphate*) Desoxicitidina 5′-trifosfato
DDD: (*dichlorodiphenyldichloroethane*) Diclorodifenildicloroetano
dFdC: (*2′,2′-difluorodeoxycytidine, gemcitabine*) 2′,2′-difluorodesoxicitidina, gemcitabina
5′-dFdU: (*5′-deoxyfluorodeoxyuridine*) 5′-deoxifluorodesoxiuridina
DHFR: (*dihydrofolate reductase*) Dihidrofolato reductasa
dNTP: (*deoxynucleotide triphosphate*) Desoxinucleótido trifosfato
DPD: (*dihydropyrimidine dehydrogenase*) Dihidropirimidina deshidrogenasa
dTMP/TTP: (*deoxythymidine monophosphate/triphosphate*) Desoxitimidina monofosfato/trifosfato
dUMP/FdUMP: (*deoxyuridine monophosphate/fluoro dUMP*) Desoxiuridina monofosfato/fluoro dUMP
ENT1: (*equilibrative nucleoside transporter 1*) Transportador de nucleósido equilibrante 1
FdUMP: (*deoxynucleotide, fluorodeoxyuridine monophosphate*) Desoxinucleótido, monofosfato de fluorodesoxiuridina
FH_2Glu_n/FH_4Glu_n: (*dihydro-/tetrahydrofolate polyglutamates*) Poliglutamatos dihidro-/tetrahidrofolato
FOLFIRINOX: (*FOLFOX plus irinotecán*) FOLFOX + irinotecán
FOLFOX: (***fol**inic acid, 5**F**U and **ox**aliplatin*) Ácido ***fol***ínico, 5***F***U y ***ox***aliplatino
5FU: (*5-fluorouracil*) 5-fluorouracilo
FUdR: (*fluorodeoxyuridine*) Fluorodesoxiuridina
G-CSF: (*granulocyte colony-stimulating factor*) Factor estimulante de colonias de granulocitos
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GSH: (*glutathione*) Glutatión
GST: (*glutathione S-transferase*) Glutatión S-transferasa
Hb: (*hemoglobin*) Hemoglobina
HbF: (*fetal hemoglobin*) Hemoglobina fetal
HDAC: (*histone deacetylase*) Histona deacetilasa
HDM-L: (*high-dose MTX with leucovorin rescue*) Altas dosis de MTX con rescate de leucovorina
HGPRT: (*hypoxanthine guanine phosphoribosyl transferase*) Hipoxantina guanina fosforribosil transferasa
HMG: (*high-mobility group*) Grupo de alta movilidad
HMM: (*hexamethylmelamine*) Hexametilmelamina
HSV: (*herpes simplex virus*) Virus del herpes simple
5HT: (*serotonin, 5-hydroxytryptamine*) Serotonina, 5-hidroxitriptamina
HU: (*hydroxyurea*) Hidroxiurea
IMP: (*inosine monophosphate*) Inosina monofosfato
***Jak2*:** (*Janus kinase 2*) Janus cinasa 2
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
MDS: (*myelodysplastic syndrome*) Síndrome mielodisplásico
MESNA: (**2-*m*ercapto*e*thane*s*ulfonate-*Na*$^+$**) **2-*m*ercaptoetanosulfonato-Na$^+$**
methyl-CCNU: (*semustine*) Semustina
MGMT: (O^6*-alkyl, methyl guanine methyltransferase*) O^6-alkil, metilguanina metiltransferasa
MLL: (*mixed-lineage leukemia*) Leucemia de línea mixta
MM: (*multiple mieloma*) Mieloma múltiple
MMR: (*mismatch repair*) Reparación de desajuste
MOPP: (*nitrogen **m**ustard, **o**ncovin (vincristine), **p**rocarbazine, and **p**rednisone*) ***m***ostaza nitrogenada, ***o***ncovin (vincristina), ***p***rocarbazina y ***p***rednisona
6MP: (*6-mercaptopurine*) 6-mercaptopurina
MRP: (*multidrug resistance-associated protein*) Proteína relacionada con resistencia a múltiples fármacos
MSH6: (*mutator S homologue 6*) Homólogo del mutador S 6
MTA: (*pemetrexed*) Pemetrexed
MTIC: (*methyl-triazeno-imidazole-carboxamide*) Metil-triazeno-imidazol-carboxamida
mTOR: (*mammalian target of rapamycin*) Sitio de acción de la rapamicina en mamíferos
MTX: (*methotrexate*) Metotrexato
Nab-paclitaxel: (*albumin-bound nanoparticle solution of paclitaxel*) Solución de nanopartículas de paclitaxel unidas a albúmina
NCCN: (*National Comprehensive Cancer Network*) Red Nacional Integral del Cáncer
NER: (*nucleotide excision repair*) Reparación por escisión de nucleótidos
NHL: (*non-Hodgkin lymphoma*) Linfoma no Hodgkin
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Medicamento antiinflamatorio no esteroideo
PG: (*polyglutamate*) Poliglutamato
Pgp: (*P-glycoprotein*) P-glucoproteína
PI3K: (*phosphoinositide 3-kinase*) Fosfoinositida 3-cinasa
PML: (*promyelocytic leukemia*) Leucemia promielocítica
PN: (*peripheral neuropathy*) Neuropatía periférica
PRPP: (*5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate*) 5-fosforibosil-1-pirofosfato
PVC: (*procarbazine, vincristine and CCNU*) Procarbazina, vincristina y CCNU
RAR: (*retinoic acid receptor*) Receptor de ácido retinoico
RNR: (*ribonucleoside diphosphate reductase*) Ribonucleósido difosfato reductasa
ROS: (*reactive oxygen species*) Especies de oxígeno reactivo
SCC: (*squamous cell carcinoma*) Carcinoma de células escamosas
SHMT: (*serine hydroxymethyltransferase*) Serina hidroximetiltransferasa
TEM: (*triethylenemelamine*) Trietilenemelamina
TEPA: (*triethylenephosphoramide*) Trietilenfosforamida
6TG: (*6-thioguanine*) 6-tioguanina
THF: (*tetrahydrofolate*) Tetrahidrofolato
T-IMP: (*6-thioinosine-5′-monophosphate*) 6-tioinosina-5′-monofosfato
6-thioGMP: (*6-thioguanosine-5′-monophosphate*) 6-tioguanosina-5′-monofosfato
Thiotepa: (*triethylenethiophosphoramide*) Trietilenetiofosforamida
TMP: (*thymidine monophosphate*) Monofosfato de timidina
TPMT: (*thiopurine methyltransferase*) Tiopurina metiltransferasa
TS: (*thymidylate synthase*) Timidilato sintasa
TTP: (*thymidine triphosphate*) Trifosfato de timidina
VOD: (*veno-occlusive disease*) Enfermedad venooclusiva
XPG: (*xeroderma pigmentosum endonuclease G*) Xeroderma pigmentosa endonucleasa G

Una nota sobre los regímenes de tratamiento

Los regímenes de tratamiento del cáncer cambian para reflejar los avances continuos en la ciencia básica y clínica: nuevos fármacos, tanto moléculas pequeñas como biológicas; métodos mejorados de selección y tiempo de administración de medicamentos; agentes con propiedades y selectividades farmacocinéticas alteradas; el uso de combinaciones multidrogas racionales, y un mayor conocimiento de la biología celular básica de la tumorigénesis, metástasis y función inmune, entre otros. Como consecuencia, este capítulo presenta relativamente pocos regímenes de tratamiento detallados; más bien, remitimos al lector a los recursos basados en la web de la US FDA y la NCCN. La tabla 67-1 proporciona dos ejemplos de regímenes terapéuticos que ilustran la complejidad de la terapia con medicamentos contra el cáncer actual.

I. Fármacos alquilantes y complejos de coordinación con platino

HISTORIA Medicamentos anticancerígenos alquilantes

El descubrimiento y el desarrollo inicial de fármacos anticancerígenos alquilantes se basan en observaciones de los efectos de la guerra química en la Primera Guerra Mundial (Chabner y Roberts, 2005). El gas mostaza de azufre penetrantemente tóxico que causó quemaduras tópicas en la piel, los ojos, los pulmones y la mucosa también causó la aplasia de la médula ósea y el tejido linfoide y la ulceración del tracto gastrointestinal (Krumbhaar, 1919). En 1942, Louis Goodman y Alfred Gilman, los autores de este texto, demostraron la actividad de las mostazas nitrogenadas contra el linfoma de ratón. Sus estudios clínicos de mostazas nitrogenadas intravenosas en pacientes con linfoma lanzaron la era moderna de la quimioterapia contra el cáncer (Gilman y Philips, 1946).

Acciones comunes a los fármacos alquilantes

En la quimioterapia del cáncer se usan seis tipos principales de agentes alquilantes: *mostazas nitrogenadas, etileniminas, alquilsulfonatos, nitrosoureas, triazenos y metilhidrazinas*. Debido a las similitudes en sus mecanismos de acción y resistencia, *los complejos de platino* también se discuten con los agentes alquilantes clásicos, a pesar de que no alquilan el DNA, sino que forman aductos de metales covalentes con DNA.

Los fármacos alquilantes quimioterapéuticos tienen en común la propiedad de formar intermedios de iones carbónicos altamente reactivos. Estos intermedios reactivos se unen de forma covalente a sitios de alta densidad electrónica, tales como fosfatos, aminas, sulfhidrilo y grupos hidroxilo. Sus efectos quimioterapéuticos y citotóxicos están relacionados de manera directa con la alquilación de aminas reactivas, oxígenos o

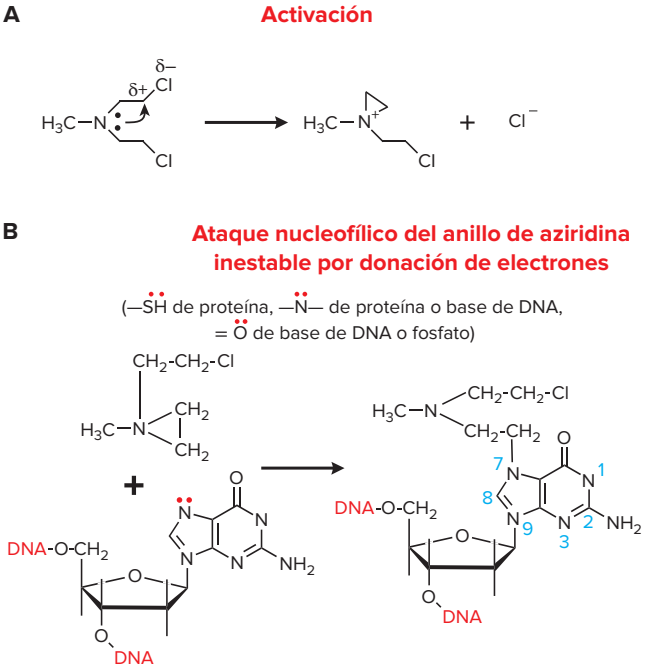


Figura 66-1 *Mecanismo de acción de los agentes alquilantes de la mecloretamina, una mostaza nitrogenada prototípica. A. Reacción de activación. B. Alquilación de N7 de guanina.* Con fármacos bifuncionales tales como mostazas nitrogenadas (véase la figura 66-2), la segunda cadena lateral de 2-cloroetilo puede experimentar un enlace cruzado de activación similar de dos cadenas de ácido nucleico o un ácido nucleico a una proteína.

fosfatos en el DNA. El átomo de N7 de la guanina es particularmente susceptible a la formación de un enlace covalente con agentes alquilantes bifuncionales y puede representar el objetivo clave que determina sus efectos biológicos (figura 66-1). Otros átomos en las bases de purina y pirimidina del DNA, incluyendo N1 y N3 del anillo de adenina, N3 de citosina y O6 de guanina, reaccionan con estos agentes, al igual que los grupos amino y sulfhidrilo de proteínas y los sulfhidrilos de glutatión. Los mecanismos generales de los agentes alquilantes en el DNA se ilustran en la figura 66-1 usando mecloretamina (mostaza nitrogenada).

Con los agentes alquilantes bifuncionales tales como la mostaza nitrogenada y sus derivados que se usan terapéuticamente (figura 66-2), la segunda cadena lateral de 2-cloroetilo puede experimentar una reacción de ciclación similar y alquilar un segundo resto de guanina u otro resto nucleofílo, dando como resultado entrecruzamiento de dos cadenas de ácido nucleico o la unión de un ácido nucleico a una proteína, alteraciones que causan una interrupción importante en la función del ácido nucleico. Cualquiera de estos efectos puede contribuir a los efectos mutagénicos y citotóxicos de los agentes alquilantes. La citotoxicidad extrema de los alquilantes bifuncionales se correlaciona estrechamente con el entrecruzamiento entretejido del DNA.

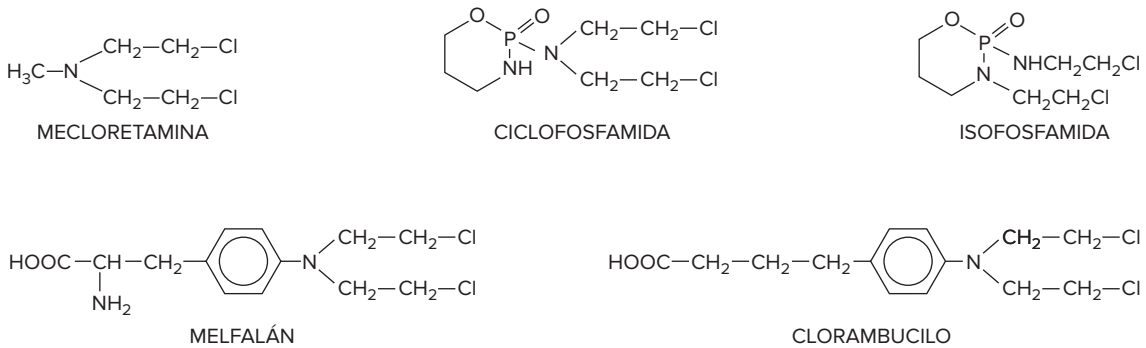


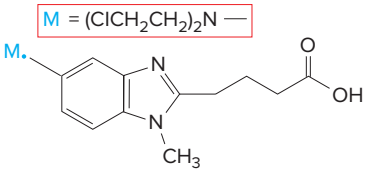
Figura 66-2 *Mostazas nitrogenadas empleadas en terapia.*

La causa final de la muerte celular relacionada con el daño del DNA no se conoce. Las respuestas celulares específicas incluyen la detención del ciclo celular y los intentos de reparar el DNA. El complejo enzimático de reparación específico utilizado dependerá de dos factores: la química del aducto formado y la capacidad de reparación de la célula involucrada. El proceso de reconocimiento y reparación de DNA por lo general requiere un complejo de NER intacto, pero puede diferir con cada medicamento y con cada tumor. De manera alternativa, el reconocimiento de DNA dañado extensamente por p53 puede desencadenar apoptosis. Sin embargo, los mecanismos defectuosos de reparación del daño del DNA y las mutaciones de p53 pueden conducir a la resistencia a los fármacos alquilantes (Kastan, 1999).

Relaciones estructura-actividad

Aunque los agentes alquilantes comparten la capacidad de alquilación de moléculas biológicamente importantes, la modificación de la estructura básica del esqueleto cambia la reactividad, la lipofilicidad, transporte activo a través de membranas biológicas, sitios de ataque macromolecular y mecanismos de reparación del DNA, todos los cuales determinan la actividad del fármaco *in vivo*. Para varios de los agentes más valiosos (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida), los restos alquilantes activos se generan *in vivo* a través del metabolismo hepático (figura 66-3).

El agente alquilante más reciente aprobado (2008), la **bendamustina**, tiene los grupos reactivos de cloroetilo típicos en la mostaza nitrogenada (M) unidos a una columna principal de benzimidazol. Las propiedades únicas y la actividad de este fármaco pueden derivarse de esta estructura similar a la purina; el agente produce enlaces cruzados de DNA reparados lentamente, carece de resistencia cruzada con otros alquilantes clásicos (Leoni *et al.*, 2008) y está aprobado para el tratamiento de CLL y linfomas de células grandes refractarios a alquilantes estándar.



BENDAMUSTINA

Una clase de agentes alquilantes transfiere metilo en lugar de grupos etilo al DNA: el derivado de *triazeno* 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, generalmente llamado *dacarbazina* o DTIC, es un prototipo de los agentes metilantes. La dacarbazina requiere activación inicial por CYP hepáticos a través de una reacción de *N*-desmetilación. En la célula blanco, la escisión espontánea del metabolito, MTIC, produce un resto alquilante, un ion metil diazonio. Un triazeno relacionado, temozolomida, se activa de forma espontánea y no enzimática a MTIC. Es capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y se ha demostrado que tiene actividad significativa contra los gliomas.

Las *nitrosoureas*, que incluyen compuestos tales como 1,3-*bis*-(2-cloroetil)-1-nitrosourea (carmustina [BCNU]), 1-(2-cloroetil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea (lomustina [CCNU]), y su derivado de metilo (semustina [metil-CCNU]), así como el antibiótico estreptozocina (estreptozotocina), ejercen su citotoxicidad a través de la descomposición espontánea en un intermediario alquilante, el ion 2-cloroetilo diazonio. Al igual que con las mostazas nitrogenadas, el entrecruzamiento del DNA intercatenario parece ser la lesión primaria responsable de la citotoxicidad de las nitrosoureas. Las reacciones de las nitrosoureas con macromoléculas se muestran en la figura 66-4. El uso de nitrosoureas se limita en la actualidad a los tumores cerebrales debido a su lipofilia.

Los derivados estables de etilenimina tienen actividad antitumoral; el TEM y la tiotepa se han usado clínicamente. En dosis estándar, la tiotepa produce poca toxicidad además de la mielosupresión; se utiliza para regímenes de quimioterapia de dosis altas en trasplantes de tumores malignos hematológicos, en los que causa toxicidad tanto de la mucosa como del CNS. La altretamina (HMM) es químicamente similar a TEM y se ha utilizado para tratar el cáncer de ovario. Las metilmelaminas son *N*-desmetiladas por microsomas hepáticos con la liberación de formaldehído; existe una relación directa entre el grado de desmetilación y su actividad antitumoral en sistemas modelo.

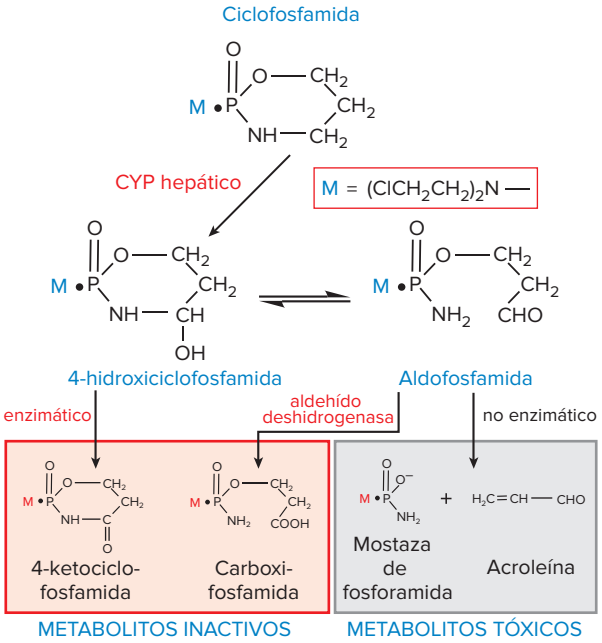
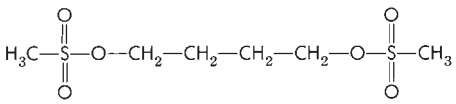


Figura 66-3 *Activación y metabolismo de ciclofosfamida.* La ciclofosfamida se activa (hidroxila) por CYP2B, con el posterior transporte del intermedio activado a los sitios de acción. La selectividad de la ciclofosfamida contra ciertos tejidos malignos puede deberse en parte a la capacidad de los tejidos normales para degradar los intermedios activados a través de aldehído deshidrogenasa, glutatión transferasa y otras rutas. La ifosfamida es estructuralmente similar a la ciclofosfamida (véase la figura 66-2); mientras que la ciclofosfamida tiene dos grupos cloroetilo en el átomo de nitrógeno exocíclico, uno de los grupos 2-cloroetilo de la ifosfamida está en el nitrógeno de fosforamida cíclica del anillo de oxazafosforina. La ifosfamida es activada por el CYP3A4 hepático y procede con más lentitud que la activación de la ciclofosfamida, con una mayor producción de metabolitos desclorados y cloroacetaldehído. Estas diferencias en el metabolismo probablemente explican las dosis más altas de ifosfamida requeridas para los efectos equitóxicos, la mayor neurotoxicidad de la ifosfamida y quizás las diferencias en los espectros antitumorales de la ciclofosfamida y la ifosfamida.

Los ésteres de ácidos alcano sulfónicos alquilan el DNA a través de la liberación de radicales metilo. El busulfán es de valor en quimioterapia en altas dosis.



BUSULFÁN

Acciones farmacológicas generales

Acciones citotóxicas

La capacidad de los agentes alquilantes para interferir con la integridad y función del DNA y para inducir la muerte celular en tejidos que proliferan muy rápido proporciona la base para sus propiedades terapéuticas y tóxicas. Los efectos agudos se manifiestan sobre todo contra dichos tejidos, sin embargo, ciertos agentes alquilantes pueden tener efectos perjudiciales en los tejidos con índices mitóticos normalmente bajos (p. ej., hígado, riñón y linfocitos maduros); los efectos en estos tejidos por lo general se retrasan. La letalidad de la alquilación del DNA depende del reconocimiento del aducto, la creación de fragmentos de cadena de DNA mediante enzimas de reparación y una respuesta apoptótica intacta. En las células no divididas, el daño del DNA activa un punto de control que depende de la presencia de un gen p53 normal. Las células así bloqueadas en la interfaz G_1/S reparan la alquilación del DNA o sufren apoptosis. Las células malignas con p53 mutante o ausente no suspenden la progresión del ciclo celular, no sufren apoptosis y pueden mostrar resistencia a estos fármacos.

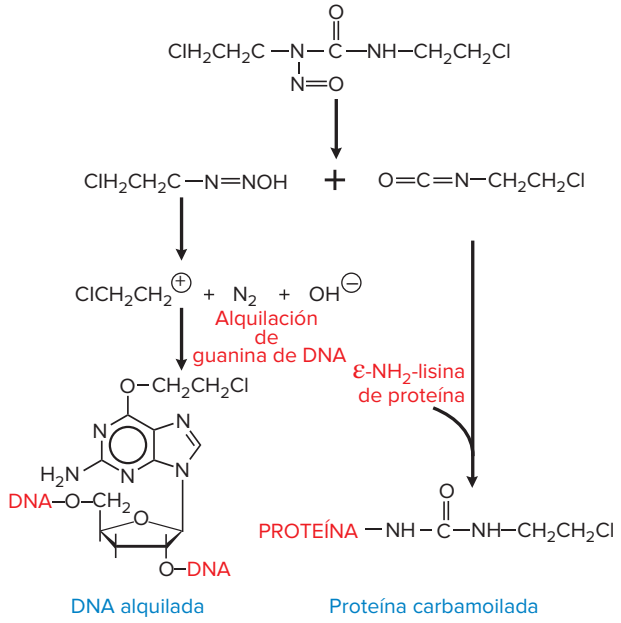


Figura 66-4 ***Generación de compuestos intermedios alquilantes y carbamilantes de carmustina (BCNU).*** El ion 2-cloroetilo diazonio, un fuerte electrófilo, puede alquilar bases de guanina, citidina y adenina. El desplazamiento del átomo de halógeno puede conducir a la intercalación o intercadenamiento del DNA. La formación de enlaces cruzados después de la reacción de alquilación inicial procede lentamente y puede revertirse mediante la enzima de reparación de DNA, MGMT, que desplaza el aducto de cloroetilo de su unión a la guanina en una reacción de suicidio. La misma enzima, cuando se expresa en gliomas humanos, produce resistencia a las nitrosoureas y a otros agentes metilantes, que incluyen dacarbazina, temozolomida y procarbazina.

Distinción entre agentes mono y bi-funcionales

Aunque el DNA es el objetivo final de todos los agentes alquilantes, existe una distinción crucial entre los agentes bifuncionales, en los que predominan los efectos citotóxicos, y los agentes metilantes monofuncionales (procarbazina, temozolomida), que tienen una mayor capacidad para la mutagénesis y la carcinogénesis. Esto sugiere que el interencadenamiento de las cadenas de DNA representa una amenaza mucho mayor para la supervivencia celular que otros efectos, tales como la alquilación de una sola base y la despurinación resultante y la escisión de una sola cadena. Por el contrario, la metilación simple puede ser evitada por DNA polimerasas, lo que conduce a reacciones de emparejamiento erróneo que modifican de forma permanente una secuencia de DNA. Estas nuevas secuencias se transmiten a generaciones posteriores y pueden dar lugar a mutagénesis o carcinogénesis. Algunos agentes metilantes, como la procarbazina, son altamente cancerígenos.

Los sistemas de reconocimiento de aductos y los sistemas de reparación de DNA desempeñan un papel importante en la eliminación de aductos y, por tanto, determinan la selectividad de la acción contra tipos de células particulares y la adquisición de resistencia a los agentes alquilantes. La alquilación de una sola cadena de DNA (monoaductos) se repara mediante la vía NER. Los enlaces cruzados menos frecuentes requieren la participación de una unión final no homóloga, una vía propensa a errores o la vía de recombinación homóloga libre de errores. Después de la infusión del fármaco en humanos, los monoaductos aparecen rápidamente y alcanzan su máximo dentro de las 2 h de exposición al fármaco, mientras que los enlaces cruzados alcanzan su punto máximo a las 8 h. La $t_{1/2}$ para la reparación de aductos varía entre tejidos normales y tumores; en células mononucleares de la sangre periférica, tanto los monoaductos como los enlaces cruzados desaparecen con una $t_{1/2}$ de 12-16 h.

El proceso de reparación depende de la presencia y el funcionamiento preciso de múltiples proteínas. Su ausencia o mutación, como en la anemia de Fanconi o ataxia telangiectasia, conduce a una sensibilidad extrema a los agentes de interencadenamiento del DNA, como la mitomicina, el cisplatino o los alquilantes clásicos. Otras enzimas reparadoras son específicas para eliminar aductos de metilo y etilo del O6 de la guanina (metilguanina metiltransferasa [MGMT]) y para reparar la alquilación del N3 de la adenina y N7 de la guanina (3-metiladenina-DNA glucosilasa). La alta expresión de MGMT protege las células de los efectos citotóxicos de las nitrosoureas y los agentes metilantes y confiere resistencia a los medicamentos, mientras que la metilación y el silenciamiento del gen en los tumores cerebrales se asocian con la respuesta clínica a BCNU y temozolomida (Hegi *et al*., 2008). La bendamustina difiere de los alquilantes de cloroetilo clásicos en la activación de la reparación por escisión de bases, en lugar de la reparación de rotura de doble cadena más compleja o MGMT. Esto daña la detención fisiológica de las células que contienen aductos en los puntos de control mitótico, conduce a una catástrofe mitótica en lugar de apoptosis, y no requiere una p53 intacta para causar citotoxicidad.

El reconocimiento de aductos de DNA es un paso esencial para promover los intentos de reparación y, en última instancia, conduce a la apoptosis. La vía de Fanconi, que consta de 12 proteínas, reconoce los aductos y señala la necesidad de reparar una amplia gama de fármacos que dañan el DNA y la irradiación. La ausencia o inactivación de los componentes de esta vía conduce a una mayor sensibilidad al daño del DNA. Por el contrario, para los fármacos metilantes, las nitrosoureas, cisplatino y carboplatino y análogos de tiopurina, la ruta de MMR es esencial para la citotoxicidad, causando roturas de cadena en los sitios de formación de aductos, creando una combinación errónea de residuos de timina y desencadenando apoptosis.

Mecanismos de resistencia a los fármacos alquilantes

La resistencia a un agente alquilante se desarrolla muy rápido cuando se usa como agente único. Los cambios bioquímicos específicos implicados en el desarrollo de resistencia incluyen los siguientes:

- Difusión disminuida de fármacos transportados activamente (p. ej., mecloretamina y melfalán).
- Aumento de las concentraciones intracelulares de sustancias nucleofílicas, en lo principal, tioles como el glutatión, que pueden conjugarse y destoxificar productos intermedios electrófilos.
- Aumento de la actividad de las vías de reparación del DNA, que pueden diferir para los diversos agentes alquilantes.
- Aumento de las tasas de degradación metabólica de las formas activadas de ciclofosfamida e ifosfamida hasta sus metabolitos inactivos ceto y carboxi por aldehído deshidrogenasa (véase figura 66-3), y desintoxicación de la mayoría de los compuestos intermedios alquilantes por glutatión transferasas.
- La pérdida de habilidad para reconocer aductos formados por nitrosoureas y agentes de metilación, como resultado de la capacidad de proteína MMR defectuosa, confiere resistencia, al igual que la función de punto de control defectuoso, para prácticamente todos los fármacos alquilantes.
- Vías apoptóticas dañadas, con sobreexpresión de bcl-2 como ejemplo, confieren resistencia.

Efectos adversos de los fármacos alquilantes

Los agentes alquilantes difieren en sus patrones de especificidad tisular y la gravedad de sus efectos adversos, que se resumen a continuación.

Médula

La mayoría de los agentes alquilantes causan toxicidad que limita la dosis a las células de la médula y, en menor medida, a la mucosa intestinal. La mayoría de los agentes alquilantes (es decir, melfalán, clorambucilo, ciclofosfamida e ifosfamida) causan mielosupresión, con una cifra más baja del recuento de granulocitos en sangre periférica entre los 6 y 10 días y la recuperación en 14-21 días. La ciclofosfamida tiene efectos menores sobre los conteos de plaquetas en la sangre periférica que los otros agentes. El busulfán suprime todos los elementos de la sangre, particularmente las células madre, y puede producir una mielosupresión prolongada y acumulativa que dura meses o incluso años. Por esta razón, se usa como un régimen preparatorio en el trasplante alogénico de médula ósea. La carmustina y otras cloroetilnitrosoureas causan una supresión retardada y prolongada de las plaquetas y los granulocitos, alcanzando las cifras más bajas de 4-6 semanas después de la administración del fármaco y revirtiendo lentamente a partir de entonces. Tanto la inmunidad celular como la humoral se suprimen mediante agentes alquilantes, que, por tanto, se han usado para tratar diversas enfermedades autoinmunes. La inmunosupresión es reversible a las dosis habituales, pero las infecciones oportunistas pueden ocurrir con un tratamiento prolongado.

Mucosa, folículos pilosos

Los agentes alquilantes son altamente tóxicos en las células de la mucosa en fase de división y de los folículos pilosos, lo que lleva a la ulceración de la mucosa oral, la pérdida del epitelio intestinal y la alopecia. Los efectos sobre la mucosa son dañinos, en particular, en los protocolos de quimioterapia con dosis alta asociados con el trasplante de médula ósea, ya que

TABLA 66-1 Efectos tóxicos extramodulares que limitan la dosis de los fármacos alquilantes administrados como monoterapia

FÁRMACOS	MTD,[a] mg/m^2	PROPORCIÓN DE INCREMENTO EN RELACIÓN A LA DOSIS ESTÁNDAR	PRINCIPALES EFECTOS TÓXICOS EN ÓRGANOS
Ciclofosfamida	7 000	7	Cardiaca, VOD hepática
Ifosfamida	16 000	2.7	Renal, CNS, VOD hepática
Tiotepa	1 000	18	GI, CNS, VOD hepática
Melfalán	180	5.6	GI, VOD hepática
Busulfán	640	9	GI, VOD hepática
Carmustina (BCNU)	1 050	5.3	Pulmón, VOD hepática
Cisplatino	200	2	PN, renal
Carboplatino	2 000	5	Renal, PN, VOD hepática

[a] Máxima dosis tolerada (acumulativa) en los protocolos de tratamiento.

predisponen a la sepsis bacteriana que surge del tracto gastrointestinal. En estos protocolos, la ciclofosfamida, el melfalán y la tiotepa tienen la ventaja de causar menos daño de la mucosa que los otros agentes. Sin embargo, en protocolos de altas dosis, otras toxicidades se vuelven limitantes (tabla 66-1).

Sistema nervioso

Las náuseas y los vómitos comúnmente siguen a la administración de mostaza nitrogenada o BCNU. La ifosfamida es la más neurotóxica de los agentes alquilantes y puede producir un estado mental alterado, coma, convulsiones generalizadas y ataxia cerebelosa. Estos efectos secundarios son el resultado de la liberación de cloroacetaldehído de la cadena lateral de cloroetilo enlazada con fosfato de la ifosfamida. La alta dosis de busulfán puede causar convulsiones; además, acelera la eliminación de la fenitoína, un medicamento anticonvulsivo.

Otros órganos

Todos los agentes alquilantes, incluida la temozolomida, han causado fibrosis pulmonar, por lo general varios meses después del tratamiento. En los regímenes de altas dosis, especialmente los que emplean busulfán o BCNU, el daño endotelial vascular puede precipitar la enfermedad venooclusiva (VOD) del hígado (tabla 66-1), un efecto secundario a menudo fatal que se revierte con éxito mediante *defibrotida*. La defibrotida es una mezcla de oligonucleótidos con propiedades profibrinolíticas aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos con VOD hepático. Las nitrosoureas y la ifosfamida, después de ciclos múltiples de terapia, pueden provocar insuficiencia renal. La ciclofosfamida y la ifosfamida liberan un metabolito nefrotóxico y urotóxico, la acroleína, que causa cistitis hemorrágica severa en regímenes de dosis altas. Este efecto adverso puede prevenirse mediante la administración concomitante de MESNA, que conjuga acroleína en la orina. La ifosfamida en altas dosis para trasplante causa una toxicidad renal crónica, a menudo irreversible; su nefrotoxicidad se correlaciona con la dosis total de fármaco recibida y aumenta la frecuencia en niños menores de 5 años. El síndrome puede deberse a cloroacetaldehído o acroleína excretada en la orina.

Los agentes alquilantes más inestables (p. ej., la mecloretamina y las nitrosoureas) tienen fuertes propiedades vesicantes, dañan las venas con el uso repetido y, si se extravasan, producen ulceración. Todos los agentes alquilantes tienen efectos tóxicos en los sistemas reproductivos masculino y femenino, causando una amenorrea a menudo permanente, particularmente en mujeres perimenopáusicas, y una azoospermia irreversible en los hombres.

Leucemogénesis

Los agentes alquilantes tienen una alta capacidad para inducir leucemia. La leucemia no linfocítica aguda, inducida por el tratamiento, a menudo se asocia con una mayor incidencia de mutaciones de p53, supresiones parciales o totales del cromosoma 5 o 7 y una respuesta reducida a la quimioterapia. La incidencia alcanza un máximo alrededor de 4 años después del tratamiento y puede afectar hasta al 5% de los pacientes tratados con regímenes que contienen fármacos alquilantes. La leucemia a menudo está precedida por un periodo de neutropenia o anemia y por una morfología de la médula ósea compatible con mielodisplasia. El melfalán, las nitrosoureas y el agente metilante procarbazina tienen la mayor propensión a causar leucemia, que es menos común después de la ciclofosfamida.

Farmacología clínica de las mostazas nitrogenadas

Mecloretamina

La mecloretamina HCl fue la primera mostaza nitrogenada utilizada clínicamente y es la más reactiva de las drogas de esta clase. Se utiliza de forma tópica para el tratamiento de CTCL como una solución que se mezcla rápido y se aplica a las áreas afectadas. Ha sido reemplazada con amplitud por ciclofosfamida, melfalán y otros agentes alquilantes más estables.

Ciclofosfamida

ADME

La ciclofosfamida se absorbe bien por vía oral y se activa al intermediario 4-hidroxi (véase la figura 66-3). Su tasa de activación metabólica muestra una variabilidad interpaciente significativa y aumenta con dosis sucesivas en regímenes de dosis altas, pero parece ser saturable en las concentraciones del compuesto original mayor de 150 µM. La 4-hidroxiciclofosfamida puede ser oxidada adicionalmente por el aldehído oxidasa, en el hígado o en el tejido tumoral, a metabolitos inactivos. La 4-hidroxiciclofosfamida y su tautómero, la aldofosfamida, viajan en la circulación a las células tumorales, donde la aldofosfamida se divide espontáneamente, generando cantidades estequiométricas de mostaza de fosforamida y acroleína. La mostaza de fosforamida es responsable de los efectos antitumorales, mientras que la acroleína causa cistitis hemorrágica que a menudo se observa durante el tratamiento con ciclofosfamida.

El pretratamiento con inductores de CYP como el fenobarbital aumenta la tasa de activación de los azoxifosforenos, pero no altera la exposición total a los metabolitos activos a lo largo del tiempo y no afecta la toxicidad o la eficacia. La ciclofosfamida se puede utilizar en dosis completas en pacientes con disfunción renal porque se elimina por metabolismo hepático. Los pacientes con disfunción hepática significativa deben recibir dosis reducidas. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan cerca de 1 h después de la administración oral; la $t_{1/2}$ del fármaco original en plasma es de aproximadamente 7 h.

Usos terapéuticos

La ciclofosfamida se administra por vía oral o intravenosa. Las dosis recomendadas varían mucho, y se deben consultar los protocolos estándar para determinar el programa y las dosis de ciclofosfamida en combinación con otros agentes quimioterapéuticos. La cifra más bajo de neutrófilos de 500 a 1 000 células/mm^3 generalmente sirve como un límite inferior para los ajustes de dosis en la terapia prolongada.

El espectro clínico de actividad para la ciclofosfamida es amplio. Es un componente esencial de muchas combinaciones de medicamentos efectivas para linfomas no Hodgkin, otras enfermedades malignas linfoides, cánceres de mama y ovario y tumores sólidos en niños. Se han reportado remisiones completas y supuestas curas cuando se ha administrado ciclofosfamida como agente único para el linfoma de Burkitt. Con frecuencia se usa en combinación con doxorrubicina y un taxano como terapia adyuvante después de la cirugía para el cáncer de mama. Debido a sus potentes propiedades inmunosupresoras, la ciclofosfamida se ha utilizado para tratar trastornos autoinmunes, incluida la granulomatosis de Wegener, la artritis reumatoide y el síndrome nefrótico. Se recomienda precaución cuando se considera utilizar el medicamento en condiciones no neoplásica, no sólo por sus efectos tóxicos sino también por su potencial para inducir la menopausia prematura, la esterilidad, los efectos teratogénicos y la leucemia.

Efectos adversos

La mostaza de fosforamida es responsable de los efectos antitumorales, mientras que la acroleína causa cistitis hemorrágica que a menudo se observa durante el tratamiento con la ciclofosfamida. Los pacientes deben recibir una hidratación intravenosa vigorosa durante el tratamiento de dosis alta. La hematuria enérgica en un paciente que recibe terapia oral

diaria debe conducir a la suspensión inmediata del fármaco. La hemorragia refractaria de la vejiga puede ser mortal en potencia y puede requerir una cistectomía para controlar el sangrado. Se ha observado una secreción inapropiada de la hormona antidiurética (por lo general a dosis superiores a 50 mg/kg) y puede conducir a la intoxicación con agua porque estos pacientes suelen estar vigorosamente hidratados. Además de la cistitis (contrarrestada por MESNA y diuresis), se pueden presentar efectos gastrointestinales, pulmonares, renales, hepáticos y cardiacos (necrosis hemorrágica del miocardio) después de una dosis alta con dosis totales superiores a 200 mg/kg.

Ifosfamida

La ifosfamida es un análogo de ciclofosfamida. La intoxicación grave del tracto urinario y del sistema nervioso central limitó al inicio el uso de ifosfamida, pero la hidratación adecuada y la administración concomitante de MESNA redujeron la toxicidad de la vejiga. La toxicidad del CNS se maneja con azul de metileno.

ADME

La ifosfamida tiene una eliminación plasmática $t_{1/2}$ ~1.5 h después de dosis de 3.8-5 g/m^2 y una $t_{1/2}$ algo más corta en dosis más bajas; su farmacocinética es muy variable debido a las tasas variables del metabolismo hepático (véase la leyenda de la figura 66-3).

Usos terapéuticos

La ifosfamida está aprobada para el tratamiento de pacientes con cáncer testicular de células germinales en recaída y con frecuencia se utiliza para el tratamiento por primera vez de pacientes pediátricos o adultos con sarcomas. Es un componente común de los regímenes de quimioterapia en dosis altas con rescate de médula ósea o células madre. En los regímenes no mieloablativos, la ifosfamida se infunde por vía intravenosa durante al menos 30 minutos a una dosis de 1.2 g/m^2/día o menos durante 5 días. El MESNA intravenoso se administra en forma de inyecciones en una dosis igual al 20% de la dosis de ifosfamida concomitante, y un 20% adicional 4 y 8 h más tarde, para una dosis total del 60% de la dosis de ifosfamida. De forma alternativa, MESNA puede administrarse concomitantemente en una sola dosis igual a la dosis de ifosfamida. Los pacientes también deben recibir al menos 2 L de fluido oral o intravenoso a diario. Los ciclos de tratamiento se repiten cada 3-4 semanas.

Efectos adversos

La ifosfamida tiene un perfil de toxicidad similar a la ciclofosfamida, aunque causa una mayor supresión de plaquetas, neurotoxicidad, nefrotoxicidad y daño urotelial. En regímenes de altas dosis (es decir, dosis totales de 12-14 g/m^2), puede causar toxicidad neurológica severa, incluyendo alucinaciones, coma y muerte, con síntomas que aparecen 12 h a 7 días después de comenzar la infusión de ifosfamida. Esta toxicidad puede ser el resultado de un metabolito, el cloroacetaldehído. La ifosfamida también causa náuseas, vómitos, anorexia, leucopenia, nefrotoxicidad y VOD del hígado.

Melfalán

El agente alquilante melfalán se usa principalmente para tratar el mieloma múltiple y, con menos frecuencia, como parte de la quimioterapia de dosis altas con el trasplante de médula ósea. Las acciones farmacológicas y citotóxicas generales del melfalán son similares a las de otros alquilantes bifuncionales. La droga no es un vesicante.

ADME

El melfalán oral se absorbe de manera inconsistente y, para la mayoría de las indicaciones, se administra como una infusión intravenosa. El fármaco tiene una $t_{1/2}$ plasmática de unos 45-90 minutos; del 10-15% de una dosis administrada se excreta sin cambios en la orina. Los pacientes con función renal disminuida pueden desarrollar mielosupresión inesperadamente grave.

Usos terapéuticos y efectos adversos

El melfalán para el mieloma múltiple se administra por vía oral durante 4-7 días cada 28 días, con dexametasona o talidomida. El tratamiento se repite a intervalos de 4 semanas en función de la respuesta y la tolerancia. Los ajustes de la dosis deben basarse en los recuentos de células sanguíneas. El melfalán también puede usarse en regímenes mieloablativos seguido de la reconstitución de médula ósea o de células madre de la sangre periférica. La toxicidad del melfalán es principalmente hematológica y es similar a la de otros agentes alquilantes. Las náuseas y los vómitos son menos frecuentes. El medicamento causa menos alopecia y, en raras ocasiones, disfunción renal o hepática.

Clorambucilo

Los efectos citotóxicos del clorambucilo en la médula ósea, los órganos linfoides y los tejidos epiteliales son similares a los observados con otras mostazas nitrogenadas. Como agente administrado por vía oral, el clorambucilo es bien tolerado en pequeñas dosis diarias y proporciona una titulación flexible de los recuentos sanguíneos. Las náuseas y los vómitos pueden ser el resultado de dosis orales únicas de 20 mg o más.

ADME

La absorción oral de clorambucilo es adecuada y confiable. El fármaco tiene una $t_{1/2}$ en plasma de alrededor de 1.5 h y se hidroliza a productos inactivos.

Usos terapéuticos y efectos adversos

El clorambucilo se usa casi exclusivamente en el tratamiento de CLL. En el tratamiento de CLL, el clorambucilo se administra una vez al día y se continúa durante 3-6 semanas. Con una caída en el recuento de leucocitos totales periféricos o mejoría clínica, la dosificación se ajusta para mantener los neutrófilos y las plaquetas a niveles aceptables. Con frecuencia, se requiere terapia de mantenimiento para mantener la respuesta clínica. El tratamiento con clorambucilo puede continuar durante meses o años, logrando sus efectos de forma gradual y, a menudo, sin toxicidad significativa para una médula ósea comprometida. La hipoplasia marcada de la médula ósea puede inducirse con dosis excesivas, pero los efectos mielosupresores son moderados, graduales y rápidamente reversibles. Es raro encontrar molestias gastrointestinales, azoospermia, amenorrea, fibrosis pulmonar, convulsiones, dermatitis y hepatotoxicidad. Se ha observado un marcado aumento en la incidencia de AML y otros tumores en el tratamiento de la policitemia vera y en pacientes con cáncer de mama que reciben clorambucilo como quimioterapia adyuvante.

Bendamustina

La bendamustina está aprobada para el tratamiento de CLL y linfoma no Hodgkin. La bendamustina se administra como una infusión intravenosa de 30 minutos los días 1 y 2 de un ciclo de 28 días. Dosis más bajas pueden estar indicadas en pacientes muy pretratados. La bendamustina se degrada pronto a través de la interacción de sulfhidrilo y la formación de aductos con macromoléculas; menos del 5% del fármaco original se excreta intacto en la orina. La *N*-desmetilación y la oxidación producen metabolitos que tienen actividad antitumoral, pero menos que la de la molécula original. El fármaco original tiene una $t_{1/2}$ plasmática de unos 30 minutos. El patrón de toxicidad clínica de la bendamustina es típico de los alquilantes, con una mielosupresión y mucositis rápidamente reversibles; ambas, por lo general, tolerables.

Etileniminas y metilmelaminas

Aunque las mostazas nitrogenadas que contienen grupos cloroetilo constituyen la clase más utilizada de agentes alquilantes, otros alquilantes como las etileniminas con mayor estabilidad química y actividad bien definida en tipos específicos de cáncer tienen valor en la práctica clínica.

Altretamina

La altretamina es estructuralmente similar a la trietilenmelamina (TEM). Se desconoce su mecanismo preciso de citotoxicidad, aunque puede alquilar DNA y proteínas. Es un tratamiento paliativo de pacientes con cáncer de ovario persistente o recurrente después de una terapia combinada basada en cisplatino. La dosis habitual de altretamina como agente único en el cáncer de ovario es de 260 mg/m^2/d en cuatro dosis divididas, durante 14 o 21 días consecutivos en un ciclo de 28 días, hasta en 12 ciclos.

ADME

La altretamina se absorbe bien en el tracto gastrointestinal; la $t_{1/2}$ de eliminación es de 4-10 h. El fármaco sufre una desmetilación rápida en el hígado; los metabolitos principales son pentametilmelamina y tetrametil melamina.

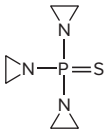
Efectos adversos

Las principales toxicidades de la altretamina son mielosupresión y neurotoxicidad. La altretamina causa neurotoxicidad tanto periférica como central (ataxia, depresión, confusión, somnolencia, alucinaciones, mareos

y vértigo). Los síntomas neurológicos disminuyen al suspender la terapia. Deben realizarse conteos de sangre periférica y un examen neurológico antes del inicio de cada curso de terapia. La terapia debe interrumpirse durante al menos 14 días y posteriormente reiniciarse con una dosificación menor si el recuento de glóbulos blancos cae a menos de 2 000 células/mm^3 o si el recuento de plaquetas cae a menos de 75 000 células/mm^3 o si aparecen síntomas gastrointestinales neurotóxicos o intolerables. Si los síntomas neurológicos no se estabilizan en el esquema de dosis reducidas, la altretamina debe suspenderse. Las náuseas y los vómitos también son efectos secundarios comunes y pueden ser limitantes de la dosis. La disfunción renal puede necesitar suspender el medicamento. Otros efectos adversos raros incluyen erupciones cutáneas, alopecia y toxicidad hepática. Puede desarrollarse hipotensión ortostática severa y potencialmente mortal en pacientes que reciben inhibidores de la MAO, amitriptilina, imipramina o fenelzina de forma simultánea con altretamina.

Tiotepa

La tiotepa consiste en tres grupos de etilenoimina estabilizados por unión a la base tiofosforilo nucleofílica. Su uso actual es sobre todo para regímenes de quimioterapia de dosis alta. Los CYP hepáticos convierten rápidamente la tiotepa a su metabolito primario desulfurado, TEPA. Tanto la tiotepa como el TEPA forman enlaces cruzados de DNA.



ADME

A las pocas horas de la administración de tiotepa, el TEPA se convierte en la forma predominante del fármaco presente en el plasma. El compuesto original tiene una $t_{1/2}$ en el plasma de 1.2-2 h; TEPA tiene una $t_{1/2}$ más larga, de 3-24 h. La farmacocinética de tiotepa es esencialmente la misma en niños que en adultos a dosis convencionales (≤80 mg/m^2), y el fármaco y la $t_{1/2}$ de su metabolito no se modifican en niños que reciben dosis altas de 300 mg/m^2/d durante 3 días. Menos del 10% del fármaco administrado aparece en la orina como fármaco original o el metabolito primario.

Efectos adversos

Las toxicidades incluyen mielosupresión y, en menor medida, mucositis. La mielosupresión tiende a desarrollarse algo más tarde que con ciclofosfamida, con las cifras mínimas leucopénicos a las 2 semanas y conteos más bajos plaquetarios a las 3 semanas. En dosis altas, la tiotepa puede causar síntomas neurotóxicos, incluyendo coma y convulsiones.

Alquilsulfonatos

Busulfán

El busulfán ejerce pocas acciones farmacológicas además de la mielosupresión a dosis convencionales y, antes del advenimiento del mesilato de imatinib, era un agente estándar para pacientes en la fase crónica de la leucemia mielocítica y causaba pancitopenia severa y prolongada en algunos pacientes. El busulfán ahora se usa principalmente en regímenes de dosis altas, en los que la fibrosis pulmonar, el daño de la mucosa gastrointestinal y el VOD hepático son toxicidades importantes.

ADME

El busulfán se absorbe bien después de la administración oral y tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 2-3 h. El fármaco está conjugado a GSH por GSTA1A y metabolizado, además, por vías dependientes de CYP; su principal metabolito urinario es el ácido metano sulfónico. En dosis altas, los niños menores de 18 años eliminan el medicamento de dos a cuatro veces más rápido que los adultos y toleran dosis más altas. La eliminación de busulfán varía considerablemente entre los pacientes. La VOD se asocia con un AUC alto (>1 500 μM × min) y una eliminación lenta, lo que lleva a recomendaciones para el ajuste de la dosis en función del control del nivel de fármaco. Una concentración objetivo en estado estable de 600-900 ng/ml en plasma en adultos o AUC <1 000 μM × min en niños logra un equilibrio apropiado entre la toxicidad y el beneficio terapéutico.

Usos terapéuticos

En el tratamiento de la CML, la dosis oral inicial de busulfán varía con el recuento total de leucocitos y la gravedad de la enfermedad; las dosis diarias se ajustan a respuestas hematológicas y clínicas posteriores, con el objetivo de reducir el recuento total de leucocitos a 10 000 células/mm^3 o menos. Por lo general, no se observa una disminución en el recuento de leucocitos durante los primeros 10-15 días de tratamiento, y el recuento de leucocitos puede aumentar durante este periodo. Debido a que el recuento de leucocitos puede disminuir durante más de 1 mes después de suspender el medicamento, se recomienda que se retire el busulfán cuando el recuento total de leucocitos haya descendido en alrededor de 15 000 células/mm^3. Un recuento leucocitario normal por lo general se logra dentro de las 12-20 semanas. Durante la remisión, el tratamiento diario se reanuda cuando el recuento total de leucocitos alcanza aproximadamente 50 000 células/mm^3.

En la terapia de dosis alta, los anticonvulsivantes se deben usar de forma conjunta para proteger contra las toxicidades agudas del CNS, incluidas las convulsiones tonicoclónicas que pueden ocurrir varias horas después de cada dosis. Aunque la fenitoína es una opción frecuente, la fenitoína induce las GST que metabolizan el busulfán, reduciendo su AUC en aproximadamente un 20%. En pacientes que requieren medicación anticonvulsivante concomitante, se recomiendan benzodiazepinas que no inducen enzimas, como lorazepam y clonazepam, como una alternativa a la fenitoína. Si se usa fenitoína al mismo tiempo, se deben monitorizar los niveles de busulfán en plasma y la dosis de busulfán debe ajustarse en consecuencia.

Efectos adversos

Los efectos tóxicos del busulfán están relacionados con sus propiedades mielosupresoras; puede ocurrir trombocitopenia prolongada. Ocasionalmente, los pacientes experimentan náuseas, vómitos y diarrea. El uso a largo plazo conduce a la impotencia, la esterilidad, la amenorrea y la malformación fetal. En raras ocasiones, los pacientes desarrollan astenia e hipotensión. El busulfán en dosis altas causa VOD del hígado en el 10% o menos de los pacientes, así como convulsiones, cistitis hemorrágica, alopecia permanente y cataratas. La coincidencia de la VOD y la hepatotoxicidad aumentan con la administración concomitante de fármacos que inhiben los CYP, incluidos los imidazoles y el metronidazol, posiblemente mediante la inhibición de la eliminación del busulfán o sus metabolitos tóxicos.

Nitrosoureas

Las nitrosoureas tienen un papel importante en el tratamiento de los tumores cerebrales y encuentran uso ocasional en el tratamiento de linfomas y en regímenes de altas dosis con reconstitución de la médula ósea. Funcionan como agentes alquilantes bifuncionales, pero difieren de las mostazas nitrogenadas convencionales tanto en propiedades farmacológicas como toxicológicas.

La carmustina (BCNU) y la lomustina (CCNU, que no se analizan en detalle) son en alto grado lipofílicas y, por tanto, cruzan de manera fácil la barrera hematoencefálica, una propiedad importante en el tratamiento de los tumores cerebrales. Desafortunadamente, con la excepción de la estreptozocina, las nitrosoureas causan una mielosupresión profunda y tardía, con recuperación de 4-6 semanas después de una dosis única. El tratamiento a largo plazo con las nitrosoureas, en especial con la semustina (metil-CCNU), ha dado como resultado una insuficiencia renal. Al igual que con otros agentes alquilantes, las nitrosoureas son altamente carcinogénicas y mutagénicas. Generan restos alquilantes y carbamilantes (véase la figura 66-4).

Carmustina (BCNU)

La principal acción de la carmustina es su alquilación del DNA en la posición O6-guanina, un aducto reparado por MGMT. La metilación del promotor de MGMT inhibe su expresión en aproximadamente 30% de los gliomas primarios y está asociada con la sensibilidad a las nitrosoureas. En dosis altas con rescate de médula ósea, la carmustina produce VOD hepático, fibrosis pulmonar, insuficiencia renal y leucemia secundaria.

ADME

La carmustina es inestable en solución acuosa y en fluidos corporales. Después de la infusión intravenosa, desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ muy variable de 15-90 minutos o más. Aproximadamente del 30-80% del medicamento aparece en la orina dentro de las 24 h como productos de

degradación. Los metabolitos alquilantes entran con rapidez en el CFS, y sus concentraciones en el CFS alcanzan del 15-30% de los valores plasmáticos concurrentes.

Usos terapéuticos

La carmustina (BCNU) se administra por vía intravenosa durante 1-2 horas y se repite cada 6 semanas. Debido a su capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, la carmustina se ha utilizado en el tratamiento de gliomas malignos. Una lámina de carmustina implantable está disponible para su uso como complemento de la cirugía de glioblastoma multiforme recurrente.

Estreptozocina

La estreptozocina (o estreptozotocina) tiene un resto de metilnitrosourea unido al carbono 2 de la glucosa. Tiene una gran afinidad por las células de los islotes de Langerhans y causa diabetes en animales de experimentación.

ADME

La estreptozocina se degrada pronto después de la administración intravenosa. La $t_{1/2}$ del fármaco es de aproximadamente 15 minutos. Sólo del 10-20% de cada dosis se recupera intacta en la orina.

Usos terapéuticos

La estreptozocina se usa en el tratamiento del carcinoma de las células de los islotes pancreáticos humanos y tumores carcinoides. Se administra por vía intravenosa una vez al día durante 5 días; este curso se repite cada 6 semanas. De forma alternativa, se puede administrar una dosis mayor semanalmente durante 2 semanas, y luego la dosis puede aumentarse con la misma frecuencia según se tolere.

Efectos adversos

La náusea es frecuente. La toxicidad renal o hepática leve, reversible ocurre en aproximadamente dos tercios de los casos; en menos del 10% de los pacientes, la toxicidad renal puede ser acumulativa con cada dosis y puede conducir a insuficiencia renal irreversible. La estreptozocina no debe administrarse junto con otros medicamentos nefrotóxicos. Las toxicidades hematológicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) ocurren en el 20% de los pacientes.

Triazenos

Dacarbazina (DTIC)

La dacarbazina funciona como agente metilante después de la activación metabólica del metabolito monometiltriazeno MTIC. Destruye las células en todas las fases del ciclo celular. La resistencia se ha atribuido a la eliminación de grupos metilo de las bases de guanina O6 en el DNA por MGMT.

ADME

La dacarbazina se administra por vía intravenosa. Después de una fase rápida inicial ($t_{1/2}$ de unos 20 min), la dacarbazina se elimina del plasma con una $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente 5 h. La $t_{1/2}$ se prolonga en presencia de enfermedad hepática o renal. Casi el 50% del compuesto se excreta intacto en la orina por secreción tubular.

Usos terapéuticos

La indicación clínica principal para la dacarbazina es en la quimioterapia de la enfermedad de Hodgkin. En combinación con otros medicamentos para la enfermedad de Hodgkin, la dacarbazina se administra los días 1 y 15 y se repite cada 4 semanas durante hasta 6 ciclos (véase NCCN). Es modestamente efectivo contra el melanoma maligno y los sarcomas adultos. La dacarbazina para el melanoma maligno se administra por un periodo de 10 días, que se repite cada 28 días; de forma alternativa puede administrarse diariamente durante 5 días y repetirse cada 3 semanas. La extravasación de la droga puede causar daño tisular y dolor severo. Su uso en pacientes con melanoma ha sido reemplazado en gran medida por inhibidores del punto de control inmunitario y agentes dirigidos a la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno típicamente activada (véase capítulo 67).

Efectos adversos

La dacarbazina induce náuseas y vómitos en más del 90% de los pacientes; el vómito es usual que se produzca de 1-3 h después del tratamiento y puede durar hasta 12 horas. La mielosupresión, tanto con leucopenia como con trombocitopenia, es leve y fácilmente reversible en 1-2 semanas. Se puede presentar un síndrome similar a la gripe. La toxicidad hepática, la alopecia, el enrojecimiento facial, la neurotoxicidad y las reacciones dermatológicas son efectos adversos menos comunes.

Temozolomida

La temozolomida es el agente estándar, en combinación con la radioterapia, para pacientes con glioma maligno y astrocitoma. La temozolomida, como la dacarbazina, forma el metabolito metilante MTIC y destruyen las células en todas las fases del ciclo celular. Es más activo en tumores deficientes en MGMT.

ADME

La temozolomida se administra por vía oral y tiene una biodisponibilidad cercana al 100%. Los niveles plasmáticos del fármaco original disminuyen con una $t_{1/2}$ de 1-2 h. El metabolito activo primario MTIC alcanza una concentración plasmática máxima (150 ng/ml) 90 minutos después de cada dosis y disminuye con una $t_{1/2}$ de 2 h. Escasa cantidad de medicamento intacto se recupera en la orina, el principal metabolito urinario es el imidazol carboxamida inactivo.

Efectos adversos

Las toxicidades de la temozolomida son similares a las de DTIC. La monitorización hematológica es necesaria para guiar los ajustes de dosificación.

Metilhidrazinas

Procarbazina

La procarbazina se usa en tumores cerebrales malignos y en regímenes combinados para pacientes con enfermedad de Hodgkin.

Mecanismos de acción

La actividad antineoplásica de la procarbazina resulta de su conversión por metabolismo oxidativo hepático mediado por CYP a especies alquilantes en extremo reactivas que metilan DNA. La procarbazina activada puede producir daño cromosómico, incluyendo roturas y translocaciones de la cromátida, consistentes con sus acciones mutagénicas y carcinogénicas. La resistencia a la procarbazina se desarrolla rápidamente cuando se usa como agente único; un mecanismo de resistencia resulta del aumento de la expresión de MGMT, que repara la metilación de guanina.

ADME

El comportamiento farmacocinético de la procarbazina no ha sido definido por completo. El fármaco se metaboliza ampliamente por los CYP a intermedios azoicos, metilazoicos y bencilazoicos, que se encuentran en el plasma y producen los metabolitos alquilantes en las células tumorales. En pacientes con cáncer cerebral, el uso concomitante de medicamentos anticonvulsivos que inducen CYP hepáticos no altera de manera significativa la farmacocinética del fármaco original.

Usos terapéuticos

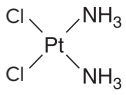
La procarbazina se usa en regímenes de combinación como MOPP para la enfermedad de Hodgkin. También se usa en el tratamiento de gliomas como parte del régimen de PVC (procarbacina, vincristina y CCNU).

Efectos adversos

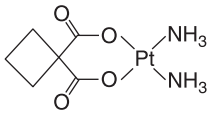
Los efectos tóxicos más comunes incluyen leucopenia y trombocitopenia, que comienzan durante la segunda semana de tratamiento y se revierten dentro de 2 semanas de tratamiento. Los síntomas GI, como náuseas y vómitos leves, ocurren en la mayoría de los pacientes; diarrea y sarpullido se observan entre el 5 y el 10% de los casos. También se han informado alteraciones del comportamiento. Debido a que la procarbazina aumenta los efectos sedantes, se debe evitar el uso concomitante de depresores del CNS. El medicamento es un inhibidor débil de la MAO; bloquea el metabolismo de las catecolaminas, los simpaticomiméticos y la tiramina dietética y, por tanto, puede provocar hipertensión en pacientes expuestos simultáneamente a estos. La procarbazina tiene acciones similares a disulfiram, por tanto, se debe evitar la ingestión de alcohol. El fármaco es muy carcinogénico, mutagénico y teratogénico y se asocia con un riesgo del 5-10% de leucemia aguda en pacientes tratados con MOPP. El mayor riesgo es para los pacientes que también reciben radioterapia. La procarbazina es un potente agente inmunosupresor. Causa infertilidad, en particular, en los hombres.

Complejos de coordinación de platino

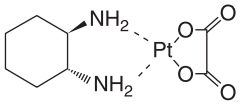
Los complejos de coordinación de platino tienen una amplia actividad antineoplásica y se han convertido en la base para el tratamiento de cánceres de ovario, cabeza y cuello, vejiga, esófago, pulmón y colon. Aunque el cisplatino y otros complejos de platino no forman compuestos intermedios de ion carbonio como otros agentes alquilantes o DNA alquilantes convecionales, se unen covalentemente a sitios nucleófilos en el DNA y comparten muchos atributos farmacológicos con los alquilantes.



CISPLATINO



CARBOPLATINO



OXALIPLATINO

Mecanismos de acción

El cisplatino, carboplatino y oxaliplatino entran en las células por el transportador de Cu^{2+} de alta afinidad CTR1 (SLC31A1, un miembro de la familia de portadores de soluto; véase capítulo 5) y al hacerlo contribuyen a la degradación del transportador. Los compuestos se extruyen activamente de las células por los exportadores de cobre ATP7A y ATP7B y por MRP1; la expresión variable de estos transportadores puede contribuir a la resistencia clínica, junto con una variedad de otras proteínas y fenómenos epigenéticos (Shen *et al.*, 2012). Dentro de la célula, los ligandos de cloruro, ciclohexano u oxalato de los análogos son desplazados por moléculas de agua, produciendo una molécula cargada positivamente que reacciona con sitios nucleófilos en el DNA y las proteínas.

La acuación del cisplatino se ve favorecida por las bajas concentraciones de Cl^- dentro de la célula y en la orina. Las altas concentraciones de Cl^- estabilizan el fármaco, lo que explica la efectividad de la diuresis de Cl^- para prevenir la nefrotoxicidad. Los complejos de platino activados pueden reaccionar con regiones ricas en electrones, tales como sulfhidrilos, y con varios sitios en el DNA, formando enlaces cruzados entre cadenas e intracatenarios. Los aductos de DNA-platino inhiben la replicación y la transcripción, conducen a roturas y codificaciones erróneas de una o dos cadenas, y si son reconocidas por p53 y otras proteínas de punto de control, provocan la inducción de apoptosis. La formación de aductos es un importante predictor de respuesta clínica (Reed *et al.*, 1998). Los análogos difieren en la conformación de sus aductos y los efectos del aducto en la estructura y función del DNA. El oxaliplatino y el carboplatino son más lentos para formar aductos. Los aductos de oxaliplatino son más voluminosos y menos reparables, crean un patrón diferente de distorsión de la hélice de DNA y difieren de los aductos de cisplatino en el patrón de enlaces de hidrógeno a segmentos adyacentes de DNA (Sharma *et al.*, 2007).

A diferencia de otros análogos de platino, el oxaliplatino exhibe una citotoxicidad que no depende de un sistema de MMR activo, lo que puede explicar su mayor actividad en el cáncer colorrectal. También parece menos dependiente de la presencia de proteínas HMG requeridas por otros derivados de platino. Los cánceres testiculares tienen una alta concentración de proteínas HMG y son bastante sensibles al cisplatino. Los cánceres de mama de tipo basal, como aquellos con mutaciones *BRCA1* y *BRCA2*, carecen de amplificación *HER2* y expresión de receptores hormonales y parecen ser excepcionalmente susceptibles al cisplatino a través de su regulación positiva de las vías apoptóticas gobernadas por p63 y p73 (Deyoung y Ellisen, 2007). La especificidad del ciclo celular del cisplatino difiere entre los tipos de células; los efectos de la reticulación son más pronunciados durante la fase S. Los análogos de platino son mutagénicos, teratogénicos y carcinogénicos. La quimioterapia basada en cisplatino o carboplatino para el cáncer de ovario se asocia con un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar leucemia secundaria.

Resistencia a los análogos de platino

La resistencia a los análogos de platino probablemente sea multifactorial; los compuestos difieren en su grado de resistencia cruzada. El carboplatino comparte resistencia cruzada con el cisplatino en la mayoría de los tumores experimentales, mientras que el oxaliplatino no lo hace.

Varios factores influyen en la sensibilidad a los análogos de platino en células experimentales, incluida la acumulación de fármaco intracelular y los niveles intracelulares de glutatión y otros sulfhidrilos, como la metalotioneína, que se unen e inactivan el fármaco y las tasas de reparación de los aductos de DNA. La reparación de aductos de DNA de platino requiere la participación de la vía NER. La inhibición o pérdida de NER aumenta la sensibilidad al cisplatino en pacientes con cáncer de ovario, mientras que la sobreexpresión de componentes NER se asocia con una respuesta deficiente a la terapia con cisplatino u oxaliplatino en cáncer de pulmón, colon y gástrico (Paré *et al.*, 2008).

La resistencia a cisplatino, pero no a oxaliplatino, parece estar mediada de forma parcial por la pérdida de función en las proteínas MMR. En ausencia de una reparación efectiva de los aductos de DNA-platino, las células sensibles no pueden replicar o transcribir las partes afectadas de la cadena de DNA. Algunas DNA polimerasas pueden eludir los aductos, posiblemente contribuyendo a la resistencia. La sobreexpresión de los transportadores de eflujo de cobre ATP7A y ATP7B se correlaciona con la supervivencia deficiente después del tratamiento con cisplatino para el cáncer de ovario (Shen *et al.*, 2012).

Cisplatino

ADME

El cisplatino se administra sólo por vía intravenosa. Para prevenir la toxicidad renal, es importante establecer una diuresis del cloruro mediante la infusión de 1-2 litros de solución salina normal antes del tratamiento. La cantidad apropiada de cisplatino luego se diluye en una solución que contiene dextrosa, solución salina y manitol y se administra por vía intravenosa durante 4-6 horas. Debido a que el aluminio inactiva el cisplatino, el medicamento no debe entrar en contacto con agujas u otros equipos de infusión que contengan aluminio durante su preparación o administración. Después de la administración intravenosa, el cisplatino tiene una $t_{1/2}$ de eliminación plasmática inicial de 25-50 minutos; las concentraciones de fármaco total (unido y no unido) disminuyen a partir de entonces, con una $t_{1/2}$ de 24 horas o más. Más del 90% del platino en la sangre se une covalentemente a proteínas plasmáticas. Se encuentran altas concentraciones de cisplatino en el riñón, el hígado, el intestino y los testículos; el cisplatino penetra poco en el CNS. Sólo una pequeña porción del fármaco se excreta por el riñón durante las primeras 6 h; a las 24 h, hasta el 25% se excreta, y en 5 días, hasta el 43% de la dosis administrada se recupera en la orina, en lo fundamental unida covalentemente a proteínas y péptidos. La excreción biliar o intestinal de cisplatino es mínima.

Usos terapéuticos

El cisplatino, en combinación con bleomicina, etopósido o con ifosfamida y vinblastina, cura al 90% de los pacientes con cáncer testicular. Usado con paclitaxel, el cisplatino o carboplatino induce una respuesta completa en la mayoría de los pacientes con carcinoma de ovario. El cisplatino produce respuestas en cánceres de vejiga, cabeza y cuello, cuello uterino y endometrio; todas las formas de carcinoma de pulmón; carcinomas anales y rectales, y neoplasmas de la infancia. El fármaco también sensibiliza las células a la radioterapia y mejora el control de los tumores pulmonares, esofágicos y de cabeza y cuello, localmente avanzados, cuando se administran con irradiación.

Efectos adversos

La nefrotoxicidad inducida por cisplatino se ha mejorado en gran medida mediante la hidratación previa forzada y la diuresis con cloruro. La amifostina, un agente citoprotector de tiofosfato, reduce la toxicidad renal asociada con la administración repetida de cisplatino. La ototoxicidad causada por el cisplatino no se ve afectada por la diuresis y se manifiesta por el tinnitus y la pérdida de audición de alta frecuencia. En casi todos los pacientes se producen náuseas y vómitos marcados y, por lo general, pueden controlarse con antagonistas del receptor 5HT3, antagonistas del receptor de neurocinina (NK_1) (p. ej., el *aprepitant*) y corticosteroides en dosis altas.

En dosis más altas o después de ciclos múltiples de tratamiento, el cisplatino causa una neuropatía sensorial y motora periférica progresiva que puede empeorar después de la interrupción del fármaco y puede agravarse por el tratamiento posterior o simultáneo con taxanos u otros fármacos neurotóxicos. El cisplatino causa mielosupresión leve a moderada, con leucopenia transitoria y trombocitopenia. La anemia puede volverse prominente después de múltiples ciclos de tratamiento. Las alteraciones electrolíticas, que incluyen hipomagnesemia, hipocalcemia, hipopotasemia e

hipofosfatemia, son comunes. La hipocalcemia y la hipomagnesemia secundarias al daño tubular y al desgaste renal de electrolitos pueden producir tetania si no se trata. Se recomienda la medición rutinaria de las concentraciones de Mg^{2+} en plasma. La hiperuricemia, la anemia hemolítica y las anomalías cardiacas son efectos secundarios poco frecuentes. Las reacciones anafilácticas, caracterizadas por edema facial, broncoconstricción, taquicardia e hipotensión, pueden ocurrir minutos después de la administración y deben tratarse con inyección intravenosa de epinefrina y corticosteroides o antihistamínicos. El cisplatino se ha asociado con el desarrollo de AML, generalmente 4 años o más después del tratamiento.

Carboplatino

Los mecanismos de acción y resistencia y el espectro de la actividad clínica del carboplatino son similares al cisplatino. Sin embargo, los dos medicamentos difieren significativamente en sus propiedades químicas, farmacocinéticas y toxicológicas.

ADME

Debido a que el carboplatino es mucho menos reactivo que el cisplatino, la mayoría del fármaco en el plasma permanece en su forma original, sin unirse a las proteínas. La mayoría del fármaco se elimina por excreción renal, con una $t_{1/2}$ de cerca de 2 h. Una pequeña fracción de platino se une de manera irreversible a las proteínas del plasma y desaparece lentamente, con una $t_{1/2}$ de 5 días o más.

Usos terapéuticos

El carboplatino y el cisplatino son por igual efectivos en el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario con citorreducción subóptima, cáncer de pulmón de células no pequeñas y cáncer de pulmón de células pequeñas en estadio extenso; sin embargo, el carboplatino puede ser menos efectivo que el cisplatino en el tratamiento de pacientes con cáncer de células germinales, de cabeza y cuello y cáncer de esófago. El carboplatino es una alternativa efectiva para tumores receptivos en pacientes que no pueden tolerar el cisplatino debido a la función renal alterada, náuseas refractarias, discapacidad auditiva significativa o neuropatía, pero las dosis deben ajustarse para la función renal. Además, se puede usar en terapia de dosis alta con rescate de células madre periféricas o médula ósea. El carboplatino se administra como una infusión intravenosa durante al menos 15 minutos y se administra una vez cada 21-28 días; la dosis global de carboplatino debe ajustarse en proporción a la reducción de la eliminación de creatinina en pacientes con CL_{Cr} <60 ml/min y utilizar la fórmula de Calvert para el ajuste (Calvert *et al.*, 1989).

Efectos adversos

El carboplatino es de manera relativa bien tolerado clínicamente, causando menos náuseas, neurotoxicidad, ototoxicidad y nefrotoxicidad que el cisplatino. La toxicidad limitante de la dosis de carboplatino es la mielosupresión, en lo principal trombocitopenia. Puede causar una reacción de hipersensibilidad; en pacientes con una reacción leve, premedicación, dosis graduales de medicamento e infusión más prolongada conducen a la desensibilización.

Oxaliplatino

ADME

El oxaliplatino tiene un $t_{1/2}$ corta en plasma, probablemente como resultado de su rápida absorción por los tejidos y su reactividad; la $t_{1/2}$ inicial es de unos 17 min. No se requiere ajuste de dosis para la disfunción hepática o para pacientes con una CL_{Cr} ≥20 ml/min.

Usos terapéuticos

El oxaliplatino exhibe un rango de actividad antitumoral (cáncer colorrectal y gástrico) que difiere de otros agentes de platino. La efectividad de oxaliplatino en el cáncer colorrectal es quizás debido a sus efectos independientes de MMR y HMG. También suprime la expresión de TS, la enzima blanco de la acción 5FU, que puede promover la sinergia de estos dos fármacos (Fischel *et al.*, 2002). En combinación con 5FU, está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal.

Efectos adversos

La toxicidad limitante de la dosis de oxaliplatino es la neuropatía periférica. Una forma aguda, a menudo desencadenada por la exposición a líquidos fríos, se manifiesta como parestesias o disestesias en las extremidades superiores e inferiores, la boca y la garganta. Un segundo tipo se relaciona con la dosis acumulativa y tiene características similares a la neuropatía por cisplatino; el 75% de los pacientes que reciben una dosis acumulada de 1 560 mg/m^2 experimentan neurotoxicidad sensorial progresiva, con disestesia, ataxia y entumecimiento de las extremidades. La toxicidad hematológica es de leve a moderada, excepto en el caso de las citopenias inmunes mediadas poco frecuentes; la náusea está bien controlada con los antagonistas del receptor $5HT_3$. El oxaliplatino puede causar leucemia y fibrosis pulmonar meses o años después de la administración. El oxaliplatino puede causar una respuesta alérgica aguda con urticaria, hipotensión y broncoconstricción.

II. Antimetabolitos

Análogos de ácido fólico

El ácido fólico es un factor dietético esencial que se convierte mediante reducción enzimática en cofactores de FH_4 que proporcionan grupos metilo para la síntesis de precursores de DNA (timidilato y purinas) y RNA (purinas) (Wilson *et al.*, 2014). Los análogos de ácido fólico tales como MTX interfieren con el metabolismo de FH_4 (figura 66-5), reduciendo la capacidad celular para la transferencia de un carbono y las reacciones de metilación en la síntesis de ribonucleótidos de purina y TMP, inhibiendo así la replicación de DNA.

HISTORIA **Quimioterapia antifolato**

La quimioterapia con antifolato produjo las primeras remisiones sorprendentes, aunque temporales, en la leucemia (Farber *et al.*, 1948) y la primera cura de un tumor sólido, el coriocarcinoma (Berlin *et al.*, 1963). El interés en los antagonistas de folato aumentó aún más con el desarrollo de una terapia de combinación curativa para la leucemia linfocítica aguda infantil; en esta terapia, el MTX jugó un papel crítico tanto en el tratamiento sistémico como en la terapia intratecal. La introducción de regímenes de altas dosis con "rescate" de la toxicidad en el hospedero por medio del folato reducido, leucovorina (ácido folínico, factor citrovorum, 5-formil tetrahidrofolato, N^5-formil FH_4) extendió aún más la efectividad de este fármaco a linfomas sistémicos y del CNS, sarcoma osteogénico y leucemia. El reconocimiento de que el MTX, un inhibidor de DHFR, también inhibe directamente las enzimas dependientes de folato de la síntesis *de novo* de purina y la síntesis de timidilato condujo al desarrollo de análogos de antifolato que se dirigen en específico a estas otras enzimas dependientes de folato. Los nuevos congéneres tienen mayor capacidad para transportarse al interior de las células tumorales (*pralatrexato*) y ejercen su efecto inhibitorio primario sobre TS (*raltitrexed*), los primeros pasos en la biosíntesis de purinas (*lometrexol*) o ambos (*pemetrexed,* antifolato con múltiples sitios de acción).

Mecanismo de acción

El objetivo principal de los análogos fólicos, como el MTX, es la enzima DHFR (véase figura 66-6). Para funcionar como un cofactor en las reacciones de transferencia de un carbono, el folato debe reducirse por DHFR a FH_4. Los inhibidores tales como MTX, con una alta afinidad por DHFR (K_i aproximadamente 0.01-0.2 nM), causan el agotamiento parcial de N^{5-10} metileno FH_4 y N^{10} formil FH_4 cofactores que se requieren para la síntesis de timidilato y purinas. Además, el MTX, como los folatos celulares, se agrega a una serie de poliglutamatos (MTX-PG) tanto en células normales como tumorales (figura 66-5). Estas PG constituyen formas de almacenamiento intracelular de folatos y análogos de folato que aumentan drásticamente la potencia inhibidora del análogo en sitios adicionales, que incluyen TS y dos enzimas iniciales en la vía biosintética de la purina. Las PG de FH_2 que se acumulan en las células después del bloqueo de la reacción con DHFR también actúan como inhibidores de TS y otras enzimas (véase la figura 66-6) (Allegra *et al.*, 1987b).

Toxicidad selectiva; rescate

Como con la mayoría de los antimetabolitos, el MTX es selectivo parcialmente para las células tumorales y destruye las células normales que se dividen muy rápido, como las del epitelio intestinal y la médula ósea. Los

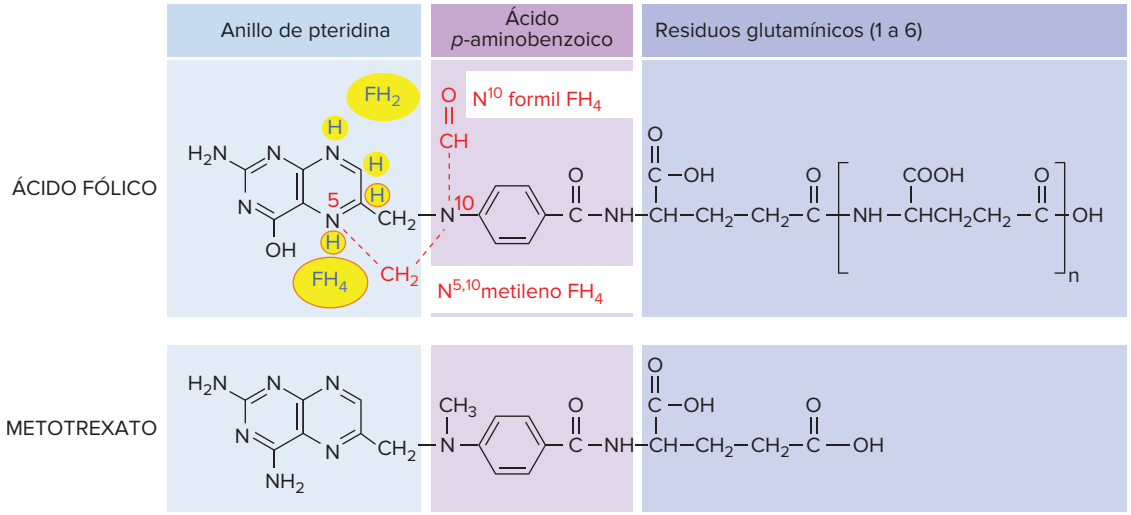


Figura 66-5 ***Ácido fólico, intermedios metabólicos y MTX.*** *El sombreado identifica características estructurales comunes y áreas de modificación.* Los reflejos amarillos indican sitios modificados por DHFR a FH_2 (DHF) y a FH_4 (THF); los átomos y enlaces rojos indican intermedios metabólicos que sirven como donantes de un solo carbono (véanse las vías en la figura 66-6).

antagonistas de folato matan las células durante la fase S del ciclo celular y son más eficaces cuando las células proliferan con rapidez. Los efectos tóxicos del MTX pueden terminarse mediante la administración de leucovorina, una coenzima de folato reducida por completo que llena el conjunto intracelular de los cofactores de FH_4 (véase figura 66-6).

Entrada y retención celular

Debido a que el ácido fólico y muchos de sus análogos son polares, cruzan mal la barrera hematoencefálica y requieren mecanismos de transporte específicos para ingresar a las células de los mamíferos. Tres sistemas de transporte de folato hacia adentro se encuentran en las células de los mamíferos:

1. Un receptor de folato, que tiene una alta afinidad por el ácido fólico pero una capacidad mucho menor para transportar MTX y otros análogos.
2. El transportador reducido de folato, la principal proteína de tránsito para MTX, raltitrexed, pemetrexed y la mayoría de los análogos.
3. Un transportador que está activo a pH bajo.

El transportador reducido de folato está marcadamente expresado en el subtipo hiperdiploide de ALL, que tiene una sensibilidad extrema al MTX (Pui *et al.*, 2004). Una vez en la célula, la enzima folilpoliglutamato sintetasa agrega restos de glutamilo adicionales a la molécula. Debido a que estas PG más altas están cargadas de forma potente y cruzan las membranas celulares pobremente, la poliglutamación sirve como un mecanismo de atrapamiento de iones dentro de la célula. La poliglutamación también puede explicar la retención prolongada de MTX en el epitelio coriónico (donde es un potente abortivo); en tumores derivados de este tejido, tales como células de coriocarcinoma, y en tejidos normales sujetos a la toxicidad acumulativa del fármaco, como el hígado. Los folatos y análogos de poliglutamil tienen una afinidad sustancialmente mayor que la forma de monoglutamato para las enzimas dependientes de folato que se requieren para la síntesis de purina y timidilato y tienen al menos la misma afinidad por DHFR.

Congéneres más nuevos

Se han identificado nuevos antagonistas de folatos que son mejores sustratos para el portador de folato reducido. En esfuerzos para eludir el sistema obligatorio de transporte a través de la membrana y facilitar la penetración de la barrera hematoencefálica, se han sintetizado antagonistas de folato solubles en lípidos. El trimerexato, un análogo soluble en

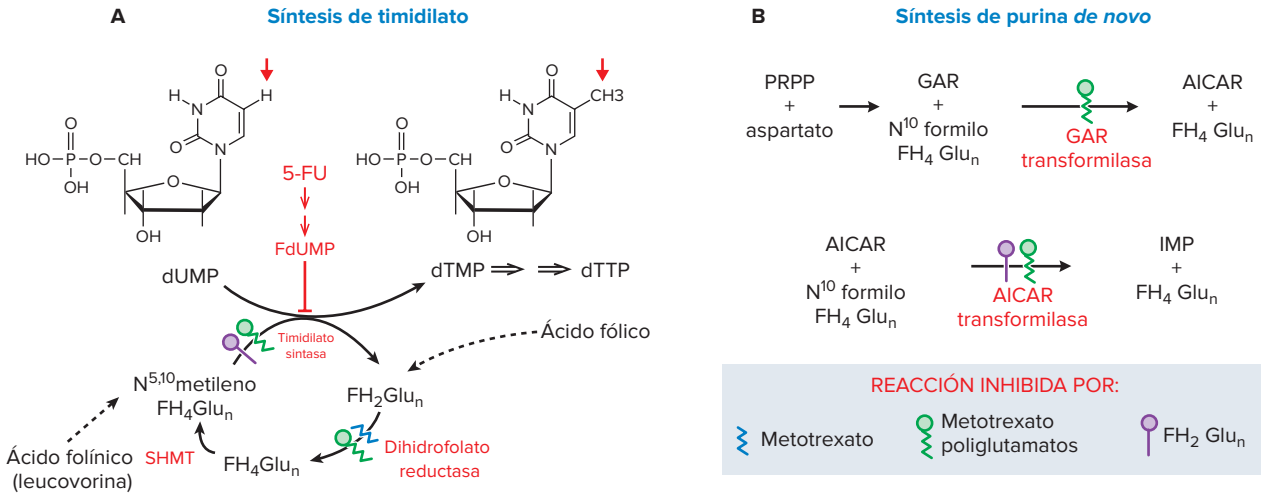


Figura 66-6 ***Metabolismo del folato y las acciones de los 5FU, MTX y poliglutamatos MTX.*** **A.** ***Síntesis de timidilato*** (para la composición de folatos, véase figura 66-5). **B.** ***Síntesis de purina de novo***. GAR transformilasa proporciona C8 y AICAR transformilasa C2 en la biosíntesis del anillo de purina (véase figura 66-1 para la numeración de los átomos del anillo de purina). AICAR: aminoimidazol carboxamida; dUMP: monofosfato de desoxiuridina; FH_2Glu_n: poliglutamato de dihidrofolato; FH_4Glu_n: poliglutamato de tetrahidrofolato; GAR: ribonucleótido de glicinamida; IMP: monofosfato de inosina; PRPP: 5-fosforribosil-1-pirofosfato; TMP: monofosfato de timidina.

lípidos que carece de un glutamato terminal, tiene una actividad antitumoral modesta, principalmente en combinación con leucovorina de rescate. Sin embargo, es beneficioso en el tratamiento de la neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (*Pneumocystis carinii*), para la cual la leucovorina proporciona un rescate diferencial del hospedero, pero no del parásito (Allegra *et al.*, 1987a). El análogo de folato reciente más importante, MTA o pemetrexed, es una estructura pirrólica-pirimidínica. Se transporta ávidamente a las células a través del transportador de folato reducido y se convierte en PG que inhiben TS y glicina amida ribonucleótido transformilasa, así como DHFR. Tiene actividad contra el cáncer de ovario, el mesotelioma y los adenocarcinomas de pulmón. El pemetrexed y sus PG tienen un espectro algo diferente de acciones bioquímicas. Al igual que el MTX, el pemetrexed inhibe la DHFR, pero como PG, inhibe aún más fuertemente el TS y el GART (figura 66-6). A diferencia del MTX, produce pocos cambios en el grupo de folatos reducidos, lo que indica que los sitios distales de inhibición (TS y GART) predominan. Su patrón de agotamiento de deoxinucleótido también difiere; causa una mayor caída en el TTP que en otros trifosfatos. Al igual que el MTX, induce p53 y la detención del ciclo celular, pero este efecto no depende de la inducción de p21. Un congénere más nuevo, el pralatrexato, se absorbe y se somete a poliglutamación con mayor eficacia que MTX y se aprueba para el tratamiento de TCL.

Mecanismos de resistencia a los antifolatos

La resistencia a MTX puede implicar alteraciones en cada paso conocido en la acción de MTX, lo que incluye:

- Impedido el transporte de MTX hacia las células.
- Generación de formas alteradas de DHFR que tienen una afinidad disminuida por el inhibidor.
- Mayores concentraciones de DHFR intracelular a través de la amplificación de genes o la regulación genética alterada.
- Menor capacidad de sintetizar MTX-PG.
- Mayor expresión de un transportador de eflujo de fármaco de la clase MRP (véase capítulo 5).

Los niveles de DHFR en las células leucémicas aumentan dentro de las 24 h después del tratamiento de los pacientes con MTX, probablemente como resultado de la inducción de la síntesis de DHFR. La proteína DHFR libre puede unirse a su propio mensaje y reducir su propia traducción, mientras que el complejo DHFR-MTX es ineficaz para bloquear la traducción DHFR. Con periodos más largos de exposición al fármaco, surgen poblaciones de células tumorales que contienen niveles muy marcados y aumentados de DHFR. Estas células contienen múltiples copias génicas de DHFR, ya sea en cromosomas doblemente diminutos con mitosis inestables (elementos extracromosómicos), o en regiones o ampliaciones cromosómicas de tinción homogénea y con integración estable (Schimke *et al.*, 1978). Se han implicado proteínas blanco de amplificación de genes similares en la resistencia a otros agentes antitumorales, incluyendo 5FU y pentostatina (2′-desoxicoformicina) y observadas en pacientes con cáncer de pulmón (Curt *et al.*, 1985).

Las dosis altas de MTX pueden permitir la entrada del fármaco en las células de transporte defectuoso y pueden permitir la acumulación intracelular de MTX en concentraciones que inactivan los niveles elevados de DHFR. La comprensión de la resistencia al pemetrexed es incompleta. En varias líneas celulares, la resistencia parece surgir de la pérdida de transporte de influjo, la amplificación de TS, los cambios en las vías biosintéticas de la purina o la pérdida de poliglutamación.

ADME

El metotrexato se absorbe fácilmente en el tracto gastrointestinal a dosis inferiores a 25 mg/m^2; las dosis más grandes se absorben de forma incompleta y se administran de forma rutinaria por vía intravenosa. Después de la administración intravenosa, el fármaco desaparece del plasma de manera trifásica. La fase de distribución rápida es seguida por una segunda fase, que refleja la depuración renal ($t_{1/2}$ de unas 2-3 h). Una tercera fase tiene una $t_{1/2}$ de cerca de 8-10 h. Esta fase terminal de desaparición, si se prolonga por insuficiencia renal, puede ser responsable de los principales efectos tóxicos del fármaco sobre la médula ósea, el epitelio gastrointestinal y la piel. La distribución del MTX en espacios corporales, como la cavidad pleural o peritoneal, ocurre lentamente. Sin embargo, si tales espacios se expanden (p. ej., por ascitis o derrame pleural), pueden actuar como un sitio de almacenamiento y liberación lenta del fármaco, dando como resultado una elevación prolongada de las concentraciones plasmáticas y toxicidad más grave de la médula ósea.

Alrededor del 50% de MTX se une a proteínas plasmáticas y puede ser desplazado de la albúmina plasmática por una gran cantidad de fármacos, incluidas sulfonamidas, salicilatos, tetraciclina, cloranfenicol y fenitoína; se debe tener precaución si estos medicamentos se administran concomitantemente. Hasta el 90% de una dosis determinada de MTX se excreta sin cambios en la orina, sobre todo en las primeras 8-12 h. El metabolismo de MTX por lo general es mínimo. Sin embargo, después de altas dosis, los metabolitos son con facilidad detectables; éstos incluyen 7-hidroxi-MTX, que es nefrotóxico en potencia. La excreción renal de MTX ocurre a través de una combinación de filtración glomerular y secreción tubular activa. Por tanto, el uso simultáneo de fármacos que reducen el flujo sanguíneo renal (p. ej., NSAID), que son nefrotóxicos (p. ej., cisplatino) o que son ácidos orgánicos débiles (p. ej., ácido acetilsalicílico) puede retrasar la excreción del fármaco y provocar mielosupresión grave. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse en proporción a la disminución de la función renal, y se deben evitar los regímenes de dosis altas. Las concentraciones de MTX en CSF son sólo del 3% de las de la circulación sistémica en estado estacionario; por tanto, las células neoplásicas en el CNS probablemente no se eliminen mediante regímenes de dosificación estándar. Cuando se administran altas dosis de MTX, las concentraciones citotóxicas de MTX alcanzan el CNS más allá de la barrera hematoencefálica. El MTX se conserva en forma de PG durante periodos prolongados (p. ej., semanas en los riñones, varios meses en el hígado).

La farmacogenética puede influir en la respuesta a los antifolatos y su toxicidad. La sustitución C677T en metilentetrahidrofolato reductasa reduce la actividad de la enzima que genera $N^{5\text{-}10}$ metileno FH_4, el cofactor para TS, y por tanto aumenta la toxicidad de MTX (Pullarkat *et al.*, 2001). La presencia de este polimorfismo en las células leucémicas confiere una mayor sensibilidad a MTX y también podría modular la toxicidad y el efecto terapéutico de pemetrexed, un inhibidor de TS predominante. Del mismo modo, los polimorfismos en la región promotora de TS afectan su expresión y, al alterar los niveles intracelulares de TS, modulan la respuesta y la toxicidad de ambos antifolatos y fluoropirimidinas (Pui *et al.*, 2004).

Usos terapéuticos

El metotrexato es un fármaco crucial en el tratamiento del ALL infantil. La dosis alta de MTX es de gran valor en la búsqueda y consolidación de la mejoría, y en el mantenimiento de las remisiones de esta enfermedad en alto grado curable. Se puede emplear una infusión de 6-24 h de dosis relativamente grandes de MTX cada 2-4 semanas, pero sólo cuando el rescate de leucovorina se produce dentro de las 24 h posteriores a la infusión de MTX. Para la terapia de mantenimiento, se administra a una dosis más baja, por vía oral cada semana. El resultado del tratamiento en niños se correlaciona inversamente con la tasa de eliminación del fármaco. Durante la infusión de MTX, los niveles altos de estado estacionario se asocian con una tasa de recaída de leucemia más baja. El metotrexato tiene un valor limitado en adultos con AML, a excepción del tratamiento y la prevención de la meningitis leucémica.

La administración intratecal de MTX se ha empleado para el tratamiento o la profilaxis de la leucemia o el linfoma meníngeos y para el tratamiento de la carcinomatosis meníngea. Esta vía de administración logra altas concentraciones de MTX en el líquido cefalorraquídeo y también es efectiva en pacientes cuya enfermedad sistémica se ha vuelto resistente al MTX. El tratamiento se repite cada 4 días hasta que las células malignas ya no sean evidentes en el CSF. La leucovorina se puede administrar para contrarrestar la toxicidad potencial del MTX que escapa a la circulación sistémica, aunque esto por lo general no es necesario. Debido a que el MTX administrado en el espacio lumbar se distribuye pobremente sobre las convexidades cerebrales, el medicamento puede administrarse a través de un sistema de catéter intraventricular en el tratamiento de la enfermedad intratecal activa. El MTX tiene un valor establecido en el coriocarcinoma y los tumores trofoblásticos relacionados de las mujeres; se logra la curación en cerca del 75% de los casos avanzados tratados secuencialmente con MTX y dactinomicina y en más del 90% cuando se realiza un diagnóstico temprano. Para el coriocarcinoma, el MTX se administra por vía intramuscular cada dos días durante cuatro dosis, alternando con leucovorina. Los cursos se repiten a intervalos de 3 semanas, siempre que la toxicidad lo permita, y los títulos urinarios de gonadotropina coriónica beta humana se usan como guía para la persistencia de la enfermedad.

También se observan efectos beneficiosos en la terapia combinada para linfomas de Burkitt y otros no Hodgkin. El MTX es un componente de los regímenes para los carcinomas de mama, cabeza y cuello, ovario y vejiga. El HDM-L es un agente estándar para la terapia adyuvante del osteosarcoma y produce una alta tasa de respuesta completa en los linfomas del CNS. La administración de HDM-L tiene el potencial de toxicidad renal, probablemente relacionada con la precipitación del fár-

maco, un ácido débil, en el fluido tubular ácido. Por tanto, se requiere una hidratación vigorosa y alcalinización del pH de la orina antes de la administración del fármaco. Si los valores de MTX medidos 48 h después de la administración del fármaco son 1 μM o más, se deben administrar dosis más altas (100 mg/m^2) de leucovorina hasta que la concentración plasmática de MTX descienda a menos de 50 nM. Con la hidratación adecuada y la alcalinización de la orina, y en pacientes con función renal normal, la incidencia de nefrotoxicidad después de HDM-L es inferior al 2%. En pacientes que se vuelven oligúricos, la hemodiálisis intermitente no es efectiva para reducir los niveles de MTX. La hemodiálisis de flujo continuo puede eliminar el MTX en un 50% de la velocidad de eliminación en pacientes con función renal intacta. Alternativamente, una enzima de separación de MTX, *glucarpidasa*, está aprobada por la FDA para el tratamiento de la toxicidad de MTX. La *glucarpidasa* es una carboxipeptidasa G2 bacteriana recombinante que convierte el MTX en glutamato y ácido 2,4-diamino-N(10)-ácido metilpteroico. Estos metabolitos son menos tóxicos y son excretados por el hígado. Las concentraciones de MTX en el plasma disminuyen en un 99% o más dentro de los 5-15 minutos posteriores a la administración de la enzima. Sin embargo, la carboxipeptidasa G2 administrada sistemáticamente tiene poco efecto en los niveles de MTX en el CSF.

El metotrexato se usa en el tratamiento de la psoriasis grave e incapacitante (véase capítulo 70) por vía oral durante 5 días, seguido de un periodo de descanso de al menos 2 días o por vía intravenosa semanalmente. También se usa en dosis bajas para inducir la remisión en la artritis reumatoide refractaria. El MTX inhibe las reacciones inmunitarias mediadas por células y se emplea para suprimir la enfermedad de injerto contra hospedero en trasplantes alogénicos de médula ósea y de órganos y para el tratamiento de la dermatomiositis, la granulomatosis de Wegener y la enfermedad de Crohn (véanse los capítulos 38 y 51). El MTX también se usa como abortivo, generalmente en combinación con una prostaglandina (véase capítulo 44).

Efectos adversos

Las principales toxicidades de los antifolatos están en la médula ósea y el epitelio intestinal. Los pacientes pueden estar en riesgo de hemorragia espontánea o infección potencialmente mortal y pueden requerir transfusión profiláctica de plaquetas y antibióticos de amplio espectro si son febriles. Los efectos secundarios por lo general se revierten por completo en 2 semanas, pero la mielosupresión prolongada puede ocurrir en pacientes con función renal comprometida que han retrasado la excreción del fármaco. La dosis de MTX (y probablemente de pemetrexed) debe reducirse en proporción a cualquier reducción en la eliminación de creatinina. Las toxicidades adicionales de MTX incluyen alopecia, dermatitis, una neumonitis intersticial alérgica, nefrotoxicidad (después de terapia de dosis alta), oogénesis o espermatogénesis defectuosa, aborto y teratogénesis. Las dosis bajas de MTX pueden conducir a cirrosis después de un tratamiento continuo a largo plazo, como en los pacientes con psoriasis. La administración intratecal de MTX a menudo causa meningismo y una respuesta inflamatoria en el CSF. Las convulsiones, el coma y la muerte pueden ocurrir raramente. Tenga en cuenta que la leucovorina no revierte la neurotoxicidad.

La toxicidad del pemetrexed es similar a la del MTX, con la característica adicional de una erupción eritematosa y pruriginosa prominente en el 40% de los pacientes. La dexametasona, 4 mg dos veces al día los días –1, 0 y +1, disminuye de manera significativa esta toxicidad. La mielosupresión, impredeciblemente grave con pemetrexed, es observada en lo esencial en pacientes con homocistinemia preexistente, se elimina en gran medida mediante la administración simultánea de dosis bajas de ácido fólico, 350-1 000 mg/día, comenzando 1-2 semanas antes del pemetrexed y continuando mientras se administra el medicamento. Los pacientes deben recibir vitamina B_{12} intramuscular (1 mg) con la primera dosis de pemetrexed para corregir la posible deficiencia de B_{12}. Estas pequeñas dosis de folato y B_{12} no comprometen el efecto terapéutico.

Análogos de pirimidina

Los antimetabolitos de pirimidina abarcan un grupo diverso de fármacos que inhiben la función de RNA y DNA. Las fluoropirimidinas y ciertos análogos de la purina (6MP y 6TG) inhiben la síntesis de precursores esenciales del DNA. Otros, como los análogos de nucleósidos de citidina y adenosina, se incorporan al DNA y bloquean su posterior elongación y función (Wilson *et al.*, 2014). Otros efectos inhibidores de estos análogos pueden contribuir a su citotoxicidad y a su capacidad para inducir la diferenciación.

Acciones celulares de los antimetabolitos de pirimidina

Cuatro bases (figura 66-7) forman el DNA: dos pirimidinas (timina y citosina) y dos purinas (guanina y adenina). El RNA difiere en que incorpora uracilo en lugar de timina como una de sus bases. Las estrategias para inhibir la síntesis de DNA se basan en la capacidad de crear análogos de estos precursores que entran muy fácil en las células tumorales y se activan intracelularmente. Como ejemplo, el análogo de pirimidina 5FU se convierte en un FdUMP, que a su vez bloquea el TS, una enzima requerida para la conversión fisiológica de dUMP a dTMP, un componente del DNA (véase la figura 66-6). Otros análogos se incorporan en el DNA mismo y bloquean su función (Wilson *et al.*, 2014).

Las células pueden hacer las bases de purina y pirimidina *de novo* y convertirlas a sus trifosfatos activos (dNTP), proporcionando sustratos para DNA polimerasa. Alternativamente, las células pueden salvar bases libres o sus desoxinucleósidos del torrente sanguíneo. Por tanto, las células pueden tomar uracilo, guanina y sus análogos y convertirlos en (desoxi) nucleótidos mediante la adición de desoxirribosa y grupos fosfato. Los análogos antitumorales de estas bases (5FU, 6TG) se pueden formular como bases sustituidas simples. Otras bases, que incluyen citosina, timina y adenina, y sus análogos sólo pueden usarse como desoxinucleótidos, que se transportan fácilmente a las células y se activan a desoxinucleótidos mediante cinasa intracelular. Por tanto, la citarabina (citosina arabinósido; Ara-C), gemcitabina, 5-azacitidina y análogos de adenosina (cladribina) (figuras 66-7 y 66-8) son nucleósidos que las células absorben muy bien, se convierten en nucleótidos y se incorporan en el DNA.

El fosfato de fludarabina, un nucleótido, se desfosforila rápidamente en el plasma, liberando el nucleósido que las células absorben con facilidad. Los análogos pueden diferir de las bases fisiológicas en una variedad

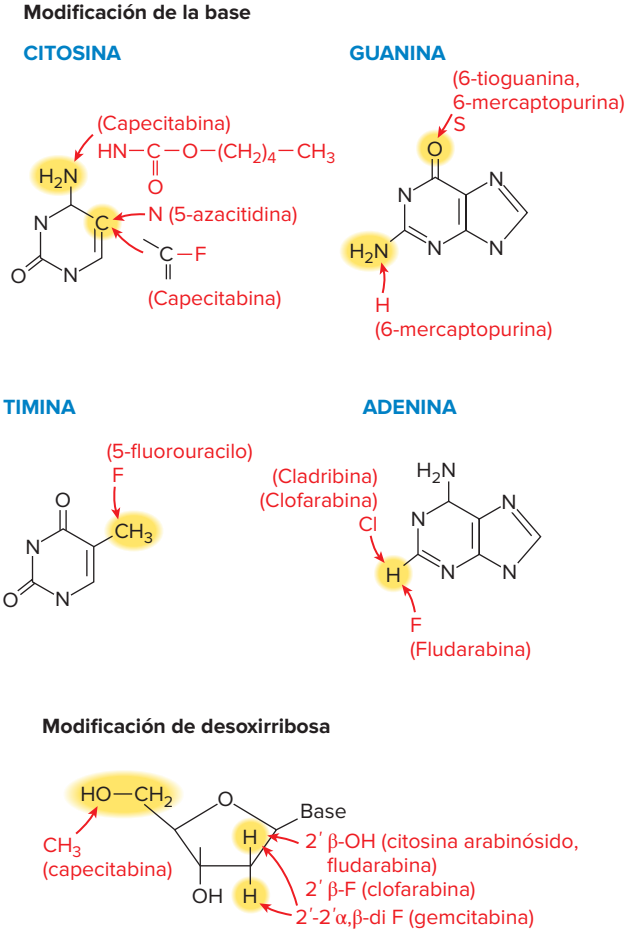
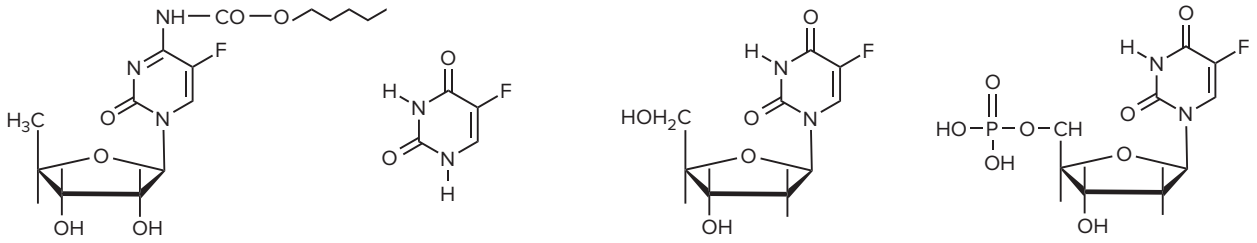


Figura 66-7 *Modificación estructural de análogos de base y desoxirribonucleósidos.* ***Las elipses amarillas*** indican sitios modificados para crear antimetabolitos. Las sustituciones específicas se indican en rojo para cada medicamento. Las modificaciones se producen en los sistemas de anillo base, en sus grupos laterales amino o hidroxilo, y en el azúcar desoxirribosa que se encuentra en los desoxirribonucleósidos. Véase estructuras en la figura 66-8.

Análogos de fluoropirimidina



Análogos de citidina

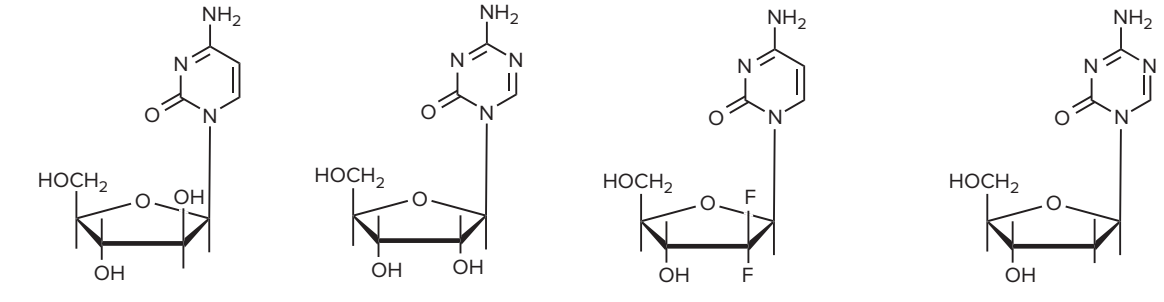


Figura 66-8 *Análogos de pirimidina.*

de formas: alterando en el anillo de purina o pirimidina; alterando el azúcar adjunto a la base, como en el arabinósido, Ara-C, o alterando tanto la base como el azúcar, como en el fosfato de fludarabina (véase la figura 66-7). Estas alteraciones producen efectos inhibitorios en las vías enzimáticas vitales y evitan la síntesis de DNA.

Fluorouracilo, floxuridina, capecitabina

El fluorouracilo está disponible como 5FU, como la FUdR derivada (no muy utilizada en la práctica clínica) y como un profármaco, la capecitabina, que finalmente se convierte en 5FU.

Mecanismos de acción

El 5-fluorouracilo requiere conversión enzimática (ribosilación y fosforilación) a la forma de nucleótido para ejercer su actividad citotóxica. Como el FUTP trifosfato, el fármaco se incorpora al RNA. Reacciones alternativas pueden producir el derivado desoxi FdUMP; FdUMP inhibe TS y bloquea la síntesis de dTTP, un componente necesario del DNA (figura 66-6). El cofactor de folato, 5,10-metileno FH_4 y FdUMP forma un complejo ternario unido covalentemente con TS. El complejo fisiológico de TS-folato-dUMP progresa a la síntesis de timidilato mediante la transferencia del grupo metileno y dos átomos de hidrógeno de folato a dUMP, pero esta reacción se bloquea en el complejo inhibido de TS-FdUMP-folato por la estabilidad del enlace carbono flúor en FdUMP; inhibición sostenida de los resultados de la enzima.

El 5-fluorouracilo se incorpora tanto en el RNA como en el DNA. En las células tratadas con 5FU, tanto FdUTP como dUTP (que se acumula detrás de la reacción TS bloqueada) se incorporan en el DNA en lugar del TTP fisiológico agotado. Es de suponer que dicha incorporación al DNA requiere el proceso de reparación por escisión, que puede conducir a la rotura del filamento de DNA porque la reparación del DNA requiere TTP, que falta como resultado de la inhibición del TS. La incorporación de 5FU en el RNA también causa toxicidad como resultado de efectos importantes tanto en el procesamiento como en las funciones del RNA.

Mecanismos de resistencia

La resistencia a los efectos citotóxicos de 5FU o FUdR se ha atribuido a la pérdida o disminución de la actividad de las enzimas necesarias para la activación de 5FU, la amplificación de TS, la mutación de TS a una forma no inhibida por FdUMP y los niveles elevados de las enzimas degradadoras dihidrouracilo deshidrogenasa y timidina fosforilasa. Las concentraciones de TS están finamente controladas por un mecanismo de retroalimentación autorreguladora en el que la enzima libre interactúa con e inhibe la eficacia traduccional de su propio mRNA, lo que proporciona la rápida modulación de TS necesaria para la división celular. Cuando TS se une a FdUMP, la inhibición de la traducción se alivia y los niveles de TS libre aumentan, restaurando la síntesis de timidilato. Por tanto, la autorregulación de TS puede ser un mecanismo importante por el cual las células malignas se vuelven insensibles a los efectos de 5FU.

Combinación con leucovorina

Algunas células malignas parecen tener concentraciones insuficientes de 5,10-metileno FH_4 y por tanto no pueden formar niveles máximos del complejo ternario inhibido con TS. La adición de folato exógeno en forma de leucovorina aumenta la formación del complejo y mejora las respuestas a 5FU. Varios otros agentes se han combinado con 5FU en intentos de potenciar la actividad citotóxica a través de la modulación bioquímica. El MTX, al inhibir la síntesis de purinas y aumentar las agrupaciones celulares de PRPP, mejora la activación de 5FU y aumenta la actividad antitumoral de 5FU cuando se administra antes de 5FU, pero no después. La combinación de cisplatino y 5FU ha producido respuestas impresionantes en tumores del tracto aerodigestivo superior, pero la base molecular de su interacción no está clara. Una combinación con oxaliplatino, que regula negativamente la expresión de TS, se usa de modo común con 5FU y leucovorina para tratar pacientes con cáncer colorrectal metastásico; la combinación se abrevia como FOLFOX. La adición de irinotecán (véase la discusión a continuación) se abrevia como FOLFIRINOX y se usa en el tratamiento de pacientes con cáncer colorrectal o pancreático. Una interacción muy importante es la mejora de la irradiación por fluoropirimidinas, cuya base no está clara. El 5FU con irradiación simultánea cura a pacientes con cáncer anal y mejora el control tumoral local en pacientes con cáncer de cabeza, cuello, cuello uterino, rectal, gastroesofágico y pancreático.

ADME

El 5-fluorouracilo se administra por vía parenteral porque la absorción después de la ingestión oral del medicamento es impredecible e incom-

pleta. 5FU se inactiva mediante la reducción del anillo de pirimidina en una reacción llevada a cabo por DPD, que se encuentra en el hígado, la mucosa intestinal, las células tumorales y otros tejidos. La deficiencia heredada de esta enzima conduce a un aumento de la sensibilidad al fármaco (Milano *et al.*, 1999). La deficiencia de DPD puede detectarse mediante ensayos enzimáticos o moleculares utilizando glóbulos blancos periféricos o determinando la proporción plasmática de 5FU a su metabolito, 5-fluoro-5,6-dihidrouracilo.

La eliminación plasmática es rápida ($t_{1/2}$ de alrededor de 10-20 min). Sólo del 5-10% de una dosis única intravenosa de 5FU se excreta intacto en la orina. La dosis no tiene que modificarse en pacientes con disfunción hepática, presumiblemente debido a la degradación suficiente del fármaco en sitios extrahepáticos. El 5FU ingresa al CSF en cantidades mínimas.

Usos terapéuticos

5-fluorouracilo. El 5-fluorouracilo produce respuestas parciales en 10-20% de los pacientes con carcinomas de colon metastásicos, carcinomas del tracto gastrointestinal superior y carcinomas de mama, pero rara vez se utiliza como agente único. El 5FU en combinación con leucovorina y oxaliplatino o irinotecán (FOLFOX o FOLFIRINOX) en terapia adyuvante se asocia con una ventaja de supervivencia para pacientes con cánceres colorrectales. Para pacientes con riesgo promedio en buen estado nutricional con función hematopoyética adecuada, el régimen de dosificación emplea leucovorina una vez a la semana durante 6 de 8 semanas. Otros regímenes usan dosis diarias durante 5 días, repetidos en ciclos mensuales. Cuando se usa con leucovorina, se deben reducir las dosis de 5 UD diarias durante 5 días debido a la mucositis y la diarrea. El 5FU se usa cada vez más como una infusión bisemanal, un programa que tiene menos toxicidad general, así como tasas de respuestas superiores y supervivencia libre de progresión para pacientes con cáncer de colon metastásico.

Floxuridina. La fluorodesoxiuridina se convierte de forma directa en FdUMP por la timidina cinasa. El fármaco se administra principalmente por infusión continua en la arteria hepática para el tratamiento de pacientes con carcinoma metastásico del colon o después de la resección de metástasis hepáticas; la tasa de respuesta de la infusión intrahepática (40-50%) es el doble que la administración intravenosa. La infusión arterial intrahepática durante 14-21 días produce toxicidad sistémica mínima; sin embargo, existe un riesgo significativo de esclerosis biliar si esta vía se usa para ciclos múltiples de terapia. El tratamiento debe interrumpirse en la manifestación más temprana de toxicidad (generalmente estomatitis o diarrea) porque los efectos máximos de la supresión de la médula ósea y la toxicidad intestinal no serán evidentes hasta los días 7 a 14.

Capecitabina. La capecitabina, un profármaco administrado por vía oral de 5FU, está aprobado para el tratamiento de pacientes con 1) cáncer de mama metastásico que no han respondido a un régimen de paclitaxel y una antraciclina; 2) cáncer de mama metastásico cuando se usa en combinación con docetaxel en pacientes que han tenido un régimen anterior que contiene antraciclina, y 3) cáncer colorrectal metastásico.

La dosis recomendada se administra en dos dosis divididas con alimentos, durante 2 semanas, seguida de un periodo de descanso de 1 semana. La capecitabina se absorbe bien por vía oral. Se desesterifica rápidamente y se desamina, produciendo altas concentraciones plasmáticas de un profármaco inactivo 5′-dFdU, que desaparece con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 1 h. La conversión de 5′-dFdU a 5FU por timidina fosforilasa se produce en tejidos de hígado, tejidos periféricos y tumores. Los niveles de 5FU son menores al 10% de los de 5′-dFdU, alcanzando un máximo de 0.3 mg/L o 1 μM a las 2 h. La disfunción hepática retrasa la conversión del compuesto original a 5′-dFdU y 5FU, pero no hay un efecto consistente sobre la toxicidad.

Terapia combinada. Se observan tasas de respuesta mayores cuando se usa 5FU o capecitabina en combinación con otros agentes (p. ej., con cisplatino en cáncer de cabeza y cuello, con oxaliplatino o irinotecán en el cáncer de colon). La combinación de 5FU y oxaliplatino o irinotecán se ha convertido en el tratamiento estándar de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal metastásico (FOLFOX y FOLFIRINOX). El uso de 5FU en regímenes combinados ha prolongado la supervivencia en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama y, con oxaliplatino y leucovorina, del cáncer colorrectal. El 5FU también es un potente sensibilizador de la radiación. Se han notificado efectos beneficiosos cuando se combinan con irradiación como tratamiento primario de pacientes con cánceres localmente avanzados de esófago, estómago, páncreas, cuello uterino, ano y cabeza y cuello. El 5FU es eficaz en el tratamiento tópico de las queratosis premalignas de la piel y los carcinomas basocelulares superficiales múltiples.

Efectos adversos

Las manifestaciones clínicas de toxicidad causadas por 5FU y floxuridina son similares. Los primeros síntomas adversos durante el curso de la terapia son anorexia y náuseas, seguidos de estomatitis y diarrea, signos de advertencia confiables de que se ha administrado una dosis suficiente. Las ulceraciones de la mucosa ocurren en todo el tracto GI y pueden provocar diarrea fulminante, choque y muerte, especialmente en pacientes con deficiencia de DPD. Los principales efectos tóxicos de los regímenes de dosis en bolo son el resultado de la acción mielosupresora de 5FU. La cifra más baja leucopenia por lo general ocurre de 9-14 días después de la primera inyección del medicamento. También pueden aparecer trombocitopenia y anemia, así como la pérdida de pelo (en ocasiones progresando a la alopecia total), cambios en las uñas, dermatitis y aumento de la pigmentación y atrofia de la piel. El síndrome mano-pie, un efecto adverso especialmente importante de la capecitabina, consiste en eritema, descamación, dolor y sensibilidad al tacto de las palmas y las plantas. El dolor torácico agudo con evidencia de isquemia en el electrocardiograma puede ser consecuencia de vasoespasmos de la arteria coronaria durante o poco después de la infusión de 5FU. En general, la mielosupresión, la mucositis y la diarrea ocurren con menos frecuencia con infusiones que con los regímenes en bolo, mientras que el síndrome mano-pie ocurre más a menudo con infusiones que con regímenes en bolo. El riesgo significativo de toxicidad con fluoropirimidinas requiere una estrecha supervisión por parte de médicos familiarizados con los efectos del medicamento y los posibles riesgos.

La capecitabina causa un espectro similar de toxicidades como el 5FU (diarrea, mielosupresión), pero el síndrome mano-pie aparece con mayor frecuencia y puede requerir una reducción de la dosis o el cese de la terapia.

Trifluridina

La trifluridina es un análogo trifluoro nucleósido de la FUdR (véase la figura 66-8). Se usa en gotas oculares para el tratamiento del HSV y en una combinación fija con *tipiracil*, un inhibidor de la timidina fosforilasa, para el tratamiento de pacientes con cánceres colorrectales metastásicos que han recibido previamente otros tratamientos combinados estándar que incluían FOLFIRINOX. *Trifluridina y tipiracil* se formulan juntas en una sola tableta con tipiracil añadido para evitar la descomposición rápida de trifluridina. El mecanismo de acción de trifluridina imita el de 5FU (Davidson *et al.*, 2016).

Análogos de la citidina

Citarabina (arabinósido de citosina; Ara-C)

La citarabina es el antimetabolito más importante usado en la terapia de AML; es el agente monoterápico más eficaz para la inducción de la remisión en esta enfermedad.

Mecanismos de acción

La citarabina es un análogo de la 2′-desoxicitidina; el 2′-hidroxilo en una posición *trans* al 3′-hidroxilo del carbohidrato (véanse las figuras 66-7 y 66-8) que impide la rotación de la base de pirimidina alrededor del enlace de nucleósido e interfiere con el acoplamiento de bases. El medicamento entra a las células a través de ENT1 (o SLC29A1). Luego se convierte a su forma activa, el 5′-monofosfato de ribonucleótido, por dCK, una enzima que muestra la expresión polimórfica entre los pacientes (véase discusión a continuación). El Ara-CMP luego reacciona con desoxinucleótido cinasa para formar difosfato y trifosfatos (Ara-CDP y Ara-CTP). Ara-CTP compite con dCTP por su incorporación al DNA mediante DNA polimerasas. El residuo Ara-CMP incorporado es un potente inhibidor de la DNA polimerasa, tanto en la replicación como en la síntesis de reparación, y bloquea la elongación adicional de la molécula de la DNA naciente. Si las roturas de DNA no se reparan, se produce la apoptosis. La citotoxicidad de Ara-C se correlaciona con el Ara-C total incorporado al DNA; la incorporación de unas cinco moléculas de Ara-C por 10^4 bases de DNA disminuye la generación de clones de células en alrededor de un 50% (Kufe *et al.*, 1984).

En lactantes y adultos con ALL y t(4;11) translocación de MLL, la dosis alta de Ara-C es en lo particular efectiva; en estos pacientes, el transportador de nucleósidos ENT1 está altamente expresado, y su expresión se correlaciona con la sensibilidad a Ara-C (Pui *et al.*, 2004). A concentraciones de fármaco extracelular mayores de 10 μM (niveles alcanzables con altas dosis de Ara-C), el transportador de nucleósidos ya no limita la acumulación del fármaco y el metabolismo intracelular a un trifosfato se vuelve limitante. Los pacientes con subtipos particulares de AML obtie-

nen beneficios del tratamiento con altas dosis de Ara-C; estos tipos incluyen t(8;21), inv(16), t(9;16) y del(16). Aproximadamente el 20% de los pacientes con AML tienen células leucémicas con una mutación KRAS, y estos pacientes parecen obtener un mayor beneficio de las dosis altas de regímenes de Ara-C que los pacientes con KRAS de tipo salvaje.

Mecanismos de resistencia

La respuesta a Ara-C está fuertemente influida por las actividades relativas de las enzimas anabólicas y catabólicas que determinan la proporción de fármaco convertido a Ara-CTP. La enzima activadora que determina el ritmo dCK produce Ara-CMP. Se opone a la enzima degradante, la citidina desaminasa, que convierte a Ara-C en un metabolito no tóxico, Ara-U. La actividad de la citidina desaminasa es alta en muchos tejidos normales, incluida la mucosa intestinal, el hígado y los neutrófilos, pero menor en las células de AML y en otros tumores humanos. Una segunda enzima degradativa, dCMP deaminasa, convierte Ara-CMP en el metabolito inactivo Ara-UMP. El aumento de la síntesis y retención de Ara-CTP en las células leucémicas conduce a una mayor duración de la remisión completa en pacientes con AML. La capacidad de las células para transportar Ara-C también puede afectar la respuesta. Los estudios clínicos han implicado una pérdida de dCK como mecanismo primario de resistencia a Ara-C en AML.

ADME

Debido a la presencia de altas concentraciones de citidina desaminasa en la mucosa gastrointestinal e hígado, sólo alrededor del 20% del fármaco alcanza la circulación después de la administración *oral* de Ara-C; por tanto, la droga debe administrarse por vía intravenosa. Las concentraciones máximas de 2-50 μM se pueden medir en el plasma después de la inyección intravenosa de 30-300 mg/m^2, pero disminuyen rápidamente ($t_{1/2} \approx 10$ min). Menos del 10% de la dosis inyectada se excreta sin cambios en la orina dentro de las 12-24 h; la mayoría aparece como producto desaminado inactivo, Ara-U. Se encuentran concentraciones más altas de Ara-C en el CSF después de una infusión continua que después de una inyección intravenosa rápida, pero son un 10% o menos de las concentraciones en el plasma. Después de la administración *intratecal* del fármaco a una dosis de 50 mg/m^2, la desaminación avanza lentamente, con una $t_{1/2}$ de 3-4 h, y se alcanzan concentraciones máximas de 1-2 μM. Las concentraciones en el CSF permanecen por encima del umbral de citotoxicidad (0.4 μM) durante 24 horas o más. Una formulación liposómica de depósito de Ara-C proporciona una liberación sostenida en el CSF. Después de una dosis estándar, Ara-C liposomal permanece por encima de los niveles citotóxicos durante un promedio de 12 días, evitando así la necesidad de punciones lumbares frecuentes.

Usos terapéuticos

La inhibición continua de la síntesis de DNA para una duración equivalente al menos a un ciclo celular o 24 horas es necesaria para exponer la mayoría de las células tumorales durante la fase S del ciclo celular. El intervalo óptimo entre dosis en bolo de Ara-C es de aproximadamente 8-12 h, un programa que mantiene las concentraciones intracelulares de Ara-CTP en niveles inhibitorios durante un ciclo de tratamiento de varios días. En general, los niños toleran dosis más altas que los adultos. La administración intratecal de citarabina liposomal cada 2 semanas parece tan efectiva como el régimen de cada 4 días con el medicamento estándar. Ara-C está indicado para la inducción y el mantenimiento de la remisión en la AML y es útil en el tratamiento de pacientes con otras leucemias, como ALL, CML en la fase de explosión, APL y linfomas de alto grado. Debido a que la concentración del fármaco en plasma cae rápidamente por debajo del nivel necesario para saturar el transporte y la activación intracelular, los médicos han empleado regímenes de dosis altas cada 12 h durante 3-4 días para alcanzar niveles séricos 20 a 50 veces más altos, con mejores resultados en la inducción de la remisión y consolidación para la AML. La inyección de la formulación liposómica está indicada para el tratamiento intratecal de la meningitis linfomatosa.

Efectos adversos

La citarabina es mielosupresora y puede producir leucopenia aguda, grave, trombocitopenia y anemia con cambios megaloblásticos llamativos. Otras manifestaciones tóxicas incluyen alteraciones gastrointestinales, estomatitis, conjuntivitis, elevaciones reversibles de las enzimas hepáticas, edema pulmonar no cardiogénico y dermatitis. La aparición de disnea, fiebre e infiltrados pulmonares en las tomografías computarizadas de tórax puede aparecer una a dos semanas después de una dosis alta de Ara-C y puede ser mortal en un 10-20% de los pacientes, sobre todo en pacientes tratados por leucemia recidivante. No se indica ninguna terapia específica, aparte de la interrupción de Ara-C. El Ara-C intratecal, ya sea el medicamento libre o la preparación liposomal, puede causar aracnoiditis, convulsiones, delirio, mielopatía o coma, en especial si se administra concomitantemente con dosis altas sistémicas de MTX o de Ara-C sistémico. La toxicidad cerebelar, que se manifiesta como ataxia y dificultad para hablar, y la toxicidad cerebral (convulsiones, demencia y coma) pueden seguir a la administración intratecal o a dosis altas de la administración sistémica, fundamentalmente en pacientes mayores de 40 años o pacientes con función renal deficiente.

Azacitidina (5-azacitidina); decitabina

La 5-azacitidina (figura 66-7) y la decitabina (2′-deoxi-5-azacitidina; figura 66-8) tienen actividad antileucémica e inducen la diferenciación al inhibir la actividad de la citosina metiltransferasa de DNA. Ambos medicamentos están aprobados para el tratamiento de la mielodisplasia, por lo que inducen la normalización de la médula ósea en 15-20% de los pacientes y reducen la necesidad de transfusión en un tercio de los pacientes. La 5-azacitidina mejora la supervivencia.

Mecanismo de acción

Los nucleósidos aza penetran en las células por ENT1 (SLC29A1). Los fármacos se incorporan en el DNA, donde quedan unidos por enlace covalente a la metiltransferasa de DNA, agotando la enzima intracelular y llevando a la desmetilación global del DNA que da como resultado la diferenciación y la apoptosis de las células tumorales. La decitabina también induce roturas de DNA de doble cadena, tal vez como consecuencia del esfuerzo para reparar el aducto de proteína-DNA.

ADME

Después de la administración subcutánea, la 5-azacitidina sufre una desaminación rápida por la citidina desaminasa ($t_{1/2}$ en plasma ~20-40 min). Debido a la formación de nucleótidos intracelulares que terminan por incorporarse al DNA, los efectos de los aza-nucleósidos persisten durante muchas horas.

Uso terapéutico

El régimen de tratamiento habitual para la 5-azacitidina en pacientes con MDS es diario durante 7 días cada 28 días, mientras que la decitabina se administra por vía intravenosa todos los días durante 5 días cada 4 semanas. Las mejores respuestas pueden hacerse evidentes sólo después de dos a cinco cursos de tratamiento.

Efectos adversos

Las principales toxicidades de los aza-nucleósidos incluyen mielosupresión y síntomas gastrointestinales leves. La 5-azacitidina produce náuseas y vómitos severos cuando se administra por vía intravenosa en grandes dosis (150-200 mg/m^2/d durante 5 días).

Gemcitabina

La gemcitabina, un análogo difluorado de la desoxicitidina (dFdC; véase la figura 66-8), se usa para pacientes con cánceres pancreáticos metastásicos; en los cánceres de pulmón de células no pequeñas, no escamosos; ovarios, y en los de vejiga.

Mecanismo de acción

La gemcitabina ingresa a las células a través de tres transportadores de nucleósidos distintos: ENT1 (SLC29A1, la ruta principal); CNT1 (SLC28A1), y un transportador de nucleobase encontrado en las células malignas del mesotelioma. De forma intracelular, dCK fosforila la gemcitabina al monofosfato (dFdCMP), que se convierte en di y trifosfatos (dFdCDP y dFdCTP, respectivamente). Aunque el anabolismo de gemcitabina y los efectos sobre el DNA en general imitan a los de la citarabina, existen claras diferencias en la cinética de inhibición, sitios de acción enzimáticos adicionales, diferentes efectos de incorporación en el DNA y un espectro distinto de actividad clínica. A diferencia de la citarabina, la citotoxicidad de la gemcitabina no se limita a la fase S del ciclo celular. La actividad citotóxica puede reflejar varias acciones en la síntesis de DNA. El dFdCTP compite con el dCTP como un inhibidor débil de la polimerasa de DNA. El dFdCDP es un inhibidor estequiométrico de RNR, que da como resultado la reducción de los conjuntos de desoxirribonucleótidos necesarios para la síntesis de DNA. La incorporación del dFdCTP en el DNA provoca la terminación de la cadena de DNA (Heinemann *et al.*, 1988) y parece resistente a la reparación. La capacidad de las células para incorporar el dFdCTP en el DNA es crítica para la apoptosis inducida por gemcitabina. La gemcitabina es inactivada por la citidina desaminasa, que se encuentra tanto en las células tumorales como en todo el cuerpo.

ADME

La gemcitabina se administra como una infusión intravenosa. La farmacocinética del compuesto original está determinada en gran medida por la desaminación en el hígado, plasma y otros órganos, y el producto de eliminación urinaria predominante es el dFdU. En pacientes con disfun-

ción renal significativa, el dFdU y su trifosfato se acumulan a niveles altos y potencialmente tóxicos. La gemcitabina tiene una $t_{1/2}$ en plasma corta (~15 min); las mujeres y los pacientes de edad avanzada eliminan el medicamento con más lentitud.

Usos terapéuticos

El programa de dosificación estándar para gemcitabina es una infusión intravenosa los días 1, 8 y 15 de cada ciclo de 21-28 días, dependiendo de la indicación. La conversión de gemcitabina a dFdCMP por dCK se satura a velocidades de infusión de aproximadamente 10 mg/m^2/min. Para aumentar la formación del dFdCTP, la duración de la infusión a esta concentración máxima se ha ampliado a 100-150 min a una velocidad fija de 10 mg/min. La infusión de 150 minutos produce un mayor nivel del dFdCTP dentro de las células mononucleares de sangre periférica y aumenta el grado de mielosupresión. La inhibición de la reparación del DNA por gemcitabina puede aumentar la citotoxicidad de otros agentes, en lo particular en los compuestos de platino, y con radioterapia.

Efectos adversos

La principal toxicidad es la mielosupresión. Las infusiones de mayor duración provocan una mayor mielosupresión y toxicidad hepática. Las toxicidades no hematológicas incluyen un síndrome similar a la gripe, astenia y, rara vez, un síndrome de leucoencefalopatía posterior. La elevación leve y reversible en las transaminasas hepáticas puede ocurrir en el 40% o más de los pacientes. La neumonitis intersticial, que a veces progresa a ARDS, puede ocurrir dentro de los primeros dos ciclos de tratamiento y por lo general responde a los corticosteroides. En raras ocasiones, los pacientes tratados durante muchos meses pueden desarrollar un síndrome urémico hemolítico lentamente progresivo, que requiere la interrupción del fármaco. La gemcitabina es un radiosensibilizador muy potente y no debe usarse con radioterapia.

Análogos de la purina

Los estudios pioneros de Hitchings y Elion identificaron análogos de bases de purina de origen natural con propiedades antileucémicas e inmunosupresoras. La figura 66-9 muestra fórmulas estructurales de varios análogos de purina, con adenosina para comparación. Otros análogos de purina que tienen papeles valiosos en leucemia y tumores malignos linfoides incluyen la cladribina (terapia estándar de leucemia de células pilosas), fosfato de fludarabina (tratamiento estándar de CLL), nelarabina (ALL pediátrica) y clofarabina (leucemia/linfoma de células T). La aparente selectividad de estos agentes puede estar relacionada con su absorción efectiva, activación y efectos apoptóticos en el tejido linfoide.

Análogos de 6-tiopurina

La 6-mercaptopurina y la 6TG son agentes aprobados para las leucemias humanas y funcionan como análogos de las purinas naturales hipoxantina y guanina. La sustitución de oxígeno por azufre en la posición C6 del anillo de purina crea compuestos que se transportan fácilmente a las células, incluidas las células malignas activadas. Los nucleótidos formados a partir de 6MP y 6TG inhiben la síntesis *de novo* de purina y también se incorporan a los ácidos nucleicos (figura 51-5).

Mecanismo de acción

La hipoxantina guanina fosforribosil transferasa convierte 6TG y 6MP en los ribonucleótidos 6-tioGMP y 6-tioIMP (T-IMP), respectivamente. Debido a que T-IMP es un sustrato deficiente para la guanilil cinasa (la enzima que convierte GMP en GDP), T-IMP se acumula intracelularmente. El T-IMP inhibe la nueva formación de ribosil-5-fosfato, así como la conversión de IMP a nucleótidos de adenina y guanina. El punto de ataque más importante parece ser la reacción de glutamina y PRPP para formar ribosil-5-fosfato, el primer paso comprometido en la vía *de novo*. El nucleótido 6TG se incorpora al DNA, donde induce roturas de cadena y mal emparejamiento de la base.

Mecanismos de resistencia

El mecanismo más común de resistencia a 6MP observado *in vitro* es la deficiencia o la falta completa de la enzima activante HGPRT o el aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina. Otros mecanismos para la resistencia incluyen:

- Menor captación del fármaco o un aumento del eflujo debido a los transportadores activos.
- Alteración en la inhibición alostérica de la sintasa de 5-fosfato ribosilamina; y el reconocimiento deteriorado de las roturas.
- Trastornos en la identificación de las rotura del DNA y discordancias causadas por la pérdida del componente (MSH6) del sistema de MMR (Karran y Attard, 2008).

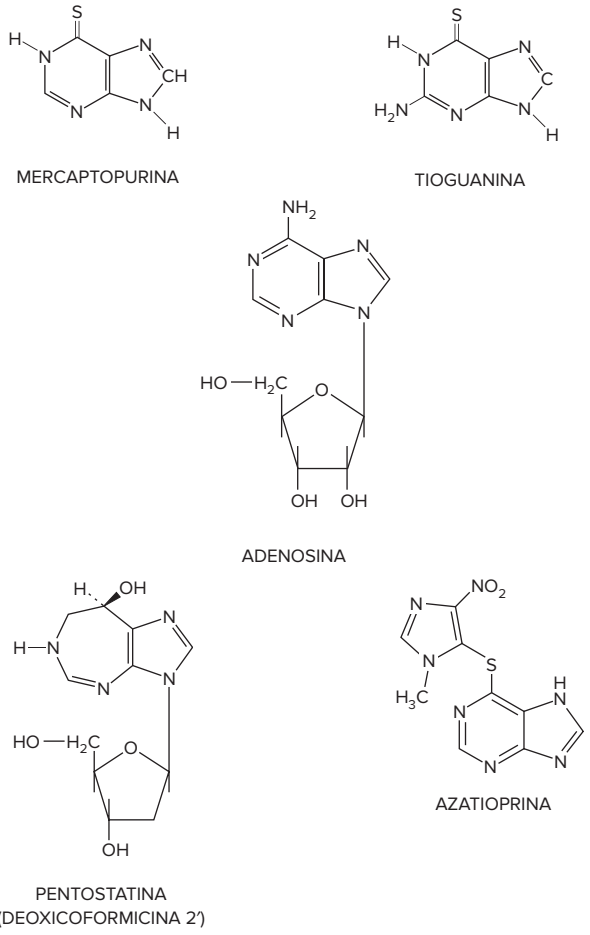


Figura 66-9 *Adenosina y diversos análogos de purina.*

ADME y toxicidad

La absorción de mercaptopurina oral es incompleta (10-50%); el medicamento está sujeto al metabolismo de primer paso por la xantina oxidasa en el hígado. Los alimentos o los antibióticos orales disminuyen la absorción. La biodisponibilidad oral aumenta cuando la mercaptopurina se combina con altas dosis de MTX. Después de una dosis intravenosa, la $t_{1/2}$ del fármaco es de aproximadamente 50 min en adultos debido a la rápida degradación metabólica por xantina oxidasa y por TPMT. La distribución restringida al cerebro de la mercaptopurina es el resultado de un sistema eficiente de transporte de eflujo en la barrera hematoencefálica. Además del anabolismo de mercaptopurina catalizado por HGPRT, existen otras dos rutas para su metabolismo. El primero implica la metilación del grupo sulfhidrilo y la posterior oxidación de los derivados metilados. La actividad de la enzima TPMT refleja la herencia de alelos polimórficos; hasta el 15% de la población caucásica tiene una actividad enzimática disminuida. Los niveles bajos de actividad de TPMT eritrocitaria se asocian con un aumento de la toxicidad del fármaco en cada paciente y un menor riesgo de recaída. En pacientes con enfermedad autoinmune tratados con mercaptopurina, aquellos con alelos polimórficos pueden experimentar aplasia de médula ósea y toxicidad mortal en potencia. Se recomienda la prueba de estos polimorfismos antes del tratamiento en esta población de pacientes.

Un porcentaje relativamente grande del azufre administrado aparece en la orina como sulfato inorgánico. La segunda vía principal para el metabolismo de 6MP implica su oxidación por la xantina oxidasa a 6-tiourato, un metabolito inactivo. Las dosis orales de 6MP deben reducirse en un 75% en pacientes que reciben el inhibidor de la xantina oxidasa alopurinol; no se requiere ajuste de dosis para la dosificación intravenosa.

Usos terapéuticos

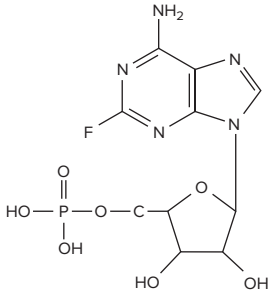
En la terapia de mantenimiento de la ALL, se ajusta una dosis oral diaria inicial de 6MP de acuerdo con los recuentos de glóbulos blancos y plaquetas. La combinación de MTX y 6MP parece ser sinérgica. Al inhibir los primeros pasos en la síntesis de purina, el MTX eleva la concentración intracelular de PRPP, un cofactor requerido para la activación de 6MP.

Efectos adversos

La principal toxicidad de la 6MP es la mielosupresión. La trombocitopenia, la granulocitopenia o la anemia pueden no manifestarse durante varias semanas. La reducción de la dosis por lo general da como resultado una pronta recuperación, aunque la mielosupresión puede ser grave y prolongada en pacientes con un polimorfismo que afecta la TPMT. Se observan anorexia, náuseas o vómitos en aproximadamente el 25% de los adultos, pero la estomatitis y la diarrea son raras; las manifestaciones de los efectos GI son menos frecuentes en niños que en adultos. La ictericia y las elevaciones de las enzimas hepáticas ocurren hasta en un tercio de los pacientes adultos tratados con 6MP y generalmente se resuelven al suspender el tratamiento. La 6MP y su azatioprina derivada predisponen a la infección oportunista (p. ej., reactivación de hepatitis B, infección fúngica y neumonía por *Pneumocystis*) y a una mayor incidencia de neoplasias de células escamosas de la piel. La 6MP es teratogénica durante el primer trimestre del embarazo, y se ha reportado AML después de la terapia prolongada de 6MP para la enfermedad de Crohn.

Fosfato de fludarabina

El fosfato de fludarabina es un análogo fluorurado, resistente a la desaminación y fosforilado del agente antiviral vidarabina (9-β-d-arabinofuranosil-adenina). Es activo en CLL y linfomas de bajo grado y también es eficaz como un potente inmunosupresor.



FOSFATO DE FLUDARABINA

Mecanismos de acción y resistencia

El fármaco se desfosforila extracelularmente a la fludarabina nucleósido, que entra en la célula y se vuelve a fosforilar mediante dCK al trifosfato activo. Este antimetabolito inhibe la DNA polimerasa, DNA primasa, DNA ligasa y RNR y se termina incorporada al DNA y al RNA. El nucleótido es un terminador de cadena eficaz cuando se incorpora en el DNA (Kamiya *et al.*, 1996). La incorporación de fludarabina en RNA inhibe la función del RNA, el procesamiento del RNA y la traducción en mRNA.

En tumores experimentales, la resistencia a fludarabina se asocia con una actividad disminuida de dCK (la enzima que fosforila el fármaco), un aumento de la salida del fármaco y una mayor actividad de RNR. Su mecanismo de inmunosupresión y la estimulación paradójica de la autoinmunidad proviene de la susceptibilidad particular de las células linfoides a los análogos de la purina y los efectos específicos sobre el subconjunto de células T $CD4^+$, así como su inhibición de las respuestas de las células T reguladoras.

ADME

El fosfato de fludarabina se administra tanto por vía intravenosa como por vía oral y se convierte rápidamente en fludarabina en el plasma. El tiempo medio para alcanzar las concentraciones máximas de fármaco en plasma después de la administración oral es de 1.5 h, y la biodisponibilidad oral promedia 55-60%. La $t_{1/2}$ de fludarabina en plasma es de aproximadamente 10 h. El compuesto se elimina principalmente por excreción renal.

Usos terapéuticos

El fosfato de fludarabina está aprobado para uso intravenoso y oral, y es igualmente activo en ambas vías. El intervalo de dosis recomendado es diario durante 5 días y puede repetirse cada 4 semanas. La mejoría gradual en la CLL es usual que ocurra dentro de dos o tres ciclos. La dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia renal en proporción a la reducción del CL_{Cr}. El fosfato de fludarabina es altamente activo solo o con rituximab y ciclofosfamida para el tratamiento de pacientes con CLL; las tasas de respuesta global en pacientes no tratados antes se aproximan al 80%, y la duración de la respuesta es, por término medio, de 22 meses. La sinergia de fludarabina con los alquilantes puede deberse a la observación de que bloquea la reparación de roturas de DNA de doble cadena y enlaces cruzados intercatenarios inducidos por agentes alquilantes. También es efectivo en linfomas foliculares de células B refractarios a la terapia estándar. Se utiliza cada vez más como un potente agente inmunosupresor en el trasplante de médula ósea alogénico no mieloablativo.

Efectos adversos

La terapia oral e intravenosa causa mielosupresión en cerca del 50% de los pacientes, náuseas y vómitos en una fracción menor y, excepcionalmente, escalofríos y fiebre, malestar general, anorexia, neuropatía periférica y debilidad. Se esperan linfopenia y trombocitopenia y efectos secundarios acumulativos. La depleción de células T $CD4^+$ con terapia predispone a infecciones oportunistas. El síndrome de lisis tumoral, una complicación rara, se produce en lo fundamental en pacientes con CLL que no recibieron tratamiento previo. Se han observado alteraciones del estado mental, convulsiones, neuritis óptica y coma a dosis más altas y en pacientes mayores. Los eventos autoinmunes pueden ocurrir después del tratamiento con fludarabina. Los pacientes con CLL pueden desarrollar una anemia hemolítica aguda o aplasia pura de glóbulos rojos durante o después del tratamiento con fludarabina. Las citopenias prolongadas, probablemente mediadas por la autoinmunidad, también complican el tratamiento con fludarabina. La mielodisplasia y las leucemias agudas pueden surgir como complicaciones tardías. La neumonitis es un efecto secundario ocasional y responde a los corticosteroides. En pacientes con función renal comprometida, las dosis iniciales deben reducirse en proporción a la reducción en el CL_{Cr}.

Cladribina

La cladribina es un análogo de la purina resistente a la ADA que tiene una actividad potente y curativa en la leucemia de células pilosas, la CLL y los linfomas de bajo grado.

Mecanismos de acción y resistencia

La cladribina ingresa a las células a través del transporte activo de nucleósidos. Después de la fosforilación por dCK y la conversión a cladribina trifosfato, se incorpora en el DNA. Produce roturas de la cadena del DNA y agotamiento de NAD y ATP, lo que conduce a la apoptosis. Es un inhibidor potente de RNR. El medicamento no requiere que la división celular sea citotóxica. La resistencia se asocia con la pérdida de la enzima activante dCK; expresión aumentada de RNR, o aumento del flujo de salida activo por ABCG2 u otros miembros de la familia de transportadores ABC.

ADME

La cladribina se absorbe por vía oral (55%) pero se administra de forma rutinaria por vía intravenosa. Es excretada por los riñones, con una $t_{1/2}$ terminal en el plasma de 6.7 h. La cladribina atraviesa la barrera hematoencefálica y alcanza concentraciones en el CSF de aproximadamente el 25% de las observadas en el plasma. Las dosis deben ajustarse para la disfunción renal.

Usos terapéuticos

La cladribina se administra diariamente durante 7 días mediante infusión intravenosa continua. Es el fármaco de elección en la leucemia de células pilosas. El ochenta por ciento de los pacientes logra una respuesta completa luego de un solo tratamiento. El medicamento también es activo en CLL, linfomas de bajo grado, histiocitosis de células de Langerhans, los CTCL, incluyendo micosis fungoide y el síndrome de Sézary, y macroglobulinemia de Waldenström.

Efectos adversos

La mayor toxicidad limitante de la dosis de cladribina es la mielosupresión. La trombocitopenia acumulativa puede ocurrir con cursos repetidos. Las infecciones oportunistas son comunes y se correlacionan con la disminución de los recuentos de células $CD4^+$. Otros efectos tóxicos incluyen náuseas, infecciones, fiebre alta, dolor de cabeza, fatiga, erupciones cutáneas y síndrome de lisis tumoral.

Clofarabina (2-cloro-2′-fluoro-arabinosiladenina)

El análogo de clofarabina (2-cloro-2′-fluoro-arabinosiladenina) incorpora el sustituyente 2-cloro, resistente a la glucosilasa de cladribina y una sustitución 2′-fluoro-arabinosilo, que agrega estabilidad y mejora la captación y fosforilación. El compuesto resultante está aprobado para el tratamiento de la LLA pediátrica después del fracaso de dos terapias anteriores. La clofarabina produce remisiones completas del 20-30% de estos

pacientes. Tiene actividad en AML pediátrica y adulta y en la mielodisplasia. La captación y la activación metabólica de clofarabina en células tumorales siguen el mismo camino que la cladribina y los otros nucleósidos de purina, aunque la clofarabina se fosforila más fácilmente mediante dCK. El trifosfato de clofarabina tiene una $t_{1/2}$ intracelular larga (24 h). Se incorpora al DNA, donde termina la síntesis de DNA y conduce a la apoptosis; clofarabina también inhibe el RNR.

Usos terapéuticos y efectos adversos

En niños, la clofarabina se administra como una infusión de 2 h al día durante 5 días. La $t_{1/2}$ de eliminación primaria en el plasma es 6.5 h. La mayor parte del fármaco se excreta sin cambios en la orina. Las dosis deben ajustarse de acuerdo con las reducciones en CL_{Cr}. Las principales toxicidades son mielosupresión, síndrome clínico de hipotensión, taquifemia, edema pulmonar, disfunción de órganos y fiebre; todo lo cual sugiere síndrome de fuga capilar y liberación de citocina que requieren la interrupción inmediata del fármaco, enzimas hepáticas elevadas y bilirrubina aumentada, náuseas, vómitos y diarrea, e hipopotasemia e hipofosfatemia.

Nelarabina (6-metoxi-arabinosil-guanina)

La nelarabina (6-metoxi-arabinosil-guanina) es el único nucleósido de guanina en uso clínico. Tiene actividad selectiva contra la leucemia aguda de células T (20% de respuestas completas) y el linfoma linfoblástico de células T estrechamente relacionado y está aprobado para su uso en pacientes con enfermedad recurrente/refractaria. Su mecanismo básico de acción se parece mucho al de los otros nucleósidos de purina, ya que se incorpora al DNA y termina la síntesis de DNA.

ADME

Después de la infusión, el compuesto metoxi original se activa rápidamente en la sangre y los tejidos mediante la escisión mediada por ADA del grupo metilo, produciendo el Ara-G resistente a la fosforilasa, que tiene una $t_{1/2}$ en el plasma de 3 h. El metabolito activo se transporta a las células tumorales, donde se activa mediante dCK a Ara-GTP, que se incorpora al DNA y finaliza la síntesis de DNA. El fármaco y su metabolito Ara-G se eliminan principalmente por metabolismo a guanina, y una fracción más pequeña se elimina por excreción renal de Ara-G. El fármaco se debe utilizar con una estrecha monitorización clínica en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{Cr} <50 mg/ml). Los adultos reciben una infusión de 2 h los días 1, 3 y 5 de un ciclo de 21 días, y los niños reciben una dosis más baja durante 5 días, que se repite cada 21 días.

Efectos adversos

Los efectos adversos incluyen mielosupresión y anomalías en la prueba de función hepática, así como secuelas neurológicas graves poco frecuentes, como convulsiones, delirio, somnolencia, neuropatía periférica o síndrome de Guillain-Barré. Los efectos adversos neurológicos pueden no ser reversibles.

Pentostatina (2′-deoxioformicina)

La pentostatina (2′-deoxicoformicina; véase figura 66-9), es un análogo de la transición de la etapa intermedia en la reacción de ADA, inhibe potentemente la ADA. Sus efectos imitan el fenotipo de la deficiencia genética de ADA (inmunodeficiencia grave que afecta las funciones de los linfocitos T y B).

Mecanismo de acción

La inhibición de ADA por la pentostatina conduce a la acumulación de nucleótidos de adenosina y desoxiadenosina intracelulares, que pueden bloquear la síntesis de DNA inhibiendo el RNR. La desoxiadenosina también inactiva la S-adenosil homocisteína hidrolasa. La acumulación resultante de S-adenosil homocisteína es particularmente tóxica para los linfocitos. La pentostatina también puede inhibir la síntesis de RNA, y su derivado de trifosfato se incorpora al DNA, lo que produce la rotura del filamento. Aunque no se conoce el mecanismo preciso de citotoxicidad, es probable que el desequilibrio en los depósitos de nucleótidos de purina sea responsable de su efecto antineoplásico en la leucemia de células pilosas y los linfomas de células T.

ADME

La pentostatina se administra por vía intravenosa cada dos semanas y tiene una $t_{1/2}$ terminal de 5.7 h. Después de la hidratación con 500-1 000 ml de dextrosa al 5% y solución salina medio normal (0.45%), el fármaco se administra por inyección intravenosa rápida o por infusión durante un periodo de 30 minutos o menos, seguido de 500 ml adicionales de fluidos. El fármaco se elimina casi por completo por excreción renal. Se recomienda la reducción proporcional de la dosificación en pacientes con insuficiencia renal medida por la disminución de la Cl_{Cr}.

Uso terapéutico

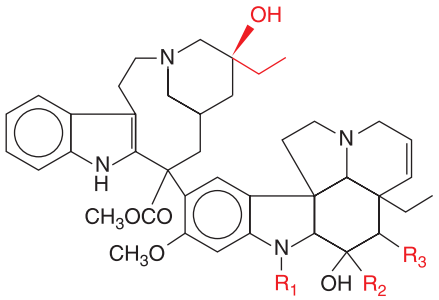
La pentostatina es efectiva para producir remisiones completas (58%) y respuestas parciales (28%) en pacientes con tricoleucemia. En gran parte ha sido reemplazada por cladribina (véase discusión previa). Las manifestaciones tóxicas incluyen mielosupresión, síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas y estudios anormales de la función hepática. Se produce una disminución del número de linfocitos T normales y pueden aparecer fiebre neutropénica e infecciones oportunistas. La inmunosupresión puede persistir durante varios años después de interrupir la administración de pentostatina. En dosis altas, surgen complicaciones renales y neurológicas importantes. La pentostatina en combinación con fosfato de fludarabina puede provocar toxicidad pulmonar grave o incluso mortal.

III. Productos naturales

Agentes que dañan los microtúbulos

Alcaloides de la vinca

Los alcaloides purificados de la planta vincapervinca, que incluyen *vinblastina y vincristina*, se encuentran entre los primeros agentes clínicos para el tratamiento de pacientes con leucemias, linfomas y cáncer testicular. Un derivado estrechamente relacionado, *vinorelbina*, tiene actividad contra el cáncer de pulmón y de mama.



Estructura básica de los alcaloides de la vinca

Mecanismo de acción

Los alcaloides de la vinca son agentes específicos del ciclo celular y, en común con otras drogas, como la colchicina, la podofilotoxina, los taxanos y las epotilonas, bloquean las células en la mitosis. Las actividades biológicas de las vincas se pueden explicar por su capacidad para unirse específicamente a β-tubulina y bloquear su polimerización con α-tubulina en los microtúbulos (Akhmanova y Steinmetz, 2015). El huso mitótico no puede formarse, los cromosomas duplicados no se pueden alinear a lo largo de la división y la división celular se detiene en la metafase. Las células bloqueadas en la mitosis sufren cambios característicos de la apoptosis. Los microtúbulos se encuentran en alta concentración en el cerebro y contribuyen a otras funciones celulares, como el movimiento, la fagocitosis y el transporte axonal. Los efectos adversos de los alcaloides de la vinca, como su neurotoxicidad, pueden estar relacionados con la alteración de estas funciones.

Resistencia

A pesar de su similitud estructural, cada alcaloide de la vinca posee patrones únicos de eficacia clínica (véase discusión que sigue). Sin embargo, en la mayoría de los sistemas experimentales, comparten resistencia cruzada. Sus efectos antitumorales están bloqueados por la resistencia a múltiples fármacos mediada por Pgp, que confiere resistencia a una amplia gama de agentes (alcaloides de la vinca, epipodofilotoxinas, antraciclinas y taxanos). Pgp, también conocido como MDR1, ABCB1 y CD243, es una bomba de eflujo dependiente de ATP con una amplia especificidad de sustrato que proporciona un mecanismo de defensa celular contra sustancias dañinas en potencia. Se han observado anomalías cromosómi-

cas consistentes con la amplificación génica y niveles notablemente aumentados de Pgp en células resistentes en cultivo. Otros transportadores de membrana, como el MRP y el BCRP estrechamente relacionado, pueden contribuir a la resistencia. Otras formas de resistencia a los alcaloides de la vinca provienen de mutaciones en la β-tubulina o en la expresión relativa de las isoformas de la β-tubulina que evitan que los inhibidores se unan con eficacia a su objetivo.

Efectos adversos

La actividad mielosupresora limitada de la vincristina la convierte en un componente valioso de varios regímenes de terapia combinada para la leucemia y el linfoma, mientras que la falta de neurotoxicidad grave de la vinblastina es una ventaja decisiva en los linfomas y en combinación con el cisplatino contra el cáncer testicular. La vinorelbina, que causa neurotoxicidad leve y mielosupresión, tiene un perfil de toxicidad intermedio.

ADME

Los CYP hepáticos metabolizan ampliamente los tres medicamentos, y los metabolitos se excretan en la bilis. Sólo una pequeña fracción de una dosis (<15%) se encuentra sin cambios en la orina. En pacientes con disfunción hepática (bilirrubina >3 mg/dl), es aconsejable una reducción del 50-75% en la dosis de cualquiera de los alcaloides de la vinca. La $t_{1/2}$ de eliminación es de 20 h para vincristina, 23 h para vinblastina y 24 h para vinorelbina.

Vinblastina

Usos terapéuticos. El sulfato de vinblastina se administra por vía intravenosa; se deben tomar precauciones especiales contra la extravasación subcutánea, que puede causar irritación dolorosa y ulceración. El medicamento no debe inyectarse en una extremidad con problemas de circulación. Después de una dosis única, la mielosupresión alcanza su máximo en 7-10 días. Si no se alcanza un nivel moderado de leucopenia (~3 000 células/mm^3), la dosis semanal puede aumentarse gradualmente. Para el cáncer testicular, la vinblastina se administra cada 3 semanas. Las dosis deben reducirse en un 50% para pacientes con bilirrubina en plasma >1.5 mg/dl. La vinblastina se usa con bleomicina y cisplatino en la terapia curativa de pacientes con cáncer testicular metastásico, aunque ha sido suplantada principalmente por etopósido (véase discusión adicional) o ifosfamida (véase material anterior). Es un componente del régimen curativo ABVD estándar para el linfoma de Hodgkin. La vinblastina también es activa contra el sarcoma de Kaposi, el neuroblastoma, la histiocitosis de las células de Langerhans, el cáncer de vejiga, el carcinoma de mama y el coriocarcinoma.

Efectos adversos. La leucopenia máxima ocurre dentro de 7-10 días, después de lo cual la recuperación se produce dentro de los 7 días. Otros efectos tóxicos de la vinblastina incluyen manifestaciones neurológicas leves. Se pueden encontrar alteraciones gastrointestinales, que incluyen náuseas, vómitos, anorexia y diarrea. Se ha reportado el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética. La pérdida de cabello, la estomatitis y la dermatitis ocurren con poca frecuencia. La extravasación durante la inyección puede provocar celulitis y flebitis.

Vincristina

Usos terapéuticos. La vincristina es un componente estándar de los regímenes para el tratamiento de pacientes pediátricos con leucemias, linfomas y tumores sólidos, como el tumor de Wilms, el neuroblastoma y el rabdomiosarcoma. En los linfomas de células grandes no Hodgkin, la vincristina sigue siendo un agente importante, particularmente cuando se usa en el régimen CHOP. La vincristina con glucocorticoides es el tratamiento de elección para inducir remisiones en pacientes con leucemia infantil y en combinación con agentes alquilantes y antraciclina para aquellos con sarcomas pediátricos. La dosis intravenosa común para vincristina es de 2 mg/m^2 de la superficie corporal a intervalos semanales o más largos. La vincristina es tolerada mejor por los niños que por los adultos, que pueden experimentar una toxicidad neurológica grave y progresiva y requieren una disminución de la dosis. La administración de la droga con más frecuencia que cada 7 días o en dosis más altas aumenta las manifestaciones tóxicas sin una mejoría proporcional en la tasa de respuesta. También se deben tomar precauciones para evitar la extravasación durante la administración intravenosa. Las dosis deben reducirse para pacientes con bilirrubina plasmática elevada.

Efectos adversos. La toxicidad clínica de la vincristina es principalmente neurológica. Las manifestaciones neurológicas graves se pueden revertir suspendiendo la terapia o reduciendo la dosis al primer signo de disfunción motora. El estreñimiento severo, que a veces provoca cólico abdominal doloroso y obstrucción, puede prevenirse con laxantes y agentes hidrofílicos (formadores de masa) y generalmente es un problema sólo con dosis mayores de 2 mg/m^2. La alopecia reversible ocurre en alrededor del 20% de los pacientes. Puede ocurrir leucopenia modesta. La trombocitopenia, la anemia y el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética son menos comunes. La inyección inadvertida de vincristina en el líquido cefalorraquídeo provoca un estado de coma y convulsiones irreversibles devastadoras y a menudo fatales.

Vinorelbina

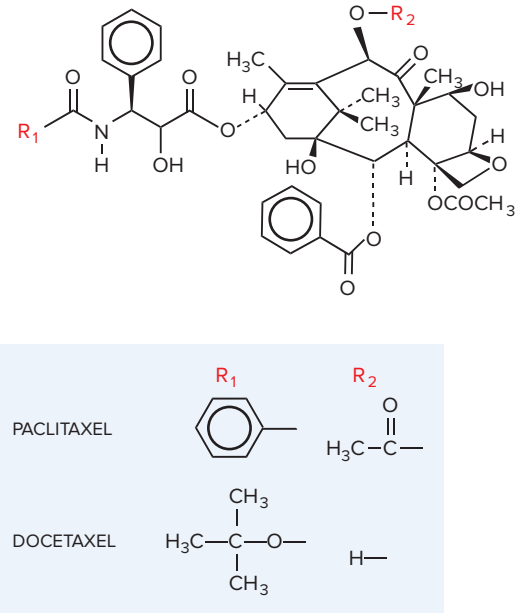
La vinorelbina tiene actividad contra el cáncer de pulmón de células no pequeñas y el cáncer de mama. La vinorelbina se administra en solución salina normal como una infusión intravenosa durante 6-10 minutos. Cuando se usa como monoterapia, se suministra en dosis de 30 mg/m^2 ya sea cada semana o durante 2 de cada 3 semanas. Cuando se usa con cisplatino para el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico, puede administrarse a dosis de 25 mg/m^2 semanalmente o durante 3 de cada 4 semanas. Puede requerirse una dosis más baja (20-25 mg/m^2) para los pacientes que han recibido quimioterapia previa y para la toxicidad hematológica. El principal efecto adverso de vinorelbina es la granulocitopenia y trombocitopenia modesta y menor neurotoxicidad que otros alcaloides de la vinca. La vinorelbina puede causar reacciones alérgicas y cambios leves y reversibles en las enzimas hepáticas. Las dosis deben reducirse en pacientes con bilirrubina plasmática elevada.

Eribulin

El eribulin es un análogo sintético de la halicondrina, un macrólido de poliéter, originalmente aislado de la esponja marina del Pacífico *Halichondria okadai*. El fármaco se une al sitio del alcaloide de la vinca en la β-tubulina e inhibe el ensamblaje de los microtúbulos. El eribulin es un sustrato más pobre que otros disruptores de microtúbulos para la bomba de eflujo de Pgp y es eficaz en tumores resistentes a fármacos que sobreexpresan Pgp. El eribulin está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico resistente a los medicamentos y el liposarcoma. Los efectos adversos se superponen con los de los alcaloides de la vinca e incluyen neutropenia, neuropatías y toxicidades gastrointestinales.

Taxanos

El *paclitaxel* se aisló por primera vez de la corteza del tejo occidental. El paclitaxel y sus congéneres semisintéticos *docetaxel y cabazitaxel*, exhiben propiedades farmacológicas únicas como inhibidores de la mitosis. Estos taxanos difieren de los alcaloides de la vinca y los derivados de colchicina en que se unen a un sitio diferente en β-tubulina y promueven en lugar de inhibir la formación de microtúbulos (figura 66-10), estabilizando la tubulina-GDP (Akhmanova y Steinmetz, 2015). Los taxanos tienen un papel central en la terapia de pacientes con cánceres de ovario, mama, pulmón, GI, genitourinario, próstata y de cabeza y cuello.



Estructura principal de los taxanos

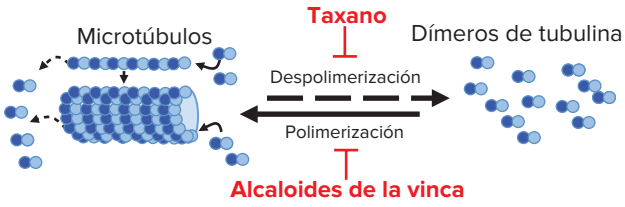


Figura 66-10 *Inhibidores de la función microtubular.*

Mecanismo de acción

El paclitaxel se une a la subunidad β-tubulina en la superficie interna de los microtúbulos y antagoniza su desensamblaje (figura 66-10), con el resultado de que haces de microtúbulos y estructuras aberrantes derivadas de microtúbulos aparecen en la fase mitótica del ciclo celular. Como paso siguiente se detiene el ciclo en mitosis. La muerte celular ocurre por apoptosis y depende tanto de la concentración del fármaco como de la duración de la exposición al fármaco. Los fármacos que bloquean la progresión del ciclo celular antes de la mitosis antagonizan los efectos tóxicos de los taxanos.

Se han observado *interacciones con otros medicamentos*. La secuencia de cisplatino que precede al paclitaxel disminuye le depuración de este último y produce una mayor toxicidad que el esquema opuesto. El paclitaxel disminuye la eliminación de doxorrubicina e intensifica su cardiotoxicidad; el docetaxel no tiene efecto aparente sobre la farmacocinética de antraciclina.

La *resistencia* a los taxanos puede ser el resultado de la baja en la acumulación de fármacos celulares debido al aumento de la expresión de las proteínas de eflujo unidas a la membrana, incluidas MRP1 y Pgp. El cabazitaxel es un sustrato pobre para la Pgp y, por tanto, puede ser útil para tratar tumores resistentes a múltiples fármacos. Otros mecanismos de resistencia pueden incluir un aumento en la *survivina*, un factor antiapoptótico; un aumento en la *α-aurora cinasa*, que promueve la finalización de la mitosis; una regulación ascendente de la βIII-isoforma de tubulina que carece de capacidad de unión a los taxanos, o alteración directa del objetivo del medicamento por mutación.

ADME

El paclitaxel tiene una solubilidad en agua limitada y se administra en un vehículo de 50% de etanol y 50% de aceite de ricino polietoxilado. Los CYP hepáticos (en primer lugar el CYP2C8, y en segundo lugar el CYP3A4) metabolizan ampliamente el medicamento. El metabolito primario es 6-OH paclitaxel, que es inactivo; múltiples productos de hidroxilación adicionales se encuentran en plasma; menos del 10% de una dosis se excreta en la orina intacta. Se han sugerido reducciones de dosis en pacientes con función hepática anormal, y del 50-75% de las dosis de taxanos deben usarse en presencia de metástasis hepáticas de más de 2 cm de tamaño o en pacientes con bilirrubina sérica anormal. Los fármacos que inducen CYP2C8 o CYP3A4, como la fenitoína y el fenobarbital, o aquellos que inhiben estos CYP, como los imidazoles antifúngicos, alteran significativamente la eliminación y toxicidad del fármaco.

La depuración de paclitaxel no es lineal y disminuye al aumentar la cantidad o la frecuencia de la dosis; la $t_{1/2}$ plasmática es de 10-14 h. La concentración en plasma crítica para la mielosupresión depende de la duración de la exposición, pero es probable que sea de 50-100 nM. La eliminación de paclitaxel está notablemente retrasada por la ciclosporina A y otros fármacos que inhiben la Pgp.

Una solución de nanopartículas unidas a albúmina por infusión (nab-paclitaxel) es soluble en soluciones acuosas. Esta forma de paclitaxel tiene un aumento de la captación celular a través de un mecanismo específico de albúmina. El nab-paclitaxel logra una concentración sérica más alta que el paclitaxel, pero la mayor eliminación de nab-paclitaxel da como resultado una exposición sistémica similar a la del fármaco. Es algo menos neurotóxico que el paclitaxel y está aprobado para el cáncer metastásico de pulmón de células no pequeñas. Al igual que los otros taxanos, el nab-paclitaxel no debe administrarse a pacientes con un recuento absoluto de neutrófilos por debajo de 1 500 células/mm^3.

El docetaxel, algo más soluble que el paclitaxel, se administra por vía intravenosa en un emulsionante (polisorbato 80). La farmacocinética de docetaxel es similar a la de paclitaxel, con una $t_{1/2}$ de eliminación de unas 12 h. La depuración es principalmente a través de la hidroxilación mediada por CYP3A4 y CYP3A5, que conduce a metabolitos inactivos.

Usos terapéuticos

Los taxanos se han convertido en componentes centrales de los regímenes para tratar pacientes con cáncer metastásico de ovario, mama, pulmón, GI, genitourinario y de cabeza y cuello. Estos medicamentos se administran una vez a la semana o una vez cada 3 semanas. El cabazitaxel es un sustrato deficiente para la Pgp y está aprobado para el cáncer de próstata metastásico refractario a hormonas previamente tratado con un régimen que contiene docetaxel.

Efectos adversos

El paclitaxel ejerce sus efectos tóxicos primarios sobre la médula ósea. La neutropenia por lo general ocurre de 8-11 días después de una dosis y se revierte rápidamente en los días 15-21. Utilizado con G-CSF, las dosis altas durante 24 h son bien toleradas, y la neuropatía periférica se vuelve limitante de la dosis. Muchos pacientes experimentan mialgias después de recibir paclitaxel. En los esquemas de dosis altas, o con el uso prolongado, una neuropatía sensorial en media de guante puede ser incapacitante particularmente en pacientes con neuropatía diabética subyacente o terapia concurrente de cisplatino. La mucositis es prominente en infusiones de 72 o 96 horas y en el esquema semanal. Las reacciones de hipersensibilidad pueden ocurrir en pacientes que reciben infusiones de paclitaxel de corta duración (1-6 h), pero se evitan en gran medida por el tratamiento previo con dexametasona, difenhidramina y antagonistas del receptor H_2 de histamina. La premedicación no es necesaria con infusiones de 96 h. Muchos pacientes experimentan bradicardia asintomática; también ocurren episodios ocasionales de taquicardia ventricular silenciosa que se resuelven de forma espontánea durante infusiones de 3 o 24 h. El nab-paclitaxel produce un aumento en las tasas de neuropatía periférica en comparación con el paclitaxel liberado originalmente con cremophor, pero rara vez causa reacciones de hipersensibilidad.

El docetaxel causa un mayor grado de neutropenia que el paclitaxel pero menos neuropatía periférica y astenia y una hipersensibilidad menos frecuente. La retención de líquidos es un problema progresivo con ciclos múltiples de terapia con docetaxel, que conduce a edema periférico, líquido pleural y peritoneal y edema pulmonar en casos extremos. La dexametasona oral, comenzada 1 día antes de la infusión del fármaco y continuada durante 3 días, mejora en gran medida la retención de líquidos. En casos raros, docetaxel puede causar neumonitis intersticial progresiva e insuficiencia respiratoria si el medicamento no se suspende.

Estramustina

La estramustina combina estradiol y normustina (mostaza nornitrogenada) a través de un enlace de carbamato. Aunque la intención de la combinación era aumentar la absorción del agente alquilante en células de cáncer de próstata sensibles al estradiol, la estramustina no funciona *in vivo* como un agente alquilante; más bien, se une a las proteínas β-tubulina y asociadas a microtúbulos, provocando el desensamblaje de microtúbulos y las acciones antimitóticas.

Uso terapéutico

La estramustina se usa de manera exclusiva para el tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastásico o localmente avanzado resistente a las hormonas.

ADME

Después de la administración oral, al menos el 75% de una dosis de fosfato de estramustina se absorbe del tracto gastrointestinal y se desfosforila rápidamente. El fármaco experimenta un extenso metabolismo de primer paso por los CYP hepáticos a un derivado 17-ceto activo, estramustina y a múltiples productos inactivos; las formas activas de las drogas se acumulan en la próstata. Parte de la hidrólisis del enlace carbamato ocurre en el hígado, liberando estradiol, estrona y el grupo normustina. La estramustina y la estromustina tienen una vida media plasmática de 10 y 14 h, respectivamente, y se excretan como metabolitos inactivos, sobre todo en las heces.

Efectos adversos e interacciones con otros medicamentos

Además de la mielosupresión, la estramustina también posee efectos secundarios estrogénicos (ginecomastia, impotencia, riesgo elevado de trombosis y retención de líquidos); hipercalcemia; ataques agudos de porfiria; intolerancia a la glucosa, y reacciones de hipersensibilidad, incluido angioedema. La estramustina inhibe la eliminación de taxanos.

Epotilonas

Las epotilonas son poliquétidos descubiertos como metabolitos citotóxicos de una cepa de *Sorangium cellulosum*, una mixobacteria aislada del suelo en la ribera del río Zambezi en el sur de África (Gerth *et al*., 1996). Uno de estos, *ixabepilone*, está aprobado para el tratamiento del cáncer de mama; otros están en desarrollo (Lee y Swain, 2008).

Ixabepilona

Mecanismo de acción; resistencia. Las epotilonas se unen a un sitio de β-tubulina distinto del de los taxanos y activan la nucleación de los microtúbulos en múltiples sitios lejos del centriolo. Esta estabilización de microtúbulos disfuncional desencadena la detención del ciclo celular en la interfaz G_2-M y la apoptosis. Los estudios *in vitro* sugirieron que la *ixabepilona* es menos susceptible a la exportación mediada por Pgp y a la resistencia a múltiples fármacos que los taxanos. Los mecanismos implicados en la resistencia a la epotilona incluyen la mutación del sitio de unión de la β-tubulina y la regulación positiva de las isoformas de la β-tubulina.

ADME. La *ixabepilona* se administra por vía intravenosa. Debido a su solubilidad acuosa mínima, se administra en el cremophor del agente solubilizante (aceite de ricino polioxietilado/etanol), que se ha implicado como la causa de las reacciones a la infusión; tales reacciones son poco frecuentes cuando la administración está precedida de premedicación con antagonistas de H_1 y H_2. El fármaco se elimina por CYP hepáticos y tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 72 horas.

Usos terapéuticos. En pacientes con cáncer de mama metastásico resistente o pretratado con antraciclinas y resistente a los taxanos, la ixabepilona más capecitabina proporciona una mejor supervivencia libre de progresión de 1.6 meses en comparación con la capecitabina sola. La ixabepilona también está indicada como monoterapia para el cáncer de mama metastásico en pacientes que han progresado previamente a través del tratamiento con antraciclinas, taxanos y capecitabina. La ixabepilona (~40 mg/m^2) se administra como monoterapia o en combinación con capecitabina durante 3 h cada 3 semanas. Los pacientes deben ser premedicados con un antagonista de H_1 y H_2 antes de recibir ixabepilona para minimizar las reacciones de hipersensibilidad. En pacientes con disfunción hepática de leve a moderada que reciben monoterapia con ixabepilona, se recomiendan dosis iniciales más bajas debido a la demora en la eliminación del fármaco.

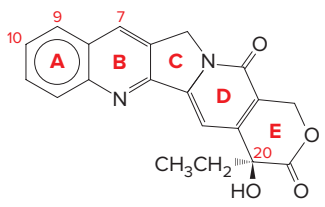
Efectos adversos. Las epotilonas tienen toxicidades similares a las de los taxanos: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, fatiga, diarrea y astenia.

Análogos de camptotecina

Las camptotecinas son potentes agentes antineoplásicos citotóxicos que se dirigen a la enzima *topoisomerasa* nuclear I. El compuesto principal de esta clase, la camptotecina, se aisló del árbol *Camptotheca acuminata*. El *irinotecán y el topotecán*, actualmente los únicos análogos de camptotecina aprobados para uso clínico, tienen actividad en el cáncer colorrectal, de ovario y de pulmón de células pequeñas.

Química

Todas las camptotecinas tienen una estructura de cinco anillos fusionados que incluye un anillo lactónico lábil (figura 66-11). El grupo hidroxilo y la conformación S del centro quiral en C20 en el anillo lactónico son necesarios para la actividad biológica. Las sustituciones apropiadas en los anillos A y B de la subunidad de quinolina mejoran la solubilidad en agua y aumentan la potencia para inhibir la topoisomerasa I. El topotecán es una molécula semisintética con un grupo dimetilamino básico que aumenta su solubilidad en agua. El irinotecán (CPT-11) difiere de topotecán en que es un profármaco. El enlace carbamato entre la fracción de camptotecina y la cadena lateral de bis-piperidina dibásica en la posición C10 (que hace que la molécula sea soluble en agua) se separa mediante una carboxilesterasa para formar el metabolito activo SN-38 (véase la figura 6-6).



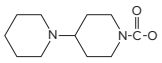
	C-10	C-9	C-7
Camptotecina	H	H	H
Topotecán	OH	$(CH_3)_2NHCH_2$	H
Irinotecán		H	CH_2CH_3
SN-38	OH	H	CH_2CH_3

Figura 66-11 *Camptotecina y sus análogos.*

Mecanismo de acción

Las topoisomerasas de DNA son enzimas nucleares que reducen la fuerza torsional en el DNA superhecoloidal, lo que permite que las regiones seleccionadas de DNA se desenreden suficientemente para permitir la replicación, reparación y transcripción. Dos clases de topoisomerasa (I y II) median en la rotura y resellado de las cadenas de DNA. Los análogos de camptotecina inhiben la función de la topoisomerasa I; otros medicamentos, como antraciclinas, epipodofilotoxinas y acridinas, inhiben la topoisomerasa II. Las camptotecinas se unen y estabilizan el complejo escindible por DNA-topoisomerasa I normalmente transitorio. Aunque la acción de escisión inicial de la topoisomerasa I no se ve afectada, pero queda inhibida la fase de formar nuevas ligaduras, lo que conduce a la acumulación de roturas monocatenarias en el DNA. Estas lesiones son reversibles y no son tóxicas para la célula en sí mismas. Sin embargo, el contacto de una bifurcación de replicación de DNA con esta cadena desdoblada de DNA origina una rotura irreversible de DNA de doble cadena, que en última instancia conduce a la muerte celular.

Las camptotecinas son *fármacos específicos de fase S* debido a que la síntesis continua de DNA es necesaria para la citotoxicidad. Esto tiene importantes implicaciones clínicas. Los agentes citotóxicos específicos de fase S generalmente requieren exposiciones prolongadas de las células tumorales a concentraciones de fármaco por encima de un umbral mínimo para una eficacia terapéutica óptima. De hecho, la administración prolongada a dosis bajas de análogos de camptotecina tienen menos toxicidad, y una actividad antitumoral igual o mayor, que los cursos más cortos e intensos.

Mecanismos de resistencia

La disminución de la acumulación de fármaco intracelular puede ser la base de la resistencia. El topotecán, pero no irinotecán, es un sustrato para Pgp; sin embargo, en comparación con otros sustratos, como el etopósido o la doxorrubicina, el topotecán es un sustrato relativamente pobre. No obstante, el exportador BCRP/xenobiótico ABCG2/BCRP se sobreexpresa en células cultivadas que se han vuelto resistentes al irinotecán después de la exposición a camptotecinas. Las líneas celulares que carecen de actividad carboxilesterasa demuestran resistencia al irinotecán, pero el hígado y los glóbulos rojos pueden tener suficiente actividad carboxilesterasa para convertir el irinotecán en el metabolito activo SN-38. La resistencia a la camptotecina también puede ser el resultado de la disminución de la expresión o mutación de la topoisomerasa I. Se ha demostrado una regulación descendiente transitoria de la topoisomerasa después de la exposición prolongada a camptotecinas *in vitro* e *in vivo*. Las mutaciones que conducen a la reducción de la actividad catalítica de la enzima topoisomerasa I o la afinidad de unión al DNA se han asociado con la resistencia experimental a la camptotecina. Finalmente, la exposición de las células a los agentes dirigidos a la topoisomerasa I regulan positivamente la topoisomerasa II, una enzima alternativa para el paso de la cadena de DNA.

Topotecán

ADME

El topotecán está aprobado para administración intravenosa. Una forma de dosificación oral en desarrollo tiene una biodisponibilidad del 30-40% en pacientes con cáncer. El topotecán exhibe farmacocinética lineal, y se elimina muy rápido de la circulación sistémica con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 3.5-4.1 h. Sólo del 20-35% del total del fármaco en el plasma se encuentra en la forma activa lactónica. Dentro de las 24 h, del 30-40% de la dosis administrada aparece en la orina. Las dosis deben reducirse en proporción a las reducciones en CL_{Cr}. El metabolismo hepático parece ser una ruta relativamente menor de eliminación de fármacos. La unión a proteínas plasmáticas de topotecán es baja (7-35%), lo que puede explicar su penetración, con relatividad, mayor en el CNS.

Usos terapéuticos

El topotecán está indicado para pacientes previamente tratados con cáncer de ovario y de pulmón de células pequeñas. La toxicidad hematológica significativa limita su uso en combinación con otros agentes activos en estas enfermedades (p. ej., cisplatino). El régimen de dosificación reco-

mendado de topotecán para cáncer de ovario y cáncer de pulmón de células pequeñas es una infusión de 30 minutos durante 5 días consecutivos cada 3 semanas. Para el tratamiento de pacientes con cáncer de cuello uterino junto con cisplatino, el topotecán se administra los días 1, 2 y 3, y se repite cada 21 días. La dosis de topotecán debe reducirse en pacientes con disfunción renal moderada (CL_{Cr} de 20-40 mL/min); el topotecán no debe administrarse a pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{Cr} <20 mL/min). La disfunción hepática no altera la eliminación y la toxicidad del topotecán. Se necesita un recuento de neutrófilos inicial mayor de 1 500 células/mm^3 y un recuento de plaquetas por encima de 100 000 antes de la administración del topotecán.

Efectos adversos

La toxicidad limitante de la dosis con todos los esquemas de dosificación es la neutropenia, con o sin trombocitopenia. La incidencia de neutropenia grave a 1.5 mg/m^2 al día durante 5 días cada 3 semanas puede llegar al 81%, con una incidencia de neutropenia febril del 26%. En pacientes con neoplasias malignas hematológicas, los efectos secundarios gastrointestinales como la mucositis y la diarrea se vuelven limitantes de la dosis. Otras toxicidades menos comunes y generalmente leves relacionadas con topotecán incluyen náuseas y vómitos, elevación de las transaminasas hepáticas, fiebre, fatiga y erupción cutánea.

Irinotecán

ADME

La conversión de irinotecán a su metabolito activo SN-38 está mediada en lo fundamental por carboxilesterasas en el hígado (véanse las figuras 6-6 y 6-7). Aunque SN-38 puede medirse en plasma poco después de comenzar una infusión intravenosa de irinotecán, el AUC de SN-38 es sólo alrededor del 4% del AUC de irinotecán, lo que sugiere que sólo una fracción relativamente pequeña de la dosis se convierte por último en la forma activa de la droga. El irinotecán exhibe farmacocinética lineal. En comparación con topotecán, una fracción bastante grande de ambos irinotecán y SN-38 están presentes en el plasma como la forma de lactona intacta biológicamente activa. La $t_{1/2}$ de SN-38 es 11.5 h, tres veces la de topotecán. La penetración de CSF de SN-38 en humanos no se ha caracterizado.

A diferencia del topotecán, el metabolismo hepático de irinotecán y SN-38 representa una ruta importante de eliminación para ambos. Se han identificado metabolitos oxidativos en el plasma, todos los cuales resultan de reacciones mediadas por CYP3A dirigidas a la cadena lateral de bis-piperidina. Estos metabolitos no se convierten significativamente a SN-38. Se descubrió que la eliminación corporal total de irinotecán es dos veces mayor en pacientes con cáncer cerebral que toman medicamentos anticonvulsivos que inducen CYP hepáticos.

La glucuronidación del grupo hidroxilo UGT1A1 en la posición C10 (resultante de la separación del profracción bispiperidínica), produce el metabolito glucurónido inactivo SN-38G (véanse las figuras 6-6 y 6-7). La excreción biliar parece ser la principal vía de eliminación de irinotecán, SN-38 y metabolitos, aunque la excreción urinaria también contribuye (14-37%). El grado de glucuronidación SN-38 se correlaciona inversamente con el riesgo de diarrea severa después de la terapia con irinotecán. Los polimorfismos UGT1A1 asociados con síndromes de hiperbilirrubinemia familiar pueden tener un gran impacto en el uso clínico de irinotecán. En los pacientes tratados con irinotecán, existe una correlación positiva entre la concentración basal de bilirrubina no conjugada en suero y la severidad de la neutropenia y el AUC de irinotecán y SN-38. Se ha observado toxicidad grave por irinotecán en pacientes con cáncer con síndrome de Gilbert, presumiblemente debido a la disminución de la glucuronidación de SN-38. En pacientes con el síndrome, los niveles elevados de bilirrubina no conjugada en el torrente sanguíneo se deben a la actividad reducida de la glucuroniltransferasa. La presencia de glucuronidasa bacteriana en la luz intestinal puede contribuir potencialmente a la toxicidad gastrointestinal de irinotecán liberando SN-38 no conjugado del metabolito glucurónido inactivo.

Usos terapéuticos

La dosis de irinotecán en un solo agente es por infusión semanal durante 4 de 6 semanas, con una dosis más alta administrada cada 3 semanas. En pacientes con cáncer colorrectal avanzado, el irinotecán se usa como terapia de primera línea en combinación con fluoropirimidinas o como un agente único o en combinación con cetuximab después del fracaso de un régimen de 5FU/oxaliplatino. También tiene actividad en el cáncer de pulmón de células pequeñas. La FDA aprobó recientemente una inyección de liposomas de irinotecán en combinación con 5FU y leucovorina para el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico después de la progresión de la enfermedad después del tratamiento con gemcitabina.

Efectos adversos

La toxicidad limitante de la dosis con todos los esquemas de dosificación es diarrea diferida (35%), con o sin neutropenia. Un régimen intensivo de loperamida (véase capítulo 49) reduce esta incidencia en más de la mitad. Sin embargo, una vez que ocurre una diarrea severa, las dosis estándar de agentes antidiarreicos tienden a ser ineficaces. La diarrea generalmente se resuelve en una semana y, a menos que se asocie con fiebre y neutropenia, rara vez es mortal.

La segunda toxicidad asociada a irinotecán más común es la mielosupresión. La neutropenia grave ocurre en el 14-47% de los pacientes tratados con un esquema de administración cada 3 semanas y se encuentra con menor frecuencia entre los pacientes tratados con el programa semanal. La neutropenia febril se observa en el 3% de los pacientes y puede ser mortal, especialmente cuando se asocia con diarrea concomitante. Un síndrome colinérgico resultante de la inhibición de la actividad de la acetilcolinesterasa por el irinotecán puede ocurrir dentro de las primeras 24 h después de la administración de irinotecán. Los síntomas incluyen diarrea aguda, diaforesis, hipersalivación, calambres abdominales, alteraciones de la acomodación visual, lagrimeo, rinorrea y con menos frecuencia bradicardia asintomática. Estos efectos son de corta duración y responden en cuestión de minutos a la atropina. Otras toxicidades comunes incluyen náuseas y vómitos, fatiga, vasodilatación o enrojecimiento de la piel, mucositis, elevación de las transaminasas hepáticas y alopecia. Ha habido informes de casos de disnea y neumonitis intersticial asociada con la terapia con irinotecán.

Antibióticos

Dactinomicina (actinomicina D)

Las actinomicinas son cromopéptidos aislados de bacterias del suelo de *Streptomyces*. La mayoría contiene el mismo cromóforo, la actinosina fenoxazona planar, que es responsable de su color amarillo-rojo. Las diferencias entre las actinomicinas naturales se limitan a las variaciones en la estructura de los aminoácidos de las cadenas laterales peptídicas. La actinomicina D tiene efectos beneficiosos en el tratamiento de tumores sólidos en niños y el coriocarcinoma en mujeres adultas.

Mecanismo de acción

La capacidad de las actinomicinas para unirse al DNA de doble hélice es responsabla de su actividad biológica y citotoxicidad. El anillo planar de fenoxazona se intercala entre pares de bases adyacentes guanina-citosina del DNA, mientras que las cadenas polipeptídicas se extienden a lo largo del surco menor de la hélice, dando como resultado un complejo dactinomicina-DNA con estabilidad suficiente para bloquear la transcripción de DNA por RNA polimerasa. Las RNA polimerasas dependientes de DNA son mucho más sensibles a los efectos de la dactinomicina que las DNA polimerasas. Además, la dactinomicina causa roturas monocatenarias en el DNA, posiblemente a través de un intermediario de radicales libres o como resultado de la acción de la topoisomerasa II. La dactinomicina inhibe la proliferación rápida de células de origen normal y neoplásico y se encuentra entre los agentes antitumorales más potentes conocidos.

ADME

La dactinomicina se administra por inyección intravenosa. El metabolismo de la droga es mínimo. El fármaco se excreta en la bilis y la orina y desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ terminal de 36 h. La dactinomicina no cruza la barrera hematoencefálica.

Usos terapéuticos

La dactinomicina se administra por vía intravenosa durante 5 días, generalmente en el rango de 10-15 µg/kg. Si no se encuentran manifestaciones de toxicidad, se pueden administrar cursos adicionales a intervalos de 2-4 semanas, aunque se han usado dosis de mantenimiento semanales. El principal uso clínico de la dactinomicina es en el tratamiento del rabdomiosarcoma y del tumor de Wilms en niños, donde es curativo en combinación con cirugía primaria, radioterapia y otras drogas, particularmente vincristina y ciclofosfamida. Los sarcomas de Ewing, Kaposi y de tejidos blandos también responden. La dactinomicina y el MTX forman una terapia curativa para el coriocarcinoma.

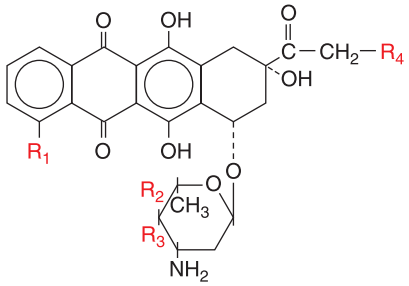
Efectos adversos

Las manifestaciones tóxicas incluyen anorexia, náuseas y vómitos, que generalmente comienzan algunas horas después de la administración. La supresión hematopoyética con pancitopenia puede ocurrir en la primera

semana después de la finalización de la terapia. Proctitis, diarrea, glositis, queilitis y ulceraciones de la mucosa oral son comunes; las manifestaciones dermatológicas incluyen alopecia, así como eritema, descamación e inflamación y pigmentación aumentadas en áreas previa o concomitantemente sometidas a radiación de rayos X. Se pueden producir lesiones graves como resultado de la extravasación local de las drogas; el medicamento es en extremo corrosivo para los tejidos blandos.

Antraciclinas y antracenedionas

Las antraciclinas se obtienen del hongo *Streptomyces peucetius* var. *caesius*. La *idarrubicina* y la *epirrubicina* son análogos de las antraciclinas *doxorrubicina* y *daunorrubicina* producidas de forma natural, que difieren sólo ligeramente en la estructura química, pero que tienen patrones de actividad clínica algo distintos. La daunorrubicina y la idarrubicina se han usado sobre todo en las leucemias agudas, mientras que la doxorrubicina y la epirrubicina muestran una actividad más amplia contra los tumores sólidos. Estos agentes, que poseen el potencial de generar radicales libres, causan una miocardiopatía inusual y a menudo irreversible, cuya aparición se relaciona con la dosis total del medicamento. El agente estructuralmente similar *mitoxantrona* tiene menos cardiotoxicidad y es útil contra el cáncer de próstata y la AML y en dosis altas de quimioterapia.



	DOXORRUBICINA	DAUNORRUBICINA	EPIRRUBICINA	IDARRUBICINA
R_1 =	OCH_3	OCH_3	OCH_3	H
R_2 =	H	H	OH	H
R_3 =	OH	OH	H	OH
R_4 =	OH	H	OH	H

Mecanismos de acción y resistencia

Las antraciclinas y la antracenedionas pueden intercalarse con el DNA, lo que afecta directamente la transcripción y la replicación. Más importante es su capacidad para formar un complejo heterotrimérico con topoisomerasa II y DNA. La topoisomerasa II produce roturas de doble cadena en la cadena principal de 3′-fosfato, permitiendo el paso de la cadena y el desenrollamiento del DNA en superespiral. Después del pasaje de cadena, la topoisomerasa II religa las cadenas de DNA; esta función enzimática es esencial para la replicación y reparación del DNA. La formación del complejo ternario con antraciclinas o con etopósido inhibe la religadura de las cadenas de DNA rotas, dando lugar a la apoptosis. Los defectos en la reparación de ruptura de doble cadena de DNA, sensibilizan las células al daño de estos fármacos, mientras que la alteración de la sensibilidad al daño y la capacidad de reparación del DNA pueden contribuir a la resistencia.

Los restos de quinona de antraciclinas pueden formar intermedios radicales que reaccionan con O_2 para producir radicales aniónicos superóxido, que pueden generar H_2O_2 y •OH que atacan el DNA y oxidan las bases del mismo, lo que conduce a la apoptosis (Serrano *et al.*, 1999). La producción de radicales libres se estimula significativamente por la interacción de la doxorrubicina con el hierro. Las defensas enzimáticas como la superóxido dismutasa y la catalasa protegen las células contra la toxicidad de las antraciclinas, y estas defensas pueden ser aumentadas por antioxidantes exógenos como la α-tocoferol o por el dexrazoxano quelante del hierro, que protege contra la toxicidad cardiaca. Se observa resistencia multimedicamentosa en poblaciones de células tumorales expuestas a antraciclinas. Las antraciclinas también se exportan desde células tumorales por miembros de la familia de transportadores de MRP y por ABCG2 (BCRP). Otros cambios bioquímicos en las células resistentes incluyen aumento de la actividad de la glutatión peroxidasa, disminución de la actividad o mutación de la topoisomerasa II, y una mayor capacidad para reparar las roturas de la cadena de DNA.

ADME

La daunorrubicina, la doxorrubicina, la epirrubicina y la idarrubicina se administran por vía intravenosa y se eliminan mediante un patrón complejo de metabolismo hepático y excreción biliar. Cada antraciclina se convierte en un intermedio de alcohol activo que desempeña un papel variable en la actividad terapéutica. Las curvas de desaparición de plasma para doxorrubicina y daunorrubicina son multifásicas, con una $t_{1/2}$ terminal de 30 h. La idarrubicina tiene una $t_{1/2}$ de 15 h, y su metabolito activo, idarrubicinol, tiene una $t_{1/2}$ de 40 h. Los medicamentos entran rápidamente en el corazón, los riñones, los pulmones, el hígado y el bazo; ellos no cruzan la barrera hematoencefálica. La eliminación se retrasa en presencia de disfunción hepática; se debe considerar al menos una reducción inicial del 50% en la dosis en pacientes con niveles elevados de bilirrubina sérica.

Idarrubicina y daunorrubicina

Uso terapéutico. La idarrubucina (~12 mg/m^2/d durante 3 días) se administra por inyección intravenosa lenta (10-15 min) para evitar la extravasación. El tratamiento es por 3 días. La idarrubicina tiene menos cardiotoxicidad que las otras antraciclinas. La daunorrubicina (también llamada daunomicina o rubidomicina) se administra (de 24-45 mg/m^2/d) por vía intravenosa durante 3 días, con cuidado para evitar la extravasación. Las dosis totales superiores a 1 000 mg/m^2 se asocian con un alto riesgo de cardiotoxicidad. La daunorrubicina puede impartir un color rojo a la orina. La daunorrubicina y la idarrubicina se usan en el tratamiento de pacientes con AML en combinación con Ara-C.

Efectos adversos. Los efectos tóxicos de la daunorrubicina y la idarrubicina incluyen depresión de la médula ósea, estomatitis, alopecia, alteraciones gastrointestinales, erupción cutánea y toxicidad cardiaca. La toxicidad cardiaca de las antraciclinas puede ser aguda o crónica y se describe en detalle a continuación para la doxorrubicina.

Doxorrubicina

Usos terapéuticos. La dosis (60-75 mg/m^2) se administra como una sola infusión intravenosa rápida que se repite después de 21 días. Un producto liposomal de doxorrubicina está disponible para el tratamiento del sarcoma de Kaposi relacionado con el sida y se administra por vía intravenosa en una dosis de 20 mg/m^2 durante 60 min y se repite cada 3 semanas. La formulación liposomal también está aprobada para el tratamiento del cáncer de ovario a una dosis de 50 mg/m^2 cada 4 semanas y como tratamiento del mieloma múltiple (junto con bortezomib), donde se administra como una dosis de 30 mg/m^2 al día 4 de cada ciclo de 21 días. Se debe advertir a los pacientes que la droga puede impartir un color rojo a la orina. La doxorrubicina es efectiva en linfomas malignos. En combinación con ciclofosfamida, alcaloides de la vinca y otros agentes, es un ingrediente importante para el tratamiento exitoso de los linfomas. Es un componente valioso de varios regímenes de quimioterapia para el carcinoma adyuvante y metastásico de la mama. El medicamento también es beneficioso en sarcomas pediátricos y adultos, incluidos los sarcomas osteogénicos, de Ewing y de tejidos blandos.

Efectos adversos. Las toxicidades de la doxorrubicina son similares a las de la daunorrubicina. La mielosupresión es una complicación importante que limita la dosis, con una leucopenia máxima que por lo general ocurre durante la segunda semana de tratamiento y se recupera hacia la cuarta semana; la trombocitopenia y la anemia siguen un patrón similar, pero usualmente son menos pronunciadas. La estomatitis, la mucositis, la diarrea y la alopecia son comunes pero reversibles. Las rayas eritematosas cerca del sitio de infusión ("enrojecimiento") son reacciones alérgicas locales benignas y no deben confundirse con la extravasación. El enrojecimiento facial, conjuntivitis y lagrimeo pueden ocurrir rara vez. El fármaco puede producir toxicidad local grave en los tejidos irradiados (p. ej., la piel, el corazón, el pulmón, el esófago y la mucosa GI) incluso cuando las dos terapias no se administran concomitantemente.

La miocardiopatía es la toxicidad a largo plazo más importante (Rochette *et al.*, 2015) y puede tomar dos formas:

- **Una forma aguda, caracterizada por cambios electrocardiográficos anormales, que incluyen alteraciones de la onda ST y T y arritmias**. Esto es breve y rara vez es un problema serio. Se observa una reducción reversible aguda en la fracción de eyección en algunos pacientes en las 24 h posteriores a una dosis única, y la troponina T plasmática puede aumentar en una minoría de pacientes durante los primeros días posteriores a la administración del fármaco (Lipshultz *et al.*,

2004). El daño agudo al miocardio, el "síndrome de pericarditis-miocarditis", puede comenzar en los días posteriores a la infusión del fármaco y se caracteriza por alteraciones graves en la conducción del impulso y falla cardiaca congestiva franca, a menudo asociada con derrame pericárdico.

- **Toxicidad crónica, acumulativa y relacionada con la dosis (por lo general, dosis totales de ≥550 mg/m^2) que progresa a insuficiencia cardiaca congestiva.** La tasa de mortalidad en pacientes con insuficiencia congestiva se acerca al 50%. El riesgo de miocardiopatía aumenta marcadamente con la dosis; las estimaciones llegan hasta el 20% con dosis totales de 550 mg/m^2 (se recomienda un límite de dosis total de 300 mg/m^2 para casos pediátricos). Estas dosis totales deben excederse sólo en circunstancias excepcionales o con el uso concomitante de dexrazoxano, un agente quelante de hierro cardioprotector (Swain *et al.*, 1997). La irradiación cardiaca, la administración de altas dosis de ciclofosfamida u otra antraciclina, o el trastuzumab concomitante aumentan el riesgo de cardiotoxicidad (Slamon *et al.*, 2001). La toxicidad cardiaca de inicio tardío, con insuficiencia cardiaca congestiva años después del tratamiento, puede ocurrir tanto en poblaciones pediátricas como adultas. En los niños tratados con antraciclinas, existe un riesgo elevado de tres a 10 veces de arritmias, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte súbita en la vida adulta. La administración concomitante de dexrazoxano puede reducir las elevaciones de la troponina T y evitar una cardiotoxicidad posterior (Lipshultz *et al.*, 2004).

Epirrubicina

La antraciclina epirrubicina está indicada como un componente de la terapia adyuvante complementaria para el tratamiento del cáncer de mama. Se administra por vía intravenosa en dosis de 100-120 mg/m^2 cada 3-4 semanas. Las dosis totales superiores a 900 mg/m^2 aumentan considerablemente el riesgo de cardiotoxicidad. Su perfil de toxicidad es el mismo que el de la doxorrubicina.

Valrubicina

La valrubicina es un análogo semisintético de la doxorrubicina utilizada exclusivamente para el tratamiento intravesicular del cáncer de vejiga. Una vez a la semana durante 6 semanas, se instilan 800 mg en la vejiga. Menos del 10% de la droga instilada se absorbe por vía sistémica. Los efectos secundarios se relacionan con la irritación de la vejiga.

Mitoxantrona

La mitoxantrona es un inhibidor sintético de la antracendiona derivada de la topoisomerasa II que está aprobada para su uso en la AML, el cáncer de próstata y la esclerosis múltiple progresiva tardía en etapa avanzada. La mitoxantrona tiene una capacidad limitada para producir radicales libres tipo quinona y causa menos toxicidad cardiaca que la doxorrubicina. Produce mielosupresión aguda, toxicidad cardiaca y mucositis como sus principales efectos tóxicos; el medicamento también causa náuseas, vómitos y alopecia, aunque menos que la doxorrubicina. La mitoxantrona se administra por infusión intravenosa. Para inducir la remisión en la leucemia no linfocítica aguda en adultos, el fármaco se administra en una dosis diaria de 12 mg/m^2 durante 3 días con citarabina. También se usa en el cáncer de próstata avanzado resistente a las hormonas en una dosis de 12-14 mg/m^2 cada 21 días.

Epipodofilotoxinas

Derivados de podofilotoxina

Dos derivados sintéticos de podofilotoxinas tienen actividad terapéutica significativa en la leucemia pediátrica, carcinomas de células pequeñas de pulmón, tumores testiculares, enfermedad de Hodgkin y linfomas de células grandes. Estos derivados son etopósido (VP-16-213) y tenipósido (VM-26). Aunque la podofilotoxina se une a la tubulina, el etopósido y el tenipósido no tienen efecto sobre la estructura o la función microtubular a las concentraciones habituales.

Mecanismos de acción y resistencia

El etopósido y el tenipósido forman complejos ternarios con topoisomerasa II y DNA y evitan el resellado de la ruptura que normalmente sigue a la unión de la topoisomerasa al DNA. La enzima permanece unida al extremo libre de la cadena de DNA rota, lo que conduce a una acumulación de roturas de DNA y muerte celular. Las células en las fases S y G_2 del ciclo celular son más sensibles al etopósido y al tenipósido. Las células resistentes demuestran 1) amplificación del gen MDR1 que codifica el transportador de eflujo de fármaco Pgp, 2) mutación o expresión disminuida de topoisomerasa II, o 3) mutaciones del gen supresor tumoral p53, un componente requerido de la ruta apoptótica (Lowe y otros, 1993).

Etopósido

ADME

La administración oral de etopósido da como resultado una absorción variable que promedia cerca de 50%. Después de la inyección intravenosa, hay un patrón bifásico de eliminación con una $t_{1/2}$ terminal de unas 6 a 8 h en pacientes con función renal normal. Cerca del 40% de una dosis administrada se excreta intacta en la orina. En pacientes con función renal comprometida, la dosis debe reducirse en proporción a la reducción del CL_{Cr}. En pacientes con enfermedad hepática avanzada, la toxicidad aumentada puede ser el resultado de una baja albúmina sérica (disminución de la unión al fármaco) y elevación de la bilirrubina (que desplaza al etopósido de la albúmina); las pautas para la reducción de la dosis en esta circunstancia no se han definido. Las concentraciones del fármaco en el CSF son en promedio del 1-10% de las del plasma.

Usos terapéuticos

La dosis intravenosa de etopósido para el cáncer testicular en terapia de combinación (con bleomicina y cisplatino) es de 50-100 mg/m^2 durante 5 días o 100 mg/m^2 en días alternos por tres dosis. Para el carcinoma de pulmón de células pequeñas, la dosificación en terapia de combinación (con cisplatino) es de 100-200 mg/m^2/d por vía intravenosa durante 3 días. Los ciclos de terapia generalmente se repiten cada 3-4 semanas. Después de la recaída, la administración oral de 50 mg/m^2/d durante 21 días es una opción de tratamiento. Cuando se administra por vía intravenosa, el medicamento debe administrarse de forma lenta durante un periodo de 30-60 min para evitar hipotensión y broncoespasmo, que probablemente sea el resultado de los aditivos utilizados para disolver el etopósido.

El etopósido también es activo contra los linfomas no Hodgkin, la leucemia no linfocítica aguda y el sarcoma de Kaposi asociados con el sida. El etopósido tiene un perfil de toxicidad favorable para la intensificación de la dosis ya que su toxicidad aguda primaria es la mielosupresión. En combinación con ifosfamida y carboplatino, con frecuencia se usa para dosis altas de quimioterapia en dosis totales de 1 500-2 000 mg/m^2.

Efectos adversos

La toxicidad limitante de la dosis de etopósido es la leucopenia (nivel más bajo a los 10-14 días, recuperación en 3 semanas). La trombocitopenia ocurre con menos frecuencia y en general no es grave. Las náuseas, los vómitos, la estomatitis y la diarrea complican el tratamiento en cerca del 15% de los pacientes. La alopecia es común pero reversible. La toxicidad hepática es particularmente evidente después del tratamiento de dosis alta. Tanto para el etopósido como para el tenipósido, la toxicidad aumenta en pacientes con albúmina sérica disminuida, un efecto relacionado con la disminución de la unión a proteínas del fármaco.

Una complicación inquietante de la terapia con etopósido es el desarrollo de una forma inusual de leucemia no linfocítica aguda con una translocación en el cromosoma 11q23. En este *locus* se encuentra un gen (el gen MLL) que regula la proliferación de células madre pluripotentes. Las células leucémicas tienen la apariencia citológica de leucemia monocítica o monomielocítica aguda. Otra característica distintiva de la leucemia relacionada con etopósido es el corto intervalo de tiempo entre el final del tratamiento y el inicio de la leucemia (1-3 años), en comparación con el intervalo de 4-5 años para las leucemias secundarias relacionadas con los agentes alquilantes, y la ausencia de un periodo mielodisplásico anterior a la leucemia (Pui *et al.*, 1995). Los pacientes que reciben dosis semanales o dos veces por semana de etopósido, con dosis acumuladas superiores a 2 000 mg/m^2, parecen tener un mayor riesgo de leucemia.

Tenipósido

El teniposido se administra por vía intravenosa. Tiene un patrón multifásico de eliminación del plasma: después de la distribución, se observa una $t_{1/2}$ de 4 h y otra $t_{1/2}$ de 10-40 h. Aproximadamente el 45% del medicamento se excreta en la orina; a diferencia del etopósido, hasta un 80% se recupera como metabolitos. Los anticonvulsivos como la fenitoína aumentan el metabolismo hepático del tenipósido y reducen la exposición sistémica. No es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal. Menos de 1% del fármaco cruza la barrera hematoencefálica. El tenipósido está disponible para el tratamiento de ALL refractaria en niños y es sinérgico con citarabina. El tenipósido se administra por infusión intravenosa durante 5 días o dos veces por semana. El fármaco tiene una

utilidad limitada y se administra principalmente para leucemia aguda en niños y leucemia monocítica en bebés, así como para glioblastoma, neuroblastoma y metástasis cerebrales de carcinomas de células pequeñas de pulmón. La mielosupresión, la náusea y el vómito son sus principales efectos tóxicos.

Drogas de diversos mecanismos de acción

Bleomicina

Las bleomicinas, un grupo inusual de antibióticos que escinden DNA, son productos de fermentación de *Streptomyces verticillus,* que comprende una familia de policétidos peptídicos. En la actualidad el fármaco, empleado clínicamente, es una mezcla de dos péptidos quelantes de cobre, bleomicinas A_2 y B_2, que difieren sólo en su aminoácido terminal. Debido a que sus toxicidades no se superponen con las de otros fármacos citotóxicos y debido a su mecanismo de acción único, la bleomicina mantiene un papel importante en el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin y el cáncer testicular.

Mecanismos de acción y resistencia

La citotoxicidad de la bleomicina es el resultado de su capacidad para causar daño oxidativo a la desoxirribosa del timidilato y otros nucleótidos, lo que conduce a rupturas de DNA monocatenarias y bicatenarias; el mecanismo exacto no está resuelto. La bleomicina causa la acumulación de células en la fase G_2 del ciclo celular, y muchas de estas células exhiben aberraciones cromosómicas, que incluyen roturas, espacios, fragmentos y translocaciones de la cromátida. La bleomicina separa el DNA al generar radicales libres. En presencia de O_2 y un agente reductor, el complejo metal-fármaco se activa y funciona como una oxidasa ferrosa, transfiriendo electrones de Fe^{2+} a oxígeno molecular para producir radicales de oxígeno. Los complejos de metalobleomicina pueden activarse por reacción con la enzima flavina, NADPH-CYP450 reductasa. La bleomicina se une al DNA y el complejo activado genera radicales libres que son responsables de la abstracción de un protón en la posición 3′ de la cadena principal de desoxirribosa de la cadena de DNA, abriendo el anillo de desoxirribosa y generando una rotura de cadena en el DNA. Un exceso de roturas genera muerte celular.

La bleomicina se degrada por una hidrolasa específica que se encuentra en varios tejidos normales, incluido el hígado. La actividad hidrolasa es baja en la piel y el pulmón, lo que quizás contribuya a la toxicidad grave. Algunas células resistentes a la bleomicina contienen altos niveles de actividad hidrolasa. En otras líneas celulares, la resistencia se ha atribuido a la disminución de la absorción, la reparación de roturas de cadena o la inactivación del fármaco por tioles o proteínas ricas en tiol.

ADME

La bleomicina se administra por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea o se instila en la vejiga para el tratamiento local del cáncer de vejiga. Al tener una masa molecular alta, la bleomicina cruza pobremente la barrera hematoencefálica. La eliminación de la $t_{1/2}$ es de unas 3 h. Alrededor de dos tercios del medicamento se excreta intacto en la orina. Las concentraciones en plasma se elevan en gran medida en pacientes con insuficiencia renal, y las dosis de bleomicina deben reducirse en presencia de una CL_{Cr} menor que 60 ml/min.

Usos terapéuticos

La bleomicina se administra una o dos veces por semana por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea. Se recomienda una dosis de prueba de dos unidades o menos para pacientes con linfoma. Un sinnúmero de regímenes se emplean clínicamente, con dosis de bleomicina expresadas en unidades. Los ciclos totales superiores a 250 mg deben administrarse con precaución, y en general, sólo en el tratamiento del cáncer testicular de alto riesgo, debido a un marcado aumento en el peligro de toxicidad pulmonar. La bleomicina también puede instilarse en la cavidad pleural en dosis de 5-60 mg para extirpar el espacio pleural en pacientes con derrames malignos. La bleomicina es altamente efectiva contra los tumores de células germinales del testículo y el ovario. En el cáncer testicular, es curativo cuando se usa con cisplatino y vinblastina o cisplatino y etopósido. Es un componente del régimen curativo ABVD estándar para la enfermedad de Hodgkin.

Efectos adversos

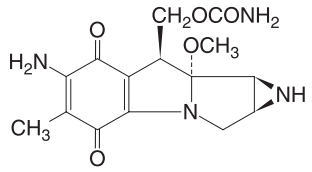
Debido a que la bleomicina causa poca mielosupresión, tiene ventajas significativas en combinación con otros fármacos citotóxicos. Sin embargo, causa una constelación de toxicidades cutáneas, que incluyen hiperpigmentación, hiperqueratosis, eritema, incluso ulceración y, en raras ocasiones, el fenómeno de Raynaud. Las lesiones cutáneas pueden reaparecer cuando los pacientes son tratados con otros medicamentos antineoplásicos. En raras ocasiones, la bleomicina causa una dermatitis flagelada que consiste en bandas de eritema pruriginoso en los brazos, la espalda, el cuero cabelludo y las manos; esta erupción responde rápidamente a los corticosteroides tópicos.

La reacción adversa más grave a la bleomicina es la toxicidad pulmonar, que comienza con una tos seca, estertores finos e infiltrados basilares difusos en los rayos X y puede progresar a una fibrosis pulmonar potencialmente mortal. Alrededor del 5-10% de los pacientes que reciben bleomicina desarrollan toxicidad pulmonar clínicamente aparente, y cerca del 1% muere de esta complicación. La mayoría de los que se recuperan experimenta una mejora significativa en la función pulmonar, pero la fibrosis puede ser irreversible. Las pruebas de función pulmonar no son de valor predictivo para detectar la aparición temprana de esta complicación. El riesgo de toxicidad pulmonar se relaciona con la dosis total, con un aumento significativo del riesgo en dosis totales superiores a 250 mg y en pacientes mayores de 40 años, en aquellos con una CL_{Cr} menor a 80 ml/min, y en aquellos con enfermedad pulmonar subyacente; dosis únicas de 30 mg/m^2 o más también se asocian con un mayor riesgo de toxicidad pulmonar. La administración de altas concentraciones de O_2 durante la anestesia o la terapia respiratoria puede agravar o precipitar la toxicidad pulmonar en pacientes previamente tratados con el medicamento. No se conoce una terapia específica para la lesión pulmonar por bleomicina, excepto para el tratamiento sintomático y la atención pulmonar estándar. Los esteroides son de beneficio variable, con la mayor efectividad en las etapas inflamatorias más tempranas de la lesión.

Otras reacciones tóxicas a la bleomicina incluyen hipertermia, dolor de cabeza, náuseas y vómitos, y una peculiar reacción fulminante aguda observada en pacientes con linfomas. Esta reacción se caracteriza por hipertermia profunda, hipotensión y colapso cardiorrespiratorio sostenido; no parece ser una reacción anafiláctica clásica y puede estar relacionada con la liberación de un pirógeno endógeno. Esta reacción se ha producido en aproximadamente 1% de los pacientes con linfomas o cáncer testicular.

Mitomicina

La mitomicina tiene una utilidad clínica limitada, ya que ha sido reemplazada por fármacos menos tóxicos y más efectivos, con la excepción del uso en pacientes con cánceres anales, para los cuales es potencialmente curativo.



MITOMICINA

Mecanismos de acción y resistencia

Después de la alteración química enzimática o espontánea intracelular, la mitomicina se convierte en un agente alquilante bifuncional o trifuncional. El fármaco inhibe la síntesis de DNA y el DNA de enlaces cruzados en la posición N6 de la adenina y en las posiciones O6 y N7 de la guanina. Los intentos de reparar el DNA provocan roturas de cadena. La mitomicina es un potente radiosensibilizador, teratogénico y carcinogénico en roedores. La resistencia se ha atribuido a la activación deficiente, la inactivación intracelular de la forma Q reducida y el flujo de salida del fármaco mediado por Pgp.

ADME

La mitomicina se administra por vía intravenosa. Tiene una $t_{1/2}$ de 25 a 90 min. El fármaco se distribuye ampliamente por todo el cuerpo, pero no se detecta en el CNS. La inactivación ocurre por metabolismo hepático o conjugación química con sulfhidrilos. Menos del 10% del fármaco activo se excreta en la orina o la bilis.

Usos terapéuticos

La mitomicina se administra en forma de un solo bolo (6-20 mg/m^2) cada 6-8 semanas. La dosis debe modificarse en función de la recuperación hematológica. La mitomicina también puede usarse por instilación directa en la vejiga para tratar carcinomas superficiales de células transiciona-

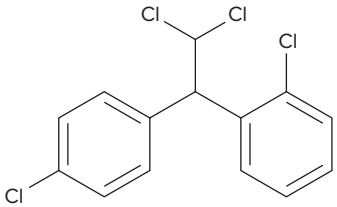
les. La mitomicina se usa en combinación con 5FU y cisplatino para el tratamiento del cáncer anal. La mitomicina se usa sin indicación del fabricante (como una gota para los ojos compuesta improvisadamente) como complemento de la cirugía para inhibir la cicatrización de las heridas y reducir las cicatrices.

Efectos adversos

El principal efecto tóxico es la mielosupresión, que se caracteriza por marcada leucopenia y trombocitopenia; después de dosis más altas, la supresión máxima puede retrasarse y acumularse, con recuperación sólo después de 6-8 semanas de pancitopenia. También se observan náuseas, vómitos, diarrea, estomatitis, erupción cutánea, fiebre y malestar general. Los pacientes que han recibido más de 50 mg/m^2 de dosis total pueden desarrollar hemólisis, anomalías neurológicas, neumonía intersticial y daño glomerular de forma aguda, lo que produce insuficiencia renal. La incidencia de insuficiencia renal aumenta al 28% en pacientes que reciben dosis totales de 70 mg/m^2 o más. No hay un tratamiento efectivo del trastorno. Debe reconocerse temprano, y la mitomicina debe interrumpirse inmediatamente. La mitomicina causa fibrosis pulmonar intersticial; las dosis totales superiores a 30 mg/m^2 rara vez han conducido a insuficiencia cardiaca congestiva. La mitomicina puede potenciar la cardiotoxicidad de la doxorrubicina.

Mitotano

El mitotano (*o,p'*-DDD), un compuesto químicamente similar a los insecticidas DDT y DDD, se usa en el tratamiento del carcinoma de la corteza suprarrenal. El mecanismo de acción del mitotano no se ha elucidado, pero su destrucción relativamente selectiva de células adrenocorticales, normales o neoplásicas, está bien establecida. La administración del fármaco provoca una reducción rápida de los niveles de adrenocorticosteroides y sus metabolitos en sangre y orina, una respuesta que es útil tanto en la dosificación como en el curso del hiperadrenocorticismo (síndrome de Cushing) como resultado de un tumor suprarrenal o hiperplasia suprarrenal. No daña otros órganos.



MITOTANO (*o,p'*-DDD)

ADME

Aproximadamente el 40% del mitotano se absorbe después de la administración oral. Las concentraciones plasmáticas de mitotano aún se pueden medir durante 6-9 semanas después de suspender el tratamiento. Aunque el medicamento se encuentra en todos los tejidos, la grasa es el sitio principal de almacenamiento. Un metabolito de mitotano soluble en agua que se encuentra en la orina constituye el 25% de una dosis oral o parenteral. Alrededor del 60% de una dosis oral se excreta sin cambios en las heces.

Usos terapéuticos

Las dosis orales diarias iniciales de mitotano son de 2-6 g, generalmente divididas en tres o cuatro porciones. La dosis máxima tolerada puede variar de 2-16 g/d. El tratamiento debe continuar por al menos 3 meses; si se observan efectos beneficiosos, la terapia debe mantenerse de forma indefinida. La espironolactona no se debe administrar concomitantemente porque interfiere con la supresión suprarrenal producida por el mitotano. El tratamiento con mitotano está indicado para la paliación del carcinoma adrenocortical inoperable, produciendo un beneficio sintomático del 30-50% de dichos pacientes.

Efectos adversos

Aunque la administración de mitotano produce anorexia y náuseas en la mayoría de los pacientes, somnolencia y letargo en aproximadamente 34% y dermatitis entre el 15 y el 20%, estos efectos no contraindican el uso del fármaco en dosis más bajas. Debido a que este medicamento daña la corteza suprarrenal, es necesaria la administración de dosis de reemplazo de adrenocorticosteroides.

Trabectedina

La trabectedina se deriva de la túnica de invertebrados marinos *Ecteinascidin turbinate*. La trabectedina es una droga alquilante que se une al surco menor del DNA, lo que permite la alquilación de la posición N2 de la guanina y la flexión de la hélice hacia el surco mayor. El aducto de DNA voluminoso es reconocido por el complejo de reparación por escisión de nucleótidos acoplado a la transcripción (NER), y estas proteínas inician intentos para reparar la cadena dañada, convirtiendo el aducto en una rotura bicatenaria. La trabectedina tiene efectos citotóxicos particulares sobre las células que carecen de componentes del complejo de anemia de Fanconi o aquellas que carecen de la capacidad de reparar las roturas de DNA de doble cadena mediante la recombinación homóloga (Soares *et al.*, 2007). A diferencia del cisplatino y otros fármacos formadores de aducto de DNA, la actividad de la trabectedina requiere la presencia de componentes intactos de NER, incluido el XPG, que puede ser importante para comenzar roturas únicas e intentos de eliminación de aductos.

ADME

La trabectedina se administra como una infusión de 24 h de 1.3 mg/m^2 cada 3 semanas. Se administra con dexametasona, 4 mg dos veces al día, comenzando 24 h antes de la infusión del fármaco para disminuir la toxicidad hepática. El fármaco se elimina con lentitud mediante CYP3A4, con una $t_{1/2}$ plasmática de aproximadamente 24-40 h.

Usos terapéuticos

La trabectedina está aprobada para el tratamiento de pacientes con liposarcoma o leiomiosarcoma irresecable o metastásico después de un régimen que contiene antraciclina y se está estudiando como medicamento huérfano para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario y de páncreas.

Efectos adversos

Sin pretratamiento con dexametasona, la trabectedina causa elevaciones significativas de las enzimas hepáticas y fatiga en al menos un tercio de los pacientes. Con el esteroide, los aumentos en las transaminasas son menos pronunciados y reversibles con prontitud. Otras toxicidades incluyen mielosupresión leve y, raramente, rabdomiólisis.

L-asparaginasa

Las células linfoides malignas dependen de fuentes exógenas de L-asparagina. Por tanto, la L-asparaginasa (L-ASP) se ha convertido en un agente estándar para tratar la ALL.

Mecanismo de acción

La mayoría de los tejidos normales sintetizan L-asparagina en cantidades suficientes para la síntesis de proteínas, pero las leucemias linfocíticas carecen de cantidades adecuadas de asparagina sintasa y derivan el aminoácido requerido del plasma. La L-ASP, al catalizar la hidrólisis de la asparagina circulante en ácido aspártico y amoniaco, priva a estas células malignas de asparagina, lo que lleva a la muerte celular. L-ASP se usa en combinación con otros agentes, incluidos MTX, doxorrubicina, vincristina y prednisona, para el tratamiento de la ALL y los linfomas de alto grado. La resistencia surge a través de la inducción de la asparagina sintetasa en las células tumorales.

ADME y uso terapéutico

La asparaginasa se administra por vía intramuscular o intravenosa. Después de la administración intravenosa, L-ASP derivado de *Escherichia coli* tiene una tasa de eliminación plasmática de 0.035 mL/min/kg, un volumen de distribución que se aproxima al volumen del plasma en humanos, y una $t_{1/2}$ de 1 día. La enzima se administra en dosis de 6 000 a 10 000 UI cada tres días durante 3-4 semanas. La pegaspargasa, una preparación en la que la enzima está conjugada a unidades 5 000 Da de monometoxi polietilenglicol, tiene una $t_{1/2}$ en plasma mucho más larga (6-7 días); se administra por vía intramuscular cada 14 días, produciendo una depleción rápida y completa de la asparagina del plasma y de las células tumorales durante 21 días en la mayoría de los pacientes. La pegaspargasa tiene una inmunogenicidad muy reducida (<20% de los pacientes desarrollan anticuerpos) y ha sido aprobada para la terapia de primera línea de la ALL.

Los regímenes de dosificación intermitentes y las duraciones más prolongadas del tratamiento aumentan el riesgo de inducir hipersensibilidad. En pacientes hipersensibles, los anticuerpos neutralizantes inactivan L-ASP. No todos los pacientes con anticuerpos neutralizantes experimentan hipersensibilidad clínica, aunque la enzima puede estar inactivada y la terapia puede ser ineficaz. En la ALL no tratada previamente, la pegaspargasa produce una eliminación más rápida de los linfoblastos de la médula ósea que la preparación de *E. coli* y evita la rápida eliminación

mediada por anticuerpos observada con las enzimas de *E. coli* en pacientes con recaídas. Las preparaciones de asparaginasa sólo agotan de forma parcial la asparagina del CSF.

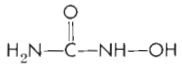
Efectos adversos

Las toxicidades de L-ASP son el resultado de su antigenicidad como una proteína extraña y su inhibición de la síntesis de proteínas. Las reacciones de hipersensibilidad, que incluyen urticaria y anafilaxis en toda regla, ocurren entre el 5 y el 20% de los pacientes y pueden ser fatales. En estos pacientes, la pegaspargasa es una alternativa segura y efectiva. La llamada inactivación enzimática silenciosa por anticuerpos se produce en un mayor porcentaje de pacientes que la hipersensibilidad manifiesta y puede asociarse con un resultado clínico negativo, especialmente en pacientes con ALL de alto riesgo.

Otras toxicidades resultan de la inhibición de la síntesis de proteínas en tejidos normales (p. ej., hiperglucemia debido a deficiencia de insulina, anomalías de la coagulación debido a factores de coagulación deficientes, hipertrigliceridemia debido a los efectos sobre la producción de lipoproteínas, hipoalbuminemia). La pancreatitis también se ha observado. Los problemas de coagulación pueden tomar la forma de trombosis espontánea o, con menos frecuencia, episodios hemorrágicos. Se deben considerar los estudios de imágenes de resonancia magnética cerebral en pacientes tratados con L-ASP que presenten convulsiones, cefalea o estado mental alterado. La hemorragia intracraneal en la primera semana de tratamiento con L-ASP es una complicación infrecuente pero devastadora. L-ASP también suprime la función inmune. L-ASP termina la actividad antitumoral de MTX cuando se administra poco después del antimetabolito. Al disminuir las concentraciones de albúmina sérica, L-ASP puede disminuir la unión de proteínas y acelerar la eliminación plasmática de otras drogas.

Hidroxiurea

La hidroxiurea inhibe el RNR y tiene efectos biológicos únicos y diversos como fármaco antileucémico, sensibilizador de la radiación e inductor de la HbF en pacientes con enfermedad de células falciformes. Se administra por vía oral, y su toxicidad es moderada y limitada a la mielosupresión.



HIDROXIUREA

Mecanismos de acción y resistencia

La hidroxiurea inhibe la enzima ribonucleótido reductasa (RNR), que cataliza la conversión reductora de ribonucleótidos a desoxirribonucleótidos, un paso limitante en la biosíntesis del DNA. La HU se une a las moléculas de hierro que son esenciales para la activación de un radical tirosilo en la subunidad catalítica de RNR. El fármaco es específico para la fase S del ciclo celular, durante el cual las concentraciones de RNR son máximas. HU produce detención en o cerca de la interfaz G_1-S a través de mecanismos dependientes e independientes de p53. Debido a que las células son altamente sensibles a la irradiación en el límite G_1-S, la HU y la irradiación causan efectos antitumorales sinérgicos. Mediante el agotamiento de desoxinucleótidos, HU potencia los efectos antiproliferativos de agentes que dañan el DNA, como el cisplatino, los agentes alquilantes o los inhibidores de la topoisomerasa II, y facilita la incorporación de antimetabolitos como Ara-C, gemcitabina y fludarabina en el DNA. También promueve la degradación del punto de control del ciclo celular p21 y por tanto mejora los efectos de los inhibidores de HDAC *in vitro* (Kramer *et al.*, 2008).

La hidroxiurea es el fármaco principal para mejorar el control de la enfermedad de células falciformes (HbS) en adultos y para inducir HbF en pacientes con talasemia HbC y HbC/S. Reduce los eventos vaso-oclusivos, las crisis dolorosas, las hospitalizaciones y la necesidad de transfusiones de sangre en pacientes con drepanocitosis. El mecanismo de producción estimulada de HbF es incierto. HU estimula la producción de NO, causando nitrosilación de GTPasas de bajo peso molecular, un proceso que estimula la producción de γ-globina en precursores eritroides. Otra propiedad de HU que puede ser terapéuticamente relevante es su capacidad para reducir la expresión de L-selectina y de ese modo reducir la adhesión de glóbulos rojos y neutrófilos al endotelio vascular. Además, al suprimir la producción de neutrófilos, disminuye su contribución a la oclusión vascular. Las células tumorales se vuelven resistentes a HU a través de una mayor síntesis de la subunidad catalítica de RNR, restaurando así la actividad enzimática.

ADME

La biodisponibilidad oral de HU es del 80-100%; se observan concentraciones plasmáticas comparables después de la dosificación oral o intravenosa. HU desaparece del plasma con una $t_{1/2}$ de 3.5-4.5 h. El medicamento cruza fácilmente la barrera hematoencefálica; cantidades significativas aparecen en la leche materna humana. Del 40-80% del fármaco se recupera en la orina dentro de las 12 h después de la administración. Es aconsejable modificar las dosis iniciales para pacientes con disfunción renal.

Usos terapéuticos

En el tratamiento del cáncer, HU se usa solo o en combinación con otros medicamentos con dos esquemas de dosificación: 1) terapia intermitente administrada por vía oral como dosis única (~80 mg/kg) cada tres días o 2) terapia continua administrada como una dosis diaria única (20-30 mg/kg). En pacientes con trombocitemia esencial y en enfermedad de células falciformes, la HU se administra en una dosis diaria de 15 mg/kg, ajustando esa dosis hacia arriba o hacia abajo de acuerdo con los recuentos sanguíneos. El recuento de neutrófilos responde dentro de 1-2 semanas después de la interrupción del medicamento. En el tratamiento de sujetos con drepanocitosis y enfermedades relacionadas, debe mantenerse un recuento de neutrófilos de al menos 2 500 células/mL. El tratamiento generalmente se continúa durante 6 semanas para determinar la efectividad; si se obtienen resultados satisfactorios, la terapia puede continuar indefinidamente, aunque se recomiendan recuentos de leucocitos a intervalos semanales.

El uso principal de HU ha sido como un agente mielosupresor en varios síndromes mieloproliferativos, en lo particular CML, policitemia vera, metaplasia mieloide y trombocitosis esencial, para controlar los recuentos elevados de plaquetas o glóbulos blancos. Muchos de los síndromes mieloproliferativos albergan mutaciones activadoras de Jak2, un gen que está inhibido por HU. En la trombocitemia esencial, es el fármaco de elección para pacientes con un recuento de plaquetas superior a 1.5 millones de células/mm^3 o con antecedentes de trombosis arterial o venosa. En CML, el HU ha sido reemplazado en gran medida por el imatinib (véase capítulo 67). El HU es un radiosensibilizador potente como consecuencia de su inhibición de RNR y se ha incorporado en varios regímenes de tratamiento con irradiación concurrente (es decir, carcinoma de cuello uterino, tumores cerebrales primarios, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de pulmón de células no pequeñas).

Efectos adversos

La leucopenia, la anemia y ocasionalmente la trombocitopenia son los principales efectos tóxicos; la recuperación de la médula ósea es inmediata si el medicamento se suspende por unos días. Otras reacciones adversas incluyen una neumonitis intersticial descamativa, trastornos gastrointestinales, reacciones dermatológicas leves y, más raramente, estomatitis, alopecia y manifestaciones neurológicas. Es posible que aumente la pigmentación de la piel y las uñas, así como las úlceras dolorosas en las piernas, en especial, en pacientes de edad avanzada o en aquellos con disfunción renal. El HU no aumenta el riesgo de leucemia secundaria en pacientes con trastornos mieloproliferativos o enfermedad de células falciformes. Es un teratógeno potente en animales y no debe usarse en mujeres con potencial de maternidad.

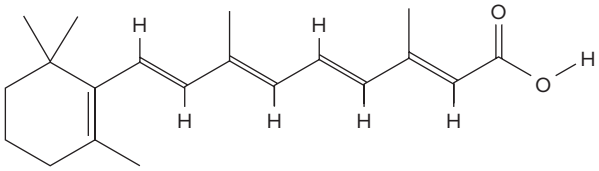
Retinoides

Una de las características de la transformación maligna es un bloqueo en la diferenciación. Una serie de entidades químicas (vitamina D y sus análogos, retinoides, benzamidas y otros inhibidores de HDAC [véase el capítulo 67], diversos agentes citotóxicos y biológicos, e inhibidores de la metilación del DNA) pueden inducir la diferenciación en líneas celulares tumorales. Los más importantes para el tratamiento del cáncer son los retinoides, en particular la tretinoína (ATRA), que induce una alta tasa de remisión completa en pacientes con APL como agente único y, en combinación con antraciclinas, cura a la mayoría de los pacientes con esta enfermedad. La biología y la farmacología de los retinoides se discuten en detalle en el capítulo 70.

Tretinoína (ATRA)

Mecanismo de acción. En condiciones fisiológicas, la RARA se dimeriza con el receptor retinoide X para formar un complejo que se une fuertemente al ATRA. La unión a ATRA desplaza a un represor del complejo transcripcional y altera la expresión de genes que controlan la diferenciación de células de linajes múltiples. La mayoría de las APL se caracterizan por una translocación cromosómica del gen RARA en chr17 y fusión con la PML o chr15 que se denota como t(15;17) (q22;q12). En las células APL, las concentraciones fisiológicas de retinoides son inadecuadas para desplazar el represor, pero las concentraciones farmacológicas son efecti-

vas para activar el programa de diferenciación y promover la degradación de la proteína de fusión PML-RARA (Collins, 2008). El gen PML codifica un factor de transcripción importante para inhibir la proliferación y promover la diferenciación mieloide. El gen oncogénico PML-RARA produce una proteína que se une a los retinoides con una afinidad mucho menor, carece de la función reguladora de PML y no regula positivamente los factores de transcripción (C/EBP y PU.1) que promueven la diferenciación mieloide. ATRA también se une y activa RAR-γ y por tanto promueve la renovación de células madre, y esta acción puede ayudar a restaurar la renovación normal de la médula ósea. La resistencia a ATRA surge por una mutación adicional del gen de fusión, que suprime la unión a ATRA; por inducción del CYP26A1, o por pérdida de expresión del gen de fusión PML-RARA.



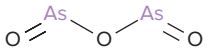
TRETINOÍNA

ADME y uso terapéutico. La administración oral de ATRA es de 45 mg/m^2/d hasta 30 días después de lograda la remisión (el curso máximo de la terapia es de 90 días). ATRA como agente único revierte la diátesis hemorrágica asociada con APL e induce una alta tasa de remisión temporal. ATRA en combinación con una antraciclina induce remisión con 80% o más de supervivencia libre de recaída a largo plazo.

El ATRA se elimina por una eliminación mediada por CYP3A4 con una $t_{1/2}$ de menos de 1 h. El tratamiento con inductores de CYP3A4 conduce a una desaparición más rápida de fármacos y resistencia a ATRA. Los inhibidores de los CYP, como los imidazoles antifúngicos, bloquean la degradación de ATRA y pueden conducir a hipercalcemia e insuficiencia renal, que responden a la diuresis, a los bifosfonatos y a la suspensión de ATRA. Los corticosteroides y la quimioterapia reducen drásticamente la aparición del "síndrome del ácido retinoico", que se caracteriza por fiebre, disnea, aumento de peso, infiltrados pulmonares y derrames pleurales o pericárdicos. Cuando se usa como un agente único para la inducción de la remisión, especialmente en pacientes con más de 5 000 células leucémicas/mm^3 en la sangre periférica, el ATRA induce un flujo de citocinas y neutrófilos de apariencia madura de origen leucémico. Estas células expresan altas concentraciones de integrinas y otras moléculas de adhesión en su superficie y obstruyen los vasos pequeños en la circulación pulmonar, lo que conduce a una morbilidad significativa entre el 15 y el 20% de los pacientes. El síndrome de dificultad respiratoria, los derrames pleurales y pericárdicos y los cambios del estado mental pueden tener un desenlace fatal. Los retinoides también causan piel seca, queilitis, anomalías de las enzimas hepáticas reversibles, sensibilidad ósea, pseudotumor cerebral, hipercalcemia e hiperlipidemia.

Trióxido de arsénico

El trióxido de arsénico (As_2O_3), conocido como ATO, es un tratamiento altamente eficaz de la APL recidivante, produciendo respuestas completas en más del 85% de dichos pacientes. La química y la toxicidad del arsénico se consideran en el capítulo 71.



TRIÓXIDO DE ARSÉNICO

Mecanismo de acción

La base de la actividad antitumoral de ATO sigue siendo incierta. Las células APL tienen altos niveles de ROS y son bastante sensibles a la inducción adicional de ROS. El ATO inhibe la tiorredoxina reductasa y por tanto genera ROS. Inactiva el glutatión y otros sulfhidrilos que secuestran ROS y, por tanto, agrava el daño de ROS. Las células expuestas a ATO también regulan positivamente p53, cinasa de Jun y caspasas asociadas con la vía intrínseca de apoptosis y regulan negativamente las proteínas antiapoptóticas tales como bcl-2 (figura 13-15). Los efectos citotóxicos de ATO son antagonizados por las señales de supervivencia celular que emanan de la activación de los componentes de la vía de supervivencia celular PI3 cinasa, que incluyen PKB, S6 cinasa y mTOR (figuras 3-16 y 67-4). El ATO también induce la diferenciación de líneas celulares leucémicas en leucemias experimentales y humanas.

ADME

El trióxido de arsénico se absorbe bien por vía oral, pero en el tratamiento del cáncer se administra como una infusión intravenosa diaria de 2 h en dosis de 0.15 mg/kg/día durante hasta 60 días, hasta que se documente la remisión. El medicamento entra a las células a través de uno de varios transportadores de glucosa. El principal mecanismo de eliminación es a través de la metilación enzimática. Múltiples metabolitos metilados (figura 71-9) se forman rápidamente y se excretan en la orina. Menos del 20% del fármaco administrado se excreta inalterado en la orina. No se indican reducciones de dosis para la disfunción hepática o renal.

Efectos adversos

Las dosis farmacológicas de ATO son bien toleradas. Los pacientes pueden experimentar efectos secundarios reversibles, que incluyen hiperglucemia, elevaciones de las enzimas hepáticas, fatiga, disestesias y aturdimiento. Menos del 10% de los pacientes experimentan un síndrome de maduración de leucocitos similar al observado con ATRA, que incluye insuficiencia pulmonar, derrames y cambios en el estado mental. El oxígeno, los corticosteroides y la interrupción temporal de ATO provocan la reversión total de este síndrome. El alargamiento del intervalo QT en el electrocardiograma ocurre en el 40% de los pacientes, pero raramente los pacientes desarrollan *torsade de pointes*. Se debe evitar el tratamiento simultáneo con otros medicamentos que prolongan QT. El control de los electrolitos séricos y la reposición de K^+ en el suero en pacientes con hipopotasemia son medidas de precaución en pacientes que reciben tratamiento con ATO. En pacientes que presentan un QT significativamente prolongado (>470 ms), el tratamiento debe suspenderse, suplementarse con K^+ y reanudarse el tratamiento sólo si el QT vuelve a la normalidad.

Agradecimientos: *Paul Calabresi, Bruce A. Chabner, Luis Paz-Ares, Rocio Garcia-Carbonero, Philip C. Amrein, Brian Druker, M. Dror Michaelson, Constantine S. Mitsiades, Paul E. Goss, Sumant Ramachandra, Paul Richardson, Wyndham H. Wilson, Joseph Bertino, James Cleary, Taylor Ortiz, Andrew Lane, Jeffrey G. Supko y David P. Ryan contribuyeron a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *medicamentos citotóxicos*

Fármacos	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Sección I: agentes alquilantes y complejos de coordinación de platino		
Mecanismo de acción: modificación covalente del DNA. Efectos adversos de todas las drogas alquilantes: mielosupresión e inmunosupresión; toxicidad para dividir las células de la mucosa y los folículos capilares (p. ej., ulceración de la mucosa oral, denudación intestinal, alopecia); fibrosis pulmonar retardada; toxicidad en el sistema reproductivo (menopausia prematura, esterilidad), y leucemogénesis (hasta 5%, mayor para melfalán, procarbazina, nitrosoureas).		
Mostazas nitrogenadas: alquilación del DNA		
Mecloretamina	• Linfoma de Hodgkin • Tópico: linfoma cutáneo de células T	• Daño vascular durante la inyección debido a las propiedades vesicantes
Ciclofosfamida	• Leucemia linfocítica aguda y crónica; linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin; mieloma múltiple; neuroblastoma; sarcoma de tejidos blandos, mama, ovario, tumor de Wilms • Enfermedad autoinmune (granulomatosis de Wegener, artritis reumatoide, síndrome nefrótico)	• Administración oral o intravenosa • Mitades alquilantes activas generadas a través del metabolismo hepático • Metabolito nefrotóxico y urotóxico, acroleína; cistitis hemorrágica severa en regímenes de dosis altas; prevenido por MESNA • Proporcione una hidratación vigorosa durante el tratamiento de dosis alta • Eliminación no afectada por la disfunción renal; reducir la dosis en pacientes con disfunción hepática
Ifosfamida	• Cáncer testicular de células germinales • Sarcoma pediátrico y adulto • Alta dosis de quimioterapia con rescate de médula ósea	• Véase ciclofosfamida • Puede causar neurotoxicidad (incluidas las convulsiones) • El tratamiento con azul de metileno de la toxicidad del CNS posiblemente sea útil
Melfalán	• Mieloma múltiple	• Administración oral e intravenosa
Clorambucilo	• Leucemia linfocítica crónica	• Administración oral
Bendamustina	• Linfoma no Hodgkin • Leucemia linfocítica crónica	• Carece de resistencia cruzada con otros alquilantes clásicos
Sulfonato de alquilo: alquilación de DNA		
Busulfán	• Leucemia mielógena crónica • Régimen de quimioterapia de dosis alta con trasplante de médula ósea	• Administración oral • Efectos adversos: pancitopenia prolongada (hasta años); supresión de células madre; convulsiones; ↑ eliminación de fenitoína; VOD hepática
Nitrosoureas: alquilación del DNA		
Carmustina (BCNU)	• Gliomas malignos • Linfoma de Hodgkin; linfoma no Hodgkin	• Daño vascular durante la inyección debido a propiedades vesicantes • Mielosupresión profunda y prolongada
Estreptozocina (estreptozotocina)	• Insulinoma pancreático maligno • Carcinoide	• Toxicidad renal frecuente, a veces insuficiencia renal
Derivados de metilhidrazina: alquilación de DNA monofuncional		
Procarbazina (N-metilhidrazina, MIH)	• Linfoma de Hodgkin • Gliomas	• Mayor capacidad de mutagénesis y carcinogénesis que los alquilantes bifuncionales (p. ej., ciclofosfamida)
Triazenos: transferencia de metilo al DNA		
Dacarbazina (DTIC)	• Linfoma de Hodgkin; sarcomas de tejidos blandos • Melanoma	• Administración intravenosa • Activación por CYP hepáticos • Efectos adversos: náusea, vómitos • Hepatotoxicidad y neurotoxicidad raras
Temozolomida	• Gliomas malignos	• Administración oral • Combinado con radioterapia • Mayor capacidad de mutagénesis y carcinogénesis que los alquilantes bifuncionales; más activo en tumores deficientes en MGMT
Complejos de coordinación de platino: forma aductos de metales covalentes con DNA		

Cisplatino	• Cáncer testicular, ovárico, de vejiga, esofágico, gástrico, pulmonar, de cabeza y cuello, anal y mama	• Administración intravenosa
		• Efectos adversos:
		  • Nefrotoxicidad (reduzca por hidratación previa forzada, diuresis y uso de *amifostina*)
		  • Ototoxicidad (tinnitus, pérdida de audición de alta frecuencia)
		  • Náuseas y vómitos (antídoto, aprepitant)
		  • Neuropatía sensorial y motora periférica (puede empeorar después de la interrupción; puede agravarse con el tratamiento con taxanos)
		  • Resistencia a los medicamentos debido a la pérdida de las proteínas de reparación del desacople

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *medicamentos citotóxicos (continuación)*

Fármacos	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Complejos de coordinación de platino: forma aductos de metales covalentes con DNA		
Carboplatino	• Igual que el anterior	• Menos náuseas, neuro-, oto- y nefrotoxicidad que el cisplatino • Toxicidad limitante de dosis: mielosupresión • Puede causar reacción de hipersensibilidad
Oxaliplatino	• Cáncer colorrectal, gástrico y pancreático	• La neuropatía periférica limita la dosis • Algunas náuseas • Eficacia que no depende de la reparación intacta de errores
Sección II: antimetabolitos		
Análogos de ácido fólico: inhibe dihidrofolato reductasa		
Metotrexato (ametopterina)	• Leucemia linfocítica aguda; coriocarcinoma; cáncer de mama, cabeza y cuello, ovario, vejiga y pulmón; sarcoma osteogénico • Uso no oncológico: psoriasis, artritis reumatoide	• Administración oral, intravenosa o intramuscular • Efectos adversos: mielosupresión, toxicidad gastrointestinal • Leucovorina puede revertir los efectos tóxicos; utilizado como "rescate" en terapia de dosis alta • La *glucarpidasa*, una enzima de escisión de metotrexato, está aprobada para tratar la toxicidad • ↓ Dosis en insuficiencia renal
Pemetrexed	• Mesotelioma, cáncer de pulmón	• Efectos similares y efectos secundarios como los del metotrexato • Atenúa la toxicidad con folato y suplementos de vitamina B_{12}
Análogos de pirimidina		
5-Fluorouracilo (5FU) Inhibidor de timidilato sintasa	• Cáncer de mama, colon, esófago, estómago y anal • En combinación FOLFOX o FOLFIRINOX para tratar el cáncer de páncreas o colorrectal • Combinado con cisplatino en cáncer de cabeza y cuello • Lesión cutánea premaligna (tópica)	• Administración intravenosa • Náuseas, mucositis, diarrea, mielosupresión, síndrome mano-pie • Combinado con leucovorina para mejorar la eficacia • Mayor toxicidad con deficiencia de DPD; puede rescatar con uridina
Capecitabina *Inhibidor de la timidilato sintasa*	• Cáncer de mama metastásico, colorrectal	• Profármaco de 5FU administrado por vía oral • Efectos adversos similares a 5FU; síndrome de mano-pie más frecuente que con 5FU
Citarabina (arabinósido de citosina) *Interfiere con el emparejamiento de bases en el DNA; inhibe la DNA polimerasa*	• Leucemia linfocítica aguda mielógena y aguda; linfoma no Hodgkin	• Administración intravenosa • Mielodepresivo; puede causar leucopenia aguda, severa, trombocitopenia, anemia • Alteraciones gastrointestinales • Edema pulmonar no cardiogénico • Dermatitis
Gemcitabina (análogo difluoro de desoxicitidina) *Inhibe la DNA polimerasa; causa la terminación del filamento*	• Cáncer de páncreas, ovario, pulmón y vejiga	• Administración intravenosa • Los pacientes femeninos y ancianos eliminan la droga más lentamente • Mielosupresión, toxicidad hepática • Síndrome de leucoencefalopatía posterior rara; a veces neumonitis intersticial • Radiosensibilizador; debe usarse con precaución en radioterapia
5-Azacltidina *Inhibe la metiltransferasa del DNA citosina*	• Mielodisplasia	• Administración subcutánea o intravenosa • Mielosupresión y síntomas gastrointestinales leves • Después de la administración intravenosa, es posible que tenga náuseas graves
Análogos de purina e inhibidores relacionados		
6-Mercaptopurina *Inhibe la síntesis y el metabolismo de nucleótidos de purina*	• Leucemia linfocítica aguda y mielógena; linfoma no Hodgkin de células pequeñas • No cáncer: enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa	• Absorción oral incompleta, por tanto, administración intravenosa • Reducir la dosis oral en un 75% en pacientes que reciben alopurinol; no se necesita ajuste para la administración intravenosa • Mielosupresión; anorexia, náuseas, vómitos; los efectos secundarios gastrointestinales son menos frecuentes en niños que en adultos • Malignidad secundaria: SCC de la piel, AML
Fludarabina *Un terminador de la cadena cuando se incorpora al DNA; inhibe la función y el procesamiento del RNA*	• Leucemia linfocítica crónica • Linfoma folicular de células B • Trasplante alogénico de médula ósea	• Administración oral o intravenosa • Con frecuencia mielosupresión • Menos frecuente: náuseas, vómitos; estado mental alterado; convulsiones • Mielodisplasia secundaria y leucemia aguda • Ajuste la dosis para la disfunción renal

Análogos de purina e inhibidores relacionados (*continuación*)		
Cladribina *Incorporado en el DNA, produce roturas de cadena; inhibe la conversión de ribo a desoxirribonucleótidos*	• Leucemia de células pilosas • Leucemia linfocítica crónica • Linfoma de bajo grado • CTCL, macroglobulinemia de Waldenström	• Administración intravenosa • Ajuste la dosis para la disfunción renal • Mielosupresión, infecciones oportunistas, náuseas, fiebre alta, síndrome de lisis tumoral
Clofarabina (mecanismo como el anterior)	• Leucemia mielógena o linfocítica aguda	• Administración intravenosa • Ajuste la dosis a la eliminación de creatinina • Mielosupresión • Síndrome de fuga capilar: suspender el medicamento • Náuseas, vómitos, diarrea
Nelarabina *Incorporado en el DNA, termina la síntesis de DNA*	• Leucemia de células T, linfoma	• Administración intravenosa • Mielosupresión; anormalidades de la función hepática; secuelas neurológicas infrecuentes
Pentostatina (2'-desoxicoformicina) *Inhibe la adenosina desaminasa; causa inmunodeficiencia (células T y B)*	• Leucemia de células pilosas; leucemia linfocítica crónica; linfoma no Hodgkin de células pequeñas	• Administración intravenosa • Ajuste la dosis para la disfunción renal • Mielosupresión, síntomas gastrointestinales, erupciones cutáneas, infecciones oportunistas • Toxicidad pulmonar, neurológica y renal

Sección III: productos naturales

Alcaloides de la vinca: inhiben la polimerización de tubulina y la formación de microtúbulos		
Vinblastina	• Linfoma Hodgkin y no Hodgkin • Cáncer mama, vejiga, pulmón y testicular • Sarcoma de Kaposi, neuroblastoma • Parte de la combinación de ABVD con doxorrubicina (adriamicina, bleomicina, dacarbazina) para el linfoma de Hodgkin	• Administración intravenosa; la extravasación causa irritación y ulceración • Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática • Alcaloide de la vinca menos neurotóxico • Mielosupresivo • Efectos secundarios gastrointestinales náuseas, vómitos, diarrea • Los alcaloides de la vinca son sustratos de la bomba de eflujo Pgp
Vinorelbina	• Cáncer de mama • Cáncer de pulmón de células no pequeñas	• Administración intravenosa • Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática • Neurotoxicidad intermedia entre los alcaloides de la vinca • Mielosupresor (granulocitopenia)
Vincristina	• Leucemia linfocítica aguda; neuroblastoma; tumor de Wilms; rabdomiosarcoma; linfoma Hodgkin y no Hodgkin • Parte del régimen CHOP: ciclofosfamida, doxorrubicina (H), vincristina (O), prednisona	• Administración intravenosa; la extravasación causa irritación y ulceración • Reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática • Alcaloide de la vinca menos mielosupresor • Neurotoxicidad limitante de la dosis • Mejor tolerado por niños que adultos
Eribulin	• Cáncer de mama, liposarcoma	• Los efectos secundarios se superponen con la vinca pero son menos sensibles a la extrusión por Pgp
Taxanos: estabilizar microtúbulos, inhibir la despolimerización		
Paclitaxel	• Cáncer de ovario, mama, pulmón, próstata, vejiga, cabeza y cuello	• Administración intravenosa • Metabolizado por CYP hepáticos, ↓ dosis en pacientes con disfunción hepática • Sustrato de la bomba de efusión Pgp • Mielosupresor, aliviado por G-CSF • La neuropatía periférica limita la dosis • Mucositis
Docetaxel	• Igual que el anterior	• Sin efecto sobre la eliminación de doxorrubicina • Farmacocinética similar a paclitaxel • ↓ Neutropenia, ↓ neuropatía que paclitaxel
Camptotecinas: inhiben la topoisomerasa I; se inhibe la religación del DNA: acumulación de roturas monocatenarias		
Topotecán	• Cáncer de ovario; cáncer de pulmón de células pequeñas	• Administración intravenosa u oral • Reducir la dosis en pacientes con disfunción renal • Neutropenia, efectos secundarios gastrointestinales, náuseas y vómitos • Sustrato para Pgp
Irinotecán	• Cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células pequeñas • Parte de la combinación FOLFIRI o FOLFIRINOX para tumores GI	• Administración intravenosa • Profármaco activado en el hígado; sustrato CYP • Diarrea y neutropenia • La inhibición de la acetilcolinesterasa produce síndrome colinérgico: tratar con atropina
Antibióticos		
Dactinomicina (actinomicina D) *Intercalaciones entre pares de bases de DNA de GC*	• Tumor de Wilms; rabdomiosarcoma; Ewing, Kaposi y otros sarcomas; coriocarcinoma	• Administración intravenosa; lesión severa en la extravasación • Náuseas, vómitos; mielosupresión; efectos secundarios gastrointestinales; eritema, inflamación de la piel

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *medicamentos citotóxicos (continuación)*

Fármacos	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Antraciclinas y antracenedionas: inhiben la topoisomerasa II e intercalan el DNA		
Daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina)	• Leucemia linfocítica aguda mielógena y aguda	• Administración intravenosa • Importa un color rojo a la orina • Mielosupresión, efectos secundarios gastrointestinales • El efecto secundario más importante a largo plazo es la cardiotoxicidad, que incluye taquicardia, arritmias e insuficiencia cardiaca congestiva • Alopecia
Doxorrubicina	• Sarcoma de tejido blando, osteogénico y otros; Hodgkin y linfoma no Hodgkin; leucemia aguda; cáncer de mama, genitourinario, tiroideo y de estómago; neuroblastoma	
Mitoxantrona (una antracenediona)	• Leucemia mielocítica aguda; cáncer de mama y próstata	• Efectos adversos similares a los anteriores • Menos cardiotóxico
Epipodofilotoxinas: inhiben la topoisomerasa II y la religación de la cadena de DNA dividida		
Etopósido	• Cáncer de testículo y pulmón; linfoma de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; leucemia mielógena aguda; sarcoma de Kaposi	• Administración oral e intravenosa • Reducir la dosis en pacientes con disfunción renal • Leucopenia, efectos secundarios gastrointestinales; toxicidad hepática después de altas dosis • Leucemia secundaria
Tenipósido	• Leucemia linfoblástica aguda en niños; glioblastoma, neuroblastoma	• Administración intravenosa • Mielosupresión, náusea, vómitos
Fármacos con diversos mecanismos de acción		
Bleomicina *Se une al DNA, genera radicales libres e induce la escisión del DNA a través del anillo de desoxirribosa*	• Cáncer de testículo; linfoma Hodgkin y no Hodgkin; tratamiento local del cáncer de vejiga • Parte del régimen ABVD (doxorrubicina [Adriamicina], Bleomicina, Vinblastina y Dacarbazina)	• Administración IV, IM o SC; inculcado en la vejiga • Reducir la dosis en pacientes con disfunción renal • Más grave: toxicidad pulmonar • Toxicidad cutánea (eritema, ulceraciones) • Menos mielosupresión que otros citotóxicos
L-asparaginasa *Hidroliza la asparagina; priva a las células de leucemia que carecen de asparagina sintasa*	• Leucemia linfocítica aguda	• Administración IV y IM • Reacciones de hipersensibilidad, anafilaxia • Hiperglucemia, anomalías de la coagulación
Hidroxiurea *Inhibe RNR (conversión de ribo a desoxirribonucleótidos)*	• Leucemia mielógena crónica; policitemia vera; trombocitosis esencial; enfermedad de células falciformes en adultos	• Administración oral • Reducir la dosis en pacientes con disfunción renal • Mielosupresión; algunos efectos secundarios gastrointestinales
Tretinoína (ácido retinoico totalmente *trans*) *Promueve la degradación de la proteína de fusión PML-RARA*	• Leucemia promielocítica aguda	• Administración oral • Sustrato CYP • Síndrome de maduración de leucocitos, insuficiencia pulmonar, derrames, fiebre, disnea • Piel seca, queilitis • Hipercalcemia e insuficiencia renal
Trióxido de arsénico *Inhibe la tiorredoxina y genera especies reactivas de oxígeno*	• Leucemia promielocítica aguda	• Administración oral o intravenosa • Síndrome de maduración de leucocitos como el anterior con ATRA • Prolongación de QT; rara *torsade de pointes*

[a] Para fármacos que están sujetos al metabolismo hepático por las enzimas CYP, la exposición a un fármaco de un paciente puede verse afectada por la administración conjunta de inhibidores o inductores de CYP3A4 y puede reducir la eficacia o aumentar los efectos secundarios.
[b] Toxicidad embriofetal: tenga en cuenta que todos estos medicamentos pueden causar daño al feto. Aconseje a las mujeres sobre el riesgo potencial para un feto y evite el embarazo mientras toma el medicamento y durante 1 mes después del cese de la terapia. Aconseje a los hombres que eviten engendrar un hijo durante el mismo periodo. Evite la lactancia durante las terapias.

Bibliografía

Akhmanova A, Steinmetz MO. Control of microtubule organization and dynamics: two ends in the limelight. *Nat Rev Mol Cell Biol* **2015**;*16*:711–726.

Allegra CJ, *et al*. Trimetrexate for the treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med* **1987a**;*317*:978–985.

Allegra CJ, *et al*. Evidence for direct inhibition of de novo purine synthesis in human MCF-7 breast cells as a principal mode of metabolic inhibition by methotrexate. *J Biol Chem* **1987b**;*262*:13520–13526.

Berlin NI, *et al*. Folic acid antagonist. Effects on the cell and the patient. Combined clinical staff conference at the National Institutes of Health. *Ann Intern Med* **1963**;*59*:931–956.

Calvert AH, *et al*. Carboplatino dosage: prospective evaluation of a simple formula based on renal function. *J Clin Oncol* **1989**;*7*:1748–1756.

Chabner BA, Roberts TG. Timeline: chemotherapy and the war on cancer. *Nat Rev Cancer* **2005**;*5*:65–72.

Collins SJ. Retinoic acid receptors, hematopoiesis and leukemogenesis. *Curr Opin Hematol* **2008**;*15*:346–351.

Curt GA, *et al*. Determinants of the sensitivity of human small-cell lung cancer cell lines to methotrexate. *J Clin Invest* **1985**;*76*:1323–1329.

Davidson NE, *et al*. AACR cancer progress report 2016. *Clin Cancer Res* **2016**;*22*:S1–S137.
Deyoung MP, Ellisen LW. p63 and p73 in human cancer: defining the network. *Oncogene* **2007**;*26*:5169–5183.
Krumbhaar EB. Role of the blood and the bone marrow in certain forms of gas poisoning: I. peripheral blood changes and their significance. *JAMA* **1919**;*72*:39–41.
Farber S, *et al*. Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic antagonist 4-amethopteroylglutamic acid (aminopterin). *N Engl J Med* **1948**;*238*:787–793.
Fischel JL, *et al*. Impact of the oxaliplatin-5 fluorouracil-folinic acid combination on respective intracellular determinants of drug activity. *Br J Cancer* **2002**;*86*:1162–1168.
Gerth K, *et al*. Epothilons A and B: antifungal and cytotoxic compounds from *Sorangium cellulosum* (Myxobacteria). Production, physico-chemical and biological properties. *J Antibiot* (Tokyo) **1996**;*49*:560–563.
Gilman A, Philips FS. The biological actions and therapeutic applications of the β-chlorethylamines and sulfides. *Science* **1946**;*103*:409–415.
Hegi ME, *et al*. Correlation of O6-methylguanine methyltransferase (MGMT) promoter methylation with clinical outcomes in glioblastoma and clinical strategies to modulate MGMT activity. *J Clin Oncol* **2008**;*26*:4189–4199.
Heinemann V, *et al*. Comparison of the cellular pharmacokinetics and toxicity of 2′,2′-difluorodeoxycytidine and 1-β-d-arabinofuranosylcytosine. *Cancer Res* **1988**;*48*:4024–4031.
Kamiya K, et al. Inhibition of the 3′ → 5′ exonuclease human DNA polymerase by fludarabine-terminated DNA. *J Biol Chem* **1996**;*71*:19428–19435.
Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer* **2008**;*8*:24–36.
Kastan MB. Molecular determinants of sensitivity to antitumor agents. *Biochem Biophys Acta* **199**;*1424*:R37–R42.
Kramer OH, *et al*. Histone deacetylase inhibitors and hydroxyurea modulate the cell cycle and cooperatively induce apoptosis. *Oncogene* **2008**;*27*:732–740.
Kufe DW, *et al*. Effects of 1-β-d-arabinofuranosylcytosine incorporation on eukaryotic DNA template function. *Mol Pharmacol* **1984**;*26*:128–134.
Lee JJ, Swain SM. The epothilones: translating from the laboratory to the clinic. *Clin Cancer Res* **2008**;*14*:1618–1624.
Leoni LM, *et al*. Bendamustine (Treanda) displays a distinct pattern of cytotoxicity and unique mechanistic features compared with other alkylating agents. *Clin Cancer Res* **2008**;*14*:309–317.
Lipshultz SE, *et al*. The effect of dexrazoxane on myocardial injury in doxorubicin-treated children with acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **2004**;*351*:145–153.
Lowe SW, *et al*. p53-Dependent apoptosis modulates the cytotoxicity of anticancer agents. *Cell*, **1993**;*74*:957–967.
Milano G, *et al*. Dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency and fluorouracil-related toxicity. *Br J Cancer* **1999**;*79*:627–630.
Paré L, *et al*. Pharmacogenetic prediction of clinical outcome in advanced colorectal cancer patients receiving oxaliplatin/5-fluorouracil as first-line chemotherapy. *Br J Cancer*, **2008**;*99*:1050–1055. Erratum in: *Br J Cancer* **2009**;*100*:1368.
Pui CH, *et al*. Epipodophyllotoxin-related acute myeloid leukemia: a study of 35 cases. *Leukemia*, **1995**,*9*:1990–1996.
Pui CH, *et al*. Mechanisms of disease: Acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* **2004**;*350*:1535–1548.
Pullarkat ST, *et al*. Thymidylate synthase gene polymorphism determines response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J* **2001**;*1*:65–70.
Reed E. Platinum-DNA adduct, nucleotide excision repair and platinum based anti-cancer chemotherapy. *Cancer Treat Rev* **1998**;*24*:331–344.
Rochette L, *et al*. Anthracyclines/trastuzumab: new aspects of cardiotoxicity and molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci* **2015**;*36*:326–348.
Schimke RT, et al. Gene amplification and drug resistance in cultured murine cells. *Science* **1978**;*202*:1051–1055.
Serrano J, *et al*. Cardioselective and cumulative oxidation of mitochondrial DNA following subchronic doxorubicin administration. *Biochem Biophys Acta* **1999**;*1411*:201–205.
Sharma S, *et al*. Molecular dynamic simulations of cisplatin- and oxaliplatin-d(GG) intrastrand cross-links reveal differences in their conformational dynamics. *J Mol Biol* **2007**;*373*:1123–1140.
Shen DW, *et al*. Cisplatin resistance: a cellular self-defense mechanism resulting from multiple epigenetic and genetic changes. *Pharmacol Rev* **2012**;*64*:706–721.
Slamon DJ, *et al*. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **2001**;*344*:783–792.
Soares DG, *et al*. Replication and homologous recombination repair regulate DNA double-strand break formation by the antitumor alkylator ecteinascidin 743. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2007**;*104*:13062–13067.
Swain SM, *et al*. Cardioprotection with dexrazoxane for doxorubicin-containing therapy in advanced breast cancer. *J Clin Oncol* **1997**;*15*:1318–1332.
Wilson PM, *et al*. Standing the test of time: targeting thymidylate biosynthesis in cancer therapy. *Nat Rev Clin Oncol* **2014**;*11*:282–298.

Capítulo 67

Terapias dirigidas: anticuerpos monoclonales, inhibidores de la proteína cinasa y varias moléculas pequeñas

Anton Wellstein, Giuseppe Giaccone, Michael B. Atkins y Edward A. Sausville

I. FACTORES DE CRECIMIENTO Y RECEPTORES EN CÉLULAS CANCEROSAS

INHIBIDORES DE LA FUNCIÓN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE CRECIMIENTO EPIDÉRMICO (EGFR)

INHIBIDORES HER2/NEU

INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE FACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE PLAQUETA (PDGFR)

INHIBIDORES DE LA VÍA *HEDGEHOG*

II. PROTEÍNAS CINASAS INTRACELULARES EN CÉLULAS CANCEROSAS

INHIBIDORES DE LA CINASA RAF: VEMURAFENIB, DABRAFENIB

INHIBIDORES DE MEK: TRAMETINIB, COBIMETINIB

INHIBIDORES DE JAK1 Y JAK2

INHIBIDORES DE LA CINASA DEPENDIENTE DE CICLINA (CDK) 4/6

INHIBIDOR DE LA TIROSINA CINASA DE BRUTON (BTK)

INHIBIDORES DE LA CINASA BCR-ABL

INHIBIDORES DE LA CINASA DEL LINFOMA ANAPLÁSICO (ALK)

INHIBIDORES DE LA VÍA PI3K/AKT/MTOR

INHIBIDORES DE MULTICINASA

III. ANGIOGÉNESIS TUMORAL

VÍAS DE INHIBICIÓN VEGF Y VEGFR

INHIBIDORES DE LA CINASA DE MOLÉCULA PEQUEÑA ANTIANGIOGÉNICA

IV. DIRIGIDO AL SISTEMA INMUNE

INHIBIDORES DEL PUNTO DE CONTROL INMUNE

INHIBIDORES DE LINFOCITOS T CITOTÓXICOS ASOCIADOS A PROTEÍNA 4 (CTLA4)

INHIBIDORES DE MUERTE CELULAR PROGRAMADA 1 (PD-1)

ANTAGONISTAS DE LIGANDO 1 DE PD-1

COMBINACIÓN DE ANTIPD-1 Y ANTICTLA-4

CITOCINAS PARA ESTIMULAR RESPUESTAS INMUNES

VACUNAS CONTRA EL CÁNCER

CÉLULAS T DEL RECEPTOR DE ANTÍGENOS QUIMÉRICOS

RETOS FUTUROS DE LA INMUNOTERAPIA

V. OTROS BLANCOS

INHIBIDORES DE POLI (ADP-RIBOSA) POLIMERASA

INHIBIDORES DE BCL2

TALIDOMIDA Y LENALIDOMIDA

INHIBIDORES DE PROTEASOMA

INHIBIDORES CD20

OTROS BLANCOS DE SUPERFICIE CELULAR PARA ANTICUERPOS MONOCLONALES

CONJUGADOS MONOCLONALES DE ANTICUERPOS Y CITOTOXINAS

CITOCINAS Y FACTORES DE CRECIMIENTO

INHIBIDORES DE HISTONA DESACETILASA

Abreviaturas

ABC: (*ATP-binding cassette*) Cinta de enlace del ATP
ABL: (*Abelson murine leukemia viral oncogene homolog*) Homólogo viral de oncogén de leucemia murina de Abelson
ADCC: (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*) Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
AI: (*aromatase inhibitor*) Inhibidor de la aromatasa
ALK: (*anaplastic lymphoma kinase*) Cinasa de linfoma anaplásico
ALL: (*acute lymphoblastic leukemia*) Leucemia linfoblástica aguda
AML: (*acute myelocytic leukemia*) Leucemia mielocítica aguda
APC: (*antigen-presenting cell*) Célula presentada al antígeno
aPTT: (*activated partial thromboplastin time*) Tiempo de tromboplastina parcial activado
AUC: (*area under the curve*) Área bajo la curva
AXL: (*TAM family receptor tyrosine*) Tirosina receptor de la familia TAM
BCC: (*basal cell carcinoma*) Carcinoma de célula basal
BCL: (*B-cell lymphoma*) Linfoma de células B
BCR: (*breakpoint cluster region (chr22)*) Punto de corte de la región de racimos (chr22)
BCRP: (*breast cancer resistance protein*) Proteína de resistencia al cáncer de mama
BH3: (*BCL2 homology domain 3*) Dominio 3 de homología a BCL2
BIM: (*BCL2-like protein 11*) Proteína 11 similar a BCL2
BRCA: (*breast cancer susceptibility gene*) Gen de susceptibilidad al cáncer de mama
BRK: (*breast tumor kinase, PTK6*) Cinasa del tumor mamario, PTK6
BTK: (*bruton tyrosine kinase*) Tirosina cinasa de Bruton
CAR(T): (*chimeric antigen receptor T cells*) Receptor de antígeno quimérico de células T
CDC: (*complement-dependent cytotoxicity*) Citotoxicidad dependiente del complemento
CDK: (*cyclin-dependent kinase*) Cinasa dependiente de ciclina
CLL: (*chronic lymphocytic leukemia*) Leucemia linfocítica crónica
cMET: (*mesenchymal-epithelial transition receptor tyrosine kinase*) Receptor de transición mesenquimal-epitelial de la tirosina cinasa
CML: (*chronic myelocytic leukemia*) Leucemia mielocítica crónica
CRL4-CRBN: (*cullin-ring ubiquitin ligase cereblon complex*) Complejo cereblon de ubiquitina ligasa en anillo de Cullin
CTLA-4: (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) Proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos
cuSCC: (*cutaneous squamous cell carcinoma*) Carcinoma celular escamoso cutáneo
CXCR4: (*C-X-C chemokine receptor 4*) Receptor 4 de quimiocina C-X-C
EGF(R): (*epidermal growth factor (receptor) = HER1*) Factor de crecimiento epidérmico (receptor) = HER1
EML4: (*echinoderm microtubule-associated protein-like 4*) Microtúbulos equinodermos asociados a similares de proteína 4
EPH: (*ephrin*) Efrina
ER: (*estrogen receptor*) Receptor de estrógeno
FADD: (*fas-associated protein with death domain*) Proteína con dominio de muerte asociada a fas
FGF: (*fibroblast growth factor*) Factor de crecimiento fibroblástico
FGFR: (*fibroblast growth factor receptor*) Receptor de factor de crecimiento fibroblástico
FIP1L1: (*factor interacting with poly (A) polymerase*) Factor que interactúa con poli (A) polimerasa
FKBP12: (*immunophilin-binding protein for tacrolimus* (FK506)) Proteína enlazada a inmunofilina para tacrolimús (FK506)
FL: (*follicular B-cell non-Hodgkin lymphoma*) Linfoma no Hodgkin de células B foliculares
FLT4: (*fms-related tyrosine kinase 4 = VEGFR3*) Tirosina cinasa 4 relacionada con fms = VEGFR3
FMO3: (*favin containing monooxygenase 3*) Monooxigenasa 3 que contiene flavina
FOLFIRI: (*folinic acid (leucovorin), 5-fluorouracil, irinotecan*) Ácido folínico (leucovorina), 5-fluorouracilo, irinotecán
FOLFOX: (*folinic acid (leucovorin), 5-fluorouracil, oxaliplatin*) Ácido folínico (leucovorina), 5-fluorouracilo, oxaliplatino
5FU: (*5-fluorouracil*) 5-fluorouracilo
GAP: (*GTPase-activating protein*) Proteína activadora de GTPasa
G-CSF: (*granulocyte colony-stimulating factor*) Factor estimulante de colonias de granulocitos
GIST: (*gastrointestinal stromal tumor*) Tumor estromal gastrointestinal
GM-CSF: (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*) Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos
HDAC: (*histone deacetylase*) Histona desacetilasa
HER1: (*human epidermal growth factor receptor = EGFR*) Receptor de factor de crecimiento epidérmico humano = EGFR
HGF(R): (*hepatocyte growth factor (receptor) = CMET*) Factor de crecimiento de hepatocitos (receptor) = CMET
HIF-1: (*hypoxia inducible factor 1*) Factor 1 inducible por hipoxia
HL: (*hodgkin lymphoma*) Linfoma de Hodgkin
HNSCC: (*head and neck squamous cell carcinoma*) Carcinoma celular escamoso de cabeza y cuello
HSC: (*hematopoietic stem cell*) Célula del sistema hematopoyético
IFN: (*interferon*) Interferón
IGF1R: (*insulin-like growth factor 1 receptor*) Receptor del factor de crecimiento insulínico tipo 1
IκB: (*inhibitor of nuclear factor kappa B*) Inhibidor del factor nuclear kappa B
IL: (*interleukin*) Interleucina
IL-2R: (*interleukin 2 receptor*) Receptor de interleucina 2
INR: (*international normalized ratio*) Relación normalizada internacional
ITK: (*inducible T cell kinase*) Cinasa de células T inducible
JC: (*John Cunningham*) John Cunningham
KDR: (*kinase insert domain receptor = VEGFR2*) Receptor de dominio de inserción de cinasa = VEGFR2
KIT: (*feline sarcoma virus oncogene homolog*) Homólogo del oncogén del virus del sarcoma felino
LCK: (*lymphocyte specifc kinase*) Cinasa específica de linfocitos
LVEF: (*left ventricular ejection fraction*) Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
MCL: (*mantle cell lymphoma*) Linfoma de células de manto
mCRC: (*metastatic colorectal cancer*) Cáncer colorrectal metastásico
MDS: (*myelodysplastic syndrome*) Síndrome mielodisplásico
MET: (*mesenchymal-epithelial transition factor (= HGFR)*) Factor de transición mesenquimal-epitelial (= HGFR)
MHC: (*major histocompatibility complex protein*) Proteína de complejo mayor de histocompatibilidad
MKK: (*mitogen-activated protein kinase kinase (= MEK)*) Proteína cinasa activada por mitógeno (= MEK)
MM: (*multiple myeloma*) Mieloma múltiple
MMAE: (*monomethyl auristatin E*) Monometil auristatina E
mTOR: (*mammalian target of rapamycin*) Mamífero objetivo de rapamicina
NCCN: (*national Comprehensive Cancer Network*) Red Nacional para la Comprensión del Cáncer
NER: (*nucleotide excision repair*) Reparación por escisión de nucleótidos
NET: (*neuroendocrine tumor*) Tumor neuroendocrino
NHL: (*non-Hodgkin lymphoma*) Linfoma no Hodgkin
NK: (*natural killer*) Asesino natural
NPM: (*nucleophosmin (gene)*) Nucleofosmina (gen)
NRAS: (*neuroblastoma RAS virus homolog*) Homólogo del virus RAS de neuroblastoma
NSCLC: (*non–small cell lung cancer*) Cáncer de pulmón de célula no pequeña
OATP: (*organic anion-transporting polypeptide*) Polipéptido transportador de anión orgánico
PAP: (*prostate acidic phosphatase*) Fosfatasa ácida prostática
PARP1: (*poly (ADP-ribose) polymerase*) Poli (ADP-ribosa) polimerasa
PD-1: (*programmed cell death 1*) Muerte celular programada 1
PDGF: (*platelet-derived growth factor*) Factor de crecimiento derivado de la plaqueta
PDGFR: (*platelet-derived growth factor receptor*) Receptor del factor de crecimiento derivado de plaqueta
PD-L1: (*programmed cell death 1 ligand 1*) Ligando 1 de muerte celular programada 1
Pgp: (*p-glycoprotein*) P-glucoproteína
PML: (*promyelocytic leukemia*) Leucemia promielocítica
PNET: (*peripheral neuroendocrine tumors*) Tumores neuroendocrinos periféricos
PPES: (*palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome*) Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar
PPI: (*proton pump inhibitor*) Inhibidor de la bomba de protones
PTEN: (*phosphatase and tensin homolog*) Homólogo de fosfatasa y tensina
RA: (*13-cis-retinoic acid*) Ácido cis-retinoico 13
Rb: (*retinoblastoma (protein)*) Retinoblastoma (proteína)
RCC: (*renal cell carcinoma*) Carcinoma de célula renal
ROS1: (*orphan receptor tyrosine kinase*) Receptor huérfano de tirosina cinasa

SCC: (*squamous cell carcinoma*) Carcinoma celular escamoso
SCLC: (*mall cell lung cancer*) Cáncer de pulmón de célula pequeña
SDF: (*stromal cell-derived factor*) Factor derivado de la célula estromal
S6K1: (*ribosomal protein S6 kinase β1*) Cinasa β1 de la proteína S6 ribosomal
SLL: (*small lymphocytic lymphoma*) Linfoma linfocítico menor
STS: (*sof-tissue sarcoma*) Sarcoma de tejidos suaves
TCR: (*T cell receptor*) Receptor de células T
TIE: (*tyrosine kinase with Ig and EGF domains*) Tirosina cinasa con dominios de Ig y EGF
TIL: (*tumor-infiltrating lymphocyte*) Linfocito que infiltra tumor
TKI: (*tyrosine kinase inhibitor*) Inhibidor de la tirosina cinasa
TNF: (*tumor necrosis factor*) Factor de necrosis tumoral
TRADD: (*tumor necrosis factor receptor death domain*) Dominio de la muerte del receptor del factor de necrosis tumoral
TRAIL: (*TNF-related apoptosis inducing ligand*) Ligando inductor de apoptosis relacionado con TNF
TSC: (*tuberous sclerosis complex*) Complejo de esclerosis tuberosa
VEGF: (*vascular endothelial growth factor*) Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR: (*vascular endothelial growth factor receptor*) Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
WM: (*waldenström macroglobulinemia*) Macroglobulinemia de Waldenström

Nota sobre los regímenes de tratamiento

Los regímenes de tratamiento del cáncer cambian para reflejar los avances continuos en la ciencia básica y clínica: nuevos fármacos, tanto moléculas pequeñas como biológicas; métodos mejorados de selección y tiempo de administración de medicamentos; agentes con selectividades y propiedades farmacocinéticas alteradas; uso de combinaciones racionales de múltiples fármacos y mayor conocimiento de la biología celular básica de tumorigénesis, metástasis y función inmune, entre otros avances. Como consecuencia, este capítulo presenta relativamente pocos regímenes de tratamiento detallados; más bien, remitimos al lector a los recursos basados en la web de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, *Food and Drug Administration*) y la Red Nacional Integral de Cáncer (NCCN, *National Comprehensive Cancer Network*) de Estados Unidos. La tabla 67-1 proporciona dos ejemplos de regímenes terapéuticos que ilustran la complejidad de la terapia actual con medicamentos contra el cáncer.

La evolución de terapias dirigidas contra el cáncer se basa en el proceso continuo de descubrimiento de los cambios moleculares que impulsan la progresión maligna del cáncer humano. Se está desarrollando un número cada vez mayor de medicamentos para bloquear las vías oncogénicas que conducen al crecimiento y la supervivencia de células cancerosas desreguladas. Para mejorar la eficacia, la terapia dirigida puede combinarse con los fármacos citotóxicos clásicos contra el cáncer, descritos en el capítulo 66. Los receptores del factor de crecimiento y las moléculas de señalización corriente abajo se encuentran entre los objetivos más explorados para el descubrimiento de fármacos contra el cáncer. Los factores que impulsan el crecimiento del cáncer son las vías oncogénicas en las células malignas (p. ej., receptores mutantes y cinasas), la reacción del microambiente tumoral (p. ej., angiogénesis) y el escape de células malignas de la vigilancia inmunitaria del huésped (Hanahan y Weinberg, 2011). La discusión sobre medicamentos, en este capítulo, está organizada en secciones que se centran en estos factores impulsores del crecimiento del cáncer:

I. **Factores de crecimiento y receptores en células cancerosas.**
II. **Cinasas intracelulares en células cancerosas.**
III. **Las interacciones tumor-huésped que se reflejan en la angiogénesis tumoral aberrante.**
IV. **Restaurando el reconocimiento inmune de las células cancerosas.**
V. **Otros medicamentos y blancos que controlan el comportamiento de las células cancerosas.**

Las herramientas principales para elegir como blanco las rutas oncogénicas son los *anticuerpos monoclonales,* que reconocen antígenos de la superficie celular o desprendidos (p. ej., receptores del factor de crecimiento o ligandos del receptor), y las *moléculas pequeñas,* que pueden entrar en las células y atacar blancos intracelulares, muchas de ellas cinasas. Estas dos clases de medicamentos tienen propiedades farmacológicas muy diferentes (véase recuadro).

Dos clases de fármacos de terapia dirigida contra el cáncer

1. **Anticuerpos monoclonales:** los anticuerpos monoclonales destruyen las células tumorales, al bloquear la función del receptor de la superficie celular mediante el reclutamiento de células inmunitarias y el complemento al complejo antígeno-anticuerpo y a través de la modulación de la función de las células inmunes. Además, pueden estar armados para transportar toxinas o radionucleidos a las células de interés, mejorando así sus efectos citotóxicos. Un anticuerpo monoclonal generalmente es específico para un único antígeno, tal como un epítopo en un receptor del factor de crecimiento, tiene una $t_{1/2}$ plasmática larga y requiere sólo administración parenteral intermitente.

La denominación de anticuerpos monoclonales: los nombres de los anticuerpos monoclonales terminan con la sílaba "mab" precedida por "mu", para la secuencia proteica completamente humana; "zu", para proteína humana con la región de unión a antígeno de un anticuerpo de ratón; "xi", para una quimera que consiste en dominios variables de anticuerpos de ratón y constantes de humanos y "o" para secuencias de proteínas completamente de ratón (Hansel *et al.*, 2010; véanse las figuras 34-6 y 34-7).

2. **Moléculas pequeñas:** las moléculas pequeñas pueden atacar los mismos objetivos que los anticuerpos monoclonales, pero pueden ejercer su efecto al ingresar a las células. A menudo, las moléculas pequeñas inhiben múltiples enzimas con diferentes selectividades y, por tanto, es probable que tengan un espectro más amplio de objetivos y produzcan un espectro más amplio de efectos deseados, efectos fuera de objetivo y efectos adversos, que los anticuerpos monoclonales. Muchos medicamentos de molécula pequeña tienen vidas medias de eliminación de 12-24 h y normalmente requieren, al menos, una administración oral diaria. Para fármacos de moléculas pequeñas que se metabolizan mediante CYP hepáticas, el uso concomitante de inhibidores de CYP fuertes (p. ej., ketoconazol, nefazodona, claritromicina, gemfibrozilo, cobicistat) o inductores (p. ej., rifampina, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, hierba de San Juan) pueden provocar un aumento de los efectos adversos debido a la reducción de la eliminación del fármaco o la disminución de la eficacia debido a la depuración acelerada. Los inhibidores de molécula pequeña mencionados en este capítulo, principalmente inhibidores de proteína cinasa, terminan con la sílaba "ib". Actualmente se están evaluando más de 130 nuevos TKI en diferentes fases clínicas (Neul *et al.*, 2016).

I. Factores de crecimiento y receptores en células cancerosas

Inhibidores de la función del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

Historial

El EGFR pertenece a la familia de tirosina cinasas receptoras transmembrana ErbB, también conocida como ErbB1 o HER1 (EGFR humano 1). El EGFR es esencial para el crecimiento y la diferenciación de las células epiteliales. El ligando vinculante al dominio extracelular de los miembros de la familia EGFR provoca la dimerización del receptor y estimula la actividad de la proteína tirosina cinasa del dominio intracelular, dando como resultado la autofosforilación de varios residuos de tirosinas localizados en la cola C-terminal de los monómeros receptores. Estas fosfotirosinas proporcionan sitios de interacción para una variedad de proteínas adaptadoras, lo que resulta en la estimulación de las vías de señalización, incluidas las rutas MAPK, PI3K/Akt y STAT (véase la figura 67-1).

Dos clases separadas de fármacos que se dirigen a la ruta de EGFR son importantes en la terapia de tumores sólidos: inhibidores de proteína tirosina cinasa e inhibidores de unión de ligando extracelular. Los TKI de EGFR (*erlotinib*, *gefitinib*, *afatinib*, *osimertinib*) se unen al dominio de cinasa intracelular e inhiben la función enzimática de un EGFR. Los anticuerpos monoclonales (*cetuximab*, *panitumumab*, *necitumumab*) reconocen el dominio extracelular del EGFR, inhiben la señalización inducida por ligando y pueden provocar una respuesta inmune. En cánceres epiteliales, la sobreexpresión del EGFR es un hallazgo común, y la activación mutacional del EGFR (p. ej., en 10-40% de NSCLC) crea una dependencia de la señalización de EGFR. Las mutaciones EGFR más comunes son deleciones en marco en el exón 19 o mutaciones puntuales de leucina a arginina (L858R) en el exón 21, que causan cambios conformacionales y activación constitutiva de la cinasa. Están disponibles los medicamentos de primera (*erlotinib*, *gefitinib*) y segunda generación (*afatinib*) que inhi-

TABLA 67-1 Regímenes de tratamiento del cáncer: complejidades y recursos

En el tratamiento de cánceres, la selección de los tratamientos más adecuados, las dosis y los intervalos de dosis, así como el tratamiento de los efectos adversos, requieren conocimientos especializados y un esfuerzo de equipo. Además, los regímenes de tratamiento del cáncer se están sometiendo a actualizaciones frecuentes, debido a los hallazgos en ensayos clínicos en curso. La disponibilidad de fármacos con nuevos mecanismos de acción (p. ej., inhibidores del punto de control inmunitario), buena selectividad del blanco (p. ej., inhibidores de cinasas), eficacia en cánceres específicos y diferentes perfiles de efectos adversos, permite el uso de nuevas combinaciones y regímenes de fármacos. Los capítulos sobre la farmacoterapia del cáncer se centran en el mecanismo de acción, ADME (absorción, distribución, metabolismo, excreción) y los efectos adversos, con menos énfasis en los regímenes de tratamiento. Hay varias fuentes excelentes de información sobre tratamiento actualizadas. La FDA de Estados Unidos proporciona información autorizada en línea sobre medicamentos aprobados (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/). Las pautas detalladas de tratamiento para la mayoría de los cánceres están disponibles en la NCCN, una alianza de centros oncológicos que establece pautas basadas en la evidencia para el tratamiento del cáncer. Las guías de la NCCN se actualizan continuamente para reflejar nueva información que puede cambiar la práctica clínica. Se puede acceder a las pautas en línea (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp). Esta tabla proporciona ejemplos que ilustran las complejidades del tratamiento actual para dos tipos de cáncer: cáncer de mama HER2+ y cáncer colorrectal avanzado.

REGÍMENES DE TRATAMIENTO DE MUESTRAS	
RESUMEN	**DROGAS, HORARIO Y DOSIFICACIÓN**
HER2-cáncer de mama positivo	
Doxorrubicina y ciclofosfamida (= AC) seguidas de paclitaxel, trastuzumab y pertuzumab	**Día 1:** doxorrubicina 60 mg/m^2 IV **Día 1:** ciclofosfamida 600 mg/m^2 IV Repita el ciclo cada 21 días durante cuatro ciclos **Seguido por** **Día 1:** pertuzumab 840 mg IV seguido de 420 mg IV **Día 1:** trastuzumab 8 mg/kg IV seguido de 6 mg/kg IV **Días 1, 8 y 15:** paclitaxel 80 mg/m^2 IV Repita el ciclo cada 21 días durante cuatro ciclos **día 1:** trastuzumab 6 mg/kg IV Repita el ciclo cada 21 días para completar 1 año de terapia con trastuzumab Monitorización cardiaca al inicio del estudio y en intervalos de 3 meses
Cáncer colorrectal avanzado o metastásico RAS de tipo salvaje	
Oxaliplatino, leucovorina, 5FU (= FOLFOX) más cetuximab	**Día 1:** oxaliplatino 85 mg/m^2 IV durante 2 h **Día 1:** leucovorina 400 mg/m^2 IV durante 2 h **Días 1-3:** 5FU 400 mg/m^2 en bolo IV el día 1, luego 1 200 mg/m^2/d × 2 días (para un total de 2 400 mg/m^2 durante 46-48 h) infusión IV continua **Repita el ciclo cada 2 semanas, más** Cetuximab 400 mg/m^2 IV durante 2 h para la primera infusión, luego 250 mg/m^2 IV más de 60 minutos por semana **O** **Día 1:** cetuximab 500 mg/m^2 IV durante 2 h cada 2 semanas

Fuente: Adaptado de NCCN.

ben la actividad de EGFR cinasa impulsada por estas mutaciones. Las subpoblaciones de células cancerosas resistentes, que emergen durante el tratamiento con inhibidores de primera y segunda generación, suelen ser sensibles al inhibidor de tercera generación, *osimertinib* (figura 67-1).

Inhibidores de proteína tirosina cinasa de EGFR

Erlotinib

Mecanismo de acción. El erlotinib es un inhibidor reversible de la tirosina cinasa EGFR, que inhibe competitivamente la unión de ATP en el sitio activo de la cinasa. El erlotinib tiene una IC_{50} de 2 nM para la actividad de EGFR cinasa. En comparación, para muchas proteínas cinasas, la K_d para ATP en el sitio del sustrato está en el rango de 20 μM.

ADME. Aproximadamente un 60% de erlotinib es absorbido después de la administración oral. Los niveles plasmáticos máximos ocurren después de 4 h. Erlotinib tiene una $t_{1/2}$ de 36 h y se metaboliza por CYP3A4 y, en menor medida, por los CYP 1A2 y 1A1.

Usos terapéuticos. El erlotinib está aprobado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado o metastásico, después del fracaso del tratamiento basado en platino. En el NSCLC recién diagnosticado, erlotinib está aprobado solamente para pacientes con mutaciones de EGFR (figura 67-1). Erlotinib, en combinación con gemcitabina, también está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado, irresecable o metastásico.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas. Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) son erupción cutánea, diarrea, anorexia, fatiga, disnea, trastornos de las uñas, náuseas y vómitos. Las reacciones adversas graves incluyen erupción cutánea intensa (>10%). La enfermedad pulmonar intersticial fatal ocurre con una frecuencia de 0.7-2.5%, y se ha reportado falla hepática fatal, particularmente en pacientes con disfunción hepática basal. Otras toxicidades raras, pero serias, incluyen perforación gastrointestinal, insuficiencia renal, trombosis arterial, anemia hemolítica microangiopática, reacción cutánea mano-pie y perforación o ulceración corneal. La terapia con erlotinib puede causar casos raros de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica.

El uso concurrente de inhibidores de la bomba de protones disminuye la biodisponibilidad de erlotinib en un 50%. Los niveles plasmáticos pueden variar debido a interacciones medicamentosas con inductores o inhibidores de CYP3A4. Los pacientes que usan warfarina pueden experimentar una coagulación extrínseca más pobre (INR elevado), mientras toman erlotinib. Fumar acelera la depuración metabólica de erlotinib y puede disminuir sus efectos antitumorales.

Gefitinib

Mecanismo de acción. El gefitinib inhibe la tirosina cinasa EGFR mediante el bloqueo competitivo de la unión de ATP con una IC_{50} de 20-60 nM para la actividad de cinasa.

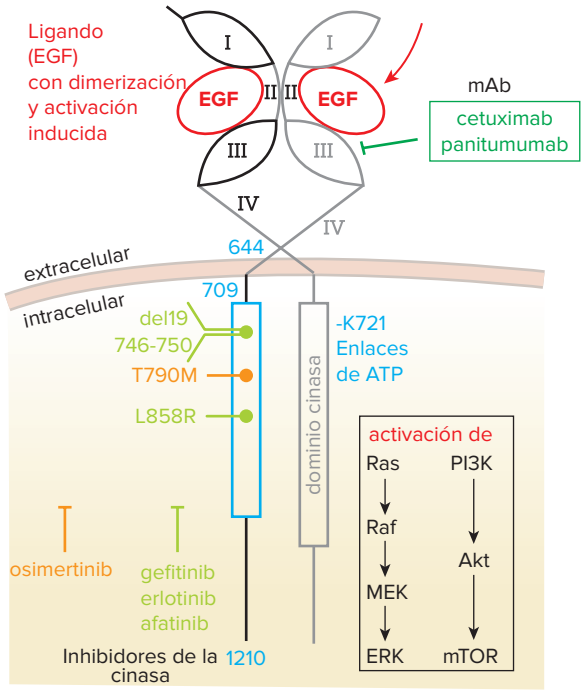


Figura 67-1 ***Orientación del EGFR en el cáncer.*** La porción extracelular del EGFR contiene los dominios de unión para factores de crecimiento que incluyen EGF, TGF-α y anfirregulina. La unión del ligando a los dominios extracelulares I y III induce el cambio conformacional y la dimerización del receptor, a través de los dominios II y IV, y activa la señalización intracelular mediante fosforilación cruzada. Los anticuerpos monoclonales cetuximab y panitumumab reconocen el dominio de unión al factor de crecimiento y evitan la unión del ligando. La porción intracelular contiene la actividad tirosina cinasa y una cola C-terminal que recluta sustratos intracelulares después de la fosforilación (véase capítulo 3). Las mutaciones de EGFR mejoran la señalización aguas abajo, lo que proporciona una ventaja de crecimiento y supervivencia para las células cancerosas y confiere sensibilidad al tratamiento con TKI gefitinib, erlotinib y afatinib. Las mutaciones activadoras más comunes son supresiones en marco en el exón 19 (del 19) entre E746 y A750 (~45%) y una mutación con cambio de sentido en el exón 21 que conduce a una sustitución L858R (~40%). Los cánceres de pulmón con estas mutaciones son, inicialmente, sensibles a los TKI mencionados. La resistencia se desarrolla, sin embargo, más comúnmente, a través de la sustitución T790M que se encuentra en aproximadamente 50% de los tumores resistentes. Los TKI, como osimertinib, se han desarrollado para el tratamiento de cánceres con la mutación T790M. La detección del genotipo para mutaciones en el EGFR se utiliza para seleccionar pacientes que recibirán TKI y ayudar a predecir qué pacientes con cáncer de pulmón pueden responder mejor a algunas terapias. Los números que se muestran son posiciones de aminoácidos en la proteína EGFR.

ADME. La biodisponibilidad oral es de alrededor de 60%; las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan dentro de las 3-7 h. La absorción de gefitinib no se ve alterada significativamente por los alimentos, pero se ve reducida por fármacos que causan elevaciones en el pH gástrico. El metabolismo de gefitinib es, predominantemente, a través de CYP3A4, con una $t_{1/2}$ terminal de 41 h. Los inductores de la actividad de CYP3A4 disminuyen las concentraciones plasmáticas y la eficacia de gefitinib; por el contrario, los inhibidores de CYP3A4 aumentan las concentraciones plasmáticas.

Usos terapéuticos. El gefitinib está aprobado para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico con mutaciones de EGFR (figura 67-1).

Efectos adversos e interacciones medicamentosas. La diarrea y las reacciones cutáneas ocurren en más de 20% de los pacientes. Además de la erupción pustular/papular, otros efectos secundarios incluyen piel seca, náuseas, vómitos, prurito, anorexia y fatiga. La mayoría de los efectos adversos ocurre dentro del primer mes de tratamiento y son manejables con medicamentos. Aumentos asintomáticos de las transaminasas hepáticas pueden requerir la interrupción de la terapia. El compromiso respiratorio y la enfermedad pulmonar intersticial, especialmente en pacientes con radiación previa, se produce en menos de 2% de los pacientes, pero puede tener un desenlace fatal. Los inductores e inhibidores de CYP3A4 alterarán las concentraciones plasmáticas. Los pacientes que usan warfarina deben controlarse para detectar una coagulación extrínseca más pobre (INR elevado), mientras toman gefitinib.

Afatinib

Mecanismo de acción. El afatinib es un inhibidor *irreversible* de EGFR (HER1) y cinasas receptoras HER2 con valores de IC_{50} de 0.5 y 14 nM, respectivamente, de segunda generación, oralmente biodisponible.

ADME. La $t_{1/2}$ de eliminación de afatinib es de 37 horas, después de la dosificación repetida en pacientes con cáncer. En pacientes con insuficiencia renal grave, se recomienda una reducción de la dosis. Afatinib es un sustrato de Pgp y la coadministración de fármacos moduladores de Pgp puede alterar las concentraciones de fármaco eficaces de afatinib.

Usos terapéuticos. El afatinib está aprobado para el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico con mutaciones de EGFR (véase la figura 67-1) y pacientes con NSCLC escamoso metastásico, que ha progresado después de la quimioterapia basada en platino.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas. Los efectos adversos más comunes son diarrea y erupción cutánea/dermatitis acneiforme, estomatitis, así como reacciones en la piel de manos y pies. También se observan enfermedades pulmonares intersticiales, anomalías de la función hepática y disfunción del ventrículo izquierdo.

Resistencia a gefitinib, erlotinib y afatinib

La mayoría de los tumores con mutaciones activadoras en el EGFR responde, inicialmente, a estos inhibidores de cinasas de primera (*gefitinib, erlotinib*) y de segunda generación (*afatinib*). Eventualmente, sin embargo, los tumores progresan. Aproximadamente 60% del NSCLC adquiere una segunda mutación en el llamado residuo de portero EGFR T790M (véase figura 67-1), que evita la unión de estos inhibidores al dominio cinasa. Osimertinib, un inhibidor de tercera generación diseñado para reconocer el EGFR mutante T790M, se describe a continuación. Otros mecanismos de resistencia incluyen activación mutacional de moléculas de señalización aguas abajo, como *KRAS*, o activación de vías de señalización paralelas, por ejemplo, a través de la amplificación de MET, translocación de EML4-ALK (véase la figura 67-2) y transformación de cáncer de pulmón de células pequeñas. Los inhibidores de ALK y MET cinasa se describen en el material que sigue (Smit y Baas, 2015).

Osimertinib

Mecanismo de acción. El osimertinib es un inhibidor irreversible, oralmente biodisponible, de tercera generación del EGFR mutante T790M, con un valor de IC_{50} de 10 nM. La mutación del portero T790M a menudo se adquiere después del tratamiento previo con otros inhibidores de la cinasa EGFR (remítase a discusión previa). Los métodos de detección muy sensibles pueden identificar la presencia de T790M en hasta 30% de los pacientes no tratados, lo que sugiere subpoblaciones resistentes preexistentes (véase capítulo 65, figura 65-3).

ADME. La $t_{1/2}$ promedio de osimertinib es de 48 h. El osimertinib es un sustrato de CYP3A. El fármaco se elimina, principalmente, en las heces y, en menor medida, en la orina. La administración concomitante de inductores de CYP3A4 puede requerir un aumento en la dosis.

Usos terapéuticos. El osimertinib está aprobado para el NSCLC metastásico, que ha progresado después del tratamiento con EGFR TKI previo, y es positivo para la mutación EGFR T790M. La genotipificación de las biopsias tumorales para la mutación T790M es necesaria después de que se desarrolla la resistencia. Estudios recientes han demostrado que el genotipado no invasivo del DNA liberado de las células tumorales en el torrente sanguíneo puede ser factible, después de extraer el DNA libre de células de las muestras de suero de los pacientes (Oxnard *et al.*, 2016). Las tasas de respuesta son superiores a 60% en pacientes con NSCLC metastásico. Sin embargo, con el tratamiento con osimertinib se produce resistencia adquirida, que se manifiesta con mayor frecuencia por la aparición de una tercera mutación, C797S. La mutación de Cys^{797} a Ser^{797} impide la formación del enlace covalente del inhibidor que confiere potencia (Thress *et al.*, 2015). Se están desarrollando inhibidores del EGFR mutante C797S para el tratamiento de combinación con un anticuerpo dirigido a EGFR (Jia *et al.*, 2016).

Efectos adversos e interacciones medicamentosas. Los efectos adversos más comunes, después del tratamiento con osimertinib, son diarrea y erupción cutánea; sin embargo, éstos son mucho menos comunes y graves que los de inhibidores de primera y segunda generación, presumiblemente porque la actividad en EGFR de tipo salvaje está limitada con inhibidores de tercera generación. También se observan enfermedad pulmonar intersticial, prolongación de QTc y disfunción del ventrículo izquierdo.

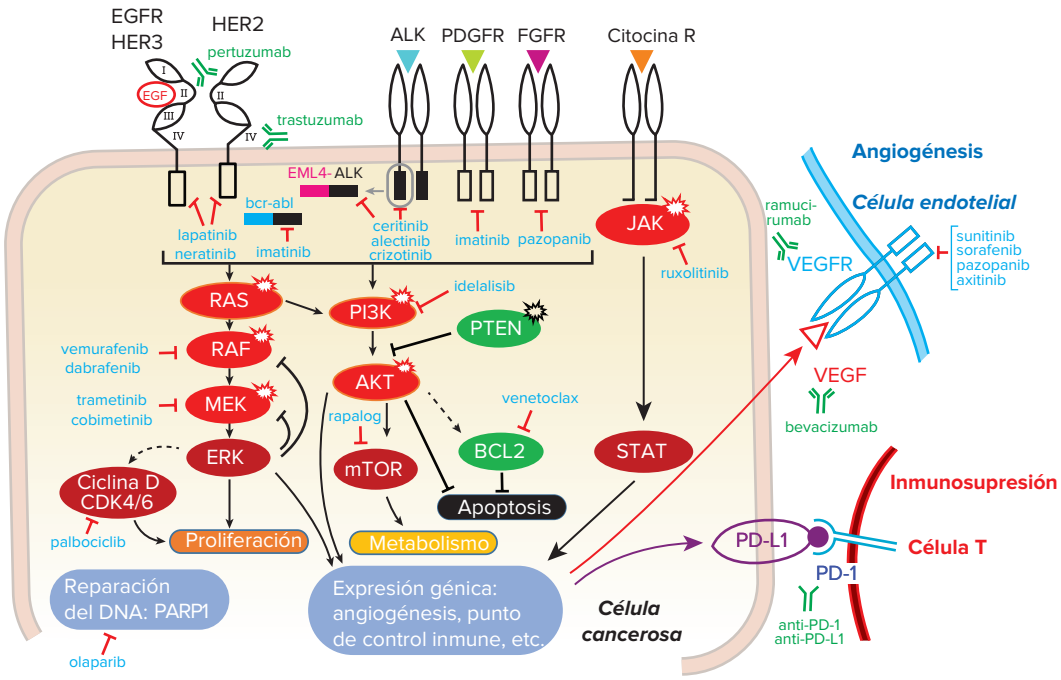


Figura 67-2 ***Vía de señalización de células cancerosas y blancos farmacológicos.*** La unión extracelular de los ligandos agonistas a los receptores del factor de crecimiento transmembrana provoca la dimerización del receptor y la activación de una proteína cinasa C terminal que inicia las cascadas de señalización intracelular que regulan la expresión génica y controlan la proliferación, apoptosis, metabolismo y metástasis de las células cancerosas. La diafonía entre las células cancerosas y el estroma del huésped (que incluye la vascularización y las células inmunitarias) se modula a través de la liberación de factores angiogénicos y la expresión de las proteínas del punto de control inmune. La señalización de las células cancerosas puede alterarse mediante una mayor expresión de receptores (p. ej., HER2) o ligandos, activando mutaciones en receptores (p. ej., ALK, EGFR, FGFR) o en cinasas intracelulares (p. ej., RAS, RAF, MEK, PI3K, AKT, JAK), translocaciones génicas que dan como resultado proteínas de fusión activadas (p. ej., bcr-abl, EML4-ALK) y la pérdida de función de un inhibidor de una vía (p. ej., la PTEN fosfatasa) mediante mutación, deleción génica o metilación del promotor. Los inhibidores se muestran actuando sobre tres células diferentes: una célula cancerosa, una célula endotelial y una célula T. Los anticuerpos (*verde*) se muestran en sus blancos de proteína extracelular. Los inhibidores de molécula pequeña (*en azul*) se representan adyacentes a sus proteínas blanco intracelulares. Las proteínas dentro de las *elipses rojas* proporcionan señales de activación, aquellas en *elipses verdes*, señales inhibitorias. Las ráfagas de estrellas (✸) indican componentes de señalización en los que las mutaciones son comunes. La figura 67-4 describe la señalización de mTOR y su inhibición con más detalle (véase también la figura 35-2). La figura 67-6 describe la señalización Jak-STAT en mayor detalle.

Inhibidores de anticuerpos de EGFR

Cetuximab

Mecanismo de acción. El cetuximab es un anticuerpo IgG_1 quimérico recombinante humano/de ratón que se une al dominio extracelular III de EGFR (figura 67-1) y previene la señalización dependiente del ligando y la dimerización del receptor, bloqueando así el crecimiento celular y las señales de supervivencia. Cetuximab también puede mediar en la ADCC contra las células tumorales que expresan niveles elevados de EGFR.

ADME. El cetuximab exhibe una farmacocinética no lineal. Una sola dosis de carga de cetuximab por vía intravenosa va seguida de dosis de mantenimiento semanales durante el tratamiento. Después de la administración intravenosa, los niveles de equilibrio se alcanzan con la tercera infusión semanal. El volumen de distribución se aproxima al espacio intravascular. La vida media de cetuximab es de aproximadamente 5 días.

Usos terapéuticos. Los anticuerpos dirigidos a EGFR muestran un espectro diferente de actividad antitumoral que los TKI de EGFR, en parte debido a la ADCC adicional de anticuerpos hacia las células tumorales. Cetuximab y anticuerpos relacionados se usan para tratar pacientes con *cáncer de colon metastásico* y *HNSCC*.

En el cáncer de colon, el cetuximab aumenta la efectividad de la quimioterapia en pacientes con *KRAS* de tipo salvaje, pero no tumores mutantes KRAS (Van Cutsem *et al.*, 2009). Una combinación de cetuximab con FOLFIRI (véase capítulo 66) se usa típicamente para tratar pacientes con tumores KRAS de tipo salvaje que expresan EGFR. Cetuximab también se usa como agente único en pacientes que no pueden tolerar la terapia basada en irinotecán y en pacientes con cánceres que son resistentes a oxaliplatino, irinotecán y 5FU.

En HNSCC, el cetuximab se usa en combinación con radiación o con quimioterapia basada en complejo de platino (p. ej., cisplatino, véase capítulo 66) para HNSCC local o regionalmente avanzado. El cetuximab también está indicado como monoterapia para pacientes con HNSCC metastásico o recurrente que no reciben quimioterapia basada en platino.

Efectos adversos. Los anticuerpos dirigidos a EGFR tienen un perfil de efectos adversos similar al de los inhibidores de proteína de tirosina cinasa de EGFR de primera generación. La erupción acneiforme en la mayoría de los pacientes, el prurito, los cambios en las uñas, el dolor de cabeza y, con menor frecuencia, la diarrea, son las reacciones adversas más frecuentes. Los efectos adversos poco comunes, pero graves, incluyen reacciones a la infusión (~3% de los pacientes), paro cardiopulmonar (2-3%), enfermedad pulmonar intersticial, y desequilibrios electrolíticos séricos, incluida la hipomagnesemia. Durante el embarazo, cetuximab puede transmitirse al feto en desarrollo y tiene el potencial de causarle daño.

Otros anticuerpos de EGFR

Panitumumab

El panitumumab es un anticuerpo $IgG_{2\kappa}$ recombinante completamente humanizado que se une al dominio extracelular III del EGFR y previene la señalización dependiente del ligando. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de EGFR que expresa mCRC en combinación con quimioterapia y como monoterapia después de la progresión de la enfermedad, luego de regímenes de quimioterapia que contienen fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán (Saltz *et al*, 2006). Aunque panitumumab inhibe eficazmente la señalización de EGFR de manera similar a cetuximab, es menos eficaz para desencadenar mecanismos inmunes celulares que pueden ser cruciales para una terapia eficaz de HNSCC (Trivedi *et al.*, 2016).

ADME. Efectos adversos. El panitumumab exhibe características farmacocinéticas no lineales. Después de la administración intravenosa cada 2 semanas, los niveles de estado estacionario se alcanzan con la tercera infusión. La $t_{1/2}$ promedio es 7.5 días. Los *efectos adversos* de panitumumab son similares a los de cetuximab e incluyen erupción y toxicidad dermatológica, reacciones a la infusión, fibrosis pulmonar y anomalías electrolíticas.

Necitumumab

El necitumumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humano recombinante que se une al dominio extracelular del EGFR. Está aprobado para

el tratamiento de primera línea de pacientes con NSCLC metastásico escamoso en combinación con gemcitabina y cisplatino. El necitumumab se administra por vía intravenosa cada 3 semanas, antes de la quimioterapia. Los efectos adversos son similares a los del cetuximab.

Inhibidores HER2/Neu

El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (también denominado Neu o ErbB2) es un miembro de la familia HER, que también incluye EGFR (HER1), HER3 y HER4 (figura 67-2). La conformación fija del dominio extracelular de HER2 se asemeja al estado activado por ligando de los otros miembros de la familia HER y explica su función única como correceptor que no requiere la activación del ligando. Además, debido a esta conformación, la sobreexpresión de HER2 natural es suficiente para activar la tirosina cinasa intracelular y la señalización oncogénica, incluso en ausencia de mutaciones, correceptores o ligandos activadores. La sobreexpresión de HER2 se encuentra en 20-30% de los cánceres de mama humanos, debido a la amplificación génica en el cromosoma 17, y produce tumores más agresivos, menores tasas de respuesta a terapias hormonales y mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad después del tratamiento.

HISTORIA Terapia dirigida contra el cáncer-vía de señalización EGFR/HER

El descubrimiento y análisis del EGFR (=HER1) en 1984 reveló una notable homología de su dominio de proteína cinasa con una proteína oncogénica en el retrovirus de la eritroblastosis aviar, v-erb. Esta proteína oncogénica fue la segunda aislada de v-erb, lo que resulta en erbB, como un nombre alternativo para los miembros de la familia de genes HER. El gen HER2 se descubrió con base en su homología con v-erbB en cáncer de mama humano y su función oncogénica en tumores ***neu***rales de rata, de ahí el nombre HER2/ErbB2/Neu (King *et al.*, 1985; Schechter *et al.*, 1985). La asociación de sobreexpresión de HER2 con mal pronóstico en cáncer de mama (Slamon *et al.*, 1987) proporcionó el impulso para el desarrollo de anticuerpos dirigidos contra HER2 y un nuevo concepto en el tratamiento de cánceres de mama HER2-positivos. *Trastuzumab* fue el primer anticuerpo monoclonal anti-HER2 desarrollado con base en estos descubrimientos; fue aprobado en Estados Unidos en 1998 y en Europa en el año 2000, para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Una molécula pequeña inhibidora de cinasa de EGFR (HER1), *gefitinib,* se aprobó en 1998 en Estados Unidos y en 2000 en Europa. Un anticuerpo monoclonal dirigido a EGFR, *cetuximab*, fue aprobado en Suiza en 2003 y en Estados Unidos en 2004.

Trastuzumab

Mecanismo de acción

El trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humanizado que se une al dominio extracelular IV de HER2 (figura 67-2), inhibiendo la homodimerización y la transducción de señales. Además, la unión de trastuzumab a células que sobreexpresan HER2 puede inducir citotoxicidad mediada por células inmunes dependiente de anticuerpos. La sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen son predictivos de la respuesta a terapias dirigidas a HER2 (Wolff *et al.*, 2013).

ADME

El trastuzumab tiene una farmacocinética dependiente de la dosis con una $t_{1/2}$ promedio de 5.8 días, en una dosis de mantenimiento semanal, con dosificación alternativa cada 3 semanas. Los niveles de estado estable se alcanzan entre las 16 y 32 semanas.

Usos terapéuticos

El trastuzumab está aprobado para cáncer de mama y gástrico que sobreexpresa HER2. Se usa en combinación con quimioterapéuticos citotóxicos, tales como taxanos, en tratamiento inicial, o como agente único, después de una recaída de la enfermedad luego de la quimioterapia citotóxica (capítulo 66).

Efectos adversos y precauciones

Los efectos adversos agudos, después de la infusión de trastuzumab, son típicos de los anticuerpos monoclonales y pueden incluir fiebre, escalofríos, náuseas, disnea y erupciones cutáneas. La toxicidad más grave de trastuzumab es la insuficiencia cardiaca. La cardiotoxicidad es causada por la interrupción de la señalización del heterodímero HER2/4 en cardiomiocitos, señalización que es esencial para el mantenimiento de la función contráctil. El potencial cardiotóxico se predijo a partir de estudios de inactivación genética ("*knockouts*") en ratones, que demostraron que los ratones que carecían de los ligandos HER2, HER4 o HER desarrollaron miocardiopatía dilatada e insuficiencia cardiaca. Por tanto, debe obtenerse la medición del electrocardiograma basal y de la fracción de eyección cardiaca, antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab, para descartar enfermedad cardiaca subyacente. Se recomienda monitorización clínica de los síntomas de la insuficiencia cardiaca congestiva, así como la determinación periódica de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, durante y después del tratamiento. Cuando se usa trastuzumab como agente único, menos de 5% de los pacientes experimentarán una disminución de la LVEF y alrededor de 1% tendrá signos clínicos de insuficiencia congestiva. Sin embargo, la disfunción ventricular izquierda ocurre en hasta un 20% de los pacientes que reciben una combinación de doxorrubicina y trastuzumab, lo que refleja la cardiotoxicidad adicional de la doxorrubicina. Por el contrario, el riesgo de toxicidad cardiaca se reduce enormemente con la combinación recomendada de trastuzumab con taxanos.

Pertuzumab

Mecanismo de acción

El pertuzumab es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio II de la dimerización del receptor extracelular de HER2, que es distinto del dominio IV objetivo del trastuzumab (figura 67-2). El pertuzumab previene la heterodimerización dependiente de ligando de otros miembros de la familia HER con HER2 y, por tanto, inhibe la señalización inducida por ligando, el crecimiento celular y la supervivencia. Además de la inhibición de la heterodimerización del receptor, la unión de pertuzumab a células que sobreexpresan HER2 puede inducir citotoxicidad mediada por células inmunes dependiente de anticuerpos.

ADME

La vida media promedio de pertuzumab es de 18 días; después de una dosis de carga inicial, las dosis de mantenimiento se administran cada 3 semanas.

Uso terapéutico

Los estudios preclínicos con células tumorales humanas que sobreexpresan HER2, cultivadas como tumores de xenoinjerto en ratones, mostraron que la combinación de pertuzumab y trastuzumab potenciaba la actividad antitumoral. En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, la adición de pertuzumab a trastuzumab y docetaxel aumenta la supervivencia global media en 15.7 meses (Swain *et al.*, 2015). El uso de pertuzumab está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, localmente avanzado, inflamatorio o en etapa inicial, en combinación con trastuzumab y docetaxel.

Efectos adversos

La cardiotoxicidad es similar a la de trastuzumab, y las combinaciones con antraciclinas cardiotóxicas no están indicadas (Slamon *et al.*, 2001). Por otro lado, la combinación de pertuzumab y trastuzumab no causa ningún aumento en la toxicidad cardiaca (Swain *et al.*, 2015). Según su mecanismo de acción, pertuzumab puede causar daño al feto, cuando se administra a una mujer embarazada, y este riesgo debe sopesarse contra el beneficio potencial.

Lapatinib

Mecanismo de acción; ADME

Lapatinib es un inhibidor oralmente biodisponible de molécula pequeña de las tirosinas cinasas EGFR y HER2 con una IC_{50} de aproximadamente 10 nM. Lapatinib se metaboliza por CYP3A4 con una $t_{1/2}$ en plasma de 14 h. La administración concomitante de inductores e inhibidores de CYP3A4 puede requerir el ajuste de la dosis.

Usos terapéuticos; efectos adversos

El lapatinib, en combinación con la capecitabina, está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo y trastuzumab-refractario. Lapatinib también se usa en combinación con el inhibidor de la aromatasa, letrozol (véase capítulo 68), para tratar a mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico, con receptor hormonal positivo que sobreexpresa HER2. Los efectos adversos frecuentes incluyen erupción acneiforme, diarrea, calambres y exacerbación del reflujo gastroesofágico. Cuando el lapatinib se combina con capecita-

bina, la diarrea empeora. La toxicidad cardiaca parece menos pronunciada que con trastuzumab, aunque lapatinib se debe usar con precaución en combinación con medicamentos cardiotóxicos: se ha informado una prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis; por tanto, se recomienda monitorizar cuidadosamente a los pacientes con cardiopatía.

Neratinib

El **neratinib** es un inhibidor oral biodisponible e *irreversible* de la proteína tirosina cinasa HER2 y EGFR, con valores de IC_{50} de 59 nM y 92 nM, respectivamente. La adición de neratinib a la quimioterapia estándar, que incluye trastuzumab en pacientes con cánceres de mama HER2-positivos, ha demostrado cierta eficacia. La diarrea fue el efecto adverso más común y frecuente, con grado 3 o 4 en más de un tercio de los pacientes (Park *et al.*, 2016).

Inhibidores del receptor de factor de crecimiento derivado de plaqueta (PDGFR)

La señalización por el PDGFR juega un papel importante en la biología mesenquimal, incluido el crecimiento de células madre, y está implicada en la oncogénesis, a través de la señalización aberrante de células cancerosas, la modulación del microambiente tumoral y la facilitación de la angiogénesis y la metástasis. Los inhibidores de proteína cinasa de molécula pequeña, incluido el *imatinib* (remítase a discusión a continuación), se han usado en el tratamiento de pacientes con GIST que portan mutaciones en KIT o PDGFRA (figura 67-2). La adición del anticuerpo monoclonal antiPDGFR *olaratumab* al tratamiento con *doxorrubicina* (véase capítulo 66) mejora la supervivencia general de los pacientes con STS (Judson y Van der Graaf, 2016).

Olaratumab

Mecanismo de acción

El olaratumab es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humano que se une al PDGFRα y bloquea la activación del receptor mediada por ligando (Tap *et al.*, 2016).

Usos terapéuticos

El olaratumab está indicado, en combinación con doxorrubicina, para el tratamiento de pacientes adultos con STS con un subtipo histológico, para el cual un régimen que contiene antraciclina es apropiado y que no es susceptible de tratamiento curativo con radioterapia o cirugía. Estudios recientes mostraron que la adición de olaratumab a la doxorrubicina duplicó la supervivencia media de los pacientes con STS metastásico a 26 meses (Judson y Van der Graaf, 2016).

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes (≥20%) del tratamiento con olaratumab son náuseas, fatiga, neutropenia, dolor musculoesquelético, inflamación de las membranas mucosas (mucositis), alopecia, vómitos, diarrea, disminución del apetito, dolor abdominal, neuropatía y dolor de cabeza. Las anomalías de laboratorio son linfopenia, neutropenia, trombocitopenia, hiperglucemia, aPTT elevado, hipopotasemia e hipofosfatemia. Otros efectos adversos incluyen reacciones relacionadas con la infusión (baja presión sanguínea, fiebre, escalofríos, erupciones cutáneas) y daño embriofetal.

Inhibidores de la vía *hedgehog*

La vía de señalización de *hedgehog* fue descubierta por estudios genéticos en moscas de la fruta: las mutaciones que resultan en larvas de *Drosophila melanogaster* rechonchas y pilosas inspiraron la denominación de la vía de señalización como "*hedgehog*" (erizo) o Hh, que es el nombre del ligando polipeptídico de la vía. Los mamíferos tienen tres homólogos de *hedgehog*. La ruta de *hedgehog* controla la diferenciación de la célula embrionaria en tejidos de diferentes especies, a través de distintos gradientes de proteínas de señalización de *hedgehog*, que son reguladores clave durante el desarrollo. En adultos, la señalización de *hedgehog* juega un papel en la regulación de células madre y la regeneración de tejidos. El BCC de la piel es uno de varios cánceres asociados con la desregulación de esta vía.

El **vismodegib** es un primer inhibidor de la vía de señalización de *hedgehog* en su clase, aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con BCC. Actúa como un antagonista competitivo del receptor SMO ("*smoothens hedgehog*") en la vía de señalización de *hedgehog*. Vismodegib está indicado para pacientes con BCC metastásico o recidivante. El medicamento también se está sometiendo a ensayos clínicos en otros cánceres. Los efectos adversos comunes incluyen trastornos GI (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento), espasmos musculares, fatiga, pérdida de cabello y disgeusia (distorsión del sentido del gusto). Estos efectos adversos son, en su mayoría, de leves a moderados. Vismodegib puede causar la muerte embriofetal y defectos de nacimiento graves, por lo que no debe utilizarse durante el embarazo.

El **sonidegib** es un inhibidor de la vía *hedgehog* que se une e inhibe la transducción de la señal del receptor SMO similar a vismodegib. El sonidegib está indicado para el tratamiento de pacientes con BCC localmente avanzado, que ha recurrido después de una cirugía o radioterapia. Los efectos adversos son similares a los de vismodegib.

II. Proteínas cinasas intracelulares en células cancerosas

HISTORIA **La vía RAS-RAF-MEK-ERK**

HRAS y KRAS, llamados así por los virus del sarcoma de rata Harvey y Kirsten, descubiertos a principios de la década de 1980, fueron los primeros oncogenes descubiertos en tumores humanos. Se descubrió que estos oncogenes están mutados y constitutivamente activos en aproximadamente 20% de todos los cánceres y en hasta 90% de los cánceres específicos (adenocarcinoma pancreático). NRAS fue identificado en neuroblastoma humano. El primer gen *RAF* se identificó a partir de un retrovirus murino denominado "fibrosarcoma rápidamente acelerado" debido a sus efectos oncogénicos. Tras el descubrimiento del primer gen *RAF* humano (*RAF-1*, también denominado *cRAF* = *RAF* celular normal), se identificaron los genes RAF ARAF y BRAF; sus productos génicos son serina/treonina proteína cinasas. La cascada de señalización de RAS-RAF-MEK-ERK se estableció a principios de la década de 1990. Esta vía juega un papel central en la proliferación y diferenciación celular y se activa en muchos cánceres humanos (figura 67-2). Las mutaciones en los genes *RAF* pueden conducir a uno (BRAF) o dos (cRAF, BRAF) cambios en los aminoácidos, lo que hace que estos productos genéticos sean oncogénicos y que den lugar a una proliferación celular continua y al desarrollo de cáncer. En 2002 se detectaron mutaciones activas de *BRAF* en melanoma y otros tumores. En 2010 se demostró que un inhibidor de molécula pequeña que tiene como objetivo el BRAF mutado, el *vemurafenib*, era efectivo en el melanoma y en 2011 fue aprobado por la FDA; el primer inhibidor de MEK, *trametinib*, se aprobó en 2013.

Inhibidores de la cinasa RAF: vemurafenib, dabrafenib

BRAF pertenece a la familia RAF/mil de proteína serina/treonina cinasas y desempeña un papel en la regulación de la señalización, a través de MAPK (o ERK) (figura 67-2).

En el melanoma, la señalización de MAPK puede activarse constitutivamente, a través de alteraciones en los receptores de membrana o mediante mutaciones de RAS o BRAF. Las mutaciones de BRAF confieren la activación constitutiva de la ruta de cinasa independiente de la activación de RAS. BRAF está mutado en aproximadamente 55% de los melanomas, y 90% de estas mutaciones muestran una sustitución de valina por ácido glutámico (V600E) o lisina (V600K), lo que resulta en la activación constitutiva de proteína cinasa (Vultur y Herlyn, 2013). Aproximadamente 8% de otros cánceres, cáncer de colon y NSCLC entre ellos, también portan una mutación activadora en *BRAF*. Los inhibidores de BRAF *vemurafenib* y *dabrafenib* son superiores a la quimioterapia tradicional, para mejorar la supervivencia en pacientes con melanoma BRAF mutante, y se discuten en el material que sigue. En pacientes con cánceres de pulmón o colon mutantes de BRAF, sólo los pacientes con cáncer de pulmón muestran un beneficio terapéutico. Este hallazgo indica que los cánceres de colon no dependen del BRAF mutante activado como un conductor oncogénico necesario.

Vemurafenib

Mecanismo de acción

El vemurafenib es un inhibidor oralmente biodisponible de BRAF mutado (V600E). El nombre "*vemura*fenib" se deriva del objetivo, es decir, B**RAF mu**tado **V**600**E**. El vemurafenib también es efectivo contra la mutación BRAF V600K menos común. Las células de melanoma que carecen de estas mutaciones no se inhiben por vemurafenib.

ADME

Después de la administración oral, la vida media de eliminación para vemurafenib es de 57 horas.

El vemurafenib es un sustrato de CYP3A4 y un sustrato y un inhibidor del exportador de Pgp. El vemurafenib puede aumentar las concentraciones de sustratos de CYP1A2. Por consiguiente, debe evitarse el uso concomitante con el agonista del receptor adrenérgico α_2 de acción central tizanidina, que tiene una ventana terapéutica estrecha y se usa como relajante muscular.

Usos terapéuticos

El vemurafenib está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico que alberga mutaciones activadoras de BRAF (V600E/K). No está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma que lleva BRAF de tipo salvaje.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes (30-60% de los pacientes) son eventos cutáneos. También se observan artralgia, fatiga y náuseas, pero en menor frecuencia. Los cuSCC y los queratoacantomas que pueden necesitar extirpación quirúrgica aparecen en más de 20% de los pacientes. El tiempo promedio, hasta la primera aparición de estas lesiones cutáneas, causada por una estimulación paradójica de BRAF de tipo salvaje, es de 7-8 semanas. El aumento de las reacciones de fotosensibilidad se puede prevenir con bloqueador solar. Se ha observado una prolongación de QT, que requiere controlar los factores de riesgo y controlar el ECG y los electrolitos.

Resistencia a los medicamentos

El melanoma es una de las neoplasias malignas más agresivas, con una alta tasa de mutación que hace que estos tumores sean muy heterogéneos y, por tanto, propensos al desarrollo rápido de resistencia a los tratamientos farmacológicos. Después de la respuesta inicial de las lesiones de melanoma al tratamiento con vemurafenib, se seleccionan subpoblaciones de células cancerosas resistentes, generalmente en menos de 6 meses. NRAS mutantes constitutivamente activos, mutaciones aguas abajo en MEK, sobreexpresión del receptor de crecimiento PDGFR-B, activación de vías paralelas tales como PI3K/Akt, mTOR y señalización STAT3 o la secreción de células estromales de HGF pueden impulsar esta resistencia a los medicamentos (Chapman *et al.*, 2011). El tratamiento de combinación con un inhibidor de MEK (*trametinib*, *cobimetinib*), que actúa aguas abajo de BRA (figura 67-2) puede retrasar el desarrollo de resistencia a los inhibidores de BRAF de agente único (Robert *et al.*, 2015).

Dabrafenib

Mecanismo de acción

El dabrafenib es un inhibidor oral de moléculas pequeñas, biodisponible, de formas mutantes de BRAF cinasas. El dabrafenib puede inhibir la proliferación de células tumorales que contienen un BRAF mutado constitutivamente activo con valores de IC_{50} *in vitro* de 0.65, 0.5 y 1.84 nM para las mutaciones V600E, V600K y V600D, respectivamente. En concentraciones aproximadamente 5 veces mayores, dabrafenib también inhibe BRAF de tipo salvaje y cRAF (valores IC_{50} de 3.2 y 5.0 nM, respectivamente). Dabrafenib, en combinación con trametinib (léase discusión a continuación), está aprobado para el tratamiento de pacientes con melanoma no resecable o metastásico y NSCLC con mutaciones BRAF. El medicamento no está indicado para el tratamiento de pacientes con melanoma BRAF de tipo salvaje.

ADME

La media terminal promedio de dabrafenib es de 8 h, después de la administración oral.

El dabrafenib se metaboliza principalmente por CYP2C8 y CYP3A4. Los pacientes deben controlarse de cerca, para detectar reacciones adversas y pérdida de eficacia, si se tratan con medicamentos que inducen la actividad de CYP2C8 y CYP3A4.

Usos terapéuticos

El dabrafenib fue aprobado por la FDA como tratamiento de agente único para pacientes con melanoma avanzado positivo para mutación BRAF V600E en 2013. La resistencia a dabrafenib y otros inhibidores de BRAF ocurre aproximadamente en 6 meses, pero una combinación con el inhibidor de MEK trametinib puede retrasar el desarrollo de resistencia (véase discusión a continuación). Por tanto, la FDA ha aprobado la combinación de dabrafenib y trametinib para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico BRAF V600E/K-mutante y NSCLC BRAF V600E mutante.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Los efectos adversos, en orden de frecuencia decreciente, son hiperqueratosis, dolor de cabeza, pirexia, artralgia, papiloma, alopecia y PPES. Se espera una mayor incidencia de cuSCC en aproximadamente 10% de los pacientes, con un tiempo promedio de 2 meses, hasta el primer diagnóstico. Alrededor de un tercio de esos pacientes desarrolla más de una lesión con administración continua de dabrafenib. Con la combinación dabrafenib-trametinib, la aparición de cuSCC se retrasa a un tiempo medio de 7 meses y ocurre sólo en 3% de los pacientes. Las reacciones adversas más frecuentes (≥20%) de dabrafenib en combinación con trametinib son pirexia, erupción cutánea, escalofríos, dolor de cabeza, artralgia y tos. La miocardiopatía también ha sido reportada.

Inhibidores de MEK: trametinib, cobimetinib

Las MKK o MEK son serina-treonina cinasas que actúan aguas abajo de RAF. Proporcionan objetivos adicionales para la inhibición de la vía RAS-RAF-MEK-ERK, que se activa con frecuencia en el cáncer y controla la supervivencia, diferenciación y crecimiento celular (figura 67-2).

Trametinib

El trametinib fue el primer inhibidor de la familia MEK en ser aprobado por la FDA.

Mecanismo de acción

El trametinib es un inhibidor alostérico reversible, biodisponible por vía oral de la unión de ATP a las MEK1/2 cinasas. Trametinib inhibe las actividades de MEK1/2 cinasa con una IC_{50} de aproximadamente 2 nM.

ADME

La biodisponibilidad del trametinib oral es de 72% y se reduce si se toma con una comida alta en calorías. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan 1.5 horas después de la dosis. El medicamento tiene una vida promedio relativamente larga de 4-5 días. Trametinib no es un sustrato de las enzimas CYP, y la insuficiencia renal o hepática leve no afecta significativamente la exposición al medicamento.

Usos terapéuticos

La FDA aprobó trametinib como monoterapia para pacientes con melanoma BRAF V600E/K mutante, debido a una mejor supervivencia en relación con la terapia estándar. Trametinib, en combinación con el inhibidor de BRAF dabrafenib, también está aprobado para el melanoma metastásico mutante V600E/K y el NSCLC metastásico mutante V600E. El tratamiento con trametinib carece de eficacia en pacientes que recibieron tratamiento previo con inhibidores de BRAF. Esto sugiere que la resistencia a los inhibidores de BRAF y MEK implica mecanismos similares (Kim *et al.*, 2013).

Efectos adversos

Los efectos adversos más frecuentes son erupción cutánea, dermatitis acneiforme y diarrea. También hay fatiga, náuseas y linfedema. En 6% de los pacientes se encuentra toxicidad cutánea grave de grado 3-4. Otros efectos adversos graves son cardiomiopatía, hipertensión, hemorragia, enfermedad intersticial del pulmón y efectos tóxicos oculares. A diferencia de los inhibidores de BRAF, trametinib no causa cuSCC. Debido a que trametinib puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada, este riesgo debe sopesarse contra el beneficio potencial.

Resistencia a los medicamentos

La activación de vías de señalización alternativas que incluyen la señalización de PI3K/Akt, mTOR y STAT3 puede eludir la inhibición de MEK y dar como resultado tumores resistentes a los fármacos. Además, las mutaciones en el sitio de unión alostérico y el asa de activación de MEK1 pueden inhibir la unión del inhibidor y causar resistencia a trametinib.

La resistencia al trametinib como agente único ocurre dentro de los 6-7 meses posteriores al inicio del tratamiento, en una tasa que se acerca al 50%. Como estrategia para superar la resistencia, el trametinib se ha combinado con el inhibidor de BRAF dabrafenib, para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico con mutación BRAF V600E/K (Flaherty *et al.*, 2012). Esta combinación ha sido aprobada por la FDA.

Cobimetinib

Mecanismo de acción, ADME

El cobimetinib es un inhibidor reversible, biodisponible por vía oral de la actividad de la proteína cinasa MEK1/2 con una IC_{50} de aproximadamente 4 nM. Su media de eliminación oscila entre 1 y 3 días. Cobimetinib es un sustrato para CYP3A, y el tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP3A reducirá o aumentará la exposición sistémica de los pacientes.

Usos terapéuticos

Una combinación de cobimetinib y vemurafenib está aprobada por la FDA, para el tratamiento de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con una mutación BRAF V600E/K.

Efectos adversos

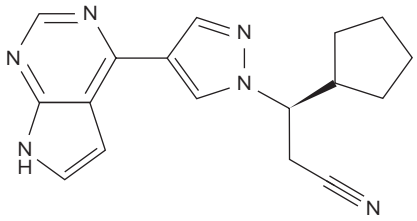
Los efectos adversos más comunes son diarrea, reacción de fotosensibilidad, náuseas, pirexia y vómitos. Los eventos hemorrágicos mayores pueden ocurrir con cobimetinib; los pacientes deben vigilarse para detectar signos y síntomas de hemorragia. El medicamento también aumenta el riesgo de miocardiopatía. La seguridad en pacientes con LVEF disminuida no se ha establecido.

Otros inhibidores de MEK

En desarrollo se encuentran *binimetinib*, un inhibidor de MEK que se está estudiando en pacientes con melanoma mutante NRAS, y *encorafinib*, un inhibidor de BRAF que se usa en combinación con *binimetinib* para pacientes con melanoma BRAF-mutante.

Inhibidores de Jak1 y Jak2

Las cinasas asociadas a Janus (Jak) median la señalización de las citocinas y los factores de crecimiento en la hematopoyesis y la función inmune (véase, p. ej., la figura 35-2). La señalización Jak intracelular recluta STAT a receptores de membrana de citocina (figura 67-2). Después de la activación de STAT y la posterior localización al núcleo, los STAT modulan la expresión génica. La señalización de Jak está desregulada en mielofibrosis y policitemia vera, lo que provocó el desarrollo de inhibidores de Jak. *Ruxolitinib* es el primer medicamento de esta clase.



RUXOLITINIB

Ruxolitinib

Mecanismo de acción, ADME

El ruxolitinib es un análogo oralmente biodisponible (95%) de ATP que inhibe las actividades de proteína cinasa de Jak1 y Jak2 (valor IC_{50} de 3 nM) y exhibe una selectividad de más de 100 veces para Jak1/2 sobre Jak3. La vida media de ruxolitinib es de aproximadamente 3 h; su metabolismo es, principalmente, a través de CYP3A4 hepático, con productos excretados en gran medida en la orina. En pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático, se recomienda una reducción de la dosis.

Usos terapéuticos

El ruxolitinib está indicado para el tratamiento de pacientes con policitemia vera, que han tenido una respuesta inadecuada a la hidroxiurea, y para el tratamiento de la mielofibrosis.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Las reacciones adversas más comunes, la trombocitopenia y la anemia, deben cumplirse con una reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento. Las infecciones deben resolverse antes del tratamiento con ruxolitinib. En algunos pacientes, puede ocurrir carcinoma de células BCC o de células escamosas, lo que justifica hacer exámenes periódicos de la piel durante el tratamiento. Los inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, fluconazol) aumentan la exposición a ruxolitinib y prolongan su vida media a 6 h. Debido a los efectos hematopoyéticos adversos, las pacientes posparto deben dejar de amamantar durante el tratamiento con medicamentos.

Inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6

Las CDK son una familia de más de 20 proteínas cinasas serina/treonina que modulan la señalización intracelular durante la progresión del ciclo celular (figura 67-2). Dado su papel fundamental en la proliferación celular, las CDK son blancos principales para el desarrollo de inhibidores. Sin embargo, la diferente selectividad tisular y los distintos periodos de actividad específicos del ciclo celular de diferentes CDK son un desafío.

CDK4/6 son blancos atractivos porque controlan la progresión del ciclo celular desde la fase G_0/G_1 a la fase S. La interacción de ciclina D con CDK4/6 mejora la fosforilación de la proteína supresora de tumores Rb, inactivando Rb y permitiendo la transcripción de factores que controlan la transición a la fase S. La inhibición de CDK4/6 inhibirá la fosforilación e inactivación de Rb y provocará una detención de G_1 en células susceptibles que utilizan esta vía, proporcionando así la justificación para el uso de inhibidores de CDK4/6 (figura 67-3). Este punto de control del ciclo celular con frecuencia se ve comprometido en cánceres, debido a la amplificación de ciclina D, pérdida de la función Rb o pérdida de reguladores negativos de CDK4/6, como $p16^{INK4A}$, un supresor tumoral llamado por su masa molecular (es una proteína pequeña de 16 kDa) y su capacidad para inhibir CDK4. La clase de fármacos inhibidores de CDK se identifica por la sílaba *ciclib* e incluye *palbociclib*, que se discute a continuación.

Palbociclib

Mecanismo de acción

El palbociclib es un inhibidor oral de moléculas pequeñas de CDK4 y CDK6, con valores de IC_{50} de 11 y 16 nM, respectivamente, y sin actividad inhibidora contra CDK1, 2 o 5.

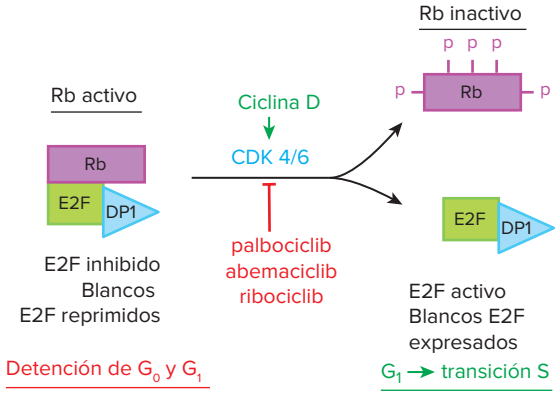


Figura 67-3 ***Inhibidores de CDK4: proteína de retinoblastoma, proteínas cinasas dependientes de ciclina y regulación de la progresión del ciclo celular.*** En células quiescentes y diferenciadas (en G_0 o en células detenidas en G_1), la proteína Rb es activa e interactúa con un heterodímero del factor de transcripción E2F y su pareja de dimerización DP1, reprimiendo la transcripción de promotores regulados por E2F. Cuando una célula comienza un ciclo de división, las ciclinas activan las CDK que fosforilan Rb, lo que altera los complejos Rb-E2F/DP y permite la acumulación de complejos E2F activos que dirigen la transcripción. Este punto de control del ciclo celular con frecuencia se ve comprometido en los cánceres, debido a la amplificación de ciclina D, la pérdida de la función Rb o la pérdida de reguladores negativos de CDK4/6. La hiperfosforilación de Rb puede ocurrir a través de mutaciones en Rb o expresión de oncoproteínas virales dirigidas a Rb, colocando a la célula en un estado de proliferación extensa, con capacidad reducida para salir del ciclo celular. La inhibición de CDK4/6 puede causar la detención de G_1 en células susceptibles (Dyson, 2016). Los inhibidores de CDK (*en letras rojas*) se identifican por el sufijo bisilábico "ciclib".

ADME

La eliminación plasmática media es 29 h. El palbociclib es un sustrato y un inhibidor de CYP3A; por tanto, las dosis de palbociclib o de sustratos de CYP3A4 pueden necesitar reducirse cuando se administren al mismo tiempo, con especial atención a los agentes coadministrados con índices terapéuticos estrechos (consulte la sección "Efectos adversos e interacciones con otros medicamentos"). La sulfotransferasa SULT2A1 también participa en el metabolismo de palbociclib.

Usos terapéuticos

El palbociclib es el primer inhibidor de CDK aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de mama avanzado o metastásico que es ER positivo y HER2 negativo. El palbociclib se usa en combinación con letrozol, un inhibidor de la aromatasa, como terapia inicial de base endocrina en mujeres posmenopáusicas, o con el antiestrógeno fulvestrant en mujeres con progresión de la enfermedad, después de la terapia de base endocrina. Letrozol y fulvestrant se describen en el capítulo 68. La inclusión de palbociclib con diferentes tratamientos endocrinos casi duplica la supervivencia libre de progresión de los pacientes (Cristofanilli *et al.*, 2016; Finn *et al.*, 2016).

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Los efectos adversos más comunes de palbociclib son neutropenia, leucopenia, infecciones, estomatitis, fatiga, náuseas, anemia, dolor de cabeza, diarrea y trombocitopenia. Los efectos adversos más comunes en grados 3 y 4 son neutropenia (>60%), leucopenia (~25%) y anemia (~5%). Las pacientes deben evitar amamantar mientras toman palbociclib. Letrozol y fulvestrant no alteran la farmacocinética de palbociclib.

Los pacientes deben evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A (p. ej., claritromicina, indinavir, itraconazol, ketoconazol, lopinavir/ritonavir, nefazodona, nelfinavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina y voriconazol). La administración conjunta de un inhibidor potente de CYP3A (p. ej., itraconazol) puede aumentar notablemente la exposición a palbociclib (en un 87% en sujetos sanos). Los pacientes deben evitar el jugo de toronja o pomelo. Si no se puede evitar la administración concomitante de palbociclib con un fuerte inhibidor de CYP3A, reduzca la dosis de palbociclib.

La coadministración de un inductor potente de CYP3A disminuirá la exposición a palbociclib. De modo que, evite el uso concomitante de fenitoína, rifampicina, carbamazepina, enzalutamida y hierba de San Juan.

El palbociclib puede aumentar la exposición a sustratos de CYP3A coadministrados con índices terapéuticos estrechos (p. ej., midazolam, alfentanilo, ciclosporina, dihidroergotamina, ergotamina, everolimús, fentanil, pimozida, quinidina, sirolimús y tacrolimús), que requieren una reducción de la dosis de palbociclib.

Otros medicamentos dirigidos a CDK4/6

El abemaciclib y el ***ribociclib*** son inhibidores de CDK4/6 con perfiles inhibidores similares a los de *palbociclib*. Estos inhibidores se encuentran, actualmente, en ensayos clínicos en pacientes con cáncer de mama, así como en una variedad de otros cánceres. El ribociclib está aprobado por la FDA para tratar el cáncer de mama. La mayor eficacia y los efectos adversos de estos inhibidores parecen superponerse. Sin embargo, las diferencias en la selectividad para las cinasas dirigidas parecen dar como resultado diferentes perfiles de efectos adversos y, posiblemente, usos futuros de estos inhibidores (O'Leary *et al.*, 2016).

Inhibidor de la tirosina cinasa de Bruton (BTK)

La proteína tirosina cinasa BTK juega un papel importante en la función de las células B. El dominio PH de BTK se une a PIP3. BTK-PIP3 fosforila PLC, que hidroliza el fosfatidilinositol, activando de ese modo la vía IP_3-Ca^{2+}-PKC en las células B.

Ibrutinib

Mecanismo de acción

El ibrutinib es un inhibidor oral de moléculas pequeñas, biodisponible, que inactiva BTK a través de la unión covalente a cys^{481} cerca del dominio de unión a ATP.

ADME

La administración con alimentos (*vs.* con el estómago vacío) aproximadamente duplica la absorción. La vida media de eliminación de ibrutinib es de 4-6 h. Es un sustrato de CYP3A; CYP2D6 participa en un grado menor. Los metabolitos se excretan principalmente a través de las heces; la excreción renal es menor. Es probable que la insuficiencia hepática aumente la exposición a ibrutinib. Ibrutinib no es un sustrato para Pgp.

Usos terapéuticos

El ibrutinib inhibe la proliferación de células B malignas y está indicado para el tratamiento de pacientes con MCL que han recibido al menos una terapia previa, CLL, SLL y WM.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

El efecto adverso más común (≥20%) en pacientes con neoplasias de células B es neutropenia, pirexia, trombocitopenia, hemorragia, anemia, diarrea, náuseas, dolor musculoesquelético, erupción cutánea y fatiga. El inicio de la hipertensión se ha observado en menos de un mes y hasta 2 años después del inicio del tratamiento con ibrutinib. Por tanto, debe controlarse la presión arterial y debe iniciarse o modificarse el tratamiento antihipertensivo. Las fibrilaciones auriculares se observan en hasta 7% de los pacientes; esto requiere monitorización y tratamiento. Las segundas neoplasias primarias ocurren en hasta 16% de los pacientes, la mayoría de ellos son cánceres de piel no melanoma.

Los inhibidores de CYP fuertes (p. ej., antifúngicos azoles) y moderados (p. ej., diltiazem, eritromicina) aumentarán el AUC de ibrutinib; por tanto, la disminución de la dosis se recomienda cuando se usan inhibidores de CYP3A de forma concomitante. Lo contrario es cierto para inductores de CYP fuertes y moderados (p. ej., rifampina, efavirenz), lo que disminuirá la exposición a ibrutinib.

El ibrutinib se clasifica en la *categoría D del embarazo* (véase Apéndice I) y puede causar daño fetal. Las pacientes embarazadas y aquellas en riesgo de embarazo deben ser informadas del potencial peligroso de la droga.

El acalabrutinib es un inhibidor BTK irreversible de segunda generación, oralmente biodisponible, que muestra una mayor selectividad para BTK frente a otras cinasas (p. ej., EGFR, ITK) que ibrutinib. Acalabrutinib parece tener toxicidades menos frecuentes en el objetivo. Acalabrutinib recibió la designación de fármaco huérfano para el tratamiento de CLL, en Estados Unidos, y para CLL, SLL, MCL o WM, en Europa.

Inhibidores de la cinasa BCR-ABL

Un solo evento molecular, la translocación del cromosoma Filadelfia t(9; 22), conduce a la expresión de ABL y BCR. Esta fusión genera una proteína cinasa constitutivamente activa, BCR-ABL, que da como resultado una división celular continua e incontrolable. BCR-ABL impulsa el fenotipo maligno de CML (figura 67-2).

HISTORIA Inhibidores de la cinasa BCR-ABL

El mesilato de imatinib, originalmente denominado "sti 571" (inhibidor de la señal de transducción 571), fue el primer inhibidor de la proteína cinasa diseñado para detectar una mutación del conductor en un cáncer, y en recibir la aprobación de la FDA. Fue aprobado en 2001 bajo el nombre de *Gleevec* y ahora es designado como un medicamento esencial por la Organización Mundial de la Salud (WHO). Imatinib se dirige a la proteína de fusión BCR-ABL tirosina cinasa que impulsa CML. Las mutaciones de ABL resistentes a imatinib se descubrieron en 2002 y condujeron al desarrollo de los inhibidores de siguiente generación *dasatinib* y *nilotinib*, que superan la resistencia.

El imatinib y los inhibidores de segunda generación *dasatinib* y *nilotinib* inducen remisiones clínicas y moleculares en más de 90% de los pacientes con CML en la fase crónica de la enfermedad. Debido a su inhibición de otras cinasas, el imatinib también es efectivo en algunos otros tumores, incluidos los GIST (inducidos por una mutación c-KIT), el síndrome de hipereosinofilia y el dermatofibrosarcoma protuberans (todos impulsados por mutaciones activadoras en el PDGFR; consúltese la figura 67-2).

Imatinib, dasatinib y nilotinib

Mecanismos de acción

Éstos son inhibidores de cinasas de molécula pequeña, biodisponibles por vía oral. El imatinib se identificó a través de un análisis de alto rendimiento frente a la cinasa BCR-ABL. El dasatinib, un inhibidor de BCR-

ABL de segunda generación, también inhibe la cinasa Src y, a diferencia del imatinib, se une a las configuraciones abierta (activa) y cerrada (inactiva) de la cinasa BCR-ABL. El nilotinib fue diseñado para tener mayor potencia y especificidad en comparación con imatinib. Su estructura supera mutaciones que causan resistencia a imatinib. El imatinib y el nilotinib se unen a un segmento del dominio cinasa que fija la enzima en un estado cerrado o no funcional, en el que la proteína no puede unirse a su sustrato/donante de fosfato, ATP. Estos tres inhibidores de la cinasa BCR-ABL difieren en sus potencias inhibitorias, especificidades de unión y susceptibilidad a las mutaciones de resistencia en la enzima blanco. Dasatinib (IC_{50} ~1 nM) y nilotinib (IC_{50} ~20 nM) inhiben la cinasa BCR-ABL más potentemente que imatinib (IC_{50} ~100 nM).

Mecanismos de resistencia

La resistencia a estos TKI surge de mutaciones puntuales en tres segmentos separados del dominio cinasa. Los puntos de contacto entre imatinib y la enzima se convierten en sitios de mutaciones en células leucémicas resistentes a fármacos; estas mutaciones evitan la unión fuerte del fármaco y bloquean la enzima en su configuración abierta, en la que tiene acceso al sustrato y es enzimáticamente activa. Nilotinib retiene la actividad inhibidora en presencia de la mayoría de las mutaciones puntuales que confieren resistencia al imatinib. Otras mutaciones afectan a la región de unión a fosfato y al "bucle de activación" del dominio con grados variables de resistencia asociada. Algunas mutaciones, como las de los aminoácidos 351 y 355, confieren bajos niveles de resistencia al imatinib, lo que posiblemente explica la respuesta clínica de algunos tumores resistentes a la intensificación de la dosis de imatinib.

Los estudios moleculares han detectado células con mutaciones de cinasa mediadoras de resistencia antes del inicio de la terapia, particularmente en pacientes con Ph^+ ALL o CML en crisis blástica. Este hallazgo indica que las células resistentes a los medicamentos surgen a través de una mutación espontánea y se expanden bajo la presión selectiva de la exposición al fármaco. Los mecanismos distintos de las mutaciones de la cinasa BCR-ABL juegan un papel menor en la resistencia al imatinib. La amplificación del gen de cinasa de tipo salvaje, que conduce a la sobreexpresión de la enzima, se ha identificado en muestras tumorales de pacientes resistentes al tratamiento. El gen *MDR* confiere resistencia experimentalmente, pero no se ha implicado en la resistencia clínica. Los clones Ph^- que carecen de la translocación BCR-ABL y muestran el cariotipo de las células mielodisplásicas pueden surgir en pacientes que reciben imatinib para la CML; éstos pueden progresar a MDS y AML. Su origen no está claro.

Una comparación entre las mutaciones secundarias en las cinasas EGFR, ABL y KIT, después del tratamiento con inhibidores de la cinasa BCR-ABL, muestra diferencias notables: la mutación del portero T790M en el EGFR (figura 67-1) representa aproximadamente 90% de las mutaciones secundarias. Por el contrario, las mutaciones de resistencia secundaria en ABL o KIT, después del tratamiento de CML o GIST con imatinib, se encuentran en el dominio cinasa y raramente en el residuo análogo de control en ABL (T^{315}) o en KIT (T^{670}).

ADME

El **imatinib** se absorbe bien después de la administración oral y alcanza concentraciones plasmáticas máximas dentro de 2-4 h. La $t_{1/2}$ de eliminación de imatinib y su principal metabolito activo, el derivado *N*-desmetilo, es de, aproximadamente, 18 y 40 h, respectivamente. Los alimentos no cambian el perfil farmacocinético. Las dosis de más de 300 mg/d alcanzan niveles mínimos de 1 μM, que corresponden a los niveles *in vitro* requeridos para matar las células que expresan BCR-ABL. En el tratamiento de GIST, dosis más altas pueden mejorar las tasas de respuesta. CYP3A4 es el principal metabolizador de imatinib; por tanto, los medicamentos que inducen o interactúan con CYP3A4 pueden alterar la farmacocinética de imatinib. La coadministración de imatinib y rifampina, un inductor de CYP3A4, disminuye el AUC de imatinib en plasma en un 70%. El imatinib, como sustrato competitivo de CYP3A4, inhibe el metabolismo de la simvastatina y aumenta su AUC plasmático en 3.5 veces.

Dasatinib. El dasatinib oral se absorbe bien; su biodisponibilidad se reduce significativamente a pH gástrico neutro (es decir, después de antiácidos y bloqueadores H_2), pero no se ve afectada por los alimentos. La $t_{1/2}$ plasmática de dasatinib es 3-5 h. El dasatinib exhibe aumentos proporcionales a la dosis en el AUC, y su aclaramiento es constante en el rango de dosis de 15-240 mg/d. El dasatinib se metaboliza principalmente por CYP3A4, con contribuciones menores de FMO3 y UGT. El principal metabolito es equipotente para el fármaco original, pero representa sólo 5% del AUC. Las concentraciones plasmáticas de dasatinib se ven afectadas por inductores e inhibidores de CYP3A4 de forma similar a imatinib.

Nilotinib. Aproximadamente 30% de una dosis oral de nilotinib se absorbe después de la administración, con concentraciones máximas en plasma 3 h después de la administración. A diferencia de otros inhibidores de BCR-ABL, la biodisponibilidad de nilotinib aumenta significativamente en presencia de alimentos. El fármaco tiene una $t_{1/2}$ plasmática de aproximadamente 17 h, y las concentraciones plasmáticas alcanzan un estado estable sólo después de 8 días de administración diaria. El nilotinib es metabolizado por CYP3A4, con una alteración predecible por inductores, inhibidores y competidores de CYP3A4. El nilotinib es un sustrato y un inhibidor de Pgp.

Usos terapéuticos

Estas proteínas TKI tienen eficacia en enfermedades en las que ABL, *KIT* o PDGFR tienen un papel dominante en el crecimiento del tumor, lo que refleja la presencia de una mutación que da como resultado la activación constitutiva de la cinasa. El imatinib muestra beneficios terapéuticos en pacientes con CML en fase crónica (BCR-ABL) o GIST y en un subconjunto de pacientes con melanoma lentiginoso mucoso o acral (mutación *KIT* positiva), leucemia mielomonocítica crónica (translocación EVT6-PDGFR), síndrome de hipereosinofilia (FIP1L1-PDGFR) y dermatofibrosarcoma protuberans (producción constitutiva del ligando para PDGFR). Es el agente de elección para pacientes con GIST metastásico y se usa como terapia adyuvante de c-KIT en GIST positivo. Dasatinib está aprobado para pacientes con CML recién diagnosticada, con resistencia o intolerancia al imatinib en fases crónicas y avanzadas de la enfermedad, y para el uso combinado con quimioterapia citotóxica en pacientes con Ph^+ ALL, que son resistentes o intolerantes a terapias anteriores.

Efectos adversos

El imatinib, el dasatinib y el nilotinib causan síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas y vómitos) que generalmente se controlan con facilidad. Los tres medicamentos promueven la retención de líquidos, el edema y la inflamación periorbitaria. La mielosupresión ocurre con poca frecuencia, pero puede requerir apoyo transfusional y reducción de la dosis o interrupción del medicamento. Estos medicamentos pueden estar asociados con hepatotoxicidad. Dasatinib puede causar derrames pleurales e hipertensión pulmonar en un pequeño subconjunto de pacientes. El nilotinib y el asatinib pueden prolongar el intervalo QT; nilotinib se ha asociado con eventos cardiacos y vasculares, incluida la isquemia. La mayoría de las reacciones adversas no hematológicas son autolimitadas y responden a los ajustes de dosis. Después de que las reacciones adversas se hayan resuelto, el medicamento puede reiniciarse y ajustarse nuevamente a dosis efectivas.

Bosutinib

El bosutinib es otro inhibidor de la BCR-ABL cinasa biodisponible por vía oral, de segunda generación (IC_{50} = 1.2 nM). El bosutinib también inhibe la actividad de Src (IC_{50} = 1 nM) y otros miembros de la familia Src. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con Ph^+ CML crónica, acelerada o de fase blástica con resistencia o intolerancia a la terapia previa. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia mayor a 20%) son diarrea, náuseas, trombocitopenia, vómitos, dolor abdominal, erupción cutánea, anemia, pirexia y fatiga.

Ponatinib

El ponatinib es un inhibidor de la cinasa BCR-ABL de tercera generación. El imatinib (primera generación) carece de eficacia para las fases más avanzadas de la enfermedad, y las células con mutaciones en el dominio de la tirosina cinasa BCR-ABL son resistentes. Los inhibidores de segunda generación (nilotinib, dasatinib, bosutinib) se desarrollaron para abordar estas debilidades, aunque no inhiben el mutante T315I de BCR-ABL que se encuentra en 15-20% de los pacientes con CML.

Mecanismo de acción

El ponatinib es un inhibidor de la cinasa biodisponible por vía oral, de tercera generación, que es activo contra el mutante BCR-ABL T315I y también es efectivo frente a todos los demás mutantes de cinasa BCR-ABL1 conocidos. Los valores IC_{50} (nM) para diferentes cinasas son los siguientes: ABL, 0.37; PDGFR, 1.1; VEGFR2, 1.5; FGFR1, 2.2 y Src, 5.4.

ADME

Las concentraciones máximas de ponatinib se observan en 6 h y no se ven afectadas por la comida o el ayuno. La solubilidad del fármaco depende del pH, con un pH más alto que da como resultado una menor solubilidad. En consecuencia, los fármacos que afectan el pH gástrico (como los antagonistas H_2, los antiácidos y los PPI) pueden alterar, significativamente, la biodisponibilidad de ponatinib. Ponatinib se une en

gran medida (99%) a las proteínas plasmáticas y es un sustrato débil para los transportadores de Pgp y ABCG2. El metabolismo es, principalmente, a través de CYP3A4 y, en menor medida, por CYP 2C8, 2D6 y 3A511, esterasas y amidasas. La administración concomitante de inhibidores de CYP3A aumenta significativamente las concentraciones de ponatinib. La $t_{1/2}$ de ponatinib es de aproximadamente 24 h. El ponatinib sin metabolizar se excreta, principalmente, en las heces (87%), con una pequeña porción (5%) en la orina.

Usos terapéuticos

El ponatinib está aprobado para CML resistente y Ph^+ ALL. Las mediciones de citogenética clínica son una herramienta clave para monitorizar la respuesta al tratamiento, reportada como el porcentaje de cariotipos de Ph^+ en 20 metafases de médula ósea (respuesta citogenética mayor; MCyR). El ponatinib produce sobre 54% de MCyR en pacientes con CML en fase temprana y 70% de MCyR en pacientes con CML en fase temprana con la mutación T315I. Debido a la potencia y eficacia de ponatinib contra todos los mutantes únicos BCR-ABL conocidos, se están realizando ensayos que pueden hacer avanzar esta terapia a un tratamiento de primera línea.

Efectos adversos

La trombosis arterial y la hepatotoxicidad son los principales efectos adversos; por tanto, se recomiendan las precauciones apropiadas, la reducción de la dosis, el control o la interrupción, luego de eventos trombóticos arteriales o hepatotóxicos. Las toxicidades que limitan la dosis incluyen niveles elevados de lipasa o amilasa y pancreatitis.

Inhibidores de la cinasa del linfoma anaplásico (ALK)

ALK es un monospan de membrana con un dominio extracelular y un dominio de proteína tirosina cinasa intracelular (figura 67-2). La importancia de esta proteína cinasa en cánceres humanos es la capacidad del gen ALK para formar genes de fusión que se convierten en controladores oncogénicos. Una translocación cromosómica 2;5 produce un gen de fusión oncogénica en el que una porción 3′de *ALK* (cromosoma 2) contribuye a la codificación del dominio catalítico y se une a una región 5′ del gen *NPM*. Las secuencias extracelulares y transmembrana de ALK están ausentes en el gen de fusión *ALK-NPM*, que es el conductor oncogénico de la progresión maligna en el linfoma anaplásico de células grandes (ALCL, *anaplastic large cell lymphoma*). Una translocación similar de la ALK cinasa y la fusión con EML4 crea el controlador oncogénico en un subconjunto de NSCLC (Martelli *et al.*, 2010), como se muestra en la figura 67-2. *ALK* también se fusiona con numerosos asociados adicionales de 5′ (Roskoski, 2017). *Alectinib*, *crizotinib* y *ceritinib* son inhibidores de molécula pequeña de ALK cinasa que se usan en el tratamiento de cánceres positivos para la translocación ALK.

Crizotinib

Mecanismo de acción

El crizotinib es un inhibidor oralmente biodisponible de receptores tirosina cinasa que incluyen HGFR/cMET, ALK y ROS1. Los valores IC_{50} son 11 nM y 24 nM para HGFR/cMet y ALK, respectivamente.

ADME

El crizotinib es metabolizado predominantemente por CYP3A4/5 y muestra una vida media terminal de 42 h. La dosis típica de 250 mg dos veces al día se reduce a una vez al día en pacientes con insuficiencia renal grave y eliminación de creatinina por debajo de 30 mL/min.

Usos terapéuticos

El crizotinib está aprobado para el tratamiento de pacientes con NSCLC localmente avanzado o metastásico que alberga reordenamientos del gen ALK o ROS1 (figura 67-2) (Thomas *et al.*, 2015). El producto del gen *ROS1* es un receptor de proteína tirosina cinasa que es estructuralmente similar a ALK. El *ROS1* también participa en translocaciones de genes y la formación de genes de fusión oncogénica que tienen una incidencia de 1% en cánceres de pulmón.

Efectos adversos

Las reacciones adversas más comunes son la toxicidad GI, que incluye náuseas, diarrea y vómitos, así como toxicidad hepática, respiratoria y ocular y neuropatía. También se observan prolongación QT y bradicardia.

Alectinib

Mecanismo de acción

El alectinib es un inhibidor oralmente biodisponible de la actividad ALK cinasa con una IC_{50} de 1.9 nM. El alectinib muestra una mayor selectividad para ALK que crizotinib y es activo contra formas mutantes de ALK que se encuentran en tumores resistentes a crizotinib.

ADME

El alectinib tiene una media de eliminación de 33 h y se metaboliza por CYP3A4. La administración concomitante de alectinib con inhibidores o inductores de CYP3A alterará las concentraciones plasmáticas.

Usos terapéuticos

Alectinib está aprobado para el tratamiento de pacientes con NSCLC avanzado o recurrente que alberga el gen de fusión ALK (ALK^+). Los pacientes con ALK^+ NSCLC que han progresado en el tratamiento con crizotinib o son intolerantes al crizotinib también califican.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son fatiga, estreñimiento, edema y mialgia. También se observan neumonitis, toxicidad gastrointestinal, hepatotoxicidad, bradicardia e intervalos QT prolongados (Katayama *et al.*, 2015).

Ceritinib

El ceritinib es un inhibidor ALK oral biodisponible, aprobado para el tratamiento de NSCLC metastásico ALK^+ que no responde a crizotinib. Los efectos adversos comunes son toxicidad gastrointestinal y hepatotoxicidad. También se presentan bradicardia e intervalos QT prolongados.

Inhibidores de la vía PI3K/Akt/mTOR

Historial

La activación de PI3K y la consiguiente activación de eventos de señalización, a través de la proteína cinasa B (Akt) y la vía mecánica o mTOR, son importantes en el crecimiento y la supervivencia celular y en la regulación del metabolismo celular (figuras 67-2 y 67-5). La señalización excesiva, a través de la vía PI3K, es una aberración frecuente en muchos cánceres humanos; por tanto, esta vía es un blanco atractivo en la terapia contra el cáncer. Hay tres clases de PI3K: las enzimas PI3K de clase I son las más importantes en el cáncer. Estas isoformas son activadas por las proteínas tirosina cinasas receptoras y los GPCR. Las enzimas PI3K son heterodímeros de una subunidad reguladora p85 y una subunidad catalítica p110. La subunidad p110 existe en cuatro isoformas identificadas: α, β, γ y δ. Las isoformas α y β se expresan de manera ubicua, mientras que las isoformas γ y δ se expresan, predominantemente, en células de origen hematopoyético. Las diferentes subunidades catalíticas tienen papeles distintos en la función de células B normales y malignas. PI3Kα, que contiene la subunidad catalítica 110α, es la PI3K mutada con mayor frecuencia en el cáncer humano (Fruman y Rommel, 2014). En malignidades de células B, la isoforma PI3Kδ se activa con frecuencia. Un inhibidor de PI3Kδ recientemente aprobado, *idelalisib*, se describe en la siguiente sección. Actualmente, los inhibidores de mTORC1 *sirolimús* (rapamicina), *everolimús* y *temisirolimús* están aprobados para uso clínico en diferentes tipos de cáncer y se describen en el material que sigue. Los ensayos clínicos en curso están evaluando la seguridad y eficacia de los inhibidores de pan-PI3K, los inhibidores de la isoforma PI3Ka, así como los inhibidores de AKT, PI3K/mTOR y TORC1/TORC2.

Inhibidor de PI3Kδ: idelalisib

La isoforma PI3Kδ se activa constitutivamente en muchas neoplasias de células B, y la inhibición de esta vía puede promover la apoptosis en estas células cancerosas.

Mecanismo de acción

El idelalisib es un inhibidor oralmente biodisponible de la isoforma PI3Kδ con una IC_{50} de aproximadamente 8 nM. Es de 40 a 300 veces más selectivo para la isoforma PI3Kδ que para las otras isoformas.

ADME

La comida no afecta la absorción de idelalisib. El fármaco es metabolizado por aldehído oxidasa, CYP3A y UGT1A4, produciendo una vida media de eliminación de 8.2 h. Idelalisib inhibe CYP3A y es un sustrato de

Pgp y del transportador de eflujo BCRP/ABCG2 *in vitro*. El idelalisib aumenta los niveles plasmáticos de midazolam (un sustrato de CYP3A), pero no afecta los niveles plasmáticos de digoxina (un sustrato de Pgp) o rosuvastatina (un sustrato de OATP1B1/B3). Los pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP pueden estar en mayor riesgo de toxicidad por idelalisib. La insuficiencia hepática aumenta la exposición sistémica, poniendo a los pacientes en riesgo de toxicidad.

Uso clínico

El idelalisib está aprobado para el tratamiento de neoplasias de células B recidivantes o refractarias en pacientes que han recibido, al menos, dos terapias sistémicas previas. Esto incluye CLL en combinación con rituximab, FL y SLL. El idelalisib no está indicado y no se recomienda para el tratamiento de primera línea.

Efectos adversos

El idelalisib puede causar efectos adversos graves y en ocasiones fatales, que incluyen toxicidad hepática, diarrea, colitis, neumonitis, perforaciones intestinales y toxicidad cutánea. Los pacientes que toman idelalisib deben evitar otros medicamentos hepatotóxicos. Otros efectos secundarios comunes incluyen fiebre, escalofríos, tos, neumonía, fatiga, náuseas, dolor abdominal, erupción cutánea, hiperglucemia y niveles elevados de triglicéridos y enzimas hepáticas. Idelalisib puede causar toxicidad embriofetal. La lactancia durante el tratamiento está contraindicada, debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes.

Inhibidores de mTOR: análogos de rapamicina

La rapamicina (sirolimús) es un producto de una cepa de *Streptomyces* que se encuentra en la Isla de Pascua Rapa Nui. Inhibe una proteína cinasa serina/treonina en células de mamíferos denominadas mTOR. La vía PI3K/PKB(Akt)/mTOR responde a una variedad de señales de factores de crecimiento. La activación de la ruta de PI3K se opone a la actividad fosfatasa del supresor tumoral, PTEN (figura 67-2). La activación de las mutaciones y la amplificación de los genes en la vía del receptor PI3K y la pérdida de alteraciones de la función en PTEN se producen con frecuencia en las células cancerosas, con el resultado de que la señalización de PI3K es exagerado, y las células exhiben una mayor supervivencia. La rapamicina (sirolimús) y sus congéneres, los llamados rapalogos *temsirolimús* y *everolimús*, son fármacos de primera línea en la inmunosupresión posterior al trasplante (véase la figura 35-2) y se utilizan en las canalizaciones coronarias para prevenir el crecimiento fibrótico. Los rapalogos han sido aprobados para el tratamiento de pacientes con cáncer renal, NET del páncreas, NET del tracto gastrointestinal o de origen pulmonar, antihormonas refractarias, cáncer de mama con receptores hormonales positivos y para pacientes con tumores relacionados con TSC.

Mecanismo de acción

Las rapamicinas inhiben un complejo enzimático, mTORC1, que ocupa una posición posterior en la vía PI3K (figura 67-4). La mTOR forma el complejo mTORC1 con un miembro de la familia de proteínas fijadoras de FK506, FKBP12. Las acciones antitumorales de las rapamicinas son el resultado de su unión a FKBP12 y la prevención de la activación de mTOR, como se detalla en la figura 67-4 y su leyenda.

ADME

Para el cáncer de células renales, *temsirolimús* se administra en dosis intravenosas semanales de 25 mg; temsirolimús es metabolizado por CYP3A4; el fármaco original tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 30 h, pero su metabolito activo principal, el sirolimús (rapamicina), tiene una $t_{1/2}$ de 53 h. Debido a que el sirolimús tiene actividad equivalente como inhibidor de mTORC1 y tiene un AUC mayor, es probablemente el contribuyente más importante a la acción antitumoral en los pacientes. Por ende, se debe evitar el uso concomitante de inhibidores o inductores potentes de CYP3A4. El jugo de pomelo también puede aumentar las concentraciones plasmáticas del metabolito activo sirolimús y debe ser evitado.

El *everolimús* se administra por vía oral en dosis de 10 mg/día y se metaboliza por CYP3A4. Everolimús tiene una $t_{1/2}$ plasmática de 30 h; en un programa semanal en dosis de 20 mg, mantiene la inhibición de mTORC1 durante 7 días en los glóbulos blancos. Ambas drogas son susceptibles a interacciones con otros agentes que afectan la actividad de CYP3A4. Para everolimús, la dosis debe reducirse para pacientes con insuficiencia hepática moderada; las pautas para la reducción de la dosis de temsirolimús en tales pacientes no se han establecido. La farmacocinética de los medicamentos no depende de la función renal, y la hemodiálisis no acelera la eliminación de temsirolimús.

Usos terapéuticos

El temsirolimús y el everolimús están aprobados para el tratamiento de pacientes con cáncer renal avanzado. El temsirolimús prolonga la supervivencia y retrasa la progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer renal avanzado y de riesgo intermedio o bajo, en comparación con el tratamiento estándar con IFN-α. El everolimús, en comparación con el placebo, prolonga la supervivencia en pacientes en quienes había fallado el tratamiento inicial con fármacos antiangiogénicos. Los inhibidores de mTOR también tienen actividad antitumoral contra los MCL. El everolimús está aprobado para el tratamiento de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HER2-negativo avanzado con receptor hormonal positivo en combinación con exemestano, después del fracaso del tratamiento con letrozol o anastrozol. Otras indicaciones son PNET y NET progresivas, bien diferenciadas, no funcionales de origen GI o pulmonar, así como tumores relacionados con TSC.

Efectos adversos, resistencia

Los análogos de rapamicina causan patrones similares de efectos adversos: erupción maculopapular leve, mucositis, anemia y fatiga (30-50%). Algunos pacientes desarrollarán leucopenia o trombocitopenia, efectos que se revierten si se interrumpe el tratamiento. Los efectos secundarios menos frecuentes incluyen hiperglucemia, hipertrigliceridemia y, en raras ocasiones, infiltrados pulmonares y enfermedad pulmonar intersticial. Los infiltrados pulmonares emergen en 8% de los pacientes que reciben everolimús y, en un porcentaje menor, en los tratados con temsirolimús. Si se desarrollan síntomas como tos o dificultad para respirar, o si progresan los cambios radiológicos, el medicamento debe suspenderse. La prednisona puede acelerar la resolución de los cambios radiológicos y síntomas.

La resistencia a los inhibidores de mTOR se entiende de forma incompleta, pero puede surgir a través de la acción de un segundo complejo de mTOR, mTORC2, que no se ve afectado por las rapamicinas y que puede regular al alza la actividad de Akt (figura 67-4).

Inhibidores de multicinasa

La selectividad de los inhibidores de proteína cinasa de moléculas pequeñas para sus blancos depende de la similitud del sitio blanco con los sitios en otras cinasas y la composición química del inhibidor. La mayoría de los inhibidores interactúan con el sitio de unión a ATP de su blanco, que está relativamente conservado dentro de una familia de cinasas; por tanto, tales inhibidores tienen sólo especificidad relativa y reaccionarán de forma cruzada a concentraciones más altas con cinasas estrechamente relacionadas. No obstante, es posible la inhibición de cinasas relacionadas de forma lejana. La selectividad de los inhibidores para un rango de blancos en el quinoma se determina, experimentalmente, usando ensayos con proteínas cinasas recombinantes e, *in vivo*, usando células intactas que expresan las cinasas (Elkins *et al.*, 2015). Los inhibidores que se dirigen a familias de cinasas múltiples dentro del intervalo de dosis utilizado clínicamente pueden ser terapéuticamente eficaces y se discuten en el material que sigue. Al usar medicamentos dirigidos a las proteínas cinasas, recuerde que la especificidad de estos agentes no es absoluta y que las cinasas inhibidas a menudo cumplen importantes funciones "normales" en la célula, además de las funciones patológicas que se dirigen.

Cabozantinib

Mecanismo de acción

El cabozantinib es un inhibidor oral de moléculas pequeñas, biodisponible, de varias tirosina cinasas. Según los valores IC_{50} (en nM) de los ensayos *in vitro*, estas proteínas cinasas son VEGFR2, 0.035; MET, 1.3; RET, 4; KIT, 4.6; VEGFR, 3.6; AXL, 7; FLT3, 11.3; VEGFR1, 12; y TIE2, 14.3. Estos receptores de tirosina cinasas controlan la función celular normal y procesos patológicos que incluyen el mantenimiento del microambiente tumoral, la angiogénesis tumoral y la diseminación metastásica.

ADME

La vida media de eliminación de cabozantinib es de aproximadamente 99 h. El cabozantinib es un sustrato de CYP3A4; por tanto, su dosis debe reducirse en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, así como para la administración concurrente de inhibidores de CYP3A4. Por el contrario, los inductores potentes de CYP3A4 reducirán la exposición al fármaco y necesitarán una dosis aumentada de cabomatinib, a menos que se puedan evitar los inductores de CYP.

Usos terapéuticos

El cabozantinib está indicado para el tratamiento de pacientes con RCC avanzado que hayan recibido terapia antiangiogénica previa. También se

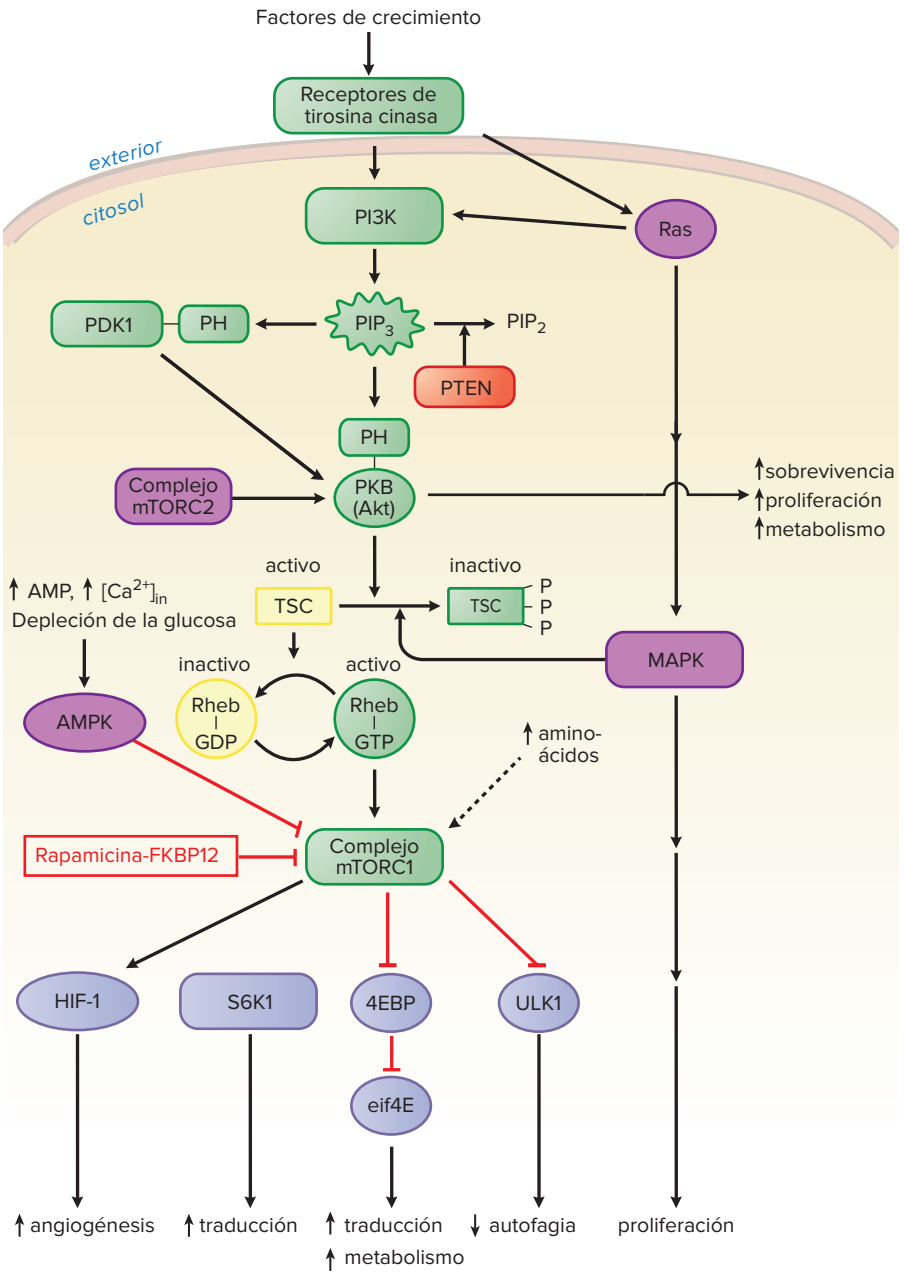


Figura 67-4 ***Advertencia mTOR: efecto de la rapamicina sobre la señalización del factor de crecimiento.*** La vía PI3K-mTOR responde a las señales extracelulares, el estado metabólico y nutricional y la carga de energía de la célula, transmitiendo señales posteriores que impulsan el mantenimiento y la proliferación (Hall, 2016). La actividad de mTOR parece contribuir a la resistencia a muchas terapias dirigidas contra el cáncer (Guri y Hall, 2016) y la desregulación de la vía está implicada en la diabetes, el cáncer y otras patologías (Dibble y Cantley, 2015). En esta versión simplificada de la vía PI3K-mTOR, las *formas verdes* muestran la vía de acción del receptor de membrana al complejo multiproteico mTOR, mTORC1. Los sustratos de la actividad proteína cinasa serina/treonina de mTOR y las respuestas integradas se muestran *en azul* en la parte inferior de la figura. Las *barras rojas T* representan la influencia inhibidora. La señalización a través de la ruta se inicia mediante la activación agonista de receptores de membrana, tales como IGF1R, y la estimulación de sus actividades de tirosina cinasa, lo que lleva a la activación de PI3K, que fosforila el anillo de inositol de PIP2 en la membrana para producir PIP3. PIP3 recluta en la membrana varias proteínas que contienen dominios PH, que incluyen PKD1 y Akt. Akt, también conocido como PKB, fosforila TSC-2 (una subunidad de TSC) en sitios múltiples. TSC es una GAP para Rheb. La fosforilación de TSC inhibe su actividad de GAP, reduciendo de ese modo la actividad de GTPasa de Rheb y aumentando la fracción de Rheb en el estado unido a ligando GTP. Rheb, en su configuración unido a ligando GTP, activa mTORC1. La fosforilación de TSC y la fosforilación de PIP3 pueden revertirse mediante la fosfatasa PTEN. mTORC1 fosforila los sustratos que median los efectos posteriores; entre ellos se encuentran los siguientes:

- HIF-1, que conduce a un aumento de la angiogénesis. HIF-1 está sobreexpresado en muchos cánceres.
- S6K1, mejora la síntesis de proteínas. Defosfo S6K1 existe en un complejo con eiF3; la fosforilación por mTOR disocia el complejo, liberando S6K1 para fosforilar sus blancos que promueven la traducción.
- 4EBP (proteína de unión al factor 4e de iniciación eucariota), mejorando así la traducción. 4EBP es un represor de la traducción de mRNA a través de su interacción inhibidora con el factor de iniciación eucariótico 4E (eIF4E). La fosforilación de 4EBP por mTOR reduce la capacidad de 4EBP para inhibir eIF4E y retrasa la traducción.
- ULK1 (unc-51 como la autofagia que activa la cinasa 1), cuya fosforilación reduce la actividad autofágica. La actividad de mTOR impide la activación de ULK1 al interrumpir su interacción con la proteína cinasa activada por AMP (AMPK), un promotor clave de la autofagia.

La rapamicina (sirolimús) y los "rapalogos" everolimús y temsirolimús inhiben mTOR al asociarse con la proteína intracelular FKBP12. El complejo rapalogo FKBP12 se une directamente a mTOR e inhibe sus funciones en el complejo multiproteico mTORC1. mTORC2 permanece relativamente poco afectado por los inhibidores de mTORC1 y puede responder regulando positivamente la actividad de Akt.

demostró que el cabozantinib produce una eficacia superior al sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico de riesgo intermedio o bajo riesgo sin tratamiento previo (Choueiri *et al.*, 2016). Además, cabozantinib mostró cierta eficacia en subgrupos de pacientes con adenocarcinoma de pulmón y variantes de empalme del exón 14 de MET (Paik *et al.*, 2015) y en pacientes con cáncer medular de tiroides.

Efectos adversos

Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (≥25%) son diarrea, fatiga, náuseas, disminución del apetito, PPES, hipertensión, vómitos, pérdida de peso y estreñimiento. El cabozantinib no debe administrarse a pacientes con antecedentes recientes de hemorragia y debe suspenderse en pacientes con perforaciones gastrointestinales y fístulas. En el caso de eventos trombóticos, como infarto de miocardio, infarto cerebral u otros eventos tromboembólicos arteriales graves, debe interrumpirse el tratamiento con cabozantinib. La presión arterial debe controlarse regularmente para detectar la aparición de hipertensión. Debido al riesgo de daño fetal, las mujeres en edad fértil deben usar anticonceptivos durante el tratamiento y durante 4 meses a partir de entonces. Aunque no hay datos específicos sobre este punto, se aconseja a las madres que amamantan dejar de amamantar durante el tratamiento y durante 4 meses a partir de entonces, debido a la posibilidad de daño al bebé.

Vandetanib

Mecanismo de acción, ADME

El vandetanib es un inhibidor de multicinasa de moléculas pequeñas, biodisponible por vía oral, de VEGFR, la familia EGFR/HER, RET, BRK, TIE2 y miembros del receptor de EPH y familias de SRC cinasa. Estos receptores de tirosinas cinasas están implicados tanto en funciones celulares normales como en procesos patológicos (figura 67-2). Vandetanib es un sustrato de CYP3A4. Su vida media de eliminación es de 19 días.

Usos terapéuticos

El vandetanib está indicado para el tratamiento del cáncer de tiroides medular sintomático o progresivo que es irresecable, localmente avanzado o metastásico. En pacientes con enfermedad asintomática o que progresa lentamente, vandetanib sólo está indicado después de una cuidadosa consideración de los riesgos relacionados con el tratamiento.

Efectos adversos e interacciones medicamentosas

Los efectos adversos más comunes (>20%) son diarrea/colitis, erupción cutánea, dermatitis acneiforme, hipertensión, náuseas, dolor de cabeza, infecciones del tracto respiratorio superior, disminución del apetito y dolor abdominal. Menos comunes son la prolongación de QT, *torsades de pointes* y muerte súbita. El vandetanib no debe usarse en pacientes con insuficiencia hepática o síndrome de QT prolongado congénito.

Midostaurin

El midostaurin es un inhibidor multicinasa de molécula pequeña con actividad contra el mutante FLT3, un controlador en la AML. Está aprobado por la FDA para la quimioterapia combinada de adultos con AML recién diagnosticada. Leucopenia, náuseas, mucositis, diarrea y dolor musculoesquelético son los principales efectos adversos del tratamiento. El midostaurin también fue aprobado para diferentes formas de trastornos de mastocitos.

III. Angiogénesis tumoral

Las células cancerosas secretan factores angiogénicos que inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos y garantizan el flujo de nutrientes a las células tumorales para permitir el crecimiento y la metástasis. Muchos tipos de tumores sobreexpresan estos factores angiogénicos, activando un "interruptor angiogénico" por el cual las células tumorales adoptan un fenotipo invasivo que favorece la proliferación de células endoteliales y la neovascularización. En 1971, Judah Folkman formuló la hipótesis de que el crecimiento de los tumores sólidos dependía de la angiogénesis y que el bloqueo de los efectos de los supuestos factores angiogénicos sería una buena modalidad de tratamiento para los cánceres humanos (Folkman, 1971). La hipótesis de Folkman resultó ser correcta y condujo a la caracterización de una serie de factores angiogénicos secretados, incluidos VEGF, FGF, TGF-β y PDGF. Además, los inhibidores de estos factores angiogénicos se han convertido, de hecho, en agentes terapéuticos útiles contra ciertos cánceres. El VEGF es un importante motor de la angiogénesis, y los inhibidores de la señalización de VEGF comprenden una clase importante de agentes antitumorales.

Vías de inhibición VEGF y VEGFR

El factor de crecimiento endotelial vascular inicia la proliferación de células endoteliales y la permeabilidad vascular cuando se une a un miembro de la familia VEGFR, un grupo de receptores altamente homólogos con dominios de tirosina cinasa intracelular; estos receptores incluyen VEGFR1 (FLT1), VEGFR2 (KDR) y VEGFR3 (FLT4) (figura 67-2). La unión de VEGF a sus receptores activan la actividad de tirosina cinasa de VEGFR intracelular e inician rutas de señalización mitogénicas y antiapoptóticas (Nagy *et al.*, 2007). Los anticuerpos dirigidos a VEGF, como *bevacizumab*, estéricamente dificultan la interacción de VEGF con sureceptor. *Aflibercept* actúa como una trampa de VEGF; es una molécula recombinante que usa el dominio de unión a VEGFR1 para secuestrarVEGF, que actúa básicamente como un "receptor señuelo soluble"para VEGF. Varios fármacos de molécula pequeña que inhiben la función de la proteína tirosina cinasa de VEGFR (*pazopanib*, *sorafenib*, *sunitinib* y *axitinib*), así como los anticuerpos monoclonales que se dirigen al receptor (*ramucirumab*) han sido aprobados para uso clínico. La inhibición de la función endotelial por estos diferentes enfoques da como resultado un espectro similar de efectos adversos.

Bevacizumab

Mecanismo de acción

El bevacizumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado que se une a VEGF; el anticuerpo contiene el dominio de reconocimiento de antígeno de un anticuerpo murino insertado en una IgG1 humana. El bevacizumab previene la interacción de VEGF con sus receptores en la superficie de las células endoteliales e inhibe la señalización del receptor, que normalmente aumenta la permeabilidad vascular y la angiogénesis. El bevacizumab retrasa la progresión del cáncer de células renales y, en combinación con la quimioterapia citotóxica, está aprobado en el tratamiento de pacientes con mCRC, así como NSCLC y glioblastoma.

ADME

El bevacizumab se administra por vía intravenosa en infusiones de 30 a 90 minutos, cada 2 semanas, en cáncer de colon metastásico y, junto con quimioterapia combinada, en NSCLC metastásico cada 3 semanas con quimioterapia. El anticuerpo tiene una vida media plasmática de aproximadamente 20 días (rango de 11-50 días).

Uso terapéutico en cáncer

El bevacizumab está indicado como tratamiento de varios cánceres, frecuentemente en combinación con otros medicamentos. En el cáncer de colon metastásico, bevacizumab combinado con FOLFOX o FOLFIRI aumenta la supervivencia del paciente en aproximadamente 5 meses (Hurwitz *et al.*, 2004). En NSCLC, una combinación de bevacizumab con carboplatino y paclitaxel aumenta la supervivencia en aproximadamente 2 meses. También se aprobaron combinaciones de bevacizumab con quimioterapia citotóxica en pacientes con cáncer de cuello uterino u ovárico y una combinación con IFN-α para el tratamiento del RCC metastásico. Para el glioblastoma, bevacizumab está aprobado como agente único después de la terapia previa.

Otros usos terapéuticos: degeneración macular húmeda

El factor de crecimiento endotelial vascular es un mediador importante de la permeabilidad vascular patológica. La administración intravítrea de terapia dirigida antiVEGF se ha convertido en un tratamiento estándar de la degeneración macular húmeda (véase también el capítulo 69). Se usan *bevacizumab* y un fragmento modificado de bevacizumab, *ranibizumab*. El ranibizumab se deriva del bevacizumab IgG1 por deleción del dominio Fc y cambios en seis aminoácidos en el dominio de reconocimiento de antígeno para aumentar la afinidad por VEGF.

Debido a que estos medicamentos se administran por inyección en la cavidad vítrea del ojo, se observan pocos efectos adversos sistémicos. Una comparación directa de *bevacizumab*, *ranibizumab* y *aflibercept* intravítreo (la proteína VEGF trampa, véase la discusión que sigue), en pacientes con edema macular diabético, mostró que los tres tratamientos mejoraron la visión, aunque *aflibercept* pareció ser más eficaz en pacientes con niveles de deterioro visual basales más bajos (Wells *et al.*, 2015).

Efectos adversos. El bevacizumab causa una amplia gama de efectos adversos graves relacionados con la clase, que incluyen hipertensión, perforación GI, eventos tromboembólicos y hemorragia. Una de las principales preocupaciones es la posibilidad de lesión y hemorragia en vasos en pacientes con cáncer de pulmón. El bevacizumab está contraindicado para pacientes con antecedentes de hemoptisis, metástasis cerebral o diátesis hemorrágica. En pacientes seleccionados de manera apropiada, la tasa de hemorragia pulmonar que amenaza la vida es de menos de 2%, y para la tromboembolia arterial (accidente cerebrovascular e infarto de miocardio), observada durante los tratamientos que incluyen bevacizumab, la tasa prevista es inferior a 4%.

Otros efectos adversos característicos de los fármacos que se dirigen a la vía VEGF incluyen hipertensión y proteinuria. La mayoría de los pacientes requieren terapia antihipertensiva, particularmente aquellos que reciben dosis más altas y un tratamiento más prolongado. El bevacizumab puede estar asociado con insuficiencia cardiaca congestiva, probablemente secundaria a hipertensión, y con leucoencefalopatía posterior reversible en pacientes con hipertensión mal controlada. La perforación GI, una complicación potencialmente mortal, se ha observado en hasta un 11% de los pacientes con cáncer de ovario. En pacientes con cáncer de colon, la perforación colónica ocurre con poca frecuencia durante el tratamiento con bevacizumab, pero aumenta en frecuencia en pacientes con tumores colónicos primarios intactos, carcinomatosis peritoneal, enfermedad de úlcera péptica, colitis asociada a quimioterapia, diverticulitis o tratamiento previo con radiación abdominal. La perforación del colon ocurre en menos de 1% de los pacientes. Después de la cirugía de cáncer de colon, los pacientes con bevacizumab tienen una tasa más alta (13 frente a 3.4%) de complicaciones graves de curación de heridas. Debido a la larga $t_{1/2}$ de bevacizumab, la cirugía electiva debe retrasarse durante, al menos, 4 semanas, desde la última dosis de anticuerpo, y el tratamiento no debe reanudarse durante, al menos, 4 semanas, después de la cirugía.

Ramucirumab

Mecanismo de acción

El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une a VEGFR2, bloqueando la unión de ligandos de VEGFR y, por tanto, inhibiendo la actividad inducida por ligando en células endoteliales.

ADME

El ramucirumab se administra por vía intravenosa cada 2-3 semanas. Su vida media es de 14 días.

Usos terapéuticos

El ramucirumab se usa en combinación con quimioterapia, para el tratamiento de pacientes con mCRC, con progresión de la enfermedad durante o después del tratamiento previo; como agente único o en combinación con paclitaxel, para el tratamiento de pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado, con progresión de la enfermedad en o después de quimioterapia previa, y en combinación con docetaxel, para el tratamiento de pacientes con NSCLC metastásico, con progresión de la enfermedad en o después de la quimioterapia.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son la hipertensión y la diarrea. Otros efectos adversos graves se superponen con los del bevacizumab (anti-VEGF; consúltese la discusión previa): aumento del riesgo de hemorragia, perforación gastrointestinal y deterioro de la cicatrización de la herida.

Aflibercept

Mecanismo de acción

El ziv-aflibercept actúa como una trampa para los ligandos de VEGFR. Es una proteína de fusión recombinante que contiene el dominio de unión a VEGF extracelular del VEGFR1/2 humano fusionado a la porción Fc de la IgG1 humana. El ziv-aflibercept actúa como un receptor soluble que se une a los ligandos VEGFR humanos con alta afinidad (K_ds de 0.5-40 pM), reduciendo sus concentraciones plasmáticas a niveles que son demasiado bajos para la activación significativa de sus receptores afines.

ADME

La vida media de eliminación es de aproximadamente 6 días (rango 4-7 días). El ziv-aflibercept se administra por infusión intravenosa durante 1 h cada 2 semanas.

Usos terapéuticos

En combinación con FOLFIRI, aflibercept está indicado para pacientes con mCRC, que es resistente o ha progresado después de un régimen que contiene oxaliplatino.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son la hipertensión y la diarrea. Otros efectos adversos graves se superponen con los del bevacizumab (anti-VEGF; consúltese la discusión previa): aumento del riesgo de hemorragia, perforación gastrointestinal y deterioro de la cicatrización de la herida.

Inhibidores de la cinasa de molécula pequeña antiangiogénica

Sunitinib

Mecanismo de acción

El sunitinib es una molécula pequeña, inhibidor oralmente biodisponible de múltiples cinasas, incluido VEGFR2.

El ciclo de tratamiento típico de sunitinib es de 4 semanas de tratamiento, seguido de 2 semanas de descanso. La dosis y el calendario de sunitinib pueden reducirse en pacientes con efectos adversos. Más recientemente, se ha demostrado que un calendario de 2 semanas, con una semana de descanso, se tolera mejor y es tan efectivo como el programa de tratamiento original. El sunitinib es metabolizado por CYP3A4 para producir un metabolito activo, SU12662, la $t_{1/2}$ de los cuales es 80-110 h; niveles de estadio estable del metabolito se alcanzan después de aproximadamente 2 semanas de administración repetida del fármaco original. El metabolismo adicional resulta en la formación de productos inactivos. La farmacocinética de sunitinib no se ve afectada por la ingesta de alimentos.

Usos terapéuticos

El sunitinib tiene actividad en el cáncer de células renales metastásico, produciendo una mayor tasa de respuesta y una mayor supervivencia libre de progresión, que la observada con IFN o bevacizumab. El sunitinib también está aprobado para el tratamiento de NET pancreáticos y de GIST, en pacientes que han desarrollado resistencia a imatinib, como consecuencia de mutaciones de *c-KIT*. Las mutaciones específicas de *c-KIT* se correlacionan con el grado de respuesta a sunitinib (p. ej., los pacientes con mutaciones del exón 9 de *c-KIT* tienen una tasa de respuesta de 37%; los pacientes con mutaciones del exón 11 de *c-KIT* tienen una tasa de respuesta de 5%).

Efectos adversos

Los principales efectos adversos de sunitinib son compartidos por todos los inhibidores antiangiogénicos: hemorragia, hipertensión, proteinuria y, excepcionalmente, eventos tromboembólicos arteriales y perforación intestinal. Sin embargo, debido a que sunitinib es un TKI multidirigido, tiene un perfil de efectos adversos más amplio que bevacizumab. La fatiga afecta a 50-70% de los pacientes y puede ser incapacitante. El hipotiroidismo ocurre en 40-60% de los pacientes. La supresión de la médula ósea y la diarrea también son efectos secundarios comunes; se desarrolla neutropenia grave (neutrófilos <1 000/mL) en 10% de los pacientes. Los efectos secundarios menos comunes incluyen hepatotoxicidad, insuficiencia cardiaca congestiva y PPES. Es esencial para controlar los recuentos sanguíneos y la función tiroidea a intervalos regulares. También se recomiendan los ecocardiogramas periódicos.

Sorafenib

Mecanismo de acción y uso terapéutico

El sorafenib, como el *sunitinib*, es un inhibidor oralmente biodisponible de múltiples proteínas cinasas. El sorafenib es el único fármaco actualmente aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular. El sorafenib también está aprobado en pacientes con cáncer de células renales metastásico, pero el sunitinib y el pazopanib son terapias de primera línea generalmente preferidas (véase la discusión anterior y más adelante).

ADME

El sorafenib se administra por vía oral, todos los días, sin interrupciones de tratamiento. El sorafenib es metabolizado a productos inactivos por CYP3A4 con una $t_{1/2}$ de 20-27 h; con administración repetida, las concentraciones en estado estable se alcanzan dentro de 1 semana.

Efectos adversos

Los pacientes tratados con sorafenib pueden experimentar las toxicidades vasculares observadas con otros medicamentos antiangiogénicos descritos en *bevacizumab*. Los efectos adversos más comunes incluyen fatiga, náuseas, diarrea, anorexia, erupción cutánea y eritrodisestesias pal-

moplantares; excepcionalmente, se produce supresión de la médula ósea, perforación GI y miocardiopatía.

Pazopanib

El pazopanib es un inhibidor de la cinasa de VEGFR-1, -2 y -3, así como FGFR, KIT, LCK, PDGFR y otras cinasas implicadas en la angiogénesis patológica y la progresión del cáncer. El pazopanib está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de células renales avanzado y STS avanzado después de la quimioterapia previa. Tiene menos toxicidad y eficacia equivalente a sunitinib en pacientes con cáncer renal metastásico sin tratamiento previo y, por tanto, se ha convertido en el tratamiento preferido de primera línea para muchos pacientes. El pazopanib es biodisponible por vía oral, se metaboliza principalmente por CYP3A y se elimina con una $t_{1/2}$ de 31 h. Los principales efectos adversos incluyen hipertensión, eventos trombóticos y hemorrágicos, perforación GI, prolongación del intervalo QT y cardiomiopatía. El pazopanib lleva una advertencia de caja negra: puede producir hepatotoxicidad grave y potencialmente mortal; como consecuencia, pazopanib no debe usarse en pacientes de edad avanzada, ni en aquellos con anomalías preexistentes en la prueba de función hepática.

Otros inhibidores del receptor de la cinasa con efectos antiangiogénicos

El ***axitinib*** es un inhibidor de cinasas de VEGFR-1, -2 y -3 que están implicados en la angiogénesis patológica, el crecimiento tumoral y la progresión del cáncer. El axitinib está aprobado para el tratamiento de pacientes con RCC avanzado, después del fracaso de una terapia sistémica previa. El axitinib es biodisponible por vía oral, se metaboliza principalmente por CYP3A4/5 y se elimina con una $t_{1/2}$ variable de 2.5-6.1 h. Los principales efectos adversos incluyen hipertensión, eventos trombóticos y hemorrágicos, y perforación GI similar a los del *bevacizumab* anti-VEGF (véase discusión previa).

El ***lenvatinib*** inhibe las actividades de proteína cinasa de VEGFR-1, -2 y -3, así como FGFR, PDGFR y otras cinasas que están implicadas en la angiogénesis patológica y la progresión del cáncer. Lenvatinib está aprobado para el tratamiento de pacientes con cáncer de tiroides diferenciada recurrente o metastásico y, en combinación con everolimús, para pacientes con cáncer avanzado de células renales. El lenvatinib está biodisponible por vía oral, es metabolizado por CYP3A y eliminado con $t_{1/2}$ de 28 h. Los principales efectos adversos incluyen hipertensión, eventos trombóticos y hemorrágicos, hepatotoxicidad, perforación gastrointestinal y prolongación del intervalo QT.

El ***regorafenib*** inhibe las actividades de la proteína cinasa de RET, VEGFR1-3, KIT, PDGFR, FGFR1/2, TIE2, RAF1, BRAF y ABL en concentraciones que pueden alcanzarse clínicamente. Varias de estas cinasas están implicadas en la angiogénesis patológica y la progresión maligna. El regorafenib está aprobado para el tratamiento de pacientes con mCRC después de una quimioterapia previa, terapia antiVEGF o terapia anti-EGFR y para pacientes con GIST localmente avanzado, irresecable o metastásico después de imatinib o sunitinib. El regorafenib es biodisponible por vía oral, se metaboliza principalmente por CYP3A y se elimina con una $t_{1/2}$ variable de aproximadamente 28 h (rango de 14-58 h). Los principales efectos adversos incluyen hepatotoxicidad, hipertensión, eventos trombóticos y hemorrágicos, perforación GI, prolongación de QT y complicaciones de curación de heridas. Como se esperaba para un agente metabolizado por CYP3A4, se deben evitar los inductores potentes y los inhibidores potentes de CYP3A4 (véase *palbociclib*, previamente discutido, para más detalles).

IV. Dirigido al sistema inmune

Inhibidores del punto de control inmune

Los sorprendentes éxitos recientes de la inmunoterapia contra el cáncer han dado crédito a la esperanza largamente arraigada de que el sistema inmune se desate para tratar el cáncer. El avance conceptual se basa en el descubrimiento de señales inhibidoras que limitan la activación de las células T, los llamados puntos de control inmunológico. El descubrimiento de receptores, ligandos y su función en el control de la actividad de las células inmunitarias, durante las últimas dos décadas, condujo al desarrollo de anticuerpos monoclonales clínicamente efectivos que permiten a las células T reconocer y erradicar las células cancerosas con efectos adversos aceptables (figura 67-5).

HISTORIA Inhibidores del punto de control inmune

El descubrimiento del TCR y de las vías de señales coestimuladoras, en el periodo comprendido entre 1982 y 1992, definió los requisitos esenciales para la activación de las células T, durante la presentación del antígeno: además de la interacción antígeno-TCR, las células CD28 en las células T se unen a las proteínas B7 en APC (véase figura 67-5, véanse *también* las figuras 35-2 y 35-4). El hallazgo, a mediados de la década de 1990, de moléculas coinhibitorias que pueden amortiguar la activación de las células T reveló un mecanismo potencial para que los fármacos modulen los puntos de control inmunológico y alteren la actividad inmune contra el cáncer. La activación de TCR induce la expresión del CTLA-4 inhibidor, un homólogo de CD28 con mayor afinidad por los ligandos de B7 que CD28. CTLA-4 inhibe la activación de células T para controlar el daño tisular autoinmune. PD-1, otra molécula inhibidora expresada en células T después de su activación, y PD-L1, el ligando para PD-1, se describieron a principios de la década de 2000. Se hizo evidente que las células T presentes en los tumores humanos estaban siendo inhibidas por factores en los tejidos tumorales: los TIL recogidos de los pacientes y activados exógenamente mostraron eficacia y allanaron el camino para atacar la inhibición inmune. La supervivencia mejorada de los pacientes con melanoma metastásico, después del tratamiento con antiCTLA-4, condujo a la aprobación por parte de la FDA de ipilimumab en 2011; antiPD-1 y antiPD-L1 fueron aprobados en 2014. Ensayos clínicos en múltiples tipos de cáncer han estado en curso desde entonces y han llevado a la aprobación de inhibidores del punto de control inmune para indicaciones adicionales (Monteiro, 2015) que se describen en esta sección.

El bloqueo de los puntos de control inmunológico en las células T citotóxicas les permite erradicar las células cancerosas que expresan antígenos reconocidos por las células T. La erradicación sostenida del melanoma metastásico en un número significativo de pacientes fue un resultado impresionante de los ensayos clínicos iniciales con un anticuerpo monoclonal, *ipilimumab*, que es un inhibidor del punto de control inmune (Robert *et al.*, 2013). Téngase en cuenta que la inhibición del punto de control inmune es distinta de los enfoques convencionales, como la vacunación con un antígeno conocido (para generar células T que reconocen las células que expresan el antígeno), la estimulación inespecífica de las células T o los enfoques que utilizan células T que expresan un antígeno quimérico específico receptor (CAR). Los diferentes enfoques se describen a continuación.

Mecanismos de activación de células T

La activación de las células T mediada por antígenos se inicia mediante la interacción del TCR con el antígeno presente en la proteína MHC en la superficie de una APC, "señal 1". Además, se requiere la participación de moléculas CD28 coestimuladoras en las células T para la efectiva activación de célula T que incluye proliferación celular, migración y producción de citocinas. Esta "señal 2" es proporcionada por proteínas de superficie B7 en APC, por ejemplo, CD80 o CD86 (figuras 35-4 y 67-5). La activación de las células T está estrechamente controlada por las células inmunosupresoras y las citocinas, así como por las moléculas coinhibitorias presentes en las células T, como *CTLA-4* o *PD-1* (figura 67-5). CTLA-4 se expresa por las células T CD4 y CD8 activadas y compite con CD28 coestimuladora por la unión a los ligandos de la proteína B7. La unión de proteínas CTLA-4 a B7 interrumpe las señales coestimuladoras CD28 iniciales y sirve como un regulador negativo temprano de las respuestas de activación de las células T, es decir, un punto de control inmune. El control adicional de la actividad de las células T es proporcionado por señales inhibitorias posteriores a través de otras moléculas, tales como PD-1 que se une al ligando PD-L1. PD-1 se expresa principalmente por células T CD4 y CD8 activadas, así como por APC.

El bloqueo de anticuerpos monoclonales para CTLA-4, PD-1 o PD-L1 se usa actualmente para neutralizar los receptores cohibitorios durante el cebado de células T (CTLA-4), para mantener la función de células T específicas para el antígeno del cáncer y para proporcionar una respuesta

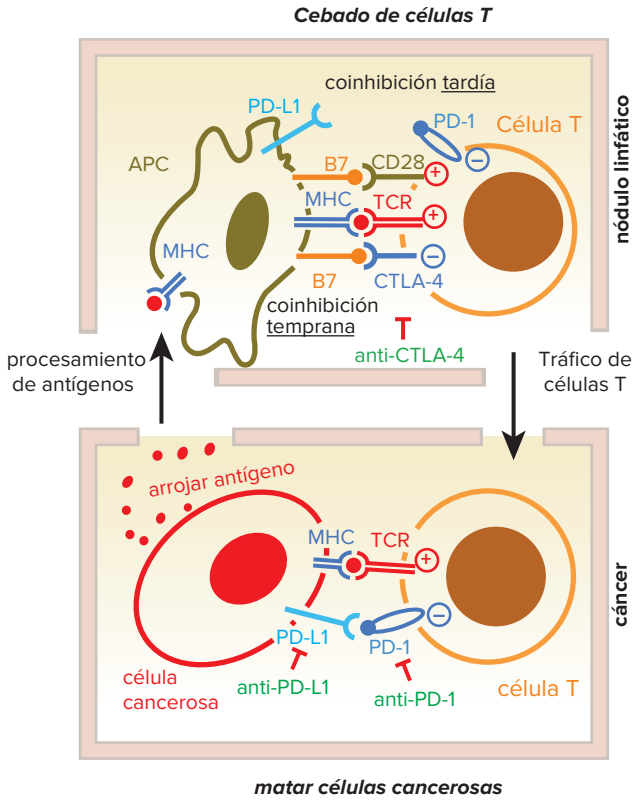


Figura 67-5 *Orientación de los puntos de control inmunológico.* Las APC capturan y procesan los antígenos arrojados de las células cancerosas muertas. Las APC viajan a los ganglios linfáticos regionales y presentan el antígeno unido a la MHC para estimular los TCR. Las señales coestimuladoras que conducen a la activación de las células T son proporcionadas por la interacción entre CD28 en células T y B7 en APC. CTLA-4 está regulado positivamente y limita la activación de las células T (coinhibición temprana) superando a CD28 por la unión a B7. Las células T activadas también regulan positivamente a PD-1 en su superficie. La figura 35-4 muestra detalles adicionales de la activación de células T. Las células T efectoras activadas, capaces de matar células cancerosas, transitan desde el ganglio linfático al sitio del tumor, donde reconocen las células cancerosas, a través de la interacción del TCR con el complejo MHC-neoantígeno, y destruyen las células cancerosas mediante citólisis (liberación de perforina y granzima). Esto desencadena una liberación adicional de antígeno que puede inducir rondas posteriores de inmunidad contra el cáncer. La liberación de IFN-γ en el reconocimiento de TCR del complejo MHC-neoantígeno induce la regulación positiva de PD-L1 en la superficie de las células tumorales. PD-L1 se une a PD-1 en la superficie de las células T activadas, amortiguando la respuesta inmune en el microambiente tumoral. Los inhibidores del punto de control de células T pueden mejorar el cebado de células T mediante el bloqueo de CTLA-4 (ipilimumab) o mediante la activación de células T en el tumor, mediante el bloqueo de la interacción PD-1/PD-L1 con ligandos de anticuerpos contra PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) o PD-L1 (atezolimumab). Los anticuerpos que bloquean los puntos de control inmune inhibidores permiten una respuesta sostenida de células T que también incluye una producción aumentada de citocinas y proliferación de células T.

de células T (PD-1) que incluya una mayor producción de citocinas, tales como TNFα, IFN-γ y granzima B. Los anticuerpos que se dirigen a diferentes moléculas de punto de control se discuten en el siguiente material: *ipilimumab* (antiCTLA-4), *atezolimumab* (antiPD-L1), *nivolumab* y *pembrolizumab* (antiPD-1).

Inhibidores de linfocitos T citotóxicos asociados a proteína 4 (CTLA4)

El CTLA-4 está regulado positivamente durante el cebado de antígeno de las células T y se une a B7 en APC para atenuar la respuesta de las células T y así reducir el riesgo de inflamación crónica autoinmune-dependiente (figura 67-5).

Ipilimumab

El ipilimumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que se une a CTLA-4 y está aprobado para el tratamiento del melanoma en etapa tardía y en estudio para otros cánceres.

Mecanismo de acción

El ipilimumab bloquea la interacción de CTLA-4 con los ligandos B7 en las APC y, de ese modo, aumenta la activación de las células T (figura 67-5). La inhibición de la señalización de CTLA-4 también puede inhibir la función reguladora de las células T que amortigua la actividad de las células T citotóxicas y, por tanto, aumenta aún más la respuesta inmunitaria antitumoral (Mellman *et al.*, 2011).

ADME

El ipilimumab se administra por vía intravenosa y muestra una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 0.3-10 mg/kg, con una vida media terminal de 15.4 días.

Usos terapéuticos

Un ensayo pivotal de 2010, en pacientes con melanoma metastásico, mostró una media de supervivencia general mejorada después del tratamiento con ipilimumab (Hodi *et al.*, 2010). Esta prueba condujo a la aprobación, por parte de la FDA, de ipilimumab para el tratamiento del melanoma metastásico. Otros estudios mostraron que algunos pacientes tenían respuestas clínicas que duraron 10 o más años (Schadendorf *et al.*, 2015). La respuesta tumoral puede tardar varios meses en manifestarse, y los tumores pueden aumentar de tamaño durante este periodo, en parte debido a la reacción inflamatoria en evolución (Mellman *et al.*, 2011). La dosis actual recomendada de ipilimumab es de 3 mg/kg por vía intravenosa durante 90 min cada 3 semanas, para un total de cuatro dosis, para pacientes con enfermedad metastásica, y 10 mg/kg seguidos de 10 mg/kg cada 12 semanas, hasta 3 años o hasta la recurrencia documentada de la enfermedad o la toxicidad inaceptable para los pacientes tratados en el entorno adyuvante.

Efectos adversos

El bloqueo de CTLA-4 compromete la tolerancia inmune a algunos antígenos tisulares normales y provoca toxicidades inflamatorias, principalmente en la piel, la glándula hipófisis, el intestino y el hígado. La activación de las respuestas de las células T, mediante el tratamiento con ipilimumab, conduce a toxicidades relacionadas con el sistema inmune en la mayoría de los pacientes (73.6%), con un 18.6% que alcanza una toxicidad de grado 3-4 (Callahan *et al.*, 2016). Los efectos adversos en la piel (prurito, erupción cutánea, vitiligo) y el tracto gastrointestinal (diarrea, colitis) son los más frecuentes, mientras que la hepatitis, hipofisitis e hipo o hipertiroidismo inmune mediado son menos frecuentes. Se recomienda suspender el tratamiento debido a reacciones adversas moderadas, hasta el regreso a la línea de base, y corticosteroides en dosis altas para reacciones inmunes mediadas graves.

Otras drogas en esta clase

El ***tremelimumab*** (anteriormente ticilimumab) es un anticuerpo monoclonal IgG2 completamente humano que se dirige a CTLA-4; está bajo investigación en varios ensayos clínicos.

Inhibidores de muerte celular programada 1 (PD-1)

La activación de la ruta del punto de control PD-1 en las células T por PD-L1 o PD-L2 evoca una respuesta inmune reguladora negativa e inactiva las células T (figura 67-5). Las células tumorales pueden explotar esta vía presentando el ligando PD-L1 a las células T que infiltran tumores y, de este modo, protegen al tumor de la destrucción mediada por las células T. Presentación de PD-L1 a las células T activadas da como resultado el agotamiento de las células T, mientras que el bloqueo de PD-1 mediado por anticuerpos puede restaurar o mantener la respuesta antitumoral de las células T.

Nivolumab

Mecanismo de acción

El nivolumab es un anticuerpo IgG4 monoclonal completamente humano que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos.

ADME, uso clínico

El nivolumab se administra como una infusión intravenosa cada 2 semanas, hasta el momento de la progresión de la enfermedad o de una toxicidad inaceptable. El medicamento tiene una vida media de eliminación de 26.7 días. El nivolumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de una variedad de cánceres, actualmente incluye melanoma avanzado, NSCLC avanzado previamente tratado, RCC, cáncer avanzado de cabeza

y cuello y linfoma de Hodgkin clásico en recaída/refractario. De manera bastante sorprendente, nivolumab proporcionó una tasa de respuesta global de 87% en pacientes con linfoma de Hodgkin, que habían suspendido el tratamiento con brentuximab vedotin (véase discusión a continuación). El nivolumab tiene una actividad clínica significativa en una variedad de pacientes muy pretratados con tumores sólidos, así como pacientes con neoplasias hematológicas. Esto también es cierto para el otro anticuerpo monoclonal antiPD-1, pembrolizumab.

Efectos adversos

El efecto adverso más común del tratamiento en pacientes con melanoma es una erupción (>20%); en pacientes con NSCLC escamoso avanzado, los efectos adversos son fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas y estreñimiento. Las reacciones adversas mediadas por la inmunidad son mucho menos comunes que con los anticuerpos CTLA-4; los corticosteroides se recomiendan en función de la gravedad de la reacción. Para neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis y disfunción renal, se suspende el tratamiento, si los efectos adversos son moderados, y se interrumpe, si los efectos son graves.

Pembrolizumab

El pembrolizumab (anteriormente llamado lambrolizumab o MK-3475) es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4-κ de isotipo que bloquea la interacción entre PD-1 y sus ligandos. Este anticuerpo humanizado tiene una región variable de ratón injertada en un armazón de anticuerpo humano y muestra una gran afinidad hacia los receptores PD-1 de humanos y otros primates, pero no una afinidad apreciable por PD-1 de ratón o rata.

La FDA ha extendido la aprobación de pembrolizumab a cualquier cáncer con deficiencia en la reparación de disparidades (MMR, *mismatch repair*) o alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H, *high microsatellite instability*). Los defectos en la reparación del DNA conducen a una mayor carga de mutación y a una mayor generación de antígeno de proteína mutante por las células cancerosas que pueden activar el sistema inmune. Esta primera aprobación de cáncer independiente del tejido extiende el tratamiento del inhibidor del punto de control inmune a subconjuntos de pacientes con CRC hereditario, debido al síndrome de Lynch (MSI-H), y hasta a 20% de los pacientes con cáncer de colon esporádico. La frecuencia es menor en cánceres endometriales, ováricos y pancreáticos y requerirá pruebas del tumor de cada paciente para evaluar la idoneidad del tratamiento.

ADME, uso clínico

El programa de tratamiento recomendado para pembrolizumab es de 2 mg/kg (o una dosis fija de 200 mg) como una perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. La vida media de eliminación es de 26 días. En el ensayo clínico, el pembrolizumab demostró una tasa de respuesta global de 26% en pacientes con melanoma avanzado refractario y pretratados con ipilimumab (Hamid *et al.*, 2013; Robert *et al.*, 2014). El pembrolizumab es más efectivo y menos tóxico que el ipilimumab, en pacientes con melanoma previamente tratado o inhibidor de BRAF pretratado. El pembrolizumab está actualmente aprobado para el tratamiento de pacientes con melanoma avanzado, melanoma irresecable o metastásico en pacientes tratados previamente con ipilimumab, PD-L1-positivo NSCLC (antes o después de la quimioterapia con platino) y cáncer de cabeza y cuello resistente a la quimioterapia. También se ha encontrado actividad antitumoral significativa en relación con la quimioterapia, en pacientes con cáncer urotelial metastásico, carcinoma de células de Merkel y linfoma de Hodgkin.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes, experimentados por más de 20% de los pacientes, son fatiga, tos, náuseas, prurito, erupción cutánea, disminución del apetito, estreñimiento, artralgia y diarrea. Un 10% adicional de pacientes puede experimentar complicaciones con infecciones. Los eventos adversos graves incluyen inflamación mediada por mecanismos inmunitarios, específicamente neumonitis, colitis, hepatitis e hipofisitis, e hiper e hipotiroidismo. Se recomienda el tratamiento de retención y la administración de corticosteroides sistémicos para el grado 2^+ o suspender el tratamiento con efectos adversos más graves. Debido a que la IgG4 humana puede atravesar la placenta, el beneficio del tratamiento con pembrolizumab debe equilibrarse con el posible riesgo fetal en una mujer embarazada.

Antagonistas de ligando 1 de PD-1

La muerte celular programada 1 tiene dos ligandos, PD-L1 y PD-L2, cada uno con un perfil de expresión distinto. El ligando PD-L1 se expresa en APC, células T, células B y células no hematopoyéticas, que pueden incluir células cancerosas (figura 67-5). La expresión de PD-L2 está restringida a APC, macrófagos, células dendríticas mieloides y mastocitos. Los resultados de ensayos clínicos son prometedores con medicamentos dirigidos a PD-L1.

Atezolimumab

Mecanismo de acción

El atezolimumab, también conocido como MPDL3280A, es un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano que bloquea la interacción de PD-L1 con PD-1 y B7-H1. PD-L1 se expresa en muchos cánceres y, por tanto, puede suprimir la activación de las células T citotóxicas que ingresan al tumor. El atezolimumab puede eliminar este efecto inhibidor y promover una respuesta antitumoral efectiva.

ADME

El atezolimumab se administra como una infusión intravenosa durante 60 min cada 3 semanas. La vida media terminal es de 27 días.

Uso clínico

El atezolimumab está indicado para el NSCLC metastásico resistente al tratamiento convencional, así como para el cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes en 20% o más de los pacientes con NSCLC metastásico son fatiga, disminución del apetito, disnea, tos, náuseas, dolor musculoesquelético y estreñimiento. Los pacientes con carcinoma urotelial pueden informar una infección del tracto urinario. Los posibles efectos adversos relacionados con el sistema inmune incluyen hepatitis, colitis, hipofisitis, trastornos tiroideos, insuficiencia suprarrenal, diabetes mellitus tipo 1, pancreatitis, miastenia grave, síndrome de Guillain-Barré e inflamación ocular; éstos pueden requerir la interrupción del tratamiento. Debido a la posible toxicidad embriofetal, se debe informar a las pacientes en consecuencia.

Otros anticuerpos antiPD-L1

El durvalumab (aprobado en 2017 para el cáncer urotelial metastásico) y *avelumab* (aprobado en 2017 para cáncer urotelial metastásico y de células de Merkel) también están siendo evaluados para la eficacia en los cánceres de cabeza y cuello, estómago, pulmón y ovario, así como cáncer hepatocelular.

Combinación de antiPD-1 y antiCTLA4

Debido a que antiCTLA-4 y antiPD-1 se dirigen a distintos puntos de control inmunológico durante la activación de células T, los estudios preclínicos han demostrado que la orientación concurrente de CTLA-4 y PD-1 mejora significativamente la eficacia terapéutica, cuando se compara con efectos de los agentes individuales (Curran *et al*, 2010). En pacientes con melanoma avanzado, la combinación de ipilimumab y nivolumab produce una respuesta positiva en más de 50% de los pacientes con un nivel aceptable de efectos adversos, aunque la terapia de combinación aumentó significativamente la tasa de miocarditis rara, pero fatal (combinación 0.17%; nivolumab <0.01%) (Johnson *et al.*, 2016). Las tasas de supervivencia global de 1 y 2 años fueron 94 y 88%, respectivamente (Wolchok *et al.*, 2013). Por tanto, las combinaciones de inhibidores del punto de control inmune con diferentes blancos pueden convertirse en el estándar de atención en varias malignidades sólidas y hematológicas (Mellman *et al.*, 2016). Lo más importante, la inmunoterapia combinada probablemente será más efectiva que la mayoría de las otras formas de tratamiento de pacientes con enfermedad metastásica (Restifo *et al.*, 2016).

Citocinas para estimular respuestas inmunes

Interleucina 2

De las cerca de 70 proteínas y glucoproteínas que se clasifican como citocinas, sólo el IFN (capítulos 34 y 35) y la IL-2 están en uso clínico de rutina, a menudo para las acciones contra el cáncer.

Las células T $CD4^+$ activadas son los principales productores de IL-2. Las funciones de IL-2 son innumerables; entre otras, IL-2 promueve el crecimiento de células T y células NK, estimula la proliferación y la producción de anticuerpos por las células B, e impulsa el desarrollo de célu-

las T_{reg} (mediadores de tolerancia y supresión). Como señalaron Liao y sus colegas (2013), "IL-2 tiene amplias acciones biológicas esenciales, que no sólo conducen la proliferación de las células T y modulan la diferenciación de las células efectoras, sino que también limitan las reacciones autoinmunes potencialmente peligrosas". Esta declaración proporciona una justificación general para el uso clínico de la IL-2 y la probabilidad de que la administración de IL-2 también podría engendrar efectos adversos.

Mecanismo de acción

La interleucina 2 estimula la proliferación de células T activadas y la secreción de citocinas de células NK y monocitos. La estimulación con IL-2 aumenta la muerte citotóxica por células T y células NK.

La interleucina 2 es una glucoproteína de 133 aminoácidos (peso molecular ~15 kDa) producida por células T activadas y células NK; promueve la proliferación de células T activadas y la destrucción mejorada por células NK. La capacidad de respuesta depende de la expresión del IL-2R. El receptor comprende tres monospanos de membrana expresados de forma independiente, α, β y γ, que pueden ensamblarse en varias combinaciones para producir receptores funcionales de afinidades variables. Estos monospanos se expresan de manera diversa en células linfohematopoyéticas, carecen de actividades de proteína cinasa C-terminal y transducen señales mediante el acoplamiento a proteínas Jak (figura 67-6). Casi todos los tipos de células tumorales carecen de expresión del receptor y no responden a IL-2.

ADME

La interleucina 2 (como IL-2 recombinante, aldesleucina) se administra por vía intravenosa. La $t_{1/2}$ sérica de IL-2, después de la administración intravenosa, tiene una fase α de aproximadamente 13 min y una fase β de aproximadamente 90 min. IL-2 se excreta en la orina como un metabolito inactivo.

Usos terapéuticos

La aldesleucina posee las actividades biológicas de la IL-2 humana nativa. El medicamento está aprobado para su uso en pacientes con cáncer de células renales metastásico y melanoma metastásico. La dosis alta de IL-2 produce una tasa de respuesta global de 15-25% en pacientes con cáncer de células renales; 8% logra una respuesta completa. En pacientes con melanoma metastásico, altas dosis de IL-2 inducen una tasa de respuesta global de 16-22%, y 6% logra una respuesta completa. En ambos casos, las respuestas duran un promedio de alrededor de 5 años. La dosis baja de IL-2 también produce respuestas, pero pocas son respuestas completas y la duración puede ser menor que con altas dosis de IL-2.

Efectos adversos

Las toxicidades de la interleucina 2 están dominadas por el síndrome de fuga capilar, en el que el líquido intravascular se filtra al espacio extravascular, produciendo hipotensión, edema, dificultades respiratorias, confusión, taquicardia, insuficiencia renal oligúrica y problemas de electrolitos. Los síntomas incluyen fiebre, escalofríos, malestar general, náuseas, vómitos y diarrea. Las anomalías de laboratorio incluyen trombocitopenia, pruebas anormales de función hepática y neutropenia. La mayoría de los pacientes desarrollan una erupción cutánea pruriginosa. El hipotiroidismo puede ocurrir. Las arritmias son una complicación rara. Estas toxicidades pueden ser potencialmente mortales, aunque casi todas son reversibles dentro de las 24-48 h siguientes a la interrupción de la terapia. Los pacientes deben tener una función renal y hepática normal antes de comenzar el tratamiento y deben ser estrechamente supervisados en un centro para pacientes internados, capaz de suministrar atención en el nivel de la unidad de cuidados intensivos durante la administración del fármaco.

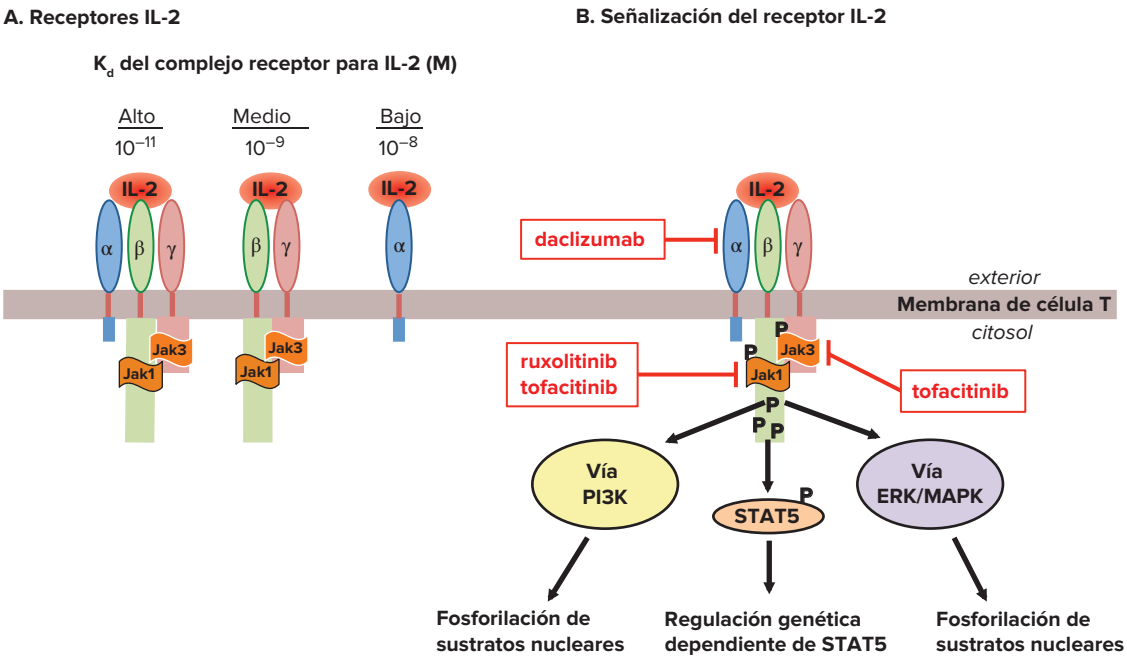


Figura 67-6 *Una visión farmacológica de los receptores de IL-2, sus vías de señalización celular y su inhibición.* **A.** Receptores de IL-2. El receptor de IL-2 tiene tres componentes: una cadena α, una proteína de 55 kDa (CD25) implicada principalmente en la unión de IL-2; una cadena β, una proteína de 75 kDa que se une a Jak1; y una cadena γ, una proteína de 64 kDa que envía señales a través de Jak3. Estos componentes se combinan, como se muestra, para producir receptores de variadas afinidades y con diferentes capacidades para la señalización intracelular. La cadena γ es un componente de muchos receptores de citocina (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 e IL-21). Las células T en reposo tienen una baja densidad de IL-2Rα; sin embargo, la activación del TCR (véase la figura 35-2) y la IL-2, en sí misma, inducen la expresión de IL-2Rα. IL-2Rα también puede ser inducido por una gran variedad de citocinas, virus y activadores de la PKC. Los monospanos β y γ se expresan constitutivamente en muchas células linfohematopoyéticas, y su expresión también puede regularse. Las células tumorales generalmente carecen de expresión del receptor y no responden a IL-2. **B.** Señalización del receptor de IL-2. La formación del complejo cuaternario de IL-2 y las unidades α, β y γ de IL-2R son suficientes para activar la señalización intracelular. Los monospanos de IL-2R, que se muestran en **A**, carecen de las actividades de proteínas tirosinas cinasas comunes a muchos receptores de hormonas monospanas. Por el contrario, estos receptores responden a la unión de IL-2 en el dominio extracelular reclutando diferencialmente Jak1 y Jak3 a sus dominios citosólicos, Jak1 en IL-2Rβ y Jak3 en IL-2Rγ. La heterodimerización de dominios citosólicos β y γ conduce a la activación de Jak1 y Jak3. Los Jak transactivan y también fosforilan las tirosinas clave en IL-2Rβ. Estas fosfotirosinas (**P**) permiten importantes interacciones proteína-proteína que dirigen la señalización más adelante:

- Unión de un adaptador SHC/proteína de andamio que es la plataforma para la activación de la vía Ras-MAPK y la vía PI3K.
- Reclutamiento y fosforilación de STAT5 (y en menor medida, STAT 1 y 3), lo que lleva a la regulación génica dependiente de STAT.

La señalización de IL-2/IL-2R puede reducirse terapéuticamente mediante inhibidores que interactúan con IL-2Rα, Jak1 y Jak3 (*cuadros rojos* y *barras en T*).

Vacunas contra el cáncer

La vacunación contra los antígenos del cáncer ha demostrado poca eficacia, con la excepción de dos enfoques que fueron aprobados por la FDA en 2010 (*sipuleucel-T*) y en 2015 (*T-VEC*).

Sipuleucel-T

El sipuleucel-T es un enfoque basado en células, diseñado para inducir una respuesta inmune contra la PAP, que se expresa en la mayoría de los cánceres de próstata. Esta inmunoterapia celular autóloga se genera a partir de las células sanguíneas periféricas de un paciente, que se aíslan por leucoféresis. Las células se exponen a una proteína recombinante humana, PAP-GM-CSF. Se cree que las APC presentes en las células sanguíneas absorben y procesan la PAP y dirigen la respuesta inmune hacia el antígeno. Un paciente recibe las células tratadas por infusión en tres ocasiones a intervalos de 2 semanas. El tratamiento está aprobado para pacientes con cáncer de próstata metastásico, refractario a hormonas mínimamente sintomático. Los efectos adversos incluyen reacciones agudas a la infusión, que pueden reducirse mediante la premedicación con paracetamol y antihistamínico.

T-Vec

El T-VEC (talimogene laherparepvec) es un herpesvirus oncolítico que se replica dentro de los tumores y expresa GM-CSF. Los antígenos tumorales se liberan después de la muerte celular inducida por el virus, y la presencia de GM-CSF puede promover una respuesta inmune antitumoral. El T-VEC está aprobado para el tratamiento local de lesiones cutáneas y ganglionares irresecables en pacientes con melanoma. T-VEC puede sinergizar con el tratamiento de inhibidor de punto de control inmune. Los efectos adversos son síntomas similares a la influenza y dolor en el lugar de la inyección.

Células T del receptor de antígenos quiméricos

El tratamiento de pacientes con leucemias de células B o linfoma con células T derivadas de ingeniería ha producido sorprendentes éxitos. Los CAR contienen el dominio de unión a antígeno de un anticuerpo monoclonal para conferir reconocimiento del antígeno tumoral objetivo acoplado a dominios intracelulares capaces de activar las células T (figura 67-7). Cuando se expresan en células T, estos CAR reconocen los antígenos de la superficie celular y activan las células T, independientemente de la presentación del antígeno por una molécula de la MHC, según se requiera para la presentación del antígeno fisiológico (véanse las figuras 35-2 y 67-5). En estudios iniciales, las células T que expresaban CAR fueron dirigidas a NY-ESO-1, un antígeno tumoral de la familia del cáncer/testículo que está altamente expresado en muchas células de melanoma de pronóstico precario. Las células T CAR mostraron una eficacia duradera (>3 años) en algunos pacientes con melanoma metastásico. El CAR dirigido a CD19, un antígeno de células B, también produjo una sorprendente eficacia en pacientes con leucemias de células B (Klebanoff *et al.*, 2016). La aprobación de células T CAR CD19 (tisagenlecleucel-T, anteriormente llamada CTL019) ha sido recomendada, sobre la base de datos que muestran >80% de las remisiones de ALL de células B recidivantes o refractarias durante el tratamiento. Otros CAR que se dirigen al antígeno de maduración de células CD22 y B (BCMA) han demostrado eficacia y están actualmente bajo investigación.

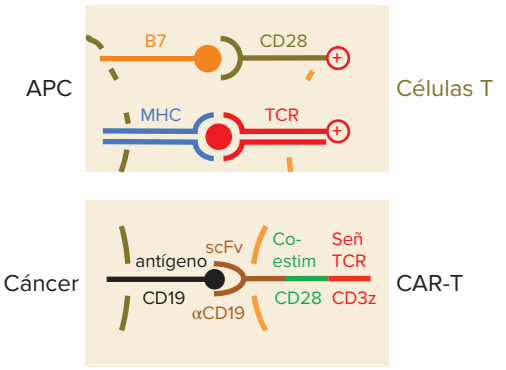


Figura 67-7 ***Activación de células T receptoras de antígenos quiméricos (CAR) por un antígeno blanco en células cancerosas.*** Las células T se recogen de un paciente con cáncer y se transducen con un vector de expresión CAR. Elementos en un CAR: fragmento de anticuerpo de cadena única extracelular del dominio variable (scFv) que reconoce el antígeno dirigido, dominio coestimulador intracelular (p. ej., de CD28), dominio de señalización intracelular del TCR. CD19 se muestra como un ejemplo de antígeno. La estimulación mediada por APC de las células T se representa para la comparación (véase figura 67-5).

Retos futuros de la inmunoterapia

El potencial de las inmunoterapias para aumentar la quimioterapia convencional, el tratamiento dirigido por vía y la radioterapia requerirán una exploración detallada y serán un tema común en el diseño de futuros ensayos clínicos (Ebert *et al.*, 2016; Hughes *et al.*, 2016). La reciente identificación de múltiples vías inmunomoduladoras negativas y positivas que pueden ser objetivos está conduciendo al desarrollo de nuevos fármacos que requerirán pruebas como monoterapia y combinación entre sí y con los tratamientos convencionales. Esta nueva clase de tratamiento contra el cáncer presenta un nuevo conjunto de efectos adversos (p. ej., miocarditis fulminante causada por una combinación de inhibidores del punto de control inmune, Johnson *et al.*, 2016) que deben entenderse mecánicamente, antes de poder desarrollar estrategias de combinación racional.

V. Otros blancos

Inhibidores de poli (ADP-ribosa) polimerasa

Los genes de reparación del daño del DNA con frecuencia se inactivan en el cáncer humano. PARP1 es el producto de uno de esos genes. PARP1 es una proteína nuclear que transfiere ADP-ribosa de NAD^+ a proteínas blanco, y esta poli (ADP-ribosilación) (o PARilación) de proteínas nucleares por PARP1 juega un papel significativo en la respuesta al daño del DNA (Tallis *et al.*, 2014). El PARP1 inactivo se asocia con la cromatina y ayuda a crear una estructura de cromatina compacta en el nucleosoma. El daño del DNA (p. ej., roturas de cadena) moviliza la enzima, promoviendo la PARilación mediada por PARP, con el resultado de que la cromatina se relaja en el área del daño. Los mecanismos de relajación son la PARilación de PARP1 en sí, y de las histonas y otras proteínas asociadas a cromatina, resultando en su disociación del DNA. La PARilación produce cadenas de ramificación de hasta 200 unidades ADP-ribosa de longitud. Estas cadenas proporcionan centros de acoplamiento para el reclutamiento localizado de factores de unión a PAR y de enzimas reparadoras de DNA (p. ej., DNA polβ, DNA ligasa III) y proteínas que ayudan a mantener un entorno inactivo en la región abierta de la cromatina, mientras se realizan reparaciones en el DNA dañado. La síntesis y degradación de las cadenas PAR *in vivo* está estrechamente regulada, y las cadenas tienen semividas medidas en minutos (Wei y Yu, 2016). La activación excesiva de PARP1 conduce a la reducción del grupo celular de NAD^+ y a la muerte celular; teleológicamente, esto podría verse como un medio de preservar la integridad genómica mediante la eliminación de las células con DNA muy dañado.

La actividad PARP1 deficiente conduce a la reparación defectuosa del DNA. Sin embargo, las células deficientes en PARP aún pueden llevar a cabo la reparación del DNA a través de un mecanismo diferente: recombinación homóloga. La maquinaria proteica para la reparación de recombinación homóloga incluye los genes de susceptibilidad al cáncer de mama BRCA1 y BRCA2, lo que sugiere que las células con función BRCA1/2 disminuida o ausente podrían ser inusualmente susceptibles a la inhibición de la actividad de PARP. Las mutaciones BRCA1/2 predisponen a los portadores a cáncer de mama, de ovario y de otro tipo que puede ser resistente a la quimioterapia. Las células deficientes en BRCA dependen más de PARP1 y de la reparación de la escisión de la base para mantener la integridad genómica. Las células cancerosas deficientes en BRCA1/2 son menos capaces de llevar a cabo la reparación y finalmente mueren; la inhibición de PARP podría acelerar este proceso. Es de destacar que PARP catalizan la PARilación de varias proteínas que regulan los procesos celulares más allá de la reparación del daño del DNA; estas acciones extracromatínicas pueden contribuir a la eficacia clínica y a los efectos adversos de los inhibidores de PARP. Los inhibidores de PARP están diseñados para competir con NAD^+ en su sitio de unión en la enzima PARP. El *olaparib* y el *rucaparib* están aprobados para el tratamiento de pacientes con cáncer de ovario avanzado.

Olaparib

El olaparib es un inhibidor oralmente biodisponible de las enzimas PARP.

ADME

El olaparib se absorbe rápidamente después de la administración oral y se metaboliza principalmente por CYP3A4, produciendo una $t_{1/2}$ de aproximadamente 12 h. La exposición al fármaco aumenta o se reduce cuando se administra en combinación con un inhibidor o inductor de CYP3A4, respectivamente.

Usos terapéuticos, efectos adversos

El olaparib está aprobado por EMA y FDA como monoterapia en pacientes con cáncer de ovario avanzado mutado con BRCA de línea germinal, que han sido tratados con tres o más líneas previas de quimioterapia. Los efectos adversos incluyen malestar gastrointestinal (náuseas y vómitos) y pérdida del apetito, fatiga, dolor muscular y articular, bajos recuentos de células sanguíneas y anemia y, ocasionalmente, leucemia. Se han observado MDS y neumonitis potencialmente fatales.

Rucaparib

El rucaparib es un derivado de bencimidazol que inhibe PARP1. El rucaparib está aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de ovario avanzado en pacientes que presentan mutaciones de BRCA deletéreas, que han sido tratadas con, al menos, dos quimioterapias anteriores. El medicamento fue aprobado junto con la aprobación de una prueba de secuenciación de genes que detecta mutaciones BRCA1/2 en el tejido tumoral del paciente.

Uso clínico, efectos adversos

El medicamento se administra por vía oral, pero no debe administrarse hasta que el paciente se haya recuperado de cualquier toxicidad hematológica causada por la quimioterapia previa. CYP2D6 metaboliza rucaparib, produciendo una vida media de aproximadamente 18 h. Los efectos adversos incluyen malestar gastrointestinal y dolor abdominal, fatiga y disminución del apetito. MDS y AML son efectos adversos poco frecuentes, pero graves (<1%). Este agente puede causar daño fetal y no debe administrarse a mujeres embarazadas o ser utilizado por madres lactantes.

Inhibidores de BCL2

La familia de proteínas BCL2 comprende más de 20 proteínas que controlan la permeabilización mitocondrial de la membrana externa y controlan la muerte celular programada (apoptosis). Las proteínas de esta familia pueden ser tanto *pro*apoptóticas, como *anti*apoptóticas, dependiendo de su contenido de dominios de homología BCL2 (BH1 a 4). Las proteínas *proapoptóticas* contienen un dominio BH3 que es necesario para la dimerización con otras proteínas de la familia BCL2. Las proteínas *antiapoptóticas* contienen BH1 y BH2. El equilibrio de estas proteínas que interactúan controla la permeabilización mitocondrial de la membrana externa, la liberación de citocromo C y la activación de las caspasas que conducen a la apoptosis (figura 67-8). BCL2 promueve la supervivencia celular al inhibir las proteínas proapoptóticas como BIM, BAX y BAK, y se sobreexpresa en CLL y en algunos otros tumores en los que puede soportar la supervivencia de las células tumorales y la resistencia a los tratamientos contra el cáncer.

Venetoclax

Mecanismo de acción

El venetoclax es un inhibidor de BCL2, el primero en su clase, biodisponible por vía oral, de molécula pequeña. Fue diseñado como un mimético de BH3 que inhibe la interacción de BCL2 con los miembros de la familia con proapoptóticos sólo de BH3, tales como BIM, BID y BAD. *In vitro*, venetoclax inhibe la acción de BCL2 con una IC_{50} de menos de 0.01 nM y con una selectividad de dos a tres órdenes de magnitud sobre otros miembros de la familia BCL2. En presencia de venetoclax, sólo las proteínas BH3 pueden translocarse a las mitocondrias e iniciar la apoptosis dependiente de BAX/BAK. La sobreexpresión de BCL2 ocurre en las células de CLL, donde apoya la supervivencia de células tumorales y su resistencia a agentes quimioterapéuticos. Por consiguiente, venetoclax ayuda a restaurar la apoptosis en estas células.

ADME, uso terapéutico, efectos adversos

La absorción oral mejora significativamente de tres a cinco veces por administración con comida. El venetoclax, un sustrato de Pgp, es metabolizado por CYP3A4/5; debe evitarse el uso concomitante de inhibidores o inductores de CYP3A e inhibidores de la Pgp (consúltese la explicación previa de *palbociclib* para obtener detalles). La vida media de eliminación es de 18-26 h. Venetoclax está aprobado para el tratamiento de pacientes con CLL con una deleción 17p. Los efectos adversos más comunes son neutropenia, diarrea, náuseas, anemia, infección del tracto respiratorio superior, trombocitopenia y fatiga. El venetoclax no debe administrarse durante el embarazo o la lactancia hasta que haya más datos disponibles.

Talidomida y lenalidomida

La talidomida y la lenalidomida tienen una historia inusual y una multiplicidad de efectos biológicos e inmunológicos. La talidomida se usó originalmente para el tratamiento de las náuseas matutinas asociadas con el

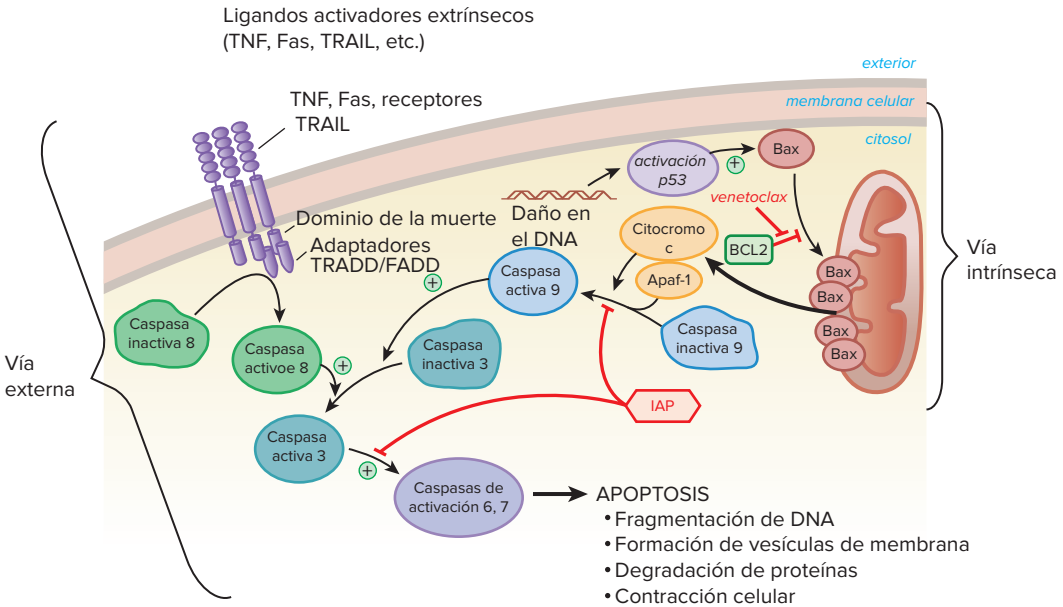


Figura 67-8 ***Los miméticos de BH3 mejoran la apoptosis.*** La permeabilidad de la membrana mitocondrial externa al citocromo C está regulada por proteínas requeridas para formar poros, incluidos BAX y BAK proapoptóticos. BAK y BAX se vuelven inactivos al unirse a los dominios BH3 de proteínas antiapoptóticas, tales como BCL2. Los fármacos miméticos de BH3 (***venetoclax***) se dirigen a BCL2 y su interacción con BAX/BAK, lo que reduce el efecto inhibidor de BCL2 sobre la progresión de la apoptosis, mejora la liberación de citocromo C y sensibiliza a la célula a la apoptosis. Las células cancerosas pueden ser resistentes a la apoptosis por sobreexpresión de BCL2; los miméticos de BH3, como ***venetoclax***, liberan el bloqueo resultante y promueven la apoptosis.

embarazo, pero se retiró del mercado debido a la teratogenicidad y la dismelia (crecimiento atrofiado de las extremidades). Regresó a la práctica clínica para el tratamiento del eritema nodoso leproso (véase capítulo 60). La investigación adicional reveló sus efectos antiangiogénicos e inmunomoduladores. Se han propuesto, al menos, cuatro mecanismos distintos para explicar su actividad antitumoral, que se resumen en la figura 67-9 y se enumeran en su leyenda.

Tanto la talidomida como la lenalidomida poseen una potente actividad en pacientes con MM recurrente/refractario recientemente diagnosticado y fuertemente pretratado. La lenalidomida también está aprobada por su actividad en el subconjunto 5q [o subconjunto del (5q)] de MDS. Un perfil específico de un conjunto de genes identifica a los pacientes con MDS que carecen de la anomalía 5q, pero responden a la lenalidomida. Un derivado de la talidomida añadido más recientemente es la pomalidomida, aprobada para el tratamiento de pacientes con MM resistente a la lenalidomida.

Talidomida

ADME

La talidomida existe en pH fisiológico como una mezcla racémica de células permeables e isómeros S(–) y R(+) no polares de interconversión rápida. El enantiómero *R* se asocia con las actividades teratogénicas y biológicas, mientras que el S representa las propiedades sedantes de la talidomida. En el tratamiento de MM, las dosis generalmente aumentan en 200 mg/día cada 2 semanas, hasta que aparecen los efectos secundarios que limitan la dosis (sedación, fatiga, estreñimiento o una neuropatía sensorial). Con un tratamiento prolongado, la neuropatía puede requerir la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento por un periodo. La absorción de la talidomida por el tracto GI es lenta y muy variable. Se distribuye en la mayoría de los tejidos y órganos, sin una unión significativa a las proteínas plasmáticas. Los enantiómeros se eliminan con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 6 h, principalmente debido a la hidrólisis espontánea en todos los fluidos corporales; el enantiómero *S* se aclara más rápidamente que el enantiómero *R*. La talidomida y sus metabolitos se excretan en la orina, mientras que la parte no absorbida del fármaco se excreta sin cambios en las heces. Los productos de hidrólisis inactiva sufren un metabolismo mediado por CYP. Se informa una mayor cantidad de $t_{1/2}$ plasmática en las dosis más altas (1 200 mg diarios). No es necesario ajustar la dosis en presencia de insuficiencia renal.

Lenalidomida

La lenalidomida constituye el compuesto principal de los derivados inmunomoduladores de la talidomida. La lenalidomida induce la ubiquitinación y la degradación de proteínas blanco mediante la ubiquitina ligasa E3 CRL4CRBN (Fink y Ebert, 2015). Las proteínas blanco en células MM son IKZF1/3, que son cruciales para la supervivencia celular (Lu *et al.*, 2014) (figura 67-9). En MDS, caseína cinasa 1A1 es la proteína blanco (Krönke *et al.*, 2015). Los efectos celulares de lenalidomida incluyen supresión directa del crecimiento de células tumorales en cultivo, activación de células T y NK, supresión de TNFα y otras citocinas, antiangiogénesis y promoción de la diferenciación de HSC.

ADME

La dosis estándar de lenalidomida es de 25 mg/día durante 21 días de un ciclo de 28 días. El fármaco se absorbe rápidamente después de la administración oral, alcanzando niveles plasmáticos máximos en 1.5 h. La $t_{1/2}$ del fármaco original en el plasma es de 9 h. Aproximadamente 70% de la dosis de lenalidomida administrada por vía oral se excreta intacta por el riñón. Se recomiendan ajustes de dosis a 10 mg/d, para la eliminación de creatinina de 30-50 mL/h, y a la misma dosis cada 2 días, para la eliminación de creatinina en menos de 30 mL/h, para pacientes con insuficiencia renal.

Uso terapéutico

La lenalidomida muestra una potente actividad antitumoral en MM, MDS y CLL; este agente causa menos efectos adversos y carece de la teratogenicidad de la talidomida.

Efectos adversos de la talidomida y la lenalidomida

La talidomida se tolera bien a dosis inferiores a 200 mg al día. Los efectos adversos comunes son la sedación y el estreñimiento. El efecto adverso más grave es la neuropatía sensorial periférica, que se produce en 10-30% de los pacientes con MM u otras neoplasias de una manera dependiente de la dosis y del tiempo. La neuropatía relacionada con la talidomida es una parestesia periférica adversa, dolorosa y asimétrica con pérdida sensorial, que comúnmente presenta entumecimiento de dedos de las manos y de los pies, calambres musculares, debilidad, signos de afectación del tracto piramidal y síndrome del túnel carpiano. Aunque los síntomas mejoran con la interrupción del fármaco, la pérdida sensorial de larga duración puede no revertirse. Se debe aplicar una precaución especial en pacientes con neuropatía preexistente (p. ej., relacionada con la diabetes) o exposición previa a fármacos que pueden causar neuropatía periférica (p. ej., alcaloides de la vinca, bortezomib). La talidomida mejora los efectos sedantes de los barbitúricos y el alcohol y los efectos catatónicos de la clorpromazina. Por el contrario, los estimulantes del sistema nervioso central (como la metanfetamina y el metilfenidato) contrarrestan los efectos depresores de la talidomida.

Los efectos adversos de la lenalidomida son menos graves; causa poca sedación, estreñimiento o neuropatía. La lenalidomida deprime la función de la médula ósea y se asocia con leucopenia significativa (20% de los pacientes). La hepatotoxicidad y la disfunción renal son raras. En algunos pacientes con CLL, la lenalidomida causa hinchazón espectacular del ganglio linfático y lisis tumoral (reacción de inflamación del tumor). Los pacientes con disfunción renal son propensos a esta reacción; por tanto, los pacientes con CLL deben comenzar con dosis menores de 10 mg/día, con una escalada según lo tolerado. Los pacientes con CLL deben recibir hidratación previa al tratamiento y alopurinol para evitar las consecuencias de la hinchazón del tumor y la lisis tumoral. Una interacción negativa con rituximab, un anticuerpo antiCD20, puede ser el resultado de la regulación a la baja de lenalidomida de CD20, una interacción que tiene implicaciones clínicas para su uso combinado en malignidades linfoides.

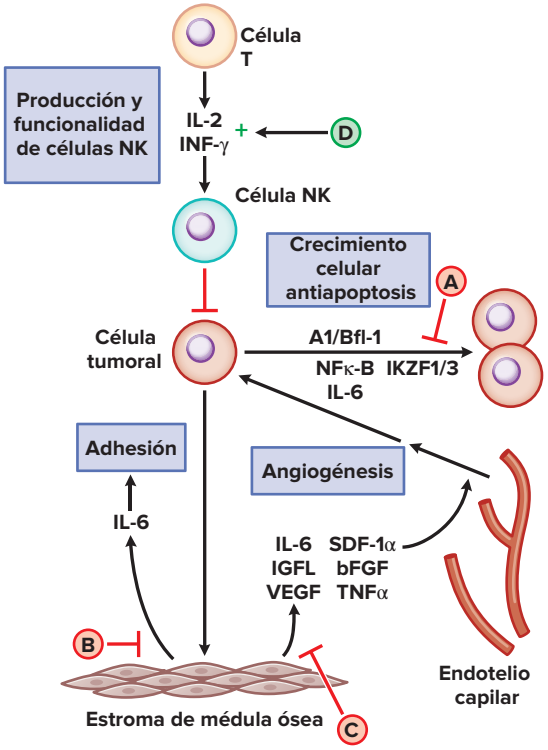


Figura 67-9 *Descripción general de los mecanismos propuestos para la actividad antimieloma de la talidomida y sus derivados.* Algunas características biológicas del fenotipo maligno se indican en recuadros azules. Los sitios de acción propuestos para la talidomida (las letras dentro de los círculos rojos y verdes) se presume que también son operativas para los derivados de la talidomida. **A.** Efecto directo antiMM sobre las células tumorales, incluida la detención del crecimiento G_1 o la apoptosis, incluso frente a células MM resistentes a la terapia convencional. Esto se debe a la alteración del efecto antiapoptótico de los miembros de la familia BCL2, al bloqueo de la señalización de NF-κB y a la inhibición de la producción de IL-6. Los estudios mecánicos muestran que la lenalidomida puede matar las células MM al inducir la ubiquitina ligasa E3 CRL4CRBN mediada por la ubiquitinación y la degradación de los cruciales IKZF1 y 3 (factores de transcripción del dedo de zinc). **B.** Inhibición de la adhesión celular MM a las células del estroma de la médula ósea parcialmente debido a la reducción de la liberación de IL-6. **C.** Disminución de la angiogénesis debido a la inhibición de la producción y liberación de citocinas y factores de crecimiento. **D.** Producción mejorada de células T de citocinas, como IL-2 e IFN-γ, que aumentan el número y la funcionalidad citotóxica de las células NK.

La talidomida y la lenalidomida aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos, que incluyen trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, que ocurren con mayor frecuencia en combinación con glucocorticoides y con antraciclinas. La anticoagulación y la medicación antiplaquetaria reducen este riesgo y están indicadas en pacientes con factores de riesgo de coagulación.

Pomalidomida

La pomalidomida, un congénere de la talidomida, está indicada para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido, al menos, dos terapias anteriores, incluida la lenalidomida. Los efectos adversos son similares a los de la talidomida. La pomalidomida está contraindicada durante el embarazo y en mujeres que pueden quedar embarazadas. Como consecuencia, este medicamento está disponible sólo bajo un sistema de control de embarazo, para garantizar que las destinatarias no estén embarazadas y estén usando un método anticonceptivo efectivo.

Inhibidores de proteasoma

Primera generación

El bortezomib es un inhibidor de primera generación de la degradación proteica mediada por proteasoma que tiene un papel central en el tratamiento de MM.

Mecanismo de acción

El bortezomib se une a la subunidad β5 del núcleo 20S del proteasoma 26S e inhibe reversiblemente su actividad similar a la quimotripsina. Este evento interrumpe múltiples cascadas de señalización intracelular, lo que lleva a la apoptosis. Una consecuencia importante de la inhibición del proteasoma es su efecto sobre NF-κB, un factor de transcripción que promueve la respuesta al daño celular y la supervivencia celular. La mayoría de NF-κB celular es citosólico y está unido a IκB; en esta forma, NF-κB está restringido al citosol y no puede ingresar al núcleo para regular la transcripción. En respuesta a las señales de estrés resultantes de la hipoxia, la quimioterapia y el daño al DNA, el IκB se ubiquitina y luego se degrada a través del proteasoma. Su degradación libera NF-κB, que ingresa al núcleo y transcripcionalmente activa una serie de genes implicados en la supervivencia celular (p. ej., proteínas de adhesión celular) y proliferación (p. ej., ciclina-D1) o antiapoptosis (p. ej., cIAP, BCL-2). NF-κB es altamente expresado en muchos tumores humanos, incluido MM, y puede ser un factor clave en la supervivencia de las células tumorales en un entorno hipóxico y durante la quimioterapia. Bortezomib bloquea la degradación proteasómica de IκB, evitando de ese modo la actividad transcripcional de NF-κB y regulando negativamente las respuestas de supervivencia.

El bortezomib también interrumpe la degradación ubiquitina-proteasomal de p21, p27, p53 y otros reguladores clave del ciclo celular e iniciadores de la apoptosis. Bortezomib activa la "respuesta de proteína desplegada" estereotípica de la célula, en la cual la conformación de proteína anormal activa las vías de señalización adaptativa en la célula. El efecto compuesto conduce a un compromiso irreversible de las células MM con la apoptosis.

ADME

La dosis inicial recomendada de bortezomib es de 1.3 mg/m^2 administrada como un bolo intravenoso los días 1, 4, 8 y 11 de cada ciclo de 21 días (con un periodo de descanso de 10 días por ciclo). Deben transcurrir al menos 72 h entre las dosis. La administración de medicamentos debe retenerse hasta que se resuelva cualquier toxicidad no hematológica de grado 3 o toxicidad hematológica de grado 3, y las dosis posteriores deben reducirse un 25%. El fármaco exhibe una $t_{1/2}$ terminal en plasma de 5.5 h. La inhibición máxima del proteasoma alcanza 60% en 1 h y disminuye a partir de entonces, con una $t_{1/2}$ de aproximadamente 24 h. La eliminación de bortezomib resulta de la desbonificación del compuesto original (90%), seguido de la hidroxilación del producto libre de boro por los CYPs 3A4 y 2D6; administración de este medicamento con potentes inductores o inhibidores/sustratos de CYP3A4 requiere precaución. No se requiere ajuste de dosis para pacientes con disfunción renal.

Usos terapéuticos

El bortezomib se usa como terapia inicial para pacientes con MM y como terapia para pacientes con MM después de recaída por otros fármacos. También está aprobado para el tratamiento de pacientes con MCL recidivante o refractario. El medicamento está activo en el mieloma, incluida la inducción de respuestas completas en hasta 30% de pacientes, cuando se usa en combinación con otros medicamentos (es decir, talidomida, lenalidomida, doxorrubicina liposomal o dexametasona).

Efectos adversos

Las toxicidades de bortezomib incluyen trombocitopenia (28%), fatiga (12%), neuropatía periférica (12%), neutropenia, anemia, vómitos, diarrea, dolor en las extremidades, deshidratación, náuseas y debilidad. La neuropatía periférica, la más crónica de las toxicidades, se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de neuropatía secundaria a un tratamiento farmacológico previo (p. ej., talidomida) o diabetes o con un uso prolongado. La reducción de la dosis o la interrupción del bortezomib mejoran los síntomas neuropáticos. La inyección de bortezomib puede precipitar hipotensión, especialmente en pacientes con depleción de volumen, en aquellos que tienen antecedentes de síncope o en pacientes que toman medicamentos antihipertensivos. La toxicidad cardiaca es rara, pero se informaron casos de insuficiencia cardiaca congestiva e intervalo QT prolongado.

Segunda generación

El carfilzomib es un inhibidor selectivo del proteasoma de segunda generación basado en un tetrapéptido epoxicetona. Está aprobado por la FDA como agente único, o en combinación con dexametasona o lenalidomida más dexametasona, para el tratamiento de pacientes con MM recurrente o refractario que hayan recibido, al menos, un tratamiento previo. Los efectos adversos frecuentes (>20% de los pacientes) incluyen anemia, trombocitopenia, diarrea, disnea y edema periférico. Existe un riesgo de toxicidad cardiaca, renal, pulmonar y hepática, así como de hipertensión.

El ixazomib es un inhibidor del proteasoma análogo peptídico de segunda generación, biodisponible por vía oral que interactúa con la subunidad beta tipo 5 (PSMB5) del complejo del proteasoma 20S. El ixazomib tiene una vida media de eliminación de 9.5 días y está aprobado para su uso en combinación con lenalidomida y dexametasona, para el tratamiento de pacientes con MM después de, al menos, un tratamiento previo (Moreau *et al.*, 2016). El ixazomib puede causar diarrea, neuropatía periférica y hepatotoxicidad.

Omacetaxina. Los mecanismos de acción de este agente incluyen la inhibición de la traducción de proteínas, evitando la etapa de elongación inicial de la síntesis de proteínas, agotando así la célula de proteínas de vida corta. Omacetaxina está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes con CML crónica o en fase acelerada con resistencia o intolerancia a dos o más TKI.

Inhibidores CD20

CD20 es un antígeno de superficie celular expresado en la superficie de todas las células B que comienza con la etapa de células proB a través de su diferenciación terminal a células plasmáticas (véanse los capítulos 34 y 35) y se expresa en aproximadamente 90% de las neoplasias de células B.

Rituximab

El rituximab es un anticuerpo IgG1 monoclonal murino/humano quimérico que se dirige al antígeno de superficie de las células B CD20. Al unirse a CD20, rituximab media la lisis de células B a través de CDC y ADCC. En pacientes con NHL, la administración de rituximab reduce las células B circulantes y basadas en tejido en las primeras 3 semanas, con depleción sostenida durante 6-9 meses, después del tratamiento en la mayoría de los pacientes. Los niveles medios de células B vuelven a la normalidad en 12 meses.

ADME

El medicamento se administra por infusión intravenosa como agente único y en combinación con quimioterapia. El rituximab tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 22 días. Como agente único, se administra semanalmente durante 4 semanas, con dosificación de mantenimiento cada 3-6 meses. En los regímenes combinados, el medicamento se puede administrar cada 3-4 semanas, con quimioterapia, hasta por ocho dosis. La velocidad de infusión debe aumentarse lentamente para evitar reacciones de hipersensibilidad graves. El pretratamiento con antihistamínicos, acetaminofén y glucocorticoides disminuye el riesgo de reacciones de hipersensibilidad. Los pacientes con un gran número de células tumorales circulantes (como en CLL) tienen un mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral; en estos pacientes, la dosis inicial no debe ser superior a 50 mg/m^2 el día 1 de tratamiento, y los pacientes deben recibir profilaxis estándar de lisis tumoral.

Usos terapéuticos

El rituximab está aprobado como un agente único para los linfomas indolentes en recaída y mejora significativamente la respuesta y la supervi-

vencia en combinación con la quimioterapia para el tratamiento inicial de BCL grande difuso. Ell rituximab mejora las tasas de respuesta cuando se agrega a la quimioterapia combinada para otros NHL de células B indolentes, incluidos los linfomas de CLL, MCL, WM y de zona marginal. El mantenimiento de la remisión con rituximab retrasa el tiempo hasta la progresión y mejora la supervivencia general en NHL indolente. Se utiliza cada vez más para el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la enfermedad reumática, la púrpura trombocitopénica trombótica, las anemias hemolíticas autoinmunes, la enfermedad renal inducida por crioglobulinas y la esclerosis múltiple.

Resistencia y efectos adversos

La resistencia al rituximab puede surgir a través de la regulación a la baja de CD20, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos alterada, la activación disminuida del complemento, los efectos limitados sobre la señalización y la inducción de apoptosis, y los niveles sanguíneos inadecuados. Los polimorfismos en dos de los receptores para la región Fc del anticuerpo responsable de la activación del complemento pueden predecir la respuesta clínica a la monoterapia con rituximab en pacientes con linfoma folicular, pero no en CLL. Las reacciones a la infusión de rituximab pueden ser potencialmente mortales, pero con el pretratamiento, las reacciones generalmente son leves y se limitan a fiebre, escalofríos, picazón en la garganta, urticaria e hipotensión leve. Todos responden a la disminución de las tasas de infusión y antihistamínicos. Con poca frecuencia, los pacientes pueden desarrollar reacciones cutáneas mucocutáneas graves, incluido el síndrome de Stevens-Johnson. Rituximab puede causar la reactivación del virus de la hepatitis B o, raramente, el virus JC (con leucoencefalopatía multifocal progresiva). Hipogammaglobulinemia y síndromes autoinmunes (púrpura trombocitopénica idiopática, púrpura trombocitopénica trombótica, anemia hemolítica autoinmune, aplasia pura de glóbulos rojos y neutropenia retrasada) pueden sobrevenir 1-5 meses después de la administración.

Ofatumumab

El ofatumumab es un segundo anticuerpo monoclonal que se une a CD20 en sitios en los bucles extracelulares mayores y menores de CD20, distintos del sitio al que apunta el rituximab. La unión de anticuerpos da como resultado la lisis de células B a través de CDC y ADCC. El ofatumumab está aprobado para tratar pacientes con CLL después de la falla de fludarabina y alemtuzumab. Se usa un esquema de dosificación complejo, comenzando con dosis pequeñas (300 mg) el día 1, seguido de dosis más altas (hasta 2 g/semana) más tarde. Las principales toxicidades de ofatumumab consisten en inmunosupresión e infección oportunista, reacciones de hipersensibilidad durante la infusión de anticuerpos y mielosupresión. Los recuentos sanguíneos deben controlarse durante el tratamiento. En raras ocasiones, los pacientes pueden desarrollar reactivación de infecciones virales. El medicamento no debe administrarse a pacientes con infección activa de hepatitis B; la función hepática debe controlarse en los portadores de hepatitis B.

Obinutuzumab

El obinutuzumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado que reconoce el antígeno CD20 expresado en la superficie de las células B. Al unirse a CD20, obinutuzumab media la lisis de células B a través de CDC y ADCC. Obinutuzumab está aprobado para el tratamiento de pacientes sin tratamiento previo con CLL, en combinación con quimioterapia. Pacientes que reciben esta combinación de terapias son más dados a entrar en remisión completa y tener una mejor supervivencia general, que aquellos que reciben clorambucilo solo. En este estudio, también se comparó a los pacientes tratados con obinutuzumab y clorambucilo con pacientes que fueron tratados con rituximab y clorambucilo. Una comparación de pacientes con CLL que recibieron terapia combinada de obinutuzumab-clorambucilo *versus* terapia combinada de rituximab-clorambucilo mostró que la combinación de obinutuzumab-clorambucilo proporcionó tasas más altas de remisión completa, así como una mayor supervivencia libre de progresión. Las citopenias, la fiebre, la tos y los trastornos musculoesqueléticos son efectos secundarios frecuentes.

Otros blancos de superficie celular para anticuerpos monoclonales

Alemtuzumab

El alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG-κ humanizado que se une al antígeno CD52. CD52 se encuentra en la superficie de un subconjunto de neutrófilos normales y en todos los linfocitos B y T, en elementos testiculares y espermatozoides, y en la mayoría de los linfomas BCL y linfocitos T. Los niveles consistentemente altos de expresión de CD52 en las células tumorales linfoides y la falta de modulación de CD52 con la unión de anticuerpos hacen que este antígeno sea un objetivo potencial para anticuerpos monoclonales no conjugados. El alemtuzumab puede inducir la muerte de células tumorales a través de ADCC y CDC.

ADME

El alemtuzumab se administra por vía intravenosa en dosis de 30 mg/día, tres veces por semana. La premedicación con difenhidramina y acetaminofén debe preceder a la infusión del fármaco. La dosificación debe comenzar con una infusión de dosis baja, seguida de una dosis aumentada 2 días después y, si se tolera bien, la dosis más alta 2 días después. El fármaco tiene una $t_{1/2}$ inicial de 1 h, pero después de dosis múltiples, la $t_{1/2}$ se extiende a 12 días, y los niveles plasmáticos en estado estacionario se alcanzan aproximadamente a la semana 6 de tratamiento.

Usos terapéuticos

El alemtuzumab está aprobado como un agente único para el tratamiento de CLL de células B. La actividad clínica se ha demostrado en linfomas de bajo grado de células B y T y CLL, incluidos pacientes con enfermedad refractaria a análogos de purina. En CLL refractaria a la quimioterapia, las tasas de respuesta global son de alrededor de 40%, con respuestas completas de 6% en series múltiples. Las tasas de respuesta en pacientes no tratados previamente con CLL son más altas (tasas de respuesta global de 83% y respuestas completas de 24%). El alemtuzumab también está aprobado para el tratamiento de pacientes con formas recurrentes de esclerosis múltiple con una etiqueta diferente.

Efectos adversos

Las toxicidades graves incluyen reacciones de infusión aguda y agotamiento de neutrófilos normales y células T. La mielosupresión, con depleción de todos los linajes sanguíneos, ocurre en la mayoría de los pacientes y puede representar toxicidad directa de la médula ósea o respuestas autoinmunes. La inmunosupresión conduce a un riesgo significativo de infecciones oportunistas por hongos, virales y otras, particularmente en pacientes que han recibido previamente análogos de purina. Los pacientes deben recibir profilaxis contra *Pneumocystis carinii* y herpesvirus durante el tratamiento y durante, al menos, 2 meses después de la terapia con alemtuzumab. Debido a que la reactivación de las infecciones por citomegalovirus (CMV) puede seguir al uso de anticuerpos, los pacientes deben controlarse para detectar síntomas y signos de viremia, hepatitis y neumonía. Los recuentos de células T $CD4^+$ pueden permanecer profundamente reducidos (<200 células/μL) durante 1 año.

Dinutuximab

El dinutuximab es un anticuerpo monoclonal que se dirige al glucolípido GD2, expresado en células de neuroblastoma y en células normales de origen neuroectodérmico, incluyendo el CNS y los nervios periféricos. Está aprobado en combinación con GM-CSF, IL-2 y RA, para neuroblastoma de alto riesgo en pacientes pediátricos. El dinutuximab puede causar daño a los nervios y reacciones a la infusión que amenazan la vida.

Daratumumab

El daratumumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano que se une a CD38 e inhibe el crecimiento de células tumorales que expresan CD38, mediante la inducción de la lisis de células tumorales mediadas por inmunidad a través de CDC y ADCC. La FDA aprobó recientemente daratumumab para el tratamiento de pacientes con MM en combinación con lenalidomida o bortezomib y dexametasona. Los efectos adversos más frecuentes son reacciones a la infusión, neutropenia, trombocitopenia, fatiga, náuseas, diarrea, espasmos musculares, dolor de espalda, pirexia, tos, disnea, edema periférico, neuropatía sensorial periférica e infección del tracto respiratorio superior.

Elotuzumab

El elotuzumab es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado que se dirige a SLAMF7 (CD319). Está aprobado para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido de una a tres terapias anteriores. La unión de elotuzumab con el antígeno en células de mieloma, induce la lisis de células tumorales dependiente de ADCC. ADCC se potencia mediante la estimulación de la vía SLAMF7 en células NK por elotuzumab.

Blinatumomab

El blinatumomab es un anticuerpo biespecífico que reconoce sitios en las superficies de células B y células T, lo que permite que las células T del paciente reconozcan células B malignas. El blinatumomab se une simultáneamente a CD3 (parte del TCR) en las células T y a CD19 en las células B. El fármaco une estos dos tipos de células y activa las células T para ejercer actividad citotóxica en las células B blanco $CD19^+$. El blinatumomab está aprobado para el tratamiento de la ALL precursora de células B con recidiva negativa o refractaria al cromosoma Filadelfia. Los principales efectos adversos son el síndrome de liberación de citocinas, toxicidades neurológicas, fiebre neutropénica y sepsis.

Conjugados monoclonales de anticuerpos y citotoxinas

Gemtuzumab ozogamicina

Mecanismo de acción

El gemtuzumab ozogamicina es un anticuerpo monoclonal humanizado contra CD33 unido covalentemente a un derivado semisintético de caliqueamicina, un potente antibiótico antitumoral. El antígeno CD33 está presente en la mayoría de las células hematopoyéticas, en más de 80% de las AML y en la mayoría de las células mieloides en pacientes con MDS. Sin embargo, otros tipos de células normales carecen de expresión de CD33, lo que hace que este antígeno sea atractivo para la terapia dirigida. El CD33 no tiene una función biológica conocida, aunque el entrecruzamiento de anticuerpos monoclonales inhibe la proliferación de células de leucemia mieloide y normal. Después de su unión a CD33, la gemtuzumab ozogamicina sufre endocitosis; la escisión de la caliqueamicina del anticuerpo tiene lugar dentro del lisosoma. La potente toxina luego ingresa al núcleo, se une al surco menor del DNA y provoca roturas del DNA de doble cadena y muerte celular.

ADME

El conjugado de anticuerpos produce una tasa de respuesta completa de 30% en la AML recidivante cuando se administra a una dosis de 9 mg/m^2 hasta por tres dosis a intervalos de 2 semanas. Las $t_{1/2}$ de caliqueamicina total y no conjugada son 41 y 143 h, respectivamente. Después de una segunda dosis, la $t_{1/2}$ del conjugado fármaco-anticuerpo aumenta a 64 h. La mayoría de los pacientes requiere de dos a tres dosis para lograr la remisión.

Uso terapéutico

El medicamento fue aprobado inicialmente para su uso en pacientes mayores de 60 años con AML en la primera recaída. Sin embargo, el medicamento aún no está disponible, a la espera de los ensayos clínicos para definir con mayor precisión una población con alta probabilidad de eficacia. Las toxicidades primarias incluyen mielosupresión en todos los pacientes tratados y daño hepatocelular en 30-40% de los pacientes, que se manifiesta por hiperbilirrubinemia y elevaciones de enzimas. Este agente también causa un síndrome que se asemeja a la enfermedad venooclusiva hepática, cuando los pacientes se someten posteriormente a una terapia mieloablativa o cuando la gemtuzumab ozogamicina sigue a la quimioterapia de dosis alta.

Brentuximab vedotin

El brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal IgG1 antiCD30 vinculado con el agente perturbador de microtúbulos MMAE. CD30 se expresa en varias células malignas y es especialmente frecuente en Hodgkin y linfoma anaplásico. La unión del anticuerpo a las células que expresan CD30 es seguida por la internalización y la liberación intracelular de MMAE a través de escisión proteolítica. MMAE interrumpe la red de microtúbulos, lo que induce la detención del ciclo celular y la muerte celular apoptótica. MMAE se metaboliza principalmente por CYP3A, y la administración concomitante con inhibidores de CYP3A4 aumentará la exposición a la toxina MMAE. La administración conjunta con inductores de CYP3A4 (p. ej., rifampicina) reduce la exposición. Las reacciones adversas más comunes son neutropenia, neuropatía sensorial periférica, fatiga, náuseas, anemia, infección del tracto respiratorio superior, diarrea, pirexia, erupción cutánea, trombocitopenia, tos y vómitos.

Ado-trastuzumab emtansina

El ado-trastuzumab-DM1 combina las propiedades dirigidas a HER2 del trastuzumab con el agente antimicrotúbulos DM1 (derivado de la maitansina), lo que permite el suministro preferencial de fármacos intracelulares a las células $HER2^+$ en el tratamiento del cáncer de mama HER^+. El complejo se une al EGFR2 (HER2) y entra a la célula por endocitosis mediada por receptor. DM1 (emtansina) se libera en el citosol, ya que el complejo se escinde mediante proteasas en los lisosomas. DM1 interrumpe los eventos dependientes de microtúbulos, causando la detención mitótica, la interrupción del tráfico intracelular y la apoptosis. Los efectos adversos del tratamiento incluyen la disfunción cardiaca como se describe para el trastuzumab no conjugado. La hepatotoxicidad es un riesgo adicional.

Denileuquina diftitox

La denileuquina diftitox es una inmunotoxina producida a partir de la recombinación genética de IL-2 y el fragmento catalíticamente activo de la toxina de la difteria. IL-2R de alta afinidad tiene una expresión tisular limitada y es un objetivo atractivo para una inmunotoxina. La introducción del fragmento de toxina diftérica en las células conduce a ADP-ribosilación e inactivación del factor de elongación eucariota EF-2, la inhibición de la síntesis de proteínas y, por tanto, la muerte celular.

ADME

La denileuquina diftitox se administra por infusión intravenosa durante 30-60 minutos durante 5 días consecutivos cada 21 días durante ocho ciclos. El medicamento se distribuye rápidamente y tiene una $t_{1/2}$ terminal de aproximadamente 70 minutos. La eliminación de denileuquina diftitox en ciclos posteriores de tratamiento se acelera de dos a tres veces como resultado del desarrollo de anticuerpos, pero los niveles séricos exceden los niveles requeridos para producir muerte celular en líneas celulares que expresan IL-2R (1-10 ng/mL durante >90 min).

Usos terapéuticos

La denileuquina diftitox está aprobada para el tratamiento de linfomas cutáneos de células T recurrentes/refractarios. Se han logrado tasas de respuesta del 30-37%, con una media de duración de la respuesta de 6.9 meses. Los pacientes con antecedentes de reacciones de hipersensibilidad a la toxina diftérica o IL-2 no deberían ser tratados. Las toxicidades significativas incluyen reacciones de hipersensibilidad aguda, un síndrome de fuga vascular y toxicidades constitucionales; la premedicación con glucocorticoides disminuye significativamente la toxicidad.

Radioinmunoconjugados

Los radioinmunoconjugados proporcionan la administración dirigida de radionucleidos a las células tumorales. ^{131}yodo (^{131}I) es un radioisótopo favorecido porque está disponible fácilmente, es relativamente económico y se conjuga fácilmente con un anticuerpo monoclonal. Las partículas γ emitidas por ^{131}I se pueden usar para ambas imágenes y terapia, pero los conjugados proteína-yodo tienen el inconveniente de liberar ^{131}I e ^{131}I-tirosina en la sangre y, por tanto, presentan un riesgo para la salud de las personas en contacto con el paciente. El emisor β ^{90}Y (itrio) se ha convertido en una alternativa al ^{131}I, en función de su mayor energía y mayor longitud de camino. Por consiguiente, puede ser más efectivo en tumores con diámetros más grandes. También tiene una $t_{1/2}$ corta y permanece conjugada, incluso después de la endocitosis, proporcionando un perfil más seguro para uso ambulatorio. Los radioinmunoconjugados actualmente disponibles consisten en anticuerpos monoclonales murinos contra CD20 conjugado con ^{131}I (tositumomab) o ^{90}Y (ibritumomab). Ambas drogas han mostrado tasas de respuesta en linfoma recidivante de 65-80%. Los efectos adversos incluyen hipersensibilidad relacionada con anticuerpos, supresión de médula ósea y leucemias secundarias. Ambos radioconjugados dirigidos a CD20 en linfomas han sido aprobados; las preocupaciones sobre la toxicidad han limitado su uso.

Citocinas y factores de crecimiento

Factores estimulantes de colonias

Muchos agentes utilizados para la quimioterapia contra el cáncer suprimen la producción de múltiples tipos de células hematopoyéticas, y la supresión de la médula ósea puede limitar la administración de la quimioterapia según lo programado y las dosis prescritas. La disponibilidad de factores de crecimiento recombinantes para eritrocitos (es decir, eritropoyetina), granulocitos (es decir, G-CSF) y granulocitos y macrófagos (es decir, GM-CSF) ha avanzado la capacidad de utilizar terapia de combinación o terapia citotóxica en dosis altas con complicaciones menores tales como neutropenia febril (véase capítulo 66). El capítulo 41 presenta la farmacología básica de los factores de crecimiento hematopoyéticos.

Plerixafor

El plerixafor es un inhibidor de molécula pequeña del receptor de quimiocina CXCR4 y se usa en combinación con G-CSF para movilizar HSC a la sangre periférica para su recolección y posterior trasplante autólogo en pacientes con NHL y MM. El plerixafor bloquea la unión de SDF-1α a CXCR4. La actividad de CXCR4 ayuda a guiar a HSC hacia la médula ósea, y plerixafor moviliza la liberación y la entrada de HSC en la circulación. La combinación de G-CSF con plerixafor aumenta la eficacia de la movilización de HSC.

Inhibidores de histona desacetilasa

Las histonas deacetilasas son una clase de enzimas que catalizan la eliminación de los grupos acetilo de los aminoácidos de la lisina acetilada en las histonas, alterando así la activación transcripcional de los genes celulares. Por tanto, los inhibidores de HDAC producen un amplio espectro de efectos epigenéticos. Las HDAC también pueden desacetilar otras proteínas, incluidos los factores de transcripción. La sobreexpresión de HDAC que se encuentra en algunos cánceres, o el reclutamiento aberrante de HDAC a factores de transcripción oncogénicos, puede causar hipoacetilación de histonas nucleosómicas centrales. Esta hipoacetilación da como resultado una estructura de cromatina condensada y represión de la transcripción génica. Por el contrario, la inhibición de la actividad de HDAC conduce a la acumulación de grupos acetilo en los residuos de histona lisina, una estructura de cromatina abierta y la activación de genes blanco que se reprimen selectivamente en tumores. El resultado de la inhibición de HDAC puede ser la diferenciación con la aparición de un fenotipo celular más normal o detención del ciclo celular con la expresión de reguladores endógenos de progresión del ciclo celular. Debido a la diversidad de la familia de enzimas HDAC y su distribución tisular, los inhibidores de HDAC con diferente selectividad pueden inducir una amplia variedad de efectos celulares.

Panobinostat

El panobinostat es un inhibidor pan-HDAC no selectivo por vía oral, biodisponible. La actividad inhibidora conduce a la apoptosis de células malignas a través de múltiples vías. Panobinostat está aprobado para el tratamiento de pacientes con MM que han recibido al menos dos tratamientos previos, incluido bortezomib y un agente inmunomodulador.

ADME

La biodisponibilidad oral es aproximadamente de 21%. Panobinostat se metaboliza a través de CYP3A. Se recomienda evitar el uso concomitante con inductores o inhibidores potentes de CYP3A4. De lo contrario, será necesario ajustar la dosis. La vida media de eliminación es de aproximadamente 37 horas.

Efectos adversos

Los efectos adversos más comunes son diarrea (severa en 25% de los pacientes), fatiga, náuseas, edema periférico, disminución del apetito, pirexia y vómitos. Las anomalías de laboratorio no hematológicas más comunes (incidencia ≥ 40%) son hipofosfatemia, hipopotasemia, hiponatremia y aumento de la creatinina. Las anomalías hematológicas de laboratorio más comunes (incidencia ≥ 60%) son trombocitopenia, linfopenia, leucopenia, neutropenia y anemia. Se han producido eventos isquémicos cardiacos fatales, arritmias graves y cambios en el ECG en pacientes que reciben panobinostat. Las arritmias pueden ser exacerbadas por anomalías electrolíticas. Se debe evitar el uso concomitante de medicamentos antiarrítmicos o prolongadores de QT. Se recomienda controlar el corazón durante el tratamiento.

Romidepsin

El romidepsin es un inhibidor de HDAC utilizado en el tratamiento del linfoma de células T cutáneo y periférico. Romidepsin es un producto natural obtenido de la bacteria *Chromobacterium violaceum* y algunas veces se le denomina depsipéptido. El romidepsin funciona como un profármaco. Dentro de las células, un tiol del fármaco que se une a zinc, se reduce e interactúa con un átomo de zinc en el bolsillo de unión de HDAC para bloquear su actividad.

ADME

Después de la administración intravenosa, el metabolismo principal es a través de CYP3A4. Por tanto, se recomienda monitorizar las toxicidades relacionadas con el aumento de la exposición a romidepsina cuando se coadministran inhibidores potentes de CYP3A4. Evite el uso con rifampina y otros inductores potentes de CYP3A4. La vida media terminal es de aproximadamente 3 horas.

Efectos adversos

Los más comúnmente observados son náuseas y vómitos, anemia, trombocitopenia y leucopenia, así como niveles anormales de electrolitos y cambios en ECG.

Vorinostat

El vorinostat es un inhibidor de HDAC de molécula pequeña y biodisponible por vía oral; también se conoce como SAHA basado en su nombre químico ácido suberanilohidroxámico.

Mecanismo de acción

El vorinostat se une al sitio activo de HDAC y quelata los iones de zinc en el sitio activo. La inhibición resultante de las HDAC provoca la acumulación de histonas acetiladas y otras proteínas acetiladas, entre las que se encuentran factores de transcripción cruciales para la diferenciación celular. El vorinostat inhibe las actividades enzimáticas de HDAC1, 2, 3 (clase I) y HDAC6 (clase II) en concentraciones nanomolares (IC_{50} <100 nM). *In vitro*, vorinostat induce el paro del ciclo celular o la apoptosis de algunas células cancerosas.

ADME

La absorción de vorinostat mejora ligeramente cuando se toma con una comida. El metabolismo es principalmente a través de la glucuronidación y la hidrólisis. La $t_{1/2}$ de eliminación es de aproximadamente 2 horas.

Uso terapéutico, efectos adversos

El vorinostat está aprobado para el tratamiento de pacientes con linfoma cutáneo de células T con enfermedad persistente o recurrente después de dos terapias sistémicas. Las reacciones adversas más comunes son diarrea, fatiga, náuseas, trombocitopenia, anorexia y disgeusia. Los pacientes con insuficiencia hepática severa deben ser excluidos del tratamiento. El vorinostat se clasifica como categoría de embarazo D: evidencia de riesgo.

Agradecimientos: *Bruce A. Chabner, Jeffrey Barnes, Joel Neal, Erin Olson, Hamza Mujagic, Lecia Sequist, Wynham Wilson, Dan L. Longo, Constantine Mitsiades y Paul Richardson contribuyeron a este capítulo en recientes ediciones de este libro. Hemos conservado parte de sus textos en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *terapias dirigidas*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Sección I: inhibidores de factores de crecimiento y receptores		
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico		
Inhibidores de cinasa EGFR de molécula pequeña: administración oral		
Erlotinib	• NSCLC avanzado con EGFR mutante (del exón 19; L858R) • Cáncer de páncreas avanzado en combinación con gemcitabina	• Erupción en la piel, estomatitis, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial • Sustrato CYP3A4 • Efecto anticoagulante de la warfarina mejorada • Uso concurrente de PPI ↓ biodisponibilidad
Gefitinib	• NSCLC avanzado con EGFR mutante (del exón 19; L858R)	• Efectos secundarios similares a erlotinib, pero la biodisponibilidad no se ve afectada por PPI
Afatinib	• Inhibidor irreversible EGFR > HER2 • NSCLC avanzado con EGFR mutante (del exón 19; L858R)	• Efectos secundarios similares a gefitinib; puede causar hepatotoxicidad • No se ve afectado por la modulación CYP3A4 • ↓ dosis con insuficiencia renal o inhibidores de Pgp
Osimertinib	• NSCLC avanzado que es resistente a otro EGFR inhibidor de cinasa y positivo para EGFR mutante T790M	• Similar a gefitinib, pero efectos secundarios menos intensos; puede ↑ intervalo QTc
Inhibidores de EGFR de anticuerpos monoclonales: administración intravenosa		
Cetuximab (*IgG1 quimérico humano/ratón*)	• Cáncer colorrectal metastásico con KRAS de tipo salvaje en combinación con quimioterapia • SCC de cabeza y cuello en combinación con radiación o cisplatino	• Erupción cutánea, diarrea, enfermedad pulmonar intersticial • Raras: reacción a la infusión, paro cardiopulmonar, hipomagnesemia
Panitumumab (*IgG2 humano*)	• Cáncer colorrectal metastásico con KRAS de tipo salvaje en combinación con quimioterapia	• Efectos secundarios similares a cetuximab
Necitumumab (*IgG1 humano*)	• NSCLC metastásico en combinación con quimioterapia	• Efectos secundarios similares a cetuximab
Inhibidores del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano		
Inhibidores de la cinasa HER2 de molécula pequeña: administración oral, también inhiben el EGFR		
Lapatinib	• Cáncer de mama HER2 positivo en combinación con capecitabina • Cáncer de mama HER2 positivo, receptores hormonales positivos en combinación con letrozol (AI)	• Erupción en la piel, diarrea • Alguna cardiotoxicidad (menos que trastuzumab, el anticuerpo HER2), prolongación del intervalo QT • Sustrato CYP3A4
Neratinib	• Inhibidor irreversible de EGFR y HER2 • Cáncer de mama HER2 positivo además de quimioterapia	• La diarrea es un efecto adverso importante con 1/3 de los pacientes con grados severos 3-4
Anticuerpos monoclonales HER2 inhibidores: administración intravenosa		
Trastuzumab (*IgG1 humanizado*)	• Cáncer de mama HER2 positivo y cáncer gástrico • Combinación con taxanos posibles como quimioterapia	• Insuficiencia cardiaca congestiva (<5% de LVEF reducida, <1% sintomática); ↑ a 20% en combinación con doxorrubicina debido a cardiotoxicidad; monitorizar LVEF durante y después • Reacción de infusión aguda, náuseas, disnea, erupciones
Pertuzumab (*IgG1 humanizado*)	• Cáncer de mama HER2 positivo en combinación con trastuzumab y taxano	• Se dirige a diferentes dominios HER2 que trastuzumab; previene la dimerización con otros HER • Efectos secundarios similares al trastuzumab
Inhibidores del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas		
Olaratumab (*IgG1 completamente humano*)	• Sarcoma de tejido blando en combinación con doxorrubicina	• Náuseas, fatiga, toxicidad gastrointestinal • Neutropenia, trombocitopenia, aPTT elevado, hipopotasemia, hipofosfatemia
Sección II: inhibidores de proteínas cinasas intracelulares		
Inhibidores mutantes de la cinasa B-RAF		
Vemurafenib	• Melanoma mutante BRAFV600E/K • No es efectivo en el melanoma BRAF de tipo salvaje	• Efectos adversos cutáneos hasta 60%, con SCC en >20% • Artralgia, fatiga, náuseas con menos frecuencia • Puede causar la prolongación del intervalo QT • Sustrato CYP3A4; inhibidor de CYP1A2
Dabrafenib	• BRAFV600E/K melanoma mutante también en combinación con el inhibidor de MEK trametinib • NSCLC mutante BRAF V600E con trametinib • No es efectivo en el melanoma BRAF de tipo salvaje	• Los efectos adversos cutáneos incluyen hiperqueratosis y papiloma • cuSCC en ~10% de los pacientes • Combinación con trametinib ↓ incidencia de cuSCC a 3% y retraso en el inicio • Sustrato CYP2C8 y CYP3A

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *terapias dirigidas (continuación)*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno		
Cobimetinib	• Melanoma mutante BRAFV600E/K	• Diarrea, fotosensibilidad, náuseas comunes • Riesgo de hemorragia, miocardiopatía • Sustrato CYP3A4
Trametinib	• BRAFV600E/K mutante melanoma y BRAF V600E mutante NSCLC: con dabrafenib • Ineficaz en pacientes que desarrollaron resistencia a tratamiento inhibidor de BRAF	• Erupción cutánea, dermatitis acneiforme, diarrea más frecuente; toxicidad cutánea grave en 6% • Riesgo de miocardiopatía, hipertensión, hemorragia, enfermedad pulmonar intersticial • Absorción reducida después de una comida alta en calorías
Inhibidores de proteína cinasa asociados a Janus		
Ruxolitinib	• Policitemia vera • Mielofibrosis	• Trombocitopenia, anemia más frecuente • Carcinoma de células basales raro o SCC • ↓ dosis en insuficiencia renal o hepática • Sustrato CYP3A4
Inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina 4/6		
Palbociclib	• Cáncer de mama HER2-negativo avanzado ER-positivo • Combinación con AI o antiestrógeno (fulvestrant) • En ensayo clínico para otros cánceres	• Común: neutropenia, leucopenia, infecciones, estomatitis, anemia, trombocitopenia, náuseas, diarrea • Sustrato e inhibidor de CYP3A4
Abemaciclib y ribociclib	• En ensayos clínicos para uso, como se indica anteriormente	• Efectos secundarios igual que palbociclib
Inhibidores de la tirosina cinasa de Bruton		
Ibrutinib	• Linfoma de células del manto, CLL, SLL, macroglobulinemia de Waldenström	• Neutropenia, trombocitopenia, diarrea, anemia, dolor musculoesquelético • Inicio lento de la hipertensión posible: controlar la presión arterial • Fibrilación auricular: controlar y tratar • Neoplasias secundarias principalmente de piel, no melanoma • Sustrato CYP3A4
Inhibidores cinasa del linfoma anaplásico		
Imatinib	• CML de fase crónica; melanoma lentígeno mucoso y acral (KIT-mutación positiva), GIST (KIT-mutación positiva), dermatofibrosarcoma protuberans, leucemia mielomonocítica crónica	• Efectos adversos en el tracto gastrointestinal: diarrea, náuseas y vómitos • Retención de líquidos, edema • Mielosupresión rara, hepatotoxicidad • Sustrato CYP3A4
Dasatinib	• CML resistente al imatinib después de la terapia previa	• Efectos adversos: diarrea, náuseas, vómitos • Retención de líquidos, edema, derrames pleurales • Mielosupresión rara, hepatotoxicidad • Biodisponibilidad ↓ después de antiácidos o bloqueadores H_2 • Sustrato CYP3A4
Nilotinib	• CML resistente al imatinib después de la terapia previa	• Efectos adversos: diarrea, náuseas, vómitos, retención de líquidos, edema • Puede ↑ intervalo QT; cuidado con los eventos vasculares, incluida la isquemia • Mielosupresión rara, hepatotoxicidad • Biodisponibilidad ↑ en presencia de alimentos • Sustrato CYP3A4 y Pgp • Inhibidor de Pgp
Bosutinib	• CML con resistencia a terapia previa	• Diarrea, náuseas, trombocitopenia, vómitos, erupción
Ponatinib	• CML resistente y Ph^+ ALL	• Efectos adversos importantes: trombosis, hepatotoxicidad, pancreatitis. • Absorción ↓ por pH gástrico elevado (antagonistas H_2, antiácidos, PPI) • Sustrato CYP3A4
Inhibidores de PI3K (fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-cinasa)		
Alectinib	• NSCLC avanzado con reordenamiento génico que contiene el gen de fusión ALK cinasa • NSCLC avanzado con reordenamiento génico que contiene el gen de fusión de ALK cinasa y progresión de la enfermedad en crizotinib	• La fatiga, el estreñimiento y el edema y la mialgia son efectos adversos frecuentes • Neumonitis, toxicidad GI y hepática; bradicardia e intervalos QT prolongados han sido observados
Ceritinib, crizotinib	• Como arriba	• Como arriba
Inhibidores mTOR (blanco mecánico o mamífero de la rapamicina)		
Idelalisib	• Neoplasias de células B recidivantes o refractarias: CLL (con rituximab), FL, SLL • No indicado para tratamiento de primera línea	• Efectos adversos graves y algunas veces fatales: hepatotoxicidad, colitis, neumonitis, perforaciones intestinales, toxicidad cutánea • Sustrato CYP3A

Inhibidores mTOR (blanco mecánico o mamífero de la rapamicina)		
Temsirolimús	• Carcinoma de célula renal	• Efectos adversos: erupción frecuente, mucositis, anemia, fatiga (30-50%); leucopenia rara, trombocitopenia, enfermedad pulmonar intersticial • Metabolizado a un metabolito activo de mayor duración (sirolimús) por CYP3A4: evitar los inhibidores de CYP3A4, incluido el jugo de toronja
Everolimús	• Carcinoma de células renales • Cáncer de mama: ER avanzado positivo, HER2 negativo en combinación con AI exemestane después de la falla de otra AI (letrozol, anastrazol) • PNET • GIST neuroendocrino no funcional, progresivo, bien diferenciado	• Los efectos adversos se superponen con temsirolimús (véase arriba) • Sustrato CYP3A4
Inhibidores multicinasa		
Cabozantinib	• Carcinoma avanzado de células renales • Adenocarcinoma de pulmón con alteración del gen *MET*	• Diarrea, fatiga, náuseas, dolor abdominal • Hipertensión: controle la presión arterial • No indicado en pacientes con antecedentes de sangrado reciente o evento tromboembólico • Descontinuar en pacientes con perforación GI, fístulas • Sustrato CYP3A4; ↓ dosis con insuficiencia hepática
Vandetanib	• Cáncer de tiroides medular localmente avanzado, progresivo	• Diarrea, colitis, erupción • Prolongación del intervalo QT, *torsades des pointes*, muerte súbita • No usar en pacientes con insuficiencia hepática, síndrome de QT prolongado • Sustrato CYP3A4
Sección III: inhibidores de la angiogénesis tumoral		
Inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular		
Bevacizumab (*IgG1 humanizado*)	• Cáncer colorrectal metastásico combinado con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) • NSCLC combinado con carboplatino y paclitaxel • Cáncer de ovario combinado con quimioterapia • Carcinoma de células renales combinado con interferón α • Glioblastoma después de la terapia previa	• Hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva relacionada: controlar la presión arterial y tratar la hipertensión • Deterioro de la cicatrización de la herida: retrasar la cirugía electiva durante 1 mes después de la última dosis; no reiniciar el tratamiento por, al menos, 1 mes después de la cirugía • Perforación GI espontánea
Ramucirumab (*IgG1 a VEGFR2 completamente humano*)	• Cáncer colorrectal metastásico, adenocarcinoma gástrico avanzado y NSCLC con progresión de la enfermedad en o después del tratamiento previo como un solo fármaco o en combinación con quimioterapia	• Hipertensión, diarrea • Hemorragia, perforaciones GI • Deterioro de la cicatrización de heridas
Aflibercept (*dominio extracelular de VEGFR1/2 fusionado a porción Fc de IgG1 humano*)	• Cáncer colorrectal metastásico en combinación con quimioterapia FOLFIRI después de FOLFOX	• Trampa soluble para ligandos del receptor VEGF • Hipertensión, diarrea • Mayor riesgo de hemorragia, perforación GI • Deterioro de la cicatrización de heridas
Inhibidores de cinasas intracelulares que participan en la angiogénesis		

Sunitinib	• VEGFR2 y múltiples otras cinasas inhibidas
	• Cáncer de células renales metastásico
	• GIST después de resistencia a imatinib
	• Tumores neuroendocrinos pancreáticos
		• Efectos adversos compartidos con antiVEGF: hemorragia, hipertensión, proteinuria (frecuente); tromboembolismo, perforaciones GI (raro)
		• Eventos adversos distintos de antiVEGF:
		  • Fatiga (50-70%), hipotiroidismo (40-60%)
		  • Común: supresión de la médula ósea y diarrea
		  • Menos común: hepatotoxicidad, insuficiencia cardiaca congestiva
		• Controle la presión arterial, los recuentos sanguíneos y las funciones tiroideas a intervalos regulares
		• $t_{1/2}$ de eliminación ~4 días: el régimen en algunos cánceres es de 4 semanas en adelante, 2 semanas de descanso en comparación con la administración diaria continua para otros cánceres

Sorafenib	• Carcinoma hepatocelular (actualmente la única droga aprobada) • Cáncer de células renales metastásico (sin embargo, sunitinib es la primera opción)	• Los efectos vasculares adversos coinciden con los de sunitinib • Más común: fatiga, diarrea, anorexia, erupción • Menos común: supresión de médula ósea, perforación GI, cardiomiopatía
Axitinib	• Inhibición de VEGFR1-3 • Cáncer de células renales avanzado, después del fracaso de la terapia sistémica previa	• Los efectos adversos se superponen con los de antiVEGF: hipertensión, eventos trombóticos y hemorrágicos, perforación GI • Sustrato CYP3A4/5
Lenvatinib	• Inhibición de VEGFR1-3, FGFR, PDGFR • Cáncer de tiroides diferenciado recidivante o metastásico • Cáncer de células renales en combinación con everolimús	• Los efectos adversos se superponen con los de antiVEGF: hipertensión, eventos trombóticos y hemorrágicos, perforación GI • Además: hepatotoxicidad, prolongación QT • Sustrato CYP3A

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *terapias dirigidas (continuación)*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Pazopanib	• Inhibición de VEGFR1-3, FGFRs, KIT, PDGFR. • Carcinoma de células renales avanzado y sarcoma de tejidos blandos avanzado después de la quimioterapia previa	• Los efectos adversos se superponen con los de antiVEGF: hipertensión, eventos trombóticos y hemorrágicos, perforación GI • Además: hepatotoxicidad, prolongación QT • Sustrato CYP3A
Regorafenib	• Inhibición de RET, VEGFR1, PDGFR, FGFR, TIE2, RAF1, BRAF, ABL • Cáncer colorrectal metastásico después de quimioterapia previa y antiVEGF o antiEGFR • GIST avanzado después de imatinib o sunitinib	• Efectos adversos importantes: hepatotoxicidad, hipertensión, eventos trombóticos y hemorrágicos, perforación gastrointestinal y complicaciones de curación de heridas • Sustrato CYP3A
Sección IV: medicamentos dirigidos al sistema inmune		
Inhibidores del punto de control inmune		
Ipilimumab (*antiCTLA-4 de IgG1 completamente humano*)	• Melanoma metastásico como agente único o en combinación con nivolumab (antiPD1) • Están en curso ensayos clínicos con diferentes tipos de cáncer	• Toxicidades inflamatorias autoinmunes en la mayoría de los pacientes (>70%) • Más frecuente: piel (prurito, erupción cutánea, vitiligo), tracto gastrointestinal (diarrea, colitis) • Menos frecuente: hepatitis, neumonitis, hipofisitis, hipo o hipertiroidismo, miocarditis
Tremelimumab (*antiCTLA-4 de IgG2 completamente humano*)	• Están en curso ensayos clínicos con diferentes tipos de cáncer	• Véase arriba
Nivolumab (*antiPD-1 de IgG4 completamente humano*)	• Melanoma avanzado que progresó después de ipilimumab (antiCTLA-4) • NSCLC previamente tratado • Carcinoma avanzado de células renales • Linfoma de Hodgkin recidivante/refractario	• Efectos adversos: erupción cutánea, fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas, estreñimiento • Los efectos adversos graves relacionados con el sistema inmune incluyen neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, disfunción renal, hipofisitis, hipo e hipertiroidismo
Pembrolizumab (*antiPD-1 de IgG4 humanizado*)	• Melanoma avanzado que progresó después de ipilimumab (antiCTLA-4) • NSCLC que expresa PD-L1 y progresó bajo quimioterapia • NSCLC con EGFR de tipo salvaje y ALK y enfermedad en progreso después de la quimioterapia • HNSCC con progresión de la enfermedad después de la quimioterapia	• Efectos adversos: erupción cutánea, fatiga, disnea, dolor musculoesquelético, disminución del apetito, tos, náuseas, estreñimiento • Los efectos adversos graves relacionados con el sistema inmune incluyen neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, disfunción renal, hipofisitis, hipo e hipertiroidismo
Atezolimumab (*antiPD-L1 de IgG1 completamente humano*)	• NSCLC que es resistente al tratamiento • Cáncer urotelial localmente avanzado o metastásico	• Efectos adversos: fatiga, disminución del apetito, disnea, tos, náuseas, dolor musculoesquelético, estreñimiento • En pacientes con cáncer urotelial: infecciones del tracto urinario • Neumonitis, colitis, hepatitis, nefritis, relacionadas con el sistema inmune disfunción, hipo e hipertiroidismo, hipofisitis, insuficiencia adrenal, pancreatitis, síndrome de Guillain-Barré, infecciones graves
Sección V: inhibidores de otros blancos		
Inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa		
Olaparib *inhibidor PARP (poli (ADP-ribosa) polimerasa*)	• Cáncer de ovario después de tres o más líneas anteriores de tratamiento en pacientes con mutantes germinales BRCA	• Efectos adversos: náuseas, vómitos, pérdida del apetito, dolor muscular y articular, anemia; leucemia (rara), neumonía por síndrome mielodisplásico (raro) potencialmente mortal • Sustrato CYP3A4
BCL2 (proteína antiapoptótica): inhibidor oralmente disponible		
Venetoclax	• CLL con deleción 17p (mal pronóstico)	• Neutropenia, trombocitopenia, diarrea, náuseas • Absorción ↑ tres a cinco veces con una comida • Sustrato CYP3A
Talidomida y lenalidomida		
Talidomida	• Mieloma múltiple recién diagnosticado • Mieloma múltiple pretratado, recaído o refractario	• Efecto adverso más grave: neuropatía sensorial en 10-30% de los pacientes; puede no ser reversible después de la interrupción del tratamiento; pacientes con neuropatía preexistente con mayor riesgo • Teratogénico; no usar en el embarazo • Causa sedación, fatiga, estreñimiento • Sedación potenciada por alcohol, clorpromazina, barbitúricos; contrarrestado por el metilfenidato o la metanfetamina

Talidomida y lenalidomida		
Lenalidomida	• Mieloma múltiple • Síndrome mielodisplásico (5q-MDS) • Leucemia linfocítica crónica (CLL)	• Supresión de la función de la médula ósea y leucopenia (20% de los pacientes), toxicidad hepática o renal poco frecuente • Lisis tumoral en algunos pacientes con CLL: inflamación del ganglio linfático y exacerbación tumoral: comience con una dosis más baja en pacientes con CLL • Regula a la baja CD20, un objetivo para la terapia con anticuerpos monoclonales • A diferencia de la talidomida: poca neuropatía, sedación o estreñimiento; falta de teratogenicidad • Se recomienda una reducción de la dosis en pacientes con función renal reducida
Inhibidores de la proteasoma		
Bortezomib	• Mieloma múltiple: terapia inicial y después de una recaída • Linfoma de células del manto: recaída o refractario	• Trombocitopenia (28%), fatiga (12%), neuropatía periférica (12%) • Neutropenia, anemia, vómitos, diarrea, dolor en las extremidades, debilidad • Raras: insuficiencia cardiaca congestiva e intervalos QT prolongados • Metabolizado por CYP3A4; exposición a fármacos del paciente afectado por la administración concomitante de inhibidores o inductores de CYP3A4
Anticuerpos dirigidos a antígenos de superficie celular		
Rituximab (*IgG1 murino/humano quimérico antiCD20*)	• No linfoma de Hodgkin • Leucemia linfocítica crónica • Enfermedades reumáticas y otras enfermedades autoinmunes, incluida la esclerosis múltiple	• Toxicidad relacionada con la infusión con fiebre, erupción cutánea y disnea; depleción de células B; riesgo de neutropenia de inicio tardío de la reacción de hipersensibilidad: use un aumento lento en la velocidad de infusión y antihistamínicos • Raras: reacción cutánea mucocutánea grave, incluido el síndrome de Stevens-Johnson • Riesgo de síndrome de lisis tumoral en pacientes con gran carga tumoral en la circulación: use inicialmente una dosis inferior • Reactivación del virus de la hepatitis B o del virus del polioma JC
Ofatumumab (*IgG1 completamente humano antiCD20*)	• CLL después del fracaso del tratamiento	• Inmunosupresión e infecciones oportunistas, reacción de hipersensibilidad durante la infusión y mielosupresión: controle los recuentos sanguíneos durante el tratamiento
Obinutuzumab (*IgG1 humanizado antiCD20*)	• CLL en combinación con quimioterapia	• Efectos adversos frecuentes: citopenia, fiebre, tos y trastornos musculoesqueléticos
Alemtuzumab (*Campath o lemtrada; IgG1 humanizado antiCD52*)	• CLL (etiqueta: *Campath*) • Esclerosis múltiple (etiqueta: *Lemtrada*)	• Toxicidad relacionada con la infusión, agotamiento de las células T con aumento de la infección; mielosupresión con pancitopenia • Profilaxis antibiótica
Dinutuximab (*ratón/humano quimérico antiGD2*)	• Neuroblastoma de alto riesgo	• Reacción de infusión • Daño en el nervio
Daratumumab (*IgG1 humano antiCD38*)	• Mieloma múltiple en combinación con lenalidomida o bortezomb	• Reacciones a la infusión • Neuropatía sensorial periférica, infección del tracto respiratorio superior
Elotuzumab (*IgG1 humanizado antiCD319*) (SLAMF7)	• Mieloma múltiple después de una a tres terapias previas	• Reacción de infusión
Blinatumomab (*biespecífico antiCD19 y antiCD3*)	• ALL de precursor de células B refractarias o recidivadas Ph-negativas	• Síndrome de liberación de citocinas, toxicidad neurológica, fiebre neutropénica

Nota: Sustrato de CYP3A4: para los fármacos que están sujetos al metabolismo hepático por las enzimas CYP, la exposición a un fármaco de un paciente puede verse afectada por la administración conjunta de inhibidores o inductores de CYP3A4 y puede reducir la eficacia o aumentar los efectos secundarios.
Toxicidad embriofetal: tenga en cuenta que todos estos medicamentos pueden causar daño al feto. Se debe aconsejar a las mujeres sobre el riesgo potencial para un feto y que eviten el embarazo mientras toman el medicamento y durante 1 mes después del cese de la terapia. Se debe aconsejar a los hombres que eviten engendrar un hijo durante el mismo periodo. Se debe evitar la lactancia durante las terapias.

Bibliografía

Callahan MK, *et al*. Targeting T cell co-receptors for cancer therapy. *Immunity* **2016**;*44*:1069–1078.

Chapman PB, *et al*. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* **2011**;*364*:2507–2516.

Choueiri TK, *et al*. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **2016**;*17*:917–927.

Cristofanilli M, *et al*. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* **2016**;*17*:425–439.

Curran MA, *et al*. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* **2010**;*107*:4275–4280.

Dibble CC, Cantley LC. Regulation of mTORC1 by PI3K Signaling. *Trends Cell Biol* **2015**;*25*:545–555.

Dyson NJ. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma. *Genes Dev* **2016**;*30*:1492–1502.

Ebert PJR, *et al*. MAP kinase inhibition promotes T cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade. *Immunity* **2016**;*44*:609–621.

Elkins JM, *et al*. Comprehensive characterization of the Published Kinase Inhibitor Set. *Nat Biotechnol* **2015**;*34*:95–103.

Fink EC, Ebert BL. The novel mechanism of lenalidomide activity. *Blood* **2015**;*126*:2366–2369.

Finn RS, *et al*. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* **2016**;*375*:1925–1936.

Flaherty KT, *et al*. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutation. *N Engl J Med* **2012**;*367*:1694–1703.

Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* **1971**;*285*:1182–1186.

Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities. *Nat Rev Drug Discov* **2014**;*13*:140–156.
Guri Y, Hall MN. mTOR signaling confers resistance to targeted cancer drugs. *Trends in Cancer* **2016**;*2*:688–697.
Hall MN. TOR and paradigm change: cell growth is controlled. *Mol Biol Cell* **2016**;*27*:2804–2806.
Hamid O, *et al*. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* **2013**;*369*:134–144.
Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* **2011**;*144*:646–674.
Hansel TT, *et al*. The safety and side effects of monoclonal antibodies. *Nat Rev Drug Discov* **2010**;*9*:325–338.
Hodi FS, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* **2010**;*363*:711–723.
Hughes PE, *et al*. Targeted therapy and checkpoint immunotherapy combinations for the treatment of cancer. *Trends Immunol* **2016**;*37*:462–476.
Hurwitz H, *et al*. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorina for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **2004**;*350*: 2335–2342.
Jia Y, *et al*. Overcoming EGFR(T790M) and EGFR(C797S) resistance with mutant-selective allosteric inhibitors. *Nature* **2016**;*534*:129–132.
Johnson DB, *et al*. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* **2016**;*375*:1749–1755.
Judson I, van der Graaf WT. Sarcoma: olaratumab—really a breakthrough for soft-tissue sarcomas? *Nat Rev Clin Oncol* **2016**;*13*:534–536.
Katayama R, *et al*. Therapeutic targeting of anaplastic lymphoma kinase in lung cancer: a paradigm for precision cancer medicine. *Clin Cancer Res* **2015**;*21*:2227–2235.
Kim KB, *et al*. Phase II study of the MEK1/MEK2 inhibitor trametinib in patients with metastatic BRAF-mutant cutaneous melanoma previously treated with or without a BRAF inhibitor. *J Clin Oncol* **2013**; *31*:482–489.
King CR, *et al*. Amplification of a novel v-erbB-related gene in a human mammary carcinoma. *Science* (New York, NY) **1985**;*229*:974–976.
Klebanoff CA, *et al*. Prospects for gene-engineered T cell immunotherapy for solid cancers. *Nat Med* **2016**;*22*:26–36.
Krönke J, *et al*. Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1α in del (5q) MDS. *Nature* **2015**;*523*:183–188.
Liao W, *et al*. Interleukin-2 at the crossroads of effector responses, tolerance, and immunotherapy. *Immunity* **2013**;*38*:13–25.
Lu G, *et al*. The myeloma drug lenalidomide promotes the cereblondependent destruction of Ikaros proteins. *Science (*New York, NY) **2014**;*343*:305–309.
Martelli MP, *et al*. EML4-ALK rearrangement in non-small cell lung cancer and non-tumor lung tissues. *Am J Pathol* **2010**;*174*:661–670.
Mellman I, *et al*. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* **2011**;*480*: 480–489.
Mellman I, *et al*. De-risking immunotherapy: report of a consensus workshop of the Cancer Immunotherapy Consortium of the Cancer Research Institute. *Cancer Immunol Res* **2016**;*4*:279–288.
Monteiro J. Timeline: checkpoint blockade. *Cell* **2015**;*162*:1434.
et al. Oral ixazomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. *N Engl J Med* **2016**;*374*:1621–1634.
Nagy JA, *et al*. VEGF-A and the induction of pathological angiogenesis. *Ann Rev Pathol* **2007**;*2*:251–275.
Neul C, *et al*. Impact of membrane drug transporters on resistance to small-molecule tyrosine kinase inhibitors. *Trends Pharmacol Sci* **2016**; *37*:904–932.
O'Leary B, *et al*. Treating cancer with selective CDK4/6 inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* **2016**;*13*:470–430.
Oxnard GR, *et al*. Association between plasma genotyping and outcomes of treatment with osimertinib (AZD9291) in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* **2016**;*34*:3375–3382.
Paik PK, *et al*. Response to MET inhibitors in patients with stage IV lung adenocarcinomas harboring MET mutations causing exon 14 skipping. *Cancer Discov* **2015**;*5*:842–849.
Park JW, *et al*. Adaptive randomization of neratinib in early breast cancer. *N Engl J Med* **2016**;*375*:11–22.
Restifo NP, *et al*. Acquired resistance to immunotherapy and future challenges. *Nat Rev Cancer* **2016**;*16*:121–126.
Robert C, *et al*. Drug of the year: programmed death-1 receptor/ programmed death-1 ligand-1 receptor monoclonal antibodies. *Eur J Cancer* **2013**;*49*:2968–2971.
Robert C, *et al*. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* **2014**;*384*: 1109–1117.
Robert C, *et al*. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* **2015**;*372*:30–39.
Roskoski R Jr. Anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitors in the treatment of ALK-driven lung cancers. *Pharmacol Res* **2017**;*117*:343–356.
Saltz L, *et al*. Panitumumab. *Nat Rev Drug Discov* **2006**;*5*:987–988.
Schadendorf D, *et al*. Pooled analysis of long-term survival data from phase ii and phase iii trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* **2015**;*33*:1889–1894.
Schechter AL, *et al*. The neu gene: an erbB-homologous gene distinct from and unlinked to the gene encoding the EGF receptor. *Science* (New York, NY) **1985**;*229*:976–978.
Slamon DJ, *et al*. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science (*New York, NY) **1987**;*235*:177–182.
Slamon DJ, *et al*. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* **2001**;*344*:783–792.
Smit EF, Baas P. Lung cancer in 2015: bypassing checkpoints, overcoming resistance, and honing in on new targets. *Nat Rev Clin Oncol* **2015**;*13*:75–76.
Swain SM, *et al*. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* **2015**;*372*:724–734.
Tallis M, *et al*. Poly(ADP-ribosyl)ation in regulation of chromatin structure and the DNA damage response. *Chromosoma* **2014**;*123*:79–90.
Tap WD, *et al*. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* (London, England) **2016**;*388*:488–497.
Thomas A, *et al*. Refining the treatment of NSCLC according to histological and molecular subtypes. *Nat Rev Clin Oncol* **2015**;*12*:511–26.
Thress KS, *et al*. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat Med* **2015**;*21*:560–562.
Trivedi S, *et al*. Anti-EGFR targeted monoclonal antibody isotype influences antitumor cellular immunity in head and neck cancer patients. *Clin Cancer Res* **2016**;*22*:5229–5237.
Van Cutsem E, *et al*. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* **2009**;*360*:1408–1417.
Vultur A, Herlyn M. SnapShot: melanoma. *Cancer Cell* **2013**;*23*:706.e1.
Wei H, Yu X. Functions of PARylation in DNA damage repair pathways. *Genom Proteom Bioinform* **2016**;*14*:131–139.
Wells JA, *et al*. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* **2015**;*372*:1193–1203.
Wolchok JD, *et al*. Nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* **2013**;*369*:122–133.
Wolff AC, *et al*. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* **2013**;*31*:3997–4013.

Capítulo 68

Hormonas y fármacos relacionados en la terapia contra el cáncer

Claudine Isaacs, Anton Wellstein y Anna T. Riegel

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL RECEPTOR GLUCOCORTICOIDE

ESTRÓGENOS Y ANDRÓGENOS EN EL CÁNCER

- Terapia hormonal del cáncer de mama
- Terapia hormonal del cáncer de próstata

Apuntes sobre los regímenes de tratamiento

Los regímenes de tratamiento del cáncer cambian para reflejar los avances continuos en la ciencia básica y clínica: nuevos fármacos, tanto moléculas pequeñas como biológicas; métodos mejorados de selección y tiempo de administración de medicamentos, agentes con propiedades y selectividades farmacocinéticas alteradas, el uso de combinaciones racionales de multifármacos, y un mayor conocimiento de la biología celular básica de la tumorogénesis, la metástasis y la función inmune, entre otros avances. Como consecuencia, en este capítulo se presentan relativamente pocos regímenes de tratamiento detallados, más bien remitimos al lector a los recursos basados en la web de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN). En la tabla 67-1 se proporciona los detalles y se demuestran las complejidades del tratamiento de dos cánceres.

El crecimiento de una cantidad de cánceres depende de las hormonas o está regulado por hormonas. Los glucocorticoides se utilizan por sus propiedades antiproliferativas y linfocíticas, y para mejorar las respuestas adversas a otros tratamientos. Los antagonistas de los estrógenos y los andrógenos, los inhibidores de la síntesis de esteroides y los análogos y antagonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) son todos efectivos para extender la supervivencia y retrasar, o prevenir, la recurrencia del cáncer de mama y de próstata. Estas moléculas interrumpen el eje estimulador creado por reservas sistémicas de andrógenos y estrógenos, inhiben la producción de hormonas o la unión de hormonas a los receptores y, finalmente, bloquean la expresión de genes que promueven el crecimiento y la supervivencia del tumor.

Fármacos que actúan sobre el receptor glucocorticoide

La farmacología, los principales usos terapéuticos y los efectos tóxicos de los glucocorticoides se analizan en el capítulo 46. Aquí sólo se consideran las aplicaciones de estos fármacos en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas.

Los glucocorticoides funcionan al unirse a un receptor de glucocorticoides (GR) específico, que es un miembro de la familia de receptores nucleares de los factores de transcripción. El GR se transloca al núcleo e induce cambios complejos en la expresión génica (capítulo 46) que conducen a respuestas antiproliferativas y apoptóticas en las células sensibles. Debido a sus efectos linfocíticos y su capacidad para suprimir la mitosis en los linfocitos, los glucocorticoides se usan como agentes citotóxicos en el tratamiento de la leucemia aguda en niños y el linfoma maligno en niños y adultos. En la leucemia aguda linfoblástica o indiferenciada de la infancia, los glucocorticoides pueden producir una rápida mejoría clínica y remisiones hematológicas objetivas en 30% de los niños. Sin embargo, la duración de la remisión es breve. Las remisiones ocurren más rápidamente con los glucocorticoides, que con los antimetabolitos y no existe muestra de resistencia cruzada a agentes no relacionados. Por tanto, la terapia se inicia con *prednisona* y *vincristina*, a menudo seguido de una antraciclina o *metotrexato*, y *L-asparaginasa*. Los glucocorticoides son un componente valioso de los regímenes curativos para otras neoplasias linfoides, incluida la enfermedad de Hodgkin, el linfoma no Hodgkin, el mieloma múltiple y la leucemia linfocítica crónica (CLL). Los glucocorticoides son extremadamente útiles para controlar la anemia hemolítica autoinmune y la trombocitopenia asociada con la CLL.

Varios glucocorticoides están disponibles y en dosis equivalentes ejercen efectos similares (véase capítulo 46). La prednisona, por ejemplo, de forma general se administra por vía oral en dosis de hasta 100 mg durante los primeros días y se reduce gradualmente a la dosis efectiva más baja posible. Los efectos secundarios de estos agentes incluyen intolerancia a la glucosa, inmunosupresión, osteoporosis y psicosis (véase capítulo 46). La dexametasona es uno de los agentes preferidos para la inducción de la remisión en el mieloma múltiple, por lo general en combinación con el bortezomib, las antraciclinas o la lenalidomida. Los glucocorticoides, en particular la dexametasona, se usan junto con la radioterapia para reducir el edema relacionado con tumores en áreas críticas como el mediastino superior, el cerebro y la médula espinal. Con frecuencia las dosis más bajas (4-6 mg cada 6 h) pueden tener efectos dramáticos en la restauración de la función neurológica en pacientes con metástasis cerebral, pero estos efectos son temporales. Sin embargo, los cambios agudos en la dosificación de la dexametasona pueden conducir a un recrudecimiento rápido de los síntomas. La dexametasona no debe interrumpirse abruptamente en pacientes que reciben radioterapia o quimioterapia para las metástasis cerebrales. La dexametasona también se usa con frecuencia como parte de un régimen antiemético en pacientes que reciben quimioterapia.

Estrógenos y andrógenos en el cáncer

La farmacología de los estrógenos y los andrógenos se describe en detalle en los capítulos 44 y 45. Estos agentes son valiosos en ciertos tipos de cáncer, especialmente en los de próstata y mama, porque estos órganos son dependientes de las hormonas para su crecimiento, función e integridad morfológica.

Terapia hormonal del cáncer de mama

Históricamente, las altas dosis de estrógeno se han reconocido como un tratamiento eficaz del cáncer de mama. Estudios más recientes han sugerido que dosis más bajas de estrógeno pueden ser efectivas en el tratamiento de la enfermedad endocrino resistente (Ellis *et al.*, 2009). El efecto inhibidor del crecimiento de los estrógenos puede estar relacionado con su capacidad para inducir la apoptosis en el cáncer de mama endocrino resistente (Jordan, 2015; Song y Santen, 2003). Sin embargo, se ha encontrado que la interrupción de la señalización inducida por estrógenos con antiestrógenos como el tamoxifeno y los medicamentos, que reducen la producción de estrógenos como el inhibidor de aromatasa (AI) y los análogos de la GnRH, es más efectiva y mejor tolerada. Estos medicamentos han reemplazado en gran medida a los estrógenos o a los andrógenos para el tratamiento del cáncer de mama.

La presencia del receptor de estrógenos (ER) y del receptor de progesterona (PR) en el tejido del cáncer de mama identifica al subconjunto de pacientes con receptores de hormonas positivos (HR^+) con más de 60% de probabilidad de responder a la terapia hormonal. La tasa de respuesta al tratamiento antiestrógeno es algo menor en el subconjunto de pacientes con tumores que son ER^+ o PR^+, pero también positivos para la ampli-

Abreviaturas

ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
ADT: (*androgen deprivation therapy*) Tratamiento de privación de andrógenos
AI: (*aromatase inhibitor*) Inhibidor de aromatasa
ALL: (*acute lymphoblastic leukemia*) Leucemia linfoblástica aguda
AR: (*androgen receptor*) Receptor de andrógenos
CDK: (*cyclin-dependent kinase*) Cinasa dependiente de ciclina
CLL: (*chronic lymphocytic leukemia*) Leucemia linfocítica crónica
CRPC: (*castration-resistant prostate cancer*) Cáncer de próstata resistente a la castración
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DHEA: (*dehydroepiandrosterone*) Dehidroepiandrosterona
ER: (*estrogen receptor*) Receptor de estrógenos
ERE: (*estrogen-response element*) Elemento de respuesta estrogénica
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Alimentos y Medicamentos
FSH: (*follicle-stimulating hormone*) Hormona folículo estimulante
HL: (*Hodgkin lymphoma*) Linfoma Hodgkin
HR: (*hormone receptor*) Receptor de hormonas
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GnRH: (*gonadotropin-releasing hormone*) Hormona liberadora de gonadotropina
GR: (*glucocorticoid receptor*) Receptor de glucocorticoides
HR: (*hormone receptor (i.e., ER^+/PR^+)* Receptor de hormonas (ER^+/PR^+)
LH: (*luteinizing hormone*) Hormona luteinizante
MM: (*multiple myeloma*) Mieloma múltiple
mTOR: (*mechanistic target of rapamycin*) Objetivo farmacológico de la rapamicina
NCCN: (*National Comprehensive Cancer Network*) Red Nacional Integral del Cáncer
NHL: (*non-Hodgkin lymphoma*) Linfoma no Hodgkin
PR: (*progesterone receptor*) Receptor de progesterona
PSA: (*prostate-specific antigen*) Antígeno prostático específico
SERD: (*selective estrogen receptor downregulator*) Regulador descendente selectivo del receptor de estrógeno
SERM: (*selective estrogen receptor modulator*) Modulador selectivo del receptor de estrógeno

ficación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano HER2/neu. Por el contrario, los carcinomas ER negativos y PR negativos no responden a la terapia hormonal. En pacientes con cáncer metastásico, las respuestas a la terapia hormonal pueden no ser aparentes clínicamente o por imágenes durante 8-12 semanas. La medicación por lo general debe continuarse hasta que la enfermedad progrese o se desarrollen toxicidades no deseadas.

Los enfoques antiestrogénicos para la terapia del cáncer de mama HR^+ incluyen el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), reguladores descendentes selectivos de los receptores de estrógenos (SERD) y los AI (tabla 68-1).

Fármacos que actúan sobre el receptor de estrógeno

Moduladores selectivos del receptor de estrógeno. Los SERM se unen al ER y ejercen efectos estrogénicos o antiestrogénicos, según el órgano específico (capítulo 44). El tamoxifeno es el medicamento antiestrogénico más ampliamente estudiado que se utiliza en el tratamiento del cáncer de mama. El tamoxifeno también ejerce efectos agonistas estrogénicos en los tejidos no mamarios, lo que influye en el índice terapéutico general del fármaco. Por tanto, se han desarrollado varios nuevos compuestos antiestrogénicos que ofrecen el potencial para una mayor eficacia y toxicidad reducida en comparación con el tamoxifeno. Estos nuevos antiestrogénicos se pueden dividir en análogos del tamoxifeno (p. ej., el toremifeno, el droloxifeno, el idoxifeno); compuestos de "anillo fijo" (p. ej., el raloxifeno, el bazedoxifeno, el lasofoxifeno, el arzoxifeno, el miproxifeno, el levormeloxifeno), y los SERD (p. ej., el fulvestrant), estos últimos también denominados "antiestrógenos puros" (Howell *et al.*, 2004; McDonnell y Wardell, 2010).

Tamoxifeno. El tamoxifeno se desarrolló como un anticonceptivo oral, pero se descubrió que induce la ovulación y tiene efectos antiproliferativos sobre las líneas celulares del cáncer de mama dependiente de estrógenos (Jordan, 2006). El tamoxifeno se prescribe para la terapia adyuvante del cáncer de mama en etapa inicial (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2011) y para el tratamiento del cáncer de mama avanzado (Burstein *et al.*, 2010). El tamoxifeno y otros SERM como el raloxifeno también se usan para la prevención del cáncer de mama en pacientes de alto riesgo, como aquellos con un historial familiar fuerte o una patología mamaria no maligna previa (Visvanathan *et al.*, 2013). Los usos, la farmacología y el mecanismo de acción del raloxifeno se analizan en el capítulo 44.

- ***Mecanismo de acción.*** El tamoxifeno es un inhibidor competitivo de los estrógenos (p. ej., 17β-estradiol), se une al ER y antagoniza la proliferación del cáncer de mama humano inducida por estrógeno. Existen dos subtipos de ER: ERα y ERβ, que tienen diferentes distribuciones de tejido y pueden homo- o heterodimerizar. La unión de los estrógenos y los SERM a los sitios de unión de estrógenos de los ER inicia un cambio en la conformación del ER, la disociación del ER de las proteínas de choque térmico y la dimerización del ER. La dimerización facilita la unión del ER a los ERE de DNA específicos en la vecindad de genes regulados por estrógenos. Las proteínas correguladoras interactúan con el receptor ligante para actuar como correpresores o coactivadores de la expresión génica (capítulo 44). Los excelentes estudios de la estructura cristalina del ERα unido a ligandos diferentes indican que, cuando un agonista ER se une al dominio de unión del ligando del ER, la hélice 12 permite el reclutamiento de coactivadores. Por el contrario, con un antagonista de estrógenos como el 4-hidroxitamoxifeno unido al ER, la hélice 12 se desplaza, la unión de los coactivadores se interrumpe y se inhibe la posterior transcripción génica inducida por estrógenos (Nettles y Greene, 2005). Las diferencias en la distribución tisular de los subtipos de ER y la función y las cantidades relativas de diferentes proteínas correguladoras transcripcionales probablemente explican la respuesta antagonista del tamoxifeno en el cáncer de mama ER^+ y las actividades agonistas parciales en los tejidos no cancerosos. Los órganos que muestran los efectos agonistas del tamoxifeno incluyen el endometrio uterino (hipertrofia endometrial, hemorragia vaginal y cáncer de endometrio); el sistema de coagulación (tromboembolismo); el metabolismo óseo (aumento de la densidad mineral ósea, que puede retrasar el desarrollo de la osteoporosis); y el hígado (el tamoxifeno reduce el colesterol sérico total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y las lipoproteínas y aumenta los niveles de apolipoproteína A-I).
- ***ADME.*** El tamoxifeno se absorbe muy fácil después de la administración oral, con concentraciones máximas mensurables después de 3-7 h y los niveles de estado estacionario se alcanzan a las 4-6 semanas. El metabolismo del tamoxifeno es complejo y principalmente implica a los CYP 3A4/5 y 2D6 en la formación de *N*-desmetilotamoxifeno y al CYP2D6 para formar 4-hidroxitamoxifeno, un metabolito más potente (figura 68-1). Ambos metabolitos se pueden convertir más adelante en más 4-hidroxi-*N*-desmetiltamoxifeno (endoxifeno), que conserva una gran afinidad por el ER. El medicamento original tiene una $t_{1/2}$ terminal de 7 días. Después de la circulación enterohepática, los glucurónidos y otros metabolitos se excretan en las heces; la excreción en la orina es mínima. Los polimorfismos en el CYP2D6 que reducen su actividad conducen a niveles plasmáticos más bajos de los metabolitos potentes 4-OH tamoxifeno y endoxifeno, pero si esto conduce a una eficacia inferior del tratamiento con tamoxifeno y mayores riesgos de recaída de la enfermedad no está claro (Hertz y Rae, 2016). Mientras que los medicamentos que inhiben la actividad del CYP2D6, como los antidepresivos, se han postulado para minimizar la actividad del tamoxifeno en el cáncer de mama, estudios más recientes no sugieren un impacto clínicamente significativo (Haque *et al.*, 2016).
- ***Usos terapéuticos***. El tamoxifeno se administra por vía oral una vez al día. El tamoxifeno se usa para el tratamiento de las mujeres con cáncer de mama metastásico ER^+, o después de la escisión primaria de un tumor ER^+ como un tratamiento adyuvante para prevenir la recurrencia y extender la supervivencia general. Para el tratamiento adyuvante de mujeres premenopáusicas, el tamoxifeno se administra durante al menos 5 años (tabla 68-1). El tamoxifeno también se puede usar para las mujeres posmenopáusicas, pero se prefieren los AI, debido a que están asociadas con mayores reducciones en el riesgo de recurrencia (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, 2015). Estudios recientes indicaron que los pacientes con cáncer de mama obtienen un beneficio adicional modesto, en términos de supervivencia libre de enfermedad, supervivencia general y disminución del riesgo de cáncer de mama contralateral, si se toma tamoxifeno hasta 10 años o si se continúa los AI durante 5-10 años después de completar 5 años de tamoxifeno (Davies *et al.*, 2013; Goss *et al.*, 2016). Es de destacar que, aunque se toma por tiempo limitado, se ha demostrado que el tamoxifeno tiene beneficios persistentes a largo plazo (Ekholm *et al.*, 2016). El tamoxifeno se puede tomar como única terapia adyuvante o después de la quimioterapia adyuvante (tabla 68-1). Las estrategias antiestrogénicas alternativas o adicionales en el tratamiento adyuvante de las

TABLA 68-1 Terapia antiestrógeno en el cáncer de mama ER+

FÁRMACO (DOSIS DIARIA ESTÁNDAR)	ENFOQUE TERAPÉUTICO EN EL ÁMBITO DE LA ENFERMEDAD					
	QUIMIOPREVENCIÓN		TERAPIA ADYUVANTE		ENFERMEDAD METASTÁSICA	
	PREMENOPAUSIA	POSMENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	POSMENOPAUSIA	PREMENOPAUSIA	POSMENOPAUSIA
Tamoxifeno (20 mg PO)	Sí (5 años)	Sí (5 años)	Sí (5-10 años)	Sí (antes del AI por 2-5 años)	Sí	Sí
Raloxifeno (60 mg PO)	X	Sí (5 años)	X	X	X	X
Fulvestrant (500 mg IM día 1, día 15, día 29, luego una vez por mes)	X	X	X	X	X	Sí
Anastrozol (1 mg PO)	X	Sí (5 años)	X	Sí (5-10 años) (desde o después del Tam)	X	Sí
Letrozol (2.5 mg PO)	X		X	Sí (5-10 años) (desde o después del Tam)	X	Sí
Exemestano (25 mg PO)	X	Sí (5 años)	X	Sí (5-10 años) (desde o después del Tam)	X	Sí

X: no indicado.

mujeres premenopáusicas con cáncer de mama ER^+ incluyen la oofo-rectomía o la supresión de la función ovárica con análogos de la GnRH (tabla 68-2), que se administran en combinación con tamoxifeno o un AI. Estas combinaciones utilizadas en mujeres premenopáusicas redu-cen aún más la estimulación de estrógeno del cáncer de mama y dan lugar a tasas más bajas de recurrencia de la enfermedad en mujeres muy jóvenes y en pacientes que reciben quimioterapia (Francis *et al.*, 2015). Algunos estudios sugirieron mejores tasas de respuesta con es-tas combinaciones en pacientes con enfermedad metastásica. El ta-moxifeno también ha demostrado efectividad (una reducción de 40-50% en la incidencia de tumores) en la prevención del cáncer de mama en mujeres con riesgo mayor (Fisher *et al.*, 1998). En el contexto pre-ventivo, el tamoxifeno reduce sólo los tumores ER^+, no los tumores ER negativos, y no afecta la mortalidad general.

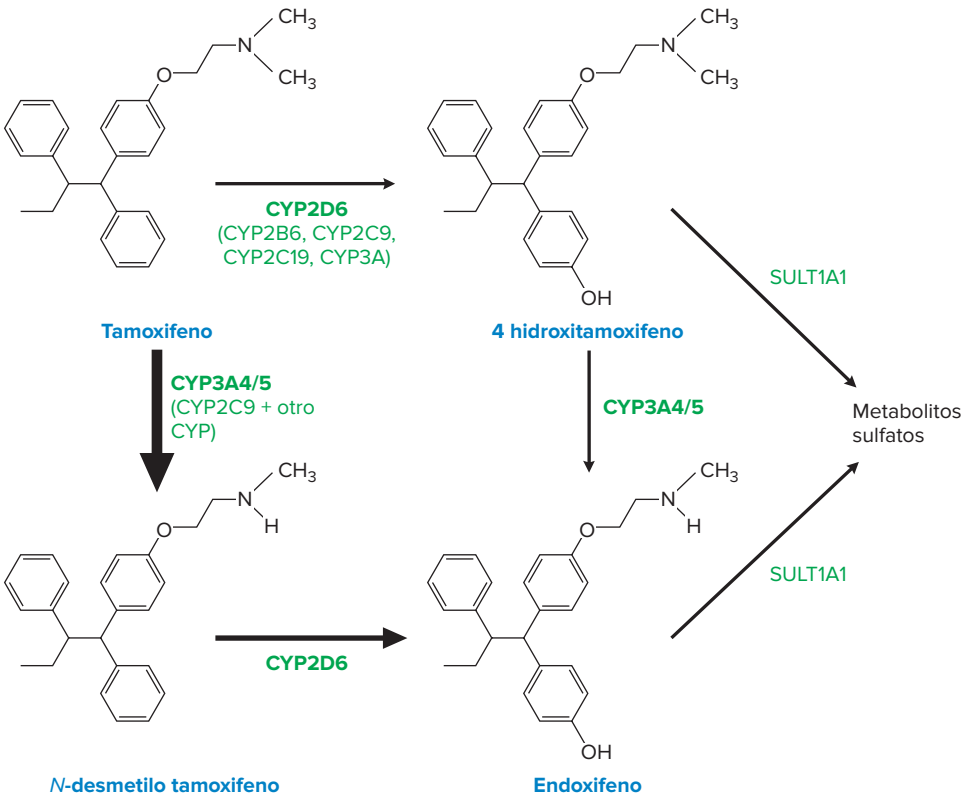


Figura 68-1 *El tamoxifeno y sus metabolitos.*

TABLA 68-2 Estructuras de los análogos de la GnRH y del decapéptido GnRH

RESIDUO DE AMINOÁCIDO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	FORMA DE DOSIFICACIÓN
Agonistas											
GnRH	PyroGlu	His	Trp	Ser	Tyr	Gly	Leu	Arg	Pro	Gly-NH_2	
Leuprolida	———					D-Leu	———		Pro-NHEt		IM, SC, depósito
Buserelina*	———					D-Ser(tBu)	———		Pro-NHEt		SC, IN
Nafarelina	———					D-Nal	———			Gly-NH_2	IN
Deslorelina*	———					D-Trp	———		Pro-NHEt		SC, IM, depósito
Histrelina	———					D-His (ImBzl)	———		Pro-NHEt		SC, depósito
Triptorelina	———					D-Trp	———			Gly-NH_2	IM, depósito
Goserelina	———					D-Ser(tBu)	———			AzGly-NH_2	Implante SC
Antagonistas											
Cetrorelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	———		D-Cit	———			D-Ala-NH_2	SC
Ganirelix*	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	———		D-hArg$(Et)_2$	——	D-hArg$(Et)_2$	———	D-Ala-NH_2	SC
Abarelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	——	Tyr(N-Me)	D-Asn	——	Lys(iPr)	———	D-Ala-NH_2	SC, depósito
Degarelix	Ac-D-Nal	D-Cpa	D-Pal	——	4Aph HO	4Aph (Cbm)	——	I lys	———	D-Ala-NH_2	SC

(———) indica identidad con el aminoácido del compuesto original, GnRH. *No disponible en Estados Unidos.
Ac: acetilo; AzGli: azaglicil; Cpa: clorofenilalanil; D-Nal: 3-(2-naftil)-D-alanil; hArg (Et)2: etil homoarginina; 4Aph (Cbm): 4 acetil fenilalanina (carbamoil); I: imido; IN: intranasal; IM: intramuscular; ImBzl: imidobencilo; IV: intravenoso; NHEt: N-etilamida; Pal: 3-piridilalanil; SC: subcutáneo; tBu: t butilo.

- ***Toxicidad.*** Las reacciones adversas comunes al tamoxifeno incluyen síntomas vasomotores (sofocos), atrofia del revestimiento de la vagina, irregularidades menstruales, hemorragia y secreciones vaginales, prurito de la vulva y ocurren con una creciente gravedad en mujeres posmenopáusicas. Debido a la actividad agonista parcial, el tamoxifeno también aumenta la incidencia del cáncer de endometrio de dos a tres veces, particularmente en las mujeres posmenopáusicas, quienes reciben tamoxifeno por más de 2 años. El tamoxifeno incrementa de forma leve el riesgo de eventos tromboembólicos, que aumentan con la edad del paciente y también en el periodo perioperatorio. Por tanto, a menudo es recomendable suspender temporalmente el tamoxifeno antes de la cirugía electiva. El tamoxifeno puede causar depósitos retinianos, la disminución de la agudeza visual y cataratas, aunque estos cambios son poco frecuentes.
- ***Resistencia endocrina.*** La resistencia inicial o adquirida a las terapias endocrinas (el tamoxifeno o los AI) ocurre con frecuencia (Moy y Goss, 2006). Múltiples mecanismos contribuyen a la resistencia endocrina en el cáncer de mama (Clarke *et al.*, 2015); estos mecanismos incluyen la pérdida de la expresión del ER, los cambios en la expresión correguladora, y la activación independiente de hormona del ER por la cinasa de estrés o las vías del factor de crecimiento celular activado por cinasa. En particular, el intercambio entre el ER y la vía HER2/neu ha sido implicado en la resistencia al tamoxifeno. En una porción significativa de los cánceres de mama metastásicos, la terapia de privación de estrógenos puede conducir a la selección de células cancerosas que expresan un ER con mutaciones que permiten la activación independiente de la hormona. Las mutaciones del ER adquiridas también contribuyen al crecimiento del cáncer de mama endocrino resistente (Jeselsohn *et al.*, 2015).

Toremifeno. El toremifeno es un trifeniletileno derivado del tamoxifeno y tiene un perfil farmacológico, eficacia clínica y seguridad similar (Howell *et al.*, 2004). El toremifeno se usa ocasionalmente en el entorno metastásico para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres con tumores que son ER^+ o de estado de receptor desconocido. En casos raros, el toremifeno puede causar problemas del ritmo cardiaco a través de la prolongación del intervalo QT.

Reguladores descendentes selectivos de receptores de estrógenos. Los SERD, también denominados *antiestrógenos puros*, incluyen el fulvestrant y varios agentes en ensayos experimentales. Los SERD, a diferencia de los SERM, carecen de actividad agonista de estrógenos.

Fulvestrant. El fulvestrant es actualmente el único SERD aprobado por la FDA, ya sea como agente único o en combinación con el palbociclib, un inhibidor CDK4/6 (capítulo 67), para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama metastásico HR^+, que han progresado en la terapia antiestrógeno.

Mecanismo de acción. El fulvestrant es un antiestrógeno esteroideo que se une al ER con una afinidad 100 veces mayor que el tamoxifeno. El fármaco no sólo inhibe la unión del estrógeno, sino que también altera la estructura del receptor de modo que el receptor es focalizado para la degradación proteosomal; el fulvestrant también puede inhibir la dimerización del receptor. A diferencia del tamoxifeno, el cual estabiliza e incluso aumenta la expresión del ER, el fulvestrant reduce el número de moléculas de ER en las células; como consecuencia de esta regulación descendente de ER, el fármaco anula la transcripción mediada por el ER de genes dependientes de estrógenos.

ADME. El fulvestrant se administra por vía intramuscular con una dosis de carga inicial quincenal en el primer mes, seguida de inyecciones una vez al mes. Con el uso de este régimen de dosificación, los niveles de estado estacionario se alcanzan dentro del primer mes (Robertson *et al.*, 2014) (tabla 68-1). Las concentraciones plasmáticas máximas se logran en unos 7 días después de la administración intramuscular del fulvestrant y la $t_{1/2}$ en el plasma es de cerca de 40 días. Existe una distribución rápida y una unión extensa a las proteínas de este fármaco altamente lipofílico. Varias vías, similares a las del metabolismo de los esteroides (la oxidación, la hidroxilación aromática y la conjugación), metabolizan el fulvestrant. El CYP3A4 parece ser la principal isoenzima CYP implicada en el metabolismo del fulvestrant. Los metabolitos putativos no poseen actividad estrogénica y sólo el compuesto 17-ceto demuestra un nivel de actividad antiestrogénica (~22% del fulvestrant). Menos del 1% del fármaco original se excreta intacto en la orina.

Usos terapéuticos. El fulvestrant se usa en mujeres posmenopáusicas como terapia antiestrógeno del cáncer de mama metastásico HR^+ después de la progresión en la terapia antiestrógeno de primera línea, como

el tamoxifeno o un AI. El fulvestrant es al menos tan efectivo en este entorno como el AI de tercera generación anastrozol. En fecha reciente, la adición de un inhibidor CDK4/6 (véase capítulo 67) al tratamiento del fulvestrant se ha demostrado que prolonga la supervivencia libre de la enfermedad (Turner *et al.*, 2015).

Toxicidad y efectos adversos. El fulvestrant generalmente es bien tolerado, los efectos adversos más comunes son náuseas, astenia, dolor, sofocos, artralgias y dolor de cabeza. El riesgo de reacciones en el lugar de la inyección, que se observa en casi 10% de los pacientes, se reduce al administrar la inyección de forma lenta.

Fármacos que disminuyen los niveles de estrógeno

Inhibidores de la aromatasa. La aromatasa convierte los andrógenos en estrógenos (p. ej., la androstenediona en estrona). Los AI (figura 68-2) bloquean esta actividad enzimática, lo que reduce la producción de estrógenos (figura 67-3). Ahora se considera que los AI son el estándar de cuidado para el tratamiento adyuvante de mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama ER^+, ya sea como terapia inicial o después del tamoxifeno (Dowsett *et al.*, 2010). Los AI también se aprobaron en el tratamiento inicial del cáncer de mama metastásico HR^+, a menudo en combinación con los inhibidores del CDK4/6, y para la enfermedad que ha progresado en mujeres posmenopáusicas después del tratamiento con el tamoxifeno.

La aromatasa (CYP19A1) es responsable de la conversión de los andrógenos suprarrenales y de la androstenediona gonadal y testosterona en los estrógenos estrona (E1) y el estradiol (E2), respectivamente (figura 68-3; las reacciones catalizadas por la aromatasa se observan con una *A* verde junto a la flecha de reacción). En las mujeres posmenopáusicas, esta conversión ocurre en tejidos no ováricos (grasa, hígado, músculos, cerebro, mama y tumores de mama) y es la principal fuente de estrógenos circulantes. En las mujeres premenopáusicas, el estrógeno se produce sobre todo en los ovarios. Los AI aumentan la producción de gonadotropinas en las mujeres premenopáusicas, lo que reduce su capacidad para inhibir la producción de estrógenos ováricos. Como resultado, los AI no son efectivos en mujeres premenopáusicas sin supresión ovárica adicional (p. ej., con análogos de la GnRH; véanse la sección siguiente y la tabla 68-2). En las mujeres posmenopáusicas, los AI suprimen la mayor parte de la actividad de la aromatasa periférica, lo que conduce a una profunda privación de los estrógenos. Los AI se clasifican como de primera, segunda o tercera generación. Además, se clasifican a su vez como AI tipo 1 (esteroideo) o AI tipo 2 (no esteroideo) de acuerdo con su estructura y mecanismo de acción (figura 68-2). Los inhibidores de tipo 1 son análogos esteroideos de la androstenediona, que se unen covalente e irreversiblemente al mismo sitio en la molécula de la aromatasa. Por tanto, de forma usual se conocen como inactivadores de la aromatasa. Los inhibidores de tipo 2 son no esteroideos y se unen de manera reversible al grupo hem de la enzima, produciendo inhibición reversible.

Inhibidores de la aromatasa de tercera generación. Los AI de primera y segunda generación (p. ej., la aminoglutetimida, el formestano) ya no se utilizan para el tratamiento del cáncer de mama debido a sus efectos secundarios. Los inhibidores de tercera generación incluyen al agente esteroideo tipo 1 *exemestano* y los imidazoles no esteroideos tipo 2 *anastrozol* y *letrozol*, y están aprobados para su uso en las mujeres posmenopáusicas (Brodie y Njar, 2000). Los AI de tercera generación se utilizan como parte del tratamiento del cáncer de mama en etapa temprana y avanzada en mujeres posmenopáusicas y para la quimioprevención (tabla 68-1). Los AI de tipo 1 y 2 tienen una eficacia clínica y perfiles de toxicidad similares (Goss *et al.*, 2013), y estos para los AI que usan el anastrozol como prototipo. Para el letrozol y el exemestano, se brinda información adicional específica del fármaco.

- **Anastrozol.** El anastrozol es un AI triazólico potente y selectivo. El anastrozol, al igual que el letrozol, se une competitiva y específicamente al hem del CYP19. La administración diaria de los AI reduce la aromatización total en el cuerpo de los andrógenos en más de 95% después de 1 mes de tratamiento. Los AI también reducen la aromatización en tumores de mama grandes ER^+.
  - ***ADME.*** El anastrozol se absorbe de manera rápida después de la administración oral. El estado estable se alcanza después de 7 días de dosificación repetida. El anastrozol se metaboliza por *N*-desalquilación, la hidroxilación y la glucuronidación. El metabolito principal del anastrozol es un triazólico. Menos de 10% del fármaco se excreta como compuesto original no metabolizado. La vía principal de excreción es a través del hígado y el tracto biliar. La $t_{1/2}$ de eliminación es de aproximadamente 50 h. La farmacocinética del anastrozol, que puede verse afectada por interacciones medicamentosas a través del sistema CYP, no se ven alteradas por la administración conjunta del tamoxifeno o la cimetidina.
  - ***Usos terapéuticos.*** Los AI están aprobados para la terapia hormonal adyuvante inicial durante 5-10 años o después del tratamiento con el tamoxifeno en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama en

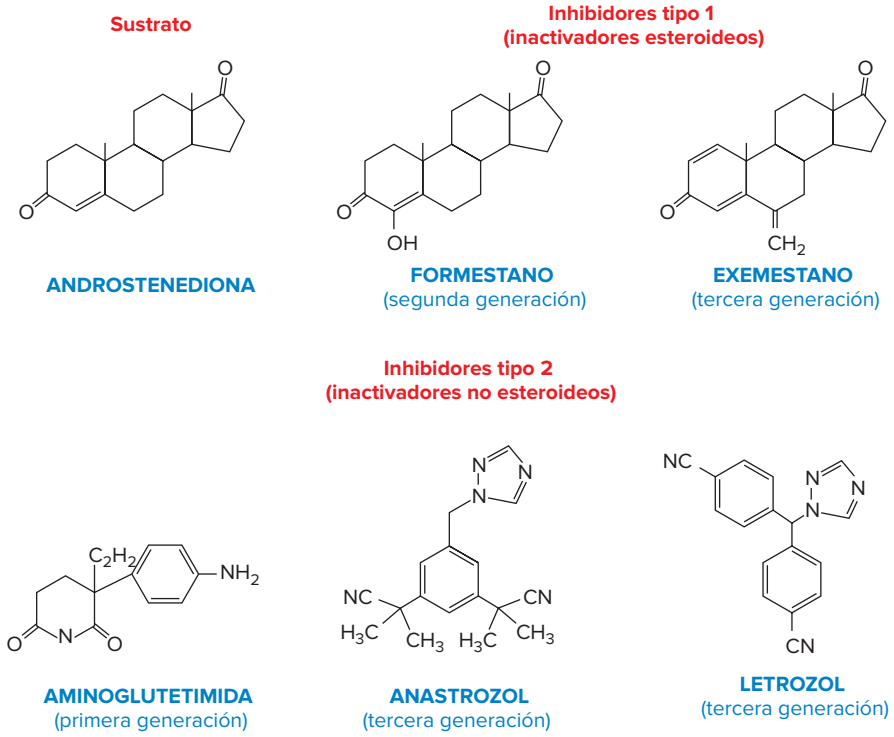


Figura 68-2 *La aromatasa y sus inhibidores.* La aromatasa trihidroxila el grupo metilo del C19, eliminación como formiato y la aromatización del anillo A del sustrato de andrógeno. Los AI de tipo 1 son análogos esteroideos de la androstenediona que se unen de forma covalente e irreversible al sitio del sustrato de esteroides en la enzima y se conocen como inactivadores de la aromatasa. Los inhibidores de tipo 2 son no esteroideos, se unen reversiblemente al grupo hem de la enzima y producen inhibición reversible.

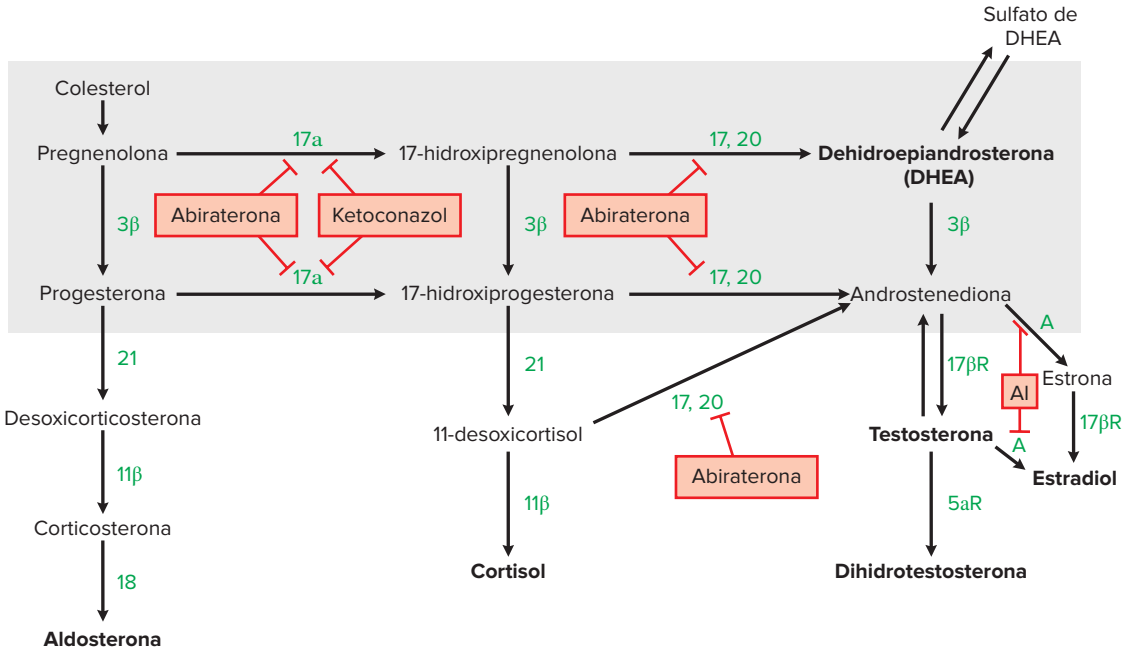


Figura 68-3 ***Vías de la síntesis de esteroides.*** El *área sombreada* contiene las vías utilizadas por las glándulas suprarrenales y las gónadas, y los agentes utilizados clínicamente que inhiben las vías. Las enzimas están *etiquetadas en verde*, los inhibidores *en rojo*. Perteneciente sólo a esta figura, A: aromatasa; 3β: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa; 5αR: 5α-reductasa; 11β: 11β-hidroxilasa; 17, 20, C-17: 20-liasa (también CYP17); 17α: 17α-hidroxilasa (CYP17); 17βR: 17β-reductasa; 18: aldosterona sintasa; 21: 21-hidroxilasa.

etapa temprana y como tratamiento de cáncer de mama avanzado y metastásico. En el cáncer de mama en etapa temprana, el anastrozol es significativamente más efectivo que el tamoxifeno para retrasar el tiempo de recurrencia del tumor y disminuir las probabilidades de un tumor primario contralateral. En el cáncer de mama avanzado, las mujeres posmenopáusicas con progresión de la enfermedad mientras tomaban el tamoxifeno mostró una ventaja de supervivencia significativa con el anastrozol *versus* acetato de megesterol (véase "Progestinas", en la próxima sección). Además, en mujeres con cáncer de mama metastásico ER^+ o PR^+, el anastrozol fue significativamente mejor que el tamoxifeno en el tiempo medio de progresión de la enfermedad. Los AI se usan en mujeres premenopáusicas combinados con la supresión ovárica, como tratamiento adyuvante del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas menores de 35 años y en mujeres que requieren quimioterapia, en las que el uso del AI se asocia con una reducción significativa del riesgo de recurrencia.

- ***Efectos adversos y toxicidad.*** La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la depleción de los estrógenos. En mujeres posmenopáusicas, en comparación con el tamoxifeno, el anastrozol se ha asociado con una menor incidencia de sofocos, sangrado vaginal, flujo vaginal, cáncer de endometrio, eventos cerebrovasculares isquémicos, eventos tromboembólicos venosos y trombosis venosa profunda, incluida la embolia pulmonar. El anastrozol se asocia con una mayor incidencia de artralgias sintomáticas, sequedad vaginal y disfunción sexual que el tamoxifeno. Además, la depleción de estrógenos causada por los AI da como resultado la pérdida de la densidad mineral ósea. En comparación con el tamoxifeno, el tratamiento con anastrozol produce una densidad mineral ósea significativamente menor en la columna lumbar y la cadera total y se ha asociado con un mayor riesgo de fracturas. Los bisfosfonatos (capítulo 48) previenen la pérdida de la densidad mineral ósea inducida por el AI en mujeres posmenopáusicas.

- **Letrozol.** Los usos clínicos y el perfil de efectos secundarios del AI tipo 2 letrozol son similares a los detallados en la sección anterior para el anastrozol (tabla 68-1). La información específica del letrozol es la siguiente:
  - ***ADME.*** El letrozol se absorbe rápidamente después de la administración oral, con una biodisponibilidad de 99.9%. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario de letrozol se alcanzan después de 2-6 semanas de tratamiento. Siguiendo el metabolismo por el CYP2A6 y el CYP3A4, el letrozol se elimina como un metabolito inactivo principalmente a través de los riñones y tiene una $t_{1/2}$ de alrededor de 41 horas.
  - ***Usos terapéuticos.*** Las indicaciones clínicas para el uso del letrozol en el tratamiento del cáncer de mama son las mismas que para el anastrozol (tabla 68-1). Además, se observa una mejor supervivencia libre de progresión cuando el cáncer de mama HR^+ en etapa avanzada se trata con el letrozol en combinación con un inhibidor de CDK4/6 (capítulo 67) (Finn *et al.*, 2015; Hortobagyi *et al.*, 2016).

- **Exemestano.** El exemestano es un análogo del sustrato de aromatasa natural androstenediona, administrado oralmente es más potente y reduce los niveles de estrógeno de manera más eficaz que su predecesor, el formestano. El exemestano inactiva de manera irreversible la aromatasa y es un inhibidor de tipo 1 "substrato suicida" de la aromatasa. Los usos clínicos y el perfil de efectos secundarios del exemestano son similares a los detallados en la sección para el AI anastrozol. La información específica del exemestano es la siguiente:
  - ***ADME.*** El exemestano administrado por vía oral se absorbe rápidamente en el tracto GI; su absorción se incrementa en 40% después de una comida rica en grasas. El exemestano tiene una $t_{1/2}$ terminal de unas 24 h. Se metaboliza ampliamente en el hígado, en lo fundamental a metabolitos inactivos. Un metabolito, el 17-hidroxiexemestano, tiene actividad androgénica débil que puede contribuir a la actividad antitumoral. Aunque los metabolitos activos se excretan en la orina, no se recomiendan ajustes de la dosis en pacientes con disfunción renal.
  - ***Usos terapéuticos.*** Las indicaciones clínicas para el uso del exemestano en el tratamiento del cáncer de mama son las mismas que para el anastrozol (tabla 68-1). Además, el uso del inhibidor mTOR, everolimús (capítulo 67) con exemestano se aprobó para el tratamiento del cáncer de mama en etapa avanzada, que ha progresado en los AI no esteroideos tipo 2 (Yardley *et al.*, 2013).

Agonistas de la GnRH. Los análogos sintéticos de la GnRH (p. ej., la triptorelina, la goserelina, la leuprolida; tabla 68-2) tienen una mayor afinidad por el receptor y una susceptibilidad reducida a la degradación enzimática, que el decapéptido de la molécula de la GnRH que ocurre de forma natural, y son agonistas 100 veces más potentes de la GnRH que el decapéptido nativo. Se usan en el tratamiento adyuvante del cáncer de mama o la enfermedad metastásica en mujeres que tienen ovarios en funcionamiento; típicamente, se usan en combinación con el tamoxifeno o los AI. La administración continua de agonistas de la GnRH disminuye los receptores de la GnRH en la glándula hipofisaria. Esto suprime la liberación de las gonadotropinas FSH y LH de la hipófisis, e impide la maduración folicular en el ovario. Los niveles séricos de estrógeno se

reducen a los observados en las mujeres posmenopáusicas o en mujeres después de la ooforectomía.

ADME. Los agonistas de la GnRH se administran en inyección una vez al mes, o cada 3 o 6 meses. Existe un aumento inicial en los niveles de la LH y la FSH, pero después de 14-21 días de tratamiento, se observa una disminución sostenida en la LH sérica y el estrógeno.

Usos terapéuticos. En el entorno adyuvante, estudios recientes han demostrado un beneficio de los agonistas de la GnRH cuando se administran junto con los AI o el tamoxifeno en mujeres premenopáusicas muy jóvenes o de mayor riesgo (Regan *et al.*, 2016). Además, estos medicamentos se pueden administrar con el tamoxifeno, los AI o el fulvestrant en mujeres premenopáusicas con cáncer de mama metastásico.

Toxicidad. Los efectos secundarios generalmente están relacionados con el hipoestrogenismo (es decir, sofocos, sequedad vaginal, disminución de la libido, osteoporosis, amenorrea y dispareunia). Los efectos secundarios de los agonistas de la GnRH son reversibles en potencia al cesar la terapia. El uso del AI en las mujeres premenopáusicas combinado con la supresión ovárica con análogos de la GnRH aumenta los síntomas de la menopausia y la disfunción sexual y, por tanto, los beneficios y riesgos deben considerarse cuidadosamente (Burstein *et al.*, 2016).

Fármacos que actúan sobre el receptor de la progesterona

Los compuestos progestacionales (véase capítulo 44 para más detalles) se usan sobre todo como agentes secundarios en la terapia hormonal para el cáncer de mama metastásico dependiente de hormonas, y también se usan en el tratamiento del carcinoma endometrial previamente tratado por cirugía y radioterapia. La progesterona se une al PR presente en los tejidos blanco, como la mama y el endometrio (capítulo 44). La activación del PR por las progestinas en el endometrio es antiproliferativa.

El *acetato de medroxiprogesterona* está disponible para la administración oral; un agente progestacional oral alternativo es el *acetato de megesterol*. Se han observado efectos beneficiosos en un tercio de los pacientes con cáncer de endometrio. La respuesta del cáncer de mama al megesterol se predice por la presencia de los HR (el ER y el PR) y la evidencia de la respuesta a un tratamiento hormonal previo. El efecto de la terapia con progestina en el cáncer de mama parece ser dependiente de la dosis, y algunos pacientes presentan segundas respuestas después de la escalada de dosis de megesterol. El uso clínico de las progestinas en el cáncer de mama ha sido reemplazado en gran medida por el advenimiento del tamoxifeno y el AI. Un uso adicional de las progestinas es estimular el apetito y restaurar la sensación de bienestar en pacientes caquécticos en etapas avanzadas del cáncer y sida.

Terapia hormonal del cáncer de próstata

Los andrógenos estimulan el crecimiento de las células prostáticas normales y cancerosas. La función primordial de los andrógenos para el crecimiento del cáncer de próstata se estableció en 1941 y condujo a la concesión de un Premio Nobel en 1966 al Dr. Charles Huggins. Estos hallazgos establecieron la terapia de privación de andrógenos (ADT) como el pilar del tratamiento para pacientes con cáncer de próstata avanzado. La ADT también se administra junto con la radioterapia o después de la cirugía para algunos hombres con enfermedad localizada regionalmente de riesgo intermedio –a alto–. En pacientes con metástasis, la ADT es el tratamiento típico estándar de primera línea. La ADT se realiza a través de la castración quirúrgica (orquiectomía bilateral) o la castración médica (con el uso de agonistas o antagonistas de la GnRH). Otros enfoques de terapia hormonal que se usan como tratamiento de segunda línea incluyen los antiandrógenos, los estrógenos y los inhibidores de la esteroidogénesis. En el entorno avanzado, la ADT no es un tratamiento curativo, pero prolonga la supervivencia. La ADT alivia los síntomas relacionados con el cáncer y proporciona importantes beneficios de calidad de vida, incluida la reducción del dolor óseo y la reducción de las tasas de fractura patológica, la compresión de la médula espinal y la obstrucción uretral.

La progresión de la enfermedad a pesar de la ADT significa el desarrollo de cáncer de próstata resistente a la castración (CRPC). En el CRPC, el AR puede estar sobreexpresado o mutado, y puede ser activado por los andrógenos suprarrenales débiles o de andrógenos producidos localmente en tumores. Por tanto, los antiandrógenos (los antagonistas competitivos de los andrógenos en el AR), los inhibidores de la esteroidogénesis o estrógenos se emplean con frecuencia como terapias hormonales de segunda línea y se asocian con mejoras en los síntomas y la calidad de vida, y con la prolongación de la supervivencia (Ritch y Cookson, 2016). Los antiandrógenos se administran por lo general junto con análogos de la GnRH o en hombres que se han sometido a una orquiectomía. Cuando los pacientes se vuelven refractarios a más terapias hormonales, su enfermedad se considera independiente de andrógeno.

Los efectos secundarios comunes de la privación de andrógenos incluyen la inestabilidad vasomotora, la pérdida de la libido, impotencia, ginecomastia, fatiga, anemia, aumento de peso, disminución de la sensibilidad a la insulina, alteración de perfiles de lipídicos, osteoporosis, fracturas y pérdida de masa muscular. La ADT se asocia con un incremento leve pero significativo del riesgo de diabetes y enfermedad coronaria. Los eventos relacionados con el esqueleto debido a la ADT pueden mitigarse con la terapia con bisfosfonatos (véase capítulo 48). Los antiandrógenos, en comparación con los agonistas de la GnRH, causan más ginecomastia, mastodinia y hepatotoxicidad, pero menos sofocos vasomotores y pérdida de la densidad mineral ósea. Los estrógenos causan un estado de hipercoagulabilidad e incrementan la mortalidad cardiovascular en pacientes con cáncer de próstata, y ya no son considerados opciones del tratamiento estándar.

Terapia de privación de andrógenos

Agonistas y antagonistas de la GnRH. La forma más común de la ADT implica la supresión química de la glándula hipofisaria con agonistas de la GnRH (véase la sección anterior). Los agonistas de la GnRH de uso común para el cáncer de próstata incluyen la *leuprolida*, *la goserelina, la triptorelina, la histrelina* y *la nafarelina* (tabla 68-2). Las preparaciones de acción prolongada están disponibles en dosis que están aprobadas para administraciones de 3, 4 y 6 meses.

Los agonistas de la GnRH se unen a los receptores de la GnRH en las células hipofisarias productoras de gonadotropina, causando una liberación inicial de la LH y la FSH y un posterior incremento de la producción de testosterona de las células testiculares de Leydig. Después de 1 semana de tratamiento, los receptores de la GnRH se regulan hacia abajo en las células productoras de gonadotropina, lo que causa una disminución en la respuesta de la hipófisis. La caída sérica de la LH conduce a una disminución en la producción de testosterona a niveles de castración dentro de las 3-4 semanas posteriores al primer tratamiento. Los tratamientos posteriores mantienen la testosterona a niveles de castración.

La ADT se administra en pacientes con cáncer de próstata localizado de riesgo intermedio –alto– junto con radioterapia o en algunos casos después de la cirugía. En pacientes con metástasis, la ADT es generalmente el tratamiento estándar de primera línea, ya sea solo o en combinación con la quimioterapia. En pacientes con el CRPC, la ADT se usa junto con los antiandrógenos. Esta terapia combinada se conoce como *bloqueo combinado de andrógenos*. La ventaja teórica es que el agonista de la GnRH agotará los andrógenos testiculares, mientras que el componente antiandrógeno compite en el receptor con andrógenos residuales producidos por las glándulas suprarrenales. El bloqueo androgénico combinado proporciona un alivio máximo de la estimulación de los andrógenos. Varios ensayos sugirieron un beneficio en la supervivencia a 5 años, pero la toxicidad y los costos asociados son mayores que con la ADT sola.

Toxicidad. Durante la elevación transitoria de la LH, el resultante incremento de la testosterona puede inducir a una estimulación aguda del crecimiento del cáncer de próstata y un "estallido" de síntomas a partir de depósitos metastásicos. Los pacientes pueden experimentar un aumento del dolor óseo, la compresión de la médula espinal o los síntomas obstructivos de la vejiga, que duran de 2-3 semanas. El fenómeno del estallido puede contrarrestarse de manera efectiva con la administración simultánea de 2-4 semanas de terapia antiandrogénica oral, la cual puede inhibir la acción del aumento de los niveles séricos de la testosterona. Además de evitar el estallido inicial, la terapia con antagonistas de la GnRH no ofrece una ventaja aparente en comparación con los agonistas de la GnRH. Los primeros antagonistas de la GnRH *cetrorelix* y *abarelix* (que ya no se comercializan), aunque son efectivos, ahora rara vez se usan para el cáncer de próstata debido al riesgo de reacciones alérgicas sistémicas graves. Un antagonista de la GnRH más nuevo, el degarelix, no está asociado con reacciones alérgicas sistémicas y está aprobado para el cáncer de próstata en Estados Unidos.

Fármacos que actúan sobre el receptor de andrógenos. Los antiandrógenos se unen a los AR e inhiben competitivamente la unión de la testosterona y la dihidrotestosterona, evitando así la translocación nuclear del AR e inhibiendo la transcripción de genes sensibles a los andrógenos corriente abajo. A diferencia de la castración, la terapia antiandrogénica por sí sola no disminuye la producción de la LH, por tanto, los niveles de testosterona son normales o incrementados. Los hombres tratados con antiandrógeno mantienen un cierto grado de potencia y libido, y no tienen el mismo espectro de efectos secundarios que se observan con la castración. Sin embargo, la terapia antiandrogénica generalmente se administra en combinación con la ADT. Los antiandrógenos se clasifican en esteroideos, incluidos la *ciproterona* o no esteroideos, que incluyen la *enzalutamida*, la *flutamida*, la *bicatulamida* y la *nilutamida*.

Enzalutamida. La enzalutamida es el antiandrógeno de segunda generación aprobado por la FDA en fecha más reciente. Prolonga la supervivencia en pacientes con el CRPC metastásico cuando se administra a pacientes que no han recibido quimioterapia o después del tratamiento con docetaxel (Beer *et al*., 2014; Scher *et al*., 2012). La enzalutamida es un antiandrógeno no esteroideo sintético que tiene una afinidad de unión de cinco a ocho veces mayor para el AR, en comparación con la bicatulamida (Tran *et al*., 2009). De forma similar a otros antiandrógenos, la enzalutamida evita la unión de los andrógenos al AR y reduce la unión de AR al DNA y a las proteínas coactivadoras del AR (véase capítulo 45). La enzalutamida también puede evitar la translocación del AR en el núcleo de la célula e inducir la apoptosis celular.

- ***ADME.*** La enzalutamida ha mejorado la eficacia y la potencia en comparación con los antiandrógenos más antiguos. La enzalutamida se administra por vía oral una vez al día con una $t_{1/2}$ de cerca de 6 días. Los niveles de estado estable se alcanzan en 28 días. El CYP2C8 es el principal responsable de la formación del metabolito activo *N*-desmetil enzalutamida.
- ***Toxicidad.*** Al igual que otros antiandrógenos, la enzalutamida tiene efectos negativos sobre la función sexual. Otros efectos secundarios notables incluyen ginecomastia, dolor de pecho, fatiga, diarrea, dolor de cabeza y sofocos. La enzalutamida cruza la barrera hematoencefálica, y las convulsiones ocurren con poca frecuencia en alrededor de 1% de los pacientes. La resistencia a los inhibidores del AR se desarrolla frecuentemente a través de mecanismos tales como la reorganización genética, la mutación y las variantes adquiridas de empalme del AR (Li *et al*., 2013). Los estudios están en curso con agentes bloqueadores de AR más nuevos que pueden superar la resistencia a las terapias antiandrógenas vigentes (Moilanen *et al*., 2015; Smith *et al*., 2016).

Bicatulamida. El agente bicatulamida se administra una vez al día en conjunto con un agonista de la GnRH. La bicatulamida tiene una $t_{1/2}$ de 5-6 días. La bicatulamida se somete a la glucuronidación a metabolitos inactivos, y el compuesto original y los metabolitos se eliminan en la bilis y la orina. La $t_{1/2}$ de la bicatulamida aumenta en la insuficiencia hepática grave y no cambia en la insuficiencia renal. La bicatulamida se tolera bien a dosis más altas y ha reducido la toxicidad, y mejorado la tolerabilidad y los perfiles farmacocinéticos en relación con la flutamida y la nilutamida. La bicatulamida diaria es significativamente inferior en comparación con la castración quirúrgica o médica y no debe usarse como monoterapia del cáncer de próstata.

Nilutamida. La nilutamida se administra por vía oral una vez al día. Tiene una $t_{1/2}$ de eliminación de 45 h y se metaboliza a cinco productos que se excretan todos en la orina. Los efectos secundarios comunes incluyen náuseas leves, intolerancia al alcohol (5-20%) y disminución de la adaptación ocular a la oscuridad (25-40%); en raras ocasiones se produce la neumonitis intersticial.

Flutamida. La flutamida se administra por vía oral tres veces al día. Tiene una $t_{1/2}$ de 5 h; su metabolito principal, la hidroxiflutamida, es biológicamente activo. Los efectos secundarios comunes incluyen diarrea, sensibilidad en los senos y pezones. Con menos frecuencia, ocurren náuseas, vómitos y hepatotoxicidad. Se han observado casos raros de hepatotoxicidad fatal. Se usa con poca frecuencia debido a que tiene el perfil de toxicidad menos favorable de los antiandrógenos.

Fármacos que inhiben la síntesis de andrógenos. En el estado de castración, la señalización del AR, a pesar de los bajos niveles de esteroides, respalda el crecimiento continuo del cáncer de próstata. La señalización del AR puede ocurrir debido a andrógenos producidos a partir de las fuentes no gonadales, las mutaciones del gen AR o la amplificación del gen AR. Las fuentes no gonadales de andrógenos incluyen las glándulas suprarrenales y las células de cáncer de próstata en sí mismas (véase figura 68-3). La androstenediona, producida por las glándulas suprarrenales, se convierte en testosterona en los tejidos y tumores periféricos. La síntesis intratumoral de andrógenos *de novo* también puede proporcionar suficientes andrógenos para la proliferación celular inducida por el AR. Por tanto, los inhibidores de la síntesis de andrógenos pueden ser útiles como terapia secundaria para reducir la señalización del AR.

Ketoconazol. El ketoconazol es un agente antifúngico que también inhibe tanto la esteroidogénesis testicular como la suprarrenal al bloquear el CYP11A y principalmente el CYP17 (17α-hidroxilasa). El ketoconazol se administra fuera de etiqueta como terapia hormonal secundaria para reducir la síntesis de andrógenos suprarrenales en el CRPC. La diarrea y las elevaciones de las enzimas hepáticas limitan su uso como terapia hormonal inicial; la consiguiente escasa conformidad del paciente reduce su eficacia. El ketoconazol oral se administra conjuntamente con la hidrocortisona para compensar la inhibición de la esteroidogénesis suprarrenal. El ketoconazol tiene un uso limitado en la práctica debido a su toxicidad.

Abiraterona. La abiraterona se usa con la prednisona para el tratamiento del CRPC en pacientes que no han recibido antes la quimioterapia o el docetaxel. En ambos entornos prolonga la supervivencia (De Bono *et al*., 2011; Ryan *et al*., 2015).

- ***Mecanismo de acción***. La abiraterona es un inhibidor irreversible de la actividad de la 17α-hidroxilasa y la C-17,20-liasa (CYP17A1) en el tejido canceroso testicular, suprarrenal y prostático (figura 68-3). La inhibición de la abiraterona del CYP17A1 reduce la conversión de pregnenolona y progesterona a sus derivados 17α-hidroxi, y reduce la síntesis de la DHEA y la androstenediona. Por tanto, los niveles circulantes de la testosterona caen a niveles casi indetectables después de la administración de la abiraterona. La abiraterona también tiene cierta actividad como antagonista AR e inhibidor de otras enzimas sintéticas esteroides y los CYP450. En general, la abiraterona tiene una mayor potencia y selectividad que el ketoconazol.
- ***ADME.*** La abiraterona es el metabolito activo del acetato de abiraterona. Con la administración continua, la abiraterona aumenta los niveles de ACTH, lo que trae consigo un exceso de mineralocorticoides. El acetato de abiraterona oral se administra con la prednisona para contrarrestar la supresión suprarrenal. La abiraterona debe ingerirse con el estómago vacío. La $C_{máx}$ de abiraterona y el área debajo de la curva (AUC, *area under the curve)* se incrementan más de 10 veces cuando una dosis única de acetato de abiraterona se administra después de los alimentos en comparación con un estado de ayuno.
- ***Toxicidad.*** Los efectos secundarios incluyen la hepatotoxicidad, la hinchazón de las articulaciones, hipopotasemia, síntomas vasomotores, diarrea, tos, hipertensión, arritmia, frecuencia urinaria, dispepsia e infección del tracto respiratorio superior. La resistencia a la abiraterona, similar a la enzalutamida, puede ocurrir a través de la selección de células tumorales que expresan variantes de empalme del AR constitutivamente activas (Antonarakis *et al*., 2014).

Estrógenos

Los niveles altos de estrógeno pueden reducir la testosterona a niveles de castración en 1-2 semanas a través de la retroalimentación negativa en el eje hipotalámico-hipofisario. El estrógeno también puede competir con los andrógenos por los HR esteroideos y, por tanto, puede ejercer un efecto citotóxico sobre las células del cáncer de próstata. Aunque los estrógenos reducen la pérdida ósea y son tan efectivos como la orquiectomía para el cáncer de próstata metastásico, ya no se usan en la clínica debido a su riesgo de efectos secundarios graves y potencialmente fatales (p. ej., infartos de miocardio, infartos cerebrales, embolias pulmonares) así como impotencia y letargo.

***Agradecimientos*:** *Paul Calabresi, Bruce Chabner, Beverly Moy, Richard J. Lee y Matthew Smith contribuyeron a este capítulo en las últimas ediciones de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *hormonas y agentes relacionados en la terapia del cáncer*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Agonistas del receptor de glucocorticoides		
Dexametasona Prednisona Otros	• Tratamiento de trastornos hematológicos malignos (p. ej., ALL, CLL, MM, HL, NHL) • Paliación de síntomas en varios tipos de cáncer (p. ej., antiemético, reducir el edema debido a la compresión de la médula espinal, metástasis cerebrales)	• Principales toxicidades: síndrome de Cushing, intolerancia a la glucosa, inmunosupresión, osteoporosis, psicosis, insomnio • La reducción aguda de la dosis puede provocar la recurrencia de los síntomas
Moduladores selectivos del receptor de estrógeno: antiestrógenos en la terapia contra el cáncer de mama		
Tamoxifeno	• Terapia adyuvante para mujeres pre y posmenopáusicas con cáncer de mama HR(+) • Tratamiento del cáncer de mama HR(+) avanzado o metastásico en mujeres pre y posmenopáusicas • Prevención del cáncer de mama en mujeres pre y posmenopáusicas	• El SERM con acción agonista y antagonista parcial. El antagonista de ER en mama. $t_{1/2}$ prolongada. Se alcanzaron niveles de estado estable de 3-4 semanas • Algunas toxicidades importantes debido a la actividad del agonista del ER (p. ej., el carcinoma endometrial, los eventos tromboembólicos) o efectos antagonistas de ER (p. ej., los síntomas vasomotores, las irregularidades menstruales) • Otros efectos adversos: las cataratas
Toremifeno	• Cáncer de mama metastásico HR(+)	• Farmacología, eficacia clínica y efectos adversos similares a los del tamoxifeno • Raras: prolonga el intervalo QT, aumenta el riesgo de las *torsades de pointes*
Regulador descendente del receptor de estrógeno selectivo: antiestrógenos en la terapia contra el cáncer de mama		
Fulvestrant	• Cáncer de mama HR(+) avanzado o metastásico (+/– inhibidores de CDK4/6) en mujeres posmenopáusicas que han progresado después de la terapia antiestrogénica	• Se une al ER, bloquea la acción del estrógeno y causa la degradación del ER • Sin efectos agonistas de estrógenos • La carga de IM luego de la dosificación mensual; estado estacionario alcanzado en el primer mes • Efectos secundarios: reacción en el sitio de la inyección, náuseas, debilidad, dolor en los huesos y la espalda, fatiga, síntomas vasomotores, dolor de cabeza
Inhibidores de la aromatasa: el antiestrógeno en la terapia contra el cáncer de mama		
Anastrozol, letrozol (inhibidores no esteroideos, competitivos) Exemestano (inhibidor esteroideo, irreversible)	• Tratamiento adyuvante para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama HR(+) • Tratamiento para mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama avanzado y metastásico HR(+) (+/– inhibidores de CDK4/6) • Prevención del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas	• Los IA reducen significativamente los estrógenos séricos • Contraindicado en mujeres premenopáusicas con función ovárica • Efectos secundarios principales: síntomas vasomotores, artralgia, pérdida de la densidad mineral ósea, osteoporosis, fracturas, sequedad vaginal, dispareunia
Agonistas del receptor de la progesterona		
Acetato de megesterol	• Tratamiento del cáncer de endometrio y raramente de cáncer de mama y de próstata • Estimulante del apetito en pacientes con sida o en la caquexia asociada con el cáncer	• Efectos adversos: aumento de peso, náuseas, vómitos, edema, sangrado intermenstrual, dificultad para respirar, tromboflebitis, embolia pulmonar
Acetato de medroxiprogesterona	• Manejo del carcinoma endometrial en etapa avanzada • Terapia del cáncer de mama metastásico dependiente de hormonas	• Efectos adversos: sofocos, aumento de peso, depresión, amenorrea • Con el uso a largo plazo, es posible la pérdida ósea
Análogos de hormona liberadora de gonadotropina: castración química en la terapia de cáncer		
Cáncer de próstata *Agonistas GnRH* Leuprolida Goserelina Histrelina Triptorelina Nafarelina	• Terapia de privación de andrógenos: ↓ liberación de la hipófisis de la LH y la FSH, ↓ de la producción de testosterona testicular • Tratamiento del cáncer de próstata avanzado • En combinación con la radioterapia o la cirugía para el tratamiento del cáncer de próstata localmente confinado de moderado/alto riesgo	• Puede causar un aumento inicial de la testosterona y un brote tumoral. Administrado con los antiandrógenos para reducir los efectos secundarios iniciales del incremento de la testosterona • Efectos secundarios relacionados con los niveles bajos de testosterona: síntomas vasomotores, pérdida de la libido, osteoporosis, fatiga, impotencia, ginecomastia, pérdida de masa muscular • Pequeño aumento en el riesgo de diabetes o desarrollo de enfermedad cardiovascular
Antagonistas GnRH Degarelix (Cetrorelix)	• Tratamiento del cáncer de próstata avanzado • El cetrorelix rara vez se usa debido al riesgo de anafilaxis	• Sin aumento inicial de la testosterona; supresión rápida de los niveles séricos de testosterona y del PSA • Perfil de efectos secundarios en hombres similar a los agonistas de la GnRH anteriores

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *hormonas y agentes relacionados en la terapia del cáncer (continuación)*

Fármaco	Uso terapéutico	Farmacología clínica y consejos
Cáncer de mama *Agonista de la GnRH*: Goserelina Leuprolida	• Supresión de la producción de estrógenos ováricos y progesterona en mujeres pre y perimenopáusicas • Con antiestrógenos como terapia adyuvante y para la enfermedad metastásica	• Efectos adversos por el hipoestrogenismo: síntomas vasomotores, ↓ libido, osteoporosis, brote del tumor, fatiga, sequedad vaginal, dispareunia
Antagonistas del receptor de andrógenos no esteroideos: antiandrógenos en la terapia del cáncer de próstata		
Enzalutamida	• Tratamiento del CRPC metastásico junto con la ADT después del tratamiento con el docetaxel	• Efectos adversos relacionados con el antagonismo del AR: disfunción sexual, ginecomastia, dolor en los senos, fatiga, diarrea, dolor de cabeza, dolor musculoesquelético, síntomas vasomotores, sofocos • Raras: convulsiones (probablemente debido a efectos centrales "fuera del blanco")
Bicalutamida	• Se usa con análogos de la GnRH para tratar el CRPC metastásico	• Efectos adversos similares a la enzalutamida • Toxicidad y perfil farmacocinético favorables en relación con la flutamida o la nilutamida
Flutamida	• Se usa con análogos de la GnRH para tratar el CRPC metastásico	• Metabolito activo: hidroxiflutamida • Posible hepatotoxicidad significativa
Nilutamida	• Se usa con análogos de la GnRH para tratar el CRPC después de la progresión en otros antiandrógenos	• Efecto adverso poco frecuente: neumonitis intersticial
Inhibidores de la esteroidogénesis: antiandrógenos en la terapia del cáncer de próstata		
Abiraterona	• Tratamiento del CRPC metastásico avanzado • Se usa en combinación con la prednisona (para compensar la insuficiencia suprarrenal inducida por la abiraterona)	• Inhibe irreversiblemente el CYP17A1, ↓ testosterona y otros andrógenos • Retención de líquidos, hipertensión, hipopotasemia, hepatotoxicidad, fatiga, inflamación de las articulaciones, síntomas vasomotores, diarrea, arritmia • Tomar con el estómago vacío; ↑ captación de comida >10 veces

Bibliografía

Antonarakis ES, *et al*. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* **2014**;*371*:1028–1038.

Beer TM, *et al*. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* **2014**;*371*:424–433.

Brodie AM, Njar VC. Aromatase inhibitors and their application in breast cancer treatment. *Steroids* **2000**;*65*:*171*–179.

Burstein HJ, *et al*. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline: update on adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer. *J Clin Oncol* **2010**;*28*:3784–3796.

Burstein HJ, *et al*. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update on ovarian suppression. *J Clin Oncol* **2016**,*34*:1689–1701.

Clarke R, *et al*. Endocrine resistance in breast cancer—an overview and update. *Mol Cell Endocrinol* **2015**;*418*(pt3):220–234.

Davies C, *et al*. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years *versus* stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* **2013**;*381*:805–816.

De Bono JS, *et al*. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* **2011**;*364*:1995–2005.

Dowsett M, *et al*. Meta-analysis of breast cancer outcomes in adjuvant trials of aromatase inhibitors *versus* tamoxifen. *J Clin Oncol* **2010**;*28*:509–518.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* **2011**;*378*:771–784.

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Aromatase inhibitors *versus* tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* **2015**,*386*:1341–1352.

Ekholm M, *et al*. Two years of adjuvant tamoxifen provides a survival benefit compared with no systemic treatment in premenopausal patients with primary breast cancer: long-term follow-up (>25 years) of the phase III SBII:2pre Trial. *J Clin Oncol* **2016**;*34*:2232–2238.

Ellis MJ, *et al.* Lower-dose *vs*. high-dose oral estradiol therapy of hormone receptor-positive, aromatase inhibitor-resistant advanced breast cancer: a phase 2 randomized study. *JAMA* **2009**;*302*:774–780.

Finn RS, *et al.* The cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole *versus* letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* **2015**;*16*:25–35.

Fisher B, *et al*. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* **1998**;*90*:1371–1388.

Francis PA, *et al*. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* **2015**;*372*:436–446.

Goss PE, *et al*. Exemestane *versus* anastrozole in postmenopausal women with early breast cancer: NCIC CTG MA.27—a randomized controlled phase III trial. *J Clin Oncol* **2013**;*31*:1398–1404.

Goss PE, *et al*. Extending aromatase-inhibitor adjuvant therapy to 10 years. *N Engl J Med* **2016**;*375*:209–219.

Haque R, *et al*. Tamoxifen and antidepressant drug interaction in a cohort of 16,887 breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* **2016**;*108*:djv 337.

Hertz DL, Rae JM. One step at a time: CYP2D6 guided tamoxifen treatment awaits convincing evidence of clinical validity. *Pharmacogenomics* **2016**;*17*:823–826.

Hortobagyi GN, *et al*. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med* **2016**;*375*:1738–1748.

Howell S, *et al*. The use of selective estrogen receptor modulators and selective estrogen receptor down-regulators in breast cancer. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **2004**;*18*:47–66.

Jeselsohn R, *et al*. ESR1 mutations—a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol* **2015**;*12*:573–583.

Jordan VC. Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer. *Br J Pharmacol* **2006**, *147*(suppl 1):S269–S276.
Jordan VC. The new biology of estrogen-induced apoptosis applied to treat and prevent breast cancer. *Endocr Relat Cancer* **2015**;*22*:R1–R31.
Li Y, *et al*. Androgen receptor splice variants mediate enzalutamide resistance in castration-resistant prostate cancer cell lines. *Cancer Res* **2013**;*73*:483–489.
McDonnell DP, Wardell SE. The molecular mechanisms underlying the pharmacological actions of ER modulators: implications for new drug discovery in breast cancer. *Curr Opin Pharmacol* **2010**;*10*:620–628.
Moilanen A-M, *et al*. Discovery of ODM-201, a new-generation androgen receptor inhibitor targeting resistance mechanisms to androgen signaling-directed prostate cancer therapies. *Sci Rep* **2015**;*5*:12007.
Moy B, Goss PE. Estrogen receptor pathway: resistance to endocrine therapy and new therapeutic approaches. *Clin Cancer Res* **2006**;*12*: 4790–4793.
Nettles KW, Greene GL. Ligand control of coregulator recruitment to nuclear receptors. *Annu Rev Physiol* **2005**;*67*:309–333.
Regan MM, *et al*. Absolute benefit of adjuvant endocrine therapies for premenopausal women with hormone receptor positive, human epidermal growth factor receptor2-negative early breast cancer: TEXT and SOFT trials. *J Clin Oncol* **2016**;*34*:2221–2231.
Ritch CR, Cookson MS. Advances in the management of castration resistant prostate cancer. *BMJ* **2016**;*355*:i4405.
Robertson JFR, *et al*. A good drug made better: the fulvestrant dose-response story. *Clin Breast Cancer* **2014**;*14*:381–389.
Ryan CJ, *et al*. Abiraterone acetate plus prednisone *versus* placebo plus prednisone in chemotherapy-naive men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* **2015**;*16*:152–160.
Scher HI, *et al*. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* **2012**;*367*:1187–1197.
Smith MR, *et al.* Phase 2 study of the safety and antitumor activity of apalutamide (ARN-509), a potent androgen receptor antagonist, in the high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer cohort. *Eur Urol* **2016;***16*:30133–301336.
Song RX-D, Santen RJ. Apoptotic action of estrogen. *Apoptosis* **2003**;*8*: 55–60.
Tran C, *et al*. Development of a second-generation antiandrogen for treatment of advanced prostate cancer. *Science* **2009**;*324*:787–790.
Turner NC, *et al*. Palbociclib in hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* **2015**;*373*:209–219.
Visvanathan K, *et al*. Use of pharmacologic interventions for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* **2013;***31*:2942–2962.
Yardley DA, *et al.* Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR(+) breast cancer: BOLERO-2 final progression-free survival analysis. *Adv Ther,* **2013**;*30*:870–8

Sección IX

Farmacología de sistemas especiales

Capítulo 69. Farmacología ocular / 1251
Capítulo 70. Farmacología dermatológica / 1271
Capítulo 71. Toxicología ambiental: cancerígenos y metales pesados / 1297

Capítulo 69

Farmacología ocular

Jeffrey D. Henderer y Christopher J. Rapuano

ESTRUCTURAS EXTRAOCULARES

ESTRUCTURAS OCULARES

- Segmento anterior
- Segmento posterior

FARMACOCINÉTICA Y TOXICOLOGÍA DE FÁRMACOS OCULARES

- Estrategias de administración de fármacos

USOS OFTÁLMICOS DE LOS FÁRMACOS

- Quimioterapia de enfermedades microbianas en el ojo
- Uso oftálmico de agentes autonómicos, eicosanoides e inhibidores de la anhidrasa carbónica
- Fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antimitóticos
- Agentes utilizados en la cirugía oftálmica
- Efectos secundarios oculares de agentes sistémicos
- Agentes utilizados para ayudar en el diagnóstico ocular
- Tratamiento de la neovascularización retiniana, la degeneración macular y la tracción vitreomacular
- Anestésicos en procedimientos oftálmicos
- Agentes humectantes, sustitutos de las lágrimas, agentes osmóticos

LA VITAMINA A Y EL CICLO VISUAL

- Química
- Células retinianas y el ciclo visual
- Deficiencia de vitamina A
- Vitamina A y estructuras epiteliales
- Usos terapéuticos de la vitamina A

El ojo es un órgano sensorial especializado que está relativamente aislado de la circulación sistémica por las barreras hematomarretinianas, hematoacuosas y hematovítreas. Como consecuencia, el ojo presenta algunas propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas inusuales.

Estructuras extraoculares

El ojo está protegido por los párpados y por la órbita, una cavidad ósea del cráneo que tiene múltiples fisuras y agujeros por donde pasan nervios, músculos y vasos (figura 69-1). En la órbita, los tejidos conectivos (es decir, *la cápsula de Tenon*) y adiposos, junto a los seis músculos extraoculares sostienen y alinean los ojos para la visión. La región retrobulbar se encuentra inmediatamente detrás del ojo (*o globo*). Comprender la anatomía ocular y orbital es importante para la administración segura de fármacos perioculares, incluyendo las inyecciones subconjuntivales, las que se suministran debajo de la cápsula de Tenon y retrobulbares.

La superficie externa de los párpados está cubierta por una capa delgada de piel; la superficie interna está revestida con la porción palpebral de la conjuntiva, que es una membrana mucosa vascularizada continua a la conjuntiva bulbar. En la zona de repliegue de la conjuntiva palpebral y bulbar hay un espacio llamado fondo de saco, ubicado en la parte superior e inferior detrás de los párpados superior e inferior, respectivamente. Los fármacos tópicos por lo general se colocan en el fórnix inferior, también conocido como *fondo de saco inferior*.

El sistema lagrimal consiste en elementos glandulares secretores y ductales excretores (figura 69-2). El sistema secretor se compone de la *glándula lagrimal* principal, que se encuentra en la porción temporal externa de la órbita, y las glándulas accesorias ubicadas en la conjuntiva. La glándula lagrimal está inervada por el sistema nervioso autónomo (tabla 69-1 y capítulo 8). La inervación parasimpática es clínicamente relevante porque un paciente puede quejarse de síntomas de ojo seco mientras toma fármacos con efectos secundarios anticolinérgicos, como los antidepresivos tricíclicos (véase capítulo 15), antihistamínicos (véase capítulo 39) y fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (véase capítulo 18). Los receptores muscarínicos colinérgicos y alfa-adrenérgicos, que median las respuestas de varios músculos pupilares inervados por los nervios autónomos, también ayudan en el proceso de dilatación de la pupila, necesario para el examen de las estructuras posteriores.

Las lágrimas constituyen una barrera de lubricación trilaminar que cubre la conjuntiva y la córnea. La capa lagrimal anterior está compuesta principalmente de lípidos; la capa acuosa media, producida por la glándula lagrimal principal y las glándulas lagrimales accesorias, constituye aproximadamente el 98% de la película lagrimal. La capa posterior unida al epitelio corneal es una mezcla de mucinas producidas por células caliciformes de la conjuntiva. Las lágrimas también contienen nutrientes, enzimas e inmunoglobulinas para apoyar y proteger la córnea. El sistema de drenaje lagrimal comienza a través de pequeños puntos ubicados en las partes mediales de los párpados superior e inferior (véase figura 69-2). Con un parpadeo, las lágrimas ingresan a los puntos y continúan drenando a través de los canalículos, el saco lagrimal, el conducto nasolagrimal y luego hacia la nariz. La nariz está revestida por un epitelio de mucosa altamente vascular; en consecuencia, los fármacos que se aplican por vía tópica que pasan a través de este sistema nasolagrimal tienen acceso directo a la circulación sistémica.

Estructuras oculares

El ojo se divide en los segmentos anterior y posterior (figura 69-3A). Las estructuras del segmento anterior incluyen la córnea, el limbo, las cámaras anterior y posterior, la red trabecular, el conducto de Schlemm (canal de Schlemm), el iris, el cristalino, la zónula y el cuerpo ciliar. El segmento posterior incluye el humor vítreo, la retina, la coroides, la esclerótica y el nervio óptico.

Segmento anterior

La córnea y el acceso a fármacos

La córnea es un tejido transparente y avascular organizado en cinco (o seis) capas (figura 69-3B). La capa epitelial hidrófoba, que representa una barrera importante para la materia extraña, incluyendo los fármacos, comprende cinco o seis capas de células. Las células epiteliales basales se ubican en una membrana basal que se encuentra junto a la capa de Bowman, una lámina distinta de fibras de colágeno. El estroma, una capa hidrófila que constituye alrededor del 90% del espesor corneal, se organiza con laminillas de colágeno sintetizadas por queratocitos. Detrás del estroma se encuentra la membrana de Descemet, que es la membrana basal del endotelio corneal. La capa de Dua, una nueva propuesta de capa corneal de colágeno, delgada pero fuerte, se localiza entre el estroma y la membrana de Descemet (Dua *et al.*, 2013). Ubicado más atrás, el endotelio es una monocapa de células que se adhieren entre sí por uniones estrechas. Estas células mantienen la deshidratación corneal mediante procesos de transporte activo y sirven como una barrera hidrófoba. *Por tanto, la absorción del fármaco a través de la córnea requiere la penetración de los dominios trilaminares hidrófobos-hidrófilos-hidrófobos de las diversas capas anatómicas*.

En la periferia de la córnea y adyacente a la esclerótica se encuentra una zona transitoria (de 1-2 mm de ancho) denominada *limbo*. Las estruc-

Abreviaturas

ACh: (*acetylcholine*) Acetilcolina
ADME: (*absorption, distribution, metabolism, excretion*) Absorción, distribución, metabolismo, excreción
ARMD: (*age-related macular degeneration*) Degeneración macular relacionada con la edad
CA: (*carbonic anhydrase*) Anhidrasa carbónica
CAI: (*carbonic anhydrase inhibitor*) Inhibidor de la anhidrasa carbónica
CMV: (*cytomegalovirus*) Citomegalovirus
CNS: (*central nervous system*) Sistema nervioso central
COMT: (*catechol-O-methyltransferase*) catecol-O-metiltransferasa
DME: (*diabetic macular edema*) Edema macular diabético
FDA: (*Food and Drug Administration*) Agencia de Medicamentos y Alimentos
5FU: (*5-fluorouracil*) 5-fluorouracilo
GSH: (*reduced glutathione*) Glutatión reducido
HIV: (*human immunodeficiency virus*) Virus de la inmunodeficiencia humana
IOP: (*intraocular pressure*) Presión intraocular
IP_3: (*inositol triphosphate*) Trifosfato de inositol
MAO: (*monoamine oxidase*) Monoaminooxidasa
NMDA: (*N-methyl-D-aspartate*) N-metil-D-aspartato
PDE: (*phosphodiesterase*) Fosfodiesterasa
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
PK: (*phosphokinase*) Fosfocinasa
PLC: (*phospholipase C*) Fosfolipasa C
RAR: (*retinoic acid receptor*) Receptor de ácido retinoico
RXR: (*retinoid X receptor*) Receptor retinoide X
tPA: (*tissue plasminogen activator*) Activador del plasminógeno tisular
VEGF: (*vascular endothelial growth factor*) Factor de crecimiento endotelial vascular

turas del limbo incluyen el epitelio conjuntival, que contiene las células blásticas del epitelio corneal, la cápsula de Tenon, la epiesclerótica, el estroma corneoescleral, el conduto de Schlemm, y la red trabecular (véase figura 69-3B). Los vasos sanguíneos limbares, así como las lágrimas, proporcionan nutrientes importantes y mecanismos de defensa inmunológicos para la córnea. La cámara anterior contiene cerca de 250 µL de humor acuoso. El ángulo periférico de la cámara anterior está formado por la córnea y la raíz del iris. La red trabecular y el canal de Schlemm se encuentran justo encima del vértice de este ángulo. La cámara posterior, con aproximadamente 50 µL de humor acuoso, se define por los límites de los procesos del cuerpo ciliar, la superficie posterior del iris y la superficie del cristalino.

Dinámica del humor acuoso y regulación de la presión intraocular

El humor acuoso es secretado por los procesos ciliares y fluye desde la cámara posterior, a través de la pupila, hacia la cámara anterior y sale del ojo sobre todo por la red trabecular y el canal de Schlemm, de ahí a un plexo venoso epiescleral y a la circulación sistémica. Esta vía convencional representa el 80-95% del flujo de salida de humor acuoso y es el objetivo principal de los fármacos colinérgicos utilizados en la terapia del glaucoma. Otra vía de salida es la vía uveoescleral (es decir, el líquido fluye a través de los músculos ciliares y hacia el espacio supracoroideo), que es el objetivo de los prostanoides selectivos (véase "Glaucoma" en este capítulo).

El ángulo periférico de la cámara anterior es una estructura anatómica importante para diferenciar dos formas de glaucoma: el *glaucoma de ángulo abierto*, que es por mucho la forma más común de glaucoma en Estados Unidos, y el *glaucoma de ángulo cerrado*. El tratamiento médico actual del glaucoma de ángulo abierto tiene como objetivo disminuir la producción de humor acuoso o aumentar la salida acuosa. El tratamiento preferido para el glaucoma de ángulo cerrado es la iridectomía quirúrgica, ya sea por láser o incisional, pero puede ser necesario el tratamiento médico a corto plazo para reducir la elevación aguda de la IOP y despejar la córnea antes de la cirugía. La reducción de la IOP a largo plazo puede ser necesaria, en especial si el iris periférico ha cubierto de forma permanente la malla trabecular.

En ojos anatómicamente susceptibles, los fármacos anticolinérgicos, simpaticomiméticos y antihistamínicos pueden conducir a la dilatación parcial de la pupila y a un cambio en los vectores de fuerza entre el iris y el cristalino. Entonces se evita que el humor acuoso pase desde la cámara posterior a través de la pupila hacia la cámara anterior. El cambio de la relación entre el cristalino y el iris conduce a un aumento de la presión en la cámara posterior y por tanto a una inclinación anterior del iris, lo que hace que la raíz del mismo sea empujada contra la pared angular, así cubre la red trabecular y cierra la filtración del ángulo lo cual eleva notable-

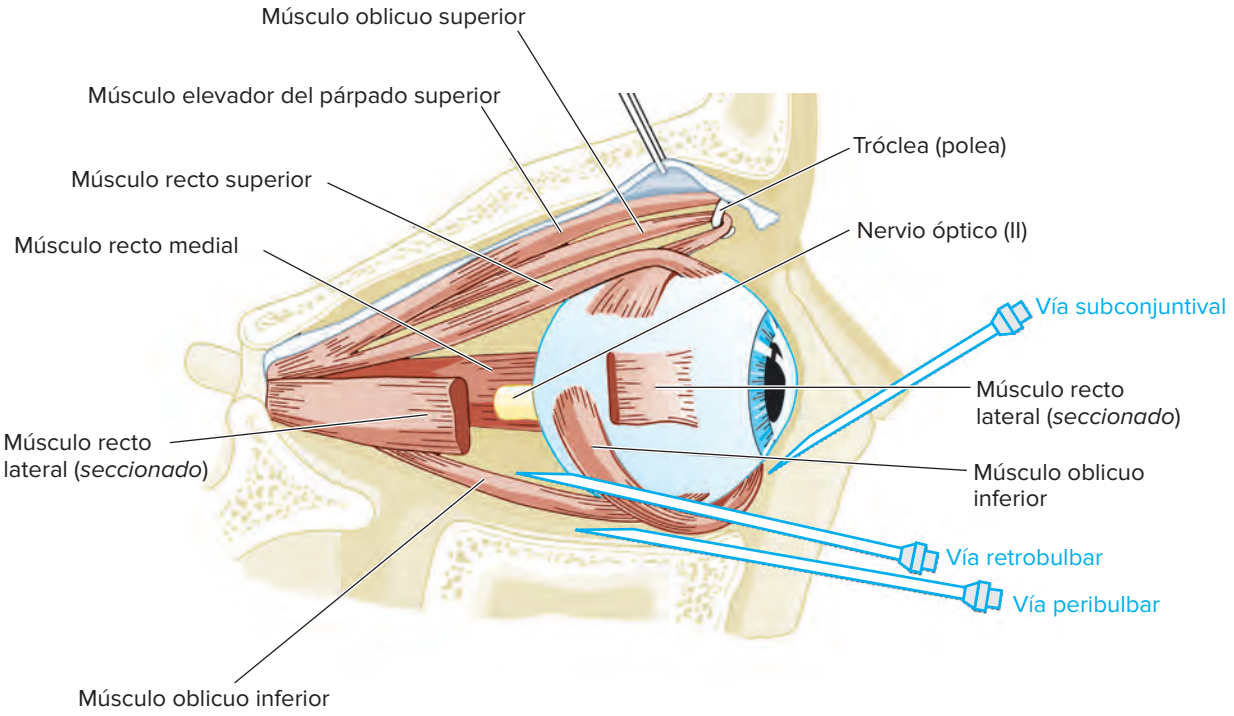


Figura 69-1 ***Anatomía del globo ocular en relación con la órbita y los párpados.*** Las rutas de administración de la anestesia están representadas por las *agujas azules*.

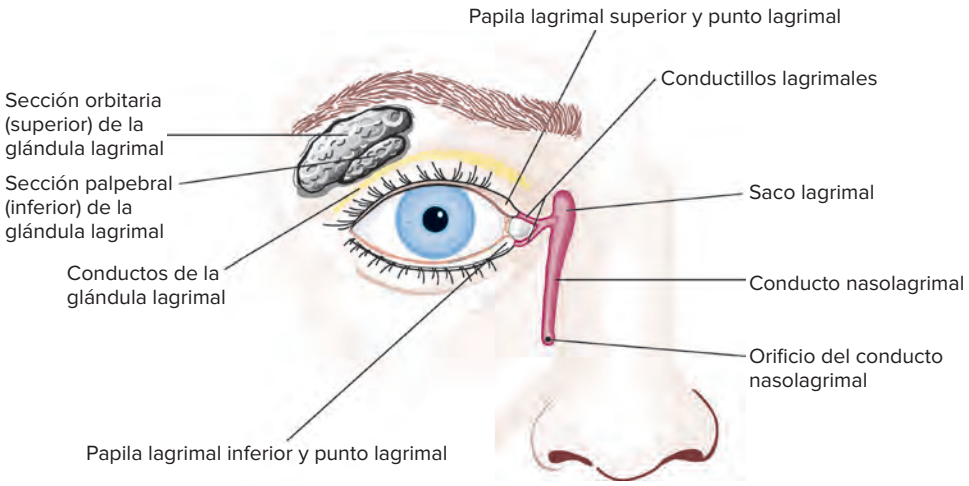


Figura 69-2 *Anatomía del sistema lagrimal.*

mente la IOP. El resultado se conoce como una crisis aguda de *glaucoma de bloqueo pupilar/ángulo cerrado*.

Iris y pupila

El iris es la porción más anterior de la úvea, que también incluye el cuerpo ciliar y la coroides. La superficie anterior del iris es el estroma, una estructura flexiblemente organizada que contiene melanocitos, vasos sanguíneos, músculo liso y nervios simpático y parasimpático. Las diferencias en el color del iris reflejan la variación individual en la cantidad de melanocitos localizados en el estroma. La variación individual puede ser una consideración importante para la distribución de un fármaco ocular debido a su unión con la melanina (véase "Distribución"). La superficie posterior del iris es una bicapa densamente pigmentada de células epiteliales. Anterior al epitelio pigmentado, el músculo liso del dilatador está orientado en forma radial e inervado por el sistema nervioso simpático (fig. 69-4), lo que causa *midriasis* (dilatación). En el margen pupilar, el músculo liso del esfínter está organizado en una banda circular con inervación parasimpática, cuando se estimula, causa *miosis* (constricción). El uso de agentes farmacológicos para dilatar las pupilas normales y evaluar la respuesta farmacológica de la pupila se resume en la tabla 69-2. Los agentes que afectan la neurotransmisión simpática en el ojo también se usan para la evaluación diagnóstica del síndrome de Horner y la anisocoria.

Cuerpo ciliar

El cuerpo ciliar cumple dos funciones muy especializadas:

- Producción y secreción de humor acuoso por la bicapa epitelial.
- Acomodación por el músculo ciliar.

La porción anterior del cuerpo ciliar (*pars plicata*) comprende 70-80 procesos ciliares con diminutos pliegues intrincados. La porción posterior es la *pars plana*. El músculo ciliar se organiza en las capas longitudinal externa, radial media y circular interna. La contracción coordinada de este equipo de músculo liso por el sistema nervioso parasimpático hace que las fibras zonulares que suspenden el cristalino se relajen, lo cual permite que este último se vuelva más convexo y se desplace de manera ligera hacia adelante. Este proceso, conocido como *acomodación*, permite enfocarse en objetos cercanos y puede ser bloqueado farmacológicamente por antagonistas muscarínicos colinérgicos a través de un proceso llamado *cicloplejía*. La contracción del músculo ciliar también ejerce tracción sobre el espolón de la esclerótica y, por tanto, amplía los espacios dentro de la red trabecular. Este último efecto explica parte del efecto reductor de la IOP de los fármacos parasimpaticomiméticos de acción directa y de acción indirecta. El bloqueo de los receptores betaadrenérgicos del epitelio ciliar disminuye la producción de humor acuoso.

TABLA 69-1 Farmacología autonómica del ojo y estructuras relacionadas

	RECEPTORES ADRENÉRGICOS		RECEPTORES COLINÉRGICOS	
TEJIDO	SUBTIPO	RESPUESTA	SUBTIPO	RESPUESTA
Epitelio corneal	β_2	Desconocida	M[a]	Desconocida
Endotelio corneal	β_2	Desconocida	Indefinido	Desconocida
Músculo radiado del iris	α_1	Midriasis		
Músculo esfinteriano del iris			M_3	Miosis
Red trabecular	β_2	Desconocida		
Epitelio ciliar[b]	α_2/β_2	Producción acuosa		
Músculo ciliar	β_2	Relajación[c]	M_3	Acomodación
Glándula lagrimal	α_1	Secreción	M_2, M_3	Secreción
Epitelio pigmentado de la retina	α_1/β_2	Transporte de H_2O/ desconocido		

[a] Aunque la acetilcolina y la colina acetiltransferasa son abundantes en el epitelio corneal de la mayoría de las especies, se desconoce la función de la acetilcolina en este tejido.
[b] El epitelio ciliar también es el blanco de los inhibidores de la anhidrasa carbónica. La isoenzima II de anhidrasa carbónica se localiza tanto en el epitelio ciliar pigmentado como en el no pigmentado.
[c] Aunque los receptores adrenérgicos β_2 median la relajación del músculo liso del cuerpo ciliar, no hay un efecto clínicamente significativo en la acomodación.

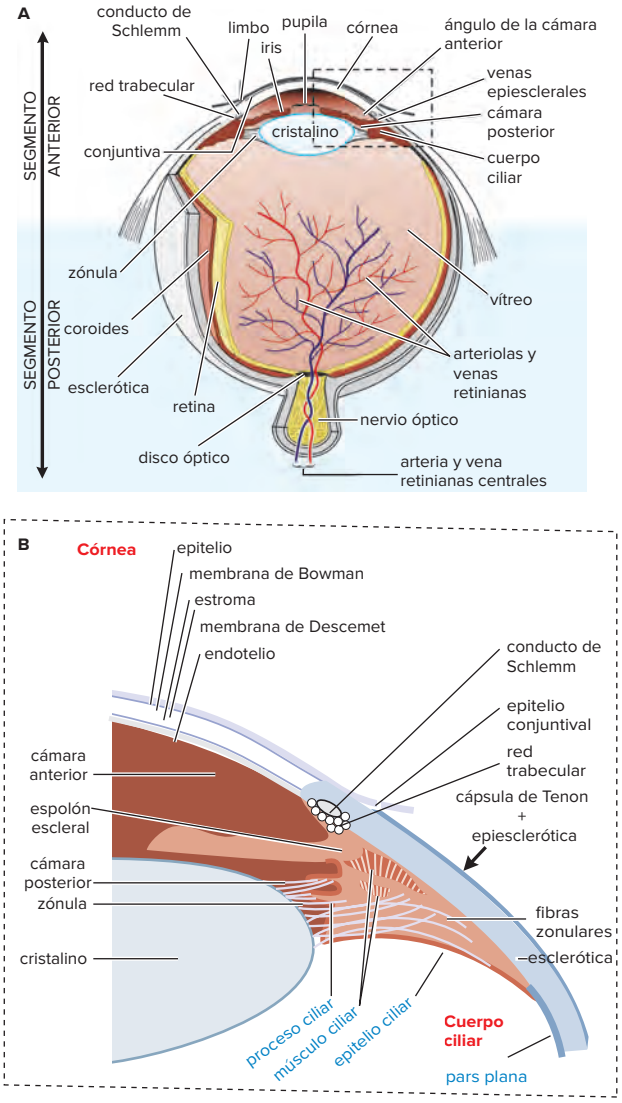


Figura 69-3 **A.** *Anatomía del ojo.* **B.** *Agrandamiento del segmento anterior, revelando la córnea, estructuras angulares, cristalinos y cuerpo ciliar.* (Adaptado con permiso de Riordan-Eva P. Anatomía y embriología del ojo. En: Riordan-Eva P, Whitcher JP, (eds.). *Vaughan & Asbury's General Ophthalmology*. 17ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; **2008**. Copyright © 2008 por The McGraw-Hill Companies, Inc. Todos los derechos reservados).

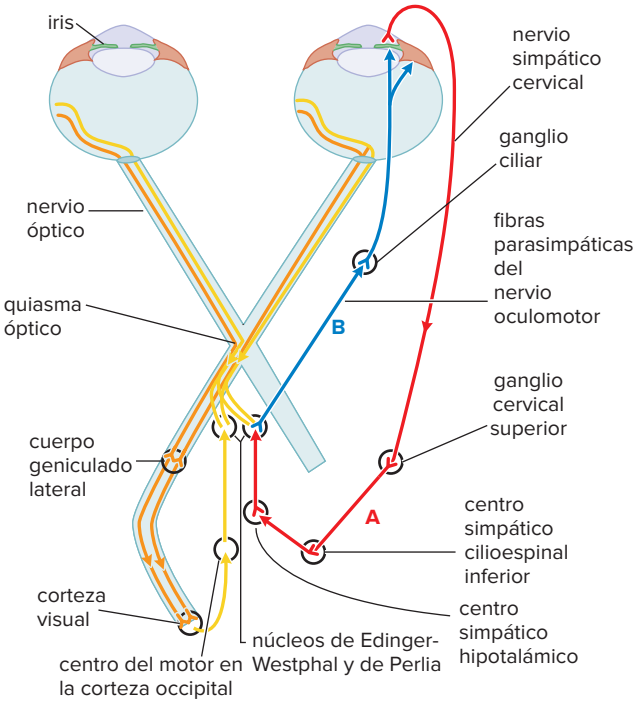


Figura 69-4 *Inervación simpática* **(A)** *y parasimpática* **(B)** *del ojo.* El sistema es simétrico, pero el esquema se dibuja asimétricamente para mostrar todas las partes. La entrada de las retinas también se muestra de forma asimétrica, una región medial y una lateral. (Adaptado con permiso de Wybar KC, M. *Baillie-re's Concise Medical Textbooks, Ophthalmology.* 3ª ed. New York: Bailliere Tindall; **1984.** Copyright © Elsevier).

Cristalino

El cristalino está suspendido por la *zónula ciliar*, fibras especializadas que emanan del cuerpo ciliar. El cristalino tiene cerca de 10 mm de diámetro y está encerrado en una cápsula. La mayor parte del cristalino está compuesta de fibras derivadas de células epiteliales del cristalino proliferante que se localizan debajo de la porción anterior de la cápsula del cristalino. Estas fibras de cristalino se producen continuamente durante toda la vida. El envejecimiento, además de ciertos fármacos como los corticosteroides, y algunas enfermedades, como la diabetes mellitus, hacen que el cristalino se vuelva opaco, lo cual se denomina *catarata.*

Segmento posterior

Debido a las barreras anatómicas y vasculares tanto para el acceso local como sistémico, la administración de fármacos al polo posterior del ojo constituye un reto.

Esclerótica y coroides

La capa más externa del ojo, la esclerótica, cubre la parte posterior del globo. La superficie externa de la cubierta esclerótica está envuelta por un recubrimiento vascular epiescleral, la cápsula de Tenon y la conjuntiva. Los tendones de los seis músculos extraoculares insertan fibras de colágeno en la superficie escleral. Numerosos vasos sanguíneos perforan la esclerótica a través de emisarios para suministrar y drenar la coroides, el cuerpo ciliar, el nervio óptico y el iris. Dentro de la cubierta esclerótica, una red capilar (coroides vascular) nutre la retina externa. Entre la retina externa y la red capilar se encuentran la membrana de Bruch y el epitelio

TABLA 69-2 Efectos de los agentes farmacológicos en la pupila

ENTORNO CLÍNICO	FÁRMACO	RESPUESTA PUPILAR
Normal	Fármacos simpaticomiméticos	Dilatación (midriasis)
Normal	Fármacos parasimpaticomiméticos	Constricción (miosis)
Síndrome de Horner	Cocaína 4-10%	Sin dilatación
Síndrome preganglionar de Horner	Hidroxianfetamina 1%	Dilatación
Síndrome posganglionar de Horner	Hidroxianfetamina 1%	Sin dilatación
Pupila de Adie	Policarpina 0.05-0.1%[a]	Constricción
Normal	Opiáceos (orales o intravenosos)	Pupilar precisas

Fármacos oftálmicos aplicados en forma tópica a menos que se indique lo contrario.
[a] Este porcentaje de pilocarpina no está disponible comercialmente y por lo general lo prepara el médico que aplica la prueba o un farmacéutico. Esta prueba también requiere que no se realice una manipulación previa de la córnea (es decir, tonometría para medir la presión intraocular o probar la sensación corneal) de manera que la integridad normal de la barrera corneal esté intacta. Las pupilas normales no responderán a esta disolución débil de pilocarpina; sin embargo, la pupila de Adie manifiesta una supersensibilidad a la denervación y responde a este agonista colinérgico diluido.

pigmentado de la retina, cuyas uniones estrechas proporcionan una barrera externa entre la retina y la coroides. El epitelio pigmentado de la retina cumple muchas funciones, incluyendo el metabolismo de la vitamina A, la fagocitosis de los segmentos externos de los bastones y múltiples procesos de transporte.

Retina

La retina es una estructura delgada, transparente, altamente organizada de neuronas, células gliales y vasos sanguíneos; contiene los fotorreceptores y la rodopsina en el sistema de señalización acopladas a la proteína G. La IOP elevada del glaucoma daña y causa la muerte de las células ganglionares (el nervio óptico) que conectan la retina y el cerebro. El glutamato, que actúa sobre los receptores NMDA, puede estimular este proceso (Sucher *et al.*, 1997). En teoría, esto ofrece un objetivo para los agentes neuroprotectores para proteger contra la muerte celular, pero hasta la fecha ningún otro tratamiento aparte de la disminución de la IOP ha demostrado algún beneficio en el tratamiento del glaucoma.

Vítreo

Aproximadamente 80% del volumen del ojo es el vítreo, un medio transparente que contiene colágeno tipo II, ácido hialurónico, proteoglucanos, glucosa, ácido ascórbico, aminoácidos y varias sales inorgánicas.

Nervio óptico

El nervio óptico es un tronco mielínico que conduce la salida de la retina al CNS. Comprende una porción intraocular, que se visualiza en la retina como papila o disco óptico; una porción intraorbitaria; una porción intracanalicular, y un segmento intracraneal. El nervio, al igual que el cerebro, se encuentra envuelto en las meninges. Es susceptible a una variedad de lesiones, desde traumáticas a tóxicas (el etambutol, metanol, etanol), nutricionales (la vitamina B_{12} y deficiencia de ácido fólico), infecciosas, neoplásicas e inflamatorias. En la actualidad el tratamiento farmacológico de las neuropatías ópticas por lo general se basa en el tratamiento de las enfermedades subyacentes. Por ejemplo, la neuropatía óptica isquémica arterítica (arteritis de células gigantes) se trata mejor con glucocorticoides sistémicos y la neuritis óptica con glucocorticoides intravenosos (Beck y Gal, 2008; Volpe, 2008). La neuropatía glaucomatosa del óptico se trata con conductas médicas que disminuyen la IOP.

Farmacocinética y toxicología de fármacos oculares

Estrategias de administración de fármacos

Hay varias formulaciones de agentes y rutas de administración de fármacos que son únicas para el ojo (figuras 69-1 y tabla 69-3).

Varias formulaciones prolongan el tiempo que un medicamento permanece en la superficie del ojo. Éstos incluyen geles, ungüentos, insertos sólidos, lentes de contacto blandos y protectores de colágeno. *La prolongación del tiempo en el fondo de saco debajo del ojo aumenta la absorción del fármaco*. Los geles oftálmicos (p. ej., el gel de pilocarpina al 4%) liberan fármacos por difusión después de la erosión de polímeros solubles. Los ungüentos por lo regular contienen aceite mineral y una base de petrolato y son útiles para administrar antibióticos, fármacos ciclopléjicos o agentes mióticos. Las inserciones sólidas, como el implante intravítreo de ganciclovir, proporcionan una tasa de administración de *orden cero* mediante difusión en estado de equilibrio, por lo que el fármaco se libera a una tasa más constante durante un periodo prolongado en lugar de como un bolo. Las moléculas de fármaco también pueden estar encapsuladas en nanopartículas para una liberación controlada en la superficie ocular.

ADME

Los principios farmacocinéticos de ADME determinan el curso temporal de la acción del fármaco en el ojo; sin embargo, las rutas de administración de fármacos oculares, el flujo de fluidos oculares y la arquitectura del órgano, introducen otras variantes específicas del ojo. La mayoría de los fármacos oftálmicos están formulados para aplicarse por vía tópica. Los fármacos también se pueden inyectar por vía subconjuntival, debajo de la cápsula de Tenon, intracorneal, intracameral, intravítrea y retrobulbar.

Absorción. Después de la instilación tópica de un fármaco, la velocidad y el grado de absorción se determinan por el tiempo de permanencia del fármaco en el fondo del saco y la película precorneal, la eliminación por drenaje nasolagrimal, la unión del fármaco a proteínas lagrimales, el metabolismo del fármaco por lágrimas y proteínas tisulares y la difusión a través de la córnea y la conjuntiva. El tiempo de permanencia de un medicamento puede prolongarse al cambiar su formulación o vehículo. También puede extenderse bloqueando la salida de lágrimas del ojo mediante el cierre de los conductos de drenaje de lágrimas con tapones flexibles de silicona (para el punto lagrimal). El drenaje nasolagrimal contribuye a la absorción sistémica de fármacos oftálmicos administrados por vía tópica. La absorción de la mucosa nasal evita el metabolismo de primer paso en el hígado; por tanto, los fármacos oftálmicos tópicos pueden causar efectos secundarios sistémicos significativos, en especial cuando se usan con frecuencia o crónicamente. Las posibles vías de absorción de un fármaco oftálmico después de la aplicación tópica en el ojo se muestran de forma esquemática en la figura 69-5.

La absorción transcorneal y transconjuntival/escleral son las rutas deseadas para los efectos de fármacos oculares localizados. El gradiente de concentración del fármaco entre la película lagrimal y la córnea y el epitelio conjuntival proporciona la fuerza motriz para la difusión pasiva a través de estos tejidos. Otros factores que afectan la difusión de un medicamento son el tamaño de la molécula, la estructura química y la configuración estérica. La penetración transcorneal de fármacos es un proceso de solubilidad diferencial; la córnea se asemeja a una estructura trilaminar de "grasa-agua-grasa" que corresponde a las capas epitelial, estromal y endotelial, respectivamente. El epitelio y el endotelio representan barreras para sustancias hidrófilas, mientras que el estroma lo es para compuestos hidrófobos. Por tanto, un agente anfipático con propiedades

TABLA 69-3 Algunas características de las rutas oculares de administración de fármacos

RUTA	PATRÓN DE ABSORCIÓN	UTILIDAD ESPECIAL	LIMITACIONES Y PRECAUCIONES
Tópica	Inmediato, dependiendo de la formulación	Conveniente, económica, relativamente segura	Conformidad, toxicidad corneal y conjuntival, toxicidad de la mucosa nasal, efectos secundarios sistémicos por absorción nasolagrimal
Inyecciones subconjuntivales, sub-Tenon y retrobulbar	Inmediato o sostenido, dependiendo de la formulación	Infecciones del segmento anterior, uveítis posterior, edema macular cistoide	Toxicidad local, lesión tisular, perforación del globo ocular, traumatismo del nervio óptico, oclusión de la arteria central de la retina o de la vena, toxicidad directa del fármaco retiniano con perforación involuntaria del globo ocular, trauma del músculo ocular, efecto prolongado del fármaco
Inyecciones intraoculares (intracamerales)	Inmediato	Cirugía del segmento anterior, infecciones	Toxicidad corneal, toxicidad intraocular, duración de acción relativamente corta
Inyección intravítrea o dispositivo	Absorción evitada, efecto local inmediato, efecto potencial sostenido	Endoftalmitis, retinitis, degeneración macular relacionada con la edad	Toxicidad de la retina

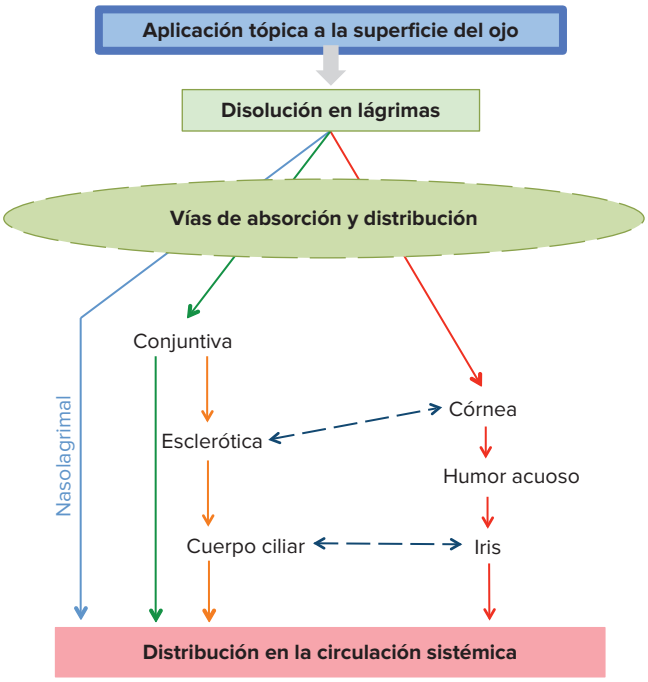


Figura 69-5 *Los fármacos aplicados a la superficie del ojo tienen múltiples rutas hacia la circulación sistémica.*

hidrófilas y lipófilas resulta el más adecuado para la absorción transcorneal. La penetración del fármaco en el ojo está aproximadamente relacionada de forma lineal con su concentración en la película lagrimal. Ciertos estados de enfermedad, como defectos epiteliales corneales y úlceras corneales, pueden alterar la penetración del fármaco. La absorción de medicación por lo común aumenta cuando una barrera anatómica se ve comprometida o eliminada.

Distribución. Los fármacos de administración tópica pueden experimentar distribución sistémica principalmente por absorción de la mucosa nasal y tal vez a través de la distribución ocular local por absorción transcorneal/transconjuntival. Luego de la absorción transcorneal, el humor acuoso acumula al fármaco, el cual más tarde se distribuye a las estructuras intraoculares y de manera eventual a la circulación sistémica por la red trabecular (véase figura 69-3B). La unión de ciertos fármacos a la melanina es un factor importante en algunos compartimentos oculares. Por ejemplo, el efecto midriático de los agonistas alfaadrenérgicos en un inicio es más lento en voluntarios humanos con el iris de pigmentación oscura, en comparación con aquellos con pigmentación más clara; la unión del fármaco y la melanina es un reservorio potencial para la liberación sostenida del primero. Otra consideración clínica importante de esta unión implica al epitelio pigmentado de la retina. En el epitelio pigmentado de la retina, la acumulación de cloroquina (véase capítulo 49) causa una lesión retiniana tóxica conocida como maculopatía en "ojo de buey", que se asocia con una disminución de la agudeza visual. Para reducir el riesgo de toxicidad retinal por cloroquina y sustancias relacionadas (p. ej., hidroxicloroquina), los pacientes que reciben terapia crónica deben recibir exámenes oculares periódicos y las dosis acumuladas de por vida deben limitarse por lo general a 460 g de cloroquina y 1 000 g de hidroxicloroquina.

Metabolismo. La biotransformación de fármacos oculares puede ser significativa; en el ojo se encuentran varias enzimas, incluyendo esterasas, oxidorreductasas, enzimas lisosomales, peptidasas, glucurónido y sulfato transferasas, enzimas conjugadoras de GSH, COMT, MAO y 11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Las esterasas son de particular interés, ya que permiten el desarrollo de profármacos de éster para mejorar la permeabilidad corneal (p. ej., el *latanoprost* es un profármaco para $PGF_{2\alpha}$ utilizado para el tratamiento del glaucoma; el *loteprednol* es un análogo de la prednisolona diseñado para tener efectos sistémicos limitados debido a la inactivación metabólica dentro del ojo).

Toxicidad

La mayoría de los efectos tóxicos locales se deben a reacciones de hipersensibilidad o a efectos tóxicos directos sobre la córnea, la conjuntiva, la piel periocular y la mucosa nasal. Las gotas para los ojos y las soluciones para lentes de contacto contienen, por lo regular, conservantes antimicrobianos como el cloruro de benzalconio, el clorobutanol, que causan una queratopatía puntiforme u otra ulcerosa tóxica. Todos los fármacos oftálmicos se absorben potencialmente en la circulación sistémica (figura 69-5), por lo que pueden ocurrir efectos secundarios sistémicos.

Usos oftálmicos de los fármacos

Quimioterapia de enfermedades microbianas en el ojo

Infecciones bacterianas

Las enfermedades infecciosas de la piel, los párpados, las conjuntivas y el sistema de excreción lagrimal son encontradas con regularidad. Las infecciones cutáneas perioculares se dividen en celulitis preseptal y postseptal u orbital. En dependencia de la situación clínica (p. ej., trauma precedente, sinusitis, edad del paciente, estado inmunocomprometido relativo), se pueden administrar antibióticos orales o parenterales además de los fármacos tópicos. Un número de antibióticos son formulados para el uso ocular tópico (tabla 69-4).

La *dacrioadenitis*, una infección de la glándula lagrimal, es más común en niños y adultos jóvenes; puede ser bacteriana (muy a menudo por *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp.) o viral (se observa en las paperas, la mononucleosis infecciosa, la gripe y el herpes zóster). Cuando se sospecha una infección bacteriana, comúnmente están indicados antibióticos sistémicos.

La *dacriocistitis* es una infección del saco lagrimal. En bebés y niños, la enfermedad es por lo regular unilateral y secundaria a una obstrucción del conducto nasolagrimal. En adultos, la dacriocistitis y las infecciones canaliculares pueden ser causadas por *S. aureus*, *Streptococcus* spp., difteroides, *Candida* spp., y *Actinomyces israelii*. Cualquier secreción del saco lagrimal debe enviarse para frotis y cultivos. Los antibióticos sistémicos están típicamente indicados.

Los procesos infecciosos de los párpados incluyen el ***orzuelo*** y la ***blefaritis***. Un orzuelo es una infección de las glándulas de Meibomio, Zeis o Moll en los bordes palpebrales. La bacteria ofensiva típica es *S. aureus*, y el tratamiento habitual consiste en compresas tibias y antibióticos tópicos (gel, gotas o ungüento). La blefaritis es un proceso inflamatorio bilateral común en los párpados caracterizado por irritación y ardor, y también se asocia con un *Staphylococcus* sp. La higiene local es el pilar de la terapia; con frecuencia se utilizan antibióticos tópicos. La tetraciclina sistémica, la doxiciclina, la minociclina, la eritromicina y la azitromicina a menudo son eficaces para reducir la inflamación severa de los párpados, pero se deben emplear durante semanas o meses.

La *conjuntivitis* es un proceso inflamatorio o infeccioso de la conjuntiva que varía en severidad de hiperemia leve a secreción purulenta severa. Las causas más comunes de conjuntivitis incluyen virus, alergias, irritantes ambientales, cristalinos de contacto y productos químicos. Las causas menos comunes incluyen otros patógenos infecciosos, reacciones inmunitarias, enfermedades sistémicas asociadas y tumores de la conjuntiva o el párpado. Los agentes infecciosos que han sido comúnmente reportados son adenovirus y virus del herpes simple, seguidos por otros virus (p. ej., el enterovirus, el coxsackievirus, el virus del sarampión, el virus varicela zóster) y bacterias (p. ej., *Neisseria* spp., *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus* spp., *S. aureus*, *Moraxella lacunata* y especies de clamidias). La *rickettsia*, los hongos y parásitos, tanto en forma quística como de trofozoíto, son causas raras de conjuntivitis. La manipulación eficaz se basa en la selección de un antibiótico apropiado para los patógenos bacterianos sospechosos. A menos que se sospeche de un organismo causante inusual, la conjuntivitis bacteriana se trata empíricamente con un antibiótico tópico de amplio espectro sin obtener un cultivo.

La *queratitis* o inflamación o infección de la córnea puede ocurrir en cualquier nivel de la córnea. Múltiples agentes microbianos pueden causar queratitis infecciosa, incluyendo bacterias, virus, hongos, espiroquetas y parásitos. Las infecciones graves con pérdida de tejido (úlceras corneales) por lo común se tratan de forma más intensa que las infecciones sin pérdida de tejido (infiltrados corneales). Las infecciones leves, pequeñas y más periféricas generalmente no se cultivan, y los ojos se tratan con antibióticos tópicos de amplio espectro. En infecciones más graves, centrales o más grandes, se realizan raspados de córneas para cultivos y sensibilidades, y el paciente comienza de inmediato con el tratamiento intensivo por hora con antibióticos tópicos las 24 horas del día. Se puede administrar un antibiótico de amplio espectro disponible en el mercado, pero en las infecciones graves, a menudo se usan antibióticos fortificados especialmente formulados. El objetivo del tratamiento es erradicar la infección y reducir la cantidad de cicatrices en la córnea y la

TABLA 69-4 Agentes antibacterianos tópicos comercialmente disponibles para uso oftálmico

AGENTE	FORMULACIÓN[a]	TOXICIDAD	INIDICACIONES PARA EL USO
Azitromicina	Solución 1%	H	Conjuntivitis
Bacitracina	Pomada 500 unidades/g	H	Conjuntivitis, blefaritis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, dacriocistitis
Besifloxacina	Suspensión 0.6%		Conjuntivitis
Cloranfenicol	Pomada 1%	H, BD	Conjuntivitis, queratitis
Ciprofloxacino	Solución 0.3%, pomada 0.3%	H, D-RCD	Conjuntivitis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaritis, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, dacriocistitis
Eritromicina	Pomada 0.5%	H	Infecciones superficiales oculares que involucran a la conjuntiva o a la córnea, profilaxis de la oftalmía neonatal
Gatifloxacina	Soluciones 0.3 y 0.5%	H	Conjuntivitis
Gentamicina	Solución 0.3%, pomada 0.3%	H	Conjuntivitis, blefaritis, queratitis, queratoconjuntivitis, úlceras corneales, blefaroconjuntivitis, meibomianitis, dacriocistitis
Levofloxacino	Solución 0.5%	H	Conjuntivitis
	Solución 1.5%	H	Úlceras corneales
Moxifloxacino	Solución 0.5%	H	Conjuntivitis
Ofloxacino	Solución 0.3%	H	Conjuntivitis, úlceras corneales
Sulfacetamida	Solución 10%, pomada 10%	H, BD	Conjuntivitis, otras infecciones oculares superficiales
Combinaciones de polimixina B[b]	Varias soluciones y pomadas		Conjuntivitis, blefaritis, queratitis
Tobramicina[c]	Solución 0.3%, pomada 0.3%	H	Infecciones externas del ojo y sus anexos

BD (*blood dyscrasia*): discrasia sanguínea; D-RCD (*drug-related corneal deposits*): depósitos corneales relacionados con fármacos; H (*hypersensitivity*): hipersensibilidad.
[a] Para obtener información específica sobre la dosificación, la formulación y los nombres comerciales, consúltese *Physicians' Desk Reference for Ophthalmic Medicines*, que se publica anualmente.
[b] La polimixina B está formulada para administrarse en el ojo en combinación con bacitracina, neomicina, gramicidina, oxitetraciclina o trimetoprim. Véanse los capítulos 56-59 para una discusión más detallada de estos agentes antibacterianos.
[c] La tobramicina está formulada para la administración al ojo en combinación con la dexametasona o el loteprednol etabonato.

posibilidad de perforación corneal y disminución severa de la visión o ceguera. La selección y la dosificación inicial del medicamento se ajustan de acuerdo con la respuesta clínica y los resultados de cultivo y los antibioticogramas. En el caso de la queratitis bacteriana comprobada por cultivo que ha sido tratada con antibióticos tópicos apropiados durante varios días, pero aún tiene una inflamación significativa, se pueden usar esteroides tópicos acertados con un seguimiento minucioso para disminuir la cicatrización de la córnea.

La *endoftalmitis* es un proceso inflamatorio, potencialmente infeccioso, grave y devastador que afecta a los tejidos intraoculares. Cuando el proceso inflamatorio abarca todo el globo, se denomina *panoftalmitis*. La endoftalmitis por lo general es causada por bacterias u hongos o en pocas ocasiones por espiroquetas. El caso típico ocurre durante el curso posoperatorio temprano después de una cirugía intraocular, posterior a un traumatismo o, raramente, mediante la siembra endógena en un huésped inmunocomprometido o un usuario de drogas intravenosas. La endoftalmitis posoperatoria aguda obliga a la punción inmediata del vítreo para obtener material para frotis y cultivos, y la inyección de antibióticos intravítreos sobre bases empíricas. En casos de siembra endógena, los antibióticos parenterales tienen un papel en la eliminación de la fuente infecciosa; los antibióticos sistémicos son útiles para reducir el riesgo de endoftalmitis después de una lesión traumática de globo abierto (Ahmed *et al*., 2012). La vitrectomía (es decir, la extirpación quirúrgica especializada del vítreo) está indicada en algunos casos (Endophthalmitis Vitrectomy Study Group, 1995; Schiedler *et al*., 2004).

Infecciones virales

Los fármacos antivirales usados en oftalmología se resumen en la tabla 69-5 (véase el capítulo 62 para obtener detalles sobre estos agentes). Los principales indicios para el uso de fármacos antivirales en oftalmología son la queratitis viral, el herpes zóster oftálmico y la retinitis. En la actualidad no hay agentes antivirales indicados para el tratamiento de la conjuntivitis viral causada por adenovirus, la cual tiene normalmente un curso autolimitado y por lo común se trata mediante el alivio sintomático de la irritación, pero el gel tópico de ganciclovir puede aportar algún beneficio (Yabiku *et al*., 2011).

La *queratitis viral*, una infección de la córnea que puede involucrar el epitelio o el estroma, es causada con mayor frecuencia por los virus herpes simple tipo I y varicela zóster. Las etiologías virales menos comunes incluyen herpes simple tipo II, virus de Epstein-Barr y CMV. Los agentes antivirales tópicos trifluridina y ganciclovir están indicados para el tratamiento de la enfermedad epitelial debido a la infección por herpes simple, pero la trifluridina es más tóxica para el epitelio corneal. Los glucocorticoides tópicos están contraindicados en la queratitis epitelial herpética debido a la replicación viral activa. En contraste, para la queratitis discoide herpética (predominio de una reacción inmune mediada por células), los glucocorticoides tópicos a menudo aceleran la recuperación. Para la queratitis herpética recurrente del estroma, existe un claro beneficio del tratamiento con antivirales orales como el aciclovir para reducir el riesgo de recurrencia (Herpetic Eye Disease Study Group, 1997, 1998; Young *et al*., 2010).

El *herpes zóster oftálmico* es una reactivación latente de una infección por varicela zóster en la primera división del nervio craneal trigémino. El aciclovir, el valaciclovir y el famciclovir sistémicos son efectivos para reducir la gravedad y las complicaciones del herpes zóster oftálmico (Cohen and Kessler, 2016).

La *retinitis viral* puede ser causada por el virus del herpes simple, CMV, adenovirus y virus varicela zóster. Con la terapia antirretroviral (véase capítulo 64), la retinitis por CMV no parece progresar cuando se suspende el tratamiento específico contra el CMV, pero algunos pacientes desarrollan una uveítis de recuperación inmunitaria. El tratamiento por lo regular implica la administración parenteral a largo plazo de fármacos antivirales. El ganciclovir intravítreo, inyectado o implantado como un añadido, es una alternativa efectiva al uso sistémico. La necrosis retiniana aguda y la necrosis progresiva de la retina externa, causadas con mayor frecuencia por el virus varicela zóster, pueden tratarse mediante combinaciones de fármacos antivirales orales, intravenosos e intravítreos (Newman y Gooding, 2013).

TABLA 69-5 Agentes antivirales para uso oftálmico

NOMBRE GENÉRICO	VÍA DE ADMINISTRACIÓN	TOXICIDAD OCULAR	INDICACIONES PARA EL USO
Trifluridina	Tópica (solución 1%)	Queratopatía punteada, hipersensibilidad	Queratitis por herpes simple y queratoconjuntivitis Administrar la dosis inicialmente nueve veces al día Puede producirse una toxicidad corneal
Ganciclovir	Tópica (gel 0.15%) Infusión intravenosa, inyección intravitreal,[a] e implante intravitreal (4.5 mg)		Queratitis por herpes simple Retinitis por citomegalovirus
Aciclovir	Oral, intravenosa (cápsulas de 200 mg, tabletas de 400 y 800 mg)		Herpes zóster oftálmico Iridociclitis por herpes simple
Valaciclovir	Oral (tabletas de 500 y 1 000 mg)		Queratitis por herpes simple[a] Herpes zóster oftálmico
Famciclovir	Oral (tabletas de 125, 250 y 500 mg)		Queratitis por herpes simple[a] Herpes zóster oftálmico
Foscarnet	Intravenosa Intravitreal[a]		Retinitis por citomegalovirus
Valganciclovir	Oral (tabletas de 450 mg)		Retinitis por citomegalovirus
Cidofovir	Intravenosa		Retinitis por citomegalovirus

[a] Uso fuera de indicación. Para detalles adicionales véase el capítulo 62.

Infecciones por hongos

La única preparación oftálmica tópica antifúngica en la actualidad disponible es la natamicina, un antibiótico poliénico. Otros agentes antifúngicos pueden combinarse extemporáneamente para las vías de administración tópica, subconjuntival, intraestromal corneal, intracameral o intravítrea (tabla 69-6, véase también el capítulo 61). Al igual que con las infecciones fúngicas sistémicas, la incidencia de infecciones fúngicas oftálmicas ha aumentado con el número creciente de huéspedes inmunocomprometidos. Las infecciones fúngicas pueden afectar la córnea, la esclerótica, las estructuras intraoculares, los canalículos y la órbita. Los factores de riesgo para la queratitis fúngica incluyen traumatismo, enfermedad crónica de la superficie ocular, desgaste de los cristalinos de contacto e inmunodepresión (incluyendo el uso tópico de esteroides). Cuando se sospecha de una infección fúngica, se obtienen muestras de los tejidos afectados para frotis, cultivos y antibioticogramas, y esta información se usa para guiar la selección del fármaco.

Infecciones por protozoos

Las infecciones parasitarias que afectan al ojo generalmente se manifiestan como una forma de uveítis, un proceso inflamatorio de los segmentos anterior o posterior y, con menos frecuencia, como conjuntivitis, queratitis y retinitis. En Estados Unidos., las infecciones por protozoos más frecuentes incluyen *Acanthamoeba* y *Toxoplasma gondii.* En los usuarios de lentes de contacto que desarrollan queratitis, los médicos deben sospechar mucho de la presencia de *Acanthamoeba*. Los factores de riesgo para la queratitis por *Acanthamoeba* incluyen una higiene deficiente de cristalinos de contacto, el uso de cristalinos de contacto en una piscina o bañera de hidromasaje y traumatismo ocular. El tratamiento, por lo común, consiste en una combinación de agentes tópicos. Los diamínicos aromáticos —isetionato de propamidina en formas tópicas acuosas y en pomada (no disponible comercialmente en Estados Unidos)— se han usado con éxito para tratar esta queratitis infecciosa, relativamente resistente. El agente antiséptico catiónico biguanida de polihexametileno también se usa en forma de gotas para la queratitis por *Acanthamoeba*; con alternancia, se puede emplear la clorhexidina tópica, aunque ambos fármacos deben ser preparados por una farmacia especializada en compuestos. Los imidazoles orales (p. ej., el itraconazol, fluconazol, ketoconazol, voriconazol) a menudo se usan además de los fármacos tópicos. La resolución de la queratitis por *Acanthamoeba* a menudo requiere muchos meses de tratamiento (Chew *et al.*, 2011; Hoti y Tandon, 2011).

El tratamiento de la *toxoplasmosis* está indicado cuando las lesiones inflamatorias invaden la mácula y amenazan la agudeza visual central. Se han recomendado varios regímenes con el uso concomitante de esteroides sistémicos: 1) la pirimetamina, la sulfadiazina y el ácido folínico (leucovorina); 2) la pirimetamina, la sulfadiazina, la clindamicina y el ácido folínico; 3) la sulfadiazina y la clindamicina; 4) la clindamicina, y 5) el trimetoprim-sulfametoxazol con o sin clindamicina. Otras infecciones por protozoos (p. ej., giardiasis, leishmaniosis, malaria) y las infecciones por helmintos son patógenos oculares menos comunes en Estados Unidos. El tratamiento farmacológico sistémico y la vitrectomía pueden estar indicados para infecciones parasitarias seleccionadas (Maenz *et al.*, 2014).

Uso oftálmico de agentes autonómicos, eicosanoides e inhibidores de la anhidrasa carbónica

Los fármacos autonómicos se usan ampliamente para fines diagnósticos y quirúrgicos y para el tratamiento del glaucoma, la uveítis y el estrabismo. Los agentes autonómicos utilizados en oftalmología y las respuestas (es decir, la midriasis, la cicloplejía) a antagonistas colinérgicos muscarínicos se compendian en la tabla 69-7. La tabla 69-8 presenta algunas características de los eicosanoides utilizados en oftalmología.

Glaucoma

El glaucoma se caracteriza por la pérdida progresiva del tejido de la capa de fibra nerviosa de la retina y pérdida progresiva del campo visual. El nervio óptico adquiere una pérdida característica del anillo neurorretiniano, a menudo denominada "ventosas". La prevalencia de la enfermedad está aumentando a medida que las poblaciones envejecen y crecen en todo el mundo (Tham *et al.*, 2014). Los factores de riesgo incluyen aumento de la IOP, historia familiar positiva de glaucoma, herencia afroamericana y posiblemente miopía, diabetes e hipertensión. La reducción de la IOP puede retrasar el daño del nervio glaucomatoso o del campo visual. Aunque las IOP elevadas en exceso (p. ej., >30 mm Hg) por lo general suelen ocasionar un daño al nervio óptico, en ciertos pacientes (*hipertensos oculares*) dicho nervio aparentemente puede tolerar las IOP en el rango medio-alto de los 20. Otros pacientes tienen daño progresivo del nervio óptico glaucomatoso a pesar de tener IOP en el rango normal; esta forma de la enfermedad a veces se llama glaucoma de *tensión normal* o *hipotenso*. Con independencia del nivel inicial, la reducción de la IOP retrasa o evita la progresión de la enfermedad (Collaborative Normal-Tension Study Group, 1998a, 1998b; Ederer *et al.*, 2004; Heijl *et al.*, 2002; Kass *et al.*, 2002; Miglior *et al.*, 2005). En la actualidad, no se comprenden los procesos fisiopatológicos involucrados en el daño del nervio óptico glaucomatoso y la relación con la dinámica del humor acuoso. Las farmacoterapias actuales están dirigidas a disminuir la producción de humor acuoso en el cuerpo ciliar e incrementar el flujo de salida a través de la red trabecular

TABLA 69-6 Agentes antifúngicos para uso oftálmico

AGENTE DE LA CLASE DE FÁRMACOS	MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIONES PARA EL USO
Polienes		
Anfotericina B[a]	0.1-0.5% (típicamente 0.15%) solución tópica	Queratitis y endoftalmitis por levaduras y hongos
	0.8-1 mg subconjuntival	Endoftalmitis por hongos y levaduras
	2-10 µg intraestromal corneal e intracameral	Queratitis por hongos y levaduras
	Inyección intravítrea de 5-0 µg	Endoftalmitis por hongos y levaduras
	Intravenosa	Endoftalmitis por hongos y levaduras
Natamicina	5% suspensión tópica	Blefaritis por hongos y levaduras, conjuntivitis, queratitis
Imidazoles		
Fluconazol[a]	Oral, intravenosa	Queratitis y endoftalmitis por levaduras
Itraconazol[a]	Oral	Queratitis y endoftalmitis por hongos y levaduras
Ketoconazol[a]	Oral	Queratitis y endoftalmitis por levaduras
Miconazol[a]	1% solución tópica	Queratitis por hongos y levaduras
	5-10 mg subconjuntival	Endoftalmitis por hongos y levaduras
	Inyección intravítrea de 10 µg	Endoftalmitis por hongos y levaduras
Voriconazol	Oral, intravenosa, intravítrea	Queratitis y endoftalmitis por hongos y levaduras
	Intraestromal, corneal e intracameral	Queratitis por hongos y levaduras

[a] Uso fuera de indicación. Sólo la natamicina está disponible comercialmente y etiquetada para uso oftálmico. Todos los demás fármacos antimicóticos no están etiquetados para uso oftálmico y deben formularse para el método de administración dado. Para obtener más información sobre la dosificación, consúltese *Physicians 'Desk Reference for Ophthalmic Medicines*. Para una discusión adicional sobre estos agentes antifúngicos, véase el capítulo 61.

y las vías uveoesclerales. No hay consenso sobre la mejor técnica de reducción de la IOP (Musch *et al.*, 2011).

Un enfoque médico escalonado depende de la salud, edad y estado ocular del paciente, con conocimiento de los efectos sistémicos y contraindicaciones para todos los fármacos. Un enfoque médico escalonado puede comenzar con un análogo de *PG tópico* (tabla 69-8).

Debido a su dosificación una vez al día, a la baja incidencia de efectos secundarios sistémicos y al potente efecto reductor de la IOP, los análogos de PG han reemplazado en gran medida a los antagonistas del receptor betaadrenérgico como terapia médica de primera línea para el glaucoma. Los análogos de PG consisten en los latanoprost (figura 69-6), travoprost, bimatoprost, tafluprost y la unoprostona (suspendido en Estados Unidos). La $PGF_{2\alpha}$ reduce la IOP, pero tiene efectos secundarios locales intolerables. Las modificaciones de la estructura química de la $PGF_{2\alpha}$ han producido análogos con un perfil de efectos secundarios más aceptable. La $PGF_{2\alpha}$ y sus análogos (profármacos que se hidrolizan a $PGF_{2\alpha}$) se unen a receptores para $PGF_{2\alpha}$ (receptores FP) que se unen a la ruta $G_{q/11}$-PLC-IP_3-Ca^{2+}. Esta vía está activa en células musculares ciliares humanas aisladas. Otras células en el ojo también pueden expresar receptores FP. Las teorías sobre la disminución de la IOP con el uso de $PGF_{2\alpha}$ van desde la modificación de la tensión del músculo ciliar hasta los efectos en las células de la red trabecular para la liberación de metaloproteinasas de la matriz y la digestión de los materiales de la matriz extracelular que pueden interferir con los tractos de salida.

Los *antagonistas del betarreceptor* (tabla 69-7) son en la actualidad el tratamiento médico tópico de segunda línea. Los betabloqueadores no selectivos se unen a los receptores β_1 y β_2 e incluyen el timolol, levobunolol, metipranolol y carteolol. El betaxolol, antagonista selectivo de β_1, está disponible para uso oftálmico, pero es menos eficaz que los betabloqueadores no selectivos porque los betarreceptores del ojo son en gran medida del subtipo β_2. Sin embargo, es menos probable que el betaxolol cause dificultad respiratoria debido al bloqueo de los receptores β_2 pulmonares. En el ojo, los tejidos blancos son el epitelio del cuerpo ciliar y los vasos sanguíneos, donde los receptores β_2 representan el 75-90% de la población total. No se sabe con claridad cómo el betabloqueo conduce a una producción acuosa disminuida y una IOP reducida. La producción de humor acuoso parece estar activada por una ruta cíclica de AMP-PKA mediada por el receptor β; el betabloqueo debilita la activación adrenérgica de esta vía. Otra hipótesis es que los betabloqueadores disminuyen el flujo sanguíneo ocular, lo que disminuye la ultrafiltración responsable de la producción acuosa.

Cuando hay contraindicaciones médicas para el uso de análogos de PG o antagonistas del receptor β, se pueden usar otros agentes como un ***agonista del receptor α_2 adrenérgico*** (véase tabla 69-7) o ***CAI*** tópico (tabla 69-9) en la terapia de primera línea. Los agonistas adrenérgicos α_2 parecen disminuir la IOP reduciendo la producción de humor acuoso y mejorando tanto el flujo de salida convencional (a través de un mecanismo del receptor α_2) como uveoescleral (tal vez a través de la producción de PG) del ojo. El agonista adrenérgico α_2 y la apraclonidina derivada de clonidina es un agonista adrenérgico α_2 con relativa selectividad que está altamente ionizado a un pH fisiológico, no cruza la barrera hematoencefálica y, por tanto, a menudo está libre de los efectos del CNS de la clonidina. La brimonidina es un agonista adrenérgico α_2 selectivo que es lipofílico, lo cual permite una fácil penetración corneal. Tanto la apraclonidina como la brimonidina reducen la producción acuosa y pueden mejorar el flujo de salida uveoescleral. Ambos parecen unirse a los receptores α_2 pre y postsinápticos. Al combinarse a los receptores presinápticos, estos fármacos reducen la cantidad de liberación de neurotransmisores de la estimulación simpática del nervio y, por tanto, disminuyen la IOP. La vinculación de estos fármacos a los receptores α_2 postsinápticos estimula la vía G_i, al mismo tiempo reduce la producción de AMP cíclico celular y así, la producción de humor acuoso.

El desarrollo de un **CAI tópico** fue provocado por el pobre perfil de efectos secundarios de los CAI orales. La dorsolamida y la brinzolamida funcionan inhibiendo la CA (isoenzima II), que se encuentra en el epitelio del cuerpo ciliar. La inhibición de la CA reduce la formación de iones de bicarbonato, lo que reduce el transporte de fluidos y, por tanto, la IOP (tabla 69-9).

Cualquiera de estas cuatro clases de fármacos se puede usar como terapia aditiva de segunda o tercera línea. De hecho, el antagonista del betarreceptor timolol se ha combinado con el CAI dorsolamida en un único medicamento y con el agonista adrenérgico α_2 brimonidina. Una combinación lanzada en fecha reciente de brinzolamida/brimonidina es otra opción. Una unión de latanoprost/timolol está ampliamente disponible. Dichas conjunciones reducen la cantidad de gotas necesarias y pueden mejorar el cumplimiento.

Los *agentes mióticos tópicos* (véase tabla 69-7) se usan con menos frecuencia hoy en día debido a sus numerosos efectos secundarios y a la dosificación inconveniente. Los mióticos disminuyen la IOP al provocar la contracción muscarínica inducida del músculo ciliar, lo que facilita la salida acuosa. No afectan la producción acuosa. La pilocarpina y el carbacol son colinomiméticos que estimulan los receptores muscarínicos y son conocidos por tener un mecanismo de acción directo. Los agentes indirectos como el ecotiofato son inhibidores organofosforados de la acetilcolinesterasa. El ecotiofato es casi siempre estable en solución acuosa y, en virtud de su estructura de amonio cuaternario, está cargado positivamente y se absorbe muy poco. Si la terapia tópica combinada no logra la IOP objetivo o no detiene el daño del nervio óptico glaucomatoso, *la terapia sistémica con CAI* es una opción final de medicación antes de recurrir al tratamiento quirúrgico con láser o a una incisión. La mejor preparación oral tolerada es la acetazolamida en cápsulas de liberación sostenida (véase capítulo 25), seguida de la metazolamida. Las menos toleradas son las tabletas de acetazolamida.

TABLA 69-7 Fármacos autónomos para uso oftálmico

CLASE DE FÁRMACO	FORMULACIÓN	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Agonistas colinérgicos			
Acetilcolina	1% de solución	Miosis en cirugía	Edema corneal
Carbacol	0.01, 1.5 y 3% de solución	Miosis en cirugía, glaucoma	Edema corneal, miosis, miopía inducida, disminución de la visión, dolor de frente, desprendimiento de retina
Pilocarpina	1, 2 y 4% de solución	Glaucoma, inducción de miosis, miosis en cirugía	Lo mismo que para el carbacol
Agentes anticolinesterasa			
Ecotiofato	0.125% de solución	Glaucoma, acomodación de la esotropia	Desprendimiento de retina, miosis, cataratas, bloqueo pupilar, glaucoma, quistes del iris, dolor de frente, estenosis puntal
Antagonistas muscarínicos			
Atropina	1% de solución, 1% de pomada	Cicloplejía, midriasis,[a] retinoscopia cicloplejica,[b] examen de fondo de ojo dilatado,[b] iritis, uveítis	Fotosensibilidad, visión borrosa; de larga duración (1 semana o más)
Escopolamina	0.25% de solución	Cicloplejía, midriasis, iritis, uveítis, nistagmo[b]	Lo mismo que para la atropina pero el efecto dura varios días
Homatropina	2 y 5% de solución	Cicloplejía, midriasis, iritis,[b] uveítis	Lo mismo que para la escopolamina, pero no dura tanto
Ciclopentolato	Solución (0.5-2%), también con fenilefrina	Cicloplejía, midriasis[a]	Igual que para la atropina, pero el efecto dura ~1 día
Tropicamida	0.5 y 1% de solución, también con hidroxianfetamina	Cicloplejía, midriasis[a]	Igual que para la atropina, pero el efecto dura varias horas; comúnmente usado para exámenes de consultorio
Agonistas alfa adrenérgicos			
Fenilefrina	2.5 y 10% de solución	Midriasis, vasoconstricción, descongestión,[b] uveítis, glaucoma	El efecto agonista alfaadrenérgico dura varias horas; 2.5% utilizado con tropicamida para exámenes de consultorio
Apraclonidina	0.5 y 1% de solución	Glaucoma, hipertensión ocular	Agonista α adrenérgico; efectos secundarios: alergia (hiperemia conjuntival), sequedad de la boca, somnolencia
Brimonidina (α_2 selectivo)	Solución (0.1-0.2%); 0.33% de gel; también con timolol o brinzolamida	Glaucoma, hipertensión ocular	Igual que para la apraclonidina; causa depresión respiratoria en niños pequeños
Nafazolina	0.1% de solución	Descongestionante	Contraindicado en glaucoma de ángulo cerrado; seguridad/eficacia no comprobada en los jóvenes (neonato a adolescente); el uso en lactantes puede provocar depresión del CNS, coma, reducción marcada de la temperatura corporal; use con precaución en pacientes con hipertensión, enfermedad cardiaca, hipertiroidismo, diabetes o infección o trauma en el ojo
Tetrahidrozolina	0.05% de solución	Descongestionante	Contraindicado en glaucoma de ángulo cerrado; seguridad/eficacia no comprobada en recién nacidos y niños <6 años; use con precaución en pacientes con enfermedad arterial coronaria, hipertensión, hipertiroidismo o diabetes
Agonistas beta adrenérgicos			
Betaxolol (β_1 selectivo)	0.25% de suspensión, 0.5% de solución	Glaucoma, hipertensión ocular	Reducción de la incidencia de problemas respiratorios en comparación con el timolol
Timolol	Solución, gel (0.25, 0.5%); también con brimonidina, dorsolamida, latanoprost	Glaucoma, hipertensión ocular	Efectos secundarios: exacerbación de problemas respiratorios, asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, bradicardia, depresión, impotencia
Carteolol	1% de solución	Glaucoma, hipertensión ocular	Igual que el timolol
Levobunolol	0.25 y 0.5% de solución	Glaucoma, hipertensión ocular	
Metipranolol	0.3% de solución	Glaucoma, hipertensión ocular	

[a] La midriasis y cicloplejía, o parálisis de la acomodación, del ojo humano ocurre después de una gota de atropina 1%, escopolamina 0.5%, homatropina 1%, ciclopentolato 0.5 o 1% y tropicamida 0.5 o 1%. La recuperación de la midriasis se define por el retorno al tamaño inicial de la pupila hasta 1 mm. La recuperación de la cicloplejía se define por el retorno dentro de dos dioptrías del poder acomodativo de la línea de base. El efecto midriático máximo de la homatropina se logra con una solución al 5%, pero la cicloplejía puede ser incompleta. La cicloplejía máxima con tropicamida se puede lograr con una solución al 1%. Los tiempos para el desarrollo de la midriasis máxima y la recuperación, en orden son los siguientes: para la atropina, 30-40 min y 7-10 d; para la escopolamina, 20-130 min y 3-7 d; para la homatropina, 40-60 min y 1-3 d; para el ciclopentolato, 30-60 min y 1 d; para la tropicamida, 20-40 min y 6 h. Los tiempos hasta el desarrollo de la cicloplejía máxima y la recuperación son, respectivamente, los siguientes: para la atropina, 60-180 min y 6-12 d; para la escopolamina, 30-60 min y 3-7 d; para la homatropina, 30-60 min y 1-3 d; para el ciclopentolato, 25-75 min y 6 h a 1 d; para la tropicamida, 30 min y 6 h.

[b] Uso fuera de indicación. Consúltese *Physicians' Desk Reference for Ophthalmic Medicines* para indicaciones específicas y dosificación.

TABLA 69-8 Análogos de la prostaglandina para uso oftálmico

AGENTE	FORMULACIÓN	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Latanoprost (el medicamento usado más comúnmente para el glaucoma)	0.005% de disolución; también con timolol (0.05%)	Glaucoma, hipertensión ocular	La dosificación una vez al día puede causar crecimiento de pestañas; puede causar hiperemia conjuntival alérgica, pigmentación ↑ permanente del iris, atrofia de la grasa orbitaria
Travoprost	0.004% de disolución		
Bimatoprost	0.001% de disolución, 0.03% de disolución		Igual que latanoprost pero generalmente menos irritante para el epitelio corneal
Tafluprost	0.0015% de solución; goteros con dosis única sin conservantes		

Toxicidad de los agentes antiglaucoma. El espasmo del cuerpo ciliar es un efecto colinérgico iónico muscarínico que puede provocar miopía inducida y una refracción cambiante debido a la contracción del iris y el cuerpo ciliar a medida que el efecto del fármaco aumenta y disminuye entre las dosis. Pueden ocurrir dolores de cabeza a partir de la contracción del iris y del cuerpo ciliar. Los agonistas α_2, efectivos en la reducción de la IOP, pueden causar un fenómeno de rebote de vasoconstricción-vasodilatación, que da lugar a un ojo rojo. Las alergias oculares y cutáneas a partir de la epinefrina, la apraclonidina y la brimonidina tópicas son comunes (la epinefrina para uso oftálmico ya no se comercializa en Estados Unidos). La brimonidina tiene menos probabilidades de causar alergia ocular y, por tanto, se usa con más frecuencia. Estos agentes pueden causar depresión del CNS y apnea en recién nacidos y están contraindicados en niños menores de 2 años. La absorción sistémica de agonistas α_2 y antagonistas betaadrenérgicos puede provocar todos los efectos secundarios de la administración sistémica. El empleo sistemático de CAI puede dar a algunos pacientes problemas considerables de malestar, fatiga, depresión, parestesias y nefrolitiasis; los CAI tópicos pueden minimizar estos efectos secundarios por lo general frecuentes.

Uveítis

La inflamación de la úvea, o uveítis, tiene causas tanto infecciosas como no infecciosas, y el tratamiento médico de la causa subyacente (si se conoce), además del uso de la terapia tópica, es esencial. El ciclopentolato, la tropicamida, o incluso, agentes antimuscarínicos de acción más prolongada como la atropina, la escopolamina y la homatropina se usan con frecuencia para prevenir la formación de sinequias en el plano posterior, entre el cristalino y el margen del iris, y aliviar el espasmo del músculo ciliar que es responsable de gran parte del dolor asociado con la uveítis anterior.

Si ya se han formado sinequias posteriores, se puede usar un agonista alfaadrenérgico para romper las sinequias aumentando la dilatación pupilar. Una solución de escopolamina al 0.3% en combinación con 10% de fenilefrina está disponible para este propósito. Otros dos, 1% de bromhidrato de hidroxianfetamina combinado con 0.25% de tropicamida y 1% de fenilefrina en combinación con 0.2% de ciclopentolato, están indicados sólo para la inducción de la midriasis. Los esteroides tópicos por lo regular son adecuados para disminuir la inflamación, pero a veces deben complementarse con esteroides sistémicos.

Estrabismo

El *estrabismo* o desalineación ocular tiene numerosas causas y puede ocurrir a cualquier edad. Además de causar *diplopía* (visión doble), el estrabismo en niños puede provocar *ambliopía* (visión reducida). Entre los esfuerzos no quirúrgicos para tratar la ambliopía se incluyen la terapia de oclusión, ortópticos, dispositivos ópticos y agentes farmacológicos.

Un ojo con hipermetropía debe acomodarse constantemente para enfocar imágenes cercanas. En algunos niños hipermétropes, la respuesta sin cinética de acomodación/convergencia conduce a una convergencia excesiva y a una *esotropía* manifiesta (ojo desviado hacia adentro). El cerebro rechaza la diplopía y suprime la imagen del ojo desviado. Si la visión adecuada no se restablece antes de los 6-8 años de edad, el cerebro nunca aprende a procesar información visual de ese ojo. El resultado es que el ojo parece estructuralmente normal, pero no desarrolla una agudeza visual normal y, por tanto, es ambliope. Ésta es una causa bastante común de discapacidad visual. En este contexto, la atropina (1%) instilada en el ojo sano produce cicloplejía y la incapacidad de este ojo para acomodarse, lo que obliga al niño a usar el ojo ambliope (Pediatric Eye Disease Investigator Group, 2002, 2003). El yoduro de ecotiofato también se ha utilizado en el contexto del estrabismo acomodativo. La acomodación induce el reflejo de lo cercano, la tríada de miosis, acomodación y convergencia. Un inhibidor de la colinesterasa irreversible como el ecotiofato causa miosis y un cambio acomodativo en la forma del cristalino; por tanto, el impulso acomodativo para iniciar el reflejo cercano se reduce y produce menos convergencia.

Usos quirúrgicos y diagnósticos

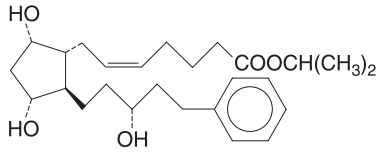
Para ciertos procedimientos quirúrgicos y para un examen clínico de fondo de ojo, es deseable maximizar la vista de la retina y el cristalino. Los antagonistas colinérgicos muscarínicos y los agentes simpaticomiméticos se usan con frecuencia solos o en combinación para este fin (véase tabla 69-7). Durante la intervención quirúrgica acontecen eventos en los que se prefiere la miosis, y dos agonistas colinérgicos están disponibles para uso intraocular, la acetilcolina y el carbacol. Los pacientes con miastenia grave pueden presentarse primero ante un oftalmólogo con quejas de visión doble (diplopía) o caída de párpados (ptosis); la *prueba de edrofonio* es útil para diagnosticar a estos pacientes (véase capítulo 10). Para la cirugía de catarata, el azul de tripano se comercializa (como soluciones oftálmicas al 0.06 y 0.15%) con el fin de facilitar la visualización de la cápsula anterior y también para teñir la superficie de la retina durante la vitrectomía quirúrgica con el objetivo de guiar la extirpación del tejido.

Fármacos antiinflamatorios, inmunomoduladores y antimitóticos

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen un papel importante en el manejo de enfermedades inflamatorias oculares (tabla 69-10 y tabla 69-11). La química y la farmacología de los glucocorticoides se describen en el capítulo 46.

Usos terapéuticos. Los glucocorticoides formulados para la administración tópica en el ojo son la dexametasona, la prednisolona, la fluorometolona, el lotepredrnol, la rimexolona y el difluprednato. Debido a sus efectos antiinflamatorios, los corticosteroides tópicos se emplean en el manejo de la alergia ocular sintomática, las enfermedades inflamatorias del ojo externo asociadas con algunas infecciones y el penfigoide cicatrizal ocular, la uveítis anterior y la inflamación posoperatoria después de la cirugía refractiva, corneal e intraocular. Después de la intervención quirúrgica de filtración del glaucoma, los esteroides tópicos pueden retrasar el proceso de curación de la herida al disminuir la infiltración de fibro-



LATANOPROST

Figura 69-6 *Latanoprost.*

TABLA 69-9 Inhibidores de la anhidrasa carbónica para uso oftálmico

AGENTE	FORMULACIÓN	INDICACIONES	EFECTOS SECUNDARIOS
Acetazolamida	Tabletas (125, 250 mg); liberación lenta (500 mg) Intravenosa	↑ agudo de IOP, glaucoma	Parestesias (manos, pies), malestar estomacal, hipopotasemia, erupción alérgica, cálculos renales Raras: anemia aplásica
Metazolamida	Tabletas (25, 50 mg)	Glaucoma	Igual que la acetazolamida pero generalmente menos parestesias y malestar estomacal
Dorsolamida	Solución al 2%; también en combinación con timolol (0.5%)	Glaucoma, hipertensión ocular	Causa ardor, picazón y sabor metálico
Brinzolamida	1% de suspensión; también en combinación con brimonidina (0.2%)	Glaucoma, hipertensión ocular	Causa menos ardor, escozor y sabor metálico que la dorsolamida

blastos, lo que reduce la posible cicatrización del sitio quirúrgico. Por lo general, los esteroides se administran por vía sistémica y mediante la inyección por vía subtenoniana para tratar la uveítis posterior. La inyección intravítrea de esteroides se usa para tratar la ARMD, la retinopatía diabética y el edema macular cistoide. Una formulación de triamcinolona intravítrea se encuentra aprobada para afecciones inflamatorias oculares que no responden a los corticosteroides tópicos ni a la visualización durante la vitrectomía. Los esteroides parenterales seguidos de dosis orales decrecientes es el tratamiento preferido de la neuritis óptica. Dos implantes oftálmicos, la fluocinolona y la dexametasona, se comercializan para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa; un implante de dexametasona también está indicado para el tratamiento del edema macular.

Toxicidad. Las complicaciones oculares incluyen el desarrollo de cataratas subcapsulares posteriores, infecciones secundarias y glaucoma secundario de ángulo abierto. Hay un aumento significativo en el riesgo de desarrollar glaucoma secundario cuando hay antecedentes familiares positivos de glaucoma. En ausencia de antecedentes familiares de glaucoma de ángulo abierto, sólo alrededor del 5% de las personas normales responden a los esteroides sistémicos tópicos o a largo plazo con un aumento marcado de la IOP. Sin embargo, con una historia familiar positiva, pueden aparecer elevaciones de la IOP inducidas por esteroides de moderadas a notables hasta en 90% de los pacientes. Se han desarrollado algunos esteroides tópicos (p. ej., el loteprednol) que reducen, pero no eliminan, el riesgo de IOP elevada.

Agentes antiinflamatorios no esteroideos

Las propiedades farmacológicas de los NSAID se presentan en el capítulo 38. Están aprobados cinco NSAID tópicos para uso ocular: el flurbiprofeno, el ketorolaco, el diclofenaco, el bromfenaco y el nepafenaco.

Los NSAID se suministran como soluciones y suspensiones para uso ocular tópico con el objetivo de reducir la inflamación ocular y el edema macular cistoide. El flurbiprofeno se usa para contrarrestar la miosis intraoperatoria no deseada durante la cirugía de cataratas. El ketorolaco, por su parte, se administra para la conjuntivitis alérgica estacional. Se encuentra disponible una combinación de solución intraocular de ketorolaco/fenilefrina para agregar a las soluciones de irrigación oftálmica intraoperatoria con el objetivo de disminuir la miosis durante la intervención quirúrgica de cataratas. El diclofenaco se emplea para la inflamación y el dolor posoperatorios. Tanto el ketorolaco como el diclofenaco son efectivos en el tratamiento del edema macular cistoide que ocurre después de la cirugía de cataratas, y en el control del dolor luego de la cirugía refractiva corneal. El bromfenaco y nepafenaco están indicados para tratar el dolor posoperatorio y la inflamación después de la operación de cataratas. A veces, los NSAID tópicos y sistémicos se han asociado con derretimientos y perforaciones corneales estériles, especialmente en pa-

TABLA 69-10 Glucocorticoides para aplicación tópica en el ojo

AGENTE	FORMULACIÓN	INDICACIONES
Dexametasona	0.1% de suspensión; 0.1% (fosfato sódico) de solución 0.4% de inserto canalicular	Condiciones inflamatorias de la conjuntiva palpebral y bulbar, la córnea y el segmento anterior, sensibles a esteroides; conjuntivitis infecciosa para reducir el edema y la inflamación cuando el riesgo de uso de esteroides es aceptable; lesión corneal por quemaduras químicas, de radiación o térmicas o penetración de objetos extraños; inflamación posoperatoria
Difluprednato	0.05% de emulsión	Dolor ocular; inflamación ocular posoperatoria; uveítis
Fluorometolona	0.1, 0.25% de suspensión; 0.1% en pomada	Conjuntivitis alérgica; conjuntivitis papilar gigante; queratitis; dolor ocular; inflamación ocular posoperatoria, uveítis; queratoconjuntivitis vernal
Etabonato de loteprednol	0.2, 0.5% de suspensión; 0.5% en gel; 0.5% en pomada	Conjuntivitis alérgica; ciclitis; conjuntivitis papilar gigante; iritis; queratitis; dolor ocular; inflamación ocular posoperatoria, uveítis[a]
Acetato de prednisolona Fosfato sódico de prednisolona	0.12, 1% de suspensión 1% de solución	Conjuntivitis alérgica y úlcera corneal marginal; inflamación del segmento anterior; conjuntivitis bacteriana; coriorretinitis; ciclitis; endoftalmitis;[a] oftalmopatía de Graves; infección ocular por herpes zóster (con terapia antiviral); iritis; queratitis punteada superficial inespecífica; inflamación ocular posoperatoria; neuritis óptica; oftalmía simpática; uveítis posterior difusa; queratoconjuntivitis vernal; lesión corneal por químicos, radiación, quemaduras térmicas, o penetración de objetos extraños: se usa comúnmente después de la cirugía ocular
Rimexolona	1% de suspensión	Inflamación ocular posoperatoria; uveítis; queratoconjuntivitis vernal

[a] Uso fuera de indicación.

TABLA 69-11 Glucocorticoides para uso subtenoniano, intravitreal y sistémico

AGENTE	FORMULACIÓN	MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN	INDICACIÓN
Triamcinolona	Soluciones y suspensiones inyectables, de 3-40 mg/mL	Subtenoniano,[a] intracameral,[a] intravítrea	Inflamación ocular, cirugía ocular, uveítis
Betametasona	Jarabe oral (0.12 mg/mL); suspensión para inyección IM (6 mg/mL)	Subtenoniano[a]	Trastornos oftálmicos sensibles a corticosteroides: conjuntivitis alérgica y úlcera corneal marginal, inflamación del segmento anterior, coriorretinitis, conjuntivitis, endoftalmitis,[a] oftalmopatía de Graves, infección ocular por herpes zóster, iritis, queratitis, inflamación ocular posoperatoria, neuritis óptica, uveítis posterior difusa, queratoconjuntivitis vernal
Dexametasona	Preparaciones orales (0.5-1 mg/mL); tabletas (0.5-6 mg); solución inyectable (4 mg/mL, 10 mg/mL)	Oral, intravenosa, intramuscular	Conjuntivitis alérgica, úlcera corneal alérgica marginal, inflamación del segmento anterior, coriorretinitis, ciclitis, endoftalmitis,[a] oftalmopatía de Graves, conjuntivitis papilar gigante, infección ocular por herpes zóster, iritis, queratitis, queratitis punteada superficial, inflamación ocular posoperatoria, neuritis óptica, coroi óditis difusa, oftalmía simpática, queratoconjuntivitis vernal o lesión corneal (abrasión corneal)
Dexametasona	Implante oftálmico de 0.7 mg	Intravítrea	Inflamación ocular por edema macular posterior a la oclusión de la vena retiniana, incluyendo la oclusión de la rama venosa retiniana o la oclusión de la vena central de la retina y para el tratamiento de la uveítis no infecciosa que afecta el segmento posterior del ojo
Acetónido de fluocinolona	Implante oftálmico de 0.19 mg	Intravítrea	Edema macular diabético en pacientes que no tuvieron un aumento clínicamente significativo de la presión intraocular cuando se trataron con corticosteroides
Acetónido de fluocinolona	Implante oftálmico de 0.59 mg	Intravítrea	Para el tratamiento de la uveítis crónica no infecciosa que afecta al segmento posterior del ojo
Metilprednisolona	Tabletas (2-32 mg): 20 mg/mL, 40 mg/mL, suspensión para inyección IM (80 mg/mL); solución de succinato de sodio para inyección IM/IV (40-1 000 mg)	Oral, intravenosa, intramuscular	Para el tratamiento sistémico de trastornos oftálmicos, incluyendo conjuntivitis alérgica, úlcera corneal marginal alérgica, inflamación del segmento anterior, coriorretinitis, endoftalmitis,[a] oftalmopatía de Graves, infección ocular por herpes zóster, iritis, queratitis, inflamación ocular posoperatoria, neuritis óptica, uveítis posterior difusa, o queratoconjuntivitis vernal
Prednisona	1 mg/mL, solución oral de 5 mg/mL; tabletas de 1, 2.5, 5, 10, 20, 50 mg; tabletas de liberación prolongada de 1, 2, 5 mg	Oral	Condiciones inflamatorias como endoftalmitis,[a] neuritis óptica, conjuntivitis alérgica, queratitis, úlcera corneal alérgica, iritis, coriorretinitis, inflamación del segmento anterior, uveítis, coroiditis u oftalmía simpática
Prednisolona	Tabletas que se desintegran por vía oral (10-30 mg); jarabe y solución oral (1-3 mg/mL)	Oral	Tratamiento sistémico de trastornos oculares que responden a corticosteroides

[a] Uso fuera de indicación.
IM (*intramuscular*): intramuscular; IV (*intravenous*): intravenosa.

cientes mayores con enfermedad de la superficie ocular, como el síndrome del ojo seco.

Antihistamínicos y estabilizadores de mastocitos

Los antagonistas de H_1 (véase capítulo 32) y los estabilizadores de mastocitos se usan para tratar las manifestaciones de alergias oculares. La feniramina (véase capítulo 32) y la antazolina (suspendida en Estados Unidos) están formuladas en combinación con la nafazolina, un vasoconstrictor, para el alivio de la conjuntivitis alérgica; el difumarato de emedastina también se emplea. Al cromolín sódico se le ha encontrado algún uso en el tratamiento de la conjuntivitis que se considera mediada por alérgenos, como la conjuntivitis vernal. La lodoxamida trometamina, estabilizadora de mastocitos, está disponible para uso oftálmico en el tratamiento de estados inflamatorios oculares como la conjuntivitis vernal y la queratitis. El nedocromil, principalmente un estabilizador de mastocitos con algunas propiedades antihistamínicas, también se utiliza. Del mismo modo, el hidrocloruro de olopatadina, el fumarato de ketotifeno, la bepotastina, la azelastina y la alcaftadina son antagonistas de H_1 con propiedades estabilizadoras de mastocitos. La epinastina antagoniza los receptores H_1 y H_2 y exhibe actividad estabilizadora de mastocitos.

Inmunosupresores

La *ciclosporina* tópica (tabla 69-12) está aprobada para el tratamiento del ojo seco crónico relacionado con la inflamación. El uso de la ciclosporina se asocia con una disminución de los marcadores inflamatorios en la glándula lagrimal, aumento de la producción de lágrimas y mejora de la visión y el bienestar. El lifitegrast tópico (tabla 69-12) está aprobado para tratar los signos y síntomas de la enfermedad del ojo seco. Este fármaco inhibe a una integrina, el antígeno asociado a la función de los linfocitos 1 (LFA-1), de unirse a la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) que se cree que regule negativamente la inflamación mediada por los linfocitos T. El *interferón* α_{2b} se utiliza fuera de indicación en el tratamiento del papiloma conjuntival y ciertos tumores conjuntivales.

TABLA 69-12 Agentes inmunosupresores y antimitóticos para uso ocular

AGENTE	FORMULACIÓN	INDICACIÓN	COMENTARIOS
Ciclosporina	0.05% de emulsión	Ojo seco	Dosificado en goteros individuales sin conservantes
Lifitegrast	5% de solución	Ojo seco	Dosificado en goteros individuales sin conservantes
Interferón α_{2B}	Solución tópica (1 millón de IU/mL); inyección subconjuntival (3 millones de IU/0.5 mL, no en Estados Unidos)	Tumores conjuntivales[a] Papiloma conjuntival	Véanse los capítulos 34 y 35
5-fluorouracilo	Solución de 50 mg/mL	Cirugía de glaucoma	Se usa intraoperatoria y posoperatoriamente para prevenir cicatrices subconjuntivales Inhibe la curación del epitelio corneal; no se puede usar si hay abrasión corneal
Mitomicina	0.2 mg/mL para aplicación tópica	Cirugía de glaucoma Cirugía de pterigión Cicatrización de la córnea y cirugía de ablación de superficie	Generalmente se usa como una aplicación subconjuntival intraoperatoria para prevenir la cicatrización Más comúnmente usado que 5FU en cirugía de glaucoma; no para inyección Usado como tópico en la córnea

Agentes antimitóticos

En la cirugía de glaucoma, los agentes antineoplásicos 5FU y la mitomicina (tabla 69-12, consúltese los detalles del mecanismo en el capítulo 66) mejoran el éxito de la cirugía de filtración al limitar el proceso posoperatorio de cicatrización de heridas.

Usos terapéuticos

La mitomicina se usa durante la cirugía como una sola aplicación subconjuntival en el sitio de la trabeculectomía. El 5FU puede emplearse intraoperatoriamente en el sitio de la trabeculectomía o en la subconjuntiva durante el curso posoperatorio (Fluorouracil Filtering Surgery Study Group, 1996). Ambos agentes funcionan al limitar el proceso de cicatrización; a veces, esto puede dar como resultado un tejido delgado, isquémico y avascular que es propenso a la ruptura. Las fugas resultantes pueden causar hipotonía (baja IOP) y aumentar el riesgo de infección. En la cirugía corneal, la mitomicina se ha usado por vía tópica. Este fármaco también se maneja para reducir el riesgo de cicatrización después de los procedimientos, eliminar las opacidades corneales y, como profilaxis, prevenir la cicatrización de la córnea después de la queratectomía fotorrefractiva y fototerapéutica. La mitomicina también se aplica en el tratamiento de tumores conjuntivales y corneales y para disminuir la recurrencia después de la escisión del pterigión. Se recomienda precaución cuando se usa mitomicina por su potencial para provocar complicaciones oculares tardías graves.

Agentes utilizados en la cirugía oftálmica

Antisépticos prequirúrgicos

La yodopovidona está formulada como una solución oftálmica estéril al 5% para su uso antes de la cirugía al preparar la piel periocular e irrigar las superficies oculares, incluyendo la córnea, la conjuntiva y los fondos de saco palpebrales. Después de la irrigación, los tejidos expuestos se lavan con solución salina estéril. La hipersensibilidad al yodo es una de sus contraindicaciones.

Sustancias viscoelásticas

Las sustancias viscoelásticas son agentes que ayudan en la cirugía ocular manteniendo espacios, moviendo el tejido y protegiendo las superficies. Estas sustancias se preparan a partir de hialuronato, sulfato de condroitina o hidroxipropilmetilcelulosa y comparten diversos grados de las siguientes características físicas importantes: viscosidad, flujo tangencial, elasticidad, cohesión y capacidad de recubrimiento. Las complicaciones asociadas a las sustancias viscoelásticas están relacionadas con la elevación transitoria de la IOP después de la cirugía.

Pegamento oftálmico

El adhesivo tisular de cianoacrilato, aunque no está aprobado por la FDA para el ojo, se aplica ampliamente en el tratamiento de las úlceras y perforaciones corneales. Los selladores de fibrina se utilizan cada vez más en la superficie ocular para asegurar tejidos como la conjuntiva, la membrana amniótica y los injertos corneales lamelares.

Gases del segmento anterior

El hexafluoruro de azufre (SF_6) y los gases de perfluoropropano se destinan como sustitutos del vítreo durante la cirugía de retina. En el segmento anterior, se usan en concentraciones no expansivas para tratar los desprendimientos de la membrana de Descemet, casi siempre después de una cirugía de cataratas. Estos desprendimientos pueden causar edema corneal de leve a severo. El gas se inyecta en la cámara anterior para empujar la membrana de Descemet contra el estroma, donde idealmente se vuelve a unir y elimina el edema corneal. De manera similar, estos gases pueden emplearse después de la queratoplastia endotelial para ayudar a que el injerto lamelar se adhiera a la córnea posterior. El SF_6 es una molécula interesante: una geometría octaédrica alrededor de la S central; un gas denso (6.1 g/mL); inodoro y no inflamable; uso industrial, y un potente gas de efecto invernadero con una larga $t_{1/2}$ atmosférica.

Sustitutos del vítreo

Varios compuestos, incluyendo gases, líquidos de perfluorocarbono y aceites de silicona, están disponibles como sustitutos del vítreo (tabla 69-13). Su aplicación principal es la reabsorción de la retina después de vitrectomía y de procedimientos de desprendimiento de membrana por vitreorretinopatía proliferativa complicada y desprendimientos retinianos por tracción. El uso de gases expansibles conlleva al riesgo de complicaciones por aumento de la IOP, gas subretiniano, edema corneal y formación de catarata. Los gases se absorben durante un periodo de días (por aire) a 2 meses (por perfluoropropano).

Los perfluorocarbonos líquidos (gravedad específica 1.76-1.94) son más densos que el vítreo y son útiles para allanar la retina cuando hay vítreo presente. El aceite de silicona (polidimetilsiloxano) se utiliza para el taponamiento a largo plazo de la retina. Las complicaciones del manejo del aceite de silicona incluyen glaucoma, formación de cataratas, edema corneal, queratopatía de la banda corneal y toxicidad retiniana.

Hemostasia quirúrgica y agentes trombolíticos

La hemostasia tiene un papel importante en la mayoría de los procedimientos quirúrgicos y por lo general se logra mediante la coagulación mediada por la temperatura. La administración intravítrea de trombina puede ayudar a controlar la hemorragia intraocular durante la vitrectomía. Cuando se utiliza intraocularmente, puede producirse una respuesta inflamatoria muy significativa que se puede minimizar mediante una irrigación completa después de lograr la hemostasia.

Durante las cirugías intraoculares para ayudar a la evacuación de un hifema, coágulo subretinal o hemorragia vítrea no clara, se ha recurrido al tPA (capítulo 27) fuera de indicación. El tPA también se ha administrado por vía subconjuntival e intracameral (es decir, administración intraocular controlada en el segmento anterior) para producir la lisis de coágulos sanguíneos que obstruyen un sitio de filtración de glaucoma. La principal complicación relacionada con el uso de tPA es la hemorragia.

TABLA 69-13 Sustitutos vítreos

AGENTE	DURACIÓN O VISCOSIDAD
Gases no expansibles	
Aire	Duración, 5-7 días
Ar, CO_2, He, Kr, N_2, O_2	
Xe	Duración, 1 día
Gases expansibles	
Hexafluoruro de azufre (SF_6)	Duración, 10-14 días
Octafluorociclobutano (C_4F_8)	
Perfluorometano (CF_4)	Duración, 10-14 días
Perfluoroetano (C_2F_6)	Duración, 30-35 días
Perfluoropropano (C_3F_8)	Duración, 55-65 días
Perfluoro-*n*-butano (C_4F_{10})	
Perfluoropentano (C_5F_{12})	
Aceites de silicona[a]	
Aceites de silicona no fluorados	Viscosidad: 1 000-30 000 cs
Fluorosilicona	Viscosidad: 1 000-10 000 cs
Aceites de silicona de "alta tecnología"	Puede terminar como trimetilsiloxi o polifenilmetil-siloxano; viscosidad no informada

cs: centistoke (unidad de viscosidad).
[a] Para más información, véase Parel y Villian, 1994.

Toxina botulínica tipo A en el tratamiento del estrabismo, el blefaroespasmo y los trastornos relacionados

Dos preparaciones de toxina botulínica tipo A se comercializan en Estados Unidos: la onabotulinumtoxinA y abobotulinumtoxinA. La onabotulinumtoxin A está aprobada por la FDA para el tratamiento del estrabismo y el blefaroespasmo asociados con distonía, arrugas faciales (líneas glabelares), disfunción de la vejiga e incontinencia urinaria, espasticidad de las extremidades superiores, hiperhidrosis axilar, tortícolis espasmódica (distonía cervical) y migraña crónica. Al prevenir la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, la toxina botulínica A causa por lo general una parálisis temporal de los músculos localmente inyectados. Las complicaciones relacionadas con esta toxina incluyen doble visión (diplopía), caída del párpado (ptosis) y a veces, propagación a distancia potencialmente letal del efecto de la toxina desde el sitio de la inyección (horas o semanas después de la administración).

Agentes utilizados para tratar el ojo ciego y doloroso

La inyección retrobulbar de etanol absoluto o de etanol al 95% puede proporcionar un alivio del dolor crónico asociado con un ojo ciego y doloroso. La clorpromazina retrobulbar también se ha empleado fuera de su indicación. Este tratamiento está precedido por la administración de anestesia local. La infiltración local de los nervios ciliares proporciona un alivio sintomático del dolor, pero otras fibras nerviosas pueden dañarse, causando parálisis de los músculos extraoculares que incluye a los párpados, o queratitis neuroparalítica. Las fibras sensoriales de los nervios ciliares pueden regenerarse, y algunas veces se necesitan inyecciones repetidas para controlar el dolor.

Efectos secundarios oculares de agentes sistémicos

Ciertos fármacos sistémicos tienen efectos secundarios oculares. Éstos pueden variar de leves e insignificantes a graves y amenazadores para la visión (Li *et al.*, 2008; Pula *et al.*, 2013). Los ejemplos se enumeran en las secciones que siguen.

IOP y glaucoma

El fármaco anticonvulsivo topiramato puede causar derrames coroideos que conducen al glaucoma de ángulo cerrado.

Retina

Numerosos fármacos tienen efectos secundarios tóxicos en la retina. Los medicamentos antiartríticos, los antipalúdicos hidroxicloroquina y cloroquina pueden causarlos en el centro de la retina por un mecanismo desconocido. Con las dosis normales, la toxicidad no aparece hasta aproximadamente 6 años después de que se inicia el medicamento. La suspensión del medicamento no revertirá el daño, pero por lo general evitará una mayor prolongación. El tamoxifeno puede causar maculopatía cristalina. El fármaco antiepiléptico vigabatrina causa constricción concéntrica del campo visual bilateral, progresiva y permanente en un alto porcentaje de pacientes.

Nervio óptico

Los inhibidores de PDE5, sildenafil, vardenafil y tadalafil inhiben PDE5 en el cuerpo cavernoso para ayudar a lograr y mantener la erección del pene (capítulo 45) y tratar la hipertensión arterial pulmonar (capítulo 31). Los fármacos también inhiben levemente la PDE6, que controla los niveles de GMP cíclico en la retina (consúltese la figura 69-9), causando una neblina azulada o sensibilidad a la luz. Múltiples fármacos, incluyendo el etambutol, el cloranfenicol y la rifampicina, pueden causar neuropatía óptica tóxica caracterizada por escotomas centrales bilaterales que progresan de forma gradual y pérdida de la visión. Los esteroides sistémicos u oculares pueden causar aumento de la IOP y glaucoma. Si los esteroides no pueden suspenderse, se requieren a menudo fármacos para el glaucoma e incluso cirugía de filtración.

Segmento anterior

Los esteroides han estado implicados en la formación de cataratas. El tamoxifeno, entre otros, también se ha asociado con las mismas. La rifabutina, si se usa junto con la claritromicina o el fluconazol para el tratamiento de las infecciones oportunistas del complejo *Mycobacterium avium* en personas HIV-positivas, se asocia con la iridociclitis e incluso con el hipopión. Estas condiciones se resuelven con esteroides o con la suspensión del medicamento.

Superficie ocular

La isotretinoína tiene un efecto secante sobre las membranas mucosas y está asociada con el ojo seco y la disfunción grave de las glándulas de Meibomio.

Córnea, conjuntiva y párpados

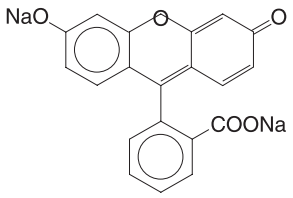
La córnea, la conjuntiva y los párpados pueden verse afectados por fármacos sistémicos. Uno de los depósitos de fármacos más comunes que se encuentran en la córnea corresponde al medicamento cardiaco amiodarona. Se deposita en la córnea inferior y central en un patrón similar a una espiral denominada *córnea verticilada*, que aparece como un bronceado fino o pigmento pardo en el epitelio. Los depósitos rara vez afectan la visión y en ocasiones son una causa para interrumpir la medicación. Los depósitos desaparecen con lentitud cuando se suspende el medicamento. Otros fármacos, como la indometacina, la atovacuona, la cloroquina y la hidroxicloroquina, pueden causar un patrón similar. Las fenotiazinas, incluyendo la clorpromazina y la tioridazina, pueden causar depósitos pigmentados en la córnea, la conjuntiva y los párpados. Por lo general, no afectan la visión. Los depósitos oculares persisten habitualmente después de la interrupción de la medicación e incluso pueden empeorar. Las tetraciclinas pueden causar una decoloración amarilla de la conjuntiva expuesta a la luz. La minociclina sistémica puede originar una pigmentación escleral azul-gris que es más prominente en la zona interpalpebral. Ciertos agentes quimioterapéuticos, como la citarabina, pueden ocasionar toxicidad corneal temporal.

Agentes utilizados para ayudar en el diagnóstico ocular

Varios agentes se utilizan en un examen ocular (p. ej., agentes midriáticos, anestésicos tópicos, colorantes en la evaluación de la integridad de la superficie corneal); para facilitar la cirugía intraocular (p. ej., agentes midriáticos y mióticos, anestésicos locales y tópicos), y colaborar con un diagnóstico en casos de anisocoria y anomalías retinianas (p. ej., agentes de contraste intravenosos). Sobre los agentes autonómicos se ha discutido con anterioridad. Los usos diagnósticos y terapéuticos de los colorantes tópicos e intravenosos y de los anestésicos tópicos se debaten en el material que sigue.

Segmento anterior y usos diagnósticos externos

La epífora (lagrimeo excesivo) y los problemas superficiales de la córnea y la conjuntiva suelen ser trastornos oculares externos. Los colorantes *fluoresceína*, *rosa de Bengala* y *verde lisamina* se emplean para evaluar estos problemas. La fluoresceína (figura 69-7, disponible como soluciones inyectables al 10 y 25%, y como una tira de papel impregnada) revela defectos epiteliales de la córnea y la conjuntiva, y la fuga de humor acuoso que puede ocurrir después de un trauma o cirugía ocular. En el contexto de la epífora, la fluoresceína se usa para determinar la permeabilidad del sistema nasolagrimal. Además, este colorante se utiliza en *tonometría por apla-*



FLUORESCEÍNA SÓDICA

Figura 69-7 *El colorante de diagnóstico fluoresceína.*

nación (medición de IOP) y contribuye a determinar el ajuste apropiado de lentes de contacto rígidas y semirrígidas. La fluoresceína en combinación con la proparacaína o benoxinato está disponible para procedimientos en los que se necesita un agente revelador junto con un anestésico tópico. El fluorexón, una solución fluorescente de alto peso molecular, se aplica mientras la fluoresceína está contraindicada (como cuando están colocados lentes blandos de contacto). El *rosa de Bengala* y el *verde de lisamina* (disponible como tiras de papel saturado) tiñen el tejido desvitalizado en la córnea y la conjuntiva.

Usos para diagnóstico del segmento posterior

La integridad de las barreras del epitelio pigmentado retinal y hematorretiniana puede examinarse directamente mediante angiografía retiniana utilizando la administración intravenosa de la *fluoresceína sódica* o *verde de indocianina*. Estos agentes causan casi siempre náuseas y pueden precipitar reacciones alérgicas graves en individuos susceptibles.

Tratamiento de la neovascularización retiniana, la degeneración macular y la tracción vitreomacular

El tratamiento médico de la neovascularización de la retina ha estado cambiando con rapidez en los últimos años y probablemente continúe haciéndolo (Agarwal *et al.*, 2015). El tratamiento actual emplea agentes que inhiben las acciones de VEGF (tabla 69-14).

La *verteporfina* está aprobada para la terapia fotodinámica de la forma exudativa de ARMD con membranas neovasculares coroidales predominantemente clásicas. La verteporfina también se emplea en el tratamiento de la neovascularización coroidea clásica causada por condiciones tales como la miopía patológica y el presunto síndrome de histoplasmosis ocular. Este fármaco se administra por vía intravenosa; una vez que alcanza la circulación coroidea es activado por una fuente de láser no térmica. La activación del fármaco en presencia de O_2 genera radicales libres, que causan daño vascular y posterior activación plaquetaria, trombosis y oclusión de la neovascularización coroidea. La $t_{1/2}$ del fármaco es de 5-6 h; se elimina sobre todo en las heces. Los posibles efectos secundarios incluyen fatiga cerebral, reacciones en el sitio de inyección y alteraciones visuales. El medicamento causa fotosensibilización temporal; los pacientes deben evitar la exposición de la piel o los ojos a la luz solar directa o luces interiores brillantes durante 5 días después de recibir la verteporfina.

El *pegaptanib*, un antagonista selectivo de VEGF, está aprobado para la ARMD neovascular (húmeda). El $VEGF_{165}$ provoca la angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular y la inflamación, acciones que probablemente contribuyen a la progresión de la forma neovascular (húmeda) de la ARMD, una de las principales causas de ceguera. El pegaptanib inhibe la unión del $VEGF_{165}$ a los receptores de VEGF. El pegaptanib (0.3 mg) se administra una vez cada 6 semanas mediante inyección intravítrea en el ojo a tratar. Después de la inyección, se debe controlar a los pacientes para determinar la elevación de la IOP y la endoftalmitis. Se han informado casos raros de anafilaxia/reacciones anafilactoides.

El *aflibercept* es una proteína de fusión recombinante, que consiste en porciones de receptores humanos de VEGF 1 y 2, el cual actúa como un receptor señuelo soluble para VEGF-A. Está aprobado para la forma neovascular (húmeda) de ARMD, así como para el edema macular posterior a la oclusión de la vena retiniana o asociado con la retinopatía diabética. Dependiendo de la enfermedad subyacente, el aflibercept (2 mg) se administra una vez al mes mediante inyección intravítrea en el ojo durante 3-5 meses, seguido de 2 mg una vez cada 8 semanas. Los efectos secundarios graves pueden incluir dolor o enrojecimiento de los ojos, hinchazón, problemas de visión, fotosensibilidad, dolores de cabeza, entumecimiento repentino en un lado del cuerpo, confusión y problemas con el habla y el equilibrio. El medicamento está contraindicado en pacientes que tienen una infección o inflamación ocular activa.

El *bevacizumab* es un anticuerpo murino monoclonal que actúa en el VEGF-A y, por tanto, inhibe la proliferación vascular y el crecimiento tumoral (capítulo 67). El uso intraocular se considera fuera de indicación, pero se realiza de forma rutinaria. El *ranibizumab* es una variante de bevacizumab que ha desarrollado la afinidad del dominio Fab. Ambos fármacos se administran mediante inyección intravítrea y, a menudo, se usan semanal o mensualmente para la terapia de mantenimiento. Este par también se ha asociado con el riesgo de accidentes vasculares cerebrales. La enorme diferencia de costos entre estos anticuerpos similares ha provocado un debate sobre la relación costo-efectividad de las estrategias de tratamiento (Shaikh *et al.*, 2015; Stein *et al.*, 2014), en especial a la luz de datos recientes que indican resultados de agudeza visual similares para cada medicamento (CATT Research Group, 2011).

La *ocriplasmina* es una enzima proteolítica que se usa para tratar la tracción vitreomacular. Funciona para disolver el vítreo y aliviar la tracción en la mácula en el centro de la retina. Un efecto secundario interesante es la posibilidad de subluxación del cristalino por dehiscencia zonular.

Anestésicos en procedimientos oftálmicos

Los agentes anestésicos tópicos utilizados clínicamente en oftalmología incluyen gotas de proparacaína y tetracaína, gel de lidocaína (véase capítulo 22) y cocaína intranasal. La cocaína se puede usar por vía intranasal

TABLA 69-14 Agentes anti-VEGF para uso ocular

AGENTE	FORMULACIÓN	INDICACIÓN	COMENTARIOS
Verteporfina	Solución reconstituida de 2 mg/mL para infusión intravenosa	La neovascularización retiniana asociada a la degeneración macular	Dosificado según el área de la superficie del cuerpo Activado por un láser frío a medida que recorre en la circulación de la retina Causa fotosensibilización y propensión a las quemaduras solares
Pegaptanib	Inyección intravítrea de 0.3 mg	Igual que la verteporfina	Se une a la isoforma 165 de VEGF
Aflibercept	Inyección intravítrea de 2 mg/0.5 mL	Lo mismo que la verteporfina *más* DME o para el tratamiento de la retinopatía diabética en pacientes con DME	Un receptor señuelo para VEGF-A
Bevacizumab	Inyección intravítrea de 1.25 mg	Igual que el afibercept	Primer anticuerpo anti-VEGF disponible comercialmente; por lo general se usa fuera de indicación como terapia de primera línea Hecho en farmacias de compuestos
Ranibizumab	0.3 mg/0.5 mL de inyección intravítrea	Igual que el afibercept	Una variante de bevacizumab

en combinación con anestesia tópica para canular el sistema nasolagrimal. La lidocaína y la bupivacaína se disponen para la infiltración y bloqueo retrobulbar en operaciones quirúrgicas. Las posibles complicaciones y riesgos se relacionan con reacciones alérgicas, perforación del globo ocular, hemorragia e inyecciones vasculares y subdurales. Tanto la lidocaína libre de conservante (1%), que se introduce en la cámara anterior, como la jalea de lidocaína (2%), que se coloca sobre la superficie ocular durante la preparación preoperatoria del paciente, se utilizan para la cirugía de catarata realizada con anestesia tópica. La mayoría de los agentes inhalatorios y depresores del CNS se asocian con una reducción de la IOP. Una excepción es la ketamina, que se ha asociado con una elevación de la IOP. En el caso de un paciente con ruptura del globo, la anestesia debe seleccionarse con mucho cuidado para evitar los agentes que despolarizan los músculos extraoculares, lo que puede dar como resultado la expulsión del contenido intraocular.

Agentes humectantes, sustitutos de las lágrimas, agentes osmóticos

El tratamiento actual de los ojos secos usualmente incluye la instilación de lágrimas artificiales y otros lubricantes oftálmicos. En general, los sustitutos de las lágrimas son soluciones hipotónicas o isotónicas compuestas de electrolitos, surfactantes, conservantes y algún agente que aumenta la viscosidad y prolonga el tiempo de resistencia en el fondo del saco y la película lagrimal precorneal.

Los agentes de viscosidad comunes incluyen polímeros de celulosa, los alcoholes polivinílico, polietilénico, el polisorbato, aceite mineral, glicerina y dextrano. Los sustitutos de las lágrimas están disponibles como preparaciones que contienen o no conservantes. La viscosidad del sustituto de las lágrimas depende de su formulación exacta y puede variar de forma acuosa a gel. Algunas formulaciones de lágrimas también se combinan con un vasoconstrictor, como la nafazolina, la fenilefrina o la tetrahidrozolina. Los ungüentos lubricantes se componen de una mezcla de vaselina blanca, aceite mineral, lanolina líquida o alcohólica, y algunas veces un conservante. Estas formulaciones altamente viscosas causan una visión borrosa considerable; en consecuencia, se aplican sobre todo al acostarse, en pacientes enfermos críticos o en condiciones de ojo seco muy severas. Se encuentra disponible un inserto oftálmico de hidroxipropilcelulosa que se coloca en el fondo de saco inferior y se disuelve durante el día para tratar los ojos secos.

La enfermedad ocular local, como blefaritis, rosácea ocular, la penfigoide ocular, quemaduras químicas o distrofias corneales, puede alterar la superficie ocular y cambiar la composición de la lágrima. El procedimiento apropiado para el ojo seco sintomático incluye el tratamiento de la enfermedad acompañante y, de manera eventual, la adición de sustitutos de las lágrimas, tapones del punto lagrimal (véase "Absorción") o ciclosporina oftálmica (véase "Inmunosupresores"). También hay una serie de afecciones sistémicas que pueden manifestarse con ojos secos sintomáticos, como el síndrome de Sjögren, la artritis reumatoide, la deficiencia de vitamina A, el síndrome de Stevens-Johnson y el tracoma. El tratamiento de la enfermedad sistémica puede que no elimine las molestias sintomáticas del ojo seco; la terapia crónica con sustitutos lagrimales, la ciclosporina oftálmica, la inserción de tapones del punto lagrimal, la colocación de implantes de colágeno disolubles u oclusión quirúrgica del sistema de drenaje lagrimal puede estar indicada. La ciclosporina oftálmica se maneja para aumentar la producción de lágrimas en pacientes con inflamación ocular asociada a la queratoconjuntivitis seca.

Los principales fármacos osmóticos para el uso ocular son la glicerina, el manitol y la solución salina hipertónica. Los dos primeros se disponen para la administración a corto plazo de aumentos agudos en la IOP. Con poca frecuencia estos agentes se emplean durante la operación con el fin de deshidratar el vítreo antes de los procedimientos quirúrgicos del segmento anterior. Muchos pacientes con glaucoma agudo no toleran los fármacos orales debido a las náuseas; por tanto, la administración intravenosa de manitol o acetazolamida se prefiere a la administración oral de glicerina. Estos medicamentos deben emplearse con precaución en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva o insuficiencia renal.

El edema corneal es un signo clínico de disfunción endotelial corneal y los agentes osmóticos tópicos pueden deshidratar la córnea de forma efectiva. El NaCl se provee en formulaciones acuosas o de pomadas. La glicerina tópica también está disponible; sin embargo, debido a que causa dolor al contacto con la córnea y la conjuntiva, su uso se limita a la evaluación urgente de estructuras de ángulo de filtración. En general, cuando se produce edema corneal secundario al glaucoma agudo, se prefiere la aplicación de un agente osmótico oral para ayudar a reducir la IOP sobre la glicerina tópica, que sólo aclara la córnea temporalmente. La reducción de la IOP ayudará a clarificar la córnea de forma más permanente para permitir tanto una visión del ángulo de filtración por gonioscopia como una visión clara del iris según se requiera para realizar la iridotomía con láser.

La vitamina A y el ciclo visual

Las deficiencias de vitaminas pueden alterar la función del ojo, en especial una insuficiencia de vitamina A (tabla 69-15). En la visión, la forma funcional de la vitamina A es *retinol*; su deficiencia interfiere con la visión en luz tenue, lo que contribuye a una condición conocida como *ceguera nocturna* (nictalopía).

Química

Se denomina *retinoide* al compuesto químico *retinol* y a otros derivados naturales estrechamente relacionados. Los retinoides, que ejercen la mayoría de sus efectos uniéndose a receptores nucleares específicos y modulando la expresión génica, también incluyen análogos sintéticos con una estructura relacionada que no necesitan tener actividad tipo retinol (vitamina A). El pigmento vegetal purificado caroteno (provitamina A) es una

TABLA 69-15 Efectos oftálmicos de deficiencias de vitaminas seleccionadas y deficiencia de zinc

DEFICIENCIA	EFECTOS EN EL SEGMENTO ANTERIOR	EFECTOS EN EL SEGMENTO POSTERIOR
Vitamina		
A (retinol)	Conjuntiva (manchas de Bitot, xerosis)	Retina (nictalopía, alteración de la síntesis de rodopsina), epitelio pigmentario retinal (hipopigmentación)
	Córnea (queratomalacia, queratopatía punteada)	
B_1 (tiamina)	—	Nervio óptico (atrofia temporal con defectos del campo visual correspondientes)
B_6 (piridoxina)	Córnea (neovascularización)	Retina (atrofia giratoria)
B_{12} (cianocobalamina)	—	Nervio óptico (atrofia temporal con defectos del campo visual correspondientes)
C (ácido ascórbico)	Cristalino (¿formación de cataratas?)	—
E (tocoferol)	—	Retina y epitelio pigmentario de la retina (¿degeneración macular?)
Ácido fólico	—	Oclusión venosa
K	Conjuntiva (hemorragia)	Retina (hemorragia)
	Cámara anterior (hifema)	
Zinc	—	Retina y epitelio pigmentario de la retina (¿degeneración macular?)

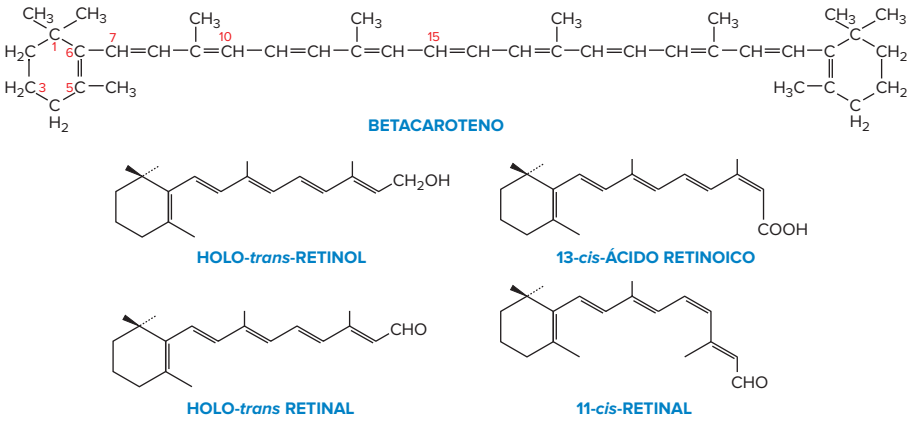


Figura 69-8 *Betacaroteno y algunos miembros de la familia de retinoides de la vitamina A.*

fuente proteica de vitamina A. El betacaroteno es el carotenoide más activo que se encuentra en las plantas. Las fórmulas estructurales para el betacaroteno y la familia de retinoides de vitamina A se muestran en la figura 69-8. Los análogos del ácido retinoico utilizados clínicamente se discuten en detalle en el capítulo 70.

Células retinianas y el ciclo visual

La fotorrecepción se logra mediante dos tipos de células retinales especializados, *bastones* y *conos*. Los bastones son en especial sensibles a la luz de baja intensidad; los conos actúan como receptores de luz de alta intensidad y son responsables de la visión del color. El cromóforo de ambos bastones y conos es 11-*cis*-retinal. El holorreceptor en bastones se denomina *rodopsina*, una combinación de la proteína opsina y 11-*cis*-retinal unida como un grupo prostético. Los tres tipos diferentes de células de cono (rojo, verde y azul) contienen proteínas fotorreceptoras individuales relacionadas y responden óptimamente a la luz de diferentes longitudes de onda. Varios artículos de revisión resumieron el proceso de fotorrecepción (Kefalov, 2012; Saari, 2016). La figura 69-9 resume la ruta de señalización iniciada por absorción de un fotón por 11-*cis*-retinal en bastones.

Deficiencia de vitamina A

La vitamina A es un nutriente esencial con múltiples funciones en el cuerpo, incluyendo el ojo (Sommer y Vyas, 2012). Las personas con deficiencia de vitamina A pierden su capacidad de adaptación a la oscuridad. La visión de bastón se ve afectada más que la visión de cono. Al agotarse

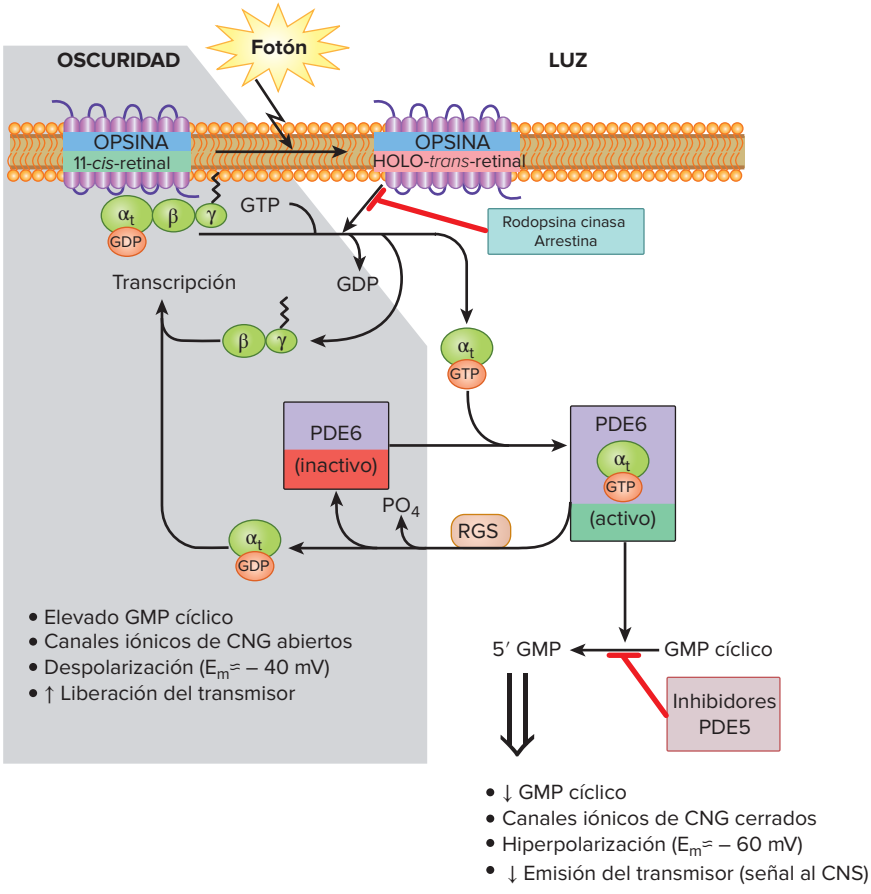


Figura 69-9 ***Visión del farmacólogo de la señalización de los fotorreceptores.*** CNG (*cyclic nucleotide gated*): nucleótido cíclico cerrado; RGS (*regulator of G-protein signaling*): regulador de la señalización de proteína G.

el retinol en el hígado y la sangre, por lo general a concentraciones plasmáticas de retinol inferiores a 0.2 mg/L (0.70 μM), disminuyen las concentraciones de retinol y rodopsina en la retina. A menos que se supere la deficiencia, la opsina, que carece del efecto estabilizador de la retina, se descompone y produce el deterioro anatómico del segmento externo del bastón.

Vitamina A y estructuras epiteliales

En presencia de retinol o ácido retinoico, las células epiteliales basales se estimulan para producir moco. Las concentraciones excesivas de los retinoides conducen a la producción de una capa gruesa de mucina, a la inhibición de la queratinización y exposición de células caliciformes. En ausencia de vitamina A, las células caliciformes de mucosas desaparecen y son reemplazadas por células basales que se han estimulado para que proliferen. Estas socavan y reemplazan el epitelio original con un epitelio estratificado queratinizante. La supresión de las secreciones normales conduce a irritación e infección. La reversión de estos cambios se logra mediante la administración de retinol, ácido retinoico u otros retinoides. Cuando este proceso ocurre en la córnea, la hiperqueratinización severa (xeroftalmía) puede conducir a la ceguera permanente (McLaren y Kraemer, 2012). Las causas comunes de la deficiencia de vitamina A incluyen la desnutrición y la cirugía bariátrica.

El ácido retinoico influye en la expresión génica al combinarse con receptores nucleares (véanse las figuras 3-12 y 6-8). Hay dos familias de receptores de retina: los RAR y los RXR. El ligando de RXR endógeno es el ácido 9-*cis*-retinoico.

Usos terapéuticos de la vitamina A

La deficiencia nutricional de vitamina A hace que la *xeroftalmía*, una enfermedad progresiva caracterizada por *nictalopía* (ceguera nocturna), *xerosis* (sequedad), y *queratomalacia* (adelgazamiento de la córnea), puede conducir a una perforación de la córnea. La terapia con vitamina A puede revertir la xeroftalmía; sin embargo, se produce una ceguera rápida e irreversible una vez que la córnea se perfora. La vitamina A también está involucrada en la diferenciación epitelial y puede tener un papel en la cicatrización de heridas del epitelio corneal. La recomendación actual para la retinosis pigmentaria es la administración diaria de 15 000 IU de palmitato de vitamina A bajo la supervisión de un oftalmólogo y evitar altas dosis de vitamina E. Los estudios clínicos sugirieron una reducción en el riesgo de progresión de algunos tipos de ARMD por altas dosis de vitamina C (500 mg), vitamina E (400 IU), betacaroteno (15 mg), óxido cúprico (2 mg) y zinc (80 mg) (Age-Related Eye Disease Research Group, 2001a, 2001b; Chew *et al*, 2014), aunque la sustitución de luteína/zeaxantina por betacaroteno puede ser más apropiada (*Age-Related Eye Disease Study Research Group*, 2007; *Age-Related Eye Disease Study 2 [AREDS2] Research Group*, 2014).

Bibliografía

Agarwal A, *et al*. Management of neovascular age-related macular degeneration: current state-of-the-art care for optimizing visual outcomes and therapies in development. *Clin Ophthalmol* **2015**;*9*:1001–1015.

Ahmed Y, *et al*. Endophthalmitis following open-globe injuries. *Eye* **2012**;*26*:212–217.

Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* **2001a**;*119*:1417–1436. Errata en *Arch Ophthalmol* **2008**;*126*:1251.

Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol* **2001b**;*119*:1439–1452. Errata en *Arch Ophthalmol* **2008**;*126*:1251.

Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS report no. 22. *Arch Ophthalmol* **2007**;*125*:1225–1232.

Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report no. 3. *JAMA Ophthalmol* **2014**;*132*:142–149.

Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol* **2008**;*126*:994–995.

CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* **2011**;*364*:1897–1908.

Chew EY, *et al*. Ten-year follow-up of age-related macular degeneration in the age-related eye disease study: AREDS report no. 36. *JAMA Ophthalmol* **2014**;*132*:272–277.

Chew HF, *et al*. Clinical outcomes and prognostic factors associated with acanthamoeba keratitis. *Cornea* **2011**;*30*:435–441.

Cohen EJ, Kessler J. Persistent dilemmas in zoster eye disease. *Br J Ophthalmol* **2016**;*100*:56–61.

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. *Am J Ophthalmol* **1998a**;*126*:487–497.

Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. *Am J Ophthalmol* **1998b**;*126*:498–505.

Dua HS, *et al*. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology* **2013**;*120*:1778–1785.

Ederer F, *et al*. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology* **2004**;*111*:651–664.

Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol* **1995**;*113*:1479–1496.

Fluorouracil Filtering Surgery Study Group. Five-year follow-up of the fluorouracil filtering surgery study. *Am J Ophthalmol* **1996**;*121*: 349–366.

Heijl A, *et al*. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* **2002**;*120*:1268–1279.

Herpetic Eye Disease Study Group. A controlled trial of oral acyclovir for the prevention of stromal keratitis or iritis in patients with herpes simplex virus epithelial keratitis. The Epithelial Keratitis Trial. *Arch Ophthalmol* **1997**;*115*:703–712. Errata en *Arch Ophthalmol* **1997**;*115*: 1196.

Herpetic Eye Disease Study Group. Acyclovir for the prevention of recurrent herpes simplex virus eye disease. *N Engl J Med* **1998**;*339*: 300–306.

Hoti SL, Tandon V. Ocular parasitoses and their immunology. *Ocul Immunol Inflamm* **2011**;*19*:385–396. doi:10.3109/09273948.2011.62 6141.

Kass MA, *et al*. The Ocular Hypertension Treatment Study: a randomized trial determines that topical ocular hypotensive medication delays or prevents the onset of primary open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol* **2002**;*120*:701–713; discussion 829–830.

Kefalov VJ. Rod and cone visual pigments and phototransduction through pharmacological, genetic, and physiological approaches. *J Biol Chem* **2012**;*287*:1635–1641.

Li J, *et al*. Drug-induced ocular disorders. *Drug Saf* **2008**;*31*:127–141.

Maenz M, *et al*. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res* **2014**;*39*:77–106.

McLaren DS, Kraemer K. Xerophthalmia. *World Rev Nutr Diet* **2012**;*103*: 65–75.

Miglior S, *et al*. Results of the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology* **2005**;*112*:366–375.

Musch DC, *et al*. Intraocular pressure control and long-term visual field loss in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. *Ophthalmology* **2011**;*118*:1766–1773.

Newman H, Gooding C. Viral ocular manifestations: a broad overview. *Rev Med Virol* **2013**;*23*:281–294.

Parel JM, Villain F. Silicone oils: physicochemical properties. In: Ryan SR, Glaser BM, (eds.). *Retina Vol. 3: Surgical Retina*. St. Louis: Mosby; **1994**. p. 2131–2149.

Pediatric Eye Disease Investigator Group. A comparison of atropine and patching treatments for moderate amblyopia by patient age, cause of amblyopia, depth of amblyopia, and other factors. *Ophthalmology* **2003**;*110*: 1632–1638.

Pediatric Eye Disease Investigator Group. A randomized trial of atropine vs. patching for treatment of moderate amblyopia in children. *Arch Ophthalmol* **2002**;*120*:268–278.

Pula JH, *et al*. Neuro-ophthalmologic side-effects of systemic medications. *Curr Opin Ophthalmol* **2013**;*24*:540–549.

Saari JC. Vitamin A and Vision. In: Asson Batres M, Rochette-Egly C, (eds.). *The Biochemistry of Retinoid Signaling II*. In the series: *Subcell Biochem* 81:231–259, Dordrecht, Netherlands: Springer; **2016**.

Schiedler V, *et al*. Culture-proven endogenous endophthalmitis: clinical features and visual acuity outcomes. *Am J Ophthalmol* **2004**;*137*: 725–731.

Shaikh AH, *et al*. Cost comparison of intravitreal aflibercept with bevacizumab and ranibizumab for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* **2015**;*46*: 62–66.

Sommer A, Vyas KS. A global clinical view on vitamin A and carotenoids. *Am J Clin Nutr* **2012**;*96*:1204S–1206S.

Stein JD, *et al*. Cost-effectiveness of bevacizumab and ranibizumab for newly diagnosed neovascular macular degeneration. *Ophthalmology* **2014**;*121*:936–945.

Sucher NJ, *et al*. Molecular basis of glutamate toxicity in retinal ganglion cells. *Vision Res* **1997**;*37*:3483–3493.

Tham YC, *et al*. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology* **2014**;*121*:2081–2090.

Volpe NJ. The optic neuritis treatment trial: a definitive answer and profound impact with unexpected results. *Arch Ophthalmol* **2008**;*126*: 996–999.

Yabiku ST, *et al*. Ganciclovir 0.15% ophthalmic gel in the treatment of adenovirus keratoconjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol* **2011**;*74*:417–421.

Young RC, *et al*. Incidence, recurrence, and outcomes of herpes simplex virus eye disease in Olmsted County, Minnesota, 1976–2007: the effect of oral antiviral prophylaxis. *Arch Ophthalmol* **2010**;*128*: 1178–1183.

Capítulo 70

Farmacología dermatológica

Matthew J. Sewell, Craig N. Burkhart y Dean S. Morrell

PRINCIPIOS DE LA FARMACOLOGÍA DERMATOLÓGICA
- Estructura de la piel
- Mecanismos de absorción percutánea
- Implicaciones farmacológicas de la estructura epidérmica

GLUCOCORTICOIDES

RETINOIDES

ANÁLOGOS DE VITAMINAS
- Calcipotrieno
- Betacaroteno

FOTOQUIMIOTERAPIA
- PUVA: psoralenos y UVA
- Fotoféresis
- Terapia fotodinámica

PROTECTORES SOLARES
- Agentes inorgánicos
- Filtros UVA orgánicos
- Filtros UVB orgánicos

ANTIHISTAMÍNICOS

AGENTES ANTIMICROBIANOS

FÁRMACOS CITOTÓXICOS E INMUNODEPRESORES
- Antimetabolitos
- Agentes alquilantes
- Inhibidores de microtúbulos
- Otros agentes citotóxicos
- Azatioprina y micofenolato de mofetilo
- Inhibidores de la calcineurina
- Inhibidores de mTOR

AGENTES INMUNOMODULADORES Y ANTIINFLAMATORIOS

INMUNOTERAPIAS DIRIGIDAS A LA PSORIASIS Y LA DERMATITIS ATÓPICA

INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA

AGENTES ANTINEOPLÁSICOS DIRIGIDOS
- Terapias dirigidas para el carcinoma de células basales
- Terapias dirigidas para el linfoma cutáneo de células T
- Terapias específicas para el melanoma

TRATAMIENTO DEL PRURITO

FÁRMACOS CONTRA TRASTORNOS HIPERQUERATÓSICOS

FÁRMACOS QUE AFECTAN EL CRECIMIENTO CAPILAR

TRATAMIENTO DE LA HIPERPIGMENTACIÓN

AGENTES DIVERSOS

Principios de la farmacología dermatológica

La piel es un órgano biológicamente activo, multifuncional y multicompartimental. Los fármacos se aplican en la piel con dos propósitos: tratar directamente los trastornos de dicho órgano y administrar fármacos a otros tejidos. El uso eficaz y seguro de las terapias farmacológicas tópicas requiere una comprensión de la fisiología de la piel y de los factores que influyen en la absorción y el metabolismo percutáneos del fármaco (Hwa *et al.*, 2011; Wolff *et al.*, 2008). Las características generales de la estructura de la piel y las vías de absorción percutánea se exponen en la figura 70-1.

También se emplea terapia no farmacológica para el tratamiento de enfermedades de la piel. Esto incluye el uso de partes del espectro electromagnético aplicadas a través de diversos recursos, como el láser, los rayos X, la luz visible y los rayos infrarrojos. Estas variedades pueden usarse solas o para mejorar la penetración o alterar la naturaleza de fármacos y profármacos. La congelación y el ultrasonido son otras terapias físicas que alteran la estructura epidérmica para el tratamiento directo o para mejorar la absorción percutánea de los fármacos. Para disminuir el efecto de varias longitudes de onda de luz UV y la radiación ionizante sobre la piel también se usan productos químicos.

Estructura de la piel

Estrato córneo

El estrato córneo es la principal barrera para la absorción percutánea de fármacos y la pérdida de agua del cuerpo. Se puede considerar la porción "no viviente" de la epidermis. El estrato córneo tiene diferente grosor en los diferentes sitios del cuerpo; es más grueso en las palmas de las manos y las plantas de los pies, le sigue el estrato córneo del cuerpo en general, el área facial y posauricular, el párpado y el escroto.

Un fármaco puede dividirse en el estrato córneo y formar un reservorio que se difundirá en el resto de la piel incluso después de que haya cesado la aplicación tópica del fármaco.

Epidermis viable

Las capas viables de la epidermis (estrato basal, estrato espinoso, y estrato granuloso) con células metabólicamente activas comprenden una capa de aproximadamente 100 µm de grosor (véase figura 70-1). Intercalados en la epidermis viviente están las células productoras de pigmento (melanocitos), las células neuroendocrinas (células de Merkel), las APC dendríticas (células de Langerhans) y otras células inmunitarias (células T γ-δ). En la epidermis afectada pueden aparecer innumerables células inmunitarias, como linfocitos y leucocitos polimorfonucleares, que se ven directamente afectadas por los fármacos aplicados.

Dermis y vasos sanguíneos

La dermis proporciona resistencia mecánica y flexibilidad a la piel. Está compuesta principalmente de fibroblastos y una matriz extracelular que incluye colágeno, proteoglucanos, glucoproteínas y, en la dermis superior, fibras elásticas. Las células de la dermis que pueden ser blancos para los fármacos incluyen los mastocitos (residentes permanentes y productores de muchos mediadores inflamatorios) y células inmunes infiltrantes que producen citocinas. La dermis también contiene redes de nervios,

Abreviaturas

APC: (*antigen-presenting cell*) Células presentadoras de antígenos
BCC: (*basal cell carcinoma*) Carcinoma de células basales
BPO: (*benzoyl peroxide*) Peróxido de benzoilo
CBC: (*complete blood cell count*) Conteo sanguíneo completo
CLA: (*cutaneous lymphocyte-associated antigen*) Antígeno cutáneo asociado a linfocitos
CTCL: (*cutaneous T-cell lymphoma*) Linfoma cutáneo de células T
CTLA4: (*cytotoxic T lymphocyte-associated protein 4*) Proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos
CW: (*critical wavelength*) Longitud de onda crítica
DEET: (*diethyltoluamide [N,N-diethyl-m-toluamide]*) Dietiltoluamida (*N,N*-dietil-m-toluamida)
5FU: (*5-fluorouracil*) 5-fluorouracilo
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GM-CSF: (*granulocyte-macrophage colony-stimulating*) Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos
G6PD: (*glucose-6-phosphate dehydrogenase*) Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa
HDAC: (*histone deacetylase*) Histona deacetilasa
HPA: (*hypothalamic-pituitary-adrenal*) Eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenales
HPV: (*human papillomavirus*) Virus del papiloma humano
HSV: (*herpes simplex virus*) Virus del herpes simple
IFN: (*interferon*) Interferón
IL: (*interleukin*) Interleucina
IL-2R: (IL-2 receptor) Receptor de IL-2
IV: (*intravenous*) Intravenoso
IVIG: (*intravenous immunoglobulin*) Inmunoglobulina intravenosa
Jak: (*Janus cinasa*) Cinasa de Janus
KS: (*Kaposi sarcoma*) Sarcoma de Kaposi
mAb: (*monoclonal antibody*) Anticuerpo monoclonal
MOA: (*mechanism of action*) Mecanismo de acción
6MP: (*6-mercaptopurine*) 6-mercaptopurina
MRSA: (*methicillin-resistant* Staphylococcus aureus) *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina
mTOR: (*mammalian target of rapamycin*) Sitio de acción de la rapamicina en mamíferos
NSAID: (*nonsteroidal anti-inflammatory drug*) Antiinflamatorio no esteroideo
OATP: (*organic anion-transporting polypeptide*) Polipéptido transportador de aniones orgánicos
ODC: (*ornithine decarboxylase*) Ornitina descarboxilasa
OTC: (*over the counter*) Medicamentos de libre venta
PABA: (*p-aminobenzoic acid*) Ácido p-aminobenzoico
PDE: (*phosphodiesterase*) Fosfodiesterasa
PDT: (*photodynamic therapy*) Terapia fotodinámica
PML: (*progressive multifocal leukoencephalopathy*) Leucoencefalopatía multifocal progresiva
PUVA: (*psoralen and UVA*) Psoraleno y UVA
RAR: (*retinoic acid receptor*) Receptor de ácido retinoico
RARE: (*retinoic acid–responsive element*) Elemento sensible al ácido retinoico
RXR: (*retinoid X receptor*) Receptor retinoide X
SC: (*subcutaneous*) Subcutáneo
SPF: (*sun protection factor*) Factor de protección solar
SSRI: (*selective serotonin reuptake inhibitor*) Inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina
SSTI: (*skin and sof-tissue infection*) Infección cutánea y de tejidos blandos
STAT: (*signal transducer and activator of transcription*) Transductor de señal y activador de la transcripción
TCI: (*topical calcineurin inhibitor*) Inhibidor tópico de la calcineurina
TLR: (*toll-like receptor*) Receptor tipo toll
TNF-α: (*tumor necrosis factor α*) Factor de necrosis tumoral α
TSH: (*thyroid-stimulating hormone*) Hormona estimulante de la tiroides
UV: (*ultraviolet*) Ultravioleta
VDR: (*vitamin D receptor*) Receptor de vitamina D
VZV: (*varicella zoster virus*) Virus de la varicela zóster

vasos sanguíneos y estructuras anexas. El plexo capilar superficial entre la epidermis y la dermis es el sitio donde se produce la mayor parte de la absorción sistémica de fármacos cutáneos (véase figura 70-1). También hay un gran número de capilares linfáticos. Los folículos pilosos forman una vía rica en lípidos para la absorción del fármaco, pero sólo constituyen 0.1% del área total de la piel, por lo que no es esta la principal vía de absorción. Se sabe que las glándulas sudoríparas no constituyen un camino para la absorción de medicamentos, pero algunos (p. ej., la griseofulvina) se excretan de la piel por esta vía. Debajo de la dermis está la hipodermis o tejido subcutáneo, que proporciona aislamiento, amortiguación y un depósito de energía.

Mecanismos de absorción percutánea

La absorción percutánea ocurre principalmente a través de una vía intercelular tortuosa, con vías transcelulares o apendiculares que desempeñan un papel mucho más pequeño. El paso a través del estrato córneo es el paso limitante de la velocidad para la absorción percutánea. Las características distintivas de los fármacos tópicos incluyen:

- Baja masa molecular (≤500 Da).
- Adecuada solubilidad tanto en aceite como en agua.
- Alto coeficiente de partición, por lo que el fármaco se dividirá selectivamente del vehículo al estrato córneo (Hwa *et al.*, 2011; Tran, 2013).

A excepción de partículas muy pequeñas, los iones solubles en agua y las moléculas polares no penetran significativamente a través del estrato córneo intacto. Por lo general, no se mide la cantidad exacta de fármaco que ingresa o sale de la piel en situaciones clínicas; más bien, el punto final clínico (p. ej., la reducción de la inflamación) habitualmente es el efecto deseado.

Un estrato córneo hidratado permite una mayor absorción percutánea, la cual a menudo se logra mediante la selección de fármacos preparados en vehículos oclusivos como las pomadas y el uso de capas de plástico, envolturas o bolsas para manos y pies y gorros de baño para el cuero cabelludo. Una alternativa es el uso de fármacos impregnados en parches o cintas. La oclusión puede estar asociada con un mayor crecimiento de bacterias, con infección resultante (foliculitis) o maceración y descomposición de la epidermis. La absorción de la mayoría de los fármacos a través de la piel es un proceso pasivo; el calor suele aumentar la penetración. Para aumentar la absorción percutánea puede utilizarse la energía ultrasónica, las corrientes eléctricas (iontoforesis), las microagujas mínimamente invasivas y los láseres fraccionarios o ablativos también (Tran, 2013).

La administración transdérmica de fármacos evita el metabolismo de primer paso hepático; sin embargo, la epidermis contiene una variedad de sistemas enzimáticos capaces de metabolizar fármacos que alcanzan este compartimento. Una isoforma CYP específica, CYP26A1, metaboliza el ácido retinoico y puede controlar su nivel en la piel (Baron *et al.*, 2001). Además, las proteínas transportadoras que influyen en la afluencia (OATP) o eflujo (transportador de resistencia a multifármacos [MDR, *multidrug resistance transporter*], P-glucoproteína) de ciertos xenobióticos están presentes en los queratinocitos humanos (Baron *et al.*, 2001). Las variantes genéticas de las enzimas que regulan el influjo celular y el flujo de salida del metotrexato se han asociado con la toxicidad y la eficacia en pacientes con psoriasis (Warren *et al.*, 2008).

Implicaciones farmacológicas de la estructura epidérmica

Cuando el proveedor de atención médica propone la aplicación tópica de medicamentos, debe tener en cuenta varios factores, entre ellos la dosis adecuada y la frecuencia de aplicación, extensión y estado de la barrera de permeabilidad, edad y peso del paciente, la forma física de la preparación que se aplicará y si debe usarse administración intralesional o sistémica (véase 70-1). Los diversos vehículos de fármacos tienen sus ventajas y desventajas específicas (véase tabla 70-2). Los más recientes, como los liposomas y las formulaciones de microgel, pueden mejorar la solubilidad de ciertos fármacos, lo cual optimiza la penetración tópica y disminuye la irritación (Rosen *et al.*, 2014). *Los niños tienen una proporción entre área superficial y masa mayor que los adultos, por lo que la misma cantidad de fármaco tópico puede ocasionar una mayor exposición sistémica. Los lactantes prematuros tienen una función de barrera marcadamente deteriorada hasta que la epidermis se queratiniza por completo (*Hwa *et al.*, 2011*). Muchas enfermedades dermatológicas también comprometen la función de barrera, lo que lleva a una mayor absorción percutánea.*

Glucocorticoides

Los glucocorticoides tienen propiedades inmunodepresoras y antiinflamatorias. Se administran localmente a través de vías tópicas e intralesionales, y sistémicamente por medio de vías intramusculares, intravenosas y orales. Los mecanismos de acción de glucocorticoides se analizan en el capítulo 46.

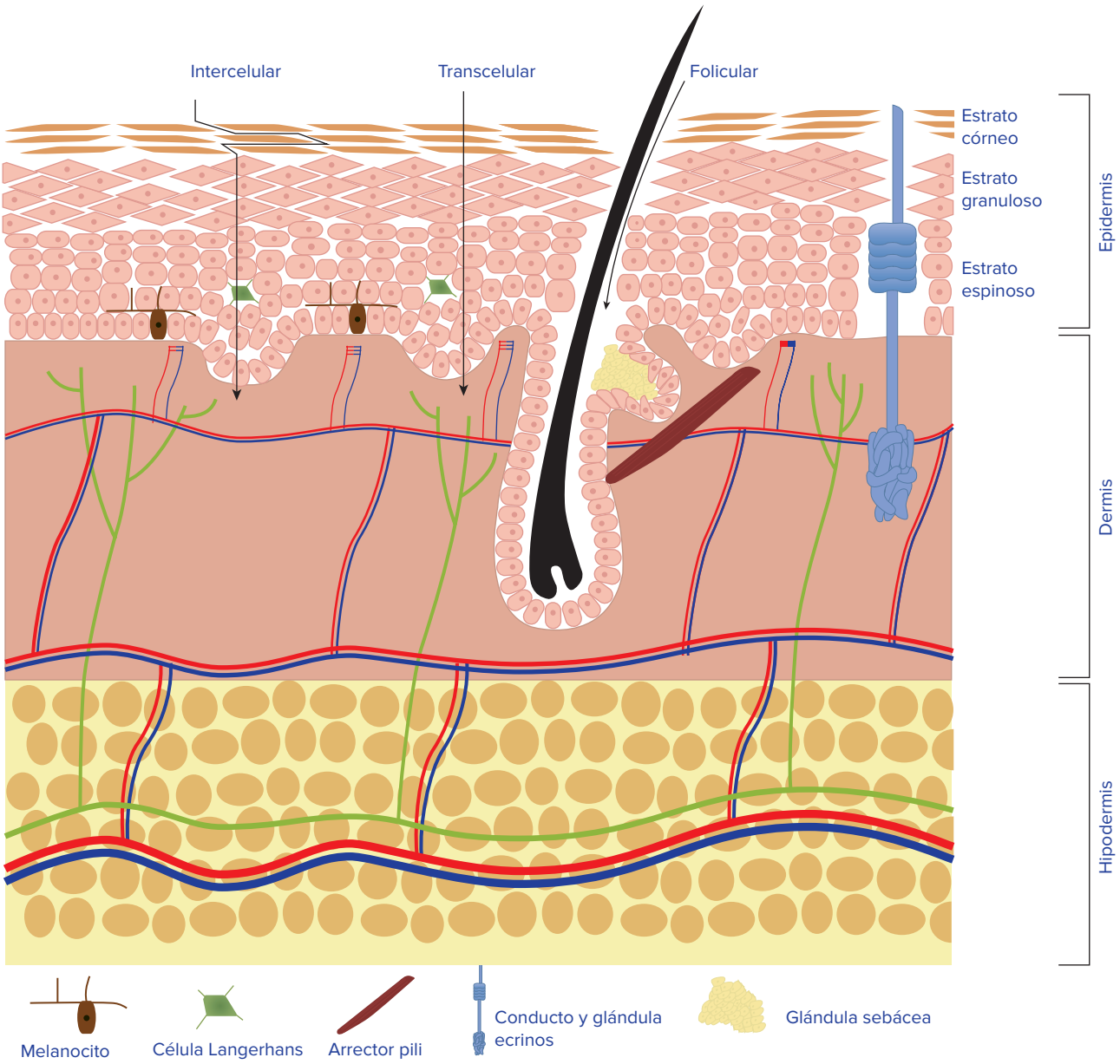


Figura 70-1 ***Absorción cutánea del fármaco.*** Después de la aplicación de un fármaco a la superficie de la piel (estrato córneo), pueden producirse alteraciones estructurales composicionales y de la evaporación que afectan la biodisponibilidad máxima del fármaco. El estrato córneo limita la difusión del fármaco a las capas inferiores y de allí al cuerpo. Existen varias vías de absorción, individuales o en combinación: entre las células del estrato córneo (*intercelular*), a través de la capa celular corneal (*transcelular*) y en la concavidad de un folículo piloso (*folicular*) con sus células glandulares sebáceas asociadas y el arrector pili muscular que está inervado por la rama simpática del sistema nervioso autónomo. Los melanocitos y las células de Langerhans son accesibles en la epidermis inferior. Asimismo, los fármacos pueden alcanzar las glándulas ecrinas (glándulas sudoríparas) y sus conductos en las capas epidérmica y dérmica. La penetración en la dermis pone al medicamento en contacto con vasos linfáticos (*en verde*) y cutáneos que transportan sangre arterial y venosa (*rojo y azul*, respectivamente). Estos vasos proporcionan una vía de absorción en la circulación general. También puede ocurrir una penetración más profunda a la hipodermis.

Glucocorticoides tópicos

Los glucocorticoides tópicos se han agrupado en siete clases en orden decreciente de potencia (véase tabla 70-3). La potencia tradicionalmente se mide con un ensayo vasoconstrictor en el que se aplica un agente a la piel bajo oclusión, y se evalúa el área de palidez cutánea. Otros ensayos de la potencia de los glucocorticoides implican la supresión del eritema y el edema después de la inflamación inducida experimentalmente y el bioensayo de la psoriasis, en el que se cuantifica el efecto del esteroide sobre las lesiones psoriásicas.

Usos terapéuticos

Muchas enfermedades inflamatorias de la piel responden a la administración tópica o intralesional de glucocorticoides. La absorción varía según el área del cuerpo y el vehículo de la formulación. El esteroide se selecciona en función de su potencia, el sitio de la afección y la gravedad de la enfermedad de la piel. A menudo, se usa un esteroide más potente en el comienzo, seguido de un agente menos fuerte. Dos veces al día es suficiente para la aplicación de glucocorticoides tópicos; la respuesta no mejora con una aplicación más frecuente. Los corticosteroides tópicos de moderados a muy potentes son efectivos con aplicación una vez al día *versus* dos veces al día en la dermatitis atópica; puede mejorar la adherencia del paciente con regímenes de una vez al día (Williams, 2007). En general, en la cara o en áreas ocluidas como las axilas o la ingle sólo deben usarse los glucocorticoides no fluorados. Las preparaciones intralesionales de glucocorticoides incluyen preparaciones insolubles de acetónido de triamcinolona y hexacetonida de triamcinolona, que se solubilizan gradualmente y, por tanto, tienen una acción prolongada.

Toxicidad

El uso crónico de glucocorticoides tópicos de clase 1 puede causar atrofia de la piel, estrías, telangiectasias, púrpura y erupciones acneiformes. Los

TABLA 70-1 Consideraciones importantes cuando un fármaco se aplica a la piel

¿Cuáles son las vías de absorción de la piel intacta y de la piel enferma?
¿Cómo afecta la química del fármaco a la penetración?
¿Cómo afecta el vehículo a la penetración?
¿Qué cantidad del fármaco penetra la piel?
¿Cuáles son los objetivos farmacológicos previstos?
¿Qué factores genéticos y del hospedador influyen en la función del fármaco en la piel?
¿Cuáles son los efectos adversos previstos (locales, sistémicos)?

compuestos fluorados no deben usarse en la cara ya que puede desarrollarse dermatitis peribucal y rosácea. La oclusión aumenta el riesgo de supresión del eje HPA.

Glucocorticoides sistémicos

La terapia sistémica con glucocorticoides se usa para enfermedades dermatológicas severas y, en general, está reservada para la dermatitis de contacto alérgica a plantas (p. ej., hiedra venenosa) y para dermatosis vesiculobulosas potencialmente mortales como pénfigo vulgar y pénfigo bulloso. La administración crónica de glucocorticoides orales es problemática, dados los efectos secundarios asociados con su uso a largo plazo (véase capítulo 46).

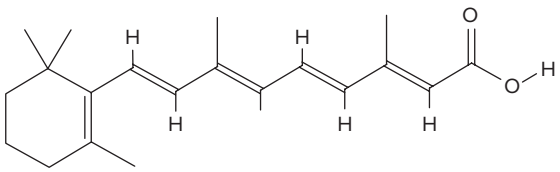
En general, se prefiere administrar todos los días por la mañana la dosis de prednisona, aunque en ocasiones se divide para mejorar la eficacia. Se observan menos efectos secundarios con la dosificación de días alternos; si se requiere terapia permanente, suele reducirse la prednisona a una dosificación cada dos días tan pronto como sea posible. La terapia de pulso con grandes dosis intravenosas de succinato de metilprednisolona sódica es una opción para pioderma gangrenoso resistente severo, pénfigo vulgar, lupus eritematoso sistémico con enfermedad multisistémica y dermatomiositis. La dosis de metilprednisolona por vía intravenosa generalmente es de 0.5-1 g administrada durante 2-3 horas. La infusión más rápida se ha asociado con mayores tasas de hipotensión, cambios electrolíticos y arritmias cardiacas.

Toxicidad y vigilancia

Los glucocorticoides orales tienen numerosos efectos sistémicos, como se analizó en el capítulo 46. La mayoría de los efectos secundarios dependen de la dosis.

Retinoides

Los *retinoides* comprenden compuestos naturales y sintéticos que exhiben actividad biológica similar a la vitamina A o se unen a receptores nucleares para retinoides. Las características de los retinoides tópicos y sistémicos se resumen en las tablas 70-4 y 70-5, respectivamente.



TRETINOÍNA (holo-*trans*-retinoico, ácido de vitamina A)

TABLA 70-2 Vehículos para fármacos tópicos

	POMADA	CREMA	GEL	LOCIÓN/SOLUCIÓN/ESPUMA
Bases físicas	Sólido o líquido disperso en base no acuosa	Emulsión de aceite en agua	Emulsión hidrosoluble con gelificante	Fármaco suspendido en la loción Base de fármaco disuelta en solución Fármaco de espuma con surfactante como agente espumante y propelente
Medio solubilizante	Anhidro a <20% de agua	20-80% de agua	Contiene glicoides polietilenos solubles en agua Puede tener solvente alcohólico	Puede ser acuoso o alcohólico
Ventaja farmacológica	Película de aceite protectora en la piel	Deja el fármaco concentrado en la superficie de la piel	Concentra el fármaco en la superficie después de la evaporación	
Ventajas para el paciente	Se propaga fácilmente Ralentiza la evaporación del agua	Se propaga y elimina fácilmente Sin sensación grasosa	No mancha Sin grasa Por lo general, apariencia clara	Bajo residuo en el cuero cabelludo u otras áreas con vellos Puede tener un efecto refrescante cuando se evapora
Localizaciones en el cuerpo	Evitar las áreas intertriginosas	La mayoría de las localizaciones	Cuero cabelludo y otras áreas con vellos	Cuero cabelludo y otras áreas con vellos
Desventajas	Grasienta Ropas con manchas	Necesita conservantes	Necesita conservantes Puede ser secante, especialmente si tiene un alto contenido de alcohol	Puede ser secante Puede quemar si contiene alcohol Las espumas tienden a ser más caras debido a un sistema de entrega más complejo
Oclusión	De moderada a alta Aumenta la humedad de la piel	Baja	Ninguna	Ninguna
Notas de composición	Base oleaginosa (p. ej., vaselina blanca) o base de absorción (p. ej., vaselina hidrofílica)	Requiere humectantes (glicerina, propilenglicol, polietilenglicoles) para mantener la humedad cuando se aplica. Alcohol de cadena larga (p. ej., alcohol estearílico) en fase oleosa para estabilidad y sensación de suavidad	Las microesferas o microesponjas se pueden formular en geles	

TABLA 70-3 Potencia de glucocorticoides tópicos seleccionados

	CLASE DE FÁRMACO	NOMBRE GENÉRICO, FORMULACIÓN
Más potente	1	Crema de dipropionato de betametasona, pomada 0.05% (en vehículo optimizado) Crema de propionato de clobetasol, pomada 0.05% Diacetato de diflorasona, pomada 0.05% Propionato de halobetasol, pomada 0.05%
	2	Amcinonida, pomada 0.1% Dipropionato de betametasona, pomada 0.05% Desoximetasona, crema, pomada 0.25%, gel 0.05% Diacetato de diflorasona, pomada 0.05% Fluocinonida, crema, pomada, gel 0.05% Halcinonida, crema, pomada 0.1%
	3	Dipropionato de betametasona, crema, 0.05% Valerato de betametasona, pomada, 0.01% Diacetato de diflorasona, crema, 0.05% Acetónido de triamcinolona, pomada, 0.1%, crema, 0.5%
	4	Amcinonida, crema 0.1% Dexocimetasona, crema 0.05% Acetónido de fluocinolona, crema 0.2% Acetónido de fluocinolona, pomada 0.025% Flurandrenolida, pomada 0.05%, cinta impregnada 4 μg/cm^2 Valerato de hidrocortisona, pomada 0.2% Acetónido de triamcinolona, pomada 0.1% Furoato de mometasona, crema, pomada 0.1%
	5	Dipropionato de betametasona, loción 0.05% Valerato de betametasona, crema, loción 0.1% Acetonida de fluocinolona, crema 0.025% Flurandrenolida, crema 0.05% Butirato de hidrocortisona, crema 0.1% Valerato de hidrocortisona, crema 0.2% Acetónido de triamcinolona, crema, loción 0.1% Acetónido de triamcinolona, crema 0.025%
	6	Dipropionato de alclometasona, crema, pomada 0.05% Desonida, crema 0.05% Acetónido de fluocinolona, crema, solución 0.01%
Menos potente	7	Hidrocortisona, crema, pomada, loción 0.5%, 1%, 2.5%

Los *retinoides de primera generación* incluyen retinol (vitamina A), tretinoína (ácido holo-transretinoico, ácido de vitamina A), isotretinoína (ácido 13-*cis* retinoico) y alitretinoína (ácido 9-cis retinoico). Entre los *retinoides de segunda generación*, también conocidos como retinoides aromáticos, está la acitretina. Los *retinoides de tercera generación* se diseñaron para optimizar la unión selectiva al receptor e incluyen tazaroteno, bexaroteno y adapaleno.

- ***Mecanismo de acción.*** Los retinoides ejercen sus efectos sobre la expresión génica al activar dos familias de receptores, *RAR* y *RXR*, que son miembros de la superfamilia de receptores de esteroides. Ambas familias de receptores de retinoides tienen tres isoformas (α, β y γ), que se expresan en combinaciones únicas en tejidos y células individuales. Al unirse a un retinoide, RAR y RXR forman heterodímeros (RAR-RXR) que posteriormente unen secuencias de DNA específicas llamadas RARE que activan la transcripción de genes cuyos productos generan los efectos farmacológicos deseables y los efectos secundarios no deseados de estos fármacos (véanse tablas 6-5, 70-4 y 70-5, y figura 6-13).
- ***Acciones terapéuticas dirigidas.*** Los retinoides que se dirigen a los RAR afectan predominantemente la diferenciación y proliferación celular, mientras que los retinoides que se dirigen a los RXR inducen predominantemente la apoptosis. Por tanto, la tretinoína, el adapaleno y el tazaroteno, que se dirigen a los RAR, se usan en el acné, la psoriasis y el fotoenvejecimiento (trastornos de diferenciación y proliferación), mientras que el bexaroteno y la alitretinoína, que se usan como RXR, se emplean en el CTCL y el sarcoma de Kaposi, respectivamente, para inducir apoptosis de células malignas.
- ***Toxicidad retinoidea.*** La toxicidad aguda de los retinoides es similar a la intoxicación por vitamina A. Entre los efectos secundarios de los retinoides sistémicos se encuentran piel seca, hemorragia nasal de las membranas mucosas, conjuntivitis, reducción de la visión nocturna, pérdida de cabello, alteraciones en los lípidos y transaminasas séricas, hipotiroidismo, exacerbación de la enfermedad inflamatoria intestinal, dolor musculoesquelético, pseudotumor cerebral y alteraciones del estado de ánimo. Los retinoides selectivos RAR están más asociados con los síntomas mucocutáneos y musculoesqueléticos, mientras que los retinoides selectivos RXR inducen más cambios fisicoquímicos. Los retinoides orales deben usarse con precaución en mujeres en edad fértil puesto que todos son teratógenos potentes; no deben usarse en pacientes embarazadas.

Retinoides tópicos

A través de mecanismos no conocidos en su totalidad, los retinoides tópicos corrigen la queratinización folicular anormal, reducen los recuentos de *Propionibacterium acnes* y reducen la inflamación, lo que los convierte en la piedra angular de la terapia del acné. Los retinoides tópicos son agentes de primera línea para el acné no inflamatorio (comedónico) y a menudo se combinan con otros agentes en el tratamiento del acné inflamatorio.

Las arrugas finas y la despigmentación, dos características importantes del fotoenvejecimiento, también mejoran con retinoides tópicos. En la dermis, se cree que son el resultado de la inhibición de AP-1, que normalmente activa la síntesis de metaloproteinasas de la matriz en respuesta a la radiación UV (Thielitz y Gollnick, 2008). En la epidermis, los retinoides inducen hiperplasia epidérmica en la piel atrófica y reducen la atipia de los queratinocitos.

Toxicidad y vigilancia

Los efectos adversos de todos los retinoides tópicos incluyen eritema, descamación, ardor y escozor (véase irritación relativa en la tabla 70-4). Estos efectos a menudo disminuyen con el tiempo y se reducen con el uso concomitante de emolientes. Los pacientes también pueden experimentar reacciones de fotosensibilidad (reactividad intensificada a la radiación UV) y tienen un riesgo significativo de quemaduras solares severas. A pesar de su poca absorción sistémica y de no alterar los niveles plasmáticos de vitamina A con su uso, los retinoides tópicos deben evitarse durante el embarazo.

Agentes disponibles; uso clínico

La ***tretinoína*** (ácido holo-transretinoico) es fotolábil y se debe aplicar una vez por la noche para el acné y el fotoenvejecimiento. El peróxido de benzoilo también inactiva la tretinoína y no debe aplicarse a la vez. Se encuentran disponibles formulaciones con microesferas de copolímero o prepoliolprepolímero 2 que liberan gradualmente tretinoína para disminuir la irritación y son menos susceptibles a la oxidación por peróxido de benzoilo y fotodegradación.

El ***adapaleno*** tiene una eficacia similar a la tretinoína, pero a diferencia de esta, es estable en la luz solar, estable en presencia de peróxido de benzoilo y tiende a ser menos irritante.

El ***tazaroteno*** está aprobado para el tratamiento de la psoriasis, el fotoenvejecimiento, las arrugas faciales y el acné vulgar. El gel de tazaroteno, aplicado una vez al día, se puede usar como monoterapia o en combinación con otros medicamentos, como corticosteroides tópicos, para el tratamiento de la psoriasis en placa localizada. Los corticosteroides tópicos mejoran la eficacia del tratamiento y reducen los efectos secundarios de ardor, prurito e irritación cutánea que comúnmente se asocian con el tazaroteno.

La ***alitretinoína*** es un retinoide que se une a todos los tipos de receptores de retinoides, tanto RAR como RXR. Está aprobada para el trata-

TABLA 70-4 Retinoides tópicos

FÁRMACO	FORMULACIÓN	ESPECIFICIDAD DEL RECEPTOR	CATEGORÍA EN EMBARAZO	IRRITABILIDAD
Tetrinoína	Crema a 0.02%, 0.025%, 0.05%, 0.1% Gel a 0.01%, 0.025%, 0.04% Solución a 0.05%, 0.1%	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	C	++
Tazaroteno	Crema a 0.05%, 0.1% Gel a 0.05%, 0.01%	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	X	++++
Adapaleno	Crema a 0.1%, 0.3% Gel a 0.1%, 0.3% Solución a 0.1%	RAR-β, RAR-γ	C	+
Alitretinoína	Gel a 0.1%	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	D	++
Bexaroteno	Gel a 1%	RXR-α, RXR-β, RXR-γ	X	+++

miento de las lesiones cutáneas del sarcoma de Kaposi, y su aplicación se ajusta a dos, tres, o cuatro veces diarias según se tolere. No debe aplicarse dicho fármaco junto con repelentes de insectos que contengan dietiltoluamida (DEET) debido a que puede aumentar la absorción de DEET.

El ***bexaroteno*** está aprobado para CTCL en etapa temprana (IA e IB). Su aplicación se ajusta de días alternos a dos a cuatro veces diarias durante varias semanas para mejorar la tolerancia del paciente. No se recomienda su aplicación concurrente con repelentes de insectos que contengan DEET debido a que puede aumentar la absorción de esta última.

Retinoides sistémicos

Los retinoides sistémicos (véase tabla 70-5) están aprobados para el tratamiento del acné, la psoriasis y el CTCL (Desai *et al*., 2007).

Usos terapéuticos y contraindicaciones

Los usos no indicados en la etiqueta incluyen ictiosis, enfermedad de Darier, pitiriasis rubra pilaris, rosácea, hidradenitis supurativa, quimioprevención de malignidad, liquen escleroso, lupus eritematoso subagudo y lupus eritematoso discoide. El fármaco está contraindicado de forma absoluta en mujeres embarazadas, que planifican quedar embarazadas o están amamantando. La leucopenia, el alcoholismo, la hiperlipidemia, la hipercolesterolemia, el hipotiroidismo y la enfermedad hepática o renal significativa son contraindicaciones relativas.

Toxicidad y vigilancia

Entre los efectos toxicos agudos están las anomalías mucocutáneas o de laboratorio; pueden ocurrir cambios óseos después del uso permanente en dosis altas. Los efectos secundarios mucocutáneos incluyen queilitis, xerosis, blefaroconjuntivitis, fotosensibilidad cutánea, fotofobia, mialgia, artralgias, dolores de cabeza, alopecia, fragilidad de las uñas y una mayor susceptibilidad a las infecciones estafilocócicas. Algunos pacientes desarrollan una "dermatitis retinoide" caracterizada por eritema, prurito y descamación. En muy contadas ocasiones, los pacientes desarrollan pseudotumor cerebral, en particular cuando los retinoides sistémicos se combinan con tetraciclinas. Existen informes de que la administración permanente en dosis más altas puede causar síndrome de hiperostosis esquelética idiopática difusa (DISH, *difuse idiopathic skeletal hyperostosis*), cierre prematuro de la epífisis y otras anomalías esqueléticas (Desai *et al*., 2007).

Los retinoides sistémicos son altamente teratogénicos. No hay una dosis segura durante el embarazo. La prescripción de isotretinoína en Estados Unidos está restringida a través del sistema iPLEDGE de mitigación de riesgos.

La elevación de lípidos en suero es la anomalía de laboratorio más frecuente. Las menos comunes son aumento de las transaminasas, disminución de la hormona tiroidea y leucopenia. Antes de iniciar cualquier retinoide sistémico debe obtenerse una evaluación de lípidos séricos, transaminasas séricas y CBC. Estos valores de laboratorio generalmente se revisan mensualmente durante los primeros 3-6 meses y una vez cada 3 meses a partir de entonces. Además, se requieren dos pruebas de embarazo negativas en ocasiones separadas para las mujeres en edad fértil antes de comenzar a tomar acitretina o isotretinoína; el bexaroteno requiere una prueba de embarazo negativa en la semana anterior al inicio de la terapia. Se deben obtener pruebas de embarazo mensuales para las mujeres en edad fértil.

Agentes disponibles y uso clínico

La ***isotretinoína*** está aprobada para el tratamiento del acné vulgar recalcitrante y nodular. El fármaco tiene una eficacia notable en el acné severo y puede inducir remisiones prolongadas después de un solo ciclo terapéutico. Los efectos clínicos generalmente se observan al cabo de 1-3 meses de comenzar la terapia. Aproximadamente un tercio de los pacientes recaerá, por lo general, en el lapso de los 3 años posteriores a la suspensión de la terapia. Aunque la mayoría de las recaídas son leves y responden al tratamiento convencional con agentes antiacné tópicos y sistémicos, algunas pueden requerir un segundo ciclo de isotretinoína. La absorción sistémica mejora cuando se toma con una comida rica en grasas. Se puede administrar una formulación de isotretinoína-lidosa (una mezcla eutéctica de fármaco y lípidos en una cápsula de gelatina dura) sin importar las comidas.

La ***acitretina*** está aprobada para su uso en las manifestaciones cutáneas de la psoriasis. El efecto clínico puede comenzar en el lapso de 4-6 semanas, con beneficio clínico completo que ocurre a los 3-6 meses. La acitretina tiene una $t_{1/2}$ de aproximadamente 50 h; sin embargo, cuando se combina con alcohol, la acitretina se esterifica *in vivo* para producir etretinato, que tiene una $t_{1/2}$ de más de 3 meses. No se sabe qué cantidad de alcohol (es decir, jarabe para la tos u otros medicamentos a base de alcohol) se requiere para inducir esta conversión. Por tanto, las mujeres en edad fértil deben evitar el embarazo durante 3 años después de recibir acitretina para evitar la embriopatía inducida por retinoides.

TABLA 70-5 Retinoides sistémicos

FÁRMACOS	ESPECIFICIDAD DEL RECEPTOR	RANGO DE LA DOSIS	$t_{1/2}$
Isotretinoína	No está clara la afinidad del receptor	0.5-2 mg/kg/d	10-20 h
Etretinato	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	0.25-1 mg/kg/d	80-160 d
Acitretina	RAR-α, RAR-β, RAR-γ	0.5-1 mg/kg/d	50 h
Bexaroteno	RXR-α, RXR-β, RXR-γ	300 mg/m^2/d	7-9 h

El ***bexaroteno*** es un retinoide que se une selectivamente a los RXR. Las formulaciones orales y tópicas de bexaroteno están aprobadas para su uso en pacientes con CTCL. Se informa que el bexaroteno induce apoptosis de células malignas (Jawed *et al.*, 2014). Debido a que CYP3A4 metaboliza el bexaroteno, los inhibidores de CYP3A4 (p. ej., imidazol antifúngicos, antibióticos macrólidos) aumentarán y los inductores de CYP3A4 (p. ej., rifamicinas, carbamazepina, dexametasona, efavirenz, fenobarbital) disminuirán los niveles plasmáticos de bexaroteno. Los efectos secundarios son más comunes que con otros retinoides, con una mayor incidencia de anomalías significativas de los lípidos e hipotiroidismo secundario a una supresión reversible mediada por RXR de la expresión del gen de la TSH, pancreatitis, leucopenia y síntomas GI. La función tiroidea debe medirse antes de iniciar la terapia y periódicamente a partir de entonces.

Análogos de vitaminas

Calcipotrieno

El calcipotrieno es un análogo tópico de la vitamina D que se usa en el tratamiento de la psoriasis.

Mecanismo de acción

El calcipotrieno ejerce sus efectos a través del VDR (véase capítulo 48). Al unirse al VDR, el complejo fármaco-receptor se asocia con el RXR-α y se une a elementos de respuesta de vitamina D en el DNA, aumenta la expresión de genes que modulan la diferenciación epidérmica y la inflamación, lo que conduce a un mejoramiento de las placas psoriásicas (Menter *et al.*, 2009a).

Uso terapéutico

El calcipotrieno se aplica dos veces al día en las placas de psoriasis, a menudo en combinación con corticosteroides tópicos. Cuando la dosis semanal acumulada excede el límite recomendado de 100 g/semana pueden aparecer hipercalcemia e hipercalciuria, que se resuelven a los pocos días de la interrupción del tratamiento (Menter *et al.*, 2009a). El calcipotrieno también causa irritación perilesional y fotosensibilidad leve. La administración concomitante de corticosteroides tópicos reducirá la irritación. El calcipotrieno se ha utilizado sin indicación médica para múltiples afecciones, que incluyen morfea, vitiligo e ictiosis congénita.

Betacaroteno

El betacaroteno es un precursor de la vitamina A que se encuentra en los vegetales verdes y amarillos. No hay productos de betacaroteno aprobados actualmente por la FDA. En dermatología se usa la suplementación dietética con betacaroteno para reducir la fotosensibilidad de la piel en pacientes con protoporfiria eritropoyética. El mecanismo de acción no está establecido pero puede implicar un efecto antioxidante que disminuye la producción de radicales libres o de oxígeno monoatómico. Un metaanálisis concluyó que el betacaroteno, la vitamina A y la vitamina E, administrados por separado o combinados con otros suplementos antioxidantes, no proporcionaron ningún beneficio para disminuir la mortalidad o disminuir el riesgo de accidente cerebrovascular. Además, el uso de betacaroteno y vitamina E condujo a un aumento en todas las causas de mortalidad (Bjelakovic *et al.*, 2012). La dosis terapéutica máxima recomendada (MRTD, *maximum recommended therapeutic dose*) de la FDA para el betacaroteno es de 0.05 mg/kg/d.

Fotoquimioterapia

La fototerapia y la fotoquimioterapia son métodos de tratamiento en los que se usa radiación UV o radiación visible para inducir una respuesta terapéutica sola (fototerapia) o en presencia de un fármaco fotosensibilizador exógeno (fotoquimioterapia) (véase tabla 70-6). Los pacientes tratados con estas modalidades deben controlarse para el uso concomitante de otros medicamentos fotosensibles potenciales, como fenotiazi-

TABLA 70-6 Métodos de fotoquimioterapia

	PUVA	FOTOFÉRESIS	TERAPIA FOTODINÁMICA
Objetivo	Área cutánea amplia	Leucocitos de sangre periférica	Sitios cutáneos focales
Agente fotosensibilizador	Metoxsaleno (8-metoxipsoraleno)	Metoxsaleno (8-metoxipsoraleno)	Protoporfirina IX
Método de administración de fármacos	Oral Loción tópica Baños	Para plasma aislado dentro del dispositivo de fotoféresis	Crema o solución tópicas de un profármaco (ácido aminolevulínico o metilaminolevulinato)
Indicaciones aprobadas por la FDA	Psoriasis Vitiligo	CTCL	Queratosis actínica
Activación de la longitud de onda	UVA2 (320-340 nm)	UVA2 (320-340 nm)	417 y 630 nm
Efectos adversos (agudos)	Reacciones fototóxicas Prurito Hipertricosis Trastornos GI Alteración del CNS Broncoconstricción Toxicidad hepática Recurrencia de HSV Daño a la retina	Reacciones fototóxicas Trastornos GI Hipotensión Insuficiencia cardiaca congestiva	Reacciones fototóxicas Despigmentación temporal
Efectos adversos (crónicos)	Fotoenvejecimiento Cáncer de piel no melanoma Melanoma[a] Cataratas[a]	Pérdida de acceso venoso después de venipuntura repetida	Posibles cicatrices
Categoría en embarazo	El riesgo no se descarta	Evidencia de riesgo[b]	El riesgo no se descarta

[a] Controversial.
[b] De acuerdo con la toxicidad fetal en ratas gestantes. No hay estudios adecuados en humanos.
CNS (*central nervous system*): sistema nervioso central; CTCL: linfoma cutáneo de células T; GI: gastrointestinal; HSV: virus del herpes simple; UVA: ultravioleta A.

nas, tiazidas, sulfonamidas, NSAID, sulfonilureas, tetraciclinas y benzodiazepinas.

La región de radiación UV puede subdividirse en UVA1 (340-400 nm), UVA2 (320-340 nm), UVB (290-320 nm) y UVC (100-290 nm). La capa de ozono y la atmósfera absorben casi por completo la radiación UVC, de modo que las cantidades mensurables no llegan a la superficie de la Tierra. La exposición a los rayos UVA y UVB puede causar quemaduras solares, fotoenvejecimiento y desarrollo de cáncer de piel. La UVB es la más eritrogénica y melanogénica, y es el principal espectro de acción para las quemaduras solares, el bronceado, el cáncer de piel, el fotoenvejecimiento y la síntesis cutánea de vitamina D. Los rayos UVA son solamente una milésima parte tan eritrogénicos como los UVB, pero penetran más profundamente en la piel y contribuyen sustancialmente a las enfermedades por fotoenvejecimiento y fotosensibilidad. Los UVA también pueden penetrar las nubes y el vidrio, por lo que la exposición puede ocurrir incluso a la sombra o en el interior. Tanto UVA como UVB causan supresión fotoinmune, un efecto que se utiliza para la terapia de ciertas afecciones dermatológicas.

PUVA: psoralenos y UVA

El PUVA combina la luz UVA con compuestos fotosensibilizantes llamados psoralenos. El metoxsaleno administrado por vía oral (8-metoxipsoraleno) seguido de UVA (PUVA) está aprobado por la FDA para el tratamiento del vitiligo y la psoriasis. También se utiliza sin indicación del fabricante en otros trastornos cutáneos inflamatorios o linfoproliferativos (Totonchy y Chiu, 2014).

Química y mecanismo de acción

Los psoralenos son furocumarinas lipófilas de origen natural que se encuentran en algunas plantas. También están disponibles versiones sintéticas. El espectro de acción para PUVA está entre 320 y 340 nm. Los psoralenos se intercalan en la cadena de DNA y se producen dos fotorreacciones distintas en la exposición a los rayos UVA. Las reacciones de tipo I implican la fotoadición de psoralenos independiente de oxígeno a las bases de pirimidina en el DNA. Las reacciones de tipo II dependen del oxígeno e implican la transferencia de energía al oxígeno molecular, con lo cual surgen especies reactivas de oxígeno. A través de mecanismos no conocidos a cabalidad, estas reacciones fototóxicas estimulan los melanocitos e inducen efectos antiproliferativos, inmunodepresores y antiinflamatorios.

Farmacocinética

Las formulaciones de *metoxsaleno* solubilizado en una matriz de gel se absorben rápidamente después de la administración oral, mientras que las formas microcristalinas más antiguas se absorben lenta e incompletamente. Los alimentos grasos disminuyen la absorción y disminuyen los niveles máximos en sangre. Hay una eliminación importante, aunque saturable, de primer paso en el hígado. La fotosensibilidad máxima varía significativamente entre los individuos, pero por lo general es máxima 1-2 horas después de la ingestión. El metoxsaleno tiene una $t_{1/2}$ en suero de aproximadamente 1 h, pero la piel permanece sensible a la luz durante 8-12 h.

Usos terapéuticos

El *metoxsaleno* oral está disponible como una única concentración de 10 mg ya sea como cápsulas de gelatina blanda (solubilizadas) o cápsulas de gelatina dura (cristales micronizados). La dosis es de 10-70 mg, en dependencia del peso (0.4-0.6 mg/kg), tomada aproximadamente 1.5-2 h antes de la exposición a UVA. La administración con alimentos puede disminuir la absorción, pero minimiza las náuseas. La aplicación tópica de psoralenos seguida de exposición a UVA (PUVA tópico) también se usa para el tratamiento. Está disponible una loción que contiene 1% de metoxsaleno para la aplicación tópica en el vitiligo. La loción o las cápsulas de metoxsaleno pueden diluirse en agua de baño y usarse tópicamente para zonas palmoplantares localizadas (PUVA húmedo) o más difusas (baño de PUVA) para minimizar la absorción sistémica. Una solución extracorpórea está disponible para CTCL (véase "Fotoféresis").

Alrededor de 70-100% de los pacientes con psoriasis tienen limpieza o eliminación virtual de la enfermedad de la piel en aproximadamente 24 tratamientos con PUVA. Lo habitual es que la remisión dure de 3-6 meses; por tanto, los pacientes a menudo requieren terapia de mantenimiento con PUVA intermitente u otros agentes. El vitiligo generalmente requiere entre 150 y 300 tratamientos. El vitiligo localizado se puede tratar con PUVA tópico y en el caso de la enfermedad más extensa con administración sistémica. El PUVA también se utiliza sin indicación del fabricante en el tratamiento de la dermatitis atópica, la alopecia areata, el liquen plano y la urticaria pigmentosa.

Toxicidad y vigilancia

Los principales efectos secundarios del PUVA se enumeran en la tabla 70-6. La fototoxicidad se caracteriza por eritema, edema, ampollas y prurito. Puede evitarse la toxicidad ocular con el uso gafas con bloqueo UVA el día del tratamiento. El riesgo de cáncer de piel no melanoma depende de la dosis, con el mayor peligro en aquellos que reciben más de 200-250 tratamientos (Totonchy y Chiu, 2014). Existe una posible asociación entre la exposición extensiva al PUVA y el melanoma, pero las pruebas son contradictorias con respecto a esta asociación.

Fotoféresis

La fotoféresis extracorpórea (ECP, *extracorporeal photopheresis*) es un proceso en el cual las células mononucleares extracorpóreas de sangre periférica se separan mediante un método basado en leucoféresis y luego se exponen a la radiación UVA en presencia de metoxsaleno (Perotti y Sniecinski, 2015). El metoxsaleno se inyecta directamente en el plasma extracorpóreo antes de la radiación y la reinfusión. Los linfocitos tratados se devuelven al paciente y experimentan apoptosis en un lapso de 48-72 h. La ECP se usa para CTCL y, sin indicación del fabricante, para otras enfermedades mediadas por células T, que incluyen la enfermedad injerto *vs.* huésped, el rechazo de trasplantes y la esclerodermia. Los pacientes reciben terapia de ECP en dos días consecutivos cada 2-4 semanas, y los intervalos aumentan a medida que el paciente mejora (Jawed *et al.*, 2014). La ECP se puede combinar con terapias complementarias, como PUVA, quimioterapia tópica, quimioterapia sistémica, radiación, agentes biológicos y retinoides.

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica combina el uso de fármacos fotosensibilizantes y luz visible para el tratamiento de los trastornos dermatológicos. Dos fármacos están aprobados para la PDT tópica: ácido aminolevulínico y metilaminolevulinato. Sin embargo, el metilaminolevulinato actualmente no está disponible comercialmente en Estados Unidos. Ambos son profármacos que se convierten en protoporfirina IX dentro de las células vivas (véase figura 70-2). En presencia de longitudes de onda de luz específicas (véase tabla 70-6) y O_2, la protoporfirina produce especies reactivas de

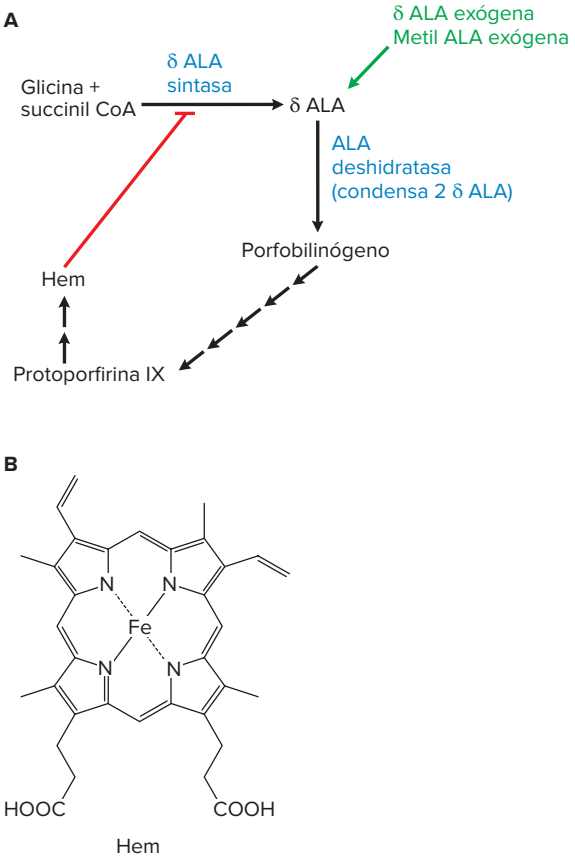


Figura 70-2 *Vía de biosíntesis del hem.* **A.** En situaciones fisiológicas, el hem inhibe la enzima ácido sintasa δ-aminolevulínico (δ-ALA) por retroalimentación negativa. Sin embargo, cuando ALA se proporciona exógenamente, este punto de control se pasa por alto, lo que lleva a una acumulación excesiva de protoporfirina IX y hem. **B.** *Hem.*

oxígeno que oxidan las membranas celulares, las proteínas y las estructuras mitocondriales, lo que conduce a la apoptosis. La epidermis, las glándulas sebáceas y las células neoplásicas acumulan más porfirina que otras células y estructuras cutáneas, lo cual proporciona una orientación preferencial de la terapia (Rkein y Ozog, 2014). La PDT está aprobada para su uso en la queratosis actínica precancerosa. También se usa, sin indicación del fabricante, para cánceres de piel superficiales no melanoma, acné y fotorrejuvenecimiento. La luz incoherente (no láser) y fuentes de luz láser se han utilizado para la PDT. Las longitudes de onda elegidas deben incluir aquellas dentro del espectro de acción de la protoporfirina (véase tabla 70-6) e idealmente aquellas que permitan una penetración máxima en la piel. Las fuentes de luz en uso emiten energía predominantemente en la porción azul (absorción máxima de porfirina) o la porción roja (mejor penetración en el tejido) del espectro visible. Debido a que la $t_{1/2}$ de las porfirinas acumuladas es de aproximadamente 30 h, después del tratamiento los pacientes deben proteger su piel de la luz solar y de la luz intensa durante al menos 48 h para evitar reacciones fototóxicas.

Protectores solares

Los protectores solares proporcionan fotoprotección temporal contra los efectos agudos y crónicos de la exposición al sol. Son un componente importante de un enfoque integral de protección solar junto con la minimización de la exposición al sol y el uso de equipo fotoprotector. El uso regular de protector solar es eficaz para reducir la fotocarcinogénesis y el fotoenvejecimiento (Mancebo *et al.*, 2014). El SPF se define como la proporción de dosis mínima de luz solar incidente que producirá eritema (quemaduras solares) en la piel con protector solar, frente a la dosis que evoca la misma reacción en la piel sin protector. El SPF es principalmente una medida de protección UVB y no proporciona información con respecto a la cobertura UVA. En 2011, la FDA publicó nuevas pautas para el etiquetado y las pruebas de efectividad de los protectores solares (Mancebo *et al.*, 2014). La protección UVA se evalúa ahora mediante el método de CW; los productos con una CW de 370 nm o superior pueden etiquetarse como de "amplio espectro". Los protectores solares que proporcionan cobertura de amplio espectro con un SPF 15 o superior pueden incluir una nota sobre su uso "Disminuye el riesgo de cáncer de piel y el envejecimiento prematuro causado por el sol". Los protectores solares deben aplicarse generosamente 15-30 minutos antes de la exposición al sol y volverse a aplicar cada 2 h. Si las actividades implican nadar o sudar, se recomiendan protectores solares resistentes al agua y repetir la aplicación cada 40 u 80 minutos según su etiquetado.

Los principales ingredientes activos de los protectores solares disponibles son agentes orgánicos ("bloqueadores químicos") que absorben la radiación UV en los rangos de UVB o UVA, luego la convierten en energía térmica, y agentes inorgánicos ("bloqueadores físicos") que contienen materiales particulados que actúan por dispersión o reflejando radiación visible, UV e infrarroja, para reducir su transmisión a la piel. A continuación se enumeran los ingredientes activos actuales de protección solar aprobados por la FDA.

Agentes inorgánicos

Los dos agentes inorgánicos disponibles en Estados Unidos son óxido de zinc y dióxido de titanio. Proporcionan protección UVA y UVB. Las más recientes formulaciones de micropartículas y de nanopartículas son menos opacas y más atractivas desde el punto de vista estético.

Filtros UVA orgánicos

Los filtros UVA actualmente disponibles en Estados Unidos incluyen benzofenonas (oxibenzona, dioxibenzona, sulisobenzona); dibenzoilmetanos (avobenzona); antralatos (meradimato), y alcanfor (ecamsule). En otros países se usan más filtros UVA, pero actualmente no están disponibles en Estados Unidos.

Filtros UVB orgánicos

Hay numerosos filtros UVB, incluidos aminobenzoatos (PABA y padimato O); cinamatos (cinoxato, octinoxato); salicilatos (salicilato de trolamina, homosalato, octisalato); octocrileno, y ensulizol.

Antihistamínicos

La *histamina* (véase capítulo 39) es un potente vasodilatador, constrictor del músculo liso bronquial y estimulante de los receptores del prurito nociceptivo. Otros mediadores químicos del prurito que actúan como pruritogénicos en las fibras C incluyen *neuropéptidos*, *prostaglandinas*, *serotonina*, *acetilcolina* y *bradicinina*. Además, los sistemas de receptores (p. ej., receptores vaniloides, opioides y cannabinoides) en las fibras nerviosas sensoriales cutáneas pueden modular el prurito y ser un futuro blanco para el tratamiento antiprurítico.

La histamina se encuentra en los mastocitos, los basófilos y las plaquetas. Los mastocitos de la piel humana expresan los receptores H_1, H_2 y H_4, pero no los receptores H_3. Tanto los receptores H_1 como H_2 están implicados en la formación de ronchas y el eritema, mientras que sólo los agonistas del receptor H_1 causan prurito (véase capítulo 39). Sin embargo, el bloqueo de los receptores H_1 no alivia totalmente el prurito, y el tratamiento combinado con antagonistas H_1 y H_2 puede ser superior al uso de antagonistas H_1 solos.

Los antihistamínicos orales, particularmente los antagonistas de los receptores H_1, tienen actividad anticolinérgica y efectos sedantes (véase capítulo 39), lo que los hace útiles para el control del prurito. Los antagonistas del receptor H_1 sedantes de primera generación incluyen *hidroxicina*, *difenhidramina, prometazina* y *ciproheptadina* (Simons y Simons, 2008). La *doxepina* es una alternativa satisfactoria a los antihistamínicos orales tradicionales para el prurito severo. También se encuentra disponible una formulación de crema tópica a 5% de doxepina, que puede usarse junto con glucocorticoides tópicos de potencia baja a moderada. El efecto antipruriginoso de la doxepina tópica es comparable al de la dosis baja de doxepina oral. Se ha reportado dermatitis alérgica por contacto a doxepina. Las formulaciones tópicas de difenhidramina disponibles OTC también conllevan un riesgo significativo de dermatitis alérgica por contacto. Los *antagonistas del receptor H_1 de segunda generación* carecen de efectos secundarios anticolinérgicos y se describen como no sedantes en gran parte porque no cruzan la barrera hematoencefálica (Simons y Simons, 2008). Incluyen *cetirizina*, *levocetirizina*, *loratadina*, *desloratadina* y *fexofenadina*.

Agentes antimicrobianos

Antibióticos

Los agentes antibióticos se utilizan con frecuencia para tratar SSTI. Varios agentes antimicrobianos, como tetraciclinas, macrólidos y dapsona, también tienen propiedades antiinflamatorias que los hacen útiles para afecciones no infecciosas, como acné vulgar, rosácea, enfermedades granulomatosas, dermatosis neutrofílicas y enfermedades ampollosas autoinmunes (Bhatia, 2009).

Los agentes tópicos son muy efectivos para el tratamiento de infecciones bacterianas superficiales y acné vulgar (Drucker, 2012). También suelen recetarse antibióticos sistémicos para el acné y las infecciones bacterianas más profundas. La farmacología de los agentes antibacterianos individuales se trata en la sección VI, Quimioterapia de enfermedades microbianas. Aquí se analizan sólo los agentes antibacterianos tópicos y sistémicos usados principalmente en dermatología.

Acné

El acné vulgar es el trastorno dermatológico más común, que se trata con antibióticos tópicos o sistémicos (Eichenfield *et al.*, 2013). El anaerobio grampositivo *Propionibacterium acnes* es un componente de la flora cutánea normal que prolifera en el lumen obstruido y rico en lípidos de la unidad pilosebácea, donde la tensión de O_2 es baja. El *Propionibacterium acnes* genera ácidos grasos libres a partir del sebo e interactúa con receptores tipo toll, que promueven la formación de microcomedón y lesiones inflamatorias (Das y Reynolds, 2014). La supresión de *P. acnes* cutáneo con terapia antibiótica se correlaciona con la mejoría clínica.

Los ***antimicrobianos tópicos*** usados comúnmente en el acné incluyen peróxido de benzoilo, clindamicina, eritromicina y combinaciones de antibiótico y peróxido de benzoilo. No se recomienda la monoterapia tópica con clindamicina o eritromicina debido a un inicio de acción más lento y al potencial de desarrollo de resistencia bacteriana; por tanto, se recomienda la adición de peróxido de benzoilo o el uso de productos combinados de peróxido de benzoilo para mejorar la eficacia y disminuir la aparición de bacterias resistentes a los antibióticos (Eichenfield *et al.*, 2013). Otros antimicrobianos tópicos usados en el tratamiento del acné incluyen combinaciones de ácido azelaico, dapsona, metronidazol, sulfacetamida y sulfacetamida/azufre.

La ***terapia sistémica*** se prescribe para pacientes con acné vulgar más extendido o resistente a la terapia tópica. Existe información para apoyar el uso de tetraciclinas (doxiciclina, minociclina, tetraciclina); macrólidos (azitromicina, eritromicina), y trimetoprim-sulfametoxazol. Asimismo, pueden ser efectivos otros antibióticos que disminuyen la extensión de la infección o la respuesta inflamatoria a *P. acnes*. Por lo general, los antibió-

ticos se administran una o dos veces al día, y se requieren de 6-8 semanas para obtener resultados clínicos visibles, con un efecto máximo que a veces requiere de 3-6 meses (Eichenfield *et al.*, 2013). Las dosis se reducen una vez logrado el control. El uso concomitante con peróxido de benzoilo tópico puede disminuir el desarrollo de bacterias resistentes a los antibióticos.

Las tetraciclinas son los antibióticos más comúnmente empleados porque son económicos, efectivos y seguros. No deben usarse durante el embarazo o en pacientes menores de 8 años. A pesar de ser antimicrobianos, su efcacia en el acné puede depender más de su actividad antiinfamatoria. La minociclina y la doxiciclina tienen una mejor absorción GI que la tetraciclina y pueden administrarse con alimentos para minimizar los efectos GI secundarios. La minociclina puede ser menos fotosensibilizadora que la tetraciclina o la doxiciclina. Entre los efectos adversos de la minociclina están toxicidad vestibular, hiperpigmentación de la piel y la mucosa, reacciones similares a la enfermedad del suero y lupus eritematoso inducido por medicamentos. La candidiasis vaginal es una complicación común con todas las tetraciclinas, que se trata fácilmente con la administración de fármacos antifúngicos.

Infecciones bacterianas cutáneas

Numerosos organismos pueden causar infecciones cutáneas que van desde benignas hasta potencialmente mortales. La presentación clínica y el tratamiento dependen de la profundidad de la afectación cutánea, el estado inmunitario del paciente, el organismo causante y los patrones locales de resistencia a los antibióticos (Rajan, 2012; Stevens *et al.*, 2014). Los organismos grampositivos, incluidos *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pyogenes*, son la causa más común de SSTI. Los pacientes diabéticos o inmunodeprimidos corren el riesgo de sufrir infecciones graves, recurrentes o atípicas.

Terapia tópica. La *terapia tópica* se usa con frecuencia para infecciones bacterianas superficiales, heridas y quemaduras. No se recomienda el uso de antibióticos tópicos en heridas quirúrgicas limpias sin signos de infección, ya que no reduce la tasa de infección en comparación con la pomada no antibiótica o sin pomada, y existe un riesgo de dermatitis de contacto con antibióticos tópicos (Levender *et al*. 2012) y selección contraproducente de cepas bacterianas resistentes.

Mupirocina. La mupirocina inhibe la síntesis de proteínas al unirse a la isoleucil t-RNA sintetasa bacteriana. Es efectiva para el tratamiento de *S. aureus* y *S. pyogenes*, pero es inactiva contra la flora normal de la piel o los anaerobios. La mupirocina está disponible como pomada o crema a 2%, se aplica dos o tres veces al día durante 5-10 días. El régimen recomendado para el impétigo es dos veces al día durante 5 días (Stevens *et al.*, 2014). Está indicada una formulación nasal para erradicar la colonización nasal de MRSA. Se aplica por vía intranasal dos veces al día durante 5 días y a menudo se combina con clorhexidina diaria o lavados diluidos de hipoclorito de sodio para el cuerpo. La supresión prolongada puede lograrse con ciclos mensuales repetidos.

Retapamulina. La retapamulina inhibe selectivamente la síntesis de proteínas bacterianas al interactuar en un sitio único en la subunidad 50S de los ribosomas bacterianos. Es activa contra múltiples organismos grampositivos, incluidos *S. aureus* y *S. pyogenes*, y contra anaerobios. La pomada de retapamulina a 1% está aprobada por la FDA para el tratamiento tópico del impétigo causado por cepas sensibles de *S. aureus* o *S. pyogenes* en pacientes mayores de 9 meses. El régimen recomendado para el impétigo es dos veces al día durante 5 días (Stevens *et al.*, 2014).

Bacitracina, neomicina y polimixina B. Estos agentes se comercializan solos o en diversas combinaciones con otros ingredientes (p. ej., hidrocortisona, lidocaína o pramoxina) en varias formulaciones de OTC. La bacitracina inhibe los estafilococos, los estreptococos y los bacilos grampositivos. La neomicina es activa contra los estafilococos y la mayoría de los bacilos gramnegativos. La polimixina B es activa contra bacilos gramnegativos aerobios, entre ellos *Pseudomonas aeruginosa*. Tanto la bacitracina como la neomicina son causas relativamente comunes de dermatitis alérgica por contacto, especialmente en pacientes con dermatitis por estasis u otras alteraciones en la piel (Drucker, 2012).

Gentamicina. La gentamicina es un aminoglucósido que inhibe la síntesis de proteínas uniéndose a la subunidad 30S de los ribosomas bacterianos. Tiene actividad para ciertas bacterias grampositivas, como *S. aureus,* y bacterias gramnegativas, como *P. aeruginosa*. Se puede aplicar crema o pomada de gentamicina sulfato a 0.1% tres o cuatro veces al día en las áreas afectadas.

Sulfadiazina de plata. La *sulfadiazina de plata* se une al DNA bacteriano e inhibe la replicación. Es bactericida contra bacterias grampositivas, que incluyen MRSA, y bacterias gramnegativas, incluida *P. aeruginosa*. La sulfadiazina de plata se usa con mayor frecuencia en el tratamiento de quemaduras de espesor parcial o úlceras por estasis venosa de las extremidades inferiores. Sin embargo, estudios recientes no han demostrado eficacia en estos entornos (Miller *et al.*, 2012). En raras ocasiones se ha desarrollado argiria en pacientes que usan sulfadiazina de plata en extensas áreas del cuerpo (Browning y Levy, 2008).

Mafenida. El *acetato de mafenida* es una sulfonamida tópica, aunque su mecanismo de acción puede ser distinto de otras sulfonamidas. La mafenida está aprobada como terapia adyuvante para quemaduras y está disponible como una crema de 85 mg/g o como una solución tópica a 5% suministrada en paquetes de 50 g de polvo que deben reconstituirse. Ejerce una amplia acción bacteriostática contra muchos organismos grampositivos y gramnegativos, incluidos *P. aeruginosa* y algunos anaerobios. La alta solubilidad de la mafenida permite que se difunda fácilmente a través de la escara y el tejido desvascularizado, lo que es beneficioso para tratar la infección por quemaduras subescarales. La mafenida y sus metabolitos inhiben la anhidrasa carbónica, por lo que los pacientes tratados pueden estar en riesgo de acidosis metabólica, especialmente si tienen insuficiencia renal o si se aplica mafenida en áreas de gran superficie. Otros efectos adversos potenciales incluyen dolor o sensación de ardor con la aplicación, edema facial, dermatitis alérgica por contacto y, en raras ocasiones, anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de G6PD.

Terapia sistémica. Las SSTI más profundas o complicadas generalmente requieren la administración sistémica de antimicrobianos, que también son útiles para las infecciones superficiales con afectación difusa o que no responden a la terapia tópica. Las penicilinas (especialmente las betalactámicas resistentes a las betalactamasas), y las cefalosporinas son los antibióticos sistémicos más utilizados en el tratamiento de las SSTI, ya que estas se deben, por lo general, a especies estreptocócicas y estafilocócicas. Una preocupación creciente es la mayor incidencia de SSTI con MRSA adquirido en el hospital y en la comunidad y con neumococos resistentes a los medicamentos. Las opciones comunes de tratamiento ambulatorio para MRSA incluyen clindamicina, doxiciclina y trimetoprim-sulfametoxazol. Cuando se necesita cobertura para MRSA y estreptococos, se puede utilizar clindamicina sola o la combinación de doxiciclina o trimetoprim-sulfametoxazol con un betalactámico (Stevens *et al.*, 2014). La clindamicina no debe usarse como terapia empírica si las tasas de resistencia local son superiores a 10-15% (Stevens *et al.*, 2014). Las opciones de tratamiento para las SSTI más severas o complicadas que brindan cobertura para MRSA comprenden vancomicina, linezolid, quinupristina-dalfopristina y daptomicina. Las más recientes adiciones a este armamento son dalbavancina, oritavancina, telavancina, tedizolid y ceftarolina.

Agentes antifúngicos

Las infecciones fúngicas se encuentran entre las causas más comunes de enfermedad de la piel en Estados Unidos y se han desarrollado numerosos agentes antimicóticos tópicos y orales eficaces. La farmacología, los usos y las toxicidades de los fármacos antimicóticos se analizan en el capítulo 61. Esta sección aborda el tratamiento de las micosis cutáneas superficiales frecuentes. Las recomendaciones para la terapia antifúngica cutánea se resumen en la tabla 70-7. Los agentes antimicóticos tópicos utilizados para las micosis mucocutáneas superficiales se enumeran en la tabla 70-8.

Infecciones por dermatofitos de la piel (tinea corporis, crurus y pedis)

Las infecciones por dermatofitos (tiña corporal, crural y pedia) generalmente responden a los antifúngicos tópicos como alilaminas (naftifina, terbinafina), bencilaminas (butenafina), azoles (econazol, luliconazol) y ciclopirox (Rotta *et al*., 2013). Las alilaminas y las bencilaminas proporcionan una curación clínica más sostenida que los antifúngicos azoles (Rotta *et al*., 2013). Puede producirse una sobreinfección bacteriana de la tinea pedis, para lo cual también proporcionan cierta cobertura bacteriana los agentes antimicóticos como el econazol y el ciclopirox. La terapia sistémica con terbinafina, fluconazol, itraconazol o griseofulvina se usa cuando hay una afectación cutánea más extensa o una respuesta deficiente a la terapia tópica.

Infecciones por dermatofitos del cabello y folículos

Las infecciones por dermatofitos del cabello (tinea capitis) o las infecciones foliculares de la piel (granuloma de Majocchi) requieren terapia sistémica. El medicamento tradicional para la tinea capitis ha sido la griseofulvina, y el fracaso del tratamiento a menudo se relaciona con una dosificación inadecuada o la duración del tratamiento. La terbinafina puede ser más efectiva para *Trichophyton tonsurans*, que es la causa más común de *tinea capitis*

TABLA 70-7 Terapia antifúngica cutánea recomendada

CONDICIÓN	TERAPIA TÓPICA	TERAPIA ORAL
Tinea corporis, localizada	Azoles, alilaminas, bencilaminas	—
Tinea corporis, generalizada	—	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol, fluconazol
Tinea capitis	—	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol, fluconazol
Tinea pedis	Azoles, alilaminas, bencilaminas	Griseofulvina, terbinafina, itraconazol, fluconazol
Onicomicosis	—	Terbinafina, itraconazol, fluconazol
Candidiasis, localizada	Azoles, nistatina	—
Candidiasis, generalizada y mucocutánea	—	Itraconazol, fluconazol
Tinea versicolor, localizada	Azoles, alilaminas	—
Tinea versicolor, generalizada	—	Itraconazol, fluconazol

en Estados Unidos (Elewski *et al.*, 2008). El fluconazol y el itraconazol también son efectivos (Gupta y Paquet, 2013).

Onicomicosis

La onicomicosis es una infección fúngica de las uñas comúnmente causada por dermatofitos o cándida. La onicomicosis se trata de manera más efectiva con la terapia sistémica (De Sa *et al.*, 2014). La infección fúngica debe confirmarse antes de iniciar la terapia oral. Existen otras causas de distrofia ungueal; aproximadamente un tercio de las uñas con onicomicosis sospechada clínicamente no tienen infección por hongos (Mehregan y Gee, 1999). La *terbinafina* es el tratamiento más efectivo de la onicomicosis por dermatofitos, con dosis típicas en adultos de 250 mg al día durante 6 semanas para las uñas de las manos y 12 semanas para las uñas de los pies. La terbinafina permanece en las uñas durante varias semanas después de que la administración del medicamento ha cesado, y algunos estudios han utilizado la dosificación pulsada de terbinafina con 500 mg al día durante 1 semana por mes durante 3 meses sobre la base de este hallazgo. El *itraconazol*, otra opción efectiva para la onicomicosis por dermatofitos, es más activo que la terbinafina para la onicomicosis por cándida. El itraconazol permanece en la uña durante 6-9 meses después de que la administración ha cesado. La dosis tradicional de itraconazol para adultos es de 200 mg diariamente durante 12 semanas; sin embargo, la dosificación pulsada es una opción alternativa debido a la larga permanencia del itraconazol una vez terminada la administración. La dosis pulsada de itraconazol es de 400 mg diariamente, por 1 semana al mes, durante 2 meses para las uñas de las manos y 3 meses para las uñas de los pies, que puede ser más eficaz que la dosis tradicional con menos efectos secundarios. El *fluconazol* es una opción alternativa que puede ser útil en pacientes que no pueden usar terbinafina o itraconazol. La *griseofulvina*, usada en el pasado, es menos eficaz y requiere ciclos de tratamiento mucho más largos; ya no es una opción preferida. Los antifúngicos tópicos aprobados para onicomicosis incluyen *ciclopirox laca, efinaconazol* y *tavaborol*. Estos antifúngicos tópicos requieren un ciclo de tratamiento de 48 semanas. Pueden ser útiles para pacientes con onicomicosis de leve a moderada que no involucra la matriz ungueal o en pacientes que no son candidatos para terapia sistémica (Gupta *et al.*, 2014).

Candidiasis cutánea

La candidiasis cutánea generalmente se trata con antifúngicos azoles tópicos o nistatina cuando se localiza. Los antifúngicos azoles sistémicos como fluconazol o itraconazol pueden ser necesarios para casos más recalcitrantes o graves.

Infecciones por Malassezia

La *pitiriasis versicolor y la dermatitis seborreica* son causadas por especies de *Malassezia* (*pityrosporum*) y frecuentemente son tratadas con antifúngicos azoles en formulaciones de crema o champú. También están aprobados el ciclopirox tópico y la terbinafina. Otras terapias tópicas adicionales incluyen sulfuro de selenio, piritiona de zinc, sulfacetamida de sodio y azufre con o sin ácido salicílico. El fluconazol oral o el itraconazol a veces se usan para la pitiriasis versicolor cuando es difusa o resistente. La terbinafina oral no alcanza concentraciones adecuadas en el estrato córneo superficial para ser efectiva.

Agentes antivirales

Las infecciones virales de la piel causadas por el HPV, el HSV, el virus del molusco contagioso y el VZV son comunes y producen una variedad de lesiones, tales como verrugas o ampollas. El aciclovir, el famciclovir y el valaciclovir se usan a menudo por vía sistémica para tratar las infecciones por HSV y VVZ (véase capítulo 62). Para tratar el HSV resistente al aciclovir son útiles el cidofovir y el foscarnet. Por vía tópica, aciclovir, docosanol, penciclovir y la combinación de aciclovir/hidrocortisona están disponibles para tratar el HSV mucocutáneo; sin embargo, son menos efectivos que las terapias sistémicas (Sarnoff, 2014). Asimismo, el aciclovir está disponible como una tableta bucal de 50 mg para el herpes labial que se aplicará como una dosis única en la encía superior justo por encima del diente incisivo a partir de 1 h de los síntomas prodrómicos.

El cidofovir se usa fuera de indicación, tópico o intralesional, como tratamiento de las verrugas anogenitales causadas por el HPV. El gel o la crema de cidofovir tópico a 1% se adquieren a través de una farmacia de compuestos. Se aplica una vez al día durante 5 días consecutivos en semanas alternas con un máximo de seis ciclos. Los tratamientos adicionales para las verrugas genitales son terapias citodestructivas o inmunomoduladoras inespecíficas, que se analizan con mayor detalle en otras secciones. Las modalidades citodestructivas incluyen el uso tópico de crioterapia, podofilina (resina de podófilo) o podofilox (podofilotoxina) y ácido tricloroacético. El imiquimod y las sinecatequinas forman parte de los tratamientos inmunomoduladores tópicos. Además, los interferones intralesionales o sistémicos α_{2b}, α_{n3} y β pueden ser útiles para tratar verrugas genitales refractarias o recurrentes, pero su uso está limitado por el dolor que provocan las múltiples inyecciones para uso intralesional y por el potencial de efectos secundarios graves con el uso sistémico (Smith *et al.*, 2007).

Fármacos para tratar infestaciones

Las infestaciones con ectoparásitos como piojos y escabiosis son comunes en todo el mundo. Estas afecciones tienen un impacto significativo en la salud pública en forma de prurito incapacitante, infección secundaria y, en el caso del piojo del cuerpo, transmisión de enfermedades potencialmente mortales como el tifus. Los medicamentos tópicos y orales están disponibles para tratar estas infestaciones (Diamantis *et al.*, 2009).

- La **permetrina** es un piretroide sintético que interfiere con las proteínas de transporte de Na^+ de los insectos, y causa neurotoxicidad y parálisis. Se ha informado acerca de la resistencia debida a mutaciones en la proteína de transporte, la cual parece estar en aumento. Está disponible por prescripción una crema a 5% para el tratamiento de la escabiosis; de igual forma, una loción OTC a 1% o lavado con crema para el tratamiento de piojos. La permetrina está aprobada para su uso en bebés mayores de 2 meses. Otros agentes OTC utilizados en el tratamiento de piojos son piretrinas más butóxido de piperonilo en diversas formulaciones y champú de ácido acético más isopropanol.
- El **lindano** es un compuesto organoclorado que induce hiperestimulación neuronal y eventual parálisis de parásitos. Debido a varios casos de neurotoxicidad en humanos, la FDA ha etiquetado el lindano como un fármaco de segunda línea para el tratamiento de la pediculosis y la escabiosis y ha alertado acerca de la posibilidad de neurotoxicidad en niños y adultos con un peso inferior a 50 kg y pacientes con trastornos cutáneos subyacentes como dermatitis atópica y psoriasis. El lindano está contraindicado en bebés prematuros y pacientes con trastornos convulsivos.
- El **malatión** es un organofosfato que inhibe la acetilcolinesterasa en los piojos, causa parálisis y muerte. Está aprobado para el tratamiento de piojos en niños de 6 años en adelante. La formulación actual de la loción de malatión contiene 78% de alcohol isopropílico y es inflamable. La información detallada sobre la actividad del malatión y los efectos adversos se puede encontrar en el capítulo 10.
- La loción de **alcohol bencílico** a 5% está aprobada para el tratamiento de piojos en pacientes de 6 meses en adelante. El alcohol bencílico

TABLA 70-8 Agentes antifúngicos tópicos para micosis mucocutáneas superficiales

NOMBRE GENÉRICO	FORMULACIONES	INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA	NOTAS
Polienos			
Nistatina	Tópica (0.1 megaunidad/g): polvo, pomada, crema	Candidiasis cutánea y subcutánea	La nistatina administrada por vía oral carece de absorción sistémica apreciable; se usa para el tratamiento local de la cavidad oral y la candidiasis del tracto GI
	Oral: suspensión (0.1 megaunidad/g). Cápsula o tableta (0.5 megaunidades)	Candidiasis de la cavidad oral Candidiasis GI no esofágica	
Azoles			
Butoconazol	Crema vaginal, 2%	Candidiasis vulvovaginal	
Clotrimazol	Pastilla oral, 10 mg	Candidiasis orofaríngea	
	Crema vaginal, 1 o 2%	Candidiasis vaginal	
	Crema, pomada, solución; 1%	Rx: *Candida albicans*, pitiriasis versicolor OTC: *tinea*	
Econazol	Crema, 1% Espuma, 1%	*Tinea*; candidiasis cutánea, pitiriasis versicolor *Tinea pedis* en pacientes ≥12 años	
Efinaconazol	Solución, 10%	Onicomicosis en uñas de los pies	
Ketoconazol	2% espuma, gel; 1% champú 2% champú, gel Crema, 2%	Dermatitis seborreica Pitiriasis versicolor *Tinea*; pitiriasis versicolor, dermatitis seborreica, candidiasis cutánea	
Luliconazol	1% crema	*Tinea*	
Miconazol	2% crema, loción, pomada, polvo, solución, espray	*Tinea*	
	Supositorios vaginales, 100 o 200 mg 2% o 4% crema vaginal	Candidiasis vulvovaginal	
Oxiconazol	1% crema, loción	*Tinea*; pitiriasis versicolor	
Sertaconazol	2% crema	*Tinea* pedis en pacientes ≥12 años	
Sulconazol	1% crema, solución	*Tinea*; pitiriasis versicolor	
Terconazol	0.4%, 0.8% crema vaginal; 80 mg supositorio vaginal	Candidiasis vulvovaginal	
Tioconazol	6.5% pomada vaginal	Candidiasis vulvovaginal	
Alilaminas			
Naftifina	1% o 2% crema, gel	*Tinea*	
Terbinafina	1% crema, gel, espray	*Tinea*; pitiriasis versicolor	
Benzilaminas			
Butenafina	1% crema	Rx: pitiriasis versicolor OTC: *tinea*	
Hidroxipiridonas			
Ciclopirox	8% solución tópica/laca	Onicomicosis	
	1% champú	Dermatitis seborreicas	
	0.77% gel	*Tinea*; dermatitis seborreica	
Oxaboroles			
Tavaborol	5% solución tópica	Onicomicosis en uñas de los pies	
Diversos			
Sulfuro de selenio	1% champú, loción; 2.5% loción; 2.25% espuma	Dermatitis seborreicas; pitiriasis versicolor	
Violeta de genciana	1% o 2% solución tópica	Abrasiones, cortes menores, lesiones superficiales, infecciones fúngicas superficiales de la piel	Manchas de piel y ropa de color púrpura
Tolnaftato	1% crema, polvo, solución tópica	*Tinea*; pitiriasis versicolor	

NOMBRE GENÉRICO	FORMULACIONES	INDICACIONES APROBADAS POR LA FDA	NOTAS
Ácido undecilénico	10%-25% polvo tópico, crema, solución, jabón	*Tinea*	
Productos diversos combinados			
Bensal HP	Pomada tópica: ácido salicílico a 3% en una base que contiene ácido benzoico, corteza de roble, polietilenglicol		
De Whitfield	Pomada tópica: ácido benzoico a 6%, ácido salicílico a 3%		
Versiclear	Loción tópica: 25% de tiosulfato de sodio, 1% de ácido salicílico, 10% de alcohol isopropílico, mentol, propilenglicol, EDTA, alúmina coloidal		
Pintura Castellani modificada	Líquido tópico: fucsina básica, fenol, resorcinol, acetona También como solución incolora que contiene alcohol pero sin fucsina básica		
Fungi-nail	Líquido tópico: 1% de resorcinol, 2% de ácido salicílico, 2% de cloroxilenol, 0.5% de benzocaína, 50% de alcohol isopropílico		
Exoderm	Jabón tópico: 10% de azufre, 3% de ácido salicílico		

impide que los piojos cierren sus espiráculos respiratorios, estos se obstruyen, lo cual hace que los piojos se asfixien. Puede haber menos potencial para el desarrollo de la resistencia con este mecanismo de acción en comparación con los pesticidas tradicionales.

- La **ivermectina** es un fármaco antihelmíntico (véase capítulo 55) aprobado para el tratamiento oral de la oncocercosis y la estrongiloidiasis. Recientemente, se aprobó la loción tópica de ivermectina a 0.5% para tratar piojos en pacientes mayores de 6 meses y crema a 1% para tratar la rosácea. La ivermectina también es efectiva en el tratamiento sin indicación del fabricante de la escabiosis. Debido a que el fármaco no cruza la barrera hematoencefálica humana, no hay mayor toxicidad en el CNS; los efectos secundarios menores del CNS con la administración oral pueden incluir mareos, somnolencia, vértigo y temblor. La administración tópica puede causar efectos irritantes locales, como conjuntivitis, irritación ocular, piel seca o sensación de quemazón en la piel, aunque éstos ocurrieron en menos de 1% de los pacientes durante los ensayos clínicos. Tanto para la escabiosis como para los piojos, la ivermectina generalmente se administra a una dosis oral de 200 µg/kg, que puede repetirse en 1 semana. En los casos de escabiosis con costra, es posible que se necesiten ciclos de tratamiento más largos con ivermectina oral, a veces con adición de queratolíticos y escabicidas tópicos (Ortega-Loayza *et al.*, 2013). No debe usarse en niños que pesen menos de 15 kg.
- La suspensión tópica **spinosad** a 0.9% está aprobada para el tratamiento de piojos en pacientes mayores de 6 meses. La spinosad causa excitación del CNS y contracciones musculares involuntarias, lo que lleva a la parálisis de los insectos y la muerte.

Los tratamientos tópicos menos efectivos para la escabiosis y los piojos incluyen crema y loción de crotamitón a 10% y extemporáneamente compuestos de azufre precipitado a 5-10% en petrolato. El azufre precipitado puede ser útil para pacientes para quienes otras terapias están contraindicadas o no aprobadas; generalmente se aplica una vez al día durante 3-5 días consecutivos.

Agentes antipalúdicos

Los agentes antipalúdicos cloroquina, hidroxicloroquina y quinacrina se usan en dermatología para tratar dermatosis como lupus eritematoso cutáneo, dermatomiositis cutánea, erupción polimorfa leve, porfiria cutánea tardía y sarcoidosis (sólo la hidroxicloroquina está aprobada por la FDA para tratar el lupus eritematoso). El mecanismo por el cual los agentes antipalúdicos ejercen sus efectos terapéuticos antiinflamatorios es incierto, pero puede implicar la inhibición de la señalización endosomal del receptor tipo toll, lo que trae como resultado una activación reducida de células B y dendríticas (Kalia y Dutz, 2007). Las dosis habituales de antipalúdicos son hidroxicloroquina 200 mg dos veces al día (máximo de 6.5 mg/kg/d); cloroquina 250-500 mg/d (máximo de 3 mg/kg/d); y quinacrina 100-200 mg/d. Los pacientes con porfiria cutánea tardía requieren dosis más bajas de antipalúdicos para evitar una hepatotoxicidad grave. Existe una fuerte evidencia de que el tabaquismo disminuye la efectividad de los antipalúdicos en el tratamiento del lupus eritematoso cutáneo, por lo que es importante el abandono del hábito de fumar (Chasset *et al.*, 2015). La mejoría clínica puede retrasarse por varios meses. Si no mejora después de 3 meses de hidroxicloroquina, se puede agregar quinacrina (en Estados Unidos, la quinacrina debe obtenerse a través de farmacias de compuestos). La toxicidad ocular dependiente de la dosis ocurre con la cloroquina con mayor frecuencia que con hidroxicloroquina y es rara o inexistente con quinacrina. Los posibles efectos tóxicos de los agentes antipalúdicos se analizan con más detalle en el capítulo 53.

Fármacos citotóxicos e inmunodepresores

Los fármacos citotóxicos e inmunodepresores se usan en dermatología para enfermedades inmunológicamente mediadas, tales como psoriasis, enfermedades ampollosas autoinmunes y vasculitis leucocitoclástica. Véase la tabla 70-9 para conocer sus mecanismos de acción.

Antimetabolitos

El ***metotrexato*** se usa para la psoriasis de moderada a severa. Suprime las células inmunocompetentes de la piel, y también disminuye la expresión de células T CLA-positivas y la selectina E de células endoteliales, lo que puede explicar su eficacia. El metotrexato es útil en el tratamiento de otras afecciones dermatológicas, como dermatitis atópica, pitiriasis liquenoide y varioliforme, papulosis linfomatoide, sarcoidosis, pénfigo vulgar, pitiriasis rubra pilaris, lupus eritematoso, dermatomiositis y CTCL.

El metotrexato a menudo se usa en combinación con fototerapia y fotoquimioterapia u otros agentes sistémicos. Los regímenes orales ampliamente utilizados incluyen 10-25 mg una vez a la semana como dosis única o como tres dosis divididas administradas a intervalos de 12 h, con efectividad similar con cualquiera de los regímenes o administración intramuscular de 10-25 mg inyectados una vez a la semana (máximo de 30 mg/semana) (Menter *et al.*, 2009b).

Las dosis deben disminuirse para los pacientes con un aclaramiento renal alterado. *El metotrexato no debe administrarse con probenecid, trimetoprim-sulfametoxazol, salicilatos u otros fármacos que puedan competir con él por la unión a proteínas y elevar así las concentraciones plasmáticas a niveles que pueden dar como resultado la supresión de la médula ósea.* El tratamiento concomitante con metotrexato y NSAID ha provocado defunciones. El metotrexato ejerce efectos antiproliferativos significativos sobre la médula ósea; es por ello que los CBC deben monitorizarse en serie. Los proveedores que administren metotrexato deben estar familiarizados con el uso de ácido folínico (leucovorina) para asistir a los pacientes con crisis hematológicas causadas por la supresión de la médula ósea inducida por el metotrexato. Es necesario un control cuidadoso de las pruebas de función hepática para evaluar la hepatotoxicidad inducida por metotrexato. Se puede recomendar una biopsia hepática después de una dosis acumulada de 3.5-4 g en pacientes sin otros factores de riesgo *versus* 1-1.5 g en

TABLA 70-9 Mecanismos de acción para fármacos citotóxicos, inmunodepresores e inmunomoduladores

Metotrexato	Inhibidor de dihidrofolato reductasa
Fluorouracilo	Bloquea la metilación en la síntesis de DNA
Ciclofosfamida	DNA alquilado y enlaces cruzados
Clorhidrato de mecloretamina	Agente alquilante
Carmustina	Enlaces cruzados en DNA y RNA
Vinblastina	Inhibe la formación de microtúbulos
Bleomicina	Inducción de roturas de cadena de DNA
Azatioprina	Inhibidor de la síntesis de purina
Micofenolato de mofetilo	Inhibidor de la monofosfato de inosina deshidrogenasa
Ciclosporina	Inhibidor de la calcineurina
Tacrolimús	Inhibidor de la calcineurina
Pimecrolimús	Inhibidor de la calcineurina
Sirolimús	Inhibidor mTOR
Imiquimod	Inducción de interferón α a través de un receptor tipo toll 7
Dapsona	Inhibe la migración de neutrófilos, estallido oxidativo
Talidoma	Modulación de citocinas

pacientes con mayor riesgo (p. ej., obesidad, diabetes) (Menter *et al.*, 2009b). Los pacientes con pruebas de función hepática anormal, enfermedad hepática sintomática o evidencia de fibrosis hepática no deben usar este fármaco. El metotrexato está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Muchos médicos administran rutinariamente ácido fólico para mejorar los efectos secundarios del metotrexato.

El ***fluorouracilo*** se usa por vía tópica en queratosis actínica múltiple, queilitis actínica, enfermedad de Bowen y BCC superficiales no susceptibles a otros tratamientos (Micali *et al.*, 2014). 5FU se aplica una o dos veces al día durante 2-8 semanas, en dependencia de la indicación. Las áreas tratadas pueden inflamarse gravemente durante el tratamiento, pero la inflamación disminuye después de suspender el fármaco. La inyección intralesional de 5FU se ha utilizado sin indicación del fabricante para los queratoacantomas, las verrugas y la poroqueratosis (Good *et al.*, 2011).

Agentes alquilantes

La **ciclofosfamida** es un agente citotóxico e inmunosupresor eficaz. Tanto la preparación oral de ciclofosfamida como la intravenosa se usan en dermatología. La ciclofosfamida está aprobada por la FDA para el tratamiento de CTCL avanzado (Jawed *et al.*, 2014).

Otros usos comprenden el tratamiento de pénfigo vulgar, penfigoide bulloso, penfigoide cicatrizal, pénfigo paraneoplásico, pioderma gangrenoso, necrólisis epidérmica tóxica, granulomatosis de Wegener, poliarteritis nodosa, angitis de Churg-Strauss, enfermedad de Behçet, escleromixedema y paniculitis histiocítica citofágica. La dosis oral habitual es de 2-2.5 mg/kg/d en dosis divididas, y a menudo hay un retraso de 4-6 semanas en el inicio de la acción (Meurer, 2012). La administración de ciclofosfamida por vía intravenosa es una alternativa que ofrece ventajas, que incluyen una menor dosis acumulada y una disminución del riesgo de cáncer de vejiga.

La ciclofosfamida tiene muchos efectos adversos (véase capítulo 66), entre ellos riesgo de malignidad secundaria y mielosupresión; se usa sólo en las enfermedades dermatológicas más severas y recalcitrantes.

El **clorhidrato de mecloretamina** y la **carmustina** se usan por vía tópica para tratar CTCL (Jawed *et al.*, 2014). Es importante controlar los CBC y las pruebas de función hepática porque la absorción sistémica puede causar supresión de la médula ósea y hepatitis. Otros efectos secundarios incluyen dermatitis alérgica por contacto, dermatitis irritativa, neoplasias cutáneas secundarias y cambios pigmentarios. La carmustina también puede causar eritema y telangiectasias postratamiento.

Inhibidores de microtúbulos

La ***vinblastina*** está aprobada para uso sistémico en sarcoma de Kaposi y CTCL avanzado. La aplicación intralesional también se usa para tratar el sarcoma de Kaposi (Regnier-Rosencher *et al.*, 2013).

La **podofilina (resina de podófilo)** es una mezcla de sustancias químicas de la planta *Podophyllum peltatum* (mandrágora o manzana de mayo) que contiene podofilotoxina (podofilox), que se une a los microtúbulos y provoca la detención mitótica en metafase (Fathi y Tsoukas, 2014). En Estados Unidos se debe obtener a través de una farmacia de compuestos. Un médico aplica la resina de podófilo a 25% por vía tópica y esta se deja en su lugar por no más de 2-6 horas por semana para el tratamiento de las verrugas anogenitales. La irritación y las reacciones locales ulcerativas son los principales efectos secundarios. No debe usarse en la boca o durante el embarazo. Se recomienda que el uso de la resina de podófilo administrada por el proveedor sea reemplazada por la podofilotoxina purificada (podofilox) para el uso administrado por el paciente. El podofilox está disponible como un gel o solución a 0.5% para su aplicación en el hogar dos veces al día durante 3 días consecutivos, repetido semanalmente según sea necesario hasta cuatro ciclos.

Otros agentes citotóxicos

La ***bleomicina*** se usa sin indicación del fabricante intralesionalmente para el tratamiento paliativo del carcinoma de células escamosas y las verrugas recalcitrantes y tiene efectos citotóxicos y proinflamatorios. La inyección intralesional de bleomicina en los dedos se ha asociado con una respuesta vasoespástica que imita el fenómeno de Reynaud. Otras reacciones adversas potenciales incluyen necrosis cutánea local e hiperpigmentación de flagelados. La bleomicina sistémica se ha utilizado sin indicación del fabricante para el sarcoma de Kaposi (véase capítulo 66) (Regnier-Rosencher *et al.*, 2013).

Las ***antraciclinas liposómicas*** (específicamente la doxorrubicina) pueden proporcionar monoterapia de primera línea para el sarcoma de Kaposi avanzado (Regnier-Rosencher *et al.*, 2013).

El gel de ***mebutato de ingenol***, un extracto de la planta *Euphorbia peplus*, está aprobado por la FDA para la queratosis actínica (Micali *et al.*, 2014). En estudios experimentales, se informó que causaba rápidamente la inflamación mitocondrial y la apoptosis de los queratinocitos displásicos. El gel se aplica una vez al día durante 2-3 días consecutivos. Los efectos adversos pueden incluir irritación local de la piel, dolor, prurito e infección en el sitio de la aplicación, edema periorbital, nasofaringitis y dolor de cabeza. Se han reportado casos de dermatitis alérgica de contacto y reactivación de herpes zóster.

Azatioprina y micofenolato de mofetilo

La ***azatioprina*** se analiza en el capítulo 35. En la práctica dermatológica, el fármaco se utiliza sin indicación del fabricante como agente conservador de esteroides para dermatosis inflamatorias y autoinmunes, como pénfigo vulgar, penfigoide bulloso, dermatomiositis, dermatitis atópica, dermatitis actínica crónica, lupus eritematoso, psoriasis, pioderma gangrenoso y enfermedad de Behçet.

La azatioprina se segmenta a 6MP, que a su vez se convierte en metabolitos adicionales que inhiben la síntesis *de novo* de purina (véanse figura 51-5 y capítulo 66). Se debe medir el nivel de actividad de la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT) antes de iniciar el tratamiento con azatioprina, ya que los niveles bajos de actividad de TMPT se asocian con una mayor toxicidad del fármaco (véase capítulo 66). En general, la dosis inicial es de 1-2 mg/kg/d. La vigilancia cuidadosa del laboratorio es importante, especialmente en aquellos con una actividad de TPMT disminuida.

El ***micofenolato de mofetilo*** y el micofenolato sódico son inmunodepresores aprobados para la profilaxis del rechazo de órganos en pacientes con trasplante renal, cardiaco y hepático (véase capítulo 35). El micofenolato de mofetilo es un profármaco que se hidroliza a ácido micofenólico mediante esterasas plasmáticas; la sal del ácido, micofenolato de sodio, está disponible en una formulación con recubrimiento entérico. El ácido micofenólico funciona como un inhibidor específico de la activa-

ción y proliferación de los linfocitos T y B a través de la inhibición de monofosfato de inosina deshidrogenasa, lo que reduce la síntesis de GMP mediante la vía de síntesis *de novo* de purina. Los linfocitos son vulnerables debido a su falta de la vía de rescate para la síntesis de purinas. El fármaco también puede aumentar la apoptosis.

El micofenolato de mofetilo se usa cada vez menos para tratar enfermedades inflamatorias y autoinmunitarias en dermatología; las dosificaciones suelen oscilar entre 2 y 3 g/d por vía oral en adultos o 30-50 mg/kg/d en pacientes pediátricos, administrados en dosis divididas dos veces al día. Este agente es particularmente útil como agente ahorrador de corticosteroides en el tratamiento de trastornos ampollosos autoinmunes y se ha usado con eficacia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias tales como psoriasis, dermatitis atópica y pioderma gangrenoso. Se han notificado casos aislados de PML y aplasia pura de glóbulos rojos en pacientes con trasplante de órgano sólido que recibieron micofenolato de mofetilo. Los efectos secundarios más comunes de este fármaco son los síntomas GI dependientes de la dosis (p. ej., diarrea, náuseas y dolor abdominal). El micofenolato de sodio con recubrimiento entérico mejora la tolerabilidad GI; el recubrimiento entérico retrasa la absorción hasta que el medicamento llega al intestino delgado en lugar de que ésta ocurra en el estómago.

Inhibidores de la calcineurina

Los mecanismos de acción y la farmacología clínica de los inhibidores de la calcineurina se explican en el capítulo 35, y la figura 35-2 muestra sus principales efectos moleculares como inmunodepresores.

La ***ciclosporina*** es un potente inmunodepresor aislado del hongo *Tolypocladium inflatum*. La ciclosporina está aprobada por la FDA para el tratamiento de la psoriasis. Una formulación de microemulsión modificada tiene una mayor biodisponibilidad y una absorción más consistente que el preparado original. Otros trastornos cutáneos que suelen responder bien a la ciclosporina son la dermatitis atópica, la alopecia areata, la epidermólisis ampollosa adquirida, el pénfigo vulgar, el penfigoide bulloso, el liquen plano y el pioderma gangrenoso. La dosis oral habitual de la formulación modificada es de 2.5-5 mg/kg/d, a menudo administrada en dos dosis divididas (Menter *et al.*, 2009b, Sidbury *et al.*, 2014).

La hipertensión y la disfunción renal son los principales efectos adversos asociados con el uso de ciclosporina. Estos riesgos se minimizan con el control de la creatinina sérica (que no debe aumentar más de 30% por encima del valor inicial), con cálculos del aclaramiento de creatinina o la tasa de filtración glomerular en pacientes bajo tratamiento prolongado o con una creatinina en aumento, con una dosis diaria de menos de 5 mg/kg y con el chequeo regular de la presión sanguínea. La alternancia con otras modalidades terapéuticas puede disminuir la toxicidad de la ciclosporina. Los pacientes con psoriasis tratados con ciclosporina tienen un mayor riesgo de neoplasias cutáneas, de órganos sólidos y linfoproliferativas. Este riesgo se agrava en pacientes que han recibido fototerapia con PUVA.

El ***tacrolimús*** está disponible en la presentación tópica para el tratamiento de dermatosis y también se comercializa en formulaciones orales e inyectables. El tacrolimús sistémico ha demostrado cierta eficacia en el tratamiento no indicado de enfermedades inflamatorias de la piel como la psoriasis, el pioderma gangrenoso y la enfermedad de Behçet. Cuando el tacrolimús se administra sistémicamente, los efectos secundarios más comunes son hipertensión, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, síntomas GI, hiperglucemia e hiperlipidemia.

Las formulaciones tópicas (0.03% y 0.1%) de pomada de tacrolimús están aprobadas para el tratamiento de la dermatitis atópica en adultos y en niños mayores de 2 años con pomada a 0.03% y pomada a 0.1% para mayores de 16 años. Otros usos incluyen el tratamiento de la psoriasis intertriginosa, el vitiligo, el liquen plano de la mucosa, la enfermedad del hospedador *versus* injerto, la dermatitis alérgica por contacto y la rosácea. La pomada se aplica en el área afectada dos veces al día y suele tolerarse bien. Los efectos secundarios comunes en el sitio de aplicación son eritema transitorio, ardor y prurito. Otros efectos adversos incluyen hormigueo en la piel, síntomas parecidos a la gripe, cefalea, intolerancia al alcohol, foliculitis, acné e hiperestesia. La absorción sistémica por lo general es muy baja y disminuye con la resolución de la dermatitis. El tacrolimús tópico se debe usar con extrema precaución en pacientes con síndrome de Netherton; estos individuos pueden desarrollar niveles sanguíneos elevados del fármaco después de la aplicación tópica (Eichenfield *et al.*, 2014).

El ***pimecrolimús*** (como crema a 1%) está aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica en pacientes mayores de 2 años. Su mecanismo de acción y perfil de efectos secundarios son similares a los del tacrolimús. Después de la aplicación tópica tiene absorción sistémica de baja a insignificante.

El tacrolimús y el pimecrolimús están aprobados como agentes de segunda línea para el tratamiento a corto plazo e intermitente de la dermatitis atópica en pacientes que no responden o son intolerantes a otros tratamientos. A diferencia de los corticosteroides tópicos, no conllevan riesgo de atrofia cutánea y pueden ser especialmente útiles como agentes ahorradores de esteroides o para uso en sitios sensibles de la piel (p. ej., párpados, cara, pliegues cutáneos) o áreas con atrofia inducida por esteroides.

Inhibidores de mTor

El ***sirolimús*** causa efectos inmunodepresores y antiproliferativos a través de la inhibición de mTOR como parte de la ruta PI3 cinasa/Akt/mTOR (véanse figuras 3-16, 35-2 y 67-4). Los inhibidores de mTOR son tratamientos establecidos para la inmunodepresión postrasplante (véase capítulo 35) y como agentes antineoplásicos para enfermedades malignas como el carcinoma renal y hepatocelular (véase capítulo 67). El uso no indicado de los inhibidores de mTOR en dermatología incluye el tratamiento del complejo de esclerosis tuberosa, paquioniquia congénita, anomalías vasculares complejas y dermatosis inflamatorias como la esclerosis sistémica (Fogel *et al.*, 2015). Los inhibidores sistémicos de mTOR pueden estar asociados con varios efectos secundarios dermatológicos, entre los más comunes aparecen la estomatitis, mucositis, erupciones cutáneas inflamatorias y cambios en las uñas, como la paroniquia (Fogel *et al.*, 2015). Las formulaciones tópicas se han usado para disminuir el riesgo de efectos secundarios asociados con la terapia sistémica. Se encuentran disponibles análogos semisintéticos más recientes de sirolimús, como everolimús y temsirolimús, con mejor solubilidad en agua y mayor eficacia.

Agentes inmunomoduladores y antiinflamatorios

El **imiquimod** ejerce efectos inmunomoduladores al actuar como un ligando en receptores similares al toll y en el sistema inmune e inducir las citocinas IFN-α, TNF-α e IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 e IL-12.

La crema de imiquimod está disponible en 2.5%, 3.75% y 5% de concentración. Aprobada para el tratamiento de verrugas genitales, se aplica crema de imiquimod a 5% a las lesiones genitales o perianales tres veces por semana hasta la resolución de las verrugas o durante un periodo de 16 semanas (y se repite según sea necesario) (Fathi y Tsoukas, 2014). El imiquimod también está aprobado para tratar la queratosis actínica, con utilización de varios regímenes (Micali *et al.*, 2014). No deben prescribirse más de 36 paquetes de un solo uso para un ciclo terapéutico de 16 semanas para la queratosis actínica. La crema a 5% también está aprobada por la FDA para el tratamiento de BCC superficiales a una dosis de cinco aplicaciones/semana durante 6 semanas. Las aplicaciones sin indicación del fabricante incluyen el tratamiento de verrugas no genitales, molusco contagioso, enfermedad de Paget extramamaria y enfermedad de Bowen. En prácticamente todos los pacientes ocurren reacciones irritantes; el grado de inflamación se corresponde con la eficacia terapéutica.

Las ***sinecatequinas*** son extractos de té verde parcialmente purificados que contienen una mezcla de 85-95% de catequinas y otros componentes de té verde. Están aprobadas para el tratamiento tópico de las verrugas genitales y perianales externas en pacientes inmunocompetentes mayores de 18 años. El mecanismo de acción no está claro, pero puede abarcar una combinación de actividades antioxidantes, antivirales, antiangiogénicas, proapoptóticas e inmunomoduladoras. La pomada de sinecatequina a 15% se aplica tres veces al día por un lapso no superior a 16 semanas hasta la eliminación de las verrugas. Los efectos secundarios más comunes son reacciones cutáneas locales, que incluyen eritema, prurito o ardor, dolor, ulceración superficial y edema, con una intensidad de reacciones locales que alcanza un máximo entre 2 y 4 semanas de uso. Las reacciones locales en el sitio pueden indicar una respuesta clínica positiva, y se estimula a los pacientes emplear estos fármacos hasta donde los puedan tolerar.

La ***dapsona*** se utiliza en dermatología por sus propiedades antiinflamatorias, particularmente en trastornos pustulosos estériles (no infecciosos) de la piel (Zhu y Stiller, 2001). Previene el estallido respiratorio de la mieloperoxidasa, suprime la migración de neutrófilos al bloquear la adherencia mediada por integrinas, inhibe la adherencia de anticuerpos a los neutrófilos y disminuye la liberación de eicosanoides y bloquea sus efectos inflamatorios. La dapsona se analiza con más detalle en el capítulo 60.

El fármaco está aprobado para uso oral en dermatitis herpetiforme y lepra y para uso tópico en el acné vulgar. También es particularmente útil en el tratamiento no indicado de dermatosis IgA lineal, lupus eritemato-

so sistémico bulloso, eritema elevado persistente y dermatosis pustular subcorneal. Además, los informes indican eficacia en pacientes con acné fulminante, psoriasis pustulosa, liquen plano, enfermedad de Hailey-Hailey, pénfigo vulgar, penfigoide bulloso, penfigoide cicatrizal, vasculitis leucocitoclástica, síndrome de Sweet, granuloma facial, policondritis recidivante, enfermedad de Behçet, vasculitis urticarial, pioderma gangrenoso y granuloma anular.

La dosificación oral inicial es de 50 mg/día, seguida de aumentos de 25 mg/día a intervalos semanales, con ajuste a la dosis mínima necesaria para el efecto. Los posibles efectos secundarios de la dapsona incluyen metahemoglobinemia y hemólisis (se debe controlar el nivel de G6PD en todos los pacientes). El bloqueador H_2 cimetidina inhibe numerosos CYP y por tanto reduce la *N*-hidroxilación de dapsona al metabolito de hidroxilamina que causa la metahemoglobinemia. Otras toxicidades de la dapsona incluyen agranulocitosis, neuropatía periférica y psicosis.

La ***talidomida*** es un agente antiinflamatorio, inmunomodulador y antiangiogénico que experimenta un resurgimiento en el tratamiento de enfermedades dermatológicas (Wu *et al*., 2005). Para detalles de sus acciones, véase el capítulo 36 "Inmunoestimulantes" y la figura 66-2 y el texto asociado.

Este fármaco está aprobado por la FDA para el tratamiento del eritema nodoso leproso. Los informes también sugieren su eficacia en el prurigo actínico, la estomatitis aftosa, la enfermedad de Behçet, el sarcoma de Kaposi, las manifestaciones cutáneas del lupus eritematoso y el prurigo nodular y el prurigo urémico. La talidomida se ha asociado a un incremento de la mortalidad cuando se ha usado para tratar la necrólisis epidérmica tóxica. La exposición en el útero puede causar anomalías de extremidades (focomelia), así como otras anomalías congénitas. *La talidomina nunca se administrará a mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas en el periodo en que tomarían el fármaco. También puede causar una neuropatía irreversible. Debido a sus efectos teratogénicos, el uso de la talidomina está restringido y requiere que tanto farmacéuticos como médicos se registren en un programa estratégico de evaluación y mitigación de riesgo (REMS). Están disponibles análogos más recientes de talidomina, tales como lenalidomida y pomalidomida.*

Inmunoterapias dirigidas a la psoriasis y la dermatitis atópica

Las inmunoterapias dirigidas, incluidos los agentes biológicos, evolucionan rápidamente para el tratamiento de la psoriasis, ya que la patogénesis subyacente se comprende mejor (véase tabla 70-10). Además, en el horizonte está la terapia biológica para la dermatitis atópica. El atractivo de estas terapias dirigidas es que tienen como blanco específico las actividades de los linfocitos T y las citocinas que median la inflamación, mientras que las terapias sistémicas tradicionales son ampliamente inmunodepresoras o citotóxicas. La patogénesis de la psoriasis y la dermatitis atópica se analiza brevemente a continuación, seguida de las terapias dirigidas relevantes. En el capítulo 35 se analizan con más detalle las terapias dirigidas.

La psoriasis es un trastorno inflamatorio crónico de tipo inmune que involucra el sistema inmune innato y adaptativo, con la consiguiente proliferación anormal de queratinocitos (véase figura 70-3). La psoriasis no se limita a la piel, ya que puede haber artritis psoriásica y otras manifestaciones sistémicas. Con anterioridad se pensaba que esta enfermedad era principalmente mediada por Th1; las investigaciones más recientes demuestran que la vía Th17/IL-17 desempeña el papel más significativo (Girolomoni *et al*., 2012). Los mediadores de la inflamación, como IL-23, TNF-α e IL-17, son objetivos clave para la terapia (Girolomoni *et al*., 2012; Sobell y Leonardi, 2014). Además, las terapias como los inhibidores de Jak y las PDE de nucleótidos cíclicos son útiles para disminuir la expresión o la transducción de señales de las citocinas inflamatorias (Sobell y Leonardi, 2014).

La *dermatitis atópica* es un trastorno crónico de la piel que se caracteriza por una disfunción de la barrera epidérmica y una inflamación de origen inmune. Los pacientes a menudo desarrollan asma, así como rinitis alérgica. La dermatitis atópica aguda está mediada por células Th2, asociada con citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, mientras que la dermatitis atópica crónica también implica actividad mediada por células Th1, asociada con citocinas IL-12 e IFN-γ. Los corticosteroides tópicos y los inhibidores de la calcineurina son terapias comunes, y varios de los inmunodepresores tradicionales se han usado para casos más severos o resistentes (Eichenfield *et al*., 2014; Sidbury *et al*., 2014). Las terapias dirigidas son prometedoras para el tratamiento futuro de la dermatitis atópica (Beck *et al*., 2014).

Inhibidores del factor de necrosis tumoral

El bloqueo del TNF-α reduce la inflamación, disminuye la proliferación de queratinocitos y disminuye la adhesión vascular, lo que mejora las lesiones psoriásicas. Debido a que los inhibidores de TNF-α alteran la respuesta inmunitaria, todos los pacientes con los agentes antiTNF-α tienen un mayor riesgo de infección grave y de tumores malignos. Otros eventos adversos incluyen la exacerbación de la insuficiencia cardiaca congestiva

TABLA 70-10 Agentes biológicos para la psoriasis

	ETANERCEPT	ADALIMUMAB	INFLIXIMAB	USTEKINUMAB	SECUKINUMAB
Clase estructural	Proteína de fusión receptor-anticuerpo	mAb humano	mAb humano	mAb humano	mAb humano
Componentes	Receptor p75 TNF y Fc IgG_1	IgG_1	Región variable de ratón mAb en IgG_1 humano	IgG_1	IgG_1
Sitio de unión	TNF-α	TNF-α	TNF-α	p40 subunidad de IL-12 y IL-23	IL-17A
Método de administración	SC	SC	IV	SC	SC
Dosis en adultos para la psoriasis	50 mg dos veces a la semana × 3 meses, después 50 mg a la semana	Dosis de carga de 80 mg semana 0, luego 40 mg quincenal a partir de la semana 1	5 mg/kg en semanas 0, 2, y 6, después cada 8 meses	≤100 kg: 45 mg semanas 0, 4, después cada 12 semanas ≥100 kg: 90 mg semanas 0, 4, después cada 12 semanas	300 mg en semanas 0, 1, 2, 3, 4, después cada 4 semanas
Categoría en embarazo	Estudios adecuados en mujeres embarazadas no muestran evidencias de riesgo de incremento de anomalías fetales				B[b]
Eficacia en la psoriasis	47%	53%	76-80%	67-76%	75-87%

[a] Probabilidad (%) del Índice de Área e Intensidad de Psoriasis, con puntuación de 75, y después de 12 semanas de tratamiento con la dosis descrita en la tabla (Tzu y Kerdel, 2008).
[b] Sin toxicidad embriofetal en ratones y en primates no humanos; no hay estudios adecuados ni bien controlados en mujeres embarazadas; usar solamente si el beneficio justifica el riesgo potencial al feto.

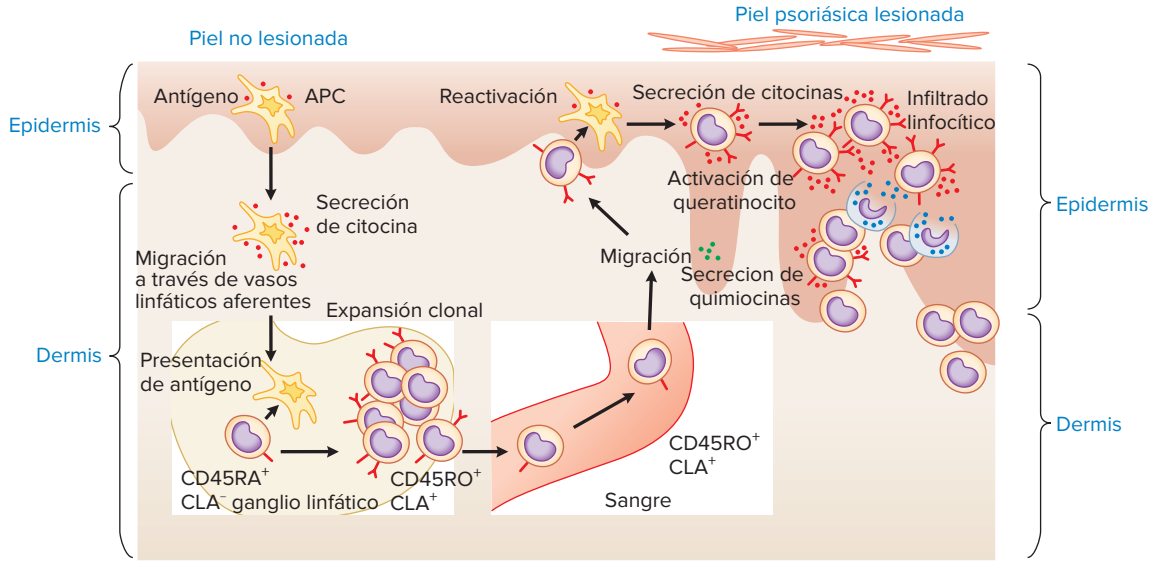


Figura 70-3 ***Inmunopatogenia de la psoriasis.*** La psoriasis es un trastorno cutáneo inflamatorio prototípico en el que las poblaciones específicas de células T son estimuladas por un (unos) antígeno(s) aún no definido(s) presentado(s) por APC. Las APC dendríticas, las células T, los queratinocitos y otras células liberan quimiocinas y citocinas proinflamatorias, como TNF-α, IFN-γ, IL-23 e IL-17, que en última instancia inducen la hiperproliferación de queratinocitos y mantienen la inflamación crónica.

y la enfermedad desmielinizante en pacientes predispuestos. Todos los pacientes deben someterse antes del tratamiento a exámenes de detección de tuberculosis, antecedentes de trastorno desmielinizante, insuficiencia cardiaca, infección activa o malignidad. Los inhibidores de TNF-α incluyen anticuerpos monoclonales dirigidos contra TNF-α (adalimumab, infliximab) o un receptor soluble de TNF que puede unirse a TNF-α (etanercept) (véase capítulo 35). Todos los inhibidores de TNF-α son capaces de unirse tanto a TNF soluble como a membrana, pero los anticuerpos monoclonales contra TNF-α con una porción IgG_1 Fc también pueden activar la citotoxicidad dependiente del complemento sobre la unión del TNF-α unido a la membrana. Ello puede explicar el aumento de la eficacia de estos agentes en comparación con el etanercept para tratar condiciones granulomatosas, así como el mayor riesgo de infección con su uso.

El ***etanercept*** es una proteína de fusión soluble, recombinante, totalmente humana del receptor de TNF, que consiste en dos moléculas del segmento de unión al ligando del receptor de TNF (p75) fusionado a la porción Fc de IgG_1. Se une tanto a TNF-α como a TNF-β. El etanercept está aprobado para la psoriasis en placa y la artritis psoriásica en adultos. Los estudios han demostrado que el etanercept es seguro y eficaz para la psoriasis pediátrica con una dosis de 0.8 mg/kg (máximo de 50 mg) una vez a la semana (Bellodi Schmidt y Shah, 2015).

El ***infliximab***, un anticuerpo monoclonal IgG_1 quimérico de ratón dirigido contra el TNF-α humano, está aprobado para el tratamiento de la psoriasis crónica severa en placas y la artritis psoriásica. La administración de infliximab por infusión intravenosa puede ser un factor limitante; sin embargo, en comparación con otros inhibidores de TNF-α, su inicio de acción puede ser más rápido y su eficacia mayor. Pueden desarrollarse anticuerpos neutralizantes contra el infliximab y reducir la eficacia a lo largo del tiempo. La administración concomitante de metotrexato o glucocorticoides puede suprimir la formación de este anticuerpo neutralizante.

El ***adalimumab*** es un anticuerpo monoclonal humano IgG_1 dirigido contra TNF-α; por tanto, el riesgo de desarrollo de anticuerpos neutralizantes se reduce en comparación con el infliximab. El adalimumab está aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placa y la artritis psoriásica en adultos. La seguridad del adalimumab en pacientes pediátricos para la psoriasis está respaldada por su uso en otras afecciones, como la artritis idiopática juvenil (Bellodi Schmidt y Shah, 2015). El adalimumab también está aprobado para el tratamiento de la hidradenitis supurativa.

El ***golimumab*** y ***certolizumab pegol*** son inhibidores del TNF-α que actualmente están aprobados para la artritis psoriásica pero no para la psoriasis. Sin embargo, los estudios de estos medicamentos para la artritis psoriásica también demostraron una mejoría de la psoriasis en placas, y un ensayo de fase III del certolizumab pegol para la psoriasis en placas demostró su eficacia. El golimumab es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra el TNF-α con una $t_{1/2}$ más prolongada que otros inhibidores del TNF-α. El certolizumab pegol es un fragmento Fab pegilado de un anticuerpo monoclonal humano contra el TNF-α. Debido a que el certolizumab pegol carece de la porción Fc, no puede activar la citotoxicidad mediada por el complemento.

Inhibidores de IL-12/23

El ***ustekinumab*** es un anticuerpo monoclonal IgG_1 humano dirigido contra la subunidad p40 común de IL-12 e IL-23. IL-12 promueve la actividad Th1 y la producción relacionada de TNF-α e IFN-γ, mientras que IL-23 activa células Th17 que producen IL-17A, reguladora de la inflamación tisular y las respuestas autoinmunes. El *ustekinumab* está aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave y la artritis psoriásica. Después de las dosis iniciales en las semanas 0 y 4, se administra cada 12 semanas para la fase de mantenimiento de la terapia, que puede ser ideal para algunos pacientes. Los estudios han demostrado que el *ustekinumab* es seguro y eficaz en pacientes adolescentes con igual dosis que los adultos (Bellodi Schmidt y Shah, 2015).

Inhibidores de IL-17

Los queratinocitos son el objetivo principal de la IL-17 en la psoriasis, y la estimulación con IL-17 provoca una mayor expresión de queratinocitos de citocinas inflamatorias y otros efectos que contribuyen a la hiperproliferación epidérmica y la disfunción de barrera. Los ensayos clínicos han demostrado que los inhibidores de la IL-17 son muy eficaces para la psoriasis en placas.

El ***secukinumab*** es un anticuerpo monoclonal IgG1κ completamente humano contra IL-17A aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en adultos. Los inhibidores adicionales de IL-17 en ensayos clínicos de fase III incluyen *ixekizumab*, un anticuerpo monoclonal IgG_4 humanizado contra IL-17A, y *brodalumab*, un anticuerpo monoclonal humano contra el receptor IL-17 (antiIL-17RA), que impide la unión y actividad de IL-17. Los efectos adversos más comunes para los inhibidores de IL-17 son nasofaringitis, infección del tracto respiratorio superior y diarrea. Existe la posibilidad de un aumento de las infecciones por candidiasis mucocutánea, aunque esto no fue frecuente durante los ensayos clínicos.

Inhibidores de PDE4

El ***apremilast*** es un inhibidor oral de PDE4 que aumenta los niveles de AMP cíclica intracelular, con lo cual disminuye la expresión de citocinas inflamatorias tales como TNF-α e IL-23 y aumenta la expresión de citocinas antiinflamatorias como IL-10. El apremilast está aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas de moderada a grave y la artritis

psoriásica en adultos. También ha demostrado eficacia para la dermatitis atópica en un estudio piloto. Los efectos secundarios más comunes son la pérdida de peso y la depresión.

Inhibidores de Jak

Las cinasas Janus son tirosinas cinasas implicadas en la señalización del receptor de citocinas, y la inhibición de Jak conduce a una actividad descendente de STAT, que modula la transcripción de genes implicados en el crecimiento, la proliferación y la diferenciación celulares.

El ***tofacitinib*** es un inhibidor oral de Jak aprobado para uso en artritis reumatoide en adultos. Ha demostrado eficacia para la psoriasis en ensayos clínicos y para la dermatitis atópica en un estudio piloto.

Inhibidores de IL-4

El ***dupilumab*** es un anticuerpo monoclonal completamente humano contra la subunidad alfa de IL-4R que inhibe la señalización de IL-4 e IL-13 ya que cada uno ejerce su acción a través de un complejo receptor IL-4Rα/IL-13Rα1 (Beck *et al*., 2014). IL-4 e IL-13 son importantes mediadores de la respuesta inmune Th2 que está involucrada en la dermatitis atópica aguda. El dupilumab ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos, con la verificación de una mejoría significativa en la gravedad de la enfermedad y menos infecciones cutáneas en comparación con el placebo (Beck *et al*., 2014). Los efectos adversos más frecuentes son nasofaringitis y dolor de cabeza.

Inmunoglobulina intravenosa

La inmunoglobulina intravenosa se prepara a partir de sueros humanos agrupados fraccionados derivados de miles de donantes con diversas exposiciones antigénicas (véase capítulo 36). Las preparaciones de IVIG se componen de más de 90% de IgG, con cantidades mínimas de IgA, CD4 soluble, CD8, moléculas de HLA y citocinas. En dermatología, la IVIG se utiliza sin indicación del fabricante como un adyuvante o terapia de rescate para enfermedades bullosas autoinmunes, necrólisis epidérmica tóxica, enfermedades del tejido conjuntivo, vasculitis, urticaria, dermatitis atópica y enfermedad de injerto *versus* hospedador (Smith *et al*., 2007).

Aunque el mecanismo de acción de IVIG no se comprende completamente, los mecanismos propuestos incluyen supresión de la producción de IgG, catabolismo acelerado de IgG, neutralización de reacciones mediadas por complemento, neutralización de anticuerpos patógenos, regulación negativa de citocinas inflamatorias, inhibición de linfocitos T autorreactivos, inhibición del tráfico de células inmunitarias y bloqueo de las interacciones Fas-ligando/Fas-receptor (Smith *et al*., 2007). La IVIG está contraindicada en pacientes con deficiencia selectiva de IgA severa (IgA <0.05 g/L). Estos pacientes pueden poseer anticuerpos antiIgA que los ponen en riesgo de reacciones anafilácticas severas. Otras contraindicaciones relativas incluyen insuficiencia cardiaca congestiva e insuficiencia renal.

Agentes antineoplásicos dirigidos

Los recientes avances en la comprensión de las vías moleculares y las alteraciones genéticas subyacentes al desarrollo del cáncer han permitido la aparición rápida de agentes oncoterapéuticos dirigidos contra las moléculas específicas implicadas en la patogénesis del tumor (Jawed *et al*., 2014; John y Cowey, 2015). A menudo se toleran mejor que los medicamentos quimioterapéuticos convencionales; sin embargo, todavía ocurren efectos adversos, con toxicidades cutáneas entre las más comunes. Estas terapias se analizan en mayor detalle en el capítulo 67.

Terapias dirigidas para el carcinoma de células basales

El carcinoma de células basales es la neoplasia maligna más común en seres humanos, y la exposición a la radiación UV desempeña un papel importante en su desarrollo, con exposición intermitente e intensa aumentando el riesgo más que la exposición acumulativa. Algunos trastornos genéticos, como el síndrome de BCC nevoide, también predisponen al desarrollo de BCC. Por lo general, los BCC exhiben un patrón de crecimiento indolente con invasión local y destrucción tisular a lo largo del tiempo, pero la metástasis es extremadamente rara. Casi todos los BCC tienen señalización aberrante de la vía *hedgehog*, lo que conduce a la activación persistente y la proliferación incontrolada de células basales (Iwasaki *et al*., 2012).

El ***vismodegib*** y el ***sonidegib*** son inhibidores *suavizados*, que bloquean la activación de la vía *hedgehog* (Iwasaki *et al*., 2012). Están aprobados para su uso en pacientes con enfermedad localmente avanzada, metastásica o recurrente que no se pueden tratar adecuadamente con cirugía o radioterapia. También se han usado en pacientes con síndrome de BCC nevoide. Los efectos secundarios más comunes son espasmos musculares, disgeusia, alopecia y diarrea. La vía *hedgehog* es vital para el desarrollo fetal normal, por lo que se requiere extrema precaución en mujeres con potencial reproductivo, con advertencia a los hombres sobre la posibilidad de exposición y daño fetal a través del semen.

Terapias dirigidas para el linfoma cutáneo de células T

La ***denileucina diftitox*** es una proteína de fusión compuesta por fragmentos de toxina de la difteria A y B unidos a la porción de unión a receptor de IL-2. Está aprobada para el tratamiento de CTCL avanzado en pacientes con más de 20% de células T que expresan el marcador de superficie CD25 (subunidad α del IL-2R), pero en la actualidad no está comercialmente disponible (Jawed *et al*., 2014).

El IL-2R está presente en las células T malignas y activadas pero no en las células B y T en reposo. Después de la unión al IL-2R, la denileucina diftitox se internaliza por endocitosis. El fragmento activo de la toxina diftérica se libera en el citosol, donde inhibe la síntesis de proteínas a través de la ribosilación ADP del factor de elongación-2 (EF-2), lo que lleva a la muerte celular. La tasa de respuesta es de 30%. Los efectos adversos incluyen dolor, fiebre, escalofríos, náuseas, vómitos y diarrea; reacción de hipersensibilidad inmediata en 60% de los pacientes, y síndrome de fuga capilar en 20-30% de los pacientes.

Los ***inhibidores de histona deacetilasa*** aprobados para el tratamiento de CTCL progresivo, persistente o recurrente refractario a otras terapias sistémicas incluyen *vorinostat* y *romidepsina*. El mecanismo exacto del efecto antineoplásico no está completamente caracterizado; sin embargo, la inhibición de HDAC puede restaurar la expresión del supresor tumoral o de los genes reguladores del ciclo celular con la detención del ciclo celular resultante, la diferenciación y la apoptosis de las células cancerosas (Jawed *et al*., 2014). La tasa de respuesta parcial es de aproximadamente 30-35%, con una respuesta completa poco común. Los efectos secundarios más comunes son síntomas GI, fatiga y anomalías hematológicas.

El ***alemtuzumab*** es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra CD52, que se encuentra en las células inmunitarias, incluidas las células T y B. La unión de alemtuzumab a CD52 causa toxicidad celular dependiente de anticuerpos mediada por neutrófilos (Jawed *et al*., 2014). Se ha utilizado eficazmente sin indicación del fabricante para CTCL y puede ser una opción de tratamiento secundario para pacientes con CTCL refractario a otras terapias. Se asocia comúnmente con reacciones a la infusión y causa inmunodepresión prolongada. Los primeros estudios reportaron infecciones oportunistas, por lo que se recomienda profilaxis antimicrobiana.

Terapias específicas para el melanoma

Hasta hace poco, las terapias para el melanoma metastásico tenían bajas tasas de respuesta junto con alta toxicidad o ningún efecto sobre la supervivencia a largo plazo. Se han desarrollado rápidamente varias opciones terapéuticas para el melanoma metastásico o irresecable, principalmente dirigidas a la inhibición de tirosinas cinasas activadas anormalmente y mutadas que impulsan el crecimiento o mejoran la función inmune para combatir células malignas al inhibir los puntos de control inmunológico (John y Cowey, 2015). Estas terapias incluyen inhibidores de BRAF (vemurafenib, dabrafenib), inhibidores de MEK [trametinib], inhibidores de CTLA4 [ipilimumab] e inhibidores de la muerte celular programada-1 (pembrolizumab, nivolumab). Estos tratamientos dirigidos se analizan más adelante en el capítulo 67. Una terapia novedosa adicional para el melanoma no resecable es talimogén laherparepvec (T-Vec), una inmunoterapia oncolítica derivada del HSV tipo 1 atenuado genéticamente modificado. Se administra por inyección intralesional y está diseñado para replicar selectivamente dentro de los tumores y producir GM-CSF para mejorar las respuestas inmunitarias antitumorales sistémicas. El talimogén está contraindicado en el embarazo y en pacientes inmunodeprimidos.

Tratamiento del prurito

El prurito (comezón) ocurre en una multitud de trastornos dermatológicos, que incluyen xerosis (piel seca), dermatitis atópica, urticaria e infes-

taciones. La comezón también puede ser un signo de trastornos internos, incluidos neoplasmas malignos, insuficiencia renal crónica y enfermedad hepatobiliar. Además de tratar el trastorno subyacente, se puede hacer un enfoque general del tratamiento del prurito mediante la clasificación del prurito en una de las cuatro categorías clínicas (véase tabla 70-11).

Fármacos contra trastornos hiperqueratósicos

Los agentes queratolíticos reducen la hiperqueratosis a través de innumerables mecanismos (p. ej., ruptura de las uniones intercelulares, aumento del contenido de agua en el estrato córneo, aumento de la descamación). Entre los trastornos frecuentes tratados con queratolíticos están psoriasis, dermatitis seborreica, xerosis, ictiosis y verrugas.

Los **alfahidroxiácidos** disminuyen el espesor del estrato córneo al solubilizar los componentes del desmosoma, activar las enzimas hidrolíticas endógenas y extraer agua del estrato córneo, lo cual facilita así la separación celular. También parecen aumentar los glucosaminoglucanos, el colágeno y las fibras elásticas en la dermis y se usan en diversas formulaciones para revertir el fotoenvejecimiento. La FDA exige que los cosméticos que contienen alfahidroxiácidos se etiqueten con una alerta de quemadura de sol, que recuerde que el producto puede aumentar la sensibilidad. Los alfahidroxiácidos utilizados incluyen glicólico, láctico, málico, cítrico, hidroxicaprílico, hidroxicaprásico y mandélico.

El **ácido salicílico** funciona a través de la solubilización del "cemento" intercelular, lo que reduce la adhesión de los queratinocitos y suaviza el estrato córneo. El salicismo puede ocurrir con un uso extendido y prolongado, especialmente en niños y pacientes con insuficiencia renal o hepática. Se ha informado toxicidad de salicilato con la aplicación de tan sólo 1-2% de ácido salicílico en neonatos cuando se aplica varias veces al día sobre una gran superficie corporal (Madan y Levitt, 2014). El ácido salicílico, aunque químicamente no es un verdadero betahidroxiácido, a menudo se menciona como tal en las etiquetas de cosméticos. Otros ingredientes de betahidroxiácido en los cosméticos incluyen ácido betahidroxibutanoico, ácido δ-trópico y ácido tretocánico. La protección solar debe acompañar la aplicación tópica de estos agentes.

La **urea**, en bajas concentraciones, aumenta la absorción de la piel y la retención de agua, lo que lleva a una mayor flexibilidad y suavidad de la piel. A concentraciones superiores a 40%, la urea desnaturaliza y disuelve las proteínas y se usa para disolver los callos o avulsionar las uñas distróficas.

El **azufre** es queratolítico, antiséptico, antiparasitario y antiseborreico. Ejerce su efecto queratolítico al reaccionar con la cisteína en los queratinocitos, y produce cistina y sulfuro de hidrógeno (H_2S). El H_2S descompone la queratina, y causa la disolución del estrato córneo.

El **propilenglicol** (como solución acuosa a 60-100%) aumenta el contenido de agua del estrato córneo y mejora la descamación. Es más eficaz en los trastornos con hiperqueratosis de retención.

TABLA 70-11 Agentes utilizados para el tratamiento de prurito

Prurito pruritoceptivo: prurito originado en la piel debido a inflamación u otra enfermedad cutánea
- Emolientes: reparación de la función de barrera
- Enfriadores (mentol, alcanfor, calamina): contrairritante
- Capsaicina: contrairritante
- Antihistamínicos: inhiben el prurito inducido por histamina
- Esteroides tópicos: efectos antipruriginosos y antiinflamatorios directos
- Inmunomoduladores tópicos: antiinflamatorios
- Fototerapia: reactividad de mastocitos y efectos antiinflamatorios reducidos
- Talidomida: antiinflamatorio mediante la supresión de TNF-α excesivo

Prurito neuropático: prurito debido a la enfermedad de los nervios aferentes
- Carbamazepina: bloqueo de la transmisión sináptica y de canales de Na^+ dependientes del uso
- Gabapentina: mecanismo de pregabalina poco claro; se cree que disminuye la transmisión de sensaciones nociceptivas al unirse a la subunidad α-2-δ de canales de Ca^{2+} dependientes del voltaje
- Anestésicos tópicos (EMLA, benzocaína, pramoxina): inhiben la conducción nerviosa a través de la permeabilidad disminuida de la membrana nerviosa al sodio

Prurito neurogénico: picor que surge del sistema nervioso sin evidencia de patología neuronal
- Talidomida: depresor central
- Antagonistas de receptores opioides (naloxona, naltrexona): disminuyen el tono opioidérgico
- Antidepresivos tricíclicos: disminuyen la señalización del prurito mediante la alteración de las concentraciones de neurotransmisores
- SSRI: disminuyen la señalización del prurito mediante la alteración de las concentraciones de neurotransmisores

Prurito psicógeno: escozor debido a una enfermedad psicológica
- Ansiolíticos (benzodiazepinas): alivian el prurito por reacción a estrés
- Antipsicóticos (clorpromazina, tioridazina, tiotixeno, olanzapina): alivian el prurito con características impulsivas
- Antidepresivos tricíclicos: alivian la depresión y el insomnio relacionado con el prurito
- SSRI: alivian el prurito de carácter compulsivo

Fármacos que afectan el crecimiento capilar

Alopecia androgénica

La alopecia androgénica, comúnmente conocida como calvicie de patrón masculino y femenino, es la causa más común de pérdida de cabello en adultos mayores de 40 años. La frecuencia y la gravedad aumentan con la edad y pueden comenzar durante la pubertad en algunos pacientes. Es un rasgo genéticamente heredado con expresión variable. En los folículos capilares susceptibles, la dihidrotestosterona (DHT, *dihydrotestosterone*) se une al receptor de andrógenos y el complejo hormona-receptor activa los genes responsables de la transformación gradual de los grandes folículos terminales en folículos vellosos miniaturizados. El tratamiento de la alopecia androgenética tiene como objetivo reducir la pérdida de cabello y mantener el cabello existente (Varothai y Bergfeld, 2014).

El ***minoxidil***, desarrollado originalmente como un agente antihipertensivo (véase capítulo 28), se observó que estaba asociado con hipertricosis en algunos pacientes. El minoxidil tópico está disponible como soluciones a 2% y 5% o como espuma. El minoxidil mejora el tamaño del folículo, lo que da como resultado tallos del cabello más gruesos, y estimula y prolonga la fase anágena del ciclo capilar, lo que trae como consecuencia una mayor cantidad de cabellos. El tratamiento debe mantenerse o se perderá cualquier crecimiento capilar inducido por fármacos. Puede aparecer dermatitis alérgica e irritante por contacto, y debe tenerse cuidado al aplicar el fármaco, ya que puede ocurrir crecimiento del cabello en lugares no deseados. Esto es reversible al suspender el fármaco. Los pacientes deben recibir instrucciones de lavarse las manos después de aplicar minoxidil. Aquellos individuos con mayor actividad de la enzima sulfotransferasa tienen más probabilidades de responder al tratamiento con minoxidil; esto puede ser una prueba predictiva útil en el futuro (Roberts *et al.*, 2014).

La ***finasterida*** inhibe la isozima tipo II de la 5α-reductasa, la enzima que convierte la testosterona en DHT (véase figura 45-3) y que se encuentra en los folículos capilares. Las áreas de calvicie del cuero cabelludo se asocian con un aumento de los niveles de DHT y folículos pilosos más pequeños que las áreas que no se ven. La administración oral de finasterida (1 mg/día) aumenta de forma variable el crecimiento del cabello en los hombres durante un periodo de 2 años. La finasterida está aprobada para su uso sólo en hombres, pero se ha utilizado sin indicación del fabricante para la pérdida de cabello de patrón femenino (Varothai y Bergfeld, 2014). El uso de finasterida en mujeres está limitado por su teratogenicidad. Las mujeres embarazadas no deben estar expuestas al fármaco debido a la posibilidad de inducir anomalías genitales en los fetos masculinos. Los efectos adversos de finasterida incluyen disminución de la libido, disfunción eréctil, trastorno de eyaculación y disminución del volumen de eyaculación. Ha habido informes de vigilancia posterior a comercialización sobre disfunción sexual persistente después de suspender el medicamento. A semejanza del minoxidil, el tratamiento con finasterida debe ser ininterrumpido, pues si se interrumpe se perderá el crecimiento de cualquier cabello nuevo. La ***dutasterida*** (0.5 mg/día) es un inhibidor

combinado de la isozima 5α-reductasa de tipo I y tipo II que tiene una eficacia similar o mayor, pero los efectos secundarios pueden ser más comunes (Varothai y Bergfeld, 2014).

La ***espironolactona*** es un antagonista de la aldosterona y un diurético ahorrador de K^+; también tiene actividad antiandrógeno. Se utiliza sin indicación del fabricante para la alopecia de patrón femenino en dosis de 50-200 mg/día (Varothai y Bergfeld, 2014). Las mujeres con potencial reproductivo no deben recibir espironolactona sin anticonceptivos confiables porque la espironolactona puede causar la feminización del feto masculino.

Otros agentes

La ***eflornitina*** es un inhibidor de la ornitina descarboxilasa (ODC) aprobado para la reducción del vello facial excesivo y no deseado en las mujeres. La ODC es la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de poliaminas, que son importantes en la migración celular, la diferenciación y la proliferación. Los niveles de actividad de la ODC son mayores en las células en proliferación, como en las células de la matriz folicular en la fase anágena, y la inhibición de la ODC disminuye el crecimiento del cabello. La crema de eflornitina a 13.9% se aplica dos veces al día y está destinada a utilizarse junto con el método de depilación preferido del paciente para frenar el crecimiento del cabello.

El ***bimatoprost*** es un análogo de la prostaglandina aprobado para el tratamiento tópico de la hipotricosis de las pestañas mediante el aumento de su crecimiento, incluida la longitud, el grosor y la oscuridad. El aumento mediado por las prostaglandinas en el crecimiento de las pestañas se observó casualmente durante el uso de análogos de prostaglandinas intraoculares para el glaucoma. El mecanismo propuesto para el crecimiento de las pestañas es un aumento en la fracción capilar y la duración de la fase anágena. Se cree que aumenta la pigmentación capilar debido a la estimulación de la producción de melanina sin un aumento en el número de melanocitos. Es importante destacar que puede producirse una pigmentación marrón del iris y la piel del párpado, y que la pigmentación aumentada del iris puede ser permanente.

Tratamiento de la hiperpigmentación

Los agentes analizados son más efectivos en la pigmentación hormonal o inducida por la luz dentro de la epidermis. Tienen una eficacia limitada en la pigmentación posinflamatoria dentro de la dermis. La protección solar o la evitación es un componente vital de cualquier régimen de tratamiento (Sheth y Pandya, 2011).

La ***hidroquinona*** (1,4-dihidroxibenceno) disminuye la producción de pigmento de los melanocitos mediante la inhibición de la tirosinasa, la enzima inicial en la ruta biosintética de la melanina. Además, causa la degradación de los melanosomas y la destrucción de los melanocitos mediante la producción de radicales de oxígeno reactivos. Las formulaciones que contienen 1.5-2% de hidroquinona están disponibles OTC; las formulaciones de hidroquinona a 3-4% están disponibles por prescripción. Los potenciadores de la penetración y los ingredientes de protección solar se agregan a algunas formulaciones. Se encuentra disponible un producto combinado de prescripción que consiste en hidroquinona a 4%, fluocinolona a 0.01% y tretinoína a 0.05%. Los efectos adversos comprenden dermatitis y ocronosis.

El ***ácido azelaico***, un ácido dicarboxílico aislado de cultivos de *Malassezia furfur*, inhibe la actividad de la tirosinasa, pero es menos efectivo que la hidroquinona. Debido a que tiene propiedades comedolíticas, antimicrobianas y antiinflamatorias leves, también se usa a menudo en el acné y la rosácea papulopustulosa, especialmente en pacientes con hiperpigmentación posinflamatoria.

El ***mequinol*** (4-hidroxianisol) es un inhibidor competitivo de la tirosinasa. Se aprobó como un producto con receta a 2% en combinación con tretinoína a 0.01% y vitamina C para aclarar la piel, pero actualmente no está disponible comercialmente.

La ***monobenzona*** (monobencil éter de hidroquinona) causa despigmentación *permanente* y *no* debe usarse para la hiperpigmentación hormonal inducida o posinflamatoria de rutina. Se aprobó una crema a 20% para la terapia final de despigmentación del vitiligo extenso que afecta al menos más de 50% del área de la superficie corporal; rara vez se utiliza y no está actualmente disponible comercialmente.

El ***ácido glicólico*** es un alfahidroxiácido utilizado en los exfoliantes químicos para los trastornos de la pigmentación. Se cree que funciona al inhibir la tirosinasa de una manera independiente del pH y causar exfoliación al disminuir la adhesión de los queratinocitos. Los efectos secundarios potenciales son eritema, descamación e hiperpigmentación posinflamatoria. Los exfoliantes con ácido glicólico se usan mejor como terapia adjunta junto con otras terapias tópicas en pacientes con hiperpigmentación epidérmica refractaria (Sheth y Pandya, 2011).

Agentes diversos

La **capsaicina** es un alcaloide derivado de plantas de la familia de las *solanáceas* (como los pimientos picantes o chiles). La capsaicina interactúa con el receptor transitorio potencial vaniloide (TRPV1) en las neuronas sensoriales de la fibra C. El TRPV1 es un conducto catiónico no selectivo controlado por ligando de la familia TRP, modulado por una variedad de estímulos nocivos. La exposición crónica a la capsaicina primero estimula y luego insensibiliza este conducto a la capsaicina y a otros diversos estímulos nocivos. La capsaicina también causa depleción local de la sustancia P, un neuropéptido endógeno involucrado en la percepción sensorial y la transmisión del dolor. La capsaicina (crema, loción, gel, desodorante y parche transdérmico) está aprobada por la FDA para el alivio temporal de dolores menores asociados con dolor de espalda, distensiones y artritis. También está aprobado en forma de parche por prescripción para la neuralgia posherpética y se utiliza para el tratamiento sin indicación del fabricante de la neuropatía diabética dolorosa y algunas formas de prurito.

El ***bentoquatam*** (quaternium-18 bentonita) es una mezcla de quaternium-18 (sales de cloruro de amonio cuaternario hechas de los ácidos grasos de sebo) y arcilla de bentonita. Esta mezcla de organoarcilla está aprobada para su uso OTC como barrera tópica para prevenir la dermatitis alérgica por contacto con la resina de urushiol de la hiedra venenosa, el roble o el zumaque. La loción tópica a 5% se debe aplicar profilácticamente al menos 15 minutos antes del posible riesgo de exposición al urushiol y se vuelve a aplicar cada 4 horas.

El ***alquitrán de hulla*** es un producto de destilación del carbón, una mezcla de más de 10 000 compuestos. Se utiliza en dermatología principalmente para el tratamiento de afecciones inflamatorias de la piel como la psoriasis, la dermatitis seborreica y la dermatitis atópica u otras formas de dermatitis eccematosa. El mecanismo de acción es desconocido aunque se sabe que suprime la síntesis de DNA. El alquitrán de hulla tiene actividad antiinflamatoria, antimicrobiana y antipruriginosa. Además, tiene un efecto fotosensibilizador dentro de los rayos UVA y el espectro de luz visible entre longitudes de onda de 330 y 550 nm. Existen múltiples formulaciones y productos comercialmente disponibles o mediante compuestos, incluidos los que contienen alquitrán de hulla crudo, extractos de alquitrán de hulla o solución de alquitrán de hulla (Sandhu y Schwartz, 2011). La solución de alquitrán de hulla, también conocida como *liquor carbonis detergens* (LCD), es un extracto alcohólico de alquitrán de hulla emulsionado con polisorbato 80 para producir un producto cosméticamente más aceptable. El alquitrán de hulla puede usarse en combinación con fototerapia UVB (p. ej., régimen de Goeckerman), ácido salicílico tópico o corticosteroides tópicos. A menudo los pacientes no toleran bien los productos de alquitrán de hulla por su olor desagradable, su suciedad y porque puede manchar la ropa. También puede causar foliculitis o dermatitis de contacto irritante. Aunque las exposiciones ocupacionales al alquitrán de hulla se han asociado con tumores malignos (p. ej., cáncer de escroto), los pacientes con psoriasis o dermatitis atópica tratados con productos de alquitrán de hulla tópicos no han presentado un mayor riesgo de cáncer (Menter *et al*., 2009a).

La ***antralina (ditranol)***, una versión sintética de la crisarobina, se deriva de la corteza del árbol de araroba brasileño y se usa en el tratamiento de la psoriasis y la alopecia areata; no están esclarecidos sus mecanismos de acción (Menter *et al*., 2009a). El uso de antralina ha estado limitado por el potencial de causar dermatitis de contacto irritante y manchar la piel, el cabello, las uñas, las telas y los artículos del hogar.

La ***brimonidina*** (gel tópico a 0.33%) es un agonista adrenérgico α_2 aprobado para tratamiento una vez al día del eritema persistente de rosácea. Causa vasoconstricción temporal, y ha sido reportado eritema de rebote. Los agonistas adrenérgicos α_1 como la oximetazolina también se han utilizado sin prospecto médico para la rosácea eritematotelangiectásica. El ***propranolol y timolol*** son antagonistas betaadrenérgicos no selectivos tradicionalmente usados para la enfermedad cardiovascular. Estos agentes también son efectivos en el tratamiento de hemangiomas en niños y se ha convertido en el tratamiento preferido para hemangiomas infantiles que requieren intervención (Chen *et al*., 2013). Está disponible timolol tópico en gotas y en solución en forma de gel, pero no tratan adecuadamente las lesiones más profundas.

Agradecimientos: *Eric L. Wyatt, Steven H. Sutter, Lynn A. Drake, Lindy P. Fox, Hans F. Merk, David R. Bickers, y Lowell Goldsmith contribuyeron a la realización de este capítulo en la primera edición de este libro. Hemos mantenido algunas de sus tesis en la presente edición.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes dermatológicos*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Glucorticoides: tabla 70-3 y capítulo 46		
Glucorticoides tópicos	• Psoriasis • Dermatitis atópica • Otras enfermedades cutáneas inflamatorias	• La oclusión aumenta la absorción • Puede causar atrofia de la piel, estrías, dermatitis periorificial, foliculitis • Límite de hasta ≤2-3 semanas de uso • Evitar los corticosteroides potentes en la cara y las áreas genitales • Glucocorticoides **sistémicos** para la enfermedad grave; véase capítulo 46
Retinoides		
Retinoides tópicos (véase tabla 70-4)	• Acné • Arrugas faciales y fototoxicidad • Psoriasis • KS cutáneo (*alitretinoína*) • CTCL (*bexaroteno*)	• Comenzar la aplicación en la noche para reducir la probabilidad de irritación de la piel • Disminución de la actividad en presencia de luz solar o BPO, excepto *adapaleno* y *tazaroteno* • Evitar la aplicación simultánea de DEET por aumento de la absorción potencial de DEET
Retinoides orales (véase tabla 70-4)	• Psoriasis (*acitretina)* • Acné (*isotretinoína*) • CTCL (*bexaroteno)*	• Teratogénica: deben evitarse en el embarazo y durante 1 mes (3 años para la acitretina) después del cese del tratamiento • Efectos secundarios potenciales múltiples, como queilitis, dermatitis, conjuntivitis, mialgias, artralgias, epistaxis, disminución de la visión nocturna, hiperlipidemia
Análogos tópico de vitamina D		
Calcipotrieno	• Psoriasis	• Hipercalcemia e hipercalciuria potenciales • Puede causar irritación lesional o perilesional
Agentes fotoquimioterapéuticos (véase tabla 70-6)		
Agentes biológicos para la psoriasis: tabla 70-10		
Antihistamínicos para la urticaria: véase el capítulo 39		
Agentes antimicrobianos tópicos para el acné y la rosácea		
Ácido azelaico	• Acné • Rosácea	• MOA: comedolítico, antibacteriano, antiinflamatorio • También es útil para la hiperpigmentación posinflamatoria por acné
Peróxido de benzoilo	• Acné	• MOA: antibacteriano, levemente comedolítico • Irritación de la piel con concentraciones más altas
Clindamicina	• *Acné* • Rosácea (sin indicación del fabricante)	• MOA: antibacteriano, antiinflamatorio • Resistencia bacteriana probable si se usa como monoterapia, uso con peróxido de benzoilo
Dapsona	• Acné	• MOA: antiinflamatorio • El uso con peróxido de benzoilo produce manchas de color marrón anaranjado en la piel o el cabello • No es necesaria la prueba de G6PD
Eritromicina	• Acné • Rosácea (sin indicación del fabricante)	• MOA: antibacteriano, antiinflamatorio • Resistencia bacteriana probable si se usa como monoterapia, uso con peroxidasa de benzoilo
Metronidazol	• Rosácea	• MOA: antiinflamatorio
Sulfacetamida ± azufre	• Acné • Rosácea	• MOA: antibacteriano, antiinflamatorio; azufre también queratolítico • El uso con peróxido de benzoilo provoca manchas de color marrón anaranjado en la ropa, pero no en la piel • El azufre puede tener un olor penetrante
Agentes antimicrobianos tópicos para la infección		
Bacitracina, neomicina, polimixina B, gentamicina	• Infecciones cutáneas bacterianas superficiales	• Véase sección VI, Quimioterapia de enfermedades microbianas • Uso tópico restringido para infecciones superficiales • No indicado en heridas quirúrgicas limpias • Puede causar dermatitis de contacto (especialmente bacitracina, neomicina, mafenida) • Mafenida inhibe la anhidrasa carbónica y puede causar acidosis metabólica • Eficacia cuestionable de la sulfadiazina de plata

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes dermatológicos (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Topical Antimicrobial Agents for Infection		
Mupirocina, retapamulina	• Infecciones cutáneas bacterianas superficiales por *S. aureus* o *S. pyogenes* • Descolonización intranasal de MRSA	
Acetato de mafenida	• Terapia adyuvante para quemaduras	
Sulfadiazina de plata	• Prevención o tratamiento en quemaduras de espesor parcial o úlceras por estasis venosa	
Agentes antifúngicos tópicos: tabla 70-8 (véase capítulo 61 para agentes antifúngicos orales)		
Agentes antivirales		
Antivirales tópicos: *Aciclovir* *Docosanol* *Penciclovir*	• HSV bucolabial • HSV genital, episodio inicial (aciclovir)	• Véase capítulo 62
Antivirales orales: *Aciclovir* *Famciclovir* *Valaciclovir*	• VZV • HSV	
Agentes por infestaciones		
Alcohol benzílico	• Pediculosis	• MOA: inhibe el cierre de los espiráculos respiratorios, la obstrucción subsecuente causada por el aceite mineral causa asfixia de piojos
Ivermectina	• Pediculosis • Escabiosis (oral)	• MOA: se une a los canales de cloruro controlados por glutamato, lo que causa hiperpolarización de las células nerviosas o musculares del parásito
Lindano	• Escabiosis • Pediculosis	• MOA: hiperestimulación neuronal, eventual parálisis del parásito • Neurotoxicidad potencial con uso prolongado o en pacientes con una barrera cutánea alterada (p. ej., dermatitis atópica)
Malatión	• Pediculosis	• MOA: inhibidor de la acetilcolinesterasa que causa parálisis neuromuscular • Inflamable debido a su alto contenido de alcohol
Permetrina	• Escabiosis • Piojos	• MOA: interfiere con el transporte de Na^+, causa neurotoxicidad y parálisis • Aprobado para lactantes ≥2 meses • Puede tener reacciones cruzadas con plantas de la familia del girasol como causantes de dermatitis alérgica por contacto
Spinosad	• Pediculosis	• MOA: causa excitación del CNS y contracciones musculares involuntarias que conducen a la parálisis del parásito
Crotamitón	• Escabiosis	• MOA: desconocido • Menos eficaz que otros agentes, pero tiene un efecto antipruriginoso adicional
Azufre precipitado	• Escabiosis	• MOA: desconocido • Mal olor e irritación leve de la piel • Considerado seguro en el embarazo y los bebés
Agentes sistémicos citotóxicos, inmunodepresores e inmunomoduladores		
Metotrexato	• Psoriasis • Sin indicación del fabricante para dermatosis inflamatoria múltiple	• Véase capítulo 66
Ciclofosfamida	• CTCL • Sin indicación del fabricante para dermatosis ampollosas autoinmunes graves	• Véase capítulo 66
Vinblastina	• Sarcoma de Kaposi • CTCL	• Véase capítulo 66
Doxorrubicina	• Sarcoma de Kaposi	• Véase capítulo 66
Azatioprina	• Sin indicación del fabricante para trastornos inflamatorios y ampollas autoinmunes	• MOA: inhibición de la síntesis *de novo* de la purina para disminuir la activación y proliferación de las células T y B • La actividad de la enzima TPMT debe medirse antes de la iniciación
Micofenolato de mofetilo y ácido micofenólico	• Sin indicación del fabricante para trastornos inflamatorios y ampollas autoinmunes	• MOA: inhibición de la síntesis *de novo* de purina para disminuir la activación y proliferación de las células T y las células B • El efecto secundario más común es el trastorno GI
Ciclosporina	• Psoriasis • Sin indicación del fabricante para múltiples dermatosis inflamatorias	• MOA: inhibición de la calcineurina • Posibles efectos secundarios: hipertensión, disfunción renal, hipertricosis, hiperplasia gingival, temblor

Agentes sistémicos citotóxicos, inmunodepresores e inmunomoduladores		
Inhibidores de mTOR	• Uso no indicado en la etiqueta de la esclerosis tuberosa, malformaciones vasculares complejas y dermatosis inflamatorias	• MOA: inhibición de mTOR • Posibles efectos secundarios: estomatitis, mucositis, erupciones cutáneas inflamatorias, cambios en las uñas
Dapsona	• Dermatitis herpetiforme • Lepra • Dermatosis neutrofílica (sin indicación del fabricante)	• Véase capítulo 60
Talidomida	• Eritema nodoso leproso • Sin indicación del fabricante para prurigo nodular, lupus eritematoso cutáneo, enfermedad de Behçet	• Véase capítulo 36
Agentes citotóxicos, inmunodepresores e inmunomoduladores tópicos o intralesionales		
5-fluorouracilo	• Queratosis actínica • Carcinoma basocelular superficial • Verrugas (sin indicación del fabricante)	• Véase capítulo 66
Bleomicina	• Carcinoma de células escamosas (sin indicación del fabricante) • Verrugas recalcitrantes (sin indicación del fabricante)	• Véase capítulo 66
Agentes alquilantes *Mecloretamina* *Carmustina*	• CTCL	• Véase capítulo 66
Resina de podófilo y podofilox	• Verrugas genitales	• MOA: inhibición de microtúbulos para causar la detención mitótica en metafase • Efectos secundarios: irritación y reacciones locales ulcerativas
Mebutato de ingenol	• Queratosis actínica	• MOA: hinchazón mitocondrial y apoptosis de los queratinocitos displásicas
Imiquimod	• Verrugas genitales • Queratosis actínica • Carcinoma celular basal superficial	• MOA: activa TLR-7, induciendo citocinas y la regulación ascendente de la respuesta inmunomodulada • Potencial local de la reacción de la piel o el sistema de flujos de líquido como los síntomas
Sinecatequinas	• Verrugas genitales	• MOA: incierto • Reacciones cutáneas locales potenciales, incluyendo eritema, prurito, hinchazón que alcanza el punto máximo entre 2 y 4 semanas de uso
Inhibidores de mTOR	• Uso sin indicación del fabricante en la esclerosis tuberosa, malformaciones vasculares complejas, y algunas dermatosis inflamatorias	• Los inhibidores de mTOR tópicos no están disponibles comercialmente actualmente pero puede ser elaborados • El uso tópico puede disminuir el potencial de los efectos secundarios que se han observado con el uso sistémico
Inhibidores tópicos de calciurina Pimecrolimús Tacrolimús	• Psoriasis • Dermatitis atópica • Otras enfermedades cutáneas inflamatorias	• MOA: activación disminuida de células T • Sin atrofia cutánea • Útil en áreas sensibles como la cara y los pliegues cutáneos • Las reacciones comunes en el sitio de aplicación (p. ej., quemazón) disminuyen con el uso continuo
Inmunoterapias dirigidas para la psoriasis y la dermatitis atópica		
Inhibidores de TNF-α; inhibidores de IL-12/23; inhibidores de IL-17; inhibidores de PDE4; inhibidores de Jack	• Psoriasis • Dermatitis atópica: uso sin indicación del fabricante de los inhibidores de PDE4, inhibidores de Jack	• Véase capítulo 35
Agentes antineoplásicos dirigidos		
Inhibidores suavizados Inhibidores de histona deacetilasa	• Carcinoma de la célula basal • CTCL	• Véase capítulo 67
Inhibidores de BRAF; inhibidores de MEK; inhibidores de CTLA4; inhibidores de la muerte celular programada-1	• Melanoma	• Véase capítulo 67
Agentes tópicos para trastornos hiperqueratósicos		
Ácidos alfa-hidroxi Ácido glicólico Ácido láctico	• Trastornos hiperqueratósicos	• MOA: reducción de la adhesión de los queratinocitos al promover la degradación de los corneodesmosomas • Posible irritación de la piel
Ácido salicílico	• Trastornos hiperqueratósicos	• MOA: reducción de la adhesión de los queratinocitos al afectar las proteínas de adhesión desmosomal • Posible irritación de la piel • Posible toxicidad de los salicilatos con un uso intensivo
Urea	• Trastornos hiperqueratósicos	• MOA: aumento de la hidratación del estrato córneo, lo que mejora la descamación • Posible irritación de la piel
Azufre	• Trastornos hiperqueratósicos	• MOA: posiblemente a través de la interacción con la cisteína, que causa la reducción al sulfuro de hidrógeno, lo que puede degradar la queratina • Olor penetrante

(*continúa*)

Datos farmacológicos para su formulario personal: *agentes dermatológicos (continuación)*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Agentes tópicos para trastornos hiperqueratósicos		
Propilenglicol	• Trastornos hiperqueratósicos	• MOA: aumento de la hidratación del estrato córneo, lo que mejora la descamación
Retinoides	• Trastornos hiperqueratósicos	• MOA: estimulación del recambio de queratinocitos • Posible irritación de la piel
Agentes que afectan el crecimiento del cabello		
Minoxidil, tópico	• Alopecia androgenética	• MOA: no completamente determinado; estimula y prolonga la fase anágena • Requiere un uso continuado para mantener el efecto
Finasterida, oral Dutasterida, oral Espironolactona, oral	• Alopecia androgenética • Hirsutismo (sin indicación del fabricante) • Hirsutismo (sin indicación del fabricante) • Alopecia de patrón femenino (sin indicación del fabricante)	• MOA: inhibición de la 5-α reductasa para disminuir la conversión de testosterona a DHT • Efectos secundarios: disminución de la libido, disfunción sexual, hipotensión • MOA: antagonista de la aldosterona con actividad antiandrogénica • Efectos secundarios: sensibilidad en los senos, irregularidades menstruales, aumento de la micción • Feminización del feto masculino
Eflornitina, tópica	• Vello facial no deseado en las mujeres	• MOA: inhibición de la ornitina descarboxilasa para disminuir el crecimiento capilar • Disminuye el crecimiento capilar; usar en combinación con métodos de depilación
Bimatoprost, tópico	• Hipotricosis de las pestañas	• MOA: análogo de la prostaglandina que aumenta el porcentaje capilar en la fase anágena • Puede causar una pigmentación marrón del párpado y el iris (permanente)

Téngase en cuenta que hay numerosos usos adicionales de los medicamentos sin indicación del fabricante en condiciones dermatológicas. MOA: mecanismo de acción.

Bibliografía

Baron JM, *et al*. Expression of multiple cytochrome p450 enzymes and multidrug resistance-associated transport proteins in human skin keratinocytes. *J Invest Dermatol* **2001**;*116*:541–548.

Beck LA, *et al*. Dupilumab treatment in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *N Engl J Med* **2014**;*371*:130–139.

Bellodi Schmidt F, Shah KN. Biologic response modifiers and pediatric psoriasis. *Pediatr Dermatol* **2015**;*32*:303–320.

Bhatia N. Use of antibiotics for noninfectious dermatologic disorders. *Dermatol Clin* **2009**;*27*:85–89.

Bjelakovic G, *et al*. Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev* **2012**;(3):CD007176.

Browning JC, Levy ML. Argyria attributed to silvadene application in a patient with dystrophic epidermolysis bullosa. *Dermatol Online J* **2008**;*14*:9.

Chasset F, *et al*. Influence of smoking on the efficacy of antipaludismols in cutaneous lupus: a meta-analysis of the literature. *J Am Acad Dermatol* **2015**;*72*:634–639.

Chen TS, *et al*. Infantile hemangiomas: an update on pathogenesis and therapy. *Pediatrics* **2013**;*131*:99–108.

Das S, Reynolds RV. Recent advances in acne pathogenesis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol* **2014;***15*:479–488.

de Sa DC, *et al*. Oral therapy for onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* **2014**;*15*:17–36.

Desai A, *et al*. Systemic retinoid therapy: a status report on optimal use and safety of long-term therapy. *Dermatol Clin* **2007**;*25*:185–193,vi.

Diamantis SA, *et al*. Pediatric infestations. *Pediatr Ann* **2009**;*38*:326–332.

Drucker CR. Update on topical antibiotics in dermatology. *Dermatol Ther* **2012**;*25*:6–11.

Eichenfield LF, *et al*. Evidence-based recommendations for the diagnosis and treatment of pediatric acne. *Pediatrics* **2013;***131*(suppl 3):S163–S186.

Eichenfield LF, *et al*. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 2. Management and treatment of atopic dermatitis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* **2014** *71*:116–132.

Elewski BE, *et al*. Terbinafine hydrochloride oral granules *versus* oral griseofulvin suspension in children with tinea capitis: results of two randomized, investigator-blinded, multicenter, international, controlled trials. *J Am Acad Dermatol* **2008**;*59*:41–54.

Fathi R, Tsoukas MM. Genital warts and other HPV infections: established and novel therapies. *Clin Dermatol* **2014**;*32*:299–306.

Fogel Al, *et al*. Advances in the therapeutic use of mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors in dermatology. *J Am Acad Dermatol* **2015**;*72*:879–889.

Girolomoni G, *et al*. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol* **2012**;*167*:717–724.

Girolomoni G, *et al*. Psoriasis: rationale for targeting interleukin-17. *Br J Dermatol* **2012;***167*:717–724.

Good LM, *et al*. Intralesional agents in the management of cutaneous malignancy: a review. *J Am Acad Dermatol* **2011**;*64*:413–422.

Gupta AK, Paquet M. Systemic antifungals to treat onychomycosis in children: a systematic review. *Pediatr Dermatol* **2013**;*30*:294–302.

Gupta AK, *et al*. Topical therapy for toenail onychomycosis: an evidence-based review. *Am J Clin Dermatol* **2014**;*15*:489–502.

Hwa C, *et al*. Skin biology. *Dermatol Ther* **2011;***24*:464–470.

Iwasaki JK, *et al*. The molecular genetics underlying basal cell carcinoma pathogenesis and links to targeted therapeutics. *J Am Acad Dermatol* **2012**;*66*:e167–e178.

Jawed SI, *et al*. Primary cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides and Sezary syndrome): part II. Prognosis, management, and future directions. *J Am Acad Dermatol* **2014**;*70*:223.e1–e17.

John L, Cowey CL. The rapid emergence of novel therapeutics in advanced malignant melanoma. *Dermatol Ther* **2015**;*5*:151–169.

Kalia S, Dutz JP. New concepts in antipaludismol use and mode of action in dermatology. *Dermatol Ther* **2007**;*20*:160–174.

Levender MM, *et al*. Use of topical antibiotics as prophylaxis in clean dermatologic procedures. *J Am Acad Dermatol* **2012**;*66*:445–451.

Madan RK, Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J Am Acad Dermatol* **2014**;*70*:788–792.

Mancebo SE, *et al*. Sunscreens: a review of health benefits, regulations, and controversies. *Dermatol Clin* **2014**;*32*:427–438, x.

Mehregan DR, Gee SL. The cost effectiveness of testing for onychomycosis *versus* empiric treatment of onychodystrophies with oral antifungal agents. *Cutis* **1999**;*64*:407–410.

Menter A, *et al*. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol* **2009a**;*60*:643–659.

Menter A, *et al*. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section 4. Guidelines of care for the management

and treatment of psoriasis with traditional systemic agents. *J Am Acad Dermatol* **2009b**;*61*:451–485.
Meurer M. Immunosuppressive therapy for autoimmune bullous diseases. *Clin Dermatol* **2012**;*30*:78–83.
Micali G, *et al*. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part II. Clinical applications. *J Am Acad Dermatol* **2014**;*70*:979.e1–e12. quiz 9912.
Miller AC, *et al*. Silver sulfadiazine for the treatment of partial-thickness burns and venous stasis ulcers. *J Am Acad Dermatol* **2012**;*66*:e159–65.
Ortega-Loayza AG, *et al*. Crusted scabies and multiple dosages of ivermectin. *J Drugs Dermatol* **2013**;*12*:584–585.
Perotti C, Sniecinski I. A concise review on extracorporeal photochemotherapy: where we began and where we are now and where are we going! *Transfus Apher Sci* **2015**;*52*:360–368.
Rajan S. Skin and soft-tissue infections: classifying and treating a spectrum. *Cleve Clin J Med* **2012**;*79*:57–66.
Regnier-Rosencher E, *et al*. Treatments for classic Kaposi sarcoma: a systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol* **2013**;*68*:313–331.
Rkein AM, Ozog DM. Photodynamic therapy. *Dermatol Clin* **2014**;*32*:415–425. x.
Roberts J, *et al*. Sulfotransferase activity in plucked hair follicles predicts response to topical minoxidil in the treatment of female androgenetic alopecia. *Dermatol Ther* **2014**;*27*:252–254.
Rosen J, *et al*. Principles and approaches for optimizing therapy with unique topical vehicles. *J Drugs Dermatol* **2014**;*13*(12):1431–1435.
Rotta I, *et al*. Efficacy of topical antifungals in the treatment of dermatophytosis: a mixed-treatment comparison meta-analysis involving 14 treatments. *JAMA Dermatol* **2013**;*149*:341–349.
Sandhu N, Schwartz RA. Topical tar. In: Maibach H, Gorouhi F, ed. *Evidence Based Dermatology*. 2nd ed. Shelton, CT: People's Medical Publishing House-USA; **2011**. p. 935–942.
Sarnoff DS. Treatment of recurrent herpes labialis. *J Drugs Dermatol* **2014**;*13*:1016–1018.
Sheth VM, Pandya AG. Melasma: a comprehensive update: part II. *J Am Acad Dermatol* **2011**;*65*:699–714. quiz 715.
Sidbury R, *et al*. Guidelines of care for the management of atopic dermatitis: section 3. Management and treatment with phototherapy and systemic agents. *J Am Acad Dermatol* **2014**;*71*:327–349.
Simons FE, Simons KJ. H1 antihistamines: current status and future directions. *World Allergy Organ J* **2008**;*1*:145–155.
Smith DI, *et al*. Off-label uses of biologics in dermatology: interferon and intravenous immunoglobulin (part 1 of 2). *J Am Acad Dermatol* **2007**;*56*:e1–e54.
Sobell JM, Leonardi CL. Therapeutic development in psoriasis. *Semin Cutan Med Surg* **2014**;*33*(4 suppl):S69–S72.
Stevens DL, *et al*. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* **2014**;*59*:e10–e52.
Thielitz A, Gollnick H. Topical retinoids in acne vulgaris: update on efficacy and safety. *Am J Clin Dermatol* **2008**;*9*:369–381.
Totonchy MB, Chiu MW. UV-based therapy. *Dermatol Clin* **2014;***32*:399–413. ix–x.
Tran TN. Cutaneous drug delivery: an update. *J Investig Dermatol Symp Proc* **2013**;*16*:S67–S69.
Varothai S, Bergfeld WF. Androgenetic alopecia: an evidence-based treatment update. *Am J Clin Dermatol* **2014**;*15*:217–230.
Warren RB, *et al*. Genetic variation in efflux transporters influences outcome to methotrexate therapy in patients with psoriasis. *J Invest Dermatol* **2008;***128*:1925–1929.
Williams HC. Established corticosteroid creams should be applied only once daily in patients with atopic eczema. *BMJ* **2007**;*334*(7606):1272.
Wolff K, *et al*. (eds.). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
Wu JJ, *et al*. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* **2005**;*153*:254–273.
Zhu YI, Stiller MJ. Dapsone and sulfones in dermatology: overview and update. *J Am Acad Dermatol* **2001**;*45*:420–434.

Lecturas recomendadas

Ameen M, *et al*. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of onychomycosis 2014. *Br J Dermatol* **2014**;*171*:937–958.
Amin K, *et al*. Common and alternate oral antibiotic therapies for acne vulgaris: a review. *J Drugs Dermatol* **2007**;*6*:873–880.
Amor KT, *et al*. The use of cyclosporine in dermatology: part I. *J Am Acad Dermatol* **2010**;*63*:925–46; quiz 947–8.
Barnes L, *et al*. Topical corticosteroid-induced skin atrophy: a comprehensive review. *Drug Saf* **2015**;*38*:493–509.
Boehncke WH. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am* **2015**;*41*:665–675.
Budgin JB, *et al*. Biological effects of bexarotene in cutaneous T-cell lymphoma. *Arch Dermatol* **2005**;*141*:315–321.
Chitwood K, *et al*. Topical and intralesional treatment of nonmelanoma skin cancer: efficacy and cost comparisons. *Dermatol Surg* **2013**;*39*:1306–1316.
Classification of topical corticosteroids. WHO model prescribing information: drugs used in skin diseases [Internet]. [Citado 1 Feb 2016]. Disponible en: http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Jh2918e/32.html.
Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician* **2009**;*79*:135–140.
Food and Drug Administration, HHS. Labeling and effectiveness testing; sunscreen drug products for over-the-counter human use. Final rule. *Fed Regist* **2011**;*76*(117):35620–35665.
Golant AK, Levitt JO. Scabies: a review of diagnosis and management based on mite biology. *Pediatr Rev* **2012**;*33*:e1–e12.
Goren A, *et al*. Clinical utility and validity of minoxidil response testing in androgenetic alopecia. *Dermatol Ther* **2015**;*28*:13–16.
Gormley RH, Kovarik CL. Human papillomavirus–related genital disease in the immunocompromised host. *J Am Acad Dermatol* **2012**; *66*:883.e1–e17.
Gupta D. Atopic dermatitis: a common pediatric condition and its evolution in adulthood. *Med Clin North Am* **2015;***99*:1296–1285.
Hajar T, *et al*. A systematic review of topical corticosteroid withdrawal ("steroid addiction") in patients with atopic dermatitis and other dermatoses. *J Am Acad Dermatol* **2015**;*72*:541–549.e2.
Honigsmann H, *et al*. Serum levels of 8-methoxypsoralen in two different drug preparations: correlation with photosensitivity and UV-A dose requirements for photochemotherapy. *J Invest Dermatol* **1982**;*79*:233–236.
Jackson SM, Nesbitt LT. Glucocorticosteroids. In: Bolognia JL, *et al*. (eds.) *Dermatology*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier; 2012. p. 2075–2088.
Jacob SE, Steele T. Corticosteroid classes: a quick reference. *J Am Acad Dermatol* **2006;***54*:723–727.
Jewell JR, Myers SA. Topical therapy primer for nondermatologists. *Med Clin North Am* **2015**;*99*:1167–1182.
Kwok CS, *et al*. Topical treatments for cutaneous warts. *Cochrane Database Syst Rev* **2012;**(9):CD001781.
Lebwohl M, *et al*. Therapy for head lice based on life cycle, resistance, and safety considerations. *Pediatrics* **2007**;*119*:965–974.
Legendre L, *et al*. Risk of lymphoma in patients with atopic dermatitis and the role of topical treatment: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* **2015**;*72*:992–1002.
Leyden JJ, Del Rosso JQ. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. *J Clin Aesthet Dermatol* **2011**;*4*:40–47.
Micali G, *et al*. Topical pharmacotherapy for skin cancer: part I. Pharmacology. *J Am Acad Dermatol* **2014**;*70*:965.e1–e12. quiz 977–8.
Nghiem P, *et al*. Tacrolimus and pimecrolimus: from clever prokaryotes to inhibiting calcineurin and treating atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* **2002**;*46*:228–241.
O'Meara S, *et al*. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* **2014**;(1):CD003557.
Orvis AK, *et al*. Mycophenolate mofetil in dermatology. *J Am Acad Dermatol* **2009**;*60*:183–199. quiz 200–202.
Patel AA, *et al*. Azathioprine in dermatology: the past, the present, and the future. *J Am Acad Dermatol* **2006**;*55*:369–389.
Plovanich M, *et al*. Low usefulness of potassium monitoring among healthy young women taking spironolactone for acne. *JAMA Dermatol* **2015**;*151*:941–944.
Ray GT, *et al*. Incidence, microbiology, and patient characteristics of skin and soft-tissue infections in a U.S. population: a retrospective population-based study. *BMC Infect Dis* **2013**;*13*:252.
Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol* **2014**;*71*:217. e1–217.e11; quiz 227–228.
Ryan C, *et al*. The use of cyclosporine in dermatology: part II. *J Am Acad Dermatol* **2010**;*63*:949–972. quiz 973–974.

Topical steroids potency chart. National Psoriasis Foundation [Internet]. [Citado 1 feb 2016] Disponible en: https://www.psoriasis.org/about-psoriasis/treatments/topicals/steroids/potency-chart.

Tyler KH, Zirwas MJ. Pregnancy and dermatologic therapy. *J Am Acad Dermatol* **2013**;*68*:663–671.

van Zuuren EJ, *et al*. Evidence-based topical treatments for tinea cruris and tinea corporis: a summary of a Cochrane systematic review. *Br J Dermatol* **2015**;*172*:616–641.

Wilcox RA Cutaneous T-cell lymphoma: 2014 update on diagnosis, riskstratification, and management. *Am J Hematol* **2014**;*89*:837–851.

Capítulo 71

Toxicología ambiental: cancerígenos y metales pesados

Michael C. Byrns y Trevor M. Penning

EVALUACIÓN Y GESTIÓN DEL RIESGO AMBIENTAL

ENFOQUES EPIDEMIOLÓGICOS PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS
- Estudios epidemiológicos
- Biomarcadores

ENFOQUES TOXICOLÓGICOS PARA LA EVALUACIÓN DE RIESGOS

CARCINÓGENOS Y QUIMIOPREVENCIÓN
- Carcinogénesis
- Quimioprevención
- Aflatoxina B_1

CONTAMINACIÓN DEL AGUA Y DEL AIRE

METALES
- Plomo
- Mercurio
- Arsénico
- Cadmio
- Cromo

TRATAMIENTO PARA LA EXPOSICIÓN DE METALES
- Ácido etilendiaminotetraacético
- Dimercaprol
- Succímero
- Sulfonato sódico de 2,3-dimercaptopropano (DMPS)
- Penicilamina; trientina
- Deferoxamina; deferasirox; deferiprona

Los seres humanos están expuestos a diario a productos químicos de su entorno. Por fortuna, los mamíferos han desarrollado mecanismos para protegerse de los efectos tóxicos de muchos productos químicos exógenos, incluido el transporte xenobiótico y los mecanismos metabólicos descritos en los capítulos 4-7. Si bien el cuerpo humano está relativamente bien adaptado para tratar con xenobióticos, existen situaciones en las que dichos agentes ambientales pueden causar una toxicidad significativa. La revolución industrial y el desarrollo de las industrias químicas han aumentado la exposición humana a productos químicos que antes eran poco frecuentes o inexistentes. La preocupación por los tóxicos ambientales ha estimulado el interés y la investigación en toxicología ambiental, el estudio de cómo los químicos en nuestro ambiente afectan en sentido adverso la salud humana, y en toxicología ocupacional, el estudio de cómo los productos químicos en el lugar de trabajo afectan la salud humana. Muchos libros de texto autorizados están disponibles en estas áreas. Este capítulo no intenta una cobertura completa, más bien establece algunos principios básicos, analiza brevemente los carcinógenos y la quimioprevención, y luego se centra en la farmacoterapia de la intoxicación por metales pesados.

Evaluación y gestión del riesgo ambiental

Las exposiciones ambientales a los *xenobióticos* involucran a grandes poblaciones expuestas a muchos tóxicos a dosis bajas durante largos periodos, lo que plantea un notable desafío para evaluar los riesgos de tales exposiciones. Por tanto, el foco de la evaluación del riesgo ambiental se encuentra en el extremo inferior de la curva dosis-respuesta, utilizando experimentos basados en exposiciones crónicas. A diferencia de los medicamentos, que se administran para tratar una enfermedad específica y deben tener beneficios que superan los riesgos, los tóxicos ambientales por lo general sólo producen daños. Además, las exposiciones a sustancias tóxicas ambientales en su mayoría son involuntarias, existe incertidumbre sobre la gravedad de sus efectos y las personas están menos dispuestas a aceptar los riesgos asociados.

La *epidemiología* y la *toxicología* proporcionan enfoques complementarios para predecir los efectos tóxicos de las exposiciones ambientales. Los epidemiólogos monitorizan los efectos en la salud de los humanos y usan estadísticas para asociar esos efectos con la exposición a un estrés ambiental, como podría ser tóxico. Los toxicólogos realizan estudios de laboratorio para examinar los posibles mecanismos tóxicos de un químico y para predecir si es probable que sea tóxico para los humanos. Cada uno de estos enfoques tiene fortalezas y debilidades, y la información de ambos se integra en la *evaluación de riesgos ambientales*. La evaluación de riesgos se usa para desarrollar enfoques de gestión, díganse leyes y regulaciones, para limitar la exposición a tóxicos ambientales a un nivel que se considera seguro.

Enfoques epidemiológicos para la evaluación de riesgos

Los epidemiólogos usan una variedad de diseños de estudio para buscar asociaciones estadísticas entre las exposiciones ambientales, incluidas las exposiciones químicas y los resultados de salud. Este enfoque tiene la ventaja de examinar los efectos de las exposiciones del mundo real sobre los seres humanos, pero puede ser costoso y estar sujeto a sesgos y efectos de confusión.

Estudios epidemiológicos

Varios tipos de estudios epidemiológicos se utilizan para evaluar los riesgos, cada uno con su propio conjunto de fortalezas y debilidades.

- Los *estudios ecológicos* correlacionan frecuencias de exposiciones y resultados de salud entre diferentes regiones geográficas. Estos estudios son de bajo costo y son efectivos para generar hipótesis, pero están sujetos a factores de confusión y no son efectivos para establecer la causalidad.
- Los *estudios transversales* examinan la prevalencia de exposiciones y resultados en un solo punto en el tiempo. Dichos estudios son una forma económica de determinar una asociación, pero no proporcionan una relación temporal y no son efectivos para establecer la causalidad. También pueden estar sujetos a prejuicios, ya que un resultado de salud sujeto a estudio puede hacer que alguien elimine su exposición.
- Los *estudios de casos y controles* comienzan con un grupo de individuos afectados por un trastorno; este grupo luego se combina con otro grupo de individuos no afectados por variables de confusión conocidas. Los cuestionarios a menudo se usan para evaluar exposiciones pasadas. Este método también es relativamente económico y es bueno para examinar resultados raros porque se conoce el punto final. Sin embargo, los estudios de casos y controles se basan en evaluaciones de exposiciones pasadas, que pueden ser poco confiables y estar sujetas a sesgos.
- Los *estudios de cohortes* miden las exposiciones en un gran grupo de personas y siguen a ese grupo durante mucho tiempo para medir los resultados de salud. Estos estudios no son tan susceptibles al sesgo y son mejores que los estudios de casos y controles para establecer la causalidad. Sin embargo, son caros, particularmente cuando se miden resultados raros, porque se requiere que una gran población de estudio padezca una enfermedad para obtener significación estadística suficiente.

Abreviaturas

ARE: (*antioxidant response element*) Elemento de respuesta antioxidante
ATSDR: (*Agency for Toxic Substances Disease Registry*) Agencia para el Registro de Enfermedades Tóxicas
BAL: (*British anti-Lewisite*) Antilewisita británica (dimercaprol)
BLL: (*blood lead level*) Nivel de plomo en la sangre
$CaNa_2EDTA$: (*calcium disodium ethylenediaminetetraacetic acid*) ácido etilendiaminotetraacético disódico de calcio
CDC: (*Centers for Disease Control and Prevention*) Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
COX-2: (*cyclooxygenase 2; prostaglandin H synthase II*) Ciclooxigenasa 2; prostaglandina H sintasa II
CV: (*cardiovascular*) Cardiovascular
DMPS: (*sodium 2,3-dimercatopropane sulfonate*) Sulfonato sódico de 2,3-dimercatopropano
EEG: (*electroencephalogram*) Electroencefalograma
EPA: (*United States Environmental Protection Agency*) Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos
ER: (*estrogen receptor*) Receptor de estrógeno
GI: (*gastrointestinal*) Gastrointestinal
GSH: (*reduced glutathione*) Glutatión reducido
GST: (*glutathione S-transferase*) Glutatión S-transferasa
IARC: (*International Agency for Research on Cancer*) Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
IM: (*intramuscular*) Intramuscular
IV: (*intravenous*) Intravenoso
LOAEL: (*lowest adverse effect level*) Nivel más bajo de efectos adversos
MCL: (*maximum contaminant level*) Nivel máximo de contaminante
$MeHg^+$: (*methyl mercury*) Metilmercurio
MMA: (*monomethylarsenic*) Monometilarsénico
NOAEL: (*no adverse effect level*) Sin nivel de efectos adversos
NOx: (*nitrogen oxides*) Óxidos de nitrógeno
NQO1: (*quinone reductase*) Quinona reductasa
NTP: (*National Toxicology Program*) Programa Nacional de Toxicología
PG: (*prostaglandin*) Prostaglandina
RfD: (*reference dose*) Dosis de referencia
ROS: (*reactive oxygen species*) Especies de oxígeno reactivo
SC: (*subcutaneous*) Subcutáneo

- Los *ensayos clínicos* (véase capítulo 1) no se pueden usar para medir directamente los efectos de los tóxicos ambientales (por razones éticas obvias), pero se pueden usar para examinar la efectividad de una estrategia de intervención para reducir tanto la exposición como la enfermedad.

Biomarcadores

Debido a las dificultades para evaluar las exposiciones humanas y los largos tiempos requeridos para observar clínicamente los efectos sobre la salud, los epidemiólogos se basan a menudo en biomarcadores en la evaluación de riesgos. Cada tipo de biomarcador proporciona información diferente y útil para la evaluación de riesgos. Los biomarcadores tienden a ser *específicos*, detectando el cambio sólo en las personas afectadas, y *sensibles*, al detectar el cambio en todas las personas afectadas.

- Los *biomarcadores de exposición* proporcionan datos sobre la dosis o la duración de las exposiciones. Las concentraciones en sangre y orina de un producto químico o su metabolito, miden las exposiciones recientes; mientras que los niveles en el cabello y las uñas de los pies pueden medir la exposición durante un periodo de meses. Un ejemplo de biomarcador de exposición inusual es la medición fluorescente de rayos X de los niveles de plomo en los huesos, que estima la exposición de por vida al plomo.
- Los *biomarcadores de toxicidad* se usan para medir los efectos tóxicos a un nivel subclínico. Los ejemplos incluyen la medición de las enzimas hepáticas en el suero, los cambios en la cantidad o el contenido de la orina, y el rendimiento en los exámenes especializados para la función neurológica o cognitiva.
- Los *biomarcadores de susceptibilidad* se usan para predecir qué individuos es probable que desarrollen toxicidad en respuesta a un químico dado. Los ejemplos incluyen polimorfismos de un solo nucleótido en genes para metabolizar enzimas implicadas en la activación o desintoxicación de un tóxico.
- Algunos biomarcadores proporcionan simultáneamente información sobre la exposición, la toxicidad o la susceptibilidad. Por ejemplo, la medición en la orina de los aductos de N7-guanina de la aflatoxina B_1 proporciona evidencia tanto de exposición como de un efecto tóxico (en este caso, daño en el DNA).

Enfoques toxicológicos para la evaluación de riesgos

Los toxicólogos usan sistemas modelo, incluidos animales de experimentación, para examinar la toxicidad de los productos químicos y predecir sus efectos en los humanos. Los toxicólogos generalmente deben analizar los productos químicos en dosis más altas que las que se observarán en el medio ambiente para ver suficientes casos de toxicidad como resultado de la obtención de significación estadística. Como resultado, a menudo hay incertidumbre sobre los efectos de dosis muy bajas de productos químicos. Para determinar la aplicabilidad de los sistemas modelo, los toxicólogos también estudian los mecanismos implicados en los efectos tóxicos de los productos químicos, con el objetivo de predecir si ese mecanismo podría ocurrir en humanos.

Para predecir los efectos tóxicos de los químicos ambientales, los toxicólogos realizan *estudios subcrónicos* (3 meses de tratamiento para roedores), y estudios crónicos (2 años para roedores), en al menos dos modelos animales diferentes. Las dosis para estos estudios se basan en estudios preliminares más cortos, con el objetivo de tener una concentración que no tenga un efecto significativo, una concentración que resulte en toxicidad estadísticamente significativa en el extremo inferior de la curva dosis-respuesta, y una o más concentraciones que tendrán niveles de toxicidad entre moderados y altos. En la figura 71-1 se muestra una curva teórica de respuesta a la dosis para un estudio con animales.

Un estudio en animales proporciona dos números que estiman el riesgo de un químico:

- El *NOAEL* es la dosis más alta utilizada que no produce un aumento estadísticamente significativo en resultados negativos para la salud.
- El *LOAEL* es la dosis más baja que produce un aumento significativo de la toxicidad.

El NOAEL se divide por 10 para cada fuente de incertidumbre para determinar una RfD, que se usa de forma común como punto de partida para determinar las regulaciones sobre la exposición humana a los productos químicos. Los modificadores usados para determinar la RfD se basan en las incertidumbres entre la exposición experimental y la humana. Los modificadores más comunes utilizados son para la variabilidad entre especies (de humano a animal) y la variabilidad interindividual (de humano a humano), en cuyo caso RfD = NOAEL/100. Se pueden usar otros modificadores para dar cuenta de incertidumbres experimentales específicas, como la falta de disponibilidad de datos de estudios crónicos. El uso de factores de 10 en el denominador para la determinación de RfD es una aplicación del "principio de precaución", que intenta limitar la exposición humana asumiendo el peor de los escenarios para cada variable desconocida.

Una gran preocupación con los estudios en animales es que no detectan efectos a bajas concentraciones. Por lo general, están diseñados para obtener significación estadística con un aumento de 10-15% en un resultado. Como consecuencia, existe una considerable incertidumbre sobre lo que ocurre por debajo de ese nivel, como se demuestra en la figura 71-1. Los toxicólogos suelen suponer que existe una dosis umbral por debajo de la cual no hay toxicidad. Sin embargo, la forma de la curva dosis-respuesta debajo del NOAEL no se conoce con certeza y representa un punto de partida (POD, *point of departure*). La existencia de una dosis de umbral supone que existen defensas celulares que evitan la toxicidad en concentraciones por debajo de un nivel dado, y que pueden verse abrumadas. Algunos carcinógenos pueden no presentar un umbral, mientras que otros para los que existen mecanismos de defensa y otros tóxicos con dianas moleculares específicas (p. ej., el plomo) no exhiben un umbral. Idealmente, deberían realizarse estudios sobre los mecanismos para predecir qué curva dosis-respuesta es más probable que se ajuste a un producto químico determinado.

Los toxicólogos realizan estudios mecanísticos para comprender cómo un químico puede causar toxicidad. Los modelos informáticos que utilizan la estructura tridimensional de un compuesto para determinar las relaciones cuantitativas de estructura y actividad (QSAR, *quantitative structure-activity relationships*) se realizan habitualmente tanto con medicamentos como con sustancias químicas ambientales. Los enfoques de QSAR pueden determinar qué sustancias químicas pueden presentar efectos tóxicos o unirse a objetivos moleculares específicos. Los enfoques basados en células procariotas y eucariotas se usan para determinar si un compuesto daña el DNA o causa citotoxicidad. El daño al DNA y la mutagénesis resultante a menudo se determinan con la prueba de Ames, que utiliza cepas de *Salmonella typhimurium* con mutaciones específicas

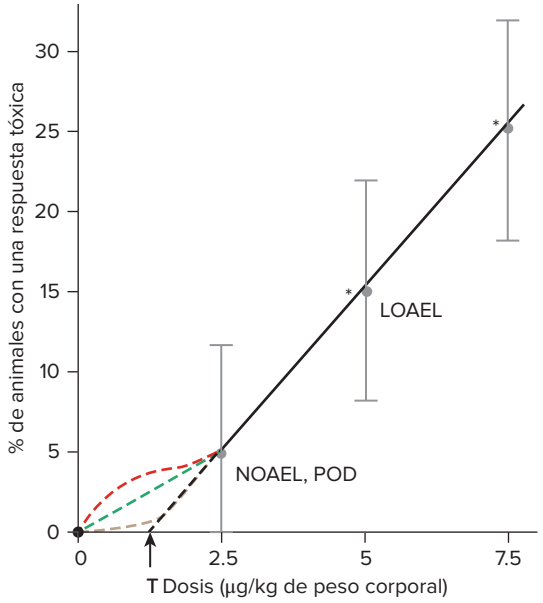


Figura 71-1 ***LOAEL y NOAEL.*** La curva de dosis-respuesta teórica de un estudio en animales demuestra el *NOAEL* y el *LOAEL*. Por debajo del nivel NOAEL, existe una considerable incertidumbre con respecto a la forma de la curva de respuesta, por tanto, el NOAEL representa el punto de partida. La respuesta a la dosis podría continuar de manera lineal por debajo de este punto para alcanzar una dosis umbral (T) en la que no hubiera efectos nocivos del tóxico, o podría tener una cantidad de diferentes puntos de inflexión posibles. Cada una de estas curvas tendría impactos muy diferentes en las poblaciones humanas. * Toxicidad estadísticamente significativa.

en el gen necesario para sintetizar histidina. Estas cepas se tratan con productos químicos en presencia o ausencia de un sistema de activación metabólica (generalmente enzimas metabolizadoras de xenobióticos hepáticos). Si un compuesto es un mutágeno en la prueba de Ames, revierte la mutación en el segmento genético de histidina y permite que las bacterias formen colonias en placas con histidina limitada. Las micromatrices multigénicas evalúan la expresión de genes en células o tejidos de animales tratados con un agente tóxico y proporcionan una herramienta útil para identificar los objetivos moleculares y las vías alteradas por las exposiciones tóxicas. La susceptibilidad de ratones noqueados a un tóxico puede ayudar a determinar si los genes inactivados están implicados en el mecanismo de toxicidad.

Carcinógenos y quimioprevención

Carcinogénesis

El IARC clasifica la carcinogenicidad de los compuestos en grupos que se basan en las evaluaciones de riesgos utilizando datos epidemiológicos, de exposición humana, animal y mecánicos. Los productos químicos en el *grupo 1* son carcinógenos humanos conocidos; el *grupo 2A* son sustancias químicas que probablemente sean cancerígenas en las personas; el *grupo 2B* son sustancias químicas posiblemente cancerígenas en humanos; el *grupo 3* son productos químicos de los que no existen datos que sugieran un papel en la carcinogénesis, y el *grupo 4* son aquellos para los cuales los datos indican que es poco probable que sean carcinógenos. La tabla 71-1 proporciona ejemplos de carcinógenos del grupo 1.

La transformación de una célula normal en una maligna es un proceso de múltiples etapas, y las sustancias químicas exógenas pueden actuar en una o más de estas etapas. Un modelo clásico de carcinogénesis química es el *inicio del tumor* seguido de la *promoción del tumor*. En este modelo, un iniciador causa mutaciones genéticas que aumentan la capacidad de proliferación de las células y evitan la apoptosis. Un promotor no modifica directamente los genes sino que cambia las vías de señalización o el entorno extracelular para aumentar la supervivencia, la proliferación o la invasividad de las células precancerosas. Aunque este modelo es una simplificación excesiva de muchos procesos de carcinogénesis, demuestra los tipos de cambios que deben ocurrir para que una célula normal se transforme en cáncer. Los carcinógenos químicos causan cáncer a través de mecanismos genotóxicos y no genotóxicos (figura 71-2).

Los carcinógenos *genotóxicos* inician la formación de tumores por daño al DNA. Los carcinógenos genotóxicos típicamente experimentan metabolismo en un tejido blanco ante un intermediario reactivo. Este intermedio reactivo puede dañar de manera directa el DNA a través de una reacción covalente para formar un compuesto de DNA. Como alternativa, también puede dañar de forma indirecta el DNA mediante la formación de ROS, el cual puede oxidar al DNA o formar productos de peroxidación lipídica que reaccionan con el DNA (Mena *et al.*, 2009). Si el daño en el DNA de un carcinógeno genotóxico no se repara antes de la replicación del DNA, puede producirse una mutación. Si esta mutación está en un gen supresor tumoral clave, o protooncogén, puede proporcionar ventajas en la proliferación o la supervivencia. Alternativamente, las mutaciones en los genes de reparación del DNA pueden aumentar la probabilidad de que ocurran mutaciones futuras. Con el entorno extracelular correcto, las mutaciones en genes clave permitirán que una célula prolifere más rápido que las células normales circundantes y es posible que se convierta en cáncer maligno.

El benzo[*a*]pireno, un carcinógeno clave en el humo del tabaco, es un ejemplo de carcinógeno genotóxico que forma compuestos directos de DNA y ROS. El benzo[*a*]pireno es oxidado por los citocromo P450 (CYP) a un 7,8-dihidrodiol, que representa un carcinógeno próximo (un metabolito más cancerígeno). Este metabolito puede someterse a un segundo paso de oxidación por un CYP para formar un diol epóxido, que reacciona fácilmente con el DNA, o puede sufrir oxidación por aldo-cetorreductasas para formar un catecol, que hará ciclo redox para formar ROS (Conney, 1982; Penning, 2009).

Los carcinógenos no genotóxicos aumentan la incidencia de cáncer sin dañar el DNA, y la mayoría de los agentes en esta categoría son promotores tumorales. Muchos carcinógenos no genotóxicos se unen a receptores que estimulan la proliferación u otros efectos promotores de tumores, como la invasión tisular o la angiogénesis. Por ejemplo, los ésteres de forbol imitan al diacilglicerol y activan las isoformas de PKC. Esto, a su vez, estimula las vías de MAPK, lo que conduce a proliferación, invasividad y angiogénesis (en el capítulo 3 se presentan estas vías de señalización). En la mayoría de las células normales, la activación prolongada de esta vía estimula la apoptosis, pero las células con mecanismos apoptóticos defectuosos debido a la(s) mutación(es) precedente(s) son resistentes a este efecto. Los carcinógenos estrogénicos activan ERα y estimulan la proliferación e invasión de las células que responden a los estrógenos. La inflamación crónica es otro mecanismo de carcinogénesis no genotóxica. Las citocinas inflamatorias estimulan la señalización de PKC, lo que lleva a la proliferación, invasividad y angiogénesis. Irritantes como el amianto son ejemplos de carcinógenos que funcionan a través de la inflamación. La exposición crónica a productos químicos hepatotóxicos (o enfermedades hepáticas crónicas) también causa carcinogénesis no genotóxica al estimular la proliferación compensatoria para reparar el daño hepático. Este daño y el proceso de reparación aumentan la probabilidad de que el daño en el DNA cause una mutación, cause inflamación crónica y seleccione células iniciadas que proliferan más rápido o son menos sensibles a la muerte celular. Muchos compuestos también pueden actuar como carcinógenos completos porque la exposición repetida puede causar la iniciación y promoción del tumor. Los ejemplos de carcinógenos completos incluyen benzo[*a*]pireno y radiación ultravioleta.

La iniciación del tumor también puede ocurrir a través de mecanismos no genotóxicos. Por ejemplo, algunos metales pesados no reaccionan directamente con el DNA, pero interfieren con las proteínas implicadas en la síntesis y reparación del DNA, lo que aumenta la probabilidad de que se produzca un error durante la replicación. Los carcinógenos no genotóxicos también pueden causar cambios hereditarios en la expresión génica al alterar el estado de metilación de las citosinas en islas 5′-CpG-3 ′de promotores de genes. La metilación puede silenciar los genes supresores de tumores, mientras que la desmetilación de los protooncogenes puede aumentar su expresión. Estos efectos epigenéticos pueden ocurrir a través de la transcripción sostenida o el silenciamiento de un gen. Algunos productos químicos aumentan la carcinogénesis de otros productos químicos y actúan como agentes carcinógenos. Estos productos químicos pueden aumentar la absorción o cambiar el metabolismo de otras sustancias químicas, aumentando la probabilidad de que formen metabolitos activos en los tejidos blanco. También pueden interferir con la reparación del DNA, aumentando la aparición de mutaciones a partir de un segundo carcinógeno genotóxico. Por ejemplo, el etanol actúa como solvente y aumenta la absorción de carcinógenos del tabaco, aumentando el riesgo de cáncer de cabeza y cuello en personas que fuman y beben. El etanol también agota el GSH, lo que limita la capacidad de las células blanco de desintoxicar metabolitos reactivos de carcinógenos y ROS.

Quimioprevención

Los fármacos que interfieren con el proceso carcinogénico para prevenir el cáncer antes de su diagnóstico se denominan agentes quimiopreventi-

TABLA 71-1 Ejemplos de importantes carcinógenos del grupo 1[a]

CLASE DE CARCINÓGENO	EJEMPLO	FUENTE	MECANISMO
Genotóxicos			
Nitrosaminas	Nitrosaminocetona derivada de la nicotina (NNK)	Productos del tabaco	Activación metabólica para formar compuestos de DNA
Hidrocarburos aromáticos policíclicos	Benzo[*a*]pireno	Combustión de combustibles fósiles, humo de tabaco, alimentos carbonizados	Activación metabólica para formar compuestos de DNA o ROS
Aminas aromáticas	2-aminonaftaleno	Colorantes	Activación metabólica para formar compuestos de DNA
Toxinas fúngicas	Aflatoxina B_1	Maíz, maní y otros alimentos	Activación metabólica para formar compuestos de DNA
No genotóxicos			
Tóxicos del hígado	Etanol	Bebidas, medio ambiente	Toxicidad y proliferación compensatoria; agotamiento de GSH
Ésteres de forbol	Acetato tetradecanoilforbol	Horticultura; producción de caucho y gasolina	Activación de isoformas de PKC
Estrógenos	Dietilestilbestrol	Fármacos, ambiente	Activación de la señalización del receptor de estrógeno
Metales	Arsénico	Ambiente, profesiones	Inhibición de la reparación del DNA; activación de vías de transducción de señales
Irritantes	Amianto	Ambiente, profesiones	Estimulación de inflamaciones; formación de ROS
Dioxinas	2,3,7,8 tetraclorodibenzo-p-dioxina (TCDD)	Incineración de residuos, herbicidas, blanqueo de pulpa de papel	Activación del receptor de hidrocarburo de arilo (Ah)

[a] Los compuestos en esta tabla están clasificados como carcinógenos del grupo 1 por la IARC, con la excepción de los ésteres de forbol, que no han sido examinados.

vos (Szabo, 2006; William *et al.*, 2009). El concepto de quimioprevención fue iniciado durante la década de 1960 por Wattenberg y otros, quienes observaron que los componentes de la dieta, como la *t*-butil hidroquinona, podían prevenir el cáncer en roedores (Wattenberg, 1966). Las estrategias de quimioprevención a menudo se basan en estudios epidemiológicos sobre nutrición, donde hay muchos ejemplos de claros efectos protectores en alimentos y bebidas con base en plantas sobre la incidencia de varios tipos de cáncer (Fahey y Kensler, 2007). Al aislar los compuestos activos de las plantas protectoras, los investigadores esperan comprender sus mecanismos de protección y desarrollar medicamentos para prevenir el cáncer. La quimioprevención es un campo emergente; una serie de compuestos para la prevención del cáncer se encuentran en ensayos clínicos (tabla 71-2). La mayoría de los químicos probados para quimioprevención no han mostrado un beneficio, y en algunos casos han aumentado el riesgo de cáncer (Potter, 2014). Actualmente no hay medicamentos aprobados para la quimioprevención de la carcinogénesis ambiental, pero existen medicamentos aprobados para prevenir la carcinogénesis debida a los estrógenos endógenos (tamoxifeno y raloxifeno) y a los virus (vacunas contra la hepatitis B y el virus del papiloma humano).

Los agentes quimiopreventivos pueden interferir con la iniciación o la promoción (figura 71-2). Un mecanismo de antiiniciación es la prevención de la activación carcinogénica. Los isotiocianatos inhiben los CYP implicados en la activación de muchos carcinógenos y también regulan al alza los genes controlados por el elemento de respuesta antioxidante (ARE); los genes sensibles a ARE incluyen la cadena ligera de glutamilcisteína γ sintasa (que cataliza la etapa de determinación de velocidad en la síntesis de GSH) y la quinona reductasa. Una mayor expresión de los genes regulados por ARE es predictiva al aumento de desintoxicación de carcinógenos inmediatos. Los isotiocianatos también estimulan la apoptosis de células deficientes en p53 a través de la formación de compuestos de DNA citotóxico.

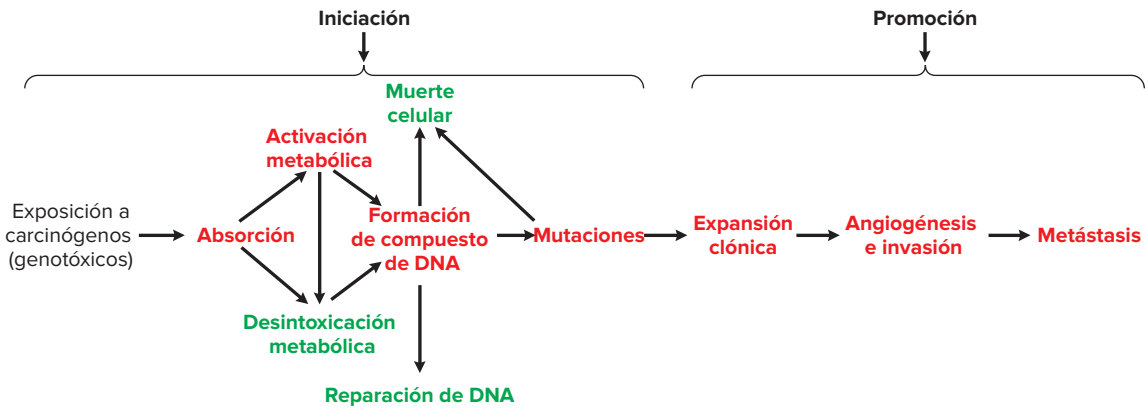


Figura 71-2 ***Carcinogénesis: iniciación y promoción.*** Hay varios pasos que ocurren entre la exposición a un carcinógeno genotóxico y el desarrollo de cáncer. Los procesos en *rojo* conducen al desarrollo de cáncer, mientras que aquellos en *verde* reducen el riesgo. Los carcinógenos no genotóxicos actúan al potenciar los pasos que conducen al cáncer, o al inhibir los procesos de protección. Un agente quimiopreventivo actúa inhibiendo los pasos que conducen al cáncer o aumentando los procesos de protección.

TABLA 71-2 Agentes quimiopreventivos estudiados en humanoss

CLASE DE QUIMIOPREVENTIVOS	EJEMPLO DE COMPUESTO	ORIGEN NATURAL O TIPO DE FÁRMACO	TIPO(S) DE CÁNCER	MECANISMO	ESTADO ACTUAL
Isotiocianatos	Fenetil isotiocianato	Vegetales crucíferos	Hígado, pulmón, mama, etc.	↓ CYP, ↑ GSH, ↑ NQO1, ↑ apoptosis	Fase 2 de ensayos clínicos
Medicamentos sintéticos que modifican el metabolismo	Oltipraz	Medicamento antiesquistosómico	Hígado, pulmón	↓ CYP, ↑ GSH, ↑ NQO1	Efectos beneficiosos sobre los biomarcadores en fase 2 de ensayos clínicos
Flavonoides y otros polifenoles	Catequina	Té verde, vino tinto, bayas, cacao, etc.	Pulmón, cuello uterino, etc.	↓ ROS, ↓ CYP, ↑ GSH, ↑ NQO1	Fase 2 de ensayos clínicos
Otros compuestos vegetales	Curcumina	Cúrcuma (curry)	Colorrectal, pancreático, etc.	↓ ROS, ↓ CYP, ↑ GSH, ↑ NQO1	Fase 2 de ensayos clínicos
Otros compuestos vegetales	Clorofilina	Todas las plantas	Hígado	Reacción con intermedios activos, ↓ ROS, ↓ CYP	Efectos beneficiosos sobre los biomarcadores en fase 2 de ensayos clínicos
Otros antioxidantes	Alfatocoferol (vitamina E)	Alimentos	Próstata	Antioxidante, antiinflamatorio	Ensayos clínicos en fase 3 encontraron ↑ cáncer de próstata con α-tocoferol
Terapias antihormonales	Tamoxifeno	Coadyuvante para cáncer de mama	Mama	Inhibe ERα en la mama	Aprobado por la FDA para la quimioprevención
Medicamentos antiinflamatorios no esteroides (NSAID, véase capítulo 38)	Ácido acetilsalicílico	Antiinflamatorios	Colorrectal, etc.	Inhibe la formación de PG	Ensayos en fase 3 de ácido acetilsalicílico para la prevención de enfermedades cardiovasculares observaron ↓ cáncer; ensayos en fase 3 para la prevención del cáncer están en curso
Inhibidores selectivos de COX-2 (véase capítulo 38)	Celecoxib	Antiinflamatorios	Colorrectales, etc.	Inhiben la formación de PG	El ensayo en fase 3 encontró ↓ cáncer, pero efectos secundarios inaceptables para la prevención

Los compuestos que actúan como antioxidantes pueden proporcionar protección porque muchos carcinógenos funcionan a través de la generación de ROS. Algunos compuestos previenen simultáneamente la activación del carcinógeno y actúan como antioxidantes. Por ejemplo, los flavonoides y otros polifenoles que se encuentran en una amplia variedad de plantas son potentes antioxidantes que también inhiben los CYP e inducen la expresión de genes regulados por ARE. La clorofila y otros compuestos pueden proteger contra los carcinógenos uniéndose o reaccionando con carcinógenos o sus metabolitos, y evitando que alcancen su blanco molecular.

La inflamación es un objetivo potencial para la quimioprevención mediante la interferencia de la promoción. En estudios de fase 3, el inhibidor de la COX-2, celecoxib, demostró su eficacia para reducir el riesgo de cáncer colorrectal. Sin embargo, este beneficio se vio compensado por un mayor riesgo de muerte debido a eventos cardiovasculares, lo que obligó a la finalización anticipada del ensayo (William *et al.*, 2009). Los estudios que examinaron el tratamiento a largo plazo con ácido acetilsalicílico para los beneficios cardiovasculares encontraron que el ácido acetilsalicílico también reduce la incidencia de adenomas colorrectales y la mortalidad general por cáncer. Se está llevando a cabo un ensayo clínico de fase 3 para examinar este efecto. Los compuestos naturales, como el alfatocoferol, también han sido objeto de hipótesis en cuanto a ejercer quimioprevención al reducir la inflamación. Sin embargo, el alfatocoferol en realidad aumentó el riesgo de cáncer de próstata en un ensayo de fase 3 (Potter, 2014).

Otro enfoque para la quimioprevención es la interrupción de la señalización del receptor nuclear. Los retinoides reducen la incidencia de cánceres de cabeza y cuello, y son uno de los primeros usos exitosos de la quimioprevención en humanos (Evans y Kaye, 1999; William *et al.*, 2009). Los retinoides también son efectivos para el tratamiento de la leucemia promielocítica aguda (véase sección VII). Sin embargo, en grandes ensayos clínicos, los retinoides aumentaron la incidencia de cáncer de pulmón, particularmente entre las mujeres, y tuvieron otras toxicidades inaceptables (Omenn *et al.*, 1996).

Los moduladores de ER selectivos tamoxifeno y raloxifeno redujeron la incidencia de cáncer de mama en mujeres con alto riesgo en grandes ensayos clínicos de fase 3, y están aprobados para quimioprevención en estas pacientes (Vogel *et al.*, 2006). El éxito de los moduladores de ER selectivos para la quimioprevención proporciona una prueba de principio de que el desarrollo de compuestos basados en predicciones mecanicistas de la actividad antipromoción puede conducir a fármacos eficaces para la prevención del cáncer.

Aflatoxina B_1

Se están desarrollando agentes como quimiopreventivos de la hepatocarcinogénesis mediada por la aflatoxina B_1. Las aflatoxinas se producen en regiones con climas cálidos y húmedos por *Aspergillus flavus*, un hongo que es un contaminante común de alimentos, especialmente de maíz, maní, semilla de algodón y nueces. Como resultado de la exposición a aflatoxinas, el carcinoma hepatocelular humano es un problema grave en las regiones tropicales y subtropicales de América Latina, África y el sudeste asiático. La exposición humana a aflatoxinas en Estados Unidos es rara, y no se cree que tenga un impacto significativo sobre la salud (IARC, 2002).

ADME

La aflatoxina B_1 se absorbe de manera fácil en el tracto gastrointestinal y se distribuye inicialmente al hígado, donde se metaboliza con amplitud en el primer paso (Guengerich *et al.*, 1996). La aflatoxina B_1 es metabolizada por los CYP 1A2 y 3A4 para producir un 8,9-epóxido o productos hidroxilados en la posición 9 (aflatoxina M_1) o en la posición 3 (aflatoxina Q_1; figura 71-3). Mientras que los productos de hidroxilación son productos de desintoxicación, el 8,9-epóxido reacciona con el DNA y es responsable de la carcinogénesis por aflatoxinas. El 8,9-epóxido tiene una vida corta y se desintoxica mediante hidrólisis no enzimática o conjugación con GSH. La aflatoxina M_1 ingresa a la circulación y se excreta en la orina y la leche.

Toxicidad

La aflatoxina B_1 se dirige principalmente al hígado, aunque también es tóxica para el tracto gastrointestinal y el sistema hematológico. Las exposiciones a altas dosis producen necrosis aguda del hígado, lo que provoca ictericia y, en muchos casos, la muerte. La toxicidad aguda de aflatoxinas es rara en humanos y requiere el consumo de cantidades de miligramos de aflatoxinas por día durante varias semanas. La exposición crónica a aflatoxinas produce cirrosis hepática e inmunodepresión.

Carcinogenicidad

Con base en una mayor incidencia de carcinoma hepatocelular en humanos expuestos a aflatoxinas y en el apoyo de datos animales y mecanicis-

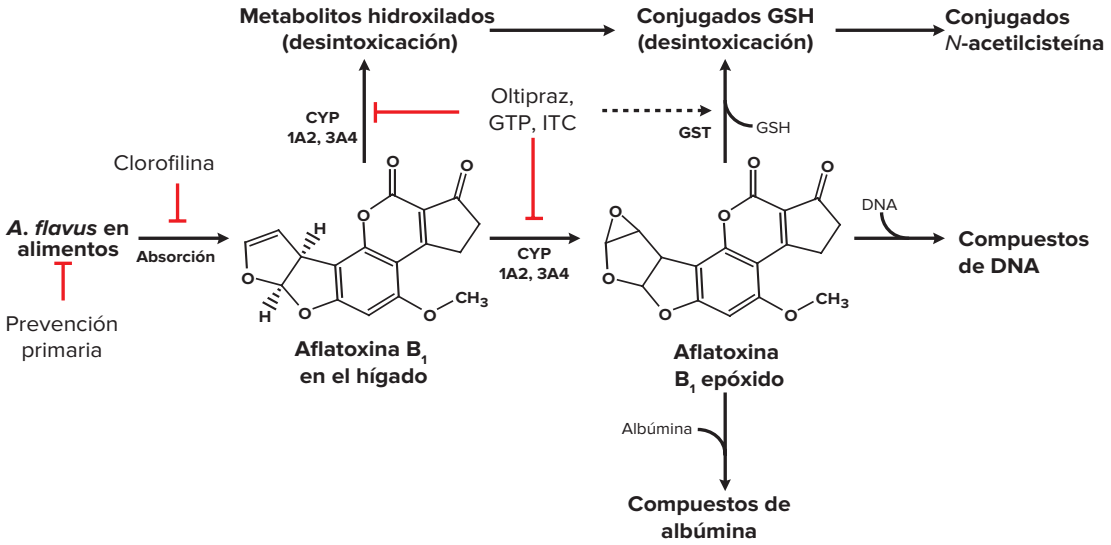


Figura 71-3 *Metabolismo y acciones de aflatoxina B*$_1$. Después de la absorción, la aflatoxina B_1 se activa por los CYP a su 8,9-epóxido, que puede desintoxicarse mediante GST o mediante hidratación espontánea. Alternativamente, puede reaccionar con macromoléculas celulares como DNA y proteínas, lo que lleva a toxicidad y cáncer. El oltipraz, los polifenoles del té verde (GTP) y los isotiocianatos (ITC), disminuyen la carcinogénesis de las aflatoxinas al inhibir los CYP implicados en la activación de la aflatoxina y aumentar la síntesis del cofactor GSH para las GST involucradas en la desintoxicación.

tas, IARC ha clasificado la aflatoxina B_1 como carcinógeno humano conocido (grupo 1) (IARC, 2002). La exposición a aflatoxinas y el virus de la hepatitis B funcionan de manera sinérgica para causar carcinoma hepatocelular. La exposición a la aflatoxina o a la hepatitis B sola, aumenta el riesgo de carcinoma hepatocelular 3.4 o 7.3 veces respectivamente; los expuestos a ambos tienen un riesgo 59 veces mayor de cáncer en comparación con los individuos no expuestos (Groopman *et al.*, 2005).

La aflatoxina forma primariamente compuestos de DNA en residuos de desoxiguanosina, que reaccionan en la posición N1 o N7 (IARC, 2002); el 8,9-epóxido de la aflatoxina B_1 reacciona muy fácil con aminas. El aducto N7-guanina se combina mal con la adenina, lo que conduce a transversiones G → T. La exposición a aflatoxinas en humanos se asocia con carcinomas hepatocelulares que tienen una mutación AGG a AGT en el codón 249 del gen supresor tumoral *p53*, que da como resultado la sustitución de una arginina por cisteína (Hussain *et al.*, 2007).

Se están investigando varios mecanismos para la interacción sinérgica entre la hepatitis B y las aflatoxinas (Sylla *et al.*, 1999). El gen X del virus de la hepatitis B codifica una proteína, HBx, que se une e inhibe p53, lo que resulta en la supresión suprimida de la escisión de nucleótidos de los aductos de aflatoxina B_1 (Hussain *et al.*, 2007). La hepatitis B también altera el metabolismo de la aflatoxina B_1 al regular positivamente los genes CYPs, incluido el CYP3A4, y disminuye la actividad de GSH S-transferasa. Además, la vida hepatocelular para reparar el daño causado por la infección de la hepatitis B aumenta la probabilidad de que los compuestos de DNA inducidos por aflatoxinas causen mutaciones. Los efectos hepatotóxicos y promotores de tumores de la hepatitis B también podrían proporcionar un entorno más favorable para la proliferación e invasión de las células iniciadas.

Quimioprevención del carcinoma hepatocelular inducido por aflatoxinas

La relación entre el metabolismo de las aflatoxinas y su carcinogenicidad lo convierte en un objetivo atractivo para estrategias quimiopreventivas que modifiquen su metabolismo (figura 71-3). Inhibir la actividad de CYP o aumentar la conjugación de GSH reducirá la concentración intracelular del 8,9-epóxido y evitará la formación de compuestos de DNA (Groopman *et al.*, 2008; Kensler *et al.*, 2004). El oltipraz, un fármaco antiesquistosómico, inhibe potentemente los CYP e induce genes regulados por ARE que están implicados en la síntesis de GSH. El oltipraz aumenta la excreción del conjugado de aflatoxina *N*-acetilcisteína, lo que indica una conjugación mejorada de GSH epóxido. Con 500 mg/semana, el oltipraz redujo los niveles de aflatoxina M_1, lo que concuerda con la inhibición de la actividad de CYP.

Los polifenoles del té verde (GTP, *green tea polyphenols*) también se han usado para modificar el metabolismo de las aflatoxinas en poblaciones humanas expuestas. Los individuos que recibieron una dosis diaria de 500 o 1 000 mg (equivalente a 1 o 2 L de té verde) demostraron una pequeña disminución en la formación de compuestos de aflatoxina-albúmina, y un gran aumento en la excreción del conjugado de aflatoxina *N*-acetilcisteína, en consonancia con un efecto protector.

Otro enfoque utilizado para la quimioprevención de la hepatocarcinogénesis por aflatoxinas es el uso de "moléculas interceptoras". La clorofilina, una mezcla de sales de clorofila solubles en agua, se une fuertemente a la aflatoxina en el tracto GI, formando un complejo que no se absorbe. *In vitro*, la clorofilina inhibe la actividad de CYP y actúa como un antioxidante. En un ensayo de fase 2, la administración de 100 mg de clorofilina con cada comida redujo los niveles de compuesto de aflatoxina-N7-guanina en la orina. Debido a la fuerte interacción entre la hepatitis B y la aflatoxina en la carcinogénesis, la vacuna contra la hepatitis B reduce la sensibilidad de las personas a la inducción de cáncer por aflatoxinas. La prevención primaria de la exposición a las aflatoxinas a través de la selección manual o fluorescente de cultivos para eliminar aquellos con contaminación por hongos también reduce la exposición humana. Un enfoque de prevención primaria rentable es mejorar el almacenamiento de alimentos para limitar la propagación de *Aspergillus flavus*, que requiere un ambiente cálido y húmedo.

Contaminación del agua y del aire

En Estados Unidos la EPA protege a la población contra los contaminantes del agua y del aire mediante el cumplimiento de la Ley de Agua Limpia (*Clean Water Act*, protege al público y al medio ambiente de la contaminación del agua); la Ley de Agua Potable Segura (*Safe Drinking Water Act*, garantiza la calidad del agua potable), y la Ley de Aire Limpio (*Clean Air Act*, para proteger al público de los contaminantes del aire). Bajo estas leyes, la EPA consulta la evaluación de riesgos científicos con análisis económicos y otros factores para desarrollar regulaciones sobre la liberación o presencia de contaminantes específicos para limitar su efecto sobre la salud humana y el medio ambiente.

La detección de toxicidad de muchos contaminantes del agua ha llevado al desarrollo de niveles máximos de contaminantes (MCL) para el agua potable. Para protegerse de posibles efectos adversos para la salud, un MCL primario establece el nivel para un contaminante que no debe excederse. El MCL primario se basa en la consideración de la curva dosis-respuesta tóxica y en si existe un método analítico lo suficientemente sensible para medir el contaminante a los fines del cumplimiento. Un MCL secundario no se aplica, pero se establece por su valor sensorial (p. ej., sabor, color, olor) que puede no afectar la salud. En la actualidad, existe preocupación por los desechos farmacéuticos en el suministro de agua, pero no se han establecido MCL para estos compuestos.

La EPA también monitoriza seis contaminantes atmosféricos prioritarios (CO, Pb, NO_x, O_3, partículas, y SO_2) que han determinado que juegan el papel más importante en los efectos de la contaminación del aire en la salud humana. La EPA establece Estándares Nacionales de Calidad del Aire Ambiental (*National Ambient Air Quality Standards*) en los cuales

los niveles locales de estos contaminantes no pueden excederse dentro de un marco de tiempo dado. Las mediciones realizadas por monitores de aire estacionarios proporcionan datos diarios sobre la calidad del aire y también dan lugar a advertencias (p. ej., días de concientización sobre el ozono), que aconsejan a los ciudadanos permanecer en el interior. Las partículas finas, más pequeñas que 2.5 µm de diámetro (PM2.5) son particularmente preocupantes ya que penetran con profundidad en el pulmón y pueden causar o exacerbar la enfermedad respiratoria o cardiovascular.

Metales

Los metales son una clase importante de tóxicos ambientales; son contaminantes ambientales ubicuos que provienen de fuentes tanto naturales como antropogénicas. El CDC enumera el arsénico, el mercurio y el plomo como los tres principales contaminantes que causan preocupación, con base en sus toxicidades y niveles de exposición humana. Aunque hace tiempo que se conoce la toxicidad de los altos niveles de exposición a los metales, en fecha reciente se han apreciado los efectos de la exposición crónica a bajas dosis a los metales. Muchos de los metales tóxicos en el medio ambiente también son cancerígenos (tabla 71-3). Además, varios metales esenciales también son tóxicos en condiciones de sobredosis. El cobre y el hierro están asociados con toxicidades, principalmente dirigidas al hígado a través de la generación de ROS.

Plomo

La exposición crónica a niveles muy bajos de plomo tiene importantes efectos nocivos, en especial en los niños.

Exposición

A pesar de las mejoras sustanciales en las últimas cuatro décadas, la exposición al plomo sigue siendo una gran preocupación, sobre todo para los niños. En Estados Unidos, la pintura de uso doméstico que contiene plomo se prohibió en 1978, mientras que el uso del plomo tetraetílico en la gasolina se eliminó gradualmente entre 1976 y 1996. A pesar de estas prohibiciones, el uso anterior de plomo y óxido de plomo en pintura, y de plomo tetraetílico en la gasolina sigue siendo la principal fuente de exposición al plomo. Este no es degradable y permanece en el polvo, el suelo y la pintura de las casas antiguas. Los niños pequeños están expuestos al plomo mordisqueando trozos de pintura de sabor dulce o ingiriendo polvo y tierra dentro y alrededor de las casas más viejas. La renovación o demolición de edificios antiguos puede causar una exposición sustancial al plomo. La eliminación del plomo de la gasolina redujo los niveles de plomo en el aire en más de 90% entre 1982 y 2002, pero las consecuencias del plomo por la contaminación del aire permanecen en los suelos, particularmente en los entornos urbanos. El plomo también se usa de manera común en la plomería y puede filtrarse al agua potable. La exposición al plomo también se remonta a otras fuentes, como la inhalación de polvos y humos en los campos de tiro, balas retenidas, pigmentos de pintura de artistas, cenizas y humos de madera pintada, cerámica vidriada con plomo, juguetes de plomo, medicinas populares no occidentales, cosméticos, desechos de joyeros, fabricación de baterías caseras y tipos de imprenta de plomo (ATSDR, 2007b). Los BLL en los niños han disminuido constantemente desde la década de 1970, cuando el nivel medio fue de 15 µg/dL. El promedio de BLL en niños es de 1.3 µg/dL en la actualidad.

El CDC actualizó sus recomendaciones para reflejar la comprensión de que no existe un nivel seguro de exposición al plomo para los niños (CDC, 2012). El CDC ya no proporciona un "nivel de preocupación", ya que cualquier exposición al plomo es preocupante en el caso de un niño. En cambio, el CDC enfatiza la prevención primaria de la exposición al plomo en todos los niños y recomienda que los niños con un BLL que los coloca en 2.5% superior (actualmente ≥ 5 µg/dL) se identifiquen como en necesidad de reducción de la exposición y detección adicional. No modificaron la recomendación existente de que los médicos consideren la terapia de quelación para los niños con un nivel de plomo en sangre superior a 45 µg/dL.

La exposición ocupacional al plomo también ha disminuido debido a las regulaciones protectoras. La exposición ocupacional por lo general es a través de la inhalación de polvo que contiene plomo y vapores de plomo. Los trabajadores de las fundiciones de plomo y las fábricas de baterías de almacenamiento corren el mayor riesgo de exposición al plomo. Otros trabajadores en riesgo de exposición al plomo son aquellos asociados con las industrias de soldadura o corte de acero, construcción, caucho y plástico, impresión, cocinas, talleres de reparación de radiadores y cualquier industria donde el plomo esté soldado por llama (ATSDR, 2007b).

Química y modo de acción

El plomo existe en su forma metálica y como cationes divalentes o tetravalentes. El plomo divalente es la forma ambiental primaria; los compuestos de plomo tetravalentes inorgánicos no se encuentran de forma natural. Los complejos de orgánicos de plomo se producen sobre todo con plomo tetravalente e incluyen el aditivo de gasolina plomo tetraetílico.

La toxicidad del plomo es el resultado del mimetismo molecular de otros metales divalentes (Garza *et al.*, 2006), en lo fundamental zinc y calcio. Debido a su tamaño y afinidad electrónica, el plomo altera la estructura de las proteínas, y además puede activar o inhibir de manera inapropiada sus funciones.

ADME

La exposición al plomo ocurre por ingestión o inhalación. La absorción gastrointestinal del plomo varía de manera considerable con la edad y la dieta. Los niños absorben un porcentaje mucho mayor de plomo ingerido (~40% como promedio) que los adultos (<20%). La absorción del plomo ingerido aumenta drásticamente al ayunar. Las deficiencias de calcio o hierro en la dieta aumentan la absorción de plomo, lo que sugiere que el plomo se absorbe a través de transportadores de metal divalente. La absorción de plomo inhalado (~90%) por lo general es mucho más eficiente que a través de la ingesta dietética. El plomo tetraetílico se absorbe con facilidad a través de la piel, pero la absorción transdérmica no ocurre con el plomo inorgánico.

Cerca de 99% del plomo en el torrente sanguíneo se une a la hemoglobina. El plomo se distribuye inicialmente en los tejidos blandos, con par-

TABLA 71-3 Metales tóxicos con exposición frecuente, ambiental u ocupacional[a]

METAL	PRIORIDAD CERCLA[b]	FUENTE COMÚN DE EXPOSICIÓN	SISTEMAS DE ÓRGANOS MÁS SENSIBLES A LA TOXICIDAD	CLASIFICACIÓN COMO CARCINÓGENO POR LA IARC
As	1	Agua potable	CV, piel, otros múltiples	Grupo 1, cancerígeno para humanos: hígado, vejiga, pulmón
Pb	2	Pintura, suelo	CNS, sangre, CV, renal	Grupo 2A, probablemente carcinogénico
Hg	3	Aire, comida	CNS, grupo renal	2B, posiblemente carcinogénico ($MeHg^+$); grupo 3, no clasificable (Hg^0, Hg^{2+})
Cd	7	Ocupacional, comida, fumar,	Renal, respiratorio	Grupo 1, cancerígeno para humanos-pulmón
Cr^{6+}	18	Ocupacional	Respiratorio	
Be	42	Ocupacional, agua	Respiratorio	
Co	49	Ocupacional, alimentos, agua	Respiratorio, CV	Grupo 2B, posiblemente carcinogénico
Ni	53	Ocupacional	Respiratorio, piel (alergia)	Grupo 1, carcinógeno (compuestos solubles de Ni); grupo 2B, posiblemente cancerígeno (Ni metálico)

[a] La ATSDR tiene monografías detalladas y breves resúmenes para cada uno de estos compuestos (disponibles en https://www.atsdr.cdc.gov). La IARC también tiene monografías disponibles (http://monographs.iarc.fr).
[b] CERCLA, Ley de Respuesta Ambiental Integral, Compensación y Responsabilidad (*Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act*).

ticularidad en el epitelio tubular del riñón y el hígado. Con el tiempo, el plomo se redistribuye y se deposita en los huesos, los dientes y el cabello. Alrededor de 95% de la carga corporal de plomo del adulto se encuentra en el hueso. Los huesos en crecimiento acumularán niveles más altos de plomo y pueden formar líneas de plomo visibles por radiografía. El plomo óseo se reabsorbe con lentitud en el torrente sanguíneo, lo que se puede acelerar cuando se agotan los niveles de calcio, incluso durante el embarazo. Pequeñas cantidades de plomo se acumulan en el cerebro, principalmente en la materia gris y los ganglios basales. El plomo cruza con facilidad la placenta.

El plomo se excreta sobre todo en la orina. La concentración de plomo en la orina es directamente proporcional a su concentración libre en plasma (~1% del total de BLL). El plomo se excreta en la leche y el sudor y se deposita en el cabello y las uñas. El suero $t_{1/2}$ de plomo es de 1-2 meses, con un estado estable logrado de alrededor de 6 meses. El plomo se acumula en los huesos, donde su $t_{1/2}$ se estima entre 20-30 años.

Efectos en la salud

Aunque los efectos de la intoxicación por plomo a altas dosis se conocen desde hace más de 2 000 años, recientemente se han descubierto toxicidades insidiosas de la intoxicación crónica por plomo a bajas dosis (BLL <20 µg/dL). El plomo es un tóxico inespecífico; los sistemas más sensibles son los sistemas nervioso, hematológico, cardiovascular y renal (tabla 71-4). El descubrimiento de los efectos de la exposición al plomo en niveles bajos en los resultados de salud complejos, como la función neuroconductual y la presión arterial, ha sido objeto de una amplia investigación y de considerable preocupación pública.

TABLA 71-4 Efectos del plomo sobre la salud

BLL (µg/dL)	EFECTO SOBRE LA SALUD
Niños	
<10	Inhibición del desarrollo neuronal Aumento de la presión sanguínea Pérdida de la audición Inhibición de enzimas de síntesis de hemoglobina Baja estatura Demora en la maduración sexual (niñas)
>10	Efectos inmunológicos (aumento de IgE)
>15	Aumento de la protoporfirina eritrocítica Disminución de la vitamina D
>30	Velocidad de conducción nerviosa deprimida
>40	Anemia
>45	Terapia de quelación garantizada
>60	Cólicos
>70	Encefalopatía
Adultos	
<10	Aumento de la presión sanguínea Inhibición de enzimas de síntesis de hemoglobina Disminución de la filtración glomerular
>20	Aumento de la protoporfirina eritrocítica
>30	Pérdida de audición Enzimuria/proteinuria
>40	Neuropatía periférica Fertilidad reducida Alteración de los niveles de hormona tiroidea Efectos neuroconductuales
>50	Anemia
>60	Cólicos Terapia de quelación garantizada
>100	Encefalopatía

Efectos neurotóxicos. Las mayores preocupaciones con la exposición a niveles bajos de plomo son los retrasos cognitivos y los cambios de comportamiento en los niños (ATSDR, 2007b; Bellinger y Bellinger, 2006). El sistema nervioso en desarrollo es muy sensible a los efectos tóxicos del plomo, con efectos que persisten hasta los niveles más bajos de plomo medibles (Cranfield *et al.*, 2003; Lanphear *et al.*, 2005).

La neurotoxicidad del plomo se debe principalmente a la inhibición de los transportadores y canales de Ca^{2+} y a las actividades alteradas de las proteínas sensibles al Ca^{2+}, incluidas la PKC y la calmodulina (Bellinger y Bellinger, 2006; Garza *et al.*, 2006). Estas acciones limitan la activación normal de las neuronas en respuesta a la liberación de Ca^{2+} y causan una producción o liberación inapropiada de neurotransmisores. El plomo afecta múltiples vías neurotransmisoras, incluidos los sistemas dopaminérgico, colinérgico y glutaminérgico. A altas concentraciones, el plomo causa la disrupción de las membranas, incluida la barrera hematoencefálica, lo que aumenta su permeabilidad a los iones.

El plomo altera el desarrollo cerebral al interferir con la eliminación de sinapsis, la migración neuronal y las interacciones entre las neuronas y las células conectivas. La liberación de neurotransmisores y la señalización PKC determinan qué sinapsis se mantienen y cuáles se pierden durante el desarrollo cerebral; este proceso se ve interrumpido por el plomo. Las alteraciones inducidas por el plomo en el desarrollo cerebral pueden dar como resultado una disminución del cociente intelectual, rendimiento deficiente en los exámenes, deficiencias motoras y del lenguaje, y problemas de conducta tales como distracción, impulsividad, agresividad, corto lapso de atención e incapacidad para seguir secuencias simples de instrucciones (ATSDR , 2007b; CDC, 2014). No hay evidencia de un umbral; las asociaciones son evidentes incluso en el BLL de medida más baja (figura 71-4). Los cambios cognitivos y conductuales causados por el plomo varían considerablemente entre los niños y pueden depender del momento de la exposición.

Los niños con niveles muy altos de BLL (>70 µg/dL) tienen riesgo de encefalopatía. Los síntomas de la encefalopatía inducida por el plomo incluyen letargo, vómitos, irritabilidad, anorexia y vértigo, que pueden progresar a ataxia, delirio y, por último, coma y muerte. Las tasas de mortalidad por encefalopatía inducida por plomo son de alrededor de 25%, y la mayoría de los sobrevivientes desarrollan secuelas a largo plazo, como convulsiones y déficits cognitivos graves.

Los adultos también pueden desarrollar encefalopatía por exposición al plomo, aunque son menos sensibles que los niños. Los trabajadores expuestos crónicamente al plomo pueden desarrollar déficits neuromusculares, denominados parálisis del plomo. Los síntomas de parálisis del plomo, que incluyen la caída de la muñeca y la caída del pie, en épocas anteriores con frecuencia se asociaron a los pintores y otros trabajadores expuestos al plomo, pero hoy en día son raros. El plomo induce la degeneración de las neuronas motoras, generalmente sin afectar las neuronas sensoriales. Los estudios en adultos mayores han demostrado asociaciones entre la exposición al plomo y la disminución del rendimiento en las pruebas de función cognitiva, lo que sugiere que el plomo acelera la neurodegeneración debido al envejecimiento (ATSDR, 2007b).

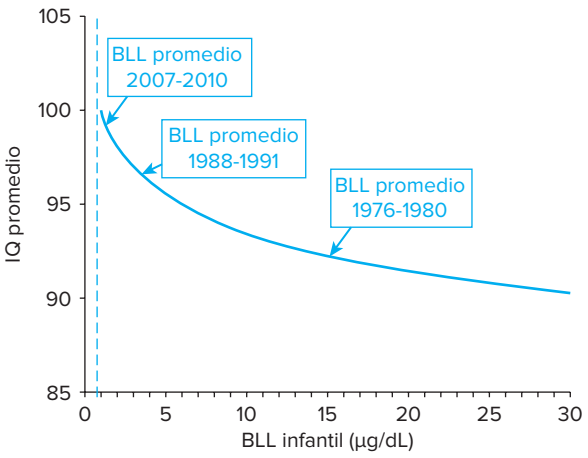


Figura 71-4 *Efecto de la exposición infantil al plomo en el IQ.* La exposición infantil al plomo muestra una relación dosis-respuesta no lineal, con una curva más pronunciada a bajas concentraciones de plomo (curva dosis-respuesta estimada basada en datos de Lanphear *et al.*, 2005, y Canfield *et al.*, 2003). Para comparar, se muestra el promedio de BLL de tres iteraciones de la Encuesta Nacional de Salud y Examen Nutricional (Wheeler y Brown, 2013).

Efectos cardiovasculares y renales. La presión arterial elevada es el último efecto de la exposición al plomo de bajo nivel (BLL <10 µg/dL). Los adultos que estuvieron expuestos al plomo durante la infancia y la niñez tienen presión arterial elevada incluso en ausencia de una exposición reciente (ATSDR, 2007b). La exposición al plomo se asocia con un mayor riesgo de muerte debido a enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares (Schober *et al.*, 2006).

En el riñón, la exposición al plomo de bajo nivel (BLL <10 µg/dL) deprime la filtración glomerular. Los niveles más altos (>30 µg/dL) causan proteinuria y alteración del transporte, mientras que niveles muy altos (>50 µg/dL) causan daño físico permanente, incluida la nefropatía tubular proximal y la glomeruloesclerosis. La alteración de la filtración glomerular y la presión arterial elevada están estrechamente interrelacionadas y es probable que tengan efectos causantes entre sí (ATSDR, 2007b).

Se cree que los efectos cardiovasculares del plomo implican la producción de ROS, que reaccionan con el NO para prevenir la vasodilatación (Vaziri y Khan, 2007). No se sabe cómo el plomo reduce la tasa de filtración glomerular, aunque hay evidencia de que el plomo se dirige a las mitocondrias renales e interfiere con la cadena de transporte de electrones (ATSDR, 2007b).

Otros efectos. El plomo causa tanto inmunodepresión como aumento de la inflamación, principalmente a través de cambios en la señalización de los linfocitos T y macrófagos auxiliares; estos efectos pueden ocurrir a niveles bajos de BLL en niños (Dietert y Piepenbrink, 2006). El plomo inhibe la actividad de varias enzimas involucradas en la biosíntesis de hem; este efecto persiste hasta un nivel muy bajo de BLL (<10 µg/dL; figura 71-5). La intoxicación crónica por altas dosis de plomo está asociada con la anemia microcítica hipocrómica, que se observa con mayor frecuencia en los niños y es morfológicamente similar a la anemia por deficiencia de hierro. La exposición aguda a altas dosis de plomo afecta el músculo liso del intestino, produciendo síntomas intestinales, denominados cólicos del plomo.

Carcinogénesis. El IARC clasifica el plomo en el grupo 2A, "probablemente carcinógeno para humanos" (IARC, 2006). Los estudios epidemiológicos muestran asociaciones entre la exposición al plomo y los cánceres de pulmón, cerebro, riñón y estómago. Los roedores expuestos al plomo desarrollan tumores renales y algunas ratas desarrollan gliomas. El plomo no es mutágeno, pero aumenta los eventos clastógenos. La carcinogénesis del plomo puede ser el resultado de la inhibición de las proteínas de contacto con el zinc de enlace al DNA, incluidas las que participan en la reparación y síntesis del DNA. El plomo es un buen ejemplo de un carcinógeno no genotóxico.

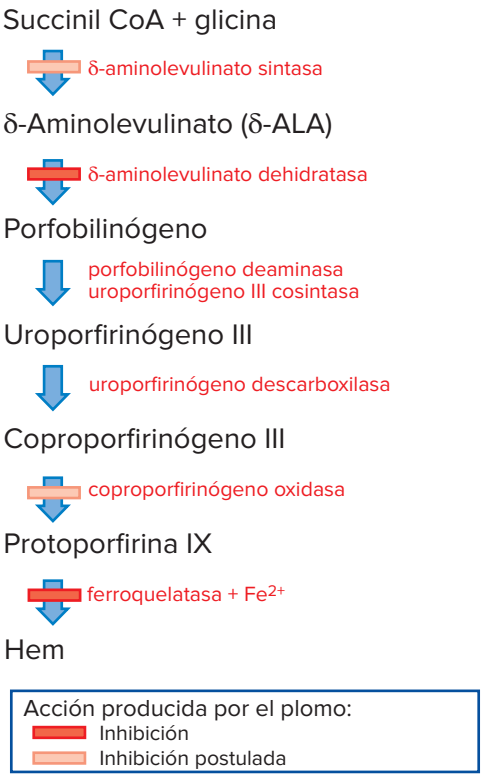


Figura 71-5 *Acciones del plomo en la biosíntesis de hem.*

Tratamiento

La respuesta más importante al envenenamiento por plomo es eliminar la fuente de exposición al plomo. Se deben tomar medidas de apoyo para aliviar los síntomas.

La terapia de quelación está garantizada para niños y adultos con muy alto nivel de plomo en sangre (>45 µg/dL y >60 µg/dL, respectivamente) o síntomas agudos de envenenamiento por plomo (Ibrahim *et al.*, 2006). Para los niños con un BLL superior a 45 µg/dL, pero inferior a 70 µg/dL, se recomienda la quelación oral. Un BLL superior a 70 µg/dL en un niño es una emergencia médica que requiere hospitalización y quelación intravenosa inmediata (American Academy of Pediatrics, 2005). Aunque la terapia de quelación es eficaz para disminuir el BLL y aliviar los síntomas agudos de la intoxicación por plomo, no reduce los efectos crónicos del plomo más allá del beneficio de la reducción del plomo (Rogan *et al.*, 2001). En ratas, los quelantes aumentan la movilización del plomo de los tejidos blandos al cerebro y pueden aumentar los efectos adversos del neurodesarrollo del plomo (Andersen y Aaseth, 2002).

Mercurio

El mercurio es un metal único en el sentido de que es líquido a temperatura ambiente. El mercurio se ha utilizado industrialmente desde la antigua Grecia debido a su capacidad para amalgamarse con otros metales, y su toxicidad fue notada por Hipócrates. El mercurio también se usó como droga terapéutica durante varios siglos. Su uso para el tratamiento de la sífilis inspiró la observación de Paracelso de que "la dosis crea el veneno", uno de los conceptos centrales de la toxicología, y también dio lugar a la expresión de advertencia: "Una noche con Venus, un año con Mercurio". La frase "loco como un sombrerero" se originó a partir de la exposición de los sombrereros al vapor metálico de mercurio durante la producción de fieltro para sombreros que usan nitrato de mercurio. Aunque la frase probablemente inspiró el personaje de El Sombrerero Loco (*Mad Hatter*) en *Alicia en el país de las maravillas*, sus síntomas no son consistentes con la exposición al mercurio.

Exposición

Los cationes inorgánicos de mercurio y el mercurio metálico se encuentran en la corteza terrestre, y el vapor de mercurio se libera de forma natural en el medio ambiente a través de la actividad volcánica y la emisión de gases de los suelos. El mercurio también ingresa a la atmósfera a través de actividades humanas, como la combustión de combustibles fósiles y la extracción de oro. En 2011, la EPA estableció los primeros estándares para reducir las emisiones de mercurio de las centrales eléctricas de carbón. Una vez en el aire, el mercurio metálico se fotooxida a mercurio inorgánico, que luego puede depositarse en ambientes acuáticos tras la lluvia. Los microorganismos pueden conjugar mercurio inorgánico para formar metilmercurio. El metilmercurio se concentra en los músculos y otros tejidos y se bioacumulará en la cadena alimentaria (figura 71-6). Como resultado, las concentraciones de mercurio en los organismos acuáticos en la parte superior de la cadena alimentaria, como el pez espada o los tiburones, son altas (ATSDR, 1999).

La principal fuente de exposición a Hg^0 en la población general es la vaporización de Hg^0 en la amalgama dental. La exposición humana al mercurio orgánico se debe en lo fundamental al consumo de pescado. Otros alimentos contienen mercurio inorgánico a bajos niveles (ATSDR, 1999).

Los trabajadores están expuestos a Hg^0 y mercurio inorgánico, por lo común, a través de la exposición a los vapores. El mayor riesgo de exposición se encuentra en la industria de cloroalcalinos (es decir, lejía) y en otros procesos químicos en los que se usa mercurio como catalizador. El mercurio es un componente de muchos dispositivos, incluidas las pilas alcalinas, las bombillas fluorescentes, los termómetros y otros equipos científicos, y la exposición se produce durante la producción de estos dispositivos. Los dentistas también están expuestos a Hg^0 por amalgama. El Hg^0 puede usarse para extraer oro durante la extracción, lo que resulta en una exposición ocupacional sustancial. Las sales mercúricas se utilizan como pigmentos en pinturas (ATSDR, 1999).

El *timerosal* es un agente antimicrobiano utilizado como conservante en algunas vacunas. Su uso es controvertido porque libera etilmercurio, que es químicamente similar al metilmercurio. Algunos padres han expresado su preocupación de que el timerosal pueda contribuir al autismo. Aunque estas preocupaciones se basaron en un informe largamente desacreditado, la Academia Estadounidense de Pediatría y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos hicieron un llamado para que el reemplazo del timerosal en vacunas mejore la prevalencia de la vacunación, y el timerosal se eliminó de las vacunas infantiles en 2001 (Ball *et al.*, 2001). Al mismo tiempo,

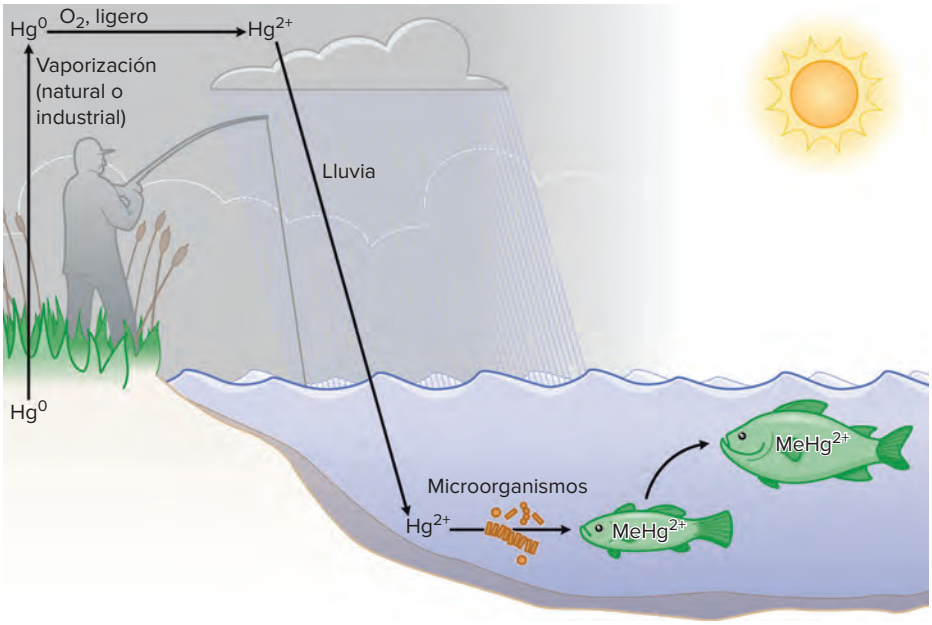


Figura 71-6 ***Movilización de mercurio en el medio ambiente.*** El mercurio metálico (Hg^0) se vaporiza desde la superficie de la Tierra de forma natural y a través de actividades humanas como la quema de carbón. En la atmósfera, el Hg^0 se oxida para formar mercurio inorgánico divalente (Hg^{2+}), que cae a la superficie debido a la lluvia. Las bacterias acuáticas pueden metilar Hg^{2+} para formar metilmercurio ($MeHg^+$). El $MeHg^+$ en el plancton es consumido por peces. Debido a su lipofilia, el $MeHg^+$ se bioacumula en la cadena alimenticia.

los estudios no encontraron ninguna asociación entre el uso del timerosal en las vacunas y los resultados negativos, y el timerosal todavía se usa en las vacunas contra la influenza (Heron y Golding, 2004). La FDA mantiene una lista del contenido de timerosal en las vacunas (http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/SafetyAvailability/VaccineSafety/UCM096228).

Química y modo de acción

Hay tres formas generales de mercurio preocupantes para la salud humana. El mercurio metálico o elemental (Hg^0) es el metal líquido que se encuentra en los equipos científicos y la amalgama dental; es volátil y la exposición es a menudo a su vapor. El mercurio inorgánico puede ser monovalente (*mercuroso*, Hg^{1+}), o divalente (*mercúrico*, Hg^{2+}), y forma una variedad de sales. Los compuestos orgánicos de mercurio consisten en mercurio divalente que se ha vuelto complejo con uno o dos grupos alquílicos. El metilmercurio ($MeHg^+$), que se forma por microorganismos acuáticos en el ambiente, a partir de mercurio inorgánico, es la mayor preocupación. Tanto Hg^{2+} como $MeHg^+$ forman fácilmente enlaces covalentes con el azufre, que causa la mayoría de los efectos biológicos del mercurio. A concentraciones muy bajas, el mercurio reacciona con residuos de sulfhidrilo en muchas proteínas e interrumpe sus funciones. Los microtúbulos son, en lo particular, sensibles a los efectos tóxicos del mercurio, pues este interrumpe su formación y puede catalizar su desarmamiento (Clarkson, 2002). También puede haber un componente autoinmune para la toxicidad del mercurio.

ADME

El vapor de Hg^0 se absorbe de manera fácil a través de los pulmones (~70-80%), pero la absorción GI de Hg^0 es insignificante. Una vez absorbido, el Hg^0 se distribuye por todo el cuerpo y atraviesa las membranas, como la barrera hematoencefálica y la placenta, a través de la difusión. El Hg^0 se oxida por catalasa en las células para formar Hg^{2+}. Poco después de la exposición, se elimina algo de Hg^0 en el aire exhalado. Después de algunas horas, la distribución y la eliminación de Hg^0 se parecen a las propiedades de Hg^{2+}. El vapor de Hg^0 se puede oxidar a Hg^{2+} en el cerebro y retenerlo (ATSDR, 1999).

La absorción gastrointestinal de las sales de mercurio varía dependiendo del individuo y de la sal en particular, y promedia unos 10-15%. Hg^{1+} formará Hg^0 o Hg^{2+} en presencia de grupos sulfhidrilo. El Hg^{2+} se excreta principalmente en la orina y las heces; una pequeña cantidad también puede reducirse a Hg^0 y exhalarse. Con la exposición aguda, predomina la vía fecal, pero después de la exposición crónica, la excreción urinaria se vuelve más importante. Todas las formas de mercurio también se excretan en el sudor y la leche materna, y se depositan en el cabello y las uñas. La $t_{1/2}$ para el mercurio inorgánico es de alrededor de 1-2 meses (ATSDR, 1999).

Los complejos entre $MeHg^+$ y cisteína se parecen a la metionina y pueden ser reconocidos por los transportadores de ese aminoácido y tomados a través de las membranas (Ballatori, 2002). El $MeHg^+$ ingerido por vía oral se absorbe casi por completo en el tracto GI. $MeHg^+$ cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y la placenta, y se distribuye de manera bastante uniforme a los tejidos, aunque las concentraciones son más altas en los riñones (ATSDR, 1999). $MeHg^+$ puede ser desmetilado para formar Hg^{2+} inorgánico. El hígado y el riñón exhiben las mayores tasas de desmetilación, pero esto también ocurre en el cerebro. El $MeHg^+$ se excreta en la orina y las heces, con la vía fecal como dominante. La $t_{1/2}$ para $MeHg^+$ es de aproximadamente 2 meses. Se cree que las propiedades toxicológicas de $MeHg^+$ son el resultado del mimetismo molecular.

Efectos en la salud

Mercurio metálico. La inhalación de altos niveles de vapor de Hg^0 durante una corta duración es en extremo tóxica para el pulmón. Los síntomas respiratorios de exposición a Hg^0 comienzan con tos y opresión en el pecho y pueden progresar a neumonía intersticial y función respiratoria gravemente comprometida. Otros síntomas iniciales incluyen debilidad, escalofríos, sabor metálico, náuseas, vómitos, diarrea y disnea. La exposición aguda a altas dosis de Hg^0 también es tóxica para el sistema nervioso central, con síntomas similares a los de la exposición crónica (figura 71-7).

La toxicidad para el sistema nervioso es la principal preocupación para la exposición crónica a Hg^0. Los síntomas incluyen temblores (en particular de las manos); cambios emocionales (irritabilidad, timidez, pérdida de confianza y nerviosismo); insomnio, pérdida de memoria, atrofia muscular, debilidad, parestesia y déficits cognitivos. Estos síntomas se intensifican y se vuelven irreversibles con los aumentos en la duración y la concentración de las exposiciones. Otros síntomas comunes de la exposición crónica al mercurio incluyen daño renal, taquicardia, pulso lábil, salivación severa y gingivitis.

Sales inorgánicas de mercurio. La ingestión de sales de Hg^{2+} es intensamente irritante para el tracto gastrointestinal, lo que provoca vómitos, diarrea y dolor abdominal. La exposición aguda a sales Hg^{1+} o Hg^{2+} (por lo general en intentos de suicidio) conduce a la necrosis tubular renal, lo que resulta en una disminución de la producción de orina y, a menudo, insuficiencia renal aguda. Las exposiciones crónicas también se dirigen al riñón, predominando la lesión glomerular.

Mercurio orgánico. El CNS es el blanco primario de la toxicidad $MeHg^+$. Los síntomas de la exposición a altas dosis de $MeHg^+$ incluyen alteraciones visuales, ataxia, parestesia, fatiga, pérdida de la audición, dificultad para hablar, déficits cognitivos, temblores musculares, trastornos del movimiento y, después de una exposición severa, parálisis y muerte. El sistema nervioso en desarrollo exhibe una mayor sensibilidad a $MeHg^+$. Los

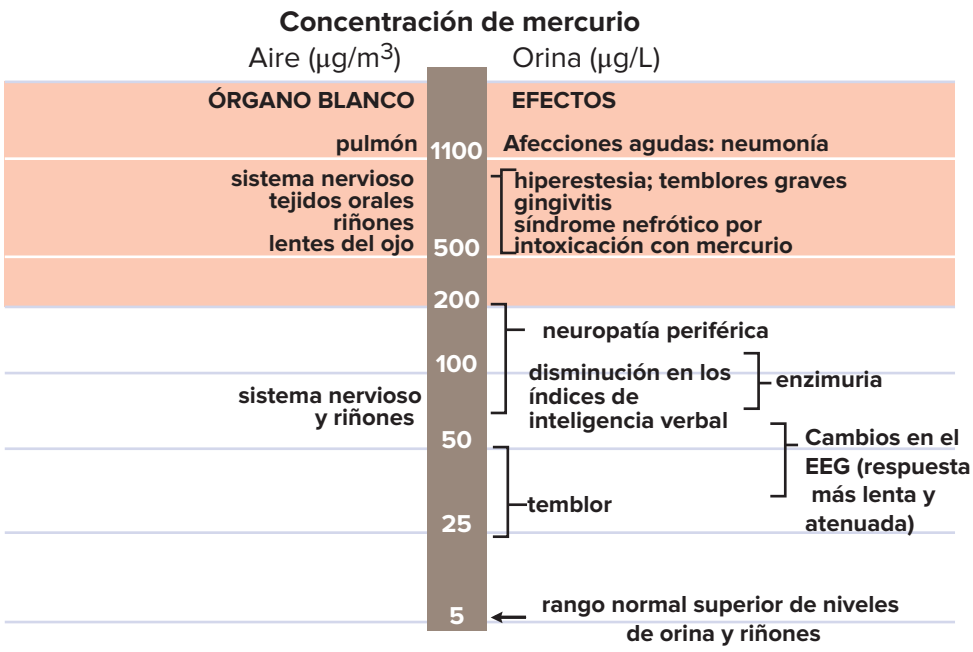


Figura 71-7 *Las concentraciones de mercurio en el aire y la orina se asocian con efectos tóxicos específicos.*

niños expuestos en el útero pueden desarrollar síntomas severos, incluyendo retraso mental y déficits neuromusculares, incluso en ausencia de síntomas en la madre. En los adultos, el $MeHg^+$ causa lesiones focalizadas en áreas específicas del cerebro, mientras que los cerebros de los niños expuestos en el útero sufren un daño generalizado (Clarkson, 2002).

Los efectos de la exposición a bajas dosis de $MeHg^+$ debidas al consumo habitual de pescado son difíciles de evaluar a causa de los efectos beneficiosos opuestos provenientes de los ácidos grasos ω-3 encontrados en los aceites de pescado, y los estudios han arrojado resultados discrepantes (Grandjean *et al.*, 1999; Myers *et al.*, 2003).

Tratamiento

El fin de la exposición a Hg^0 es crítica y es posible que se requiera asistencia respiratoria. La emesis se puede utilizar dentro de los 30-60 minutos de exposición a Hg^{1+} o Hg^{2+}, siempre que el paciente esté despierto y alerta, y no haya daños por corrosión. El mantenimiento del equilibrio electrolítico y los líquidos es importante para estos pacientes. La terapia de quelación es beneficiosa en pacientes con exposición aguda a mercurio inorgánico o metálico. Hay opciones de tratamiento limitadas para $MeHg^+$. La terapia de quelación no proporciona beneficios clínicos, pero las resinas no absorbibles de tioles pueden ser beneficiosas al evitar la absorción de $MeHg^+$ en el tracto GI.

Debido a los efectos contradictorios del mercurio y los ácidos grasos ω-3, existe una considerable controversia con respecto a la restricción de la ingesta de pescado en mujeres en edad reproductiva y en niños. La EPA recomienda limitar la ingesta de pescado a 12 oz (dos comidas) por semana. Muchos expertos creen que esta recomendación es demasiado conservadora. La recomendación de que las mujeres consuman pescado con menor contenido de mercurio (es decir, atún claro en conserva, salmón, abadejo, bagre), y evitar a los principales depredadores, como el pez espada, el tiburón y el blanquillo, no es motivo de controversia.

Arsénico

El arsénico es un metaloide que es común en las rocas y el suelo. Los compuestos de arsénico se han usado durante más de 2 400 años como agentes terapéuticos y venenos. A finales del siglo XIX, Robert Ehrlich acuñó los términos "bala mágica" y "quimioterapia" para describir su trabajo utilizando la arsfenamina, compuesto orgánico del arsénico, para el tratamiento de la sífilis. El uso de arsénico en los medicamentos se ha eliminado en su mayor parte, pero el trióxido de arsénico todavía se usa como un agente de quimioterapia eficaz contra la leucemia promielocítica aguda (capítulo 68).

Exposición

La principal fuente de exposición al arsénico es a través del agua potable. El arsénico se filtra de manera natural del suelo y las rocas hacia el agua de pozos y manantiales (Mead, 2005). Los niveles de arsénico en el agua potable promedian 2 µg/L (ppb) en Estados Unidos, pero pueden ser más de 50 µg/L (cinco veces el MCL establecido por la EPA) en el agua de pozo privada. El agua potable de otras partes del mundo, particularmente de Taiwán, China, Argentina, Chile, Bangladesh y el este de la India, a veces está contaminada con niveles mucho más altos de arsénico (a veces varios cientos de microgramos por litro) y se han producido envenenamientos generalizados (véase figura 71-8). El arsénico puede ingresar al medio ambiente a través de actividades humanas, como el uso de pesticidas que contienen arsénico, la extracción y la quema de carbón. Los alimentos, en especial los mariscos, a menudo están contaminados con arsénico. El arsénico en los mariscos existe sobre todo como compuestos orgánicos (es decir, arsenobetaína), que son mucho menos tóxicos que el arsénico inorgánico. La ingesta diaria humana promedio de arsénico es de 10 µg/d, y casi exclusivamente por alimentos y agua.

Antes de 2003, más de 90% del arsénico utilizado en Estados Unidos era como preservante de la madera tratada a presión, pero la industria de la madera ha reemplazado de forma voluntaria el arsénico por otros conservantes. Se piensa que la madera tratada con arsénico es segura a menos que se queme. La principal fuente de exposición ocupacional al arsénico es la producción y el uso de sus compuestos orgánicos como herbicidas e insecticidas. La exposición al arsénico metálico, la arsina, el trióxido de arsénico y el arseniuro de galio, también ocurre en las industrias de alta tecnología, como la de fabricación de chips de computadora y semiconductores.

Química y modo de acción

El arsénico existe en su forma elemental y en estados trivalentes (arsenitos/ácido arsenioso) y pentavalente (arseniatos/ácido arsénico). La arsina (AsH_3) es un hidruro gaseoso de arsénico trivalente que exhibe toxicidades que son distintas de otras formas. Los compuestos orgánicos de cualquier estado de valencia de arsénico se forman en animales. La toxicidad de un arsénico dado está relacionada con la tasa de eliminación del cuerpo y su capacidad para concentrarse en los tejidos. En general, la toxicidad aumenta en la secuencia: compuestos orgánicos de arsénico $<As^{5+}<As^{3+}<AsH_3$.

Al igual que el mercurio, los compuestos trivalentes de arsénico forman enlaces covalentes con los grupos sulfhidrilo. El complejo piruvato deshidrogenasa (PDH) es en lo particular sensible a la inhibición por arsenicales trivalentes: los dos grupos sulfhidrilo del ácido lipoico que participan en la transferencia de acetato a la coenzima A reaccionan con arsénico para formar un anillo de seis miembros, inhibiendo con eficacia la PDH y otras lipoamidas contentivas de enzimas. El arseniato inorgánico (pentavalente) inhibe la cadena de transporte de electrones. Se cree que el arseniato sustituye de manera competitiva al fosfato durante la formación de ATP, formando un éster de arseniato inestable que se hidroliza con rapidez.

ADME

La absorción de compuestos de arsénico está directamente relacionada con su solubilidad acuosa. Los compuestos poco solubles en agua, como

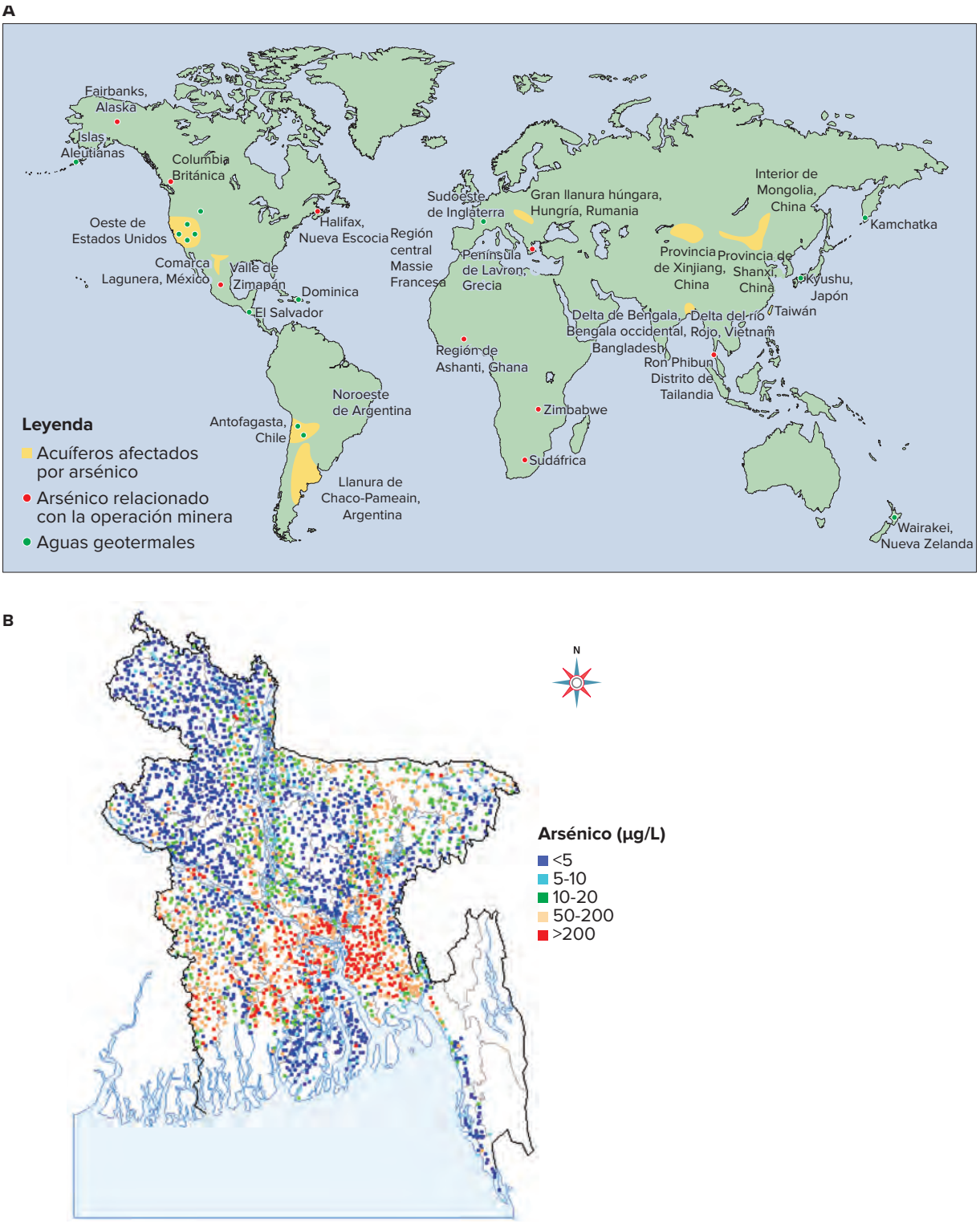


Figura 71-8 *Arsénico en agua potable.* **A.** Mapa mundial que indica las regiones donde hay una mayor exposición al arsénico en el agua potable. **B.** Mapa de Bangladesh que ofrece una representación de las concentraciones de arsénico en muestras de agua potable tomadas de pozos en todo el país. (Adaptado de un informe producido por el Servicio Geológico Británico y el Departamento de Ingeniería de Salud Pública [Bangladesh] emprendiendo un proyecto financiado por el Departamento de Desarrollo Internacional del Reino Unido. Cualquier opinión expresada no es necesariamente la del DFID).

el sulfuro de arsénico, el arseniato de plomo y el trióxido de arsénico, no se absorben bien. Los compuestos de arsénico solubles en agua se absorben con facilidad por inhalación e ingestión. La absorción por el GI de arsénico disuelto en agua potable es más de 90% (ATSDR, 2007a). En dosis bajas, el arsénico se distribuye de manera bastante uniforme a través de los tejidos del cuerpo. Las uñas y el cabello, debido a su alto contenido de sulfhidrilo, exhiben altas concentraciones de arsénico. Después de una alta dosis aguda (es decir, envenenamiento fatal), el arsénico se deposita con preferencia en el hígado y, en menor medida, en el riñón, con niveles elevados observados también en músculos, corazón, bazo, páncreas, pulmones y cerebelo. El arsénico cruza fácilmente la placenta y la barrera hematoencefálica.

El arsénico se biotransforma en humanos y animales (figura 71-9). Los compuestos trivalentes se pueden oxidar de vuelta a compuestos penta-

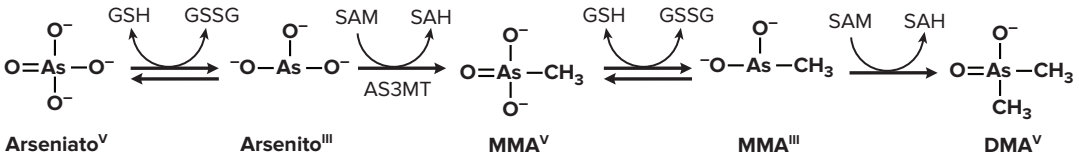


Figura 71-9 *Metabolismo del arsénico.* AS3MT: arsenito metiltransferasa; DMAV: ácido dimetilarínico; GSH: glutatión reducido; GSSG: glutatión oxidado; MMAIII: ácido monometilesarónico; MMAV: ácido monometilarsónico; SAH: S-adenosil-1-homocisteína; SAM: S-adenosil-l-metionina.

valentes, pero no hay evidencia de desmetilación de arsenicales metilados. Los humanos excretan niveles mucho más altos de compuestos de MMA que la mayoría de los otros animales (ATSDR, 2007a). Debido a que los compuestos pentavalentes de arsénico metilado tienen una toxicidad muy reducida, se pensó durante mucho tiempo que la vía de metilación era una vía de desintoxicación. Sin embargo, los arsenicales metilados trivalentes en realidad son más tóxicos que el arsenito inorgánico, debido a una mayor afinidad por los grupos sulfhidrilo, y la formación de MMA^{III} se considera en la actualidad una vía de bioactivación (Aposhian y Aposhian, 2006).

La eliminación de arsenicales por parte de los humanos se produce principalmente en la orina, aunque también se excreta en las heces, el sudor, el pelo, las uñas, la piel y el aire espirado. Comparado con la mayoría de los otros metales tóxicos, el arsénico se excreta con rapidez, con una $t_{1/2}$ de 1-3 días. En los humanos, el arsénico inorgánico ingerido que aparece en la orina es una mezcla de 10-30% de arsenicales inorgánicos, 10-20% de formas monometiladas y 60-80% de formas dimetiladas.

Efectos en la salud

Con la excepción del gas arsina, las diversas formas de ácidos inorgánicos exhiben efectos tóxicos similares. El arsénico inorgánico exhibe una amplia gama de toxicidades, y se ha asociado con efectos en todos los sistemas de órganos probados (ATSDR, 2007a). Los seres humanos también están expuestos a grandes compuestos orgánicos de arsénico en los peces, que son relativamente no tóxicos. Los humanos son las especies más sensibles a los efectos tóxicos del arsénico inorgánico. La exposición aguda a grandes dosis de arsénico (>70-180 mg) a menudo es mortal. La muerte inmediata después de la intoxicación con arsénico, por lo general es el resultado de sus efectos sobre el corazón y el tracto gastrointestinal. A veces la muerte ocurre más tarde, como resultado del efecto combinado del arsénico en múltiples órganos.

Sistema cardiovascular. La exposición aguda y crónica al arsénico causa despolarización del miocardio, arritmias cardiacas y disección cardiaca isquémica; éstos son efectos secundarios conocidos del trióxido de arsénico para el tratamiento de la leucemia. La exposición crónica al arsénico puede causar enfermedad vascular periférica, cuyo ejemplo más dramático es la "enfermedad del pie negro" (*blackfoot disease*), caracterizada por cianosis de las extremidades, particularmente de los pies, que progresa a gangrena. La enfermedad del pie negro es endémica en las regiones de Taiwán, donde el agua de pozo contiene arsénico en niveles de 170 a 800 µg/L. El arsénico dilata los capilares y aumenta su permeabilidad; esto causa edema tras exposiciones agudas, y es probable que sea responsable de la enfermedad vascular periférica después de la exposición crónica.

Piel. Los síntomas dérmicos a menudo son diagnósticos de la exposición al arsénico. El arsénico induce hiperqueratinización de la piel (incluida la formación de múltiples callos o verrugas), especialmente en las palmas de las manos y las plantas de los pies. También causa áreas de hiperpigmentación intercaladas con manchas de hipopigmentación. Estos síntomas se pueden observar en personas expuestas al agua potable con concentraciones de arsénico de al menos 100 µg/L, y son típicas en aquellos expuestos de manera crónica a niveles mucho más altos. Se puede observar hiperpigmentación después de 6 meses de exposición; la hiperqueratinización requiere años. Es más probable que los niños desarrollen estos efectos que los adultos (ATSDR, 2007a, Mead, 2005).

Tracto gastrointestinal. La ingestión aguda o subaguda de arsénico en dosis altas se asocia con síntomas gastrointestinales que van desde calambres leves, diarrea y vómitos hasta hemorragia gastrointestinal y muerte. Los síntomas gastrointestinales son causados por una mayor permeabilidad capilar, que conduce a la pérdida de líquidos. En dosis más altas, el fluido forma vesículas que pueden reventar, lo que lleva a la inflamación y necrosis de la submucosa, y luego a la ruptura de la pared intestinal. Los síntomas gastrointestinales no se observan con la exposición crónica a niveles más bajos de arsénico.

Sistema nervioso. El efecto neurológico más común de la exposición al arsénico agudo o secundario es la neuropatía periférica que involucra neuronas sensoriales y motoras. Este efecto se caracteriza por la pérdida de sensación en las manos y los pies, a menudo seguido de debilidad muscular. La neuropatía ocurre varios días después de la exposición, y puede ser reversible luego del cese de la exposición, aunque la recuperación generalmente no es completa. La exposición al arsénico puede causar déficits intelectuales en los niños (Wasserman *et al.*, 2007). La exposición aguda a altas dosis de arsénico causa encefalopatía en casos raros, con síntomas que pueden incluir dolor de cabeza, letargo, confusión mental, alucinación, convulsiones y coma.

Otras toxicidades no cancerosas. Las exposiciones aguda y crónica al arsénico inducen anemia y leucopenia, probablemente a través de efectos citotóxicos directos sobre las células sanguíneas y la supresión de la eritropoyesis. El arsénico también puede inhibir la síntesis de hem. En el hígado, el arsénico causa infiltraciones grasas, necrosis central y cirrosis de diversa gravedad. La acción del arsénico en capilares, túbulos y glomérulos renales puede causar daño renal severo. El arsénico inhalado es irritante para los pulmones, y el arsénico ingerido puede inducir bronquitis que puede producir bronconeumonía en algunas personas. La exposición crónica al arsénico se asocia con un mayor riesgo de diabetes mellitus.

Carcinogénesis. Las regiones con niveles muy altos de arsénico en el agua potable tienen tasas sustancialmente más altas de cáncer de piel, cáncer de vejiga y cáncer de pulmón. También hay asociaciones entre la exposición al arsénico y otros cánceres, incluidos los tumores hepáticos, renales y de próstata. La exposición a la inhalación de arsénico en entornos ocupacionales causa cáncer de pulmón. La IARC clasifica el arsénico como "carcinógeno para los humanos (grupo 1)".

El desarrollo de fetos y niños pequeños puede estar en mayor riesgo de carcinogénesis por arsénico porque los humanos expuestos al arsénico en el útero y en la niñez temprana tienen un riesgo muy elevado de cáncer de pulmón (Smith *et al.*, 2006). Los estudios en roedores también han observado un aumento en los riesgos de cáncer debido a la exposición en el útero y sugieren que el segundo trimestre del embarazo representa una ventana de susceptibilidad crítica (Waalkes *et al.*, 2007).

El arsénico no daña directamente al DNA; más bien, se cree que el arsénico funciona a través de cambios en la expresión génica, metilación del DNA, inhibición de la reparación del DNA, generación de estrés oxidativo o vías de transducción de señales alteradas (Hartwig *et al.*, 2002; Salnikow y Zhitkovich, 2008). Los compuestos de arsénico pueden actuar como promotores tumorales o cocarcinógenos en roedores, particularmente cuando se combinan con luz ultravioleta. En los humanos, la exposición al arsénico potencia la génesis tumoral en los pulmones por el humo del tabaco. Los fumadores en regiones con altas concentraciones de arsénico en el agua potable tienen un riesgo cinco veces mayor de cáncer en comparación con los fumadores que viven en regiones con bajo contenido de arsénico (Ferreccio *et al.*, 2000). La cocarcinogénesis del arsénico puede involucrar la inhibición de proteínas involucradas en la reparación por escisión de nucleótidos (Hartwig *et al.*, 2002; Salnikow y Zhitkovich, 2008). El arsénico también tiene actividades que alteran el sistema endocrino en varios receptores de hormonas esteroides nucleares, mejorando la transcripción dependiente de hormonas a concentraciones muy bajas e inhibiéndola a niveles ligeramente más altos.

Gas arsina

El gas arsina, formado por la reducción de arsénico en un entorno industrial, es una causa rara de intoxicaciones. La arsina induce una hemólisis rápida y con frecuencia mortal, que probablemente se deba a que la arsina se combina con la hemoglobina y reacciona con el O_2. Pocas horas después de la exposición, los pacientes pueden desarrollar dolor de cabeza, anorexia, vómitos, parestesias, dolor abdominal, escalofríos, hemoglobinuria, bilirrubinemia y anuria. La ictericia aparece después de 24 h. La arsina induce toxicidades renales que pueden progresar a insuficiencia renal. Alrededor de 25% de los casos de exposición a arsina ocasionan la muerte.

Tratamiento

Después de la exposición aguda a todas las formas de arsénico, el paciente debe estabilizarse y debe evitarse una mayor absorción del veneno. La

supervisión estrecha de los niveles de líquidos es importante porque el arsénico puede causar un choque hipovolémico fatal. La terapia de quelación es efectiva luego de una exposición a corto plazo al arsénico, pero tiene poco o ningún beneficio en individuos con exposición crónica. La transfusión de intercambio para restaurar las células sanguíneas y eliminar el arsénico a menudo está justificada después de la exposición al gas arsina (Ibrahim *et al.*, 2006).

Cadmio

El cadmio se descubrió en 1817 y se utilizó por primera vez en la industria a mediados del siglo XX. El cadmio es resistente a la corrosión y exhibe propiedades electroquímicas útiles, lo que ha llevado a su uso en galvanoplastia, galvanización, plásticos, pigmentos de pintura y baterías de níquel-cadmio.

Exposición

En la población general, la principal fuente de exposición al cadmio es a través de los alimentos, con una ingesta diaria promedio estimada de 50 µg. El cadmio también se encuentra en el tabaco y el humo del tabaco; un cigarrillo contiene 1-2 µg de cadmio (Jarup y Akesson, 2009). Los trabajadores de las fundiciones y otras industrias de procesamiento de metales pueden estar expuestos a altos niveles de cadmio, especialmente por inhalación.

Química y modo de acción

El cadmio existe como un catión divalente y no se somete a reacciones de oxidación-reducción. No hay complejos organometálicos covalentes de cadmio de importancia toxicológica. El mecanismo de toxicidad del cadmio no se entiende completamente. Al igual que el plomo y otros metales divalentes, el cadmio puede reemplazar al zinc en los dominios de contactos de zinc con las proteínas y alterarlos. A través de un mecanismo desconocido, el cadmio induce la formación de ROS, dando como resultado la peroxidación de lípidos y el agotamiento de GSH. El cadmio también restituye las citocinas inflamatorias y puede alterar los efectos beneficiosos del NO.

ADME

El cadmio no se absorbe bien en el tracto GI (1.5-5%) pero se absorbe por inhalación (~10%). El cadmio se distribuye sobre todo al hígado y luego al riñón, que en conjunto representan 50% de la dosis absorbida. El cadmio se distribuye de manera bastante uniforme a otros tejidos, pero no cruza la barrera hematoencefálica o la placenta. El cadmio se excreta principalmente en la orina y exhibe una $t_{1/2}$ de 10-30 años (ATSDR, 2012b).

Efectos en la salud

Toxicidad. La toxicidad aguda por cadmio se debe a la irritación local a lo largo de la ruta de absorción. El cadmio inhalado causa irritación del tracto respiratorio con neumonía grave y precoz, acompañada por dolores en el pecho, náuseas, mareos y diarrea. La toxicidad puede progresar a edema pulmonar fatal. El cadmio ingerido induce náuseas, vómitos, salivación, diarrea y calambres abdominales; el vómito y la diarrea a menudo son sangrientos.

Los síntomas de toxicidad crónica por cadmio varían según la ruta de exposición. El pulmón es un objetivo importante del cadmio inhalado, mientras que el riñón es un objetivo principal del cadmio tanto por inhalación como por ingestión.

El cadmio unido a la metalotioneína se transporta al riñón, donde se puede liberar. La toxicidad renal resulta de una mayor excreción de proteínas de bajo peso molecular, especialmente β_2 microglobulina y proteína de unión al retinol. El cadmio también causa lesión glomerular, con una disminución resultante en la filtración. La exposición laboral crónica a cadmio se asocia con un mayor riesgo de insuficiencia renal y muerte. No hay evidencia de un nivel umbral para los efectos del cadmio en el riñón; los niveles de cadmio consistentes con la exposición dietética normal pueden causar toxicidad renal, incluida una reducción en la tasa de filtración glomerular y la clarificación de creatinina (Jarup y Akesson, 2009).

Los trabajadores con exposición por inhalación a largo plazo al cadmio exhiben disminución de la función pulmonar. Los síntomas incluyen bronquitis y fibrosis del pulmón, que conducen a enfisema. La causa exacta de la toxicidad pulmonar inducida por cadmio no se conoce, pero puede ser el resultado de la inhibición de la síntesis de α_1 antitripsina. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica causa una mayor mortalidad en los trabajadores expuestos al cadmio.

Cuando se acompaña de deficiencia de vitamina D, la exposición al cadmio aumenta los riesgos de fracturas y osteoporosis. Esto puede ser un efecto del cadmio que interfiere con la homeostasis del calcio y del fosfato debido a su toxicidad renal.

Carcinogenicidad. La exposición laboral crónica al cadmio inhalado aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (IARC, 1993; NTP, 2004). El mecanismo de la carcinogénesis del cadmio no se entiende completamente. El cadmio causa aberraciones cromosómicas en trabajadores expuestos, animales tratados y células humanas. También aumenta las mutaciones y dificulta la reparación del DNA en las células humanas (NTP, 2004). El cadmio sustituye al zinc en las proteínas de reparación del DNA y las polimerasas, y puede inhibir la reparación por escisión de nucleótidos, la reparación por escisión de bases y la DNA polimerasa responsable de reparar roturas de cadena única (Hartwig *et al.*, 2002). Existe evidencia de que el cadmio también altera las vías de señalización celular e interrumpe los controles celulares de proliferación (Waisberg *et al.*, 2003). Por tanto, el cadmio actúa como un carcinógeno no tóxico.

Tratamiento

El tratamiento para la intoxicación por cadmio es sintomático. Los pacientes que han inhalado cadmio pueden necesitar soporte respiratorio. Los pacientes con insuficiencia renal como resultado de una intoxicación por cadmio pueden necesitar un trasplante. No hay evidencia de beneficio clínico de la terapia de quelación después de la intoxicación por cadmio, y la terapia de quelación puede provocar efectos adversos (ATSDR, 2012b).

Cromo

El cromo es un metal de importancia industrial usado en varias aleaciones, particularmente en el acero inoxidable, que contiene al menos un 11% de cromo. El cromo puede oxidarse a múltiples estados de valencia, siendo las dos formas de importancia biológica la trivalente (Cr^{III}) y la hexavalente (Cr^{VI}). El cromo existe en la naturaleza casi con exclusividad como forma trivalente, y el Cr^{III} es un metal esencial implicado en la regulación del metabolismo de la glucosa. Se cree que Cr^{VI} es responsable de los efectos tóxicos del cromo (ATSDR, 2012a).

Exposición

La exposición al cromo en la población en general se produce sobre todo a través de la ingestión de alimentos, aunque también hay exposición del agua potable y el aire. Los trabajadores están expuestos al cromo durante la producción de cromato, la producción y soldadura de acero inoxidable, el cromado, la aleación de ferrocromo y la producción de pigmentos de cromo, y en las industrias de curtido. La exposición usualmente es a una mezcla de Cr^{III} y Cr^{VI}.

Química y modo de acción

El cromo se produce en su estado metálico o en cualquier estado de valencia entre divalente y hexavalente. Cr^{III} es la forma más estable y común. Cr^{VI} es corrosivo y se reduce con facilidad a estados de valencia más bajos. La idea principal de las diferentes propiedades toxicológicas de Cr^{III} y Cr^{VI} se cree que son diferencias en su absorción y distribución. El cromato hexavalente se parece al sulfato y al fosfato, y puede transportarse a través de las membranas mediante transportadores de aniones. Una vez dentro de la célula, el Cr^{VI} se somete a una serie de pasos de reducción formando, por último, el Cr^{III}, el cual se supone causa la mayoría de los efectos tóxicos. El cromo trivalente forma fácilmente interacciones covalentes con el DNA. El cromo hexavalente también induce estrés oxidativo y reacciones de hipersensibilidad.

ADME

La absorción del cromo inhalado depende de su solubilidad, estado de valencia y tamaño de partícula. Las partículas más pequeñas se depositan más profundamente en los pulmones. La absorción en el torrente sanguíneo de formas hexavalentes y solubles es más alta que las formas trivalentes o insolubles, y el resto a menudo se retiene en los pulmones. Cerca de 50-85% de las partículas de Cr^{VI} inhaladas (<5 µm) se absorben. La absorción del cromo ingerido es inferior a 10% y varía según la solubilidad en agua. El Cr^{VI} atraviesa las membranas por transporte facilitado, mientras que Cr^{III} se cruza por difusión. El Cr^{VI} se distribuye a todos los tejidos y cruza la placenta. Los niveles más altos se alcanzan en el hígado, riñón y hueso; el Cr^{VI} también se retiene en los eritrocitos. La excreción se produce principalmente a través de la orina, con pequeñas cantidades que también se excretan en la bilis y la leche materna y se depositan en el cabello y las uñas. La $t_{1/2}$ de Cr^{VI} ingerido es de cerca de 40 h; la $t_{1/2}$ de Cr^{III} es de unas 10 h (ATSDR, 2012a).

Efectos en la salud

Toxicidad. La exposición aguda a dosis muy altas de cromo causa la muerte a través del daño a múltiples órganos, particularmente el riñón. La exposición crónica a bajas dosis de cromo causa toxicidad en el sitio de contacto. Los trabajadores expuestos al cromo inhalado desarrollan sín-

tomas de irritación de los pulmones y del tracto respiratorio superior, disminución de la función pulmonar y neumonía. La exposición crónica al cromo por ingestión, incluso después del aclaramiento mucociliar de partículas inhaladas, causa síntomas de irritación gastrointestinal (úlcera oral, diarrea, dolor abdominal, indigestión y vómitos). El Cr^{VI} es un irritante dérmico y puede causar ulceración o quemaduras. La exposición a dosis bajas por cualquier ruta hace que algunas personas se sensibilicen. Estas personas desarrollarán dermatitis alérgica después de la exposición dérmica al cromo, incluidos los productos que contienen cromo metálico. Los trabajadores sensibilizados con cromo a menudo también desarrollan asma luego de la exposición por inhalación (ATSDR, 2012a).

Carcinogenicidad. Los compuestos Cr^{VI} son carcinógenos humanos conocidos del grupo 1 (IARC, 1990). No hay pruebas suficientes para la carcinogénesis del cromo metálico y trivalente (clasificado en el grupo 3 de la IARC). Los trabajadores expuestos a Cr^{VI} por inhalación tienen una incidencia y mortalidad elevadas de cáncer de pulmón y nasal. La exposición ambiental a Cr^{VI} en el agua potable aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de estómago.

Existen múltiples mecanismos potenciales para la carcinogenicidad del cromo (Salnikow y Zhitkovich, 2008). La reducción de Cr^{VI} a Cr^{III} ocurre con la oxidación concomitante de moléculas celulares. El ascorbato es el principal reductor, pero otras moléculas, como el GSH, los lípidos, las proteínas y el DNA, también se pueden oxidar. El Cr^{III} forma una gran cantidad de compuestos de DNA covalente, principalmente en la cadena principal del esqueleto de fosfato. Los compuestos de DNA no son muy mutágenos y se arreglan mediante la reparación por escisión de nucleótidos. Se cree que el alto nivel de actividad de reparación de escisión de nucleótidos después de la exposición al cromo contribuye a la carcinogénesis, ya sea previniendo la reparación de lesiones mutagénicas formadas por otros carcinógenos, o mediante la formación de roturas de cadena única debido a una reparación incompleta. El cromo también forma enlaces cruzados entre el DNA y la proteína. La inflamación crónica debida a la irritación inducida por cromo también puede promover la formación de tumores.

Tratamiento

No existen protocolos estándares para el tratamiento de la corrosión aguda del cromo. Un enfoque que ha demostrado ser prometedor en los roedores es el uso de reductores tales como ascorbato, GSH o *N*-acetilcisteína para reducir Cr^{VI} a Cr después de la exposición pero antes de la absorción para limitar la biodisponibilidad (ATSDR, 2012a). Estos compuestos y el EDTA también aumentan la excreción urinaria de cromo después de una exposición de alta dosis, en particular si se administran lo suficientemente pronto para evitar la absorción en las células. La transfusión de intercambio para eliminar el cromo del plasma y los eritrocitos puede ser beneficiosa.

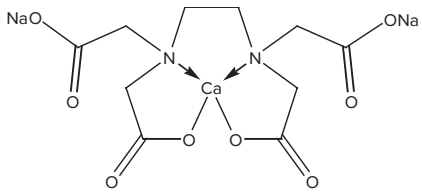
Tratamiento para la exposición de metales

La respuesta más importante a las exposiciones a los metales, sean ambientales u ocupacionales, es eliminar la fuente de la exposición. También es importante estabilizar al paciente y proporcionar un tratamiento sintomático.

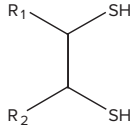
El tratamiento de las intoxicaciones agudas por metales a menudo implica el uso de quelantes. Un quelante es un compuesto que forma complejos estables con metales, típicamente como anillos de cinco o seis miembros. La formación de complejos entre el quelante y los metales debe evitar o revertir la unión del metal a ligandos biológicos. El quelante ideal debe ser altamente soluble en agua, ser resistente a la biotransformación, alcanzar sitios de almacenamiento de metales, formar complejos estables y no tóxicos con metales tóxicos, y ser excretado con facilidad como un complejo de quelante de metales. También es deseable una baja afinidad por los metales esenciales calcio y zinc, porque los metales tóxicos a menudo compiten con estos metales por la unión a proteínas. En casos de exposición aguda a altas dosis de la mayoría de los metales, la terapia de quelación reduce la toxicidad. Sin embargo, después de la exposición crónica, dicha terapia no muestra beneficios clínicos más allá de los de cesación de la exposición y, en algunos casos, hace más daño que bien. La terapia de quelación puede aumentar los efectos neurotóxicos de metales pesados y sólo se recomienda para intoxicaciones agudas. Las estructuras de los quelantes más comúnmente utilizados se muestran en la figura 71-10.

Ácido etilendiaminotetraacético

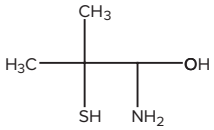
El ácido etilendiaminotetraacético (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) y sus diversas sales son quelantes efectivos de metales divalentes y trivalentes. $CaNa_2EDTA$ es la sal de EDTA preferida para el envenenamiento



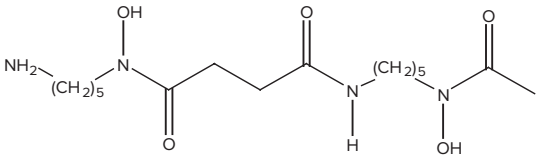
$CaNa_2EDTA$



Dimercaprol: $R_1=CH_2OH$, $R_2=H$
Succímero: $R_1=R_2=COOH$
DMPS: $R_1=CH_2SO_3H$, $R_2=H$



Penicilamina



Deferoxamina

Figura 71-10 *Estructuras de quelantes usadas comúnmente para tratar la intoxicación aguda por metales.*

por metales, con la condición de que dicho metal tenga una mayor afinidad por el EDTA que el calcio. $CaNa_2EDTA$ es eficaz para el tratamiento del envenenamiento agudo con plomo, particularmente en combinación con dimercaprol, pero no es un quelantes eficaz del mercurio o el arsénico *in vivo*.

Química y modo de acción

Los efectos farmacológicos de $CaNa_2EDTA$ resultan de la quelación de metales divalentes y trivalentes en el cuerpo. Los iones metálicos accesibles con una mayor afinidad por $CaNa_2EDTA$ que por el Ca^{2+} se unirán a dicho compuesto, se movilizarán y, de manera usual, se excretarán. Debido a que EDTA es cargado en un pH fisiológico, no penetra significativamente en las células. $CaNa_2EDTA$ moviliza varios cationes metálicos endógenos, que incluyen zinc, manganeso y hierro. La suplementación adicional con zinc después de la terapia de quelación puede ser beneficiosa. El uso terapéutico más común de $CaNa_2EDTA$ es para la intoxicación aguda con plomo. El $CaNa_2EDTA$ no proporciona beneficios clínicos para el tratamiento del envenenamiento crónico con plomo.

El $CaNa_2EDTA$ está disponible como edetato de calcio disódico (*calcio disodium versenate*). La administración intramuscular de $CaNa_2EDTA$ produce una buena absorción, pero produce un fuerte dolor en el sitio de la inyección; en consecuencia, la inyección del quelante a menudo se mezcla con un anestésico local o se administra por vía intravenosa. Para uso intravenoso, el $CaNa_2EDTA$ se diluye en dextrosa a 5%, o en solución salina a 0.9%, y se administra lentamente por goteo intravenoso. Es necesaria una solución diluida para evitar la tromboflebitis.

ADME

Menos de 5% de $CaNa_2EDTA$ se absorbe desde el tracto GI. Después de la administración intravenosa, $CaNa_2EDTA$ tiene una $t_{1/2}$ de 20-60 min. En sangre, el $CaNa_2EDTA$ se encuentra sólo en el plasma. El $CaNa_2EDTA$ se excreta en la orina por filtración glomerular, por lo que la función renal adecuada es necesaria para una terapia exitosa. La alteración del pH o de la velocidad del flujo de la orina no tienen ningún efecto sobre la tasa de excreción. Hay muy poca degradación metabólica de EDTA. El fármaco se distribuye principalmente en los fluidos extracelulares; pequeñas cantidades acceden al fluido espinal (5% de la concentración plasmática).

Toxicidad

El principal efecto tóxico de $CaNa_2EDTA$ se produce sobre el riñón. Grandes dosis repetidas del fármaco pueden eventualmente causar la degeneración de las células tubulares proximales. Los primeros efectos renales suelen ser reversibles, y las anormalidades urinarias desaparecen con ra-

pidez con el cese del tratamiento. El mecanismo más probable de toxicidad es quelación de metales esenciales, en particular del zinc, en células tubulares proximales. Para minimizar la nefrotoxicidad, se debe establecer una producción de orina adecuada antes y durante el tratamiento con $CaNa_2EDTA$. Para los pacientes con encefalopatía por plomo y edema cerebral, el $CaNa_2EDTA$ puede conducir a un aumento potencialmente fatal de la presión intracraneal después de la administración intravenosa. La administración intramuscular es preferible para estos pacientes.

La administración intravenosa rápida de una forma que carece de calcio, como Na_2EDTA, causa tetania hipocalcémica. Sin embargo, una infusión lenta (<15 mg/min) administrada a un individuo normal no provoca síntomas de hipocalcemia debido a la disponibilidad de reservas extracirculatorias de Ca^{2+}. Por el contrario, $CaNa_2EDTA$ se puede administrar por vía intravenosa sin efectos adversos debido a que el cambio en la concentración de Ca^{2+} en el plasma y en el cuerpo total es insignificante.

Otros efectos secundarios asociados con $CaNa_2EDTA$ incluyen malestar general, fatiga y sed excesiva, seguidos por la aparición repentina de escalofríos y fiebre y mialgia posterior, cefalea frontal, anorexia, náuseas y vómitos ocasionales y, en raras ocasiones, aumento de la frecuencia y urgencia urinarias. El $CaNa_2EDTA$ es teratogénico en animales de laboratorio, probablemente como resultado del agotamiento del zinc; se debe usar en mujeres embarazadas sólo en condiciones en las cuales los beneficios con claridad superan los riesgos (Kalia y Flora, 2005). Otros posibles efectos incluyen estornudos, congestión nasal y lagrimeo, glucosuria, anemia, dermatitis con lesiones sorprendentemente similares a las de la deficiencia de vitamina B_6, disminución transitoria de las presiones arteriales sistólica y diastólica, tiempo de protrombina prolongado e inversión de la onda T en el electrocardiograma.

Dimercaprol

El dimercaprol fue desarrollado durante la Segunda Guerra Mundial como un antídoto para la lewisita, un gas de guerra arsenical vesicante, de ahí su nombre alternativo: antilewisita británica (BAL: *British anti-Lewisite*). Los arsenicales y otros metales pesados forman un anillo de quelato estable, y relativamente no tóxico, con dimercaprol.

Química y modo de acción

Las acciones farmacológicas del dimercaprol resultan de la formación de complejos de quelación entre sus grupos sulfhidrilo y los metales. La disociación de complejos de dimercaprol-metal y la oxidación de dimercaprol se producen *in vivo*. El enlace azufre-metal puede ser inestable en la orina tubular ácida, lo que puede aumentar el suministro de metal al tejido renal y aumentar la toxicidad. El régimen de dosificación debe mantener una concentración adecuada de dimercaprol en plasma para favorecer la formación continua del complejo 2:1 más estable (BAL-metal). Sin embargo, debido a los notables efectos secundarios relacionados con la dosis, se deben evitar concentraciones plasmáticas excesivas. Por tanto, la concentración en plasma debe mantenerse mediante una dosificación repetida hasta que el metal se excreta. El dimercaprol es más beneficioso cuando se administra lo más pronto posible después de la exposición al metal, porque es más eficaz para prevenir la inhibición de las enzimas sulfhidrilo que para reactivarlas. El dimercaprol limita la toxicidad del arsénico, del oro y del mercurio, que forman mercáptidos con grupos sulfhidrilo celulares esenciales. También se usa en combinación con $CaNa_2EDTA$ para tratar el envenenamiento por plomo. El dimercaprol no debe usarse en el envenenamiento por hierro, cadmio o selenio, porque los complejos resultantes de estos metales son más tóxicos que el metal solo, especialmente para los riñones.

ADME

El dimercaprol se administra por inyección intramuscular profunda como una solución de 100 mg/mL en aceite de maní, y no debe usarse en pacientes que son alérgicos a este alimento. Las concentraciones máximas de dimercaprol en sangre se alcanzan en 30-60 min. La $t_{1/2}$ es corta, y la degradación y excreción metabólicas esencialmente se completan en 4 h. El dimercaprol y sus quelatos se excretan en la orina y la bilis; su consumo está contraindicado para después de exposiciones crónicas a metales pesados, ya que no previene los efectos neurotóxicos. Existe evidencia en animales de laboratorio de que el dimercaprol moviliza plomo y mercurio desde varios tejidos al cerebro (Andersen y Aaseth, 2002). Este efecto puede deberse a la naturaleza lipofílica del dimercaprol, y no se observa con sus análogos más hidrófilos que se describen más adelante en este capítulo (véanse succímero y sulfonato sódico de 2,3-dimercaptopropano).

Toxicidad

Los efectos colaterales ocurren en aproximadamente 50% de los sujetos que reciben 5 mg/kg por vía intramuscular. El dimercaprol causa un aumento en las presiones arteriales sistólica y diastólica, acompañado de taquicardia. La presión aumenta de inmediato pero vuelve a la normalidad en 2 h. El dimercaprol también puede causar ansiedad y malestar, náuseas y vómitos, dolor de cabeza, sensación de ardor en la boca y la garganta, sensación de constricción o dolor en la garganta y el tórax, conjuntivitis, blefaroespasmo, lagrimeo, rinorrea, salivación, sensación de hormigueo en las manos, sensación de ardor en el pene, sudoración, dolor abdominal y la aparición ocasional de abscesos estériles dolorosos en el sitio de la inyección. El complejo dimercaprol-metal se descompone fácilmente en un medio ácido; la producción de orina alcalina protege el riñón durante la terapia. Los niños reaccionan de manera similar a los adultos, aunque alrededor de 30% también pueden experimentar una fiebre que desaparece al retirar los medicamentos. El dimercaprol está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática, excepto cuando esta afección es consecuencia de intoxicación con arsénico.

Succímero

El succímero (ácido 2,3-dimercaptosuccínico [DMSA]) ha sido aprobado en Estados Unidos para el tratamiento de niños con BLL superior a 45 µg/dL. Debido a su disponibilidad oral, perfil de toxicidad mejorado, y quelación selectiva de metales pesados, el succímero también se utiliza, sin que esté aprobado para ello, en el tratamiento de adultos con intoxicación por plomo, y para el tratamiento de intoxicación con arsénico y mercurio, aunque no se han realizado grandes ensayos clínicos para estas indicaciones.

Química y modo de acción

El succímero es un quelante efectivo por vía oral, químicamente similar al dimercaprol, pero contiene dos ácidos carboxílicos que modifican el espectro de absorción, distribución y quelación del fármaco. Tiene un perfil de toxicidad mejorado sobre el dimercaprol.

ADME

Después de la absorción, el succímero se biotransforma en un disulfuro mixto con cisteína (Aposhian y Aposhian, 2006). El succímero reduce el BLL y atenúa la toxicidad del plomo. El quelato succímero-plomo se elimina tanto en la orina como en la bilis. La fracción eliminada en la bilis puede someterse a la circulación enterohepática.

El succímero tiene varias características preferibles en comparación con otros quelantes. Es biodisponible por vía oral y, debido a su naturaleza hidrófila, no moviliza metales al cerebro ni penetra en las células. Tampoco produce una quelación significativa de metales esenciales como el zinc, el cobre o el hierro. Como resultado de estas propiedades, el succímero exhibe un perfil de toxicidad mucho mejor en relación con otros quelantes. Los estudios en animales sugieren que el succímero también es eficaz como quelante de arsénico, cadmio, mercurio y otros metales tóxicos (Andersen y Aaseth, 2002; Kalia y Flora, 2005).

Toxicidad

El succímero es mucho menos tóxico que el dimercaprol. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia son náuseas, vómitos, diarrea y pérdida del apetito. En algunos pacientes, las erupciones requieren la interrupción de la terapia. Se han observado elevaciones transitorias en las transaminasas hepáticas con el tratamiento con succímero.

Sulfonato sódico de 2,3-dimercaptopropano (DMPS)

Otro compuesto dimercapto, el DMPS, se usa para la quelación de metales pesados. El DMPS no está aprobado por la FDA, pero está aprobado para su uso en Alemania. El DMPS está disponible en farmacias de compuestos y algunos médicos de Estados Unidos lo utilizan.

Química y modo de acción

El DMPS es un quelante clínicamente efectivo contra el plomo, el arsénico y en especial el mercurio. Está disponible por vía oral y se excreta con rapidez, sobre todo a través de los riñones. Tiene una carga negativa y exhibe propiedades de distribución similares a las del succímero. El DMPS es menos tóxico que el dimercaprol, pero moviliza el zinc y el cobre y, por tanto, es más tóxico que el succímero. En un ensayo clínico pequeño, el DMPS exhibió algún beneficio clínico para el tratamiento ante envenenamiento crónico con arsénico (Kalia y Flora, 2005), pero se necesitan estudios clínicos más exhaustivos.

Penicilamina; trientina

La penicilamina es un quelante eficaz del cobre, el mercurio, el zinc y el plomo, y promueve la excreción de estos metales en la orina. La penicila-

mina está indicada para el uso en pacientes con enfermedad de Wilson (exceso de carga corporal de cobre debido a la disminución de la excreción), y se usa en otras intoxicaciones de metales pesados. La penicilamina es más tóxica, y menos potente y selectiva, para la quelación de metales pesados en comparación con otros fármacos quelantes disponibles. Por tanto, no es un tratamiento de primera línea para la intoxicación aguda con plomo, mercurio o arsénico. Sin embargo, debido a que es económica y biodisponible por vía oral, a menudo se administra en dosis bastante bajas después del tratamiento con $CaNa_2EDTA$ o dimercaprol para garantizar que la concentración de metal en la sangre se mantenga baja después del alta hospitalaria.

ADME

La penicilamina se absorbe bien (40-70%) en el tracto GI. Los alimentos, los ácidos y el hierro reducen su absorción. Las concentraciones máximas en sangre se obtienen 1-3 h después de la administración. La penicilamina es relativamente estable *in vivo* en comparación con la cisteína, su compuesto parental no metilado. La biotransformación hepática es responsable de la degradación de la penicilamina; muy poco fármaco se excreta sin cambios. Los metabolitos se encuentran tanto en la orina como en las heces. La *N*-acetilpenicilamina es más efectiva que la penicilamina para proteger contra los efectos tóxicos del mercurio, presumiblemente porque es más resistente al metabolismo.

Uso terapéutico

La penicilamina está disponible para administración oral. Como terapia de quelación la dosis usual para adultos es 1-1.5 g/d en cuatro dosis divididas, administradas con el estómago vacío para evitar la interferencia de metales en los alimentos. La penicilamina se usa en la enfermedad de Wilson, la cistinuria y la artritis reumatoide (rara vez). Para el tratamiento de la enfermedad de Wilson, generalmente se administra 1-2 g/d en cuatro dosis divididas. La excreción urinaria de cobre debe controlarse para determinar si la dosis de penicilamina es adecuada.

Toxicidad

La penicilamina induce lesiones cutáneas, que incluyen urticaria, reacciones maculares o papulares, lesiones con vesículas grandes, lupus eritematoso y dermatomiositis. También causa sequedad y descamación. La reactividad cruzada con la penicilina puede ser responsable de algunos episodios de reacciones urticariales o maculopapulares con edema generalizado, prurito y fiebre, que ocurren en hasta un tercio de los pacientes que toman penicilamina. Las reacciones hematológicas pueden ser fatales e incluyen leucopenia, anemia aplásica y agranulocitosis. La toxicidad renal inducida por la penicilamina generalmente se manifiesta como proteinuria y hematuria reversibles, pero puede progresar a síndrome nefrótico con glomerulopatía membranosa. Se han reportado muertes raras del síndrome de Goodpasture. Se ha informado disnea grave, aunque infrecuente, por broncoalveolitis inducida por penicilamina. La miastenia grave también ha sido inducida por la terapia a largo plazo con penicilamina. En el etiquetado del producto del fabricante se publica un cronograma específico para la monitorización física y de laboratorio de la piel, la sangre, los riñones, los pulmones, el hígado y otras toxicidades.

La penicilamina es un teratógeno en animales de laboratorio, pero para las mujeres embarazadas con enfermedad de Wilson, los beneficios superan los riesgos. Los efectos secundarios de menor gravedad incluyen náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, anorexia y una pérdida transitoria del gusto ante el dulce y la sal, que se alivia con suplementación de la dieta con cobre. Las contraindicaciones para el tratamiento con penicilamina incluyen embarazo en ausencia de enfermedad de Wilson, insuficiencia renal o antecedentes de agranulocitosis inducida por penicilamina o anemia aplásica. La penicilamina aumenta el requerimiento de piridoxina; se recomienda suplementación con 25 mg diarios.

Trientina

La trientina (dihidrocloruro de trietilentetramina) es una alternativa aceptable para los pacientes con enfermedad de Wilson que no toleran la penicilina. La trientina es efectiva por vía oral. Dosis diarias máximas de 2 g para adultos o 1.5 g para niños se toman en dos a cuatro porciones, con el estómago vacío. La deficiencia de hierro puede ocurrir durante la terapia con trientina; esto se puede superar con cursos cortos de terapia con hierro, pero el hierro y la trientina no deben ingerirse con menos de 2 h entre uno y otro.

Deferoxamina; deferasirox; deferiprona

Química y modo de acción

La deferoxamina se aísla como el quelato de hierro de *Streptomyces pilosus*, y se trata químicamente para obtener el ligando libre de metales. La deferoxamina (mesilato de deferoxamina, desferal) tiene una afinidad notablemente alta por el hierro férrico ($K_a = 10^{31}\ M^{-1}$) junto con una muy baja afinidad por el calcio ($K_a = 10^{2}\ M^{-1}$). *In vitro*, elimina el hierro de la hemosiderina y la ferritina y, en menor medida, de la transferrina. La deferoxamina no elimina el hierro en la hemoglobina ni los citocromos.

ADME y uso terapéutico

La deferoxamina se absorbe poco después de la administración oral y se requiere administración parenteral (intravenosa, intramuscular o subcutánea). Para la toxicidad aguda por hierro, se prefiere la administración intramuscular, excepto en pacientes con colapso cardiovascular o choque. Para los pacientes en estado de choque, el medicamento se administra por vía intravenosa a 10-15 mg/kg/h mediante infusión constante durante los primeros 1 000 mg. Si se necesita un tratamiento adicional superior a 1 000 mg, debe administrarse a una velocidad que no exceda los 125 mg/h. Las tasas de infusión más rápidas generalmente se asocian con hipotensión. Para la intoxicación aguda por hierro sin colapso cardiovascular o choque, la deferoxamina se debe administrar por vía intramuscular a una dosis de 50 mg/kg con una dosis máxima de 1 g. Se pueden administrar dosis subsecuentes de 500 mg, si es necesario, cada 4-12 h. La hipotensión también puede ocurrir con la vía intramuscular. Para la intoxicación crónica con hierro (p. ej., talasemia), se recomienda la administración subcutánea. La administración subcutánea continua debe aplicarse para lograr una dosis de 1-2 g/d. La duración de la infusión (8-24 h) debe valorarse de forma individual para cada paciente. A los pacientes con talasemia pobremente resuelta se les puede administrar deferoxamina por infusión intravenosa lenta (tasa que no debe exceder 15 mg/kg/h) antes o después de recibir la transfusión. La deferoxamina también se puede administrar a través de una dosis intramuscular de 0.5-1.0 g/d. La deferoxamina no se recomienda en la hemocromatosis primaria; la flebotomía es el tratamiento de elección. Sin estar aprobada para ello, la deferoxamina también se ha utilizado para la quelación de aluminio en pacientes que reciben tratamiento de diálisis.

La deferoxamina es metabolizada a productos desconocidos por enzimas plasmáticas. El fármaco original y sus metabolitos se excretan fácilmente en la orina.

Toxicidad

La deferoxamina puede causar una serie de reacciones alérgicas, que incluyen prurito, ronchas, erupción cutánea y anafilaxia. Otros efectos adversos incluyen disuria, malestar abdominal, diarrea, fiebre, calambres en las piernas y taquicardia. Se han reportado casos ocasionales de formación de cataratas. La deferoxamina puede causar neurotoxicidad a largo plazo con altas dosis durante el tratamiento de talasemia dependiente de transfusiones; se han descrito cambios tanto visuales como auditivos. Se ha asociado un "síndrome pulmonar" con una terapia con deferoxamina a dosis altas (10-25 mg/kg/h); taquipnea, hipoxemia, fiebre y eosinofilia son síntomas prominentes. Las contraindicaciones para el uso de deferoxamina incluyen insuficiencia renal y anuria; durante el embarazo, el medicamento debe usarse sólo si está claramente indicado.

Deferasirox; deferiprona

El deferasirox y la deferiprona son quelantes orales aprobados por la FDA para tratar la sobrecarga crónica de hierro en pacientes que reciben transfusiones. El deferasirox también está indicado para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro en síndromes de talasemia no dependientes de la transfusión. Debido a su disponibilidad oral, estos medicamentos pueden permitir mejores tasas de cumplimiento para los pacientes con talasemia. Ambos fármacos forman un quelato sin carga con hierro y parecen ser más efectivos que la deferoxamina para reducir el hierro cardiaco. Sin embargo, ambos llevan advertencias de cuadro negra (el deferasirox para insuficiencia renal, insuficiencia hepática, hemorragia gastrointestinal, y la deferiprona para agranulocitosis, neutropenia). Actualmente no hay datos suficientes para recomendar el reemplazo de deferoxamina como el tratamiento de primera línea para la sobrecarga crónica de hierro.

Agradecimiento: *Curtis D. Klaassen contribuyó a este capítulo en ediciones anteriores de este libro. Hemos conservado parte de su texto en la edición actual.*

Datos farmacológicos para su formulario personal: *quelantes para metales*

Fármacos	Usos terapéuticos	Farmacología clínica y consejos
Quelantes de metales pesados		
$CaNa_2EDTA$ (ácido etilendiaminotetraacético disódico de calcio)	• Envenenamiento agudo con plomo	• Administración IV o IM • No es efectivo para la intoxicación crónica con plomo • Nefrotóxico • La administración IV puede aumentar la presión intracraneal en pacientes con encefalopatía por plomo y edema cerebral • Los suplementos de zinc pueden ser beneficiosos
Dimercaprol	• Intoxicación aguda por arsénico, oro y mercurio • Envenenamiento agudo con plomo (en combinación con $CaNa_2EDTA$)	• Administración IM • No es efectivo para la intoxicación crónica • Aumenta la toxicidad de hierro, cadmio y selenio • El perfil de toxicidad es peor que el del succímero
Succímero	• Tratamiento de niños con plomo en la sangre >45 g/dL • Sin que esté aprobado: para adultos con intoxicación por plomo y para intoxicación por arsénico y mercurio	• Oralmente biodisponible • Perfil de toxicidad mejorado sobre dimercaprol • Reducción de la movilización de plomo al cerebro • Puede causar reacciones alérgicas
Quelantes de cobre		
Penicilamina	• Tratamiento de la intoxicación de cobre debido a la enfermedad de Wilson • Se combina con metales pesados, pero es más tóxico, menos potente y menos selectivo que otras opciones	• Oralmente biodisponible • Alergénico • Nefrotóxico • Causa toxicidades hematológicas • Causa una variedad de otros efectos secundarios
Trientina	• Tratamiento de la enfermedad de Wilson en aquellos intolerantes a la penicilamina	• Oralmente biodisponible • Menos potente que la penicilamina
Quelantes del hierro		
Deferoxamina	• Tratamiento de la intoxicación aguda por hierro • Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debido a la transfusión	• Requiere administración IV, IM, o SC • Se prefiere la administración SC para la sobrecarga crónica de hierro • Uso IV para colapso cardiovascular o choque • Administración IM para otros casos de intoxicación aguda por hierro
Deferasirox	• Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debido a la transfusión • Tratamiento de la sobrecarga de hierro no dependiente de la transfusión	• Oralmente biodisponible • La insuficiencia renal, la insuficiencia hepática y la hemorragia gastrointestinal son causas de preocupación • No recomendado sobre deferoxamina
Deferiprona	• Tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debido a la transfusión	• Oralmente biodisponible • Causa agranulocitosis y neutropenia • No recomendado sobre deferoxamina

Bibliografía

American Academy of Pediatrics, Committee on Environmental Health. Lead exposure in children: prevention, detection, and treatment. *Pediatrics* **2005**;*116*:1036–1046.

Andersen O, Aaseth J. Molecular mechanisms of *in vivo* metal chelation: implications for clinical treatment of metal intoxications. *Environ Health Perspect* **2002**;*110*(suppl):887–890.

Aposhian HV, Aposhian MM. Arsenic toxicology: five questions. *Chem Res Toxicol* **2006**;*19*:1–15.

ATSDR. *Toxicological Profile for Mercury*. Atlanta: ATSDR;**1999**.

ATSDR. *Draft Toxicological Profile for Chromium*. Atlanta: ATSDR;**2012a**.

ATSDR. *Toxicological Profile for Cadmium*. Atlanta: ATSDR;**2012b**.

ATSDR. *Toxicological Profile for Arsenic*. Atlanta: ATSDR;**2007**a.

ATSDR. *Toxicological Profile for Lead*. Atlanta: ATSDR;**2007**b.

Ball LK, *et al.* An assessment of thimerosal use in childhood vaccines. *Pediatrics* **2001**;*107*:1147–1154.

Ballatori N. Transport of toxic metals by molecular mimicry. *Environ Health Perspect* **2002**;*110*(suppl):689–694.

Bellinger DC, Bellinger AM. Childhood lead poisoning: the torturous path from science to policy. *J Clin Invest* **2006**;*116*:853–857.

British Geological Survey and Department of Public Health & Engineering (BGS & DPHE). Arsenic contamination of ground water. (Kinniburgh, D.G,m & Smedley, P.L. (eds.). In: *Geological Survey Technical Report* WC/00/19, 2001.

Canfield RL, *et al.* Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 μg per deciliter. *N Engl J Med* **2003**;*348*:1517–1526.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. *Low Level Lead Exposure Harms Children: A Renewed Call for Primary Prevention*. Atlanta: CDC; **2012**.

Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environ Health Perspect* **2002**;*110*(suppl):11–23.

Conney AH. Induction of microsomal enzymes by foreign chemicals and carcinogenesis by polycyclic aromatic hydrocarbons. G.H.A. Clowes Memorial Lecture. *Cancer Res* **1982**;*42*:4875–4917.

Dietert RR, Piepenbrink MS. Lead and immune function. *Crit Rev Toxicol* **2006**;*36*:359–385.

Evans TR, Kaye SB. Retinoids: present role and future potential. *Br J Cancer* **1999**;*80*:1–8.

Fahey JW, Kensler TW. Role of dietary supplements/nutraceuticals in chemoprevention through induction of cytoprotective enzymes. *Chem Res Toxicol* **2007**;*20*:572–576.

Ferreccio C, *et al.* Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile. *Epidemiology* **2000**;*11*:673–679.

Garza A, *et al.* Cellular mechanisms of lead neurotoxicity. *Med Sci Monit* **2006**;*12*:RA57–RA65.

Grandjean P, *et al.* Methylmercury exposure biomarkers as indicators of neurotoxicity in children aged 7 years. *Am J Epidemiol* **1999**;*150*:301–305.

Groopman JD, *et al.* Aflatoxin and hepatitis B virus biomarkers: a paradigm for complex environmental exposures and cancer risk. *Cancer Biomark* **2005**;*1*:5–14.
Groopman JD, *et al.* Protective interventions to prevent aflatoxin-induced carcinogenesis in developing countries. *Annu Rev Public Health* **2008**;*29*:187–203.
Guengerich FP, *et al.* Involvement of cytochrome P450, glutathione S-transferase, and epoxide hydrolase in the metabolism of aflatoxin B1 and relevance to risk of human liver cancer. *Environ Health Perspect* **1996**;*104*(suppl):557–562.
Hartwig A, *et al.* Interference by toxic metal ions with DNA repair processes and cell cycle control: molecular mechanisms. *Environ Health Perspect* **2002**;*110*(suppl):797–799.
Heron J, Golding J. Thimerosal exposure in infants and developmental disorders: a prospective cohort study in the United Kingdom does not support a causal association. *Pediatrics* **2004**;*114*:577–583.
Hussain SP, *et al.* TP53 mutations and hepatocellular carcinoma: Insights into the etiology and pathogenesis of liver cancer. *Oncogene* **2007**; *26*:2166–2176.
Ibrahim D, *et al.* Heavy metal poisoning: clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med* **2006**;*26*:67–97.
IARC. Chromium, nickel, and welding. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 49. Lyon, France: IARC Press; **1990**.
IARC. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 58. Lyon, France: IARC Press; **1993**.
IARC. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene, and styrene. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 82. Lyon, France: IARC Press; **2002**.
IARC. Inorganic lead and organic lead compounds. In: *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, Vol. 87. Lyon, France: IARC Press; **2006**.
Jarup L, Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. *Toxicol Appl Pharmacol* **2009**;*238*:201–208.
Kalia K, Flora SJ. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health* **2005**;*47*:1–21.
Kensler TW, *et al.* Chemoprevention of hepatocellular carcinoma in aflatoxin endemic areas. *Gastroenterology* **2004**;*127*:S310–S318.
Lanphear BP, *et al.* Low-level environmental lead exposure and children's intellectual function: an international pooled analysis. *Environ Health Perspect* **2005**;*113*:894–899.
Mead MN. Arsenic: in search of an antidote to a global poison. *Environ Health Perspect* **2005**;*113*:A378–A386.
Mena S, *et al.* Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis. *Mutat Res* **2009**;*674*:36–44.
Myers GJ, *et al.* Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* **2003**;*361*: 1686–1692.
National Toxicology Program (NTP). Cadmium and cadmium compounds. In: *Report on Carcinogens*. Research Triangle Park, NC: NTP; **2004**. p. III42–III44.
Omenn GS, *et al.* Chemoprevention of lung cancer: the beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) in high-risk smokers and asbestos-exposed workers. *IARC Sci Publ* **1996**;*136*:67–85.
Penning TM. Polycyclic aromatic hydrocarbons: multiple metabolic pathways and DNA lesions formed. In: Geactinov NE, Broyde S, (eds.). *The Chemical Biology of DNA Damage*. New York, Wiley-VCH, **2009**, 131–148.
Potter JD. The failure of cancer chemoprevention. *Carcinogenesis* **2014**; *35*:974–982.
Rogan WJ, *et al*. The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead. *N Engl J Med* **2001**;*344*:1421–1426.
Salnikow K, Zhitkovich A. Genetic and epigenetic mechanisms in metal carcinogenesis and cocarcinogenesis: nickel, arsenic, and chromium. *Chem Res Toxicol* **2008**;*21*:28–44.
Schober SE, *et al*. Blood lead levels and death from all causes, cardiovascular disease, and cancer: results from the NHANES III mortality study. *Environ Health Perspect* **2006**;*114*:1538–1541.
Smith AH, *et al*. Increased mortality from lung cancer and bronchiectasis in young adults after exposure to arsenic in utero and in early childhood. *Environ Health Perspect* **2006**;*114*:1293–1296.
Sylla A, *et al.* Interactions between hepatitis B virus infection and exposure to aflatoxins in the development of hepatocellular carcinoma: A molecular epidemiological approach. *Mutat Res* **1999**;*428*:187–196.
Szabo E. Selecting targets for cancer prevention: where do we go from here? *Nat Rev Cancer* **2006**;*6*:867–874.
Vaziri ND, Khan M. Interplay of reactive oxygen species and nitric oxide in the pathogenesis of experimental lead-induced hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* **2007**;*34*:920–925.
Vogel VG, *et al*. Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes: the NSABP Study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial. *JAMA* **2006**; *295*:2727–2741.
Waalkes MP, *et al.* Transplacental arsenic carcinogenesis in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* **2007**;*222*:271–280.
Waisberg M, *et al*. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. *Toxicology* **2003**;*192*:95–117.
Wasserman GA, *et al*. Water arsenic exposure and intellectual function in 6-year-old children in Araihazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* **2007**;*115*:285–289.
Wattenberg LW. Chemoprophylaxis of carcinogenesis: a review. *Cancer Res* **1966**;*26*:1520–1526.
Wheeler W, Brown MJ. Blood lead levels in children aged 1–5 years—United States, 1999–2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* **2013**;*62*:245.
William WN, *et al*. Molecular targets for cancer chemoprevention. *Nat Rev Drug Discov* **2009**;*8*:213–225.

Apéndice

Principios de redacción de la receta médica y la conformidad del paciente

Iain L.O. Buxton

EL LATÍN NO SE USA AQUÍ
- ¿Quién puede recetar medicamentos?
- Práctica actual
- Uso apropiado del recetario
- Elección y cantidad del producto farmacéutico dispensado

SUSTANCIAS CONTROLADAS
- Prescripción de sustancias controladas
- Pedidos orales
- Reposiciones
- Prevención de la desviación
- Marihuana

LA RECETA COMO UN PRODUCTO

EL CASO ESPECIAL DE LOS ADULTOS MAYORES

NORMAS Y CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS

CONFORMIDAD
- La relación paciente-proveedor
- Los pacientes y sus creencias
- La terapia

RECETA ELECTRÓNICA

ELIMINACIÓN DE ERRORES EN ÓRDENES DE FÁRMACOS

El latín no se usa aquí

Al escribir recetas, use el inglés (en Estados Unidos) o el idioma dominante del paciente. El latín ya no es el idioma internacional de la medicina, pero varias abreviaturas comúnmente usadas se derivan del uso obsoleto del latín y persisten en la escritura de recetas. Evite usarlas. *Non utuntur latini.*

Algo de latín parece firmemente arraigado en la práctica farmacéutica. Se dice que "Rx" es una abreviatura de la palabra latina *recipere*, que significa "tomar" o "tomar así", como una indicación dirigida a un farmacéutico, que precede a la "receta" del médico para preparar un medicamento. La abreviatura "Sig" para la palabra latina *Signatura*, se usa en la receta para marcar las instrucciones de administración del medicamento.

¿Quién puede recetar medicamentos?

La receta escrita en Estados Unidos está regulada por las juntas estatales de farmacología. En muchos estados, los profesionales de la salud que no sean médicos MD y DO pueden escribir recetas, aunque en algunos casos se excluyen los narcóticos. Los dentistas con licencia, los podólogos, los asistentes médicos (PA, *physician's assistants*), los profesionales de enfermería, los farmacéuticos y los psicólogos clínicos pueden recetar medicamentos bajo diversas circunstancias.

Práctica actual

La receta consiste en una *superscripción*, la *inscripción*, la *suscripción,* el *signa* y el *nombre y firma del prescriptor*, todos ellos contenidos en una sola forma (figura AI-1). La *superscripción* incluye la fecha en que se escribió la receta, el nombre, dirección, peso y edad del paciente y el Rx (*tomar*). El cuerpo de la receta, o *inscripción*, contiene el nombre y la cantidad, o la potencia, del medicamento a dispensar, o el nombre y la potencia de cada ingrediente que se combinará.

La *suscripción* es la instrucción al farmacéutico, que generalmente consiste en una frase corta, como "dispensar 30 tabletas". El *signa* o "Sig" es la instrucción para el paciente sobre cómo tomar la prescripción, interpretada y transpuesta en la etiqueta de prescripción por el farmacéutico. En Estados Unidos, las recetas siempre deben redactarse en inglés. Muchos médicos siguen utilizando abreviaturas latinas, como "1 cap tid pc". Esto lo interpretará el farmacéutico como "tomar una cápsula tres veces al día después de las comidas". Sin embargo, el uso de abreviaturas latinas para estas instrucciones sólo confunde la prescripción y se desaconseja. El farmacéutico siempre debe escribir la etiqueta en inglés (o, según corresponda, en el idioma del paciente). El uso de tales abreviaturas o símbolos es una práctica confusa; muchos errores graves de dispensación se pueden atribuir al uso de abreviaturas.

Evite la instrucción "tomar según las indicaciones". Dichas instrucciones presuponen una comprensión por parte del paciente que puede no realizarse y son inadecuadas para el farmacéutico, quien debe determinar la intención del médico antes de dispensar el medicamento. Incluir indicaciones proporciona una medida adicional de seguridad para el paciente porque el farmacéutico puede confirmar que se está dispensando la medicación correcta para el régimen prescrito. Las mejores instrucciones para el paciente incluirán un recordatorio del propósito del medicamento al incluir frases como "para aliviar el dolor" o "para aliviar la picazón". La ruta correcta de administración se ve reforzada por la elección de la primera palabra de las instrucciones. Para una forma de dosificación oral, las instrucciones deben comenzar con *tomar* o *administrar*; para productos aplicados externamente, la palabra *aplicar*; para supositorios, *insertar*, y para las gotas oculares, auditivas o nasales, *colocar* es preferible a "instilar".

Inclusión de datos sobre el paciente y cálculos de dosis

El nombre y la dirección del paciente son necesarios en la orden de prescripción, para garantizar que el medicamento correcto sea para el paciente adecuado, y también para la identificación y el mantenimiento de registros. Para los medicamentos cuya dosificación implica un cálculo, los datos pertinentes del paciente, como el peso, la edad o el área de la superficie corporal, también deben figurar en la receta; tanto la dosis calculada como la fórmula de dosificación utilizada, como "240 mg cada 8 h (40 mg/kg/d)" deben incluirse para permitir que otro profesional de la salud verifique dos veces la dosis prescrita. Los farmacéuticos siempre deben volver a calcular las ecuaciones de dosificación cuando llenen dichas prescripciones. Los pedidos de medicamentos en hospitales y algunos entornos clínicos, como los de antibióticos o medicamentos anticonvulsivos que a veces son difíciles de dosificar adecuadamente (p. ej., fenitoína), pueden especificar el diagnóstico del paciente y el fármaco deseado, y solicitar la dosificación del farmacéutico clínico. Esto se hace comúnmente para medicamentos con un potencial de efectos adversos significativos como la vancomicina.

Uso apropiado del recetario

Los espacios en blanco en el recetario normalmente están impresos con un encabezado que indica el nombre del médico y la dirección y el número de teléfono del sitio de práctica (figura AI-1). Al usar formularios institucionales

Abreviaturas

ACE: (*angiotensin-converting enzyme*) Enzima convertidora de angiotensina
CAS: (*Chemical Abstract Service*) Servicio de Resúmenes Químicos
CSA: (*controlled substances act*) Ley Federal de Sustancias Controladas
DEA: (*Drug Enforcement Agency*) Agencia antidrogas
DO: (*doctor of osteopathy*) Doctor de osteopatía
DTC: (*direct-to-consumer*) Directo al consumidor
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
IOM: (*Institute of Medicine*) Instituto de Medicina
ISMP: (*Institute for Safe Medication Practices*) Instituto para Prácticas de Medicamentos Seguros
MD: (*doctor of medicine*) Doctor en medicina
NDC: (*National Drug Code*) Código Nacional de Medicamentos
PA: (*physician's assistant*) Asistente médico
RN: (*registry number*) Número de registro
USAN: (*U.S. Adopted Name*) Nombre adoptado por Estados Unidos
USP: (*U.S. Pharmacopeia*) Farmacopea de Estados Unidos
USP MERP: (*U.S. Pharmacopeia Medication Errors Reporting Program*) Programa de Notificación de Errores de Medicación de la Farmacopea de Estados Unidos
USP/NF: (*USP/National Formulary*) USP/Formulario Nacional

les que no contienen la información del médico, este siempre debe colocar su nombre y número de teléfono en la cara de la receta para facilitar la comunicación con otros profesionales de la salud si surgen interrogantes.

Todas las recetas deben redactarse con tinta; esta práctica es obligatoria para las prescripciones de la categoría II (p. ej., narcóticos) bajo la CSA de Estados Unidos de 1970 (véase el cuadro AI-1 y las sustancias controladas, más adelante en este apéndice).

La fecha de la receta es una parte importante de la historia clínica del paciente, y puede ayudar al farmacéutico a reconocer posibles problemas. Por ejemplo, cuando se receta un opioide para el dolor debido a una lesión y la receta se presenta a un farmacéutico 2 semanas después de la emisión, es posible que ya no se indique el medicamento. Cuando el tratamiento con opioides debe incluir periodos más largos que el cubierto por la primera receta, se puede emitir una segunda receta con una fecha de "no llenar antes". La conducta de conformidad también se puede estimar utilizando las fechas en que se completa y vuelve a llenar (o volver a emitir) una receta. Al escribir la receta original, el médico debe designar la cantidad de reposiciones permitidas o no marcar. Para los medicamentos de mantenimiento sin potencial de abuso, es razonable escribir para un suministro de un mes y marcar el formulario de prescripción para que las reposiciones se dispensen durante un periodo suficiente para suministrar al paciente hasta la próxima visita programada al médico. Una afirmación como "reponer prn" (reponer según sea necesario) no es apropiada, ya que podría permitir al paciente utilizar mal el medicamento o descuidar las citas médicas. Si no se desean reposiciones, se debe escribir *cero* (no "0") o *ninguno* en el espacio de reposición para evitar la alteración de la intención del prescriptor. Las reposiciones para sustancias controladas se analizan en el acápite "Reposiciones para sustancias controladas".

La preocupación por el aumento del costo de la atención médica ha favorecido la distribución de los llamados medicamentos genéricos. A un fármaco se le llama por su nombre genérico (en Estados Unidos, éste es el USAN) o el nombre comercial utilizado por el fabricante, también conocido como *marca registrada*, *nombre comercial* o *marca comercial*. En la mayoría de los estados de Estados Unidos, los farmacéuticos tienen la autoridad para dispensar medicamentos genéricos en lugar de aquellos de marca. El médico puede solicitar que el farmacéutico no sustituya un medicamento genérico por uno de marca, indicando esto en la receta ("no lo sustituya"), lo cual generalmente es innecesario porque la FDA de Estados Unidos exige que los medicamentos genéricos cumplan con los mismos estándares de seguridad y eficacia que sus contrapartes de marca. Los estándares de bioequivalencia son un desafío para la puesta en práctica de medicamentos más nuevos, como los biológicos (Bate *et al.*, 2016) pero son críticamente necesarios. Tanto los medicamentos de marca como los genéricos son cada vez más escasos (Mazer-Amirshahi *et al.*, 2014).

En algunas jurisdicciones no se pueden dispensar recetas con un medicamento genérico sustitutivo a menos que esté específicamente permitido en la misma. Las ocasiones en las que no se alienta la sustitución por medicamentos genéricos se limitan a productos con sistemas de distribución especializados o índices terapéuticos estrechos, o cuando la confusión sustancial del paciente y el posible incumplimiento pueden estar asociados con la sustitución.

Elección y cantidad de producto farmacéutico dispensado

La elección inapropiada de un fármaco por parte de los médicos es un problema para la prescripción. Los médicos deben confiar en fuentes im-

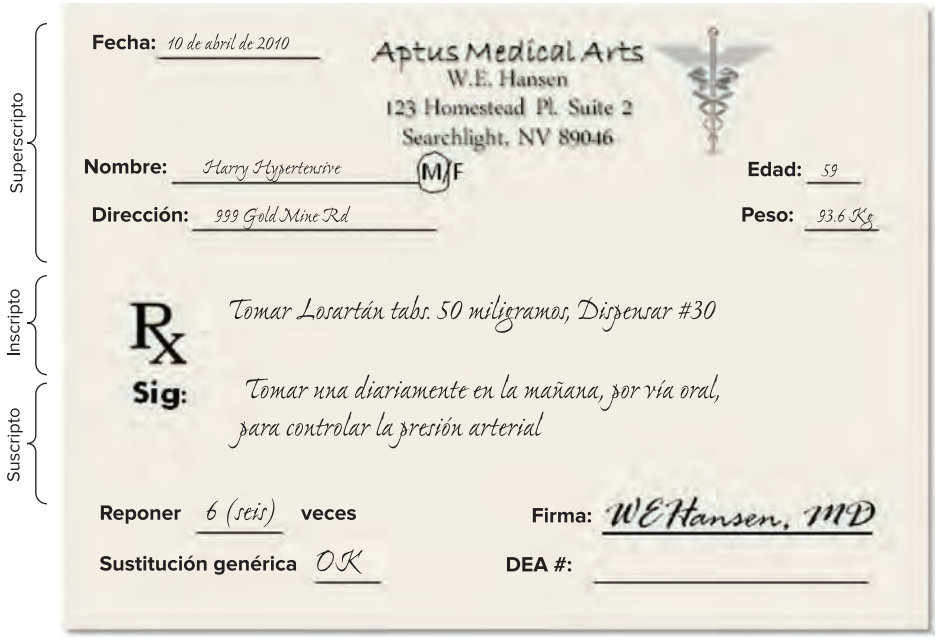


Figura AI-1 ***Receta médica.*** La receta médica debe estar confeccionada con precisión y legibilidad para identificar al paciente, el medicamento que se administrará y el modo de administración del mismo. Evite las abreviaturas y el latín pues conducen a errores de dispensación. Incluya el propósito terapéutico en la suscripción (p. ej., "para controlar la presión sanguínea") para evitar errores en la administración. Por ejemplo, el uso del losartán *para el tratamiento de la hipertensión* puede requerir 100 mg/d (1.4 mg/kg/d), mientras que para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca congestiva, la dosis de este antagonista del receptor de la angiotensina II generalmente no debe exceder los 50 mg/d. Incluir el propósito terapéutico de la prescripción también puede ayudar a los pacientes a organizar y comprender sus medicamentos. Incluir el peso del paciente en la prescripción puede ser útil para evitar errores de dosificación, particularmente cuando los medicamentos se administran a niños.

CUADRO AI-1 ■ Categorías de sustancias controladas

Categoría I (p. ej., heroína, metilendioximetanfetamina, dietilamida del ácido lisérgico, mescalina y todas sus sales e isómeros):

1. Alto potencial de abuso.
2. Ningún uso médico aceptado en Estados Unidos o falta de seguridad aceptada para su uso en el tratamiento en Estados Unidos. Puede ser utilizado con fines de investigación por personas debidamente registradas.

Categoría II (p. ej., morfina, oxicodona, fentanilo, meperidina, dextroanfetamina, cocaína, amobarbital):

1. Alto potencial de abuso.
2. Tiene un uso médico actualmente aceptado en Estados Unidos.
3. El abuso de sustancias puede conducir a una dependencia psicológica o física grave.

Categoría III (p. ej., esteroides anabólicos, nalorfina, ketamina, ciertas sustancias de la categoría II en supositorios, mezclas o cantidades limitadas por unidad de dosificación):

1. Potencial de abuso menor que las sustancias en las categorías I o II.
2. Tiene un uso médico actualmente aceptado en Estados Unidos.
3. El abuso de sustancias puede llevar a una dependencia física de moderada a baja o una alta dependencia psicológica.

Categoría IV (p. ej., alprazolam, fenobarbital, meprobamato, modafinilo):

1. Potencial de abuso menor que las sustancias en la categoría III.
2. Tiene un uso médico actualmente aceptado en Estados Unidos.
3. El abuso de sustancias puede conducir a una dependencia física o psicológica limitada en relación con las sustancias de la categoría III.

Categoría V (p. ej., buprenorfina, productos que contienen una dosis baja de un opioide más un ingrediente no narcótico como jarabe para la tos con codeína y guaifenesina, tabletas antidiarreicas con difenoxilato y atropina):

1. Bajo potencial de abuso en relación con la categoría IV.
2. Tiene un uso médico actualmente aceptado en Estados Unidos.
3. Algunos productos de la categoría V pueden venderse en cantidades limitadas sin receta a discreción del farmacéutico; sin embargo, si un médico desea que un paciente reciba uno de estos productos, es preferible proporcionar una receta.

[a] *Aunque la codeína es un medicamento de la categoría II, su dosificación en jarabes para la tos se considera lo suficientemente baja para permitir su clasificación como sustancias de la categoría V.*

parciales cuando busca información sobre medicamentos, lo que influirá en sus hábitos de prescripción; el uso de la literatura médica original y de los recursos en línea, como las revisiones probatorias Cochrane (http://www.cochrane.org), asegurarán la instrucción del mejor juicio del prescriptor. La cantidad de un medicamento que se debe dispensar debe indicarse claramente y sólo debe ser la que necesita el paciente. Nunca se deben dispensar cantidades excesivas porque esto no sólo es costoso para el paciente sino que también puede llevar a la acumulación de medicamentos, lo que puede ocasionar daños al paciente o a los miembros de su familia, si se usan de manera inapropiada. *Es mejor solicitar varias renovaciones de una receta que prescribir y dispensar más de lo necesario a la vez.*

Sustancias controladas

En Estados Unidos, la DEA, dentro del Departamento de Justicia, es responsable de la aplicación de la CSA federal. La DEA regula cada paso del manejo de sustancias controladas desde la fabricación hasta la dispensación (21 U.S.C. § 811). La ley proporciona un sistema que está destinado a evitar que las sustancias controladas se utilicen con fines no legítimos. Las sustancias que entran en la jurisdicción de la CSA se dividen en cinco categorías (cuadro AI-1); cada estado puede tener categorías adicionales. Los médicos deben estar autorizados a recetar sustancias controladas por la junta de farmacia en la jurisdicción en la que tienen licencia, y deben estar registrados ante la DEA o estar exentos de la inscripción según lo definido en la CSA. El número del certificado de registro debe estar indicado en todas las órdenes de prescripción de sustancias controladas. El enjuiciamiento penal y las sanciones por uso indebido generalmente dependen de la categoría de una sustancia y la cantidad del fármaco en cuestión.

Prescripción de sustancias controladas

Para que una receta de una sustancia controlada sea válida, debe emitirse para un *propósito médico legítimo* por un *profesional individual* que actúe *en el curso habitual de su práctica profesional.* Una orden que no cumpla con estos criterios no se considera una prescripción legítima dentro del significado de la ley y, por tanto, no protege ni al médico que la emite ni al farmacéutico que la dispensa. La mayoría de los estados prohíben a los médicos prescribir sustancias controladas para uso personal. *Es prudente cumplir con esta norma, incluso si no es impuesta por la ley.*

Los requisitos específicos, tanto estatales como federales, se aplican a las recetas de medicamentos de la categoría II. Por ejemplo, todas las recetas deben estar redactadas con tinta, y no se permiten reposiciones de medicamentos de la categoría II. Ya sea para medicamentos de la categoría II, o menos programados, las prescripciones para sustancias controladas deben incluir por ley el nombre completo y la dirección del paciente, y el nombre completo del profesional, la dirección y el número de registro de la DEA. La receta también debe incluir el nombre del medicamento, la concentración, la cantidad, las instrucciones de uso y la cantidad de reposiciones, si está permitida (según la categoría del medicamento). La CSA exige que todos los pedidos de sustancias controladas estén fechados y firmados el día en que se emitieron, y prohíbe surtir o reponer pedidos de sustancias incluidas en las categorías III y IV, 6 meses o más después de la fecha de emisión. Las agencias estatales pueden imponer regulaciones adicionales como exigir que las recetas de sustancias controladas se impriman en recetarios (blocs) por triplicado, o emitidos por el estado, o restringir el uso de una clase particular de medicamentos para indicaciones específicas. Todo el personal médico debe estar familiarizado con las recomendaciones más recientes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, *Centers for Disease Control and Prevention*) a la hora de prescribir opiáceos para el dolor crónico (tabla 20-7).

Pedidos orales

Un médico puede pedir por teléfono las prescripciones de los medicamentos de las categorías III, IV y V de la misma manera que una receta para una sustancia no controlada, aunque lo más conveniente para el médico es mantener su número de DEA lo más privado posible (véase Prevención de la desviación). Las recetas de la categoría II pueden solicitarse por teléfono a una farmacia, sólo en situaciones de *emergencia*, es decir si:

- La administración inmediata es necesaria.
- No hay un tratamiento alternativo apropiado disponible.
- No es razonablemente posible que el médico proporcione una prescripción escrita antes de la dispensación.

Para una receta de urgencia la cantidad debe limitarse a la adecuada para tratar al paciente durante el periodo de emergencia, y el médico la enviará a la farmacia en término de las 72 h de dicha emergencia. Si la receta se envía por correo, debe tener una marca postal. El farmacéutico debe notificar a la DEA si no se recibe esta prescripción.

Reposiciones

Ninguna orden de prescripción para un medicamento de la categoría II se puede volver a llenar bajo ninguna circunstancia (CFR título 21 §1306). Las prescripciones originales con fecha anterior se pueden usar cuando se necesita una terapia más allá del periodo cubierto por la primera receta, pero generalmente se desaconseja. Para los medicamentos de las categorías III y IV, los resurtidos o reposiciones se pueden emitir de forma oral o por escrito, sin exceder cinco reposiciones o 6 meses después de la fecha de emisión, lo que ocurra primero. Más allá de este tiempo, se debe ordenar una nueva receta. Para los medicamentos de la categoría V, no hay restricciones en la cantidad de reposiciones permitidas, pero si no se señala tal posibilidad en el momento de la emisión, debe hacerse una nueva receta para que se despache el medicamento adicional.

Prevención de la desviación

Las recetas en blanco a menudo son robadas y utilizadas para mantener el abuso de sustancias controladas. Para evitar este tipo de desviación, los recetarios deben ser protegidos de la misma manera que uno protegería

un talonario de cheques personal. Nunca se debe firmar anticipadamente una receta en blanco para que un miembro del personal lo complete en otro momento. Además, se debe almacenar un número mínimo de recetarios, y se deben mantener en un lugar seguro y cerrado. Si falta un recetario o receta, se debe informar inmediatamente a las autoridades y farmacias locales. Idealmente, el número completo de la DEA del médico no debe estar preimpreso en el talonario de recetas ya que cualquier persona en posesión de una clave válida de la DEA le será más fácil cometer un fraude con las mismas. Algunos médicos pueden omitir de manera intencional parte o la totalidad de su número de la DEA en una receta y en su lugar escribir "llamada del farmacéutico para verificar" o "llamar para el número de registro". Esta práctica sólo funciona cuando el farmacéutico puede verificar independientemente la autenticidad de la receta, y los pacientes deben conseguirla durante las horas de trabajo del prescriptor. Los farmacéuticos pueden determinar la autenticidad del número de la DEA de un médico usando un algoritmo.

Otro método empleado por la persona que busca obtener fármacos es alterar la cara frontal de una receta válida para aumentar la cantidad de unidades o reposiciones. Al deletrear el número de unidades y reposiciones autorizadas en lugar de dar números, el prescriptor esencialmente elimina esta opción para el desvío. Las sustancias controladas no deben recetarse en exceso o durante periodos prolongados, ya que la continuación de la adicción de un paciente no es un objetivo médico legítimo.

Marihuana

Veintinueve estados de Estados Unidos y el Distrito de Columbia han clasificado la marihuana, categorizada por la FDA como sustancia de la categoría I, en una categoría especial al despenalizar su posesión y venta para uso médico. En estas jurisdicciones, los pacientes y cuidadores están exentos de enjuiciamiento por la ley estatal, a pesar de que sea contrario a la ley federal. Nueve de estas jurisdicciones, Alabama (AL, *Alabama*), California (CA, *California*), Colorado (CO, *Colorado*), Massachusetts (MA, *Commonwealth of Massachusetts*), Maine (ME, *Maine)*, Nevada (NV, *Nevada*), Oregón (OR, *Oregon*), Washington (WA, *Washington*) y el Distrito de Columbia, permiten la posesión de marihuana para uso recreativo. Esta diferencia de opinión legal entre la regulación estatal y federal es fuente de controversia considerable (Leyton, 2016). Generalmente, la ley más estricta toma precedencia, ya sea federal, estatal o local.

La receta como un producto

Los prescriptores deben saber que los pacientes pueden visitar a su médico para "obtener" una receta. En muchas interacciones paciente-médico una prescripción puede verse como la moneda de cambio o producto obligatorio de la visita. Los médicos deben educar a cada paciente sobre la importancia de ver los medicamentos como algo que se debe usar sólo cuando se necesita realmente, y que es preferible persistir en el consumo de un medicamento particular cuando se encuentra en condiciones estables, en vez de solicitar los nuevos disponibles. La Ley Federal de Modernización de la FDA de 1997, permite el uso de publicidad impresa y televisiva de medicamentos recetados. La ley exige que todos los anuncios de fármacos contengan (entre otras cosas) información resumida relacionada con los efectos secundarios, las contraindicaciones y la efectividad. Los beneficios de este tipo de anuncios directos al consumidor son controvertidos (Mintzes, 2012). La publicidad de medicamentos con receta ha alertado a los consumidores sobre la existencia de nuevos fármacos y los trastornos que tratan, pero también ha aumentado la demanda de los consumidores en busca de medicamentos. Esta demanda ha incrementado el número de recetas que se dispensan (aumentando los ingresos por ventas) y ha contribuido al incremento de los costos farmacéuticos a cargo de las aseguradoras de salud, el gobierno y los consumidores. En vista de la creciente demanda de medicamentos específicos de marca impulsados por la publicidad, los médicos y farmacéuticos deben poder aconsejar a los pacientes de manera efectiva y proporcionarles información sobre medicamentos basada en la evidencia.

El caso especial de los adultos mayores

Los adultos mayores representan un poco más del 14% de la población, pero consumen el 40% de los medicamentos recetados y el 35% de todos los medicamentos de venta libre. En promedio, las personas de 65-69 años reciben casi 14 recetas por año; los individuos de entre 80 y 84 años reciben un promedio de 18 recetas por año; el 15-25% del consumo de medicamentos en personas mayores se considera innecesario o no apropiado (Hwang *et al.*, 2001). Las reacciones adversas a los medicamentos son más comunes en los ancianos y, junto con la no conformidad, son responsables del 28% de las hospitalizaciones de los ancianos, a un costo superior a $180 mil millones anuales. Cada año, 32 000 adultos mayores sufren fracturas de cadera causadas por problemas relacionados con la medicación (Iuga y McGuire, 2014).

Normas y clasificación de fármacos

La Convención de Farmacopea de Estados Unidos, Inc., es una organización no gubernamental que difunde normas autorizadas e información sobre medicamentos y otras tecnologías sanitarias. Esta organización es el hogar de la USP, que, junto con la FDA, la industria farmacéutica y las profesiones de la salud, establece las normas autorizadas de medicamentos. Estas normas son ejecutables por la FDA y los gobiernos de otros países y son reconocidas en todo el mundo. En el USP/NF, el compendio oficial de normas farmacéuticas, se publican monografías de medicamentos que se organizan en categorías con base en sus acciones farmacológicas y aplicaciones terapéuticas. El USP también proporciona estándares de referencia químicos para llevar a cabo las pruebas especificadas en el USP/NF. Por ejemplo, para fabricar y etiquetar un medicamento en unidades se debe cumplir con el estándar del USP para las unidades de ese compuesto. Tales normas son esenciales para los compuestos que poseen actividad biológica, como la insulina o los medicamentos basados en anticuerpos.

El USP también alberga el *Diccionario del USP de Nombres adoptados de Estados Unidos* (USAN) y *nombres de medicamentos internacionales*. Este compendio se reconoce en toda la industria de la salud como el diccionario autorizado de fármacos. Sus entradas incluyen uno o más de los siguientes temas: los nombres adoptados en Estados Unidos, que son los nombres oficiales de medicamentos en el Formulario Nacional; los nombres oficiales usados previamente, los nombres comunes internacionales, los nombres británicos aprobados, los nombres japoneses aceptados, los nombres comerciales y otros sinónimos. Además de los nombres, los registros en el archivo contienen otra información de las sustancias como el CAS, el número de registro (RN, *registry number*), la fórmula molecular, el peso molecular, la categoría farmacológica o terapéutica, el patrocinador de medicamentos, la información de referencia y el diagrama de estructura, si está disponible. El USP mantiene un sitio web electrónico al que se puede acceder para obtener información útil sobre nomenclatura, clasificación y estándares de fármacos (http://www.usp.org).

En Estados Unidos, los productos farmacéuticos también están codificados bajo el NDC. El NDC sirve como un identificador universal de productos para fármacos usados en humanos. La edición actual del Directorio NDC está limitada a medicamentos recetados y algunos seleccionados sin receta. A cada producto farmacéutico que figura en la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos se le asigna un número único de 10 dígitos y tres segmentos. Este número, el número de NDC, identifica al etiquetador/proveedor, el producto y el tamaño del paquete. El código del etiquetador/proveedor es asignado por la FDA. El segundo segmento, el código del producto, identifica una concentración específica, forma de dosificación y formulación para una compañía farmacéutica en particular. El tercer segmento, el código del paquete, identifica el tamaño del mismo. Tanto el producto como los códigos del paquete son asignados por el fabricante. Además de la clasificación de los medicamentos por categoría terapéutica, los fármacos también se agrupan según el programa de control. Los programas de medicamentos en Estados Unidos se enumeran en el cuadro AI-1 y se tratan en "Sustancias controladas".

La FDA también clasifica los medicamentos que se pueden usar en mujeres embarazadas. Estas categorías son similares a las utilizadas en otros países y brindan orientación en función de la ciencia disponible. Las categorías van de la A a la X, en orden creciente de importancia:

- **Embarazo categoría A:** los estudios adecuados y bien controlados no han podido demostrar un riesgo para el feto en el primer trimestre de embarazo (y no hay evidencia de riesgo en los trimestres posteriores). Debido a la naturaleza obvia del riesgo asociado con el uso de medicamentos durante la gestación, la FDA requiere una serie de datos de alta calidad sobre un medicamento antes de que pueda considerarse para Embarazo categoría A. Los medicamentos en esta categoría incluyen levotiroxina y ácido fólico.
- **Embarazo categoría B:** los estudios de reproducción animal no han demostrado un riesgo para el feto y no hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, o los estudios en animales han demostrado un efecto adverso; pero los estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han podido demostrar un riesgo para el feto en cualquier trimestre. Los medicamentos en esta categoría incluyen metformina e hidroclorotiazida y deben prescribirse sólo según sea necesario para la salud materna.

- **Embarazo categoría C:** los estudios de reproducción animal han demostrado un efecto adverso en el feto y no hay estudios bien controlados y adecuados en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del medicamento en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales. Los medicamentos en esta categoría incluyen tramadol y gabapentina. Deben prescribirse durante el embarazo sólo cuando el beneficio supere claramente el riesgo.
- **Embarazo categoría D:** hay evidencia positiva de riesgo fetal humano con base en los datos de reacciones adversas de la experiencia de investigación o comercialización, o de estudios en humanos, pero los beneficios potenciales pueden justificar el uso del medicamento en mujeres embarazadas a pesar de los riesgos potenciales. Los medicamentos de esta categoría, como alprazolam y clonazepam, no se recomiendan para su uso durante el embarazo y deben prescribirse sólo si es absolutamente necesario.
- **Embarazo categoría X:** los estudios en animales o humanos han demostrado anormalidades fetales, o hay evidencia positiva de riesgo fetal humano basado en los datos de reacciones adversas de la experiencia de investigación o de comercialización, y los riesgos involucrados en el uso del medicamento en mujeres embarazadas claramente superan los beneficios potenciales. Los medicamentos como la warfarina, el metotrexato y las estatinas entran dentro de esta categoría y no deben utilizarse durante el embarazo ni en mujeres que puedan quedar embarazadas.

Los médicos deben darse cuenta de que las categorías de embarazo por sí mismas proporcionan poca orientación para el médico que trata a las mujeres embarazadas. Los prescriptores deben comprender la embriología, la fisiología y la farmacología involucradas en cada instancia de consumo de fármacos durante el embarazo. Por ejemplo, los inhibidores de la ACE como el captopril causan toxicidad durante el desarrollo (categoría X), sólo después del primer trimestre. La principal responsabilidad de un médico sigue siendo tratar a la paciente embarazada. Sin embargo, también se deben considerar los riesgos de no aplicar el tratamiento a la madre debido a los posibles riesgos para el feto. El médico debe confiar en la evidencia médica al tomar estas decisiones.

Los medicamentos también se agrupan por su potencial de uso indebido según las clasificaciones legales británicas y de Estados Unidos como clase A, B o C. Las clases están vinculadas a sanciones legales máximas en orden descendente de gravedad que va de la A a la C.

Conformidad

La conformidad es la medida en que el paciente sigue un régimen prescrito por un profesional de la salud. El paciente es el determinante final y más importante de cuán exitoso será un régimen terapéutico y debería participar como un participante activo que tiene un gran interés en su éxito. Cualquiera que sea el término que se utilice —*conformidad, adherencia, alianza terapéutica* o *cumplimiento*— los médicos deben promover una interacción de colaboración entre ellos y el paciente en la que cada uno aporte una experiencia que ayude a determinar el curso de la terapia. Las creencias sobre la calidad de vida del paciente pueden diferir de las metas terapéuticas del médico, y el paciente tendrá la última palabra cada vez que haya un conflicto no resuelto.

Han sido identificadas cientos de variables que pueden influir en la conducta de la conformidad. Algunas de las más citadas se encuentran en el cuadro AI-2, junto con algunas sugerencias para mejorar la conformidad, aunque ninguna garantiza el 100% de cumplimiento.

La no conformidad puede manifestarse en la terapia farmacológica como errores intencionales o accidentales en la dosificación o el horario, el uso excesivo, la subutilización, la finalización temprana de la terapia o la falta de una receta, los cuales pueden resultar en fracasos terapéuticos (Malek y Grosset, 2015). El incumplimiento siempre debe considerarse al evaluar las posibles causas de una respuesta inconsistente o inexistente a la terapia. La incidencia informada de incumplimiento del paciente generalmente está en el rango de 30-60%; la tasa para los regímenes a largo plazo es de alrededor del 50% y puede mejorarse mediante el manejo de medicamentos (Klein *et al.*, 2009).

La relación paciente-proveedor

La satisfacción del paciente con el médico tiene un impacto significativo en el comportamiento de conformidad. Los pacientes son más propensos a seguir instrucciones y recomendaciones cuando se cumplen sus expectativas para la relación paciente-proveedor y para su tratamiento. Estas expectativas incluyen no sólo competencia clínica sino también interpersonal; por tanto, es esencial cultivar buenas habilidades interpersonales y de comunicación.

CUADRO AI-2 ■ Sugerencias para mejorar la conformidad del paciente

- Proporcionar una comunicación respetuosa; preguntar cómo toma la medicina el paciente.
  - Desarrollar una relación de colaboración satisfactoria entre el médico y el paciente; fomentar la participación del farmacéutico.
  - Proporcionar y fomentar el uso de asesoramiento sobre medicamentos.
  - Brindar instrucciones precisas y claras, que la información más importante se dé primero.
  - Apoyar las instrucciones orales con información escrita fácil de leer.
  - Simplificar siempre que sea posible.
  - Utilizar complementos mecánicos para el cumplimiento según sea necesario (cajas de pastillas o bandejas seccionadas, embalaje de conformidad, código de color).
  - Usar la forma de dosificación y el horario óptimos en cada paciente de manera individualizada.
  - Evaluar la cultura, el lenguaje y la comprensión del paciente y modificar el asesoramiento educativo según sea necesario. Ser culturalmente consciente y sensible. Para mejorar el cumplimiento, no confíe sólo en el conocimiento del paciente sobre la enfermedad.
  - Hallar soluciones cuando presenten discapacidades físicas o sensoriales (usar tapas que no sean de seguridad en las botellas, use letras grandes en las etiquetas y material escrito, coloque marcas de cinta en las jeringas).
  - Recabar el apoyo y asistencia de familiares y cuidadores.
  - Usar técnicas de comportamiento tales como el establecimiento de metas, el autocontrol, la reestructuración cognitiva, el entrenamiento de habilidades, los contratos y el refuerzo positivo.

Al decidir sobre un tratamiento en curso, puede ser útil analizar los hábitos del paciente y la rutina diaria, así como las opciones terapéuticas con el paciente. Esta información puede sugerir pistas para recordar. La falta de información sobre el estilo de vida del paciente puede llevar a situaciones tales como la prescripción de un medicamento que debe tomarse con las comidas tres veces al día para un paciente que sólo come dos veces al día o un medicamento que debe tomarse cada mañana para un paciente que trabaja turno de noche y duerme durante el día. Raramente hay una sola opción de tratamiento para un problema determinado, y puede ser mejor prescribir un régimen adecuado que el paciente siga en lugar de un régimen ideal que el paciente no siga. Se deben hacer intentos para resolver en colaboración cualquier conflicto que pueda obstaculizar la conformidad. Siempre que sea posible, la familia debe conocer el plan de tratamiento del médico para ayudar con la conformidad.

Los pacientes y sus creencias

Es más probable que los pacientes cumplan cuando *perciben* que son susceptibles a la enfermedad, que ésta puede tener un impacto negativo grave, que la terapia será efectiva, que los beneficios superan los costos, y cuando creen en su propia capacidad para ejecutar la terapia. La gravedad *real* y la susceptibilidad a una enfermedad no son necesariamente un problema, más bien la percepción de gravedad del paciente afecta el cumplimiento. Las creencias de los pacientes pueden llevarlos a alterar deliberadamente su terapia, ya sea por conveniencia, por experimentos personales, debido al deseo de alejarse del papel de enfermos, como un medio para ejercer un sentimiento de control sobre su situación, o por otras razones. Esto refuerza la necesidad de comunicación previa y una buena relación paciente-proveedor para facilitar la provisión de educación adicional o correctiva cuando las creencias sugieren una conformidad deficiente como resultado (Hsiao *et al.*, 2012; Nieuwlaat *et al.*, 2014).

Los farmacéuticos tienen la responsabilidad legal y profesional de ofrecer asesoramiento sobre medicamentos y pueden educar y apoyar a los pacientes al hablar sobre los medicamentos recetados y su uso. Debido a que a menudo ven al paciente con más frecuencia que el médico, los farmacéuticos que se toman el tiempo para consultar sobre la terapia del paciente pueden ayudar a identificar el cumplimiento y otros problemas, educar al paciente y notificar al médico según corresponda (Phatak *et al.*, 2016). De hecho, los datos del Proyecto de Asheville indican que un programa de administración de medicamentos basado en un farmacéutico proporciona ventajas significativas con respecto al cumplimiento, los resultados de salud y el costo (Bunting y Cranor, 2006).

Los pacientes de edad avanzada a menudo se enfrentan a una serie de barreras para el cumplimiento relacionadas con su edad: mayor olvido y confusión, alteración de la disposición de fármacos y mayor sensibilidad a algunos efectos de los fármacos, reducción del apoyo social y financiero, disminución de la destreza, la movilidad o las habilidades sensoriales, y el uso de un mayor número de medicamentos concurrentes (tanto recetados como sin receta médica) cuyas toxicidades e interacciones concomitantes pueden causar disminución del estado de alerta mental o efectos secundarios intolerables. Existen medicamentos que se sabe que son inapropiados para prescribir a pacientes de edad avanzada y algunos que pueden afectar negativamente la conformidad (Aparasu y Mort, 2000). A pesar de estos obstáculos, la evidencia no muestra que los pacientes de edad avanzada en general sean significativamente menos obedientes que cualquier otro grupo de edad. Los médicos deben tener cuidado al elegir los medicamentos para los ancianos. Los farmacéuticos deben prestar especial atención a la consejería exhaustiva y compasiva para los pacientes de edad avanzada y deben ayudar a los pacientes a encontrar soluciones prácticas cuando se observan problemas, como la polifarmacia (Mansur, 2016).

La terapia

El aumento de la complejidad y la duración de la terapia son quizás las barreras mejor documentadas para la conformidad. El paciente a quien se prescriben medicamentos múltiples para una enfermedad dada o que tiene múltiples enfermedades que requieren terapia con medicamentos tendrá un mayor riesgo de incumplimiento, al igual que el paciente cuya enfermedad es crónica. La frecuencia de dosificación de medicamentos individuales también puede afectar el comportamiento de la conformidad. La simplificación, siempre que sea posible y apropiada, es deseable.

Los efectos del medicamento pueden hacer que la adherencia sea menos probable, como en el caso de pacientes cuyos medicamentos causan confusión u otros estados mentales alterados. Los efectos secundarios desagradables del medicamento pueden influir en la conformidad en algunos pacientes, pero no son necesariamente predictivos, especialmente si las creencias del paciente u otros factores positivos tienden a reforzar el cumplimiento del régimen. Un efecto secundario que es intolerable para un paciente puede ser de menor importancia para otro. El costo de los medicamentos puede ser una pesada carga para los pacientes con recursos económicos limitados, y los proveedores de servicios de salud deben ser sensibles a este hecho (Restrepo *et al*., 2008). Los teléfonos móviles y las tabletas que contienen el formulario de medicamentos y aplicaciones terapéuticas pueden proporcionar los costos de los medicamentos, al igual que los médicos que están familiarizados con el plan de seguro del paciente. Los sistemas de teléfonos móviles y dispositivos portátiles que proporcionan recordatorios y recopilan información de la respuesta del paciente y datos fisiológicos se están introduciendo y pueden volverse más populares a medida que los pacientes y los proveedores se vuelven cada vez más conocedores de la tecnología (Parmanto *et al*., 2013). Dicha tecnología pronto podrá transmitir información genética del paciente que pueda ayudar al médico a elegir medicamentos según el conocimiento de la capacidad del paciente de metabolizar un medicamento específico de manera eficiente o que dicho tratamiento pueda interferir con un tratamiento existente (Weiss y Shin, 2016). Los tratamientos efectivos que no producen efectos no deseados mejorarán la conformidad.

Receta electrónica

La era de la receta electrónica elimina algunas de las características subjetivas de la prescripción. Por tanto, si se ingresa correctamente la información en el sistema electrónico, se pueden reducir los errores de medicación debido a la escritura ilegible, la dosis incorrecta, el medicamento incorrecto para la afección médica y las interacciones medicamentosas, pues cada receta puede vincularse con bases de datos de medicamentos de alta calidad que verifique que la información de la prescripción sea apropiada para el paciente (p. ej., edad, peso, sexo, condición, valores de laboratorio, enfermedad que se está tratando, medicamentos concurrentes), y que las advertencias conocidas y los posibles problemas se señalan a la atención del médico, farmacéutico y paciente. Dichos sistemas no se deben utilizar como un sustitutivo de la atención personal para el paciente de manera individualizada por el personal sanitario, sino como una medida complementaria que garantiza una atención segura, de alta calidad y eficiente. Lamentablemente, la participación de los seres humanos en el proceso no ha eliminado los errores, incluso en el entorno del hospital universitario (Al Tehewy *et al*., 2016). Los médicos y farmacéuticos deben recordar que sólo cuando la seriedad de sus mutuas responsabilidades esté en primer plano en sus mentes, se garantizará la seguridad del paciente.

CUADRO AI-3 ■ Prácticas de prescripción para evitar los eventos adversos de los fármacos

- Redactar todas las órdenes de manera legible usando medidas métricas de peso y volumen.
- Incluir la edad y el peso del paciente en la receta cuando sea apropiado de manera que se pueda verificar la dosis.
- Usar números arábigos (decimales) en vez de números romanos (p. ej., ¿"IL-II" significa "IL-11" o"IL-2"?); en algunos casos, es preferible deletrear los números.
- Utilizar los ceros iniciales (0.125 miligramos, no .125 miligramos); nunca utilizar ceros subsiguientes (5 miligramos, no 5.0 miligramos).
- No abreviar los nombres de los fármacos, las abreviaturas pueden conllevar a malinterpretaciones.
- No abreviar las instrucciones para la administración de los fármacos, escriba las instrucciones claramente.
- Estar consciente de las posibilidades de confusión en el nombre de los fármacos. Algunos nombres de fármacos suenan igual cuando se pronuncian y pueden ser parecidos cuando se deletrean. El Programa de Notificación de Errores de Medicación de la Farmacopea de Estados Unidos mantiene una categoría actualizada de 750 nombres de fármacos que pueden crear confusión (http://www.usp.org). Los nombres de fármacos aliterados pueden ser particularmente problemáticos cuando se les da órdenes verbales a los farmacéuticos u otros proveedores de cuidados de salud.
- Proporcionar el diagnóstico del paciente en la orden de prescripción para evitar cometer errores basados en la similitud de los sonidos o en nombres de fármacos parecidos. Por ejemplo, una orden para la administración de sulfato de magnesio no debe abreviarse "SM", ya que esto puede conllevar a la administración de sulfato de morfina. Incluir el propósito terapéutico del diagnóstico del paciente puede evitar este error.
- Escribir claramente. Tanto el médico como el farmacéutico comparten la responsabilidad de prevenir eventos adversos de fármacos al escribir las recetas de los fármacos claramente (¡*Cuando tenga duda, hágalo de nuevo!*) y cuestionar la intención cada vez que una orden sea ambigua (¡*Cuando tenga duda, verifique!*). *Los farmacéuticos deben esclarecer sus dudas con los prescriptores, no con los pacientes.*
- Piense.
- Piense otra vez.

Eliminación de errores en órdenes de fármacos

En Estados Unidos, el IOM estima que el número anual de errores médicos que provocan la muerte es de entre 44 000 y 98 000 (Kohn, 2001). Aunque existe cierta controversia sobre estas estimaciones, está claro que la gran cantidad de errores médicos incluye errores de medicación que producen reacciones adversas, incluidas la muerte. Las bases de datos de errores informados anónimamente son mantenidas en conjunto por ISMP, la USP MERP y el programa MedWatch de la FDA. Los eventos adversos de medicamentos ocurren en aproximadamente 3% de las hospitalizaciones, y este número es mayor para poblaciones especiales, como las unidades de cuidados intensivos pediátricos y neonatales. Al examinar aspectos de la escritura de recetas que pueden causar errores y luego modificar los hábitos de prescripción en consecuencia, el médico puede aumentar la probabilidad de que el paciente reciba la receta correcta. Al estar alerta a los problemas comunes que pueden ocurrir con los pedidos de medicamentos y comunicarse con el médico del paciente, los farmacéuticos y otros profesionales de la salud pueden ayudar a reducir los errores de medicación. Las prácticas correctas de prescripción (cuadro AI-3) pueden ayudar a prevenir eventos adversos relacionados con los medicamentos.

Bibliografía

Al Tehewy M, *et al*. Medication administration errors in a university hospital. *J Patient Saf* **2016**;*12*:34–39. doi:10.1097/PTS.0000000000000196.

Aparasu RR, Mort JR. Inappropriate prescribing for the elderly: Beers criteria-based review. *Ann Pharmacother* **2000**;*34*:338–346.

Bate R, *et al*. Generics substitution, bioequivalence standards, and international oversight: complex issues facing the FDA. *Trends Pharmacol Sci* **2016**;*37*:184–191.

Bunting BA, Cranor CW. The Asheville Project: long-term clinical, humanistic, and economic outcomes of a community-based medication

therapy management program for asthma. *J Am Pharm Assoc* **2006**;*46*: 133–147.
Hsiao CY, *et al*. An investigation on illness perception and adherence among hypertensive patients. *Kaohsiung J Med Sci* **2012**;*28*:442–447.
Hwang W, *et al*. Out-of-pocket medical spending for care of chronic conditions. *Health Aff* **2001**;*20*:267–278.
Iuga AO, McGuire MJ. Adherence and health care costs. *Risk Manag Healthc Policy* **2014**;*7*:35–44.
Klein A, *et al*. Impact of a pharmaceutical care program on liver transplant patients' compliance with immunosuppressive medication: a prospective, randomized, controlled trial using electronic monitoring. *Transplantation* **2009**;*87*:839–847.
Kohn LT. The Institute of Medicine report on medical error: overview and implications for pharmacy. *Am J Health Syst Pharm* **2001**;*58*: 63–66.
Leyton M. Legalizing marijuana. *J Psychiatry Neurosci* **2016**;*41*:75–76.
Malek N, Grosset DG. Medication adherence in patients with Parkinson's disease. *CNS Drugs* **2015**;*29*:47–53.
Mansur JM. Medication safety systems and the important role of pharmacists. *Drugs Aging* **2016**;*33*:213–221. [PMID: 26932714]. Consultado en marzo 22, 2016.
Mazer-Amirshahi M, *et al*. Critical drug shortages: implications for emergency medicine. *Acad Emerg Med* **2014**;*21*:704–711.
Mintzes B. Advertising of prescription-only medicines to the public: does evidence of benefit counterbalance harm? *Annu Rev Public Health* **2012**;*33*:259–277.
Nieuwlaat R, *et al*. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
Parmanto B, *et al*. iMHere: a novel mHealth System for supporting self-care in management of complex and chronic conditions. *JMIR mHealth uHealth* **2013**;*1*:e10. doi:10.2196/mhealth.2391.
Phatak A, *et al*. Impact of pharmacist involvement in the transitional care of high-risk patients through medication reconciliation, medication education, and postdischarge call-backs (IPITCH Study). *J Hosp Med* **2016**;*11*:39–44.
Restrepo RD, *et al.* Medication adherence issues in patients treated for COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* **2008**;*3*:371–384.
Weiss ST, Shin MS. Infrastructure for personalized medicine at Partners HealthCare. *J Pers Med* **2016**;*6*:13. doi:10.3390/jpm6010013.

Apéndice II

Diseño y optimización de los regímenes posológicos: datos farmacocinéticos

Kenneth E. Thummel, Danny D. Shen y Nina Isoherranen

PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS TABULADOS

- Biodisponibilidad
- Excreción urinaria de fármaco sin cambios
- Unión a proteínas plasmáticas
- Depuración del plasma
- Volumen de distribución
- Vida media
- Tiempo requerido hasta la concentración máxima
- Concentración máxima

ALTERACIONES DE PARÁMETROS EN EL PACIENTE INDIVIDUAL

- Unión a proteínas plasmáticas
- Depuración
- Ejemplo
- Volumen de distribución
- Vida media

INDIVIDUALIZACIÓN DE LA DOSIS

El presente apéndice proporciona un resumen de la información farmacocinética básica relativa a los medicamentos de moléculas pequeñas de uso clínico común, que pasan a la circulación sistémica mediante la administración parenteral o no parenteral. Debido a las limitaciones de espacio, esta lista no puede ser exhaustiva. No se incluyen los fármacos concebidos exclusivamente para la administración tópica y que no se absorben en cantidad importante hacia el torrente sanguíneo (p. ej., aplicaciones oftálmicas y algunas dérmicas; capítulos 69 y 70). Algunos otros criterios de selección han influido en la composición de la lista, pero, en sentido general, los autores han tratado de incluir en este texto uno o más medicamentos representativos de cada una de las áreas terapéuticas, basándose en los mecanismos de acción distintos. En algunos casos, se pueden haber excluido medicamentos, debido a que su farmacocinética no es de interés para su aplicación terapéutica. Un caso evidente es cuando la eficacia del fármaco no parece correlacionarse con su concentración de una manera reversible (p. ej., algunos fármacos citotóxicos contra el cáncer).

A menudo, el problema radica en determinar cuál de los múltiples fármacos de una clase se debiera seleccionar. Esto es particularmente difícil cuando las opciones tienen gran equivalencia terapéutica. Dos criterios que han demostrado ser útiles son la frecuencia de empleo y la singularidad del mecanismo de acción. Para la presente edición se consultaron los datos de uso entre los 200 medicamentos más vendidos en 2015. En general, se seleccionaron los fármacos que se incluyen en esa lista y cumplen con los criterios mencionados. También se consultaron todos los nuevos medicamentos aprobados por la FDA entre 2010 y 2015. Como se mencionó antes, es posible que se haya incluido un fármaco de uso menos frecuente, si su mecanismo de acción es diferente al de los fármacos que se suelen utilizar, si tienen algunas acciones adicionales que ofrecen una ventaja terapéutica única, o si presentan un perfil de efectos secundarios más aceptable. Los datos farmacocinéticos de muchos medicamentos antiguos no contenidos en el presente apéndice se pueden encontrar en ediciones anteriores de este libro.

Salvo raras excepciones (p. ej., interferones), las proteínas terapéuticas recombinantes han sido excluidas de esta compilación. En muchos casos, la proteína terapéutica está dirigida a interactuar con tejidos específicos o blancos celulares con una afinidad extensa; como resultado, la eficacia clínica rara vez guarda relación con la concentración de fármaco circulante y la farmacocinética no se considera vital para guiar su dosificación. Por ejemplo, una serie de anticuerpos terapéuticos se administran en una dosis fija a intervalos prolongados que permiten su depuración casi completa (p. ej., infliximab). Una vez más a causa de la limitación de espacio, se decidió que el apéndice debía enfocarse en los medicamentos de moléculas pequeñas.

Un objetivo principal de este apéndice es presentar datos farmacocinéticos en un formato que informe al clínico de las características esenciales de la disposición del fármaco que constituyen la base para idear el régimen posológico del medicamento. La tabla AII-1 contiene información cuantitativa sobre la absorción, distribución y eliminación de fármacos; los efectos de algunos estados patológicos, edad, embarazo y sexo en estos procesos, en los que resultan significativos; así como la correlación de la eficacia y la toxicidad con las concentraciones del fármaco en sangre/plasma. En el capítulo 2 se describen los principios generales que subyacen en el diseño de la dosis de mantenimiento e intervalos de dosificación apropiados (y, cuando procede, la dosis de carga) para el paciente promedio. Aquí se presenta su aplicación, usando los datos de la tabla AII-1, para individualizar los regímenes de administración.

Para poder usar los datos que se presentan, es necesario entender los conceptos de depuración y su aplicación a los regímenes posológicos de los fármacos. También se deben conocer los valores promedio de depuración, así como algunas medidas cinéticas de la absorción y distribución de los fármacos. El texto que se presenta a continuación define los ocho parámetros básicos que se enumeran en las tablas para cada medicamento y los factores clave que influyen sobre estos valores, tanto en sujetos normales como en pacientes con enfermedad renal o hepática. Desde luego, sería más sencillo si hubiera un consenso sobre el valor normalizado de un parámetro fármacocinético dado; en lugar de ello, las cifras estimadas que aparecen en la literatura suelen variar en un amplio rango, y se ha alcanzado, por consenso, un conjunto de valores farmacocinéticos sólo para un número limitado de fármacos.

En la tabla AII-1 se ha seleccionado, de la literatura, un grupo único de valores para cada parámetro y su variabilidad en una población pertinente, sobre la base del criterio científico de los autores. La mayor parte de los datos se expresa en forma de valor medio de una población de estudio ± 1 desviación estándar (media ± SD). Sin embargo, algunos datos se presentan como media y rango de valores (entre paréntesis) observados en la población de estudio (es decir, el valor más bajo y el más alto reportados). Hay momentos en que los datos se publican como una media geométrica con un intervalo de confianza de 95% o un coeficiente de variación (en porcentaje). Si se dispuso de datos suficientes, se presenta entre paréntesis un rango de valores promedio obtenidos de diferentes estudios de diseño similar, a veces por debajo de los datos del estudio primario. En ocasiones, en la literatura sólo había disponible un único valor medio para la población de estudio y se informa como tal. Por último, algunos medicamentos pueden administrarse por vía intravenosa sin modificarse y por vía oral como un profármaco. Cuando se necesita información relevante acerca del profármaco y la molécula activa, se incluyen ambos mediante una abreviatura para indicar la especie que se midió, seguida de otra abreviatura entre paréntesis para indicar la especie que fue dosificada [p. ej., *G* (V) indica un parámetro para ganciclovir después de la administración del profármaco, valganciclovir].

Numerosos fármacos aprobados son, de hecho, el metabolito o estereoisómero activo de un medicamento comercializado anteriormente. Por ejemplo, la desloratadina es el metabolito *O*-desmetilo de la loratadina, y el esomeprazol es el enantiómero *S* activo del omeprazol. A menos que el medicamento original y el metabolito activo ofrezcan ventajas terapéuticas distintivas, sólo se enumera el fármaco más establecido o de uso más frecuente, y la información relevante sobre su forma activa alternativa se presenta en la misma tabla. Este enfoque ha permitido incluir más medicamentos en el apéndice, con la esperanza de que esto no se

Abreviaturas

AUC: (*area under the plasma drug concentration-time curve*) Área bajo la curva de tiempo-concentración plasmática del fármaco
CKD-EPI: (*Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*) Colaboración de Epidemiología de la Enfermedad Renal Crónica
CPIC: (*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*) Consorcio de Implementación de la Farmacogenética Clínica
CYP: (*cytochrome P450*) Citocromo P450
DIDB: (*Drug Interaction Database Program*) Programa de Base de Datos de Interacción de Fármacos
FDA: (*Food and Drug Administration*) Administración de Medicamentos y Alimentos
MDRD: (*Modification of Diet in Renal Disease*) Modificación de la Dieta en la Enfermedad Renal
NDA: (*New Drug Application*) Solicitud para Nuevos Fármacos

preste a demasiada confusión. La única excepción es el caso de la prednisona y la prednisolona, que sufren interconversión en el organismo.

A menos que se indique lo contrario en las notas a pie de página, los datos reportados en cada tabla son los determinados en adultos sanos. La dirección del cambio para estos valores en estados patológicos específicos se anota debajo del valor promedio. En ediciones anteriores, se han incluido estados de enfermedad en los cuales los estudios no han mostrado cambios o éstos son clínicamente insignificantes para una medición farmacocinética en particular. Por razones de espacio y coherencia, se han eliminado los resultados de estudios negativos; por consiguiente, cuando un estado de enfermedad no aparece en la lista, implica que no hay información o cambio significativo disponibles. Para cada uno de los medicamentos establecidos se proporcionan una o más referencias, generalmente un artículo original en revista, una reseña de su farmacocinética clínica o base de datos de fármacos publicada en la web; las dos últimas fuentes secundarias aportan una gama más amplia de estudios para el lector interesado. En algunos casos (p. ej., muchas aprobaciones de medicamentos nuevos), se ha confiado en los datos no publicados que proporciona el patrocinador del fármaco en sus archivos de NDA o en el etiquetado del embalaje presentado a la FDA de Estados Unidos. Se puede acceder a esta información en Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products (https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/). Después de buscar por el nombre del medicamento, los datos farmacocinéticos se encuentran con mayor frecuencia en la sección de Farmacología Clínica y Biofarmacéutica. La reciente normalización de la presentación de los datos que apoyan la NDA en esta sección hace que éste sea un recurso cada vez más valioso.

Parámetros farmacocinéticos tabulados

Cada uno de los ocho parámetros que se presentan en la tabla AII-1 se analizó en detalle en el capítulo 2. El siguiente análisis se centra en el formato en el cual se presentan los valores, así como en los factores fisiológicos o patológicos que influyen en los parámetros.

Biodisponibilidad

El *grado de biodisponibilidad oral* se expresa como un porcentaje de la dosis administrada. Este valor representa el porcentaje de la dosis administrada que pasa a la circulación sistémica: la fracción de la dosis oral que llega a la sangre arterial en forma activa o como profármaco se expresa en un porcentaje (0-100). La *disponibilidad fraccionaria F*, que aparece en otra parte de este apéndice, denota el mismo parámetro; este valor oscila de 0 a 1. En la tabla se presenta también $T_{máx}$ como una medida de la *tasa de disponibilidad*. El grado de disponibilidad es necesario para idear un régimen de dosificación oral, a fin de alcanzar una concentración sanguínea específica elegida como objetivo. Cuando es apropiado y se dispone de ellos, se proporcionan valores para múltiples vías de administración. Casi siempre, el valor tabulado representa una biodisponibilidad oral absoluta que se ha determinado a partir de una comparación de AUC entre la dosis oral y una dosis intravenosa de referencia. En el caso de los medicamentos cuya administración intravenosa no es factible, se presenta un estimado aproximado de la biodisponibilidad oral basada en información secundaria (p. ej., excreción urinaria del fármaco no modificado, especialmente cuando la vía de eliminación no renal es mínima), o se deja en blanco la columna (designada con un guión largo [—]). También aparecerá un guión cuando el medicamento se administre sólo por vía parenteral.

Una baja biodisponibilidad oral puede ser el resultado de una forma de dosificación mal formulada que no se desintegra ni se disuelve en el fluido gastrointestinal; tiene pérdida del fármaco por degradación en el fluido gastrointestinal; inadecuada permeabilidad de la mucosa, incluido el transporte por expulsión activa del fármaco nuevamente hacia la luz; metabolismo de primer paso durante el tránsito por el epitelio intestinal o un metabolismo hepático de primer paso o excreción biliar (véase capítulo 2). En el caso de los medicamentos con un amplio metabolismo de primer paso, la enfermedad hepática puede aumentar la disponibilidad oral debido a que la capacidad metabólica del hígado disminuye o porque se producen derivaciones vasculares alrededor de este órgano.

Excreción urinaria de fármaco sin cambios

El segundo parámetro en la tabla AII-1 es la cantidad de fármaco que eventualmente se excreta sin cambios en la orina, lo que se expresa como un porcentaje de la dosis administrada. Los valores representan el porcentaje que se espera en un adulto joven sano (depuración de creatinina ≥100 mL/min). Cuando es posible, el valor indicado es el que se determina después de la administración intravenosa en bolo del fármaco, para la cual la biodisponibilidad es de 100%. Si el medicamento se administra por vía oral, este parámetro puede subestimarse debido a la absorción incompleta de la dosis; tales valores aproximados se indican con una nota al pie. El parámetro obtenido después de la administración intravenosa es de mayor utilidad porque refleja la contribución fraccionaria de la eliminación renal a la depuración corporal total, independientemente de la biodisponibilidad.

La enfermedad renal es el factor primario que causa cambios en este parámetro. Esto es cierto sobre todo cuando se dispone de vías de eliminación alternativas; así, a medida que la función renal disminuye, hay una mayor fracción de la dosis disponible para su eliminación por otras vías. Dado que la función renal, por lo general, disminuye en función de la edad, el porcentaje de fármaco que se excreta sin cambios también disminuye con la edad cuando se dispone de vías de eliminación alternativas. Además, para una serie de fármacos débilmente ácidos y básicos con valores de pK_a dentro del rango normal para el pH de la orina, los cambios en el pH de la orina afectan su tasa o grado de excreción urinaria (véase capítulo 2).

Unión a proteínas plasmáticas

El valor tabulado es el porcentaje de fármaco en el plasma que está unido a proteínas plasmáticas en concentraciones del medicamento que se alcanzan clínicamente. En casi todos los casos, los valores provienen de mediciones realizadas *in vitro* (en lugar de medidas *ex vivo* de unión a proteínas plasmáticas obtenidas de pacientes a los que se les administró el fármaco). Cuando se presenta un valor medio único, significa que no hay cambio aparente en el límite del porcentaje sobre el rango de las concentraciones del fármaco en plasma que resultan de las dosis clínicas habituales. En los casos en que la saturación de la unión a proteínas plasmáticas se aborda dentro del rango terapéutico de las concentraciones del fármaco en plasma, se proporciona un rango de porcentajes unidos para las concentraciones que se encuentran en los límites inferior y superior del rango. En algunos medicamentos, hay desacuerdo en la literatura sobre el alcance de la unión a las proteínas plasmáticas; en esos casos, se proporciona el rango de valores reportados.

La unión a proteínas plasmáticas se ve afectada principalmente por estados patológicos, en especial enfermedades hepáticas, insuficiencia renal y afecciones inflamatorias, que alteran la concentración de albúmina, glucoproteína ácida α_1 u otras proteínas plasmáticas que se unen a fármacos. La uremia también modifica la aparente afinidad de la albúmina para unirse a algunos fármacos. Los cambios en la unión a proteínas del plasma inducidos por enfermedades pueden afectar dramáticamente el volumen de distribución, la depuración y la $t_{½}$ de eliminación de un medicamento. En cuanto a la relevancia clínica, es importante evaluar el cambio de la concentración del fármaco libre o el AUC, particularmente cuando sólo el medicamento libre puede cruzar las barreras biológicas y obtener acceso al sitio de acción.

Depuración del plasma

En la tabla AII-1 se muestra la eliminación sistémica del fármaco total del plasma o la sangre (véanse ecuaciones 2-4, 2-5 y 2-7 en el capítulo 2). La depuración varía en función de la talla corporal y, en consecuencia, se presenta con mayor frecuencia en la tabla en unidades de mililitros/minuto/kilogramo de peso corporal. En ocasiones puede ser más apropiada la normalización de las medidas de talla corporal, en lugar del peso, como la normalización del área de superficie corporal en los lactantes, a fin de reflejar mejor el crecimiento y desarrollo del hígado y los riñones. Sin embargo, es fácil obtener el peso, y su uso a menudo compensa cualquier pérdida pequeña de precisión cuando se estima la depuración, sobre todo

en los adultos. Las excepciones a esta regla son los medicamentos contra el cáncer, para los cuales se usa, de manera convencional, la normalización de la dosis al área de la superficie corporal. En los casos en que fue necesaria la conversión de unidades, se utilizó el peso corporal o el área de superficie corporal individual o medio (según procediera) a partir del estudio citado, y si esto no estuvo disponible, se asumió una masa corporal de 70 kg o un área de superficie corporal de 1.73 m^2 para los adultos sanos.

Para los pocos medicamentos que exhiben cinética de saturación después de la dosis terapéutica, se proporcionan los valores K_m y $V_{máx}$ que representan, respectivamente, la concentración en plasma a la cual se alcanza la mitad de la tasa máxima de eliminación (en unidades de masa/volumen) y la tasa máxima de eliminación (en unidades de masa/tiempo/kilogramo de peso corporal). La K_m debe expresarse en las mismas unidades que la concentración del fármaco en plasma (C_p).

En casi todos los casos, se presentan en la tabla AII-1 las depuraciones basadas en los datos de la concentración en plasma, porque el análisis de los fármacos se realiza con mayor frecuencia en muestras de plasma. Las pocas excepciones en las que se presenta la depuración a partir de la sangre están indicadas por una nota a pie de página. Los estimados de depuración basados en la concentración en sangre pueden ser útiles cuando el medicamento se concentra en las células sanguíneas.

Para ser precisos, la depuración debe determinarse después de la administración intravenosa del medicamento. Cuando sólo se dispone de datos no parenterales, se da la proporción de *CL/F*; los valores compensados por la disponibilidad de la fracción *F* se indican en una nota al pie. Cuando se conoce que un medicamento, o su isómero activo para compuestos racémicos, es un sustrato para un CYP o transportador de fármacos, se proporciona esta información en una nota a pie de página. Esta información es importante para comprender la variabilidad farmacocinética debida a polimorfismos genéticos y para predecir las interacciones entre fármacos basadas en el metabolismo, aunque estos factores están fuera del alcance de esta tabla. Para obtener información farmacogenética clínicamente relevante, el lector es remitido a los Lineamientos CPIC que aparecen listados en el sitio web PharmGKB (https://www.pharmgkb.org/). El lector es remitido a una base de datos completa de información sobre la interacción entre medicamentos (DIDB) (https://www.druginteractioninfo.org/). El primer sitio es de acceso abierto, mientras que a este último se puede acceder mediante un acuerdo de licencia.

Volumen de distribución

En la tabla AII-1 se facilita el volumen de distribución corporal total en estado de equilibrio V_{ss}, y se expresa en unidades de litros/kilogramo o en unidades de litros/metro cuadrado para algunos medicamentos contra el cáncer. De nuevo, cuando fue necesaria la conversión de unidades, se utilizó el peso corporal o el área de superficie corporal individual o medio (cuando fue apropiado) a partir del estudio citado o, si no se dispuso de tales datos, se asumió una masa corporal de 70 kg o un área de superficie corporal de 1.73 m^2 para adultos sanos.

En los casos en que no se dispone de los estimados de V_{ss}, se proporcionan los valores de $V_{área}$; $V_{área}$ representa el volumen en una distribución equilibrada durante la fase final de eliminación. A diferencia de V_{ss}, $V_{área}$ varía cuando la eliminación del medicamento cambia, a pesar de que no hay modificaciones en la distribución extravascular. Dado que tal vez se desee saber si un estado patológico en particular influye sobre la depuración o sobre la distribución del fármaco en los tejidos, es preferible definir el volumen en términos de V_{ss}, un parámetro que tiene menos probabilidad de depender de los cambios en la tasa de eliminación. En ocasiones, no se especificó en la referencia primaria la condición en la cual se obtuvo el volumen de distribución, y esto se denota por la ausencia de un subíndice.

Al igual que con la depuración, generalmente V_{ss} se define en la tabla en términos de concentración en plasma en lugar de en sangre. Además, si no se obtuvieron datos después de la administración intravenosa del medicamento, se dejará en claro en una nota al pie que el estimado del volumen aparente, V_{ss}/F o $V_{área}/F$, está compensado por la disponibilidad fraccionaria.

Vida media

La vida media ($t_{½}$) es el tiempo requerido para que la concentración plasmática disminuya a la mitad cuando la eliminación es de primer orden. También rige la tasa de aproximación al estado de equilibrio y el grado de acumulación de fármaco durante la dosificación múltiple o la infusión continua. Por ejemplo, en un intervalo de dosificación fijo, el paciente estará a 50% del estado de equilibrio después de una vida media, a 75% del estado de equilibrio luego de dos vidas medias, a 93.75% del estado de equlibrio después de cuatro vidas medias, y así sucesivamente. La cuantificación de la $t_{½}$ es sencilla cuando la eliminación del medicamento sigue un modelo monoexponencial (es decir, modelo de un compartimento). Sin embargo, para diversos fármacos, la concentración en plasma sigue un modelo multiexponencial de disminución en el tiempo. El valor medio que se lista en la tabla AII-1 corresponde a una tasa de eliminación efectiva que cubre la depuración de una fracción importante de la dosis absorbida desde el organismo. En muchos casos, esta $t_{½}$ se refiere a la tasa de eliminación en la fase exponencial terminal. No obstante, para varios medicamentos, se presenta la $t_{½}$ de una fase anterior, a pesar de que más tarde puede observarse una $t_{½}$ prolongada a muy bajas concentraciones en plasma, cuando se usan técnicas analíticas en extremo sensibles. Si el último componente representa 10% o menos del AUC, las predicciones de acumulación del fármaco en el plasma durante la dosificación continua o repetitiva tendrán un error de no más de 10% si se ignora esta $t_{½}$ más larga. La ecuación 2-19 en el capítulo 2 proporciona un estimado de la $t_{½}$ efectiva que predice el tiempo para alcanzar el estado de equilibrio de la cinética farmacológica multicompartimental. Es esta $t_{½}$ de acumulación durante la dosificación múltiple la que se brinda en la tabla AII-1.

La vida media generalmente es independiente del tamaño corporal porque es una función de la relación de dos parámetros, depuración y volumen de distribución, cada uno de los cuales es proporcional al tamaño del cuerpo. También debe tenerse en cuenta que la $t_{½}$ se obtiene de preferencia de los estudios intravenosos, de ser posible, porque la $t_{½}$ de disminución de la concentración del fármaco en plasma después de una dosis oral puede modificarse por la absorción prolongada, como cuando sucede cuando se administran formulaciones de liberación lenta. Si la $t_{½}$ se deriva de una dosis oral, se indica en una nota a pie de página en la tabla AII-1.

Tiempo requerido hasta la concentración máxima

Debido a que los conceptos de depuración se usan con más frecuencia en el diseño de regímenes de dosis múltiples, el grado, y no la tasa de disponibilidad, es más crítico para estimar la concentración de estado de equilibrio promedio del medicamento en el organismo. En algunas circunstancias, el grado de fluctuación en la concentración del fármaco en plasma (es decir, concentraciones máximas y mínimas), que rige la eficacia del fármaco y los efectos secundarios, puede verse muy influido por la modulación de la tasa de absorción del fármaco mediante el uso de formulaciones de liberación sostenida o prolongada. A menudo, las presentaciones de liberación controlada permiten reducir la frecuencia de dosificación de tres o cuatro veces al día a una o dos veces al día. También hay medicamentos que se administran en forma aguda (p. ej., para aliviar el progreso del dolor o para inducir el sueño), para lo cual la tasa de absorción del fármaco es un determinante vital del inicio del efecto. Por tanto, en la tabla AII-1 se ha incluido información sobre el tiempo promedio esperado para alcanzar la concentración máxima en plasma o sangre y el grado de variabilidad interindividual de ese parámetro.

El tiempo requerido para alcanzar una concentración máxima $T_{máx}$ depende de la tasa de absorción del fármaco en la sangre desde el sitio de administración y de la tasa de eliminación. A partir de los principios del equilibrio de masa, $T_{máx}$ ocurre cuando la tasa de absorción es igual a la tasa de eliminación del compartimento de referencia. Antes de este tiempo, la tasa de absorción excede la tasa de eliminación, y la concentración plasmática del fármaco aumenta. Una vez que se llega al máximo, la tasa de eliminación excede la tasa de absorción y, en algún momento, define la fase de eliminación terminal del perfil de tiempo de concentración.

La tasa de absorción del fármaco después de la administración oral depende de la formulación y de las propiedades fisicoquímicas del medicamento, su permeabilidad a través de la barrera de la mucosa y el flujo sanguíneo velloso intestinal. Para la dosis oral, puede haber algo de absorción muy rápida dentro de la cavidad bucal, el esófago y el estómago, o es posible que la absorción se retrase hasta que el medicamento llegue al intestino delgado o hasta que el pH local en el intestino permita la liberación del fármaco de la presentación de dosificación. En el caso más extremo, la tasa de absorción puede controlarse lo suficiente por medio de la presentación del medicamento como para permitir la administración sostenida o prolongada a medida que la forma de dosificación atraviesa todo el tracto gastrointestinal. En algunos casos, la eliminación final del fármaco desde el organismo después de una concentración máxima refleja la tasa de absorción más lenta y no la de eliminación.

Cuando hay más de un tipo de presentación de medicamento disponible comercialmente, se proporciona información sobre la absorción tanto para las presentaciones de liberación inmediata, como para las de liberación prolongada. No sorprende que la presencia de alimentos en el tracto gastrointestinal pueda alterar tanto la tasa como el grado de disponibilidad del medicamento. Se indica con notas a pie de página cuando el consumo de alimentos cerca del momento de la ingestión del fármaco puede tener un efecto importante en su biodisponibilidad.

Concentración máxima

No existe un consenso general sobre la mejor manera de describir la relación entre la concentración del fármaco en plasma y su efecto. En la literatura existe mucha variedad de datos, y se hace difícil el uso de un parámetro de efecto único o de concentración efectiva. Esto es, en particular, válido para los agentes antimicrobianos, porque la concentración efectiva depende de la identidad del microorganismo causante de la infección. También es importante reconocer que las relaciones concentración-efecto se obtienen con mayor facilidad en el estado de equilibrio o durante la fase logarítmica lineal terminal de la curva de concentración-tiempo, cuando se espera que la concentración, o las concentraciones, del fármaco en el sitio, o los sitios, de acción sea equivalente a la o las del plasma. De este modo, al intentar correlacionar una concentración sanguínea o plasmática con el efecto, debe tenerse en cuenta el aspecto temporal de la distribución del medicamento hacia su sitio de acción.

A pesar de estas limitaciones, es posible definir las concentraciones mínimas efectivas o tóxicas de algunos de los medicamentos de uso clínico en la actualidad. Sin embargo, al revisar la lista de medicamentos aprobados en los últimos 5 años, es raro encontrar una declaración de un *rango de concentración efectiva*, incluso en la información que colocan los fabricantes en el empaque. Por tanto, es necesario inferir las concentraciones terapéuticas a partir de las concentraciones observadas después de los regímenes *posológicos efectivos*. Para un régimen posológico determinado, la concentración en plasma o sangre en estado de equilibrio promediada en el tiempo (es decir, $\bar{C}_{ss}$ como se estima dividiendo el AUC media por la duración del intervalo de dosificación) y la variabilidad interindividual asociada podría ser un parámetro apropiado para reportar; sin embargo a menudo no se dispone de esos datos. Además, la $\bar{C}_{ss}$ no considera el inicio y compensación del efecto durante la fluctuación de la concentración del fármaco en plasma en un intervalo de dosificación. En algunos casos, la eficacia del medicamento puede estar vinculada más estrechamente con la concentración máxima que con la concentración media o mínima, y las diferencias en la concentración máxima para poblaciones especiales (p. ej., ancianos) a veces se asocian con una mayor incidencia de toxicidad del fármaco.

Por razones prácticas, en la tabla AII-1 se presenta el parámetro que con más frecuencia se reporta, la $C_{máx}$ (concentración máxima), en lugar de las concentraciones efectivas o tóxicas. Esto proporciona un cuerpo de información más consistente acerca de la exposición al fármaco, a partir del cual se pueden inferir, si corresponde, las concentraciones sanguíneas eficaces o tóxicas. Aunque el valor reportado es el más alto que podría encontrarse en un intervalo de dosis dado, la $C_{máx}$ puede estar relacionada con la concentración mínima $C_{mín}$ a través de predicciones matemáticas adecuadas (véase ecuación 2-20 en capítulo 2). Dado que las concentraciones máximas varían con la dosis, se ha intentado presentar las concentraciones observadas con un régimen posológico habitual que se reconoce como efectivo en la mayoría de los pacientes. Cuando se utiliza una tasa de dosis más alta o más baja, la concentración máxima esperada puede ajustarse asumiendo la proporcionalidad de la dosis, a menos que se indique la cinética no lineal. En algunos casos, sólo se dispone de datos limitados relativos a dosificaciones múltiples, por lo que se presentan las concentraciones máximas de dosis única. Cuando se dispone de información específica respecto a un rango de concentración terapéutica eficaz, o en cuanto a las concentraciones en las que ocurre la toxicidad, esta se incorpora en una nota a pie de página.

Es importante reconocer que se producen diferencias significativas en $C_{máx}$ cuando se comparan los regímenes posológicos diarios similares para un producto de liberación inmediata y de liberación prolongada. De hecho, a veces se administra el producto de liberación prolongada para reducir las fluctuaciones de máximo a mínimo durante el intervalo de dosificación y para minimizar las oscilaciones entre las concentraciones del fármaco potencialmente tóxicas o ineficaces. De nuevo, si está disponible, se reporta la $C_{máx}$ de las presentaciones de liberación inmediata y de liberación prolongada. Además de las concentraciones del fármaco original, se ha incluido información acerca de cualquier metabolito activo que circule a una concentración que pueda contribuir al efecto farmacológico general, en particular, aquellos metabolitos activos que se acumulan con las dosis múltiples. Del mismo modo, para los fármacos quirales cuyos estereoisómeros difieren en su actividad farmacológica y características de depuración, se presenta información sobre las concentraciones de los enantiómeros individuales o el enantiómero activo que más contribuye a la eficacia del fármaco.

Alteraciones de parámetros en el paciente individual

Los ajustes de dosis, cuando éstas están disponibles, para un paciente individual, deben hacerse de acuerdo con las recomendaciones del fabricante que aparecen en la etiqueta del embalaje. Por lo general, se dispone de esta información cuando la enfermedad, la edad o la raza tiene un impacto significativo en la disposición de los fármacos, particularmente para los medicamentos que se han introducido en los últimos 15 años. En algunos casos, se puede esperar una diferencia importante en la disposición del medicamento en comparación con el adulto "promedio", pero puede que no se requiera ajustar la dosis debido a un índice terapéutico suficientemente amplio. En otras situaciones, tal vez sea necesario ajustar la dosis, pero no se dispone de información específica. En estas circunstancias, es posible obtener un estimado del régimen posológico apropiado con base en los principios farmacocinéticos descritos en el capítulo 2.

A menos que se especifique lo contrario, los valores de la tabla AII-1 representan los valores medios para poblaciones de adultos normales; tal vez sea necesario modificarlos para calcular los regímenes posológicos para pacientes individuales. La fracción disponible F y la depuración CL tendrían que ajustarse para calcular la dosis de mantenimiento necesaria para lograr la concentración de estado de equilibrio promedio deseada. Para calcular la dosis de carga, es necesario conocer el volumen de distribución. La $t_{½}$ estimada se usa para decidir un intervalo de dosificación que proporcione una fluctuación de máximo a mínimo aceptable; téngase en cuenta que ésta puede ser la $t_{½}$ aparente después de la dosificación de una formulación de absorción lenta. Los valores reportados en la tabla, así como los ajustes, se aplican sólo a los adultos; las excepciones se indican en las notas a pie de página. Aunque a veces los valores pueden aplicarse a niños que pesan más de 30 kg (después del ajuste adecuado para el tamaño; véase Depuración y Volumen de distribución, presentados en el siguiente material), es mejor consultar los libros de texto de pediatría u otras fuentes para obtener consejos definitivos.

Para cada medicamento se anotan los cambios ocasionados en los parámetros por ciertos estados patológicos dentro de las ocho columnas de la tabla. En todos los casos se indica la dirección cualitativa de los cambios, tales como "↓ LD", que indica una disminución significativa del parámetro en un paciente con enfermedad hepática crónica. Se debe consultar la literatura apropiada y la etiqueta del embalaje, para obtener información cuantitativa más definitiva acerca de las recomendaciones para el ajuste de la dosis.

Unión a proteínas plasmáticas

La mayoría de los medicamentos ácidos que se hallan extensamente unidos a proteínas plasmáticas están unidos a albúmina. Los fármacos lipófilos básicos, como el propranolol, a menudo se unen a otras proteínas plasmáticas (p. ej., la glucoproteína ácida α_1 y las lipoproteínas). El grado de fijación del fármaco a proteínas difiere en los estados fisiopatológicos que causan cambios en las concentraciones de las proteínas plasmáticas. Los efectos farmacocinéticos importantes por un cambio en la unión a proteínas plasmáticas se indican en el acápite de depuración o volumen de distribución.

Si bien a menudo se informan los parámetros farmacocinéticos basados en las concentraciones totales del fármaco o el metabolito, es importante reconocer que en muchos casos, es la concentración del *fármaco libre* la que impulsa el acceso al sitio de acción y el grado de efecto farmacológico. La alteración de la unión a proteínas provocada por enfermedad puede estar acompañada de cambios notables en la concentración plasmática total; sin embargo, no siempre se modifica el resultado clínico debido a que un incremento de la fracción libre también produce un aumento de la depuración aparente de un fármaco administrado por vía oral y de un fármaco de baja extracción dosificado por vía intravenosa. En tal escenario, la concentración plasmática libre promediada en el tiempo durante un intervalo de dosificación en estado de equilibrio no cambia con el aumento o reducción de la unión a proteínas plasmáticas, a pesar de la ocurrencia de un cambio significativo en la concentración total del fármaco promediada en el tiempo. De ser así, no se requiere el ajuste de la dosis diaria de mantenimiento.

Depuración

Para los medicamentos que se eliminan en parte o de modo predominante por la excreción renal, la depuración plasmática cambia de acuerdo con la función renal del paciente individual. Esto exige un ajuste de dosis que depende de la fracción de la función renal normal restante y de la fracción de fármaco que normalmente se excreta sin cambios en la orina. Esta última cantidad aparece en la tabla; la primera puede calcularse como la proporción de depuración de creatinina CL_{cr} estimada o medida del paciente hasta un valor normal (100 mL/min/1.73 m²). Debido a que la depuración urinaria de creatinina no se mide de forma rutinaria, con frecuencia se estima a partir de la concentración de creatinina sérica estandarizada C_{cr} usando la ecuación del Estudio MDRD para la Cl_{cr} menor que 60 mL/min/1.73 m².

$$CL_{cr}\ (\text{mL/min/1.73 m}^2) = 175 \cdot (C_{cr})^{-1.154} \cdot (\text{Edad})^{-0.203} \cdot (0.742 \text{ si es mujer}) \cdot (1.212 \text{ si es afroamericano}) \quad \text{(ecuación A-1)}$$

Téngase en cuenta que la ecuación A-1 no requiere peso corporal, ya que la estimación de CL_{cr} se normaliza para la superficie promedio del cuerpo de un adulto; se necesita una escala proporcional para realizar el ajuste a un área de superficie corporal diferente. Se dispone de calculadoras convenientes para la ecuación MDRD y la ecuación CKDEPI, con el fin de realizar una estimación más precisa de la CL_{cr} mayor que 60 mL/min/1.73 m² (p. ej., https://www.niddk.nih.gov/health-information/health-communication-programs/nkdep/lab-evaluation/gfr/estimating/Pages/estimating.aspx).

La fracción de la función renal normal rfx_{pt} se estima a partir de:

$$rfx_{pt} = \frac{CL_{cr,pt}}{100\ \text{mL/min}} \qquad \text{(ecuación A-2)}$$

Rara vez es necesaria una medida más precisa de rfx_{pt} porque, tomando en cuenta el considerable grado de variación interindividual en la depuración no renal, el ajuste de la depuración constituye una aproximación. La siguiente ecuación usa las cantidades comentadas para el ajuste de la depuración:

$$rf_{pt} = 1 - [fe_{nl} \cdot (1 - rfx_{pt})] \qquad \text{(ecuación A-3)}$$

donde fe_{nl} es la fracción de fármaco sistémico excretado sin cambios en individuos normales (véase tabla AII-1). El factor renal rf_{pt} es el valor que, cuando se multiplica por la depuración total normal CL_{nl} a partir de la tabla, proporciona la eliminación total del medicamento ajustado para el deterioro de la función renal.

Ejemplo

La depuración de vancomicina en un paciente con función renal reducida (depuración de creatinina = 25 mL/min para un adulto de tamaño promedio) se puede estimar de la forma siguiente:

$$rfx_{pt} = \frac{25\ \text{mL/min}}{100\ \text{mL/min}} = 0.25$$

$$fe_{nl} = 0.79 \text{ (véase el listado de vancomicina)}$$

$$rf_{pt} = 1 - [0.79 \cdot (1 - 0.25)] = 0.41$$

$$CL_{pt} = (1.3\ \text{mL/min/kg}) \cdot 0.41$$

$$= 0.53\ \text{mL/min/kg}$$

Es importante que dicho ajuste de la depuración se considere sólo como un paso inicial para optimizar el régimen de dosificación; dependiendo de la respuesta del paciente al medicamento, puede ser necesaria una mayor individualización.

Por lo regular, la depuración se ajusta para que el tamaño del paciente refleje una diferencia en la masa del órgano eliminado. Para los medicamentos que se administran por vía oral, la aplicabilidad de dicho ajuste puede estar limitada por la fortaleza de dosis disponibles de presentaciones comerciales. En algunos casos se pueden dividir las tabletas ranuradas o se pueden usar cortadores de tabletas comerciales para aumentar el rango de potencia de la dosificación disponible. Sin embargo, esta práctica debe seguirse sólo con la recomendación del farmacéutico, porque la división de una tableta a veces puede comprometer la biodisponibilidad del producto.

Con la excepción de ciertos agentes oncolíticos, los datos que se presentan en la tabla están normalizados para el peso. Así, la variabilidad interindividual de la depuración normalizada para peso refleja una variación de la depuración metabólica intrínseca o de transporte, y no el tamaño del órgano. Además, estas diferencias se pueden atribuir a expresión/función variable de enzimas o transportadores metabólicos. Sin embargo, es importante reconocer que es posible que la masa del hígado y el contenido total de enzima/transportador no aumenten o disminuyan en proporción con el peso en individuos obesos o desnutridos. Los enfoques alternativos, tales como la normalización por área de superficie corporal u otras medidas de la masa corporal, pueden ser más apropiados. Por ejemplo, muchos de los medicamentos que se utilizan en el tratamiento del cáncer, se dosifican de acuerdo con el área de la superficie corporal (véanse capítulos 65 y 66). En la tabulación, si la literatura reportó la dosis por área de superficie corporal, se presentaron los datos en la misma unidad. Si los datos de depuración citados no fueron normalizados, pero en la mayor parte de la literatura se utilizó el área de superficie corporal, se siguió la práctica de usar los valores de área de superficie corporal de la fuente de la literatura o un estándar de 1.73 m² para un adulto sano.

Volumen de distribución

El volumen de distribución debe ajustarse para los factores modificadores indicados en la tabla AII-1, así como para el tamaño corporal. Una vez más, los datos en la tabla están normalizados más a menudo para el peso. Al contrario de la depuración, el volumen de distribución de un individuo es con mayor frecuencia proporcional al peso en sí. Si esto es aplicable o no a un medicamento específico, depende de los sitios reales de distribución del fármaco; no se aplica una regla absoluta.

En sentido general, no se puede decidir si se ajusta o no el volumen de distribución para los cambios en la unión a las proteínas plasmáticas; la decisión depende fundamentalmente de que los factores que alteran la unión a proteínas del plasma modifiquen o no también la unión a las proteínas de los tejidos. Los cambios cualitativos en el volumen de distribución, cuando ocurren, se indican en la tabla.

Vida media

La vida media puede estimarse a partir de los valores ajustados de la depuración CL_{pt} y el volumen de distribución V_{pt} para el paciente:

$$t_{1/2} = \frac{0.693 \cdot V_{pt}}{CL_{pt}} \qquad \text{(ecuación A-4)}$$

Como la $t_{1/2}$ es el parámetro que con más frecuencia se mide y se reporta en la literatura, casi siempre se reflejan en la tabla los cambios cualitativos para este parámetro.

Individualización de la dosis

Los regímenes posológicos iniciales pueden elegirse utilizando los parámetros para el paciente individual, calculados como se describió en la sección anterior. La tasa de la dosis de mantenimiento puede calcularse con la ecuación 2-17 del capítulo 2, usando los valores estimados de CL y F para el paciente individual. Como se dijo anteriormente, puede ser que haya que ajustar la concentración blanco para los cambios en la unión a proteínas plasmáticas en el paciente, como se describe en Unión a proteínas plasmáticas. La dosis de carga puede calcularse usando la ecuación 2-21 y las estimaciones para V_{ss} y F. Se puede elegir un intervalo de dosificación en particular; las concentraciones máximas y mínimas de estado de equilibrio se pueden calcular usando las ecuaciones 2-20, y estas concentraciones calculadas se pueden comparar con las concentraciones tóxicas y eficaces conocidas del medicamento. Al igual que con la concentración blanco, puede que sea necesario ajustar estos valores para los cambios en el grado de unión a proteínas plasmáticas. El empleo de las ecuaciones 2-20 y 2-21 también requiere el cálculo de los valores para F, V_{ss} y K ($K = 0.693/t_{1/2}$) para el paciente individual.

Téngase presente que estos ajustes de los parámetros farmacocinéticos para un paciente individual se sugieren para la elección racional del régimen posológico inicial. Como se indica en el capítulo 2, la medición de estado de equilibrio de las concentraciones del medicamento en el paciente se puede utilizar como guía para ajustar aún más el régimen posológico. Sin embargo, la optimización de un régimen posológico para un paciente individual depende, en última instancia, de la respuesta clínica producida por el fármaco.

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos

Clave: A menos que se indique lo contrario con una nota a pie de página específica, los datos que se presentan corresponden a la población de estudio como un valor medio ± 1 desviación estándar, una media y un rango de valores (el más bajo-más alto entre paréntesis), un rango de los valores más bajos-más altos, o un valor medio único. ACE (*angiotensin converting enzyme*): enzima convertidora de angiotensina; Anc: anciano; AIDS (*acquired immunodeficiency syndrome*): síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida); $C_{máx}$ (*peak concentration*): concentración máxima; CYP: citocromo P450; F o Fem: femenino; HIV (*human immunodeficiency virus*): virus de la inmunodeficiencia humana; IM (*intramuscular*): intramuscular; IV (*intravenous*): intravenoso; LD (*chronic liver disease*): enfermedad hepática crónica; M: masculino; MAO (*monoamine oxidase*): monoaminooxidasa; NAT (N-*acetyltransferase*): *N*-acetiltransferasa; Neo (*neonate*): neonato; Obes: obesidad; *PDR*54: *Physicians' Desk Reference*. 54th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co.; 2000; *PDR*58: *Physicians' Desk Reference*. 58th ed. Montvale, NJ: Medical Economics Co.; 2004; Pneu (*pneumonia*): neumonía; PO (*oral administration*): administración oral; Emb: embarazo; Prem: lactantes prematuros; Rac (*racemic mixture of stereoisomers*): mezcla racémica de estereoisómeros; RD (*chronic renal disease*): enfermedad renal crónica; SC (*subcutaneous*): subcutáneo; ST (*sulfotransferase*): sulfotransferasa; Tab: tabaquismo; $T_{máx}$ (*peak time*): tiempo máximo; UGT (*UDP-glucuronosyl transferase*): UDP-glucuronosil transferasa. Hay otras abreviaturas que se definen en el texto de este apéndice.

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Acetaminofén[a]							
88 ± 15	3 ± 1	<20	5.0 ± 1.4[b]	0.95 ± 0.12	2.7 ± 0.6	0.31-1.4[c]	20 µg/mL[c]
			↓ LD, Anc		↑ LD		
			↑ Obes				

[a] Los valores farmacocinéticos reportados son para dosis <2 g; el fármaco muestra una cinética dependiente de la concentración por encima de esta dosis. [b] El acetaminofén se elimina principalmente a través de glucuronidación y sulfatación con una vía menor a través del metabolismo mediado por CYP2E1. [c] Concentración media después de una dosis oral de 20 mg/kg. Toxicidad hepática asociada con niveles >300 µg/mL a las 4 h después de una sobredosis.

Referencias: Forrest JA, *et al*. Clinical pharmacokinetics of paracetamol. *Clin Pharmacokinet* **1982;***7*:93–107. Van Rongen A, *et al*. Morbidly obese patients exhibit increased CYP2E1-mediated oxidation of acetaminophen. *Clin Pharmacokinet* **2016;***55*:833–847.

Aciclovir							
15-30[a]	75 ± 10	15 ± 4	CL = 3.37 CL_{cr} + 0.41	0.69 ± 0.19	2.4 ± 0.7	1.5-2[b]	3.5-5.4 µM[b]
			↓ Neo	↑ Neo	↑ RD, Neo		

[a] Disminuye con dosis crecientes. [b] Rango de concentraciones de estado de equilibrio después de una dosis de 400 mg administrada por vía oral cada 4 h hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencia: Laskin OL. Clinical pharmacokinetics of cyclovir. *Clin Pharmacokinet* **1983**;*8*:187–201.

Ácido valproico[a]							
100 ± 10[b]	1.8 ± 2.4	93 ± l[c]	0.11 ± 0.02[d,e]	0.22 ± 0.07	14 ± 3[d,e]	1-4[f]	34 ± 8 µg/mL[f]
		↓ RD, LD, Emb, Envej, Neo	↑ Niño	↑ LD, Neo	↑ LD, Neo		
					↓ Niño		

[a] El ácido valproico está disponible como ácido libre o compuesto de coordinación estable consistente en valproato sódico y ácido valproico (divalproex sódico). [b] La disponibilidad sistémica del ion valproato es la misma después de las dosis orales de equivalencia molar del ácido libre y el divalproex sódico. [c] Dependiente de las dosis; se muestra el valor para dosis diarias de 250 y 500 mg. En dosis de 1 g al día, el porcentaje unido a proteína es = 90 ± 2%. [d] Se reportan los datos derivados de dosificación múltiple (500 mg diarios). Valor de dosis única: 0.14 ± 0.04 mL/min/kg; $t_{½}$ = 9.8 ± 2.6 h. La *CL* total es igual a 100 mg diarios, aunque la *CL* del fármaco libre aumenta con múltiples dosis. El valproato se elimina principalmente por glucuronidación. [e] Aumento de *CL* y disminución de $t_{½}$ a partir de la inducción enzimática posterior a la administración concomitante de otros fármacos antiepilépticos. [f] Concentración promedio después de una dosis oral de 250 mg (cápsula, depakene) administrada dos veces al día durante 15 días a hombres adultos sanos. Se reporta un rango terapéutico de 50-150 µg/mL. $T_{máx}$ es de 3-8 h para tabletas de divalproex y de 7-14 h para tabletas de divalproex de liberación prolongada.

Referencias: Dean JC. Valproate. In: Wyllie E (ed.). *The Treatment of Epilepsy.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; **1997**:824–832. Pollack GM, *et al*. Accumulation and washout kinetics of valproic acid and its active metabolites. *J Clin Pharmacol* **1986**;*26*:668–676. Zaccara G, *et al*. *Clinical pharmacokinetics of valproic acid*–**1988**. *Clin Pharmacokinet* **1988**;*15*:367–389.

Albendazol[a]							
–[b]	<1	70	10.5-30.7[c]	–	8 (6-15)[d]	2-4[e]	0.50-1.8 µg/mL[e]
↑ Alimentos							

[a] El albendazol oral experimenta un metabolismo de primer paso rápido y esencialmente completo para el sulfóxido de albendazol (ALBSO, *albendazole sulfoxide*), que es farmacológicamente activo. Se han reportado datos farmacocinéticos para ALBSO en adultos masculinos y femeninos. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de ALBSO, pero se ve aumentada por las comidas ricas en grasas. [c] *CL/F* después de una dosis oral dos veces al día hasta alcanzar el estado de equlibrio. El tratamiento crónico con albendazol parece inducir el metabolismo de ALBSO. [d] La $t_{½}$, según los reportes, es más breve en niños con neurocisticercosis en comparación con los adultos; quizá se necesiten dosis más frecuentes (tres veces al día) en niños, en lugar de dos veces al día, como en los adultos. [e] Después de una dosis oral de 7.5 mg/kg administrada dos veces al día durante 8 días en adultos.

Referencias: Marques MP, *et al*. Enantioselective kinetic disposition of albendazole sulfoxide in patients with neurocysticercosis. *Chirality* **1999**;*11*:218–223. *PDR* 58, **2004**, p. 1422. Sanchez M, *et al*. Pharmacokinetic comparison of two albendazole dosage regimens in patients with neurocysticercosis. *Clin Neuropharmacol* **1993**;*76*:77–82. Sotelo J, *et al*. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin Pharmacokinet* **1998**;*34*:503–515.

Albuterol[a]							
PO, *R*: 30 ± 7	*R*: 46 ± 8	*Rac*: 7 ± 1	*R*: 10.3 ± 3.0	*R*: 2.00 ± 0.49	*R*: 2.00 ± 0.49	*R*: 1.5[b]	*R*: 3.6 (1.9-5.9) ng/mL[b]
PO, *S*: 71 ± 9	*S*: 55 ± 11		*S*: 6.5 ± 2.0	*S*: 1.77 ± 0.69	*S*: 2.85 ± 0.85	*S*: 2.0[b]	*S*: 11.4 (7.1-16.2) ng/mL[b]
IH, *R*: 25			↓ RD	↓ RD			
IH, *S*: 47							

[a] Datos provenientes de sujetos sanos para enantiómeros *R* y *S*. Sin grandes diferencias dependientes de género. No hay diferencias cinéticas en los asmáticos. La actividad betaadrenérgica reside principalmente en el enantiómero *R*. IH (*inhalation*), inhalación. La dosis oral se somete a una sulfatación extensa de primer paso en la mucosa intestinal. [b] Mediana (rango) después de una sola dosis oral de 4 mg de albuterol racémico.

Referencias: Boulton DW, *et al*. Enantioselective disposition of albuterol in humans. *Clin Rev Allergy Immunol* **1996**;*14*:115–138. Mohamed MH, *et al*. Effects of gender and race on albuterol pharmacokinetics. *Pharmacotherapy* **1999**;*19*:157–161.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Alendronato[a]							
<0.7[b]	44.9 ± 9.3	78	1.11 (1.00-1.22)[c]	0.44 (0.34-0.55)[c]	~1.0[e]	IV: 2[f]	V: ~275 ng/mL[f]
↓ Alimentos			↓ RD[d]				PO: <5-8.4 ng/mL[f]
Alfentanilo							
–	<1	92 ± 2	6.7 ± 2.4[a]	0.8 ± 0.3	1.6 ± 0.2	–	100-200 ng/mL[b]
↓ Alimentos[c]		↓ LD	↓ Anc, LD	↓ LD	↑ Anc, LD		310-340 ng/mL[c]
Alfuzosina[a]							
50%[b]	11[d]	~90	6.4 ± 1.8[e]	3.2 ± 1.1	6.3 ± 0.9[g]	9[h]	16.6 ± 5.5 ng/mL[h]
↓ Alimentos[c]			↓ LD[f]				
Aliskireno							
2.6[a]	7.5	49 (47-51)	2.1[b]	1.9	24-40[d]	2.5[e]	72 ± 67 ng/mL[e]
↓ Alimentos[a]			↓ RD[c]				
Alopurinol[a]							
53 ± 13	12	–	9.9 ± 2.4	0.87 ± 0.13	A: 1.2 ± 0.3	A: 1.7 ± 1.0[c]	A: 1.4 ± 0.5 μg/mL[c]
					O: 24 ± 4.5	O: 4.1 ± 1.4[c]	O: 6.4 ± 0.8 μg/mL[b,c]
Alosetrón[a]							
57 (33-97)[a]	–	82	8.3 (6.5-10.8)[b]	0.91 (0.70-1.12)	1.4 (1.3-1.6)	1[e]	5.5 (4.8-6.4) ng/mL[e]
			↓ LD[d]				

[a] Datos de mujeres sanas posmenopáusicas. [b] De acuerdo con la recuperación urinaria; reducido cuando se toma <1 h antes o hasta 2 h después de una comida. [c] Los valores de *CL* y V_{ss} representan la media (intervalo de confianza de 90%). [d] Insuficiencia renal leve a moderada. [e] La $t_{½}$ para la liberación desde los huesos es ~11.9 años. [f] Después de una sola infusión intravenosa de 10 mg durante 2 h y una dosis oral de 10 mg diaria por más de 3 años.

Referencias: Cocquyt V, *et al*. Pharmacokinetics of intravenous alendronate. *J Clin Pharmacol* **1999**;*39*:385–393. Porras AG, *et al*. Pharmacokinetics of alendronate. *Clin Pharmacokinet* **1999**;*36*:315–328.

[a] Se depura desde el punto de vista metabólico por medio del CYP3A. [b] Proporciona anestesia adecuada para cirugía superficial. [c] Ofrece anestesia adecuada para cirugía abdominal.

Referencia: Bodenham A, *et al*. Alfentanil infusions in patients requiring intensive care. *Clin Pharmacokinet* **1988**;*75*:216–226.

[a] Administrado como racemato. [b] Valor reportado para 10 mg, formulación de liberación prolongada, una vez al día, administrada con una comida rica en grasas. [c] La biodisponibilidad oral en ayunas es la mitad de la correspondiente a cuando se han ingerido alimentos. [d] Valor reportado en la etiqueta del producto; sin embargo, la vía de administración es dudosa. [e] Alfuzosina se elimina principalmente a través del metabolismo hepático dependiente de CYP3A. Relación *R/S* AUC = 1.35. [f] Estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave; *CL/F* se redujo a un tercio a un cuarto con respecto al control. [g] $t_{½}$ aparente = 9 h para el producto de liberación prolongada; refleja la cinética de absorción limitada. [h] Después de una dosis de 10 mg de preparación de liberación prolongada administrada una vez al día durante 5 días.

Referencias: McKeage K, *et al*. Alfuzosin: A review of the therapeutic use of the prolonged-release formulation given once daily in the management of benign prostatic hyperplasia. *Drugs* **2002**;62:135–167. Drugs@FDA. Uroxatral NDA and label. NDA approved on June 12, 2003; label approved on May 20, 2009. [Internet]. 2010 [citado 17 May 2010]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/ drugsatfda_docs/nda/2003/21-287_Uroxatral_BioPharmr_P1.pdf y http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021287s013lbl.pdf.

[a] Se informó biodisponibilidad absoluta de 75 mg en cápsula de gelatina dura. El AUC oral disminuyó 71% con una comida rica en grasas. [b] Aliskireno se depura por excreción renal y metabolismo hepático dependiente de CYP3A; sin embargo, la contribución relativa de cada vía a la depuración total del fármaco no está clara. [c] Estudio en pacientes con insuficiencia renal leve a grave; la exposición sistémica aumentó de 1.0 a 2.5 veces, pero fue independiente de la gravedad de la enfermedad. [d] $t_{½}$ estimada a partir de datos de dosis orales únicas. [e] Después de una dosis oral de 150 mg administrada una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio en adultos sanos.

Referencias: Azizi M. Direct renin inhibition: clinical pharmacology. *J Mol Med* **2008**;*86*:647–654. Azizi M, *et al*. Renin inhibition with aliskiren: where are we now, and where are we going? *J Hypertens* **2006**;*24*:243–256. Vaidyanathan S, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of aliskiren. *Clin Pharmacokinet* **2008**;*27*:515–531.

[a] Datos de sujetos masculinos y femeninos sanos. El alopurinol (A) se metaboliza rápidamente a oxipurinol (O) farmacológicamente activo. [b] Aumento del AUC del oxipurinol durante la insuficiencia renal y en los ancianos. [c] Después de una sola dosis oral de 300 mg.

*Referencias: PDR*54, **2000**, p. 1976. Tumheim K, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of allopurinol in elderly and young subjects. *Br J Clin Pharmacol* **1999**;*48*:501–509.

[a] Biodisponibilidad absoluta de una dosis de 4 mg, en comparación con la infusión intravenosa. [b] El alosetrón se depura principalmente por metabolismo hepático dependiente de CYP1A2. [c] Estudio en pacientes con CL_{cr} = 4-56 mL/min. [d] Estudio en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave; AUC oral 1.6 a 14 veces mayor que el control. [e] Después de una dosis oral de 1 mg, administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Balfour JA, *et al*. Alosetron. *Drugs* **2000**;*59*:511–518. Drugs@FDA. Lotronex NDA and label. NDA approved on February 11, 2000; label approved on April 1, 2008. [Internet]. 2010 [citado 17 May 2010]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2000/21107a_Lotronex_clinphrmr_P3.pdf y http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/021107s013lbl.pdf. Koch KM, *et al*. Sex and age differences in the pharmacokinetics of alosetron. *Br J Clin Pharmacol* **2002**;*53*:238–242.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Alprazolam							
88 ± 16	20	71 ± 3	0.74 ± 0.14[a]	0.72 ± 0.12	12 ± 2	1.5 (0.5-3.0)[c]	21 (15-32) ng/mL[c]
		↑ LD	↓ Obes, LD, Anc[b]		↑ Obes, LD, Anc[b]		
Amiodarona[a]							
46 ± 22	0	99.98 ± 0.01	1.9 ± 0.4[b]	66 ± 44	25 ± 12 días[c]	2-10[d]	1.5-2.4 µg/mL[d]
Amlodipina[a]							
74 ± 17	10	93 ± 1	5.9 ± 1.5[b]	16 ± 4	39 ± 8	5.4-8.0[c]	18.1 ± 7.1 ng/mL[c]
			↓ Anc, LD		↑ Anc, LD		
Amoxicilina							
93 ± 10[a]	86 ± 8	18	2.6 ± 0.4	0.21 ± 0.03	1.7 ± 0.3	1-2	IV: 46 ± 12 µg/mL[c]
			↑ Emb		↑ RD, Anc[b]		PO: 5 µg/mL[c]
			↓ RD, Anc[b]				
Anfotericina B[a]							
<5	2-5	>90	0.46 ± 0.20[b]	0.76 ± 0.52[c]	18 ± 7[d]	–	1.2 ± 0.33 µg/mL[e]
Apixabán							
~50	17-30	87	0.77-0.84[a,b]	0.38-0.42[b]	3.7-8.4[b,c]	3-4[d]	34-110 ng/mL[d]
Aripiprazol[a]							
87	<1	>99	0.83 ± 0.17[b,c]	4.9[c]	47 ± 10	3.0 ± 0.6[d]	242 ± 36 ng/mL[d]

[a] Depuración metabólica por el CYP3A y otras isoenzimas del citocromo P450. [b] Datos de sujetos masculinos solamente. [c] Media (rango) de 19 estudios después de una dosis oral única de 1 g administrada a adultos.

Referencia: Greenblatt DJ, *et al*. Clinical pharmacokinetics of alprazolam. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:453–471.

[a] Se observan concentraciones plasmáticas significativas de un metabolito desetil activo (proporción de fármaco/metabolito alrededor de 1); $t_{½}$ para metabolito = 61 días. [b] Depurado metabólicamente por CYP3A. [c] Mayor $t_{½}$ observada en pacientes (53 ± 24 días); todas las $t_{½}$ reportadas quizás sean subestimaciones debido a la duración insuficiente del muestreo. [d] Después de una dosis oral de 400 mg/d hasta alcanzar el estado de equilibrio en pacientes adultos.

Referencia: Gill J, *et al*. Amiodarone. An overview of its pharmacological properties, and review of its therapeutic use in cardiac arrhythmias. *Drugs* **1992**;*43*:69–110.

[a] Mezcla racémica; en sujetos jóvenes y sanos, no hay diferencias aparentes entre la cinética del enantiómero *R* más activo y el enantiómero *S*. [b] La amlodipina es depurada principalmente por el metabolismo dependiente de CYP3A4. [c] Después de una dosis oral de 10 mg administrada una vez al día durante 14 días a adultos varones sanos.

Referencia: Meredith PA, *et al*. Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* **1992**;*22*:22–31.

[a]Dependiente de la dosis; el valor mostrado es para una dosis de 375 mg; disminuye a ~50% a 3 000 mg. [b] Sin cambios si la función renal no disminuye. [c] Después de una sola dosis de bolo IV de 500 mg en adultos sanos o una sola dosis oral de 500 mg en adultos.

Referencias: Hoffler D. The pharmacokinetics of amoxicillin [en alemán]. *Adv Clin Pharmacol* **1974**;*7*:28–30. Sjovall J, *et al*. Intra- and inter-individual variation in pharmacokinetics of intravenously infused amoxicillin and ampicillin to elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **1986**;*27*:171–181. Andrew MA, *et al*. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: modeling and simulations of dosing strategies. *Clin Pharmacol Ther* **2007**;*81*:547–556.

[a] Se muestran los datos para la anfotericina B. [b] Los datos de ocho niños (edades entre 8 meses y 14 años) arrojaron una regresión lineal, en la que la *CL* disminuía con la edad: *CL* = –0.046 edad (años) + 0.86. Los recién nacidos muestran valores de *CL* muy variables. [c] Volumen del compartimento central. V_{ss} aumenta con la dosis de 3.4 L/kg para una dosis de 0.25 mg/kg a 8.9 L/kg para una dosis de 1.5 mg/kg. También se comercializa en formulaciones liposómicas encapsuladas (abelcet y ambisome). Las propiedades de distribución y *CL* de la anfotericina de estos productos difieren de las formas no encapsuladas; tienen una $t_{½}$ terminal de 173 ± 78 y 110-153 h, respectivamente; sin embargo, se puede lograr una concentración eficaz en estado de equilibrio al cabo de 4 días. [d] $t_{½}$ para dosificación múltiple. En estudios de dosis única, se observa una $t_{½}$ prolongada dependiente de la dosis. [e] Después de administrar una dosis de 0.5 mg/kg IV de anfotericina B en una infusión de 1 h, una vez al día durante 3 días. Concentraciones en sangre completa (libre y encapsulada en liposomas) de 1.7 ± 0.8 µg/mL y 83 ± 35 µg/mL después de una dosis IV de 5 mg/kg/d (supuestamente una infusión de 60-120 min) de abelcet y ambisome, respectivamente.

Referencias: Gallis HA, *et al*. Amphotericin B: 30 years of clinical experience. *Rev Infect Dis* **1990**;*12*:308–329. *PDR*54, **2000**, pp. 1090–1091, 1654.

[a]Eliminado de la sangre principalmente por metabolismo dependiente de CYP3A. [b] Se calcula asumiendo un peso corporal de 70 kg; rango de valores medios para dosis únicas intravenosas de 0.5-5 mg. [c] $t_{½}$ después de la dosis oral es, aparentemente, de ~12 h debido a la absorción lenta. [d] Después de una sola dosis oral de 5 mg a 16 adultos sanos.

Referencias: Zheng SS, *et al*. Pharmacodynamics, pharmacokinetics and clinical efficacy of apixaban in the treatment of thrombosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* **2016**;*12*: 575–580. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponible en: (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Apixaban (Eliquis).

[a] El principal metabolito, el deshidroaripiprazol, tiene afinidad por los receptores D_2 de modo similar al fármaco original; se encuentra a 40% de la concentración del fármaco original en el plasma; $t_{½}$ es de 94 h. No hay diferencias significativas por género. [b] Se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP2D6 y CYP3A4. Los metabolizadores deficientes de CYP2D6 exhiben una mayor exposición (80%) al fármaco original, pero exposición reducida (30%) al metabolito activo. [c] Se reporta *CL/F* y *V/F* en estado de equilibrio. [d] Después de una dosis oral de 15 mg administrada una vez al día durante 14 días.

Referencias: DeLeon A, *et al*. Aripiprazole: a comprehensive review of its pharmacology, clinical efficacy, and tolerability. *Clin Ther* **2004**;*26*:649–666. Mallikaarjun S, *et al*. Pharmacokinetics, tolerability, and safety of aripiprazole following multiple oral dosing in normal healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **2004**;*44*:179–187. *PDR*58, 2004, pp. 1034–1035. Mallikaarjun S, *et al*. Effects of hepatic or renal impairment on the pharmacokinetics of aripiprazole. *Clin Pharmacokinet* **2008**;*47*(8):533–542.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Atazanavir[a]							
—[b]	7	86	3.4 ± 1.0[c,d]	1.6-2.7[d]	7.9 ± 2.9	2.5[e]	5.4 ± 1.4 µg/mL[e]
↑ Alimentos			↓ LD		↑ LD		

[a] Se reportaron datos farmacocinéticos para adultos sanos. Sin diferencias significativas por sexo o edad. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero los alimentos aumentan el grado de absorción. [c] Sufre metabolismo hepático extenso, principalmente por CYP3A. La eliminación metabólica se afecta por inhibidores e inductores de CYP3A. La coadministración con dosis bajas de ritonavir aumenta la exposición sistémica al atazanavir. [d] Se reportan *CL/F* y *V/F*. [e] Después de una dosis oral de 400 mg administrada con una comida ligera una vez al día hasta estado de equilibrio.

Referencias: Orrick JJ, *et al*. Atazanavir. *Ann Pharmacother* **2004**;*38*:1664–1674. *PDR*58, **2004**, p. 1081.

Atenolol[a]							
58 ± 16	94 ± 8	<5	2.4 ± 0.3	1.3 ± 0.5[b]	6.1 ± 2.0[c]	3.3 ± 1.3[d]	0.28 ± 0.09 µg/mL[d]
			↓ Anc, RD		↑ RD, Anc		

[a] El atenolol se administra como una mezcla racémica. No hay diferencias significativas en la farmacocinética de los enantiómeros. [b] Se reporta $V_{área}$. [c] La $t_{½}$ de atenolol *R* y *S* es semejante. [d] Después de una sola dosis oral de 50 mg. [e] *CL/F* no varían durante el embarazo; no obstante, la eliminación renal del atenolol aumenta en el embarazo.

Referencias: Boyd RA, *et al*. The pharmacokinetics of the enantiomers of atenolol. *Clin Pharmacol Ther* **1989**;*45*:403–410. Mason WD, *et al*. Kinetics and absolute bioavailability of atenolol. *Clin Pharmacol Ther* **1979**;*25*:408–415.

Atomoxetina[a]							
EM: 63[b]	1-2%	98.7 ± 0.3	EM: 6.2[b]	EM: 2.3[b]	EM: 5.3[b]	EM/PM: 2[c]	EM: 160 ng/mL[c]
PM: 94[b]			PM: 0.60[b] EM: ↓ LD	PM: 1.1[b]	PM: 20[b]		PM: 915 ng/mL[c]

[a] Se metaboliza por CYP2D6 (polimórfico). Los metabolizadores lentos (MP, *poor metabolizers*) exhiben una biodisponibilidad oral más alta, mayor $C_{máx}$, *CL* más baja y $t_{½}$ más prolongada que los metabolizadores rápidos (EM, *extensive metabolizers*). No hay diferencias entre adultos y niños >6 años de edad. [b] *CL/F*, *V/F* y $t_{½}$ medidas en estado de equilibrio. [c] Después de una dosis oral de 20 mg administrada dos veces al día durante 5 días.

Referencias: Sauer JM, *et al*. Disposition and metabolic fate of atomoxetine hydrochloride: the role of CYP2D6 in human disposition and metabolism. *Drug Metab Dispos* **2003**;*37*:98–107. Simpson D, *et al*. Atomoxetine: a review of its use in adults with attention deficit hyperactivity disorder. *Drugs* **2004**;*64*:205–222.

Atorvastatina[a]							
12	<2	≥98	29[b]	~5.4	19.5 ± 9.6	2.3 ± 0.96[d]	14.9 ± 1.8 ngEq/mL[d]
			↓ LD,[c] Anc		↑ LD, Anc		

[a] Datos provenientes de varones y mujeres adultos sanos. No hay diferencias de género clínicamente significativas. La atorvastatina sufre un extenso metabolismo de primer paso dependiente de CYP3A. Los metabolitos son activos y exhiben una $t_{½}$ más larga (20-30 h) que el medicamento original. [b] Valor medio de *CL/F* calculado a partir de los datos del AUC reportados en estado de equilibrio después de una dosis oral de 20 mg una vez al día, asumiendo un peso corporal de 70 kg. [c] El AUC después de la administración oral aumentó la insuficiencia hepática de leve a moderada. [d] Después de una dosis oral de 20 mg, una vez al día, durante 14 días.

Referencias: Gibson DM, *et al.* Effect of age and gender on pharmacokinetics of atorvastatin in humans. *J Clin Pharmacol* **1996**;*36*:242–246. Lea AP, McTavish D. Atorvastatin. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of hyperlipidaemias. *Drugs* **1997**;*53*:828–847. *PDR*54, **2000**, p. 2254.

Atovacuona							
23 ± 11[a]	<1	>99	1.26, 2.95, 2.84[b,c]	7.98[c]	84.9, 31.3, 35.2[c]	1.5-3[d]	4.25 ± 2.15 µg/mL[e]
↑ Alimentos							

[a] Valor reportado cuando se tomó con comida. [b] Eliminado de la sangre principalmente por excreción biliar; se somete a ciclo enterohepático, con eliminación fecal final. [c] Estimados poblacionales de *CL/F*, *V/F* y $t_{½}$ en pacientes negros, asiáticos y malayos, respectivamente, tratados por malaria. [d] También se reportaron valores mayores de $T_{máx}$, posiblemente debido al reciclaje enterohepático. [e] Después de una dosis oral de 250 mg (Malarone) administrada una vez al día durante 4 días.

Referencias: Marra F, *et al*. Atovaquone-proguanil for prophylaxis and treatment of malaria. *Ann Pharmacother* **2003**;*37*:1266–1275. Hussein Z, *et al*. Population pharmacokinetics of atovaquone in patients with acute malaria caused by *Plasmodium falciparum*. *Clin Pharmacol Ther* **1997**;*61*:518–530. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponible en: (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Atovaquone (Mepron and Malarone).

Azatioprina[a]							
60 ± 31[b]	<2	—	57 ± 31[c]	0.81 ± 0.65[c]	0.16 ± 0.07[c]	MP: l-2[d]	MP: 20-90 ng/mL[d]

[a] La azatioprina se metaboliza a mercaptopurina (MP), que se detalla más adelante en esta tabla. [b] Determinado como la biodisponibilidad de MP; la azatioprina intacta es indetectable después de la administración oral debido al extenso metabolismo de primer paso. Los valores cinéticos son para azatioprina intravenosa. [c] Datos de pacientes con trasplante de riñón. [d] Concentración de MP después de una dosis oral de 135 ± 34 mg de azatioprina administrada diariamente hasta el estado de equilibrio en pacientes con trasplante de riñón.

Referencia: Lin SN, *et al*. Quantitation of plasma azathioprine and 6-mercaptopurine levels in renal transplant patients. *Transplantation* **1980**;*29*:290–294.

Azitromicina							
34 ± 19	12	7-50[a]	9	31	40[b]	2-3[c]	0.4 µg/mL[c]
↓ Alimentos (cápsulas)							
↑ Alimentos (suspensión)							

[a] Unión a plasma dependiente de la dosis. La fracción unida es de 50% a 50 ng/mL y de 12% a 500 ng/mL. [b] Una $t_{½}$ plasmática terminal más larga de 68 ± 8 h, que refleja la liberación a partir de las reservas en los tejidos, sobrestima la $t_{½}$ de dosificación múltiple. [c] Después de una dosis oral de 250 mg/d a pacientes adultos con una infección.

Referencia: Lalak NJ, *et al*. Azithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet*, **1993**;*25*:370–374.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Baclofén[a]							
>70[b]	69 ± 14	31 ± 11	2.72 ± 0.93[c]	0.81 ± 0.12[c]	3.75 ± 0.96	1.0 (0.5-4)[e]	160 ± 49 ng/mL[e]
			↓ RD[d]				
Buprenorfina[a]							
SL: 51 ± 13 BC: 28 ± 9	Insignificante	96	14.9 ± 5.2	4.8 ± 1.7	16.2 ± 20.1	SL: 1.2 ± 0.1[c]	SL: 2.7 ± 0.3 ng/mL[c]
			↑ Niño[b]	↑ Niño[b]	↓ Niño[b]	BC: 0.8 ± 0.2[c]	BC: 2.0 ± 0.6 ng/mL[c]
Bupropión[a]							
—	<1	>80%	R: 43 (58)[b] S: 257 (72) Rac: 74 (61)	R: 40.7 (78)[b] S: 152 (83) Rac: 65.7 (80)	R: 11.6 (49)[b] S: 7.2 (103) Rac: 10.8 (54) OH: 19.2 (21) Eritro: 21.6 (36) Treo: 30.8 (41)		Rac: 58 (52-63) ng/mL[c] OH: 464 (406-522) ng/mL[c] Eritro: 38 (35-42) ng/mL[c] Treo: 208 (181-236) ng/mL[c]
			↓ Anc, RD, LD		↑ Anc, LD		
Buspirona[a]							
3.9 ± 4.3	<0.1	>95	28.3 ± 10.3	5.3 ± 2.6	2.4 ± 1.1	0.71 ± 0.06[e]	1.66 ± 0.21 ng/mL[e]
↑ Alimentos[b]			↓ LD,[c] RD[d]		↑ LD, RD		
Busulfán							
70 (44-94)	1	2.7-14	4.5 ± 0.9[a]	0.99 ± 0.23[a]	2.6 ± 0.5	2.6 ± 1.5	Bajo: 65 ± 27 ng/mL[b]
							Alto: 949 ± 278 ng/mL[b]
Calcitriol[a]							
PO: ~61	<10%	99.9	0.43 ± 0.04	—	16.5 ± 3.1[b]	PO: 3-6[d]	IV: ~460 pg/mL[d]
IP: ~67					↑ Niño[c]	IP: 2-3[d]	PO: ~90 pg/mL[d]
							IP: ~105 pg/mL[d]

[a] Datos provenientes de varones adultos saludables. [b] El estimado de biodisponibilidad se basa en la recuperación de fármaco sin cambios en la orina después de la dosis oral. [c] Se reporta *CL/F*, $V_{área}/F$ para la infusión intestinal del fármaco. [d] Los datos limitados sugieren que la *CL/F* se redujo con insuficiencia renal. [e] Después de una sola dosis oral de 10 mg.

Referencias: Kochak GM, *et al*. The pharmacokinetics of baclofen derived from intestinal infusion. *Clin Pharmacol Ther* **1985**;*38*:251–257. Wuis EW, *et al*. Plasma and urinary excretion kinetics of oral baclofen in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **1989**;*37*:181–184.

[a] Datos tomados de varones y mujeres sometidos a cirugía. La buprenorfina se metaboliza en el hígado por CYP3A4 a un metabolito activo, norbuprenorfina, y por conjugación. La mayor parte de la dosis se excreta en las heces. [b] *CL*, 60 ± 19 mL/min/kg; V_{ss}, 3.2 L/kg; $t_{½}$, 1.03 ± 0.22 h; niños de 4-7 años de edad. [c] Después de una solución sublingual de 8 mg (SL), dosis bucal de 4 mg (BC).

Referencias: Elkader A, Sproule B. Buprenorphine: clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* **2005**;*44*:661–680. Olkkola KT, *et al*. Pharmacokinetics of intravenous buprenorphine in children. *Br J Clin Pharmacol* **1989**;*28*:202–204.

[a] El bupropión se administra como una mezcla racémica de bupropión *R* y *S* que puede interconvertirse. Datos de voluntarios varones adultos sanos. El bupropión es metabolizado por CYP2B6 a hidroxibupropión y por 11β-hidroxiesteroide-deshidrogenasa y aldo-ceto reductasas a treo y eritrohidrobupropión. Los tres metabolitos se acumulan en la sangre y son activos. [b] Se reportan *CL/F*, V_{ss}/F y $t_{½}$ para la dosis oral. El coeficiente de variación porcentual se muestra entre paréntesis. [c] Después de la dosificación oral de 150 mg de comprimidos XL (liberación sostenida) a 42 sujetos sanos durante 7 días (estado de equilibrio). El intervalo de confianza de 95% se muestra entre paréntesis.

Referencias: Masters AR, *et al*. Chiral plasma pharmacokinetics and urinary excretion of bupropion and metabolites in healthy volunteers. *J Pharmacol Exp Ther* **2016**;*358*:230–238. DeVane CL, *et al*. Disposition of bupropion in healthy volunteers and subjects with alcoholic liver disease. *J Clin Psychopharmacol* **1990**;*10*:328–332. Benowitz NL, *et al*. Influence of CYP2B6 genetic variants on plasma and urine concentrations of bupropion and metabolites at steady state. *Pharmacogenet Genomics* **2013**;*23*:135–141.

[a] Datos provenientes de varones adultos sanos. Sin diferencias importantes vinculadas con el género. Se somete a un extenso metabolismo de primer paso dependiente de CYP3A. El principal metabolito (l-pirimidinilpiperazina) es activo en algunas pruebas de comportamiento en animales (un quinto de la potencia) y se acumula en la sangre hasta concentraciones varias veces más altas que las de la buspirona. [b] Biodisponibilidad aumentada ~84%; parece ser secundaria a reducción del metabolismo de primer paso. [c] *CL/F* reducida, cirrosis hepática. [d] *CL/F* reducida, insuficiencia renal leve; no relacionado con CL_{cr}. [e] Después de una sola dosis oral de 20 mg.

Referencias: Barbhaiya RH, *et al*. Disposition kinetics of buspirone in patients with renal or hepatic impairment after administration of single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol* **1994**;*46*:41–47. Gammans RE, *et al*. Metabolism and disposition of buspirone. *Am J Med* **1986**;*80*:41–51.

[a] Se reportan *CL/F* y $V_{área}/F$. [b] Después de una única dosis oral de 4 mg (baja) administrada a pacientes con leucemia mielocítica crónica o una dosis oral única de 1 mg/kg (alta) administrada como terapia ablativa a pacientes sometidos a trasplante de médula ósea.

Referencias: Ehrsson H, *et al*. Busulfan kinetics. *Clin Pharmacol Ther* **1983**;*34*:86–89. Schuler US, *et al*. Pharmacokinetics of intravenous busulfan and evaluation of the bioavailability of the oral formulation in conditioning for haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **1998**;*22*:241–244.

[a] Datos de pacientes jóvenes (15-22 años) que recibían diálisis peritoneal. Metabolizado por 23-, 24- y 26-hidroxilasas y también se excreta hacia la bilis en la forma de su glucurónido. [b] La $t½$ del calcitriol es 5-8 h en sujetos adultos saludables. [c] La $t½$ de la dosis oral = 27 ± 12 h, niños de 2 a 16 años. [d] Después de una sola dosis IV de 60 ng/kg, intraperitoneal (IP) mediante el líquido de diálisis o por vía oral. Los niveles plasmáticos basales fueron <10 pg/mL.

Referencias: Jones CL, *et al*. Comparisons between oral and intraperitoneal 1,25-dihydroxyvitamin D3 therapy in children treated with peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* **1994**;*42*:44–49. *PDR*54, **2000**, p. 2650. Salusky IE, *et al*. Pharmacokinetics of calcitriol in continuous ambulatory and cycling peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* **1990**;*16*:126–132. Taylor CA, *et al*. Clinical pharmacokinetics during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Pharmacokinet* **1996**;*31*:293–308.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Canagliflozina							
65	<1[a]	98-99	2.74[b,c]	1.70[c]	6.9[d]	1.5 (1-5)[e]	1 227 ± 481 ng/mL[e]

[a] Se calcula como la proporción de eliminación renal de canagliflozina/eliminación intravenosa total. [b] Eliminada de la sangre principalmente por metabolismo dependiente de UGT1A9 y 2B4. [c] Se calcula asumiendo un peso corporal de 70 kg. [d] Se reporta $t_{½}$ después de la dosis intravenosa; se informan valores más largos (11-13 h) después de la administración oral. [e] Media (rango o ± SD) después de una dosis oral de 100 mg administrada una vez al día durante 7 días a pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Referencias: Scheen AJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGL2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet* **2015**;*54*:691–708. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponible en: (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Canagliflozin (Invokamet).

Candesartán[a]							
42 (34-56)	52	99.8	0.37 (0.31-0.47) ↓ RD[b]	0.13 (0.09-0.17)	9.7 (4.8-13) ↑ RD[b]	4.0 ± 1.3	119 ± 43 ng/mL[c]

[a] Datos de sujetos masculinos adultos sanos. Candesartán cilexetilo se convierte rápida y completamente en candesartán por acción de las esterasas de la pared intestinal. Se reportó una media (rango) para candesartán. Sin diferencias significativas por sexo o edad. [b] *CL/F* reduce la enfermedad renal de leve a intensa. [c] Media (SD) después de una dosis oral de 16 mg (tableta) al día durante 7 días.

Referencias: Stoukides CA, *et al*. Candesartan cilexetil: an angiotensin II receptor blocker. *Ann Pharmacother* **1999**;*33*:1287–1298. Van Lier JJ, *et al*. Absorption, metabolism and excretion of 14C-candesartan and 14C-candesartan cilexetil in healthy volunteers. *J Hum Hypertens* **1997**;*11*:suppl 2:S27–S28. Hubner R, *et al*. Pharmacokinetics of candesartan after single and repeated doses of candesartan cilexetil in young and elderly healthy volunteers. *J Hum Hypertens* **1997**;*11*:suppl 2:S19–S25.

Capecitabina[a]							
–	3	<60	145 (34%) L/h/m²[c,d]	270 L/m²[c,d]	C: 1.3 (146%)[c]	C: 0.5 (0.5-1)[e]	C: 6.6 ± 6.0 µg/mL[e]
↓ Alimentos[b]			↓ LD[e]		5FU: 0.72 (16%)[c]	5FU: 0.5 (0.5-2.1)[e]	5FU: 0.47 ± 0.47 µg/mL[e]

[a] Datos de pacientes masculinos y femeninos con cáncer. La capecitabina (C) es un profármaco de 5-fluorouracilo (5FU, activo), que se detalla más adelante en esta tabla. Se absorbe bien, y la bioactivación es secuencial en hígado y tumor. [b] El AUC para C y 5FU disminuyó. [c] Media geométrica (coeficiente de variación). [d] Se reportan *CL/F* y $V_{área}/F$ para la dosis oral. [e] Después de 1 255 mg/m².

Referencias: Dooley M, *et al*. Capecitabine. *Drugs* **1999**;*58*:69–76; discusión 77–78. Reigner B, *et al*. Effect of food on the pharmacokinetics of capecitabine and its metabolites following oral administration in cancer patients. *Clin Cancer Res* **1998**;*4*:941–948.

Carbamazepina[a]							
78 ± 24[b]	3	74 ± 6	0.73 ± 0.3[b]	1.1 ± 0.3[b]	20 ± 9[b]	–	11.2-11.7 (2-18) µg/mL[c]

[a] Un metabolito, carbamazepina-10,11-epóxido, es equipotente en estudios con animales. Su formación se cataliza de manera primaria por el CYP3A y, de modo secundario, por el CYP2C8. [b] Datos de 92 pacientes que reciben terapia oral con carbamazepina para el tratamiento de la epilepsia, a los que se les administra carbamazepina marcada con isótopo estable por vía intravenosa. La carbamazepina induce su propio metabolismo; para dosis única, *CL/F* = 0.36 ± 0.07 mL/min/kg y $t_{½}$ = 36 ± 5 h. [c] La $C_{máx}$ de estado de equilibrio es similar después de la dosificación de carbamazepina de liberación inmediata cuatro veces al día o carbamazepina de liberación prolongada una vez al día (800-1 600 mg/d). Se reporta concentración después de una dosis oral diaria de 200 mg (liberación inmediata) administrada a pacientes adultos con epilepsia.

Referencias: Marino SE, *et al*. Steady-state carbamazepine pharmacokinetics following oral and stable–labeled intravenous administration in epilepsy patients: effects of race and sex. *Clin Pharmacol Ther* **2012**;*91*:483–488. Garnett WR, *et al*. Pharmacokinetic evaluation of twice-daily extended release carbamazepine (CBZ) and four-time-daily immediate-release CBZ in patients with epilepsy. *Epilepsia* **1998**;*39*:274–279.

Carbidopa[a]							
–[b]	5.3 ± 2.1	–	18 ± 7[c]	–	~2	2.1 ± 1.0	S: 165 ± 77 ng/mL[d]
							S-CR: 81 ± 28 ng/mL[d]

[a] Datos de sujetos adultos sanos. Se combina con levodopa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero presumiblemente es baja debido a su alto valor para *CL/F*. La biodisponibilidad de Sinemet CR (S-CR) es 55% de la del Sinemet estándar (S). [c] Se reporta *CL/F* para 2 tabletas de Sinemet 25/100. [d] Después de una sola dosis oral de 2 tabletas Sinemet 25/100 o 1 tableta Sinemet CR 50/200.

Referencia: Yeh KC, *et al*. Pharmacokinetics and bioavailability of Sinemet CR: a summary of human studies. *Neurology* **1989**;*39*:25–38.

Carboplatino[a]							
–	77 ± 5	0	1.5 ± 0.3	0.24 ± 0.03	2 ± 0.2	0.5[b]	39 ± 17 µg/mL[b]
			↓ RD		↑ RD		

[a] Medidas cinéticas para platino ultrafiltrable, que esencialmente es carboplatino sin cambios. [b] Después de una sola dosis intravenosa de 170-500 mg/m² (infusión de 30 minutos) administrada a pacientes adultas con cáncer de ovario.

Referencia: Gaver RC, *et al*. The disposition of carboplatin in ovarian cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol* **1988**;*22*:263–270.

Carvedilol[a]							
25	<2	95[b]	8.7 ± 1.7	1.5 ± 0.3	2.2 ± 0.3[c]	1.3 ± 0.3[d]	105 ± 12 ng/mL[d]
S-(–): 15			↓ LD	↑ LD	↑ , ↔LD		
R-(+): 31							
↑ LD							

[a] Mezcla racémica: El enantiómero *S*-(–)- es responsable del bloqueo del receptor adrenérgico β_1. Los enantiómeros *R*-(+)- y S-(–)- tienen actividad de bloqueo del receptor α_1 casi equivalente. [b] El enantiómero *R*-(+)- está más estrechamente unido que el antípoda *S*-(–)-. [c] En concentraciones más bajas se midió $t_{½}$ mayor de ~6 h. [c] Después de una dosis oral de 12.5 mg dos veces al día durante 2 semanas a jóvenes adultos sanos.

Referencias: Morgan T. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of carvedilol. *Clin Pharmacokinet* **1994**;*26*:335–346. Morgan T, *et al*. Pharmacokinetics of carvedilol in older and younger patients. *J Hum Hypertens* **1990**;*4*:709–715.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Caspofungina[a]							
–[a]	~2	96.5	0.16 (0.14-0.18)	0.12[b]	9.6 ± 0.8[b]	–	8.7 (7.9-9.6) µg/mL[c]

[a] La caspofungina sólo está disponible para administración intravenosa. [b] Se reporta volumen de distribución inicial y $t_{½}$. Exhibe eliminación bifásica con una $V_{área}$ más grande (0.3-2.1 L/kg) y $t_{½}$ terminal más larga (>25 h); la fase terminal representa una pequeña fracción de la dosis. [c] Después de una infusión intravenosa de 50 mg, en 1 h administrada una vez al día durante 14 días.

References: Stone JA, *et al*. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of caspofungin in healthy men. *Antimicrob Agents Chemother* **2002**;*46*:739–745. Stone JA, *et al*. Disposition of caspofungin: role of distribution in determining pharmacokinetics in plasma. *Antimicrob Agents Chemother* **2004**;*48*:815–823.

Cefalexina							
90 ± 9	91 ± 18	14 ± 3	4.3 ± 1.1[a]	0.26 ± 0.03[a]	0.90 ± 0.18	1.4 ± 0.8[a]	28 ± 6.4 µg/mL[a]
			↓ RD		↑ RD		

[a] Después de una dosis oral única de 500 mg administrada a adultos varones sanos.

Referencia: Spyker DA, *et al*. Pharmacokinetics of cefaclor and cephalexin: dosage nomograms for impaired renal function. *Antimicrob Agents Chemother* **1978**;*14*:172–177.

Cefazolina							
>90	80 ± 16	89 ± 2	0.95 ± 0.17	0.19 ± 0.06[a]	2.2 ± 0.02	IM: 1.7 ± 0.7[b]	IV: 237 ± 285 µg/mL[b]
		↓ RD, LD, Neo, Niño	↓ RD ↑ Emb	↑ RD, Neo	↑ RD, Neo ↓ Emb, LD		IM: 42 ± 9.5 µg/mL[b]

[a] Se reportó $V_{área}$. [b] Después de una dosis única intravenosa de 1 g ($C_{máx}$ ajustada al modelo) o IM en adultos sanos.

Referencia: Scheld WM, *et al*. Moxalactam and cefazolin: comparative pharmacokinetics in normal subjects. *Antimicrob Agents Chemother* **1981**;*79*:613–619.

Cefdinir							
Cap: 16-21[a]	13-23[b]	89[c]	11-15[d]	1.6-2.1[d]	1.4-1.5	Cap: 3 ± 0.7[e]	Cap: 2.9 ± 1.0 µg/mL[e]
Susp: 25[a]		↓ RD				Susp: 2 ± 0.4[e]	
↓ Hierro							Susp: 3.9 ± 0.6 µg/mL[e]

[a] Biodisponibilidad después de la ingestión de una dosis formulada de cápsula (Cap) o suspensión (Susp). [b] Determinada después de una sola dosis oral. [c] En pacientes sometidos a diálisis se reporta menor unión a proteínas plasmáticas (71-74%). [d] Se reporta *CL/F* y *V/F*. [e] Después de la administración de una sola cápsula de 600 mg a adultos o una dosis de suspensión de 14 mg/kg a niños (6 meses a 12 años). No se acumula luego de múltiples dosis.

Referencias: Guay DR. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cefdinir, an oral extended spectrum cephalosporin. *Pediatr Infect Dis J* **2000**;*19*:S141–S146. *PDR*58, **2004**, p. 503. Tomino Y, *et al*. Pharmacokinetics of cefdinir and its transfer to dialysate in patients with chronic renal failure undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arzneimittelforschung* **1998**;*48*:862–867.

Cefepima[a]							
–	80	16-19	1.8 (1.7-2.5)[b]	0.26 (0.24-0.31)[d]	2.1 (1.3-2.4)[b]	–	65 ± 7 µg/mL[e]
			↓ RD[c]		↑ RD[c]		

[a] Datos de pacientes adultos saludables. Disponible sólo en forma parenteral. [b] Mediana (rango) de los valores reportados de *CL* y $t_{½}$ de 16 estudios de dosis única. [c] Insuficiencia renal leve. [d] Mediana (rango) de V_{ss} reportada en seis estudios de dosis única. [e] Después de una dosis IV de 1 g.

Referencias: Okamoto MP, *et al*. Cefepime clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*25*:88–102. Rybak M. The pharmacokinetic profile of a new generation of parenteral cephalosporin. *Am J Med* **1996**;*100*:39S–44S.

Ceftazidima[a]							
–	84 ± 4	21 ± 6	$CL = 1.05CL_{cr} + 0.12$	0.23 ± 0.02	1.6 ± 0.1	IM: 0.7-1.3[a]	IV: 119-146 µg/mL[a]
IM: 91				↑ Anc	↑ RD, Prem, Neo, Anc		IM: 29-39 µg/mL[a]

[a] Rango de datos promedios provenientes de diferentes estudios después de una dosis de 1 g en bolo IV o IM administrada a adultos sanos.

Referencia: Balant L, *et al*. Clinical pharmacokinetics of the third generation cephalosporins. *Clin Pharmacokinet* **1985**;*10*:101–143.

Celecoxib[a]							
–	<3	~97	6.60 ± 1.85[c]	6.12 ± 2.08[c]	11.2 ± 3.47	2.8 ± 1.0[f]	705 ± 268 ng/mL[f]
↑ Alimentos[b]			↓ Anc, LD[d] ↑ RD[e]				

[a] Datos de sujetos sanos. [b] Comida rica en grasa. Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. [c] Se reportaron valores de *CL/F* y *V/F*. Su depuración ocurre principalmente por medio de CYP2C9 (polimórfico). [d] Reducción de *CL/F*, en caso de insuficiencia hepática leve o moderada. [e] Aumento de *CL/F*, en caso de insuficiencia renal moderada, pero sin relación con CL_{cr}. [f] Después de una sola dosis oral de 200 mg.

Referencias: Goldenberg MM. Celecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Clin Ther* **1999**;*21*:1497–1513; discusión 1427–1428. *PDR*54, **2000**, p. 2334.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Cetirizina[a]							
Rac: >70[b]	Rac: 70.9 ± 7.8	Rac: 89.2 ± 0.4	Rac: 0.74 ± 0.19[c]	Rac: 0.58 ± 0.16[c]	Rac: 9.42 ± 2.4	Rac: 0.9 ± 0.2[g]	Rac: 313 ± 45 ng/mL[g]
Levo: >68[b]	Levo: 68.1 ± 10.2	Levo: 92.0 ± 0.3	Levo: 0.62 ± 0.11[c]	Levo: 0.41 ± 0.10	Levo: 7.8 ± 1.6	Levo: 0.8 ± 0.5[g]	Levo: 270 ± 40 ng/mL[g]
			Rac: ↓ LD,[d] RD,[e] Anc		Rac: ↑ LD, RD, Anc		
			Levo: ↓ RD		Levo: ↑ RD		
			Rac/Levo: ↑ Niño[f]		Rac/Levo: ↓ Niño		

[a] Datos de sujetos masculinos y femeninos sanos que recibieron cetirizina (Rac) o el enantiómero *R* activo, levocetirizina (Levo). [b] De acuerdo con la detección de fármaco sin cambios en la orina. [c] Se reporta *CL/F*, V_d/F para la dosis oral. [d] Reducción de *CL/F*, en enfermedades hepáticas, hepatocelulares y colestásicas. [e] Reducción de *CL/F*, en insuficiencia renal moderada a grave. [f] Aumento de *CL/F*, edades 1-5 años. [g] Después de una sola dosis oral de 10 mg de Rac o 5 mg de Levo.

Referencias: Baltes E, *et al*. Absorption and disposition of levocetirizine, the eutomer of cetirizine, administered alone or as cetirizine to healthy volunteers. *Fundam Clin Pharmacol* **2001**;*15*:269–277. Benedetti MS, *et al*. Absorption, distribution, metabolism and excretion of [14C]levocetirizine, the R enantiomer of cetirizine, in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* **2001**;*57*:571–582. Horsmans Y, *et al*. Single-dose pharmacokinetics of cetirizine in patients with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* **1993**;*33*:929–932. Matzke GR, *et al*. Pharmacokinetics of cetirizine in the elderly and patients with renal insufficiency. *Ann Allergy* **1987**;*59*:25–30. *PDR*54, **2000**, p. 2404. Spicák V, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cetirizine in infants and toddlers. *Clin Pharmacol Ther* **1997**;*61*:325–330. Strolin Benedetti M, *et al*. Stereoselective renal tubular secretion of levocetirizine and dextrocetirizine, the two enantiomers of the H1-antihistamine cetirizine. *Fundam Clin Pharmacol* **2008**;*22*:19–23.

Ciclofosfamida[a]							
74 ± 22	6.5 ± 4.3	13	1.3 ± 0.5	0.78 ± 0.57	7.5 ± 4.0	—	121 ± 21 μM[b]
			↑ Niño		↓ Niño		
			↓ LD		↑ LD		

[a] La ciclofosfamida se activa a hidroxiciclofosfamida principalmente por CYP2C9. El metabolito se convierte además en la especie alquilante activa, mostaza de fosforamida ($t_{½}$ = 9 h) y mostaza no nitrogenada ($t_{½}$ aparente = 3.3 h). Los parámetros cinéticos son para la ciclofosfamida. [b] Después de una dosis intravenosa de 600 mg/m² (bolo) administrada a pacientes con cáncer de mama.

Referencias: Grochow LB, *et al*. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* **1979**;*4*:380–394. Moore MJ, *et al*. Variability in the pharmacokinetics of cyclophosphamide, methotrexate and 5-fluorouracil in women receiving adjuvant treatment for breast cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* **1994**;*33*:472–476.

Ciclosporina							
SI: 28 ± 18[a,b]	<1	93 ± 2	5.7 (0.6-24)[b,c]	4.5 (0.12-15.5)[b]	10.7 (4.3-53)[b]	NL: 1.5-2.0[d]	NL: 1 333 ± 469 ng/mL[d]
			↓ LD, Anc	↓ Anc			
			↑ Niño	↑ Niño	↓ Niño		SI: 1 101 ± 570 ng/mL[d]

[a] Neoral (NL) exhibe una biodisponibilidad oral relativa más uniforme y ligeramente mayor (125-150%) que la formulación Sandimmune (SI). [b] Parámetros farmacocinéticos basados en mediciones en sangre con un ensayo específico. Se muestran los datos de pacientes con trasplante renal. [c] Metabolizado por CYP3A a tres metabolitos principales, que posteriormente son biotransformados a numerosos metabolitos secundarios y terciarios. [d] $C_{máx}$ en estado de equilibrio después de una dosis oral de 344 ± 122 mg/d (dividida en dos dosis) de ciclosporina (NL, cápsula de gelatina blanda) o una dosis oral de 14 mg/kg/d (rango 6-22 mg/kg/d) de ciclosporina (SI) administrada a pacientes adultos con trasplante renal en condición estable. La concentración mínima media después de NL fue de 251 ± 116 ng/mL; rango terapéutico (mínimo) es de 150-400 ng/mL.

Referencias: Fahr A. Cyclosporin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:472–495. *PDR*54, **2000**, pp. 2034–2035. Pollak R, *et al*. Cyclosporine bioavailability of Neoral and Sandimmune in white and black de novo renal transplant recipients. Neoral Study Group. *Ther Drug Monit* **1999**;*27*:661–663. Ptachcinski RJ, *et al*. Cyclosporine kinetics in renal transplantation. *Clin Pharmacol Ther* **1985**;*38*:296–300.

Cidofovir[a]							
SC: 98 ± 10	70.1 ± 21.4[b]	<6	2.1 ± 0.6[b]	0.36 ± 0.13[b]	2.3 ± 0.5[b]	—	19.6 ± 7.2 μg/mL[d]
PO: <5			↓ RD[c]		↑ RD		

[a] Datos provenientes de pacientes con HIV y positivos a citomegalovirus. El cidofovir es activado intracelularmente por las fosfoquinasas. Para uso parenteral. [b] Parámetros reportados para una dosis administrada en presencia de probenecid. [c] Reducción de *CL*, en caso de insuficiencia renal leve (eliminado por hemodiálisis de alto flujo). [d] Después de una infusión única IV de 5 mg/kg administrada durante 1 h, con administración oral concomitante de probenecid e hidratación activa.

Referencias: Brody SR, *et al*. Pharmacokinetics of cidofovir in renal insufficiency and in continuous ambulatory peritoneal dialysis or high-flux hemodialysis. *Clin Pharmacol Ther* **1999**;*65*:21–28. Cundy KC, *et al*. Clinical pharmacokinetics of cidofovir in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother* **1995**;*39*:1247–1252. *PDR*54, **2000**, p. 1136. Wachsman M, *et al*. Pharmacokinetics, safety and bioavailability of HPMPC (cidofovir) in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antiviral Res* **1996**;*29*:153–161.

Cinacalcet[a]							
~20	—[b]	93-97	~18	~17.6	34 ± 9	2-6	10.6 ± 2.8 ng/mL[c]
↑ Alimentos			↓ LD		↑ LD		

[a] El cinacalcet es una molécula quiral; el enantiómero *R* es más potente que el enantiómero *S* y se cree que es el responsable de la actividad farmacológica del fármaco. El cinacalcet se metaboliza principalmente por CYP3A4, CYP2D6 y CYP1A2. [b] No se ha informado, pero presumiblemente insignificante. [c] Después de una sola dosis oral de 75 mg.

Referencias: Joy MS, *et al*. Calcimimetics and the treatment of primary and secondary hyperparathyroidism. *Ann Pharmacother* **2004**;*38*:1871–1880. Kumar GN, *et al*. Metabolism and disposition of calcimimetic agent cinacalcet HCl in humans and animal models. *Drug Metab Dispos* **2004**;*32*:1491–1500. Pharmacology and toxicology review of NDA. Application 21-688. U.S. FDA, CDER. [Internet]. 2010. [citado 7 Jul 2010]. Disponible en: http://www.fda.gov/drugs at fda_docs/nda/2004/21–688.pdf. Sensipar_Pharmr_Pl.pdf.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Ciprofloxacino							
60 ± 12	50 ± 5	40	7.6 ± 0.8	2.2 ± 0.4[a]	3.3 ± 0.4	0.6 ± 0.2[b]	2.5 ± 1.1 µg/mL[b]
			↓ RD, Anc	↓ Anc	↑ RD		

[a] Se reportó $V_{área}$. [b] Después de una dosis oral de 500 mg administrada dos veces al día durante ≥3 días a pacientes con bronquitis crónica o bronquiectasia.

Referencias: Begg EJ, *et al*. The pharmacokinetics of oral fleroxacin and ciprofloxacin in plasma and sputum during acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol* **2000**;*49*:32–38. Sorgel F, *et al*. Pharmacokinetic disposition of quinolones in human body fluids and tissues. *Clin Pharmacokinet* **1989**;*16*:suppl:5–24.

Cisplatino[a]							
—	23 ± 9	—[b]	36. ± 1.2	0.28 ± 0.07	0.53 ± 0.10	—	2 h: 3.4 ± 1.1 µg/mL[c]
							7 h: 1.0 ± 0.4 µg/mL[c]

[a] En estudios iniciales se midió el platino total, en lugar del compuesto original; los valores reportados aquí son para el fármaco original en siete pacientes con cáncer de ovario (CL_{cr} media = 66 ± 27 mL/min). [b] El platino forma un complejo hermético con las proteínas plasmáticas (90%). [c] Después de una sola dosis intravenosa de 100 mg/m².

Referencia: Reece PA, *et al*. Disposition of unchanged cisplatin in patients with ovarian cancer. *Clin Pharmacol Ther* **1987**;*42*:320–325.

Citarabina[a]							
<20[b]	11 ± 8	13	13 ± 4	2.4-2.7[c]	2.6 ± 0.6	—	IV, B: ~5 µg/mL[d]
							IV, I: 0.05-0.1 µg/mL[d]

[a] La citarabina se metaboliza rápidamente mediante desaminación al arabinósido de uridina no tóxico. [b] Formulación liposómica de citarabina administrada por vía intratecal. El líquido cefalorraquídeo tiene una $t_{½}$ = 100-263 h para la formulación liposómica (en comparación con 3.4 h para la dosis intratecal del fármaco libre). [c] Se reporta $V_{área}$. [d] $C_{máx}$ después de una dosis única de bolo IV (IV, B) de 200 mg/m² o una concentración plasmática en estado de equilibrio después de una infusión intravenosa de frecuencia constante de 112 mg/m²/d (IV, I) administrados a pacientes con leucemia, melanoma maligno o tumores sólidos.

Referencias: Ho DH, *et al*. Clinical pharmacology of l-β-D-arabinofuranosyl cytosine. *Clin Pharmacol Ther* **1971**;*72*:944–954. Wan SH, *et al*. Pharmacokinetics of l-β-D-arabinofuranosylcytosine in humans. *Cancer Res* **1974**;*34*:392–397.

Claritromicina[a]							
55 ± 8[b]	36 ± 7[b]	42-50	7.3 ± 1.9[b]	2.6 ± 0.5[b]	3.3 ± 0.5[b]	C: 2.8[c]	C: 2.4 µg/mL[c]
			↓ Anc, RD	↑ LD	↑ Anc, RD, LD	HC: 3[c]	HC: 0.7 µg/mL[c]

[a] Metabolito activo, 14 (*R*)-hidroxiclaritromicina. [b] La *CL* metabólica se satura en dosis más altas, lo que resulta en aumentos de la biodisponibilidad oral, la excreción urinaria porcentual y la $t_{½}$, y una disminución de la *CL*. [c] Datos promedios para claritromicina (C) y 14-hidroxiclaritromicina (HC), después de una dosis oral de 500 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio en adultos saludables.

Referencias: Chu SY, *et al*. Absolute bioavailability of clarithromycin after oral administration in humans. *Antimicrob Agents Chemother* **1992**;*36*:1147–1150. Fraschini F, *et al*. Clarithromycin clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*25*:189–204.

Clindamicina							
~87[a]	13	93.6 ± 0.2	4.7 ± 1.3	1.1 ± 0.3[b]	2.9 ± 0.7	—	IV: 17.2 ± 3.5 µg/mL[c]
Tópico: 2					↑ Prem		PO: 2.5 µg/mL[d]

[a] Clorhidrato de clindamicina administrado por vía oral. [b] Se reportó $V_{área}$. [c] Después de una dosis intravenosa de 1 200 mg (infusión de 30 minutos) de fosfato de clindamicina (profármaco) administrado dos veces al día en estado de equilibrio en adultos varones sanos. [d] Después de una sola dosis oral de 150 mg de clorhidrato de clindamicina en adultos.

*Referencias: PDR*54, **2000**, p. 2421. Plaisance KI, *et al*. Pharmacokinetic evaluation of two dosage regimens of clindamycin phosphate. *Antimicrob Agents Chemother* **1989**;*33*:618–620.

Clonazepam							
IM: 93 ± 27 PO: 90 ± 22	<1	86 ± 0.5	0.79 ± 0.12	2.6 ± 0.7	38 ± 9	IM: 3.1 ± 1.7[a] PO: 1.7 ± 0.9[a]	IM: 11.0 ± 5.4 ng/mL[a]
							PO: 14.9 ± 3.9 ng/mL[a]

[a] Después de una dosis única de 2 mg IM o PO administrada a adultos sanos. Se han observado valores máximos plasmáticos secundarios después de la administración intravenosa e intramuscular.

Referencia: Crevoisier C, *et al*. Comparative single-dose pharmacokinetics of clonazepam following intravenous, intramuscular and oral administration to healthy volunteers. *Eur Neurol* **2003**;*49*:173–177.

Clonidina							
PO: 95	62 ± 11	20	3.1 ± 1.2[a]	2.1 ± 0.4	12 ± 7	PO: 2[b]	PO: 0.8 ng/mL[b]
TD: 60			↓ RD ↑ Emb		↑ RD	TD: 72[b]	TD: 0.3-0.4 ng/mL[b]

[a] La clonidina se elimina por vía renal y por hidroxilación mediada por CYP2D6. [b] Datos medios después de una dosis oral de 0.1 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar estado de equilibrio o concentración de estado de equilibrio (C_{ss}) después de la colocación de un parche transdérmico (TD, *transdermal*) de 3.5 cm² administrado a adultos masculinos normotensos. Las concentraciones de 0.2-2 ng/mL se asocian con una reducción de la presión arterial; >1 ng/mL causa sedación y sequedad en la boca.

Referencia: Lowenthal DT, *et al*. Clinical pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacokinet* **1988**;*14*:287–310.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Clopidogrel[a]							
—[b]	—	Clo: 98	—	—	Clo: 4-6	Clo: 0.5-1	Clo[d]
					AM: 0.5[c]	AM: 1.0[d]	EM: 3.8 ± 2.5 ng/mL
							IM: 6.8 ± 3.6 ng/mL
							PM: 18 ± 14 ng/mL
							AM[d]
							EM: 39 ± 15 ng/mL
							IM: 26 ± 11 ng/mL
							PM: 24 ± 6 ng/mL

[a] El clopidogrel (Clo) es un profármaco que se convierte en un metabolito activo (AM, *active metabolite*) inestable secundario a través de dos reacciones secuenciales dependientes del citocromo P450. La mayor parte de la dosis es convertida rápidamente por medio de las esterasas en un producto hidrolítico inactivo. Aunque múltiples isoformas de P450 contribuyen a la formación de AM, las concentraciones sanguíneas de AM se han asociado con el genotipo CYP2C19 y la categoría de fenotipo, de manera que los metabolizadores lentos (PM) muestran concentraciones más bajas, en promedio, que los metabolizadores rápidos (EM). La formación de AM es responsable de ≤10% de la dosis administrada y puede ser dependiente de la dosis debido al metabolismo saturable. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta de Clo. Se reporta un caso en que la comida mejora en gran medida la exposición sistémica de Clo después de la administración oral. [c] El valor reportado puede representar la desaparición de las concentraciones altas del metabolito formado durante la $t_{½}$ de primer paso y no la terminal, lo cual debiera limitarse por la formación. [d] Después de una sola dosis de carga de 300 mg de Clo.

Referencias: Farid NA, *et al*. Metabolism and disposition of the thienopyridine antiplatelet drugs ticlopidine, clopidogrel, and prasugrel in humans. *J Clin Pharmacol* **2009**;*50*:126–42. Kim KA, *et al*. The effect of CYP2C19 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of clopidogrel: A possible mechanism for clopidogrel resistance. *Clin Pharmacol Ther* **2008**;*84*:236–242. Takahashi M, *et al*. Quantitative determination of clopidogrel active metabolite in human plasma by LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal* **2008**;*48*:1219–1224. Umemura K, *et al*. The common gene variants of CYP2C19 affect pharmacokinetics and pharmacodynamics in an active metabolite of clopidogrel in healthy subjects. *J Thromb Haemost* **2008**;*6*:1439–1441.

Clorazepato[a]							
N: 91 ± 6[a]	N: <1	N: 97.5	N: 0.17 ± 0.02[b]	N: 1.24 ± 0.09[b]	N: 93 ± 11[b]	N: 0.9 ± 0.01[a,c]	N: 356 ± 27 ng/mL[a,c]
		↓ RD	↓ LD, Obes	↑ Obes	↑ Obes		
					↓ LD		

[a] El clorazepato es básicamente un profármaco del nordiazepam (N, desmetildiazepam). Los valores de biodisponibilidad, $T_{máx}$ y $C_{máx}$ para el N se obtuvieron después de la administración oral de clorazepato. [b] Los valores de *CL*, V_{ss} y $t_{½}$ corresponden a nordiazepam intravenoso. [c] Datos para el N después de una dosis oral de 20 mg de clorazepato.

Referencias: Greenblatt DJ, *et al*. Desmethyldiazepam pharmacokinetics: studies following intravenous and oral desmethyldiazepam, oral clorazepate, and intravenous diazepam. *J Clin Pharmacol* **1988**;*28*:853–859. Ochs HR, *et al*. Desmethyldiazepam kinetics after intravenous, intramuscular, and oral administration of clorazepate dipotassium. *Klin Wochenschr* **1982**;*75*:175–180.

Cloroquina[a]							
~80	52-58[b]	*S*: 66.6 ± 3.3[c] *R*: 42.7 ± 2.1	3.7-13[b]	132-261[b]	10-24 días[b,d]		IV: 837 ± 248 ng/mL[e]
						IM: 0.25[e]	IM: 57-480 ng/mL[e]
						PO: 3.6 ± 2.0[e]	PO: 76 ± 14 ng/mL[e]

[a] El metabolito activo, desetilcloroquina, representa 20 ± 3% de la excreción urinaria; $t_{½}$ = 15 ± 6 días. Mezcla racémica; los parámetros cinéticos para los dos isómeros son ligeramente diferentes, *CL/F* = 136 mL/min y 237 mL/min y *V/F* = 3 410 L y 4 830 L para el isómero *R* y el isómero *S*, respectivamente. [b] Rango de valores medios de diferentes estudios (administración intravenosa). [c] Se concentra en los glóbulos rojos. La relación de concentración sangre-plasma para racemato = 9. [d] Se reporta una $t_{½}$ más prolongada (41 ± 14 días) con muestreo sanguíneo extendido. [e] Después de una sola dosis IV de 300 mg (infusión de 24 minutos) de HCl de cloroquina o una sola dosis oral o IM de 300 mg de fosfato de cloroquina administrada a adultos sanos. Las concentraciones eficaces contra *Plasmodium vivax* y *Plasmodium falciparum* son 15 ng/mL y 30 ng/mL, respectivamente. Puede ocurrir diplopía y mareos con >250 ng/mL.

Referencias: Krishna S, *et al*. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* **1996**;*30*:263–299. White NJ. Clinical pharmacokinetics of antimalarial drugs. *Clin Pharmacokinet* **1985**;*10*:187–215.

Clorpromazina[a]							
32 ± 19[b]	<1	95-98	8.6 ± 2.9[c]	21 ± 9[c]	30 ± 7[c]	1-4[d]	25-150 ng/mL[d]
			↓ Niño				

[a] Los metabolitos activos, 7-hidroxiclorpromazina ($t_{½}$ = 25 ± 15 h) y, posiblemente, *N*-óxido de clorpromazina, producen AUC comparables a las del fármaco original (dosis únicas). [b] Después de una sola dosis. La biodisponibilidad puede disminuir a ~20% con dosis repetida. [c] *CL/F*, $V_{área}$ y $t_{½}$ luego de administración intramuscular. [d] Después de una dosis oral de 100 mg administrada dos veces al día durante 33 días a pacientes adultos. La neurotoxicidad (temblores y convulsiones) ocurre a concentraciones de 750-1 000 ng/mL.

Referencia: Dahl SG, *et al*. Pharmacokinetics of chlorpromazine after single and chronic dosage. *Clin Pharmacol Ther* **1977**;*21*:437–448.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Clortalidona							
64 ± 10	65 ± 9[a]	75 ± 1	0.04 ± 0.01	0.14 ± 0.07	47 ± 22[b]	13.8 ± 6.3[c]	3.7 ± 0.9 µg/mL[c]
			↓ Anc		↑ Anc		

[a] Valor para dosis de 50 y 100 mg; la *CL* renal decrece a una dosis oral de 200 mg, y hay una disminución concomitante en el porcentaje excretado sin cambios. [b] La clortalidona es secuestrada en eritrocitos. La $t_{½}$ es más larga si se analiza la sangre, en lugar del plasma. Los parámetros reportados se basan en las concentraciones sanguíneas. [c] Después de una sola dosis oral de 50 mg (tableta) administrada a adultos masculinos sanos.

Referencia: Williams RL, *et al*. Relative bioavailability of chlorthalidone in humans: adverse influence of polyethylene glycol. *J Pharm Sci* **1982**;*71*:533–535.

Clozapina							
55 ± 12	<1	>95	6.1 ± 1.6[a] ↓ Anc ↑ Tab	5.4 ± 3.5	12 ± 4	1.9 ± 0.8[b]	546 ± 307 ng/mL[b]

[a]La clozapina se elimina metabólicamente, sobre todo por parte de CYP1A2 y, en menor medida, por parte de CYP3A4, CYP2C19 y CYP2D6. [b] Después del ajuste hasta de una dosis oral de 150 mg (tabletas) administrada dos veces al día durante 7 días a adultos con esquizofrenia crónica.

Referencias: Choc MG, *et al*. Multiple-dose pharmacokinetics of clozapine in patients. *Pharm Res* **1987**;*4*:402–405. Jann MW, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of clozapine. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:161–176.

Codeína[a]							
50 ± 7[b]	Insignificante	7	11 ± 2[c]	2.6 ± 0.3[c]	2.9 ± 0.7	C: 1.0 ± 0.5[d]	C: 149 ± 60 ng/mL[d]
						M: 1.0 ± 0.4[d]	M: 3.8 ± 2.4 ng/mL[d]

[a] La codeína se metaboliza por el CYP2D6 (polimórfico) a morfina. Se cree que el efecto analgésico se debe principalmente a la morfina derivada. [b] Se reporta biodisponibilidad oral/intramuscular. [c] Se reporta *CL/F* y $V_{área}/F$. [d] Datos para codeína (C) y morfina (M) después de una dosis de codeína oral de 60 mg administrada tres veces al día por siete días a adultos varones sanos.

Referencia: Quiding H, *et al*. Plasma concentrations of codeine and its metabolite morphine after single and repeated oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* **1986**;*30*:673–677.

Colchicina							
37 ± 12[a]	25-65	39 ± 5	1.8 ± 0.4[b] ↓ RD, LD	5.3 ± 1.2[c]	58 ± 11	1.0 ± 0.6[d]	6.5 ± 1 ng/mL[d]

[a] Se ha reportado una disminución de la biodisponibilidad después de dosis múltiples. [b] La colchicina es un sustrato de la glucoproteína P, que puede contribuir a su excreción renal y biliar y a la recirculación enterohepática. La colchicina también se metaboliza por CYP3A4. [c] La colchicina muestra una cinética multicompartimental con un volumen inicial de distribución central de 0.26 L/kg. [d] Reportado después de la administración de una sola tableta de 1 mg.

Referencia: Ferron GM, *et al*. Oral absorption characteristics and pharmacokinetics of colchicine in healthy volunteers after single and multiple doses. *Eur J Clin Pharmacol* **1996**;*36*:874–883.

Dabigatrán[a]							
6 (3-7)[b]	77	35	2.21 ± 0.29	0.98 ± 0.14	7.31 ± 0.74[d]	2.7[d]	159 ng/mL[e]
			↓ RD[c]		↑ RD[c]		

[a] Dosificado oralmente como profármaco de dabigatrán etexilato; convertido a dabigatrán por las carboxilesterasas. [b] Biodisponibilidad absoluta de dabigatrán después de una dosis oral de dabigatrán etexilato. [c] Las *CL* y $t_{½}$ de dabigatrán se alteran en función de la gravedad de la enfermedad renal. [d] Se reporta $t_{½}$ después de una dosis intravenosa; se informan valores mucho más largos (12-17 h) después de la administración de dosis oral múltiple. [e] Valores de dabigatrán después de una dosis de 150 mg del profármaco de etexilato administrado dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio en pacientes quirúrgicos.

Referencias: Blech S, *et al*. The metabolism and disposition of the oral direct thrombin inhibitor, dabigatrin, in humans. *Drug Metab Disp* **2008**;*36*:386–399. Stangier J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral direct thrombin inhibitor dabigatrin etexilate. *Clin Pharmacokinet* **2008**;*47*:285–295. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponible en: (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Dabigatrin (Pradaxa).

Dapagliflozina							
78 (9)[a]	3[b]	91 ± 0.65	2.96 (23)[c,d]	1.69 ± 0.45[d]	12.2 ± 5.25	1 (0.5-2.0)[d]	68 (32) ng/mL[e]
			↓ RD[f]				

[a] Se reporta media (CV%); comida rica en grasa altera el perfil de absorción, pero no el AUC. [b] Calculado como la relación de eliminación renal de dapagliflozina/eliminación intravenosa total. [c] Eliminado de la sangre principalmente por el metabolismo dependiente de UGT1A9. [d] La media (CV% o ± SD) se calcula suponiendo un peso corporal de 70 kg. [e] Se reporta media (rango o CV%) para una dosis de 5 mg administrada diariamente por 7 días. [f] La eliminación disminuye en función de la gravedad de la enfermedad renal por un mecanismo desconocido, ya que la fracción de dapagliflozina excretada sin cambios es de 3%.

Referencias: Scheen AJ. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and clinical use of SGL2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Clin Pharmacokinet* **2015**;*54*:691–708. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products. Disponible en: (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Dapagliflozin (Farxiga).

Dapsona							
93 ± 8[a]	5-15[b]	73 ± 1	0.60 ± 0.17[c]	1.0 ± 0.1	22.4 ± 5.6	SD: 2.1 ± 0.8[d]	SD: 1.6 ± 0.4 µg/mL[d]
			↑ Neo				MD: 3.3 µg/mL[d]

[a] Los estimados de la reducción en la lepra grave (70-80%) se basan en la detección en la orina de la dosis radiactiva. [b] El pH de orina es igual a 6-7. [c] Se convierte en metabolito monoacetil mediante metabolismo reversible; la reacción es catalizada por NAT2 (polimórfica); se somete a *N*-hidroxilación (CYP3A, CYP2C9). [d] Después de una dosis oral única de 100 mg (SD) o una dosis oral de 100 mg una vez al día en estado de equilibrio (MD) en adultos sanos.

Referencias: Mirochnick M, *et al*. Pharmacokinetics of dapsone administered daily and weekly in human immunodeficiency virus-infected children. *Antimicrob Agents Chemother* **1999**; *43*:2586–2591. Pieters FA, *et al*. The pharmacokinetics of dapsone after oral administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **1986**;*22*:491–494. Venkatesan K. Clinical pharmacokinetic considerations in the treatment of patients with leprosy. *Clin Pharmacokinet* **1989**;*16*:365–386. Zuidema J, *et al*. Clinical pharmacokinetics of dapsone. *Clin Pharmacokinet* **1986**;*11*:299–315.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Daptomicina							
—[a]	47 ± 12	92	0.14 ± 0.01	0.096 ± 0.009	7.8 ± 1.0	—	99 ± 12 µg/mL[c]
			↓ RD[b]	↑ RD[b]	↑ RD[b]		
Dextroanfetamina[a]							
—[b]	Rac: 14.5[c]	Rac: 23-26	Dextro: 3.4–7.7[d]	Rac: 6.11 ± 0.22	Rac: 3.5-4.2[d]	Dextro:	Dextro: 61 ± 20 ng/mL[f]
			(Orina ácida)		(Orina ácida)	3.1 ± 1.1[f]	
			Dextro: 0.23-1.71[d]		Rac: 14-22[d]		
			(Orina alcalina)		(Orina alcalina)		
					Dextro: 6.8 ± 0.5[e]		
					(pH de orina no controlado)		
Diazepam[a]							
PO: 100 ± 14	<1	98.7 ± 0.2	0.38 ± 0.06[a]	1.1 ± 0.3	43 ± 13[a]	PO: 1.3 ± 0.2[b]	IV: 400-500 ng/mL[b]
Rectal: 90		↓ RD, LD, Emb, Neo, Anc	↓ LD	↑ LD, Anc	↑ Anc, LD	Rectal: 1.5[b]	PO: 317 ± 27 ng/mL[b] Rectal: ~400 ng/mL[b]
Dicloxacilina							
50-85	60 ± 7	95.8 ± 0.2 ↓ RD, Anc, LD	1.6 ± 0.3[a] ↓ RD	0.086 ± 0.017 ↑ RD	0.70 ± 0.07 ↑ RD	0.5-1.6[b]	47-91 µg/mL[b]
Didanosina							
38 ± 15 ↓ Alimentos,[a] Niño	36 ± 9	<5	16 ± 7	1.0 ± 0.2	1.4 ± 0.3	B: 0.67 (0.33-1.33)[b] EC: 2.0 (1.0-5.0)[b]	B: 1.5-0.7 µg/mL[b] EC: 0.93 ± 0.43 µg/mL[b]
Digoxina							
Tableta 65.7 ± 2.0[a]	81 ± 2[b]	25 ± 5 ↓ RD	2.8 ± 0.35 ↓ RD	7 ± 1 L/kg ↓ RD	39 ± 13	1-3[c]	1.4 ± 0.7 ng/mL[c]
			↑ Neo, Niño, Emb	↑ Niño	↑ RD, Anc		

[a] Disponible sólo para administración intravenosa. [b] Cambios reportados para pacientes con insuficiencia renal grave. [c] $C_{máx}$ al final de una infusión IV de 30 minutos con una dosis de 6 mg/kg administrada una vez al día por 7 días. No hay acumulación importante con la administración de dosis múltiple.

Referencias: Dvorchik BH, *et al*. Daptomycin pharmacokinetics and safety following administration of escalating doses once daily to healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother* **2003**;*47*:1318–1323. *Product information: Cubicin™ (daptomycin for injection)*. Lexington, MA, Cubist Pharmaceuticals; **2004**.

[a] La anfetamina está disponible como racemato (Rac), un dextroisómero (Dextro) y una mezcla de los dos, en formulaciones de liberación tanto inmediata como prolongada. Se presentan datos farmacocinéticos sobre la anfetamina racémica o la dextroanfetamina. [b] No se reporta biodisponibilidad absoluta; >55% basado en la detección urinaria del fármaco sin cambios en condiciones de pH urinario ácido. [c] Medidas en condiciones de pH urinario no controlado. La *CL* renal de la anfetamina depende del pH de la orina. La acidificación de la orina produce un aumento de la excreción urinaria, hasta de un 55%. [d] Se reportó *CL/F* y $t_{½}$ después de la administración oral a adultos. [e] Se reportó $t_{½}$ en niños. [f] Después de una dosis oral de 20 mg de liberación inmediata administrada una vez al día durante más de 1 semana. La formulación de liberación prolongada consistente en una mezcla de sales de dextroanfetamina y anfetamina (Adderall XR) exhibe una $T_{máx}$ retardada de ~7 h.

Referencias: Busto U, *et al*. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin Pharmacokinet* **1989**;*16*:1–26. Helligrel ET, *et al*. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of modafinil administered alone or in combination with dextroamphetamine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **2002**;*42*:450–460. McGough JJ, *et al*. Pharmacokinetics of SLI381 (Adderall XR), an extended-release formulation of Adderall. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **2003**;*42*:684–691.

[a] Metabolitos activos, desmetildiazepam y oxazepam, se forman mediante CYP2C19 (polimórfica) y CYP3A. [b] Rango de datos después de una sola dosis intravenosa de 5-10 mg (bolo de 15-30 s) o datos medios después de una sola dosis oral de 10 mg o rectal de 15 mg administrada a adultos sanos. Una concentración de 300-400 ng/mL proporciona un efecto ansiolítico, y >600 ng/mL proporciona control de las convulsiones.

Referencias: Friedman H, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral diazepam: effect of dose, plasma concentration, and time. *Clin Pharmacol Ther* **1992**;*52*:139–150. Greenblatt DJ, *et al*. Diazepam disposition determinants. *Clin Pharmacol Ther* **1980**;*27*:301–312. *PDR*54, **2000**, p. 1012.

[a] Posible saturación de la eliminación renal a dosis de 1-2 g. La secreción tubular activa está mediada por el transportador de aniones orgánicos (OAT, *organic anion transporter*). [b] Rango estimado de datos después de una sola dosis oral de 2 g administrada a adultos sanos (en ayunas).

Referencia: Nauta EH, Mattie H. Dicloxacillin and cloxacillin: pharmacokinetics in healthy and hemodialysis subjects. *Clin Pharmacol Ther* **1976**;*20*:98–108.

[a] La magnitud del efecto de los alimentos puede depender del producto utilizado, el tipo de comida consumida (contenido de grasa ligero *vs.* alto) y si la didanosina se coadministra con o sin tenofovir, un inhibidor del metabolismo de la didanosina. [b] Después de una sola dosis oral de 400 mg de didanosina formulada como una tableta tamponada (B) o perlas con recubrimiento entérico (EC, *enteric-coated*), tomada después de un ayuno por pacientes con infección por HIV.

Referencias: Knupp CA, *et al*. Pharmacokinetics of didanosine in patients with acquired immunodeficiency syndrome or acquired immunodeficiency syndrome-related complex. *Clin Pharmacol Ther* **1991**;*49*:523–535. Morse GD, *et al*. Single-dose pharmacokinetics of delavirdine mesylate and didanosine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**;*41*:169–174.

[a] Tabletas de lanoxina; las soluciones de digoxina, los elíxires y las cápsulas se absorben de manera más completa. [b] 19% de la dosis se excreta en la bilis y en las heces después de la administración intravenosa. El transporte de salida intestinal y renal de la digoxina está mediado por la glucoproteína P y otros transportadores específicos de digoxina. [c] Después de una dosis oral de 0.31 ± 0.19 mg/d en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva que no mostraban signos de toxicidad por digitálicos.

Referencias: Birkenfeld AL, *et al*. Genetic influences on the pharmacokinetics of orally and intravenously administered digoxin as exhibited by monozygotic twins. *Clin Pharmacol Ther* **2009**;*86*:605–608. Hinderling PH, Hartmann D. Pharmacokinetics of digoxin and main metabolites/derivatives in healthy humans. *Ther Drug Monit* **1991**;*13*:381–401. Mooradian AD. Digitalis. An update of clinical pharmacokinetics, therapeutic monitoring techniques and treatment recommendations. *Clin Pharmacokinet* **1988**;*15*:165–179. Smith TW, *et al*. Digoxin intoxication: the relationship of clinical presentation to serum digoxin concentration. *J Clin Invest* **1970**;*49*:2377–2386.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Diltiazem[a]							
38 ± 11	<4	78 ± 3	11.8 ± 2.2[b]	3.3 ± 1.2	4.4 ± 1.3[c]	4.0 ± 0.4[d]	151 ± 46 ng/mL[d]
			↓ RD	↓ RD			

[a] Metabolitos activos, desacetildiltiazem ($t_{½}$ = 9 ± 2 h) y *N*-desmetildiltiazem ($t_{½}$ = 7.5 ± 1 h). La formación del metabolito desmetilado (vía principal de *CL*) se cataliza de manera primaria por el CYP3A. [b] Disminuye en más de dos veces con dosificación múltiple. [c] La $t_{½}$ para la dosis oral es 5-6 h; no cambia con dosis múltiples. [d] Después de administrar una sola dosis oral de 120 mg a adultos sanos.

Referencia: Echizen H, *et al*. Clinical pharmacokinetics of verapamil, nifedipine, and diltiazem. *Clin Pharmacokinet* **1986**;*11*:425–449.

Docetaxel[a]							
—	2.1 ± 0.2	94	22.6 ± 7.7 L/h/m²	72 ± 24 L/m²	13.6 ± 6.1	—	2.4 ± 0.9 µg/mL[c]
			↓ LD[b]				

[a] Datos provenientes de varones y mujeres tratados por cáncer. Se metaboliza por medio del CYP3A y se excreta hacia la bilis. Administración parenteral. [b] Deficiencia hepática leve a moderada. [c] Después de una infusión intravenosa de 85 mg/m² durante 1.6 h.

Referencias: Clarke SJ, *et al*. Clinical pharmacokinetics of docetaxel. *Clin Pharmacokinet* **1999**;36:99–114. Extra JM, *et al*. Phase I and pharmacokinetic study of Taxotere (RP 56976; NSC 628503) given as a short intravenous infusion. *Cancer Res* **1993**;53:1037–1042. *PDR*54, **2000**, p. 2578.

Dolutegravir							
—[a]	—	98.9	0.27 (45)[b,c]	0.33 (45)[c]	14.4 (19)[c]	2-3	4.15 (29) µg/mL[e]
↑ Alimentos					↓ HIV-1[d]		

[a] Se desconoce la biodisponibilidad oral absoluta. [b] Eliminado de la sangre predominantemente por metabolismo dependiente de UGT1A1. [c] *CL/F* y V_d/F se calculan suponiendo un peso corporal de 70 kg; se reporta media (CV%) para dosis orales únicas a voluntarios sanos. [d] Se reporta $t_{½}$ de 11-12 h para pacientes con infección por HIV-1. [e] Concentración plasmática media (CV%) en pacientes infectados por HIV-1 que reciben 50 mg de dolutegravir, dos veces al día, hasta estado de equilibrio.

Referencias: Podany AT, *et al*. Comparative clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of HIV-1 integrase strand transfer inhibitors. *Clin Pharmacokinet* **2016**; publicado en línea, Jun 17. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Dolutegravir (Tivicay).

Donepezilo[a]							
—[b]	10.6 ± 2.7	92.6 ± 0.9[c]	2.90 ± 0.74[d,e]	14.0 ± 2.42[e]	59.7 ± 16.1[e]	3-4[g]	30.8 ± 4.2 ng/mL[g]
			↓ LD[f]	↑ Anc	↑ Anc		

[a] Datos de sujetos masculinos y femeninos jóvenes y sanos. Sin diferencias por género significativas. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. [c] También se reportó un valor de fracción unida de 96%. [d] Eliminado metabólicamente por CYP2D6, CYP3A4 y UGT. [e] Se reportó *CL/F*, V_{ss}/F y $t_{1/2}$ para la dosis oral. [f] *CL/F* se redujo levemente (~20%), cirrosis alcohólica. [g] Después de una dosis oral de 5 mg una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Ohnishi A, *et al*. Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 1993;33:1086–1091. *PDR*54, **2000**, p. 2323.

Doxazosina[a]							
Y: 65 ± 14	5	98	Y: 1.26 ± 0.27[b]	Y: 1.0 ± 0.1	20.5 ± 6.1[d,e]	3.9 ± 1.2[e]	67 ± 19 ng/mL[e]
E: 68 ± 16			E: 2.25 ± 1.42[b]	E: 1.7 ± 1.0	XL: 19 ± 4[e]	XL: 9 ± 5[d]	XL: 28 ± 12 ng/mL[d]
XL: F_{rel} = 59 ± 12			↓ LD[c]				

[a] Donde se indique, se reportan los datos para adultos normotensos jóvenes (Y, *young*) y ancianos (E, *elderly*). También se reportan datos de un dispositivo de liberación sostenida gastrointestinal (GITS), Cardura XL (liberación prolongada); biodisponibilidad oral relativa a la formulación estándar (F_{rel}). [b] Eliminado principalmente por el metabolismo dependiente del citocromo P450. [c] Estudio en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada; el AUC aumentó un 43% .[d] Se reportó $t_{½}$ más corta después de la administración de dosis intravenosa; (Y) 10 ± 1 h, (E) 12 ± 5 h; atribuido a la duración inadecuada del muestreo de sangre. [e] Después de una dosis de 8 mg de formulación estándar o GITS, una vez al día, hasta estado de equilibrio en voluntarios normotensos jóvenes y ancianos.

Referencias: Chung M, *et al*. Clinical pharmacokinetics of doxazosin in a controlled-release gastrointestinal therapeutic system (GITS) formulation. *Br J Clin Pharmacol* **1999**;*48*:678–687. Elliott HL, *et al*. Pharmacokinetic overview of doxazosin. *Am J Cardiol* **1987**;*59*:78G–81G. Penenberg D, *et al*. The effects of hepatic impairment on the pharmacokinetics of doxazosin. *J Clin Pharmacol* **2000**;*40*:67–73. Vincent J, *et al*. The pharmacokinetics of doxazosin in elderly normotensives. *Br J Clin Pharmacol* **1986**;*21*:521–524.

Doxiciclina							
93	41 ± 19	88 ± 5	0.53 ± 0.18	0.75 ± 0.32	16 ± 6	Oral: 1-2[b]	IV: 2.8 µg/mL[b]
		↓ RD[a]	↓ Anc	↓ Anc			PO: 1.7-2 µg/mL[b]

[a] Hay disminuciones de la unión a proteínas en plasma a 71 ± 3% en pacientes con uremia. [b] Media de datos después de una dosis intravenosa única de 100 mg (infusión de 1 h) o rango de medias de datos después de una dosis oral de 100 mg administrada a adultos.

Referencia: Saivin S, *et al*. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* **1988**;*15*:355–366.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Doxorrubicina[a]							
5	<7	76	666 ± 339 mL/min/m²	682 ± 433 L/m²	26 ± 17[b]	—	Alto[c]
			↓ LD, Obes		↑ LD		D: ~950 ng/mL
			↑ Niño				DL : 30-1 008 ng/mL
							Bajo[c]
							D: 6.0 ± 3.2 ng/mL
							DL: 5.0 ± 3.5 ng/mL

[a] Metabolitos activos; $t_{½}$ del doxorrubicinol es 29 ± 16 h. [b] Se prolonga cuando la concentración de bilirrubina en plasma es elevada; experimenta excreción biliar. [c] Media de datos para doxorrubicina (D) y rango de datos para doxorrubicinol (DL). Alta: una sola infusión intravenosa durante 1 h de dosis alta de 45-72 mg/m² administrada a pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas. Baja: infusión intravenosa continua a una tasa de 3.9 ± 0.65 mg/m²/d durante 12.4 (2-50) semanas a pacientes con cáncer avanzado.

Referencias: Ackland SP, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of long-term continuous-infusion doxorubicin. *Clin Pharmacol Ther* **1989**;*45*:340–347. Piscitelli SC, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxorubicin in patients with small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* **1993**;*53*:555–561.

Dronabinol (delta-9-tetrahidrocannabinol)[a]							
6 ± 3[b]	<1%	97	8.6 ± 2.1	8.9 ± 4.2	20 ± 4[c]	2.5 (0.5-4)[d]	2.96 ± 1.81 ng/mL[d]

[a] Dronabinol es un delta-9-tetrahidrocannabinol sintético (delta-9-THC) que también es el componente activo del cannabis. El dronabinol se metaboliza ampliamente y experimenta un metabolismo de primer paso extenso. Tiene un metabolito activo, 11-OH-delta-9-THC, que está presente en el plasma a concentraciones aproximadamente iguales a las de THC. La excreción biliar de los metabolitos de dronabinol parece ser una vía principal de eliminación. Después de la dosis intravenosa, sólo se recupera en la orina 21 ± 3% de la radiactividad total, con más de 50% recuperado en las heces. [b] La administración pulmonar de delta-9-THC tiene una biodisponibilidad de 18-29%. Se ha reportado una biodisponibilidad de hasta 20% después de la administración oral. [c] La eliminación de dronabinol se caracteriza por la cinética multicompartimental, con $t_{½}$ de distribución de 4 h y $t_{½}$ terminal de 25-36 h. [c] Después de una sola dosis oral de 5 mg de cápsula de gelatina. Se reporta mediana y rango para $T_{máx}$.

Referencias: Hunt CA, Jones RT. Tolerance and disposition of tetrahydrocannabinol in man. *J Pharmacol Exp Ther* **1980**;*215*:35–44. Ohlsson A, *et al*. Plasma delta-9- tetrahydrocannabinol concentrations and clinical effects after oral and intravenous administration and smoking. *Clin Pharmacol Ther* **1980**;*28*:409–416. Lemberger L, *et al*. Delta-9-tetrahydrocannabinol: metabolism and disposition in long-term marihuana smokers. *Science* **1971**;*173*:72–74.

Duloxetina							
42.8 (18.5-71.2)	—	>90	10.6 ± 2.4[b]	7.0 ± 1.3	9.3 (6.4-12)	4.5 (2.5-6)[e]	32.9 ng/mL[e]
↓ Tab[a]			↓ LD,[c] RD[d]		↑ LD[c]		

[a] ~30% menos de biodisponibilidad según el análisis farmacocinético poblacional; no se recomienda ajuste de dosis. [b] La depuración ocurre principalmente mediante el metabolismo dependiente de CYP1A2 y CYP2D6. [c] Aumento de cinco veces en el AUC oral en pacientes con insuficiencia hepática moderada. [d] Aumento de dos veces en el AUC oral en pacientes con RD en etapa terminal que reciben diálisis intermitente. [e] Después de una sola dosis oral de 60 mg.

Referencias: Lobo ED, *et al*. In vitro and in vivo evaluations of cytochrome P450 1A2 interactions with duloxetine. *Clin Pharmacokinet* **2008**;*47*:191–202. Lobo ED, *et al*. Population pharmacokinetics of orally administered duloxetine in patients: implications for dosing recommendation. *Clin Pharmacokinet* **2009**;*48*:189–197. Drugs@FDA. Cymbalta label approved on June 16, 2009. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021427s030lbl.pdf. Accessed May 17, 2010.

Dutasterida							
60 (40-94)	—	99	—[a,b]	—[b]	840[c]	1 (1-3)[d]	38 ± 13 ng/mL[d]

[a] La dutasterida se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP3A. [b] *CL/F* = 0.20-0.37 mL/min/kg y *V/F* = 4.3-7.1 L/kg; calculada a partir de las concentraciones séricas en estado de equilibrio (24 semanas). [c] Se reporta $t_{½}$ terminal. [d] Después de una dosis de 0.5 mg administrada una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio (24 semanas).

Referencias: Clark RV, *et al*. Marked suppression of dihydrotestosterone in men with benign prostatic hyperplasia by dutasteride, a dual 5-alpha-reductase inhibitor. *J Clin Endocrinol Metab* **2004**;*89*:2179–2178. Keam SJ, *et al*. Dutasteride: a review of its use in the management of prostate disorders. *Drugs* **2008**;*68*:463–485.

Efavirenz[a]							
—[b]	<1	99.5-99.75	3.1 ± 1.2[c,d]	—	SD: 52-76[d]	4.1 ± 1.7[e]	4.0 ± 1.7 µg/mL[e]
↑ Alimentos					MD:40-55[d]		

[a] Datos de pacientes con infección por HIV. Sin diferencias de género significativas. [b] Se desconoce la biodisponibilidad oral absoluta. El AUC oral aumentó un 50% con una comida rica en grasas. [c] Metabolizado principalmente mediante CYP2B6 y, en menor medida, por CYP2A6 y por *N*-glucuronidación. [d] Se notifican los datos de una sola dosis (SD) para *CL/F* y los datos de una SD y de múltiples dosis (MD) para $t_{½}$. Efavirenz es un inductor débil de CYP3A4 y de su propio metabolismo. [e] Después de una dosis oral de 600 mg administrada diariamente hasta alcanzar el estado de equlibrio.

Referencias: Adkins JC, *et al*. Efavirenz. *Drugs* **1998**;*56*:1055–1064. *PDR*54, **2000**, p. 981. Villani P, *et al*. Pharmacokinetics of efavirenz (EFV) alone and in combination therapy with nelfinavir (NFV) in HIV-1 infected patients. *Br J Clin Pharmacol* **1999**;*48*:712–715.

Eletriptán							
~50	9 (7-12)[b]	85	5.6 (3.7-6.7)[b,c]	2.0 (1.4-2.4)[b]	4.1 (2.8-5.5)[b]	MF: 0.75-1.5[e]	57-115 ng/mL[f]
						M: 2.0-2.8[e]	
↑ Alimentos[a]			↓ LD[d]		↑ LD[d]		

[a] La exposición sistémica aumentó un 20-30% con una comida rica en grasas. [b] Se reportan datos de una dosis intravenosa de 50 µg/kg; falta de proporcionalidad en la dosificación para el AUC oral entre las dosis de 20 y 40 u 80 mg. [c] La depuración ocurre principalmente mediante metabolismo dependiente de CYP3A. [d] Estudio en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. [e] Después de dosis orales únicas de 20-80 mg; MF (*migraine-free period*): periodo sin migraña; M (*during a migraine attack*): durante un ataque de migraña. [f] Rango de valores medios de diferentes estudios después de una dosis oral única de 30 mg.

Referencias: McCormack PL, *et al*. Eletriptan: a review of its use in the acute treatment of migraine. *Drugs* **2006**;*66*:1129–1149. Milton KA, *et al*. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of the 5-HT(1B/1D) agonist eletriptan following intravenous and oral administration. *J Clin Pharmacol* **2002**;*42*:528–539. Drugs@FDA. Relpax label approved on December 26, **2009**. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2002/21016_relpax_lbl.pdf. Accessed May 17, **2010**.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Enalapril[a]							
41 ± 15	88 ± 7[b]	50-60	4.9 ± 1.5[c]	1.7 ± 0.7[c]	11[d]	3.0 ± 1.6[e]	69 ± 37 ng/mL[e]
↓ LD	↓ LD		↓ RD, Anc, Neo		↑ RD, LD		
			↑ Niño				
Enoxaparina[a]							
SC: 92	—[b]	—	0.3 ± 0.1[c]	0.12 ± 0.04[c]	3.8 ± 1.3[d]	3[e]	ACLM: 145 ± 45 ng/mL[e]
			↓ RD		↑ RD		BCLM: 414 ± 87 ng/mL[e]
Eplerenona[a]							
—	7[b]	33-60[c]	2.4[d]	0.6-1.3[d]	4-6	1.8 ± 0.7[e]	1.0 ± 0.3 µg/mL[e]
			↓ LD				
Eritromicina							
35 ± 25[a]	12 ± 7	84 ± 3[c]	9.1 ± 4.1[d]	0.78 ± 0.44	1.6 ± 0.7	B: 2.1-3.9[e]	B: 0.9-3.5 µg/mL[e]
↓ Emb[b]				↑ RD	↑ LD	S: 2-3[e]	S: 0.5-1.4 µg/mL[e]
Erlotinib							
59 (55-66)	—[b]	93 (92-95)	1.0 ± 0.4[c,d]	1.2 ± 0.25[f]	13[g]	2-4[h]	1.1-1.7 µg/mL[h]
↑ Alimentos[a]			↑ Tab[e]				

[a] Hidrolizado por esterasas hacia el metabolito activo, ácido enalaprílico (enalaprilato); excepto cuando se indique lo contrario, los valores farmacocinéticos y las comparaciones de enfermedades son para el enalaprilato, después de la administración oral de enalapril. [b] Para enalaprilato intravenoso. [c] *CL/F* y V_{ss}/F después de múltiples dosis orales de enalapril. Los valores luego de una sola dosis intravenosa de enalaprilato son engañosos, debido a que la unión a ACE conduce a una $t_{1/2}$ prolongada, que no representa una fracción importante de *CL* en dosis múltiples. [d] Estimada a partir del enfoque para estado de equilibrio durante dosis múltiples. [e] Valores medios para el enalaprilato, después de una dosis oral de 10 mg de enalapril administrada diariamente durante 8 días a adultos jóvenes sanos. La EC_{50} para la inhibición de la ACE es de 5-20 ng/mL de enalaprilato.

Referencias: Lees KR, *et al*. Age and the pharmacokinetics and pharmacodynamics of chronic enalapril treatment. *Clin Pharmacol Ther* **1987**;*41*:597–602. MacFadyen RJ, *et al*. Enalapril clinical pharmacokinetics and pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. An overview. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*25*:274–282.

[a] La enoxaparina está compuesta por fragmentos de heparina de bajo peso molecular de longitudes variables. [b] 43% se recupera en la orina cuando se administra como enoxaparina marcada con ^{99}Tc; 8-20% de actividad contra factor Xa. *F*, *CL/F* y $V_{área}/F$ para dosis subcutánea, medidas por ensayo funcional para actividad contra factor Xa. [d] Medida por ensayo funcional de actividad contra factor Xa. Utilizando la actividad contra IIa o el ensayo de unión de desplazamiento se obtiene una $t_{½}$ de ~1-2 h. [e] Después de una sola dosis SC de 40 mg a sujetos adultos sanos. Moléculas de antitrombina III de alta afinidad: ACLM (*above-critical-length molecules*): moléculas de longitud superior a la crítica (actividad contra factor Xa y IIa); BCLM (*below-critical-length molecules*): moléculas de longitud inferior a la crítica (actividad contra factor Xa).

Referencias: Bendetowicz AV, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a low molecular weight heparin (enoxaparin) after subcutaneous injection, comparison with unfractionated heparin—a three way cross over study in human volunteers. *Thromb Haemost* **1994**;*71*:305–313. *PDR*54, **2000**, p. 2561.

[a] La eplerenona se convierte (de manera reversible) en un ácido hidroxi de anillo abierto inactivo. Tanto la eplerenona (E) como el ácido hidroxi (EA) circulan en plasma; las concentraciones de E son mucho más altas que las de EA. El metabolismo irreversible se cataliza de modo predominante por CYP3A4. Se reportaron los datos de E en voluntarios sanos de ambos sexos; no hay diferencias de género significativas. [b] Se recupera como E y EA después de una dosis oral. [c] La unión a proteína depende de la concentración en el rango terapéutico; más baja a la concentración más alta. [d] Se reporta *CL/F* y V_{ss}/F. [e] Después de una dosis oral de 50 mg administrada una vez al día durante 7 días.

Referencias: Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics Review. Application 21–437/S-002. U.S. Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research. [Internet]. **2010** [citado 9 Jul 2010]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21–437_Inspra.cfm. Cook CS, *et al*. Pharmacokinetics and metabolism of [14C] eplerenone after oral administration to humans. *Drug Metab Dispos* **2003**;*31*:1448–1455. Información del producto: Inspra™ (eplerenone tablets). Chicago, IL, Pfizer; **2004**.

[a] Valor para la eritromicina base con recubrimiento entérico. [b] La disminución de las concentraciones en el embarazo posiblemente se deba a una reducción de la biodisponibilidad (o aumento de *CL*). [c] Base de eritromicina. [d] La eritromicina es un sustrato de CYP3A; *N*-desmetilación. También es transportado por la glucoproteína P, que puede contribuir a la excreción biliar del fármaco original y de los metabolitos. [e] Rango de los valores medios de los estudios posteriores a una dosis oral de 250 mg de base libre con recubrimiento entérico en una cápsula (B) administrada cuatro veces al día para un total de 5-13 dosis o una tableta o cápsula recubierta con película de 250 mg de estearato de eritromicina (S) administrada cuatro veces al día para un total de 5-12 dosis.

Referencia: Periti P, *et al*. Clinical pharmacokinetic properties of the macrolide antibiotics. Efects of age and various pathophysiological states (part I). *Clin Pharmacokinet* **1989**;*16*:193–214.

[a] La biodisponibilidad aumenta a ~100% cuando se toma con una comida; no se recomienda porque el efecto de los alimentos es muy variable. [b] Es probable que sea bajo en función de la biodisponibilidad reportada y baja recuperación del fármaco sin cambios (<2%) después de una dosis oral. [c] El erlotinib se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP3A y CYP1A2. [d] Calculado a partir de una dosis intravenosa de 25 mg asumiendo un peso corporal de 70 kg. [e] La exposición sistémica se redujo a la mitad en comparación con los no fumadores. [f] Calculado a partir de una dosis intravenosa de 25 mg suponiendo un peso corporal de 70 kg. [g] $t_{½}$ en una población de pacientes que reciben 150 mg por vía oral una vez al día; se reportó una $t_{½}$ más breve de 36 h para una sola dosis intravenosa de 25 mg. [h] Después de una dosis oral de 150 mg administrada una vez al día hasta alcanzar el estado estable.

Referencias: Frohna P, *et al*. Evaluation of the absolute oral bioavailability and bioequivalence of erlotinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in a randomized, crossover study in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* **2006**;*46*:282–290. Lu JF, *et al.* Clinical pharmacokinetics of erlotinib in patients with solid tumors and exposure-safety relationship in patients with non-small cell lung cancer. *Clin Pharmacol Ther* **2006**;*80*:136–134. Drugs@FDA. Tarceva NDA and label; label approved on April 27, 2009. [Internet] 2010 [citado 17 May 2010] Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21–743_Tarceva.cfm.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Escitalopram,[a] citalopram							
—	Es: 8	Es: 56	Es: 8.8 ± 3.2[b,c]	Es: 15.4 ± 2.4[c]	Es: 22 ± 6[b]	—	Es: 21 ± 4 ng/mL[d]
Rac: 80 ± 13	Rac: 10.5 ± 1.4	Rac: 80	Rac: 4.3 ± 1.2[b]	Rac: 12.3 ± 2.3	Rac: 33 ± 4[b]	Rac/Es: 4-5[d]	Rac: 50 ± 9 ng/mL[d]
			↓ Anc, LD		↑ Anc, LD, RD		
Esomeprazol,[a] omeprazol							
Es: 89 (81-98)[b]	Es/Rac: <1	Es/Rac: 95-97	Es: 4.1 (3.3-5.0)[c,d]	Es: 0.25 (0.23-0.27)	Es: 0.9 (0.7-1.0)[d]	Es: 1.5 (1.3-1.7)[f]	Es: 4.5 (3.8-5.7) μM[f]
					Rac: 0.7 ± 0.5		Rac, EM: 0.68 ± 0.43 μM[g]
Rac: 53 ± 29[b]			Rac: 7.5 ± 2.7[c]	Rac: 0.34 ± 0.09		Rac, EM: ~1[g]	Rac, PM: 3.5 ± 1.4 μM[g]
			↓ LD[e]		↑ LD[e]	Rac, PM: ~3-4[g]	
Espironolactona[a]							
—[b]	<1[c]	>90[d]	93[e]	10[e]	S: 1.3 ± 0.3[f]	S: 1.0[f]	S: 185 ± 51 ng/mL[f]
↑ Alimentos					C: 11.2 ± 2.3[f]	C: 2.9 ± 0.6[f]	C: 231 ± 49 ng/mL[f]
					TS: 2.8 ± 0.4[f]	TS: 1.8 ± 0.5[f]	TS: 571 ± 74 ng/mL[f]
					HTS: 10.1 ± 2.3[f]	HTS: 3.1 ± 0.9[f]	HTS: 202 ± 54 ng/mL[f]
					↑ LD[g]		
Eszopiclona,[a] zopiclona							
—	Es: <10	Es: 52-59	—[b]	—[c]	Es: 7.2 ± 1.3	Es: 1 (0.4-2.1)	Es: 39.8 ± 8.6 ng/mL[e]
					Es: ↑ LD[d]		
Etambutol							
77 ± 8	79 ± 3	6-30	8.6 ± 0.8	1.6 ± 0.2	3.1 ± 0.4	2-4[a]	2–5 μg/mL[a]
					↑ RD		

[a] Escitalopram es el enantiómero *S* activo de citalopram racémico. Se reportan los datos farmacocinéticos después de la administración de escitalopram (Es) y racemato de citalopram (Rac). No hay diferencias significativas por género. El citalopram es metabolizado a desmetilcitalopram por CYP2C19 (polimórfico) y CYP3A4. [b] Datos de metabolizadores rápidos de CYP2C19. Los metabolizadores lentos de CYP2C19 muestran una *CL/F* más baja (~44%) y una $t_{½}$ más prolongada que los metabolizadores rápidos. [c] Se reporta *CL/F* y *V/F* para Es. [d] Después de una sola dosis oral de 40 mg (Rac) o 20 mg (Es).

Referencias: Gutierrez MM, *et al*. An evaluation of the potential for pharmacokinetic interaction between escitalopram and the cytochrome P450 3A4 inhibitor ritonavir. *Clin Ther* **2003**;*25*:1200–1210. Joffe P, *et al*. Single-dose pharmacokinetics of citalopram in patients with moderate renal insufficiency or hepatic cirrhosis compared with healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **1998**;*54*:237–242. *PDR*58, **2004**, pp. 1292, 1302–1303. Sidhu J, *et al*. Steady-state pharmacokinetics of the enantiomers of citalopram and its metabolites in humans. *Chirality* **1997**;*9*:686–692. Sindrup SH, *et al*. Pharmacokinetics of citalopram in relation to the sparteine and the mephenytoin oxidation polymorphisms. *Ther Drug Monit* **1993**;*15*:11–17.

[a] Esomeprazol es un *S*-enantiómero de omeprazol. Se dispone de esomeprazol (Es) y omeprazol racémico (Rac). Se reportan los datos para ambas formulaciones. [b] Biodisponibilidad determinada después de la dosificación múltiple. Se reportan 64% (54-75%) de los valores más bajos de Es para dosis única. [c] La *CL* metabólica de Es es más lenta que la del *R*-enantiómero. Tanto Es como Rac son metabolizados por CYP2C19 (polimórfico) y CYP3A4. En los metabolizadores lentos del CYP2C19, la *CL* de Es y Rac disminuye y la $t_{½}$ aumenta. [d] Después de una sola dosis IV de 40 mg. Con dosis múltiples, la *CL* de Es disminuye y su $t_{½}$ aumenta. [e] En pacientes con insuficiencia hepática grave (Childs-Pugh clase C), la *CL* disminuye y la $t_{½}$ aumenta. [f] Después de una dosis oral de 40 mg de Es administrada una vez al día durante 5 días a sujetos sanos con fenotipo de CYP2C19 no especificado. [g] Después de una dosis oral de 20 mg de Rac administrada dos veces al día durante 4 días a sujetos sanos con el fenotipo de metabolizadores rápidos (EM) de CYP2C19 y metabolizadores lentos (PM).

Referencias: Andersson T, *et al*. Pharmacokinetic studies with esomeprazole, the (S)-isomer of omeprazole. *Clin Pharmacokinet* **2001**;*40*:411–426. Chang M, *et al*. Interphenotype differences in disposition and effect on gastrin levels of omeprazole—suitability of omeprazole as a probe for CYP2C19. *Br J Clin Pharmacol* **1995**;*39*:511–518.

[a] La espironolactona (S) tiene un metabolismo amplio, con tres metabolitos activos conocidos: canrenona (C), 7α-tiometilespironolactona (TS) y 6β-hidroxi-7α-tiometilespironolactona (HTS). [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; los valores antiguos reportados en la literatura se basaban en ensayos no específicos para C. Es probable que exhiba metabolismo de primer paso. El AUC del fármaco original y los metabolitos aumentó cuando se tomó S con comida. [c] Medida después de una dosis oral. [d] Unión de S y sus metabolitos activos. [e] Los valores de *CL/F* y $V_{área}/F$ se calcularon a partir de los datos reportados para AUC y $t_{½}$. [f] Después de una sola dosis oral de 200 mg de espironolactona. La C se acumula 2.5 veces con dosis múltiples de espironolactona. [g] Aumento de la $t_{½}$ del fármaco original y sus metabolitos en pacientes con cirrosis.

Referencias: Ho PC, *et al*. Pharmacokinetics of canrenone and metabolites after base hydrolysis following single and multiple dose oral administration of spironolactone. *Eur J Clin Pharmacol* **1984**;*27*:441–446. Overdiek HW, *et al*. New insights into the pharmacokinetics of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* **1985**;*38*:469–474. Overdiek HW, *et al*. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther* **1986**;*40*:531–536. *PDR*54, **2000**, p. 2883. Sungaila I, *et al*. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* **1992**;*102*:1680–1685.

[a] La eszopiclona es el isómero (*S*) de la zopiclona. Se muestran los datos farmacocinéticos después de la dosificación de eszopiclona (Es). Es metabolizada ampliamente por CYP3A4 y CYP2E1. [b] La *CL/F* después de una dosis oral de 15 mg de zopiclona es 2.7 mL/min/kg para Es y 4.4 mL/min/kg para zopiclona racémica. [c] La *V/F* después de una dosis oral de 15 mg de zopiclona racémica es de 1.4 L/kg para eszopiclona y 2 L/kg para zopiclona racémica. [d] En pacientes con insuficiencia hepática grave. [e] Después de administrar 3 mg de Es una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Drugs@FDA. Lunesta label approved on April 6, 2009. [Internet]. 2010 [citado 9 Jul 2010]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/021476s012lbl.pdf. Najib J. Eszopiclone, a nonbenzodiazepine sedative-hypnotic agent for the treatment of transient and chronic insomnia. *Clin Ther* **2006**;*28*:491–516.

[a] Después de una dosis oral única de 800 mg administrada a individuos sanos. Las concentraciones >10 μg/mL pueden afectar la visión de forma adversa. No se produce acumulación con la dosificación una vez al día en pacientes con función renal normal.

Referencia: Holdiness MR. Clinical pharmacokinetics of the antituberculosis drugs. *Clin Pharmacokinet* 1984;9:511–544.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Etopósido							
52 ± 17[a]	35 ± 5	96 ± 0.4[b]	0.68 ± 0.23[c]	0.36 ± 0.15	8.1 ± 4.3	1.3	NT: 2.7 μg/mL[d] T: 4.7 μg/mL[d]
			↓ RD		↑ RD		
Exenatida[a]							
SC: ~100	—	—	8.1[b]	0.1[c]	1.5 (0.9-2.0)	2 (1-3)[d]	821 ± 500 pg/mL[d]
			↓ RD		↑ RD		
Ezetimiba[a]							
—	~2	>90[b]	6.6[c]	1.5[c]	28-30[d]	1[e]	122 ng/mL[e]
			↓ Anc, RD, LD				
Famotidina							
37 (20-66)	65-80	20	4.3-6.9[b]	1.1-1.4	2.5-4.0	2.3 (1-4)	76-104 ng/mL[d]
			↓ Anc, RD, Neo[c]		↑ RD		
Felodipina[a]							
15 ± 8	<1	99.6 ± 02	12 ± 5[b]	10 ± 3	14 ± 4	IR: 0.9 ± 0.4[c]	IR: 34 ± 26 nM[c]
↑ Alimentos			↓ Anc, LD	↓ LD	↑ Anc	ER: 3.7 ± 0.9[c]	ER: 9.1 ± 7.3 nM[c]
Fenitoína[a]							
90 ± 3	2 ± 8	89 ± 23	$V_{máx}$ = 5.9 ± 1.2 mg · kg^{-1} · día^{-1}	0.64 ± 0.04[d]	6-24[e]	3-12[f]	0-5 μg/mL (27%)[f]
		↓ RD, Neo, LD, Emb		↑ Neo, RD	↑ Prem[c]		5-10 μg/mL (30%)[f]
			↓ Anc				10-20 μg/mL (29%)[f]
			↑ Niño		↓ RD[c]		20-30 μg/mL (10%)[f]
			K_m = 5.7 ± 2.9 mg/L[b]				>30 μg/mL (6%)[f]
			↓ Niño				
			↑ RD[c]				
			↓ Prem[c]				

[a] La exenatida es un péptido sintético que se elimina principalmente por el riñón a través de filtración, reabsorción y degradación proteolítica. [b] Se reporta *CL/F* después de inyección SC. [c] Se reporta $V_{área}/F$ después de inyección SC. [d] Después de una inyección SC de 10 μg.

Referencias: Linnebjerg H, *et al*. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics of exenatide. *Br J Clin Pharmacol* **2007**;*64*:317–327.

[a] La ezetimiba es metabolizada considerablemente a glucurónido, que es más activo que la ezetimiba para inhibir la absorción de colesterol. Los efectos clínicos están relacionados con la concentración plasmática total de ezetimiba y ezetimiba-glucurónido, de manera que las concentraciones de ezetimiba sólo corresponden a 10% del total. [b] Para ezetimiba y ezetimiba-glucurónido. [c] Se reporta *CL/F* y un volumen para el compartimento central (V_c/F) para la ezetimiba total (no conjugada y conjugada con glucurónido). [d] La ezetimiba experimenta ciclos enterohepáticos repetidos importantes, lo que da lugar a múltiples picos secundarios. Se estima una $t_{½}$ efectiva. [e] Ezetimiba total (no conjugada y conjugada con glucurónido) después de una dosis oral de 10 mg administrada una vez al día por 10 días.

Referencias: Mauro VF, *et al*. Ezetimibe for management of hypercholesterolemia. *Ann Pharmacother* **2003**;*37*:839–848. Patrick JE, *et al*. Disposition of the selective cholesterol absorption inhibitor ezetimibe in healthy male subjects. *Drug Metab Dispos* **2002**;*30*:430–437. *PDR*58, **2004**, pp. 3085–3086.

[a] La depuración ocurre principalmente a través del riñón. La depuración renal después de la administración intravenosa fue ~4.3 mL/min/kg. [b] La farmacocinética de la famotidina intravenosa fue similar en los niños >1 año y los adultos. [c] Después de una sola dosis oral de 40 mg.

Referencias: Krishna DR, *et al*. Newer H2-receptor antagonists. Clinical pharmacokinetics and drug interaction potential. *Clin Pharmacokinet* **1988**;*15*:205–215. Maples HD, *et al*. Famotidine disposition in children and adolescents with chronic renal insufficiency. *J Clin Pharmacol* **2003**;*43*:7–14. Wenning LA, *et al*. Pharmacokinetics of famotidine in infants. *Clin Pharmacokinet* **2005**;*44*:395–406.

[a] Mezcla racémica; el enantiómero *S*-(–) es un bloqueador activo de canales de Ca^{2+}; la farmacocinética de enantiómeros diferentes da como resultado concentraciones de enantiómero *S*-(–) aproximadamente dos veces más altas que las del isómero *R*-(+). [b] Sufre importante metabolismo de primer paso dependiente de CYP3A en el intestino y el hígado. [c] Después de la administración oral de una tableta de 10 mg, de liberación inmediata (IR, *immediate-release*) o liberación prolongada (ER, *extended-release*), dos veces al día hasta alcanzar estado de equilibrio en sujetos sanos. La EC_{50} para la disminución de la presión diastólica es de 8 ± 5 nM en pacientes con hipertensión.

Referencia: Dunselman PH, *et al*. Felodipine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **1991**;*21*:418–430.

[a] Metabolizada predominantemente por CYP2C9 (polimórfico) y también por CYP2C19 (polimórfico); exhibe una cinética saturable con dosis terapéuticas. [b] Disminución significativa en la población japonesa. [c] Comparación de *CLs* y $t_{½}$ con dosis similares en sujetos normales y pacientes; no se consideró la cinética no lineal. [d] Se reportó $V_{área}$. [e] La $t_{½}$ aparente es dependiente en la concentración plasmática. [f] Frecuencia de la concentración total de fenitoína después de una dosis oral de 300 mg (cápsula) administrada diariamente hasta alcanzar el estado de equilibrio. Concentraciones totales >10 μg/mL asociadas con la supresión de las convulsiones tónico-clónicas. El nistagmo puede ocurrir a niveles >20 μg/mL y la ataxia a niveles >30 μg/mL.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Fenobarbital							
100 ± 11	24 ± 5[a]	51 ± 3	0.062 ± 0.013	0.54 ± 0.03	99 ± 18	2-4[b]	13.1 ± 4.5 µg/mL[b]
		↓ Neo	↑ Emb, Niño, Neo	↑ Neo	↑ LD, Anc ↓ Niño		

[a] El fenobarbital es un ácido débil (pK_a = 7.3); la excreción urinaria se incrementa a un pH alcalino; también se reduce con un menor flujo de orina. [b] Concentración media en estado de equilibrio después de una dosis oral de 90 mg administrada diariamente durante 12 semanas a pacientes con epilepsia. Las concentraciones de 10-25 µg/mL proporcionan control de las convulsiones tónico-clónicas, y los niveles de, al menos, 15 µg/mL proporcionan control de las convulsiones febriles en los niños. Las concentraciones >40 µg/mL pueden causar toxicidad; 65-117 µg/mL producen anestesia comatosa de fase III, pero los reflejos están presentes; 100-134 µg/mL producen anestesia de fase IV, sin reflejos tendinosos profundos.

Referencias: Bourgeois BFD. Phenobarbital and primidone. In: Wyllie E (ed.). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* 2nd ed. Philadelphia: Williams & Wilkins; **1997**:845–855. Browne TR, *et al*. Studies with stable isotopes II: phenobarbital pharmacokinetics during monotherapy. *J Clin Pharmacol* **1985**;*25*:51–58

Fenofibrato[a]							
—[b]	0.1-10[c]	>99	0.45[d]	0.89[d]	20-27	IR: 6-8[e]	IR: 8.6 ± 0.9 µg/mL[e]
↑ Alimentos			↓ RD		↑ RD	Mic: 4-6[f]	Mic: 10.8 ± 0.6 µg/mL[f]

[a] El fenofibrato es un profármaco hidrolizado por las esterasas en ácido fenofíbrico, el compuesto farmacológicamente activo. Todos los valores reportados son para el ácido fenofíbrico. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. La recuperación de la dosis radiomarcada en la orina como ácido fenofíbrico y su glucurónido es de 60%. La tableta de liberación inmediata (IR) y la cápsula micronizada (Mic, *micronized*) son bioequivalentes. La biodisponibilidad aumenta cuando se consume con una comida estándar. [c] Recuperación después de la dosis oral. [d] Se reporta *CL/F* y *V/F*. [e] Después de una tableta de fenofibrato de IR de 300 mg administrada una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio. [f] Después de una cápsula de 200 mg Mic administrada una vez al día hasta lograr el estado de equilibrio.

Referencias: Balfour JA, *et al*. Fenofibrate. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs* **1990**;*40*:260–290. Miller DB, *et al*. Clinical pharmacokinetics of fibric acid derivatives (fibrates). *Clin Pharmacokinet* **1998**;*34*:155–162.

Fentanilo							
TM: ~50	8	84 ± 2	13 ± 2[a]	4.0 ± 0.4	3.7 ± 0.4	TD: 35 ± 15[b]	TD: 1.4 ± 0.5 ng/mL[b]
			↓ Anc		↑ Anc, Prem	TM: 0.4 (0.3-6)[b]	TM: 0.8 ± 0.3 ng/mL[b]
			↑ Neo				

[a] Depurado desde el punto de vista metabólico a norfentanilo y metabolitos hidroxi principalmente por CYP3A. [b] Después de una dosis transdérmica (TD, *transdermal*) de 5 mg administrada a 50 µg/h a través de un sistema duragesic o una dosis única de 400 µg transmucosa (TM, *transmucosal*). La analgesia posoperatoria e intraoperatoria ocurre a concentraciones plasmáticas de 1 ng/mL y 3 ng/mL, respectivamente. La depresión respiratoria ocurre por arriba de 0.7 ng/mL.

Referencias: Olkkola KT, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of opioid analgesics in infants and children. *Clin Pharmacokinet* **1995**;*28*:385–404. *PDR*54, **2000**, pp. 405, 1445.

Fexofenadina[a]							
—[b]	12[c]	60-70	9.4 ± 4.2[d,e]	—	14 ± 6[e]	1.3 ± 0.6[g]	286 ± 143 ng/mL[g]
					↑ RD[f]		

[a] Datos de sujetos masculinos adultos sanos. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. [c] Recuperación urinaria de medicamento sin cambios después de una dosis oral. [d] Metabolismo insignificante con 85% de una dosis recuperado en las heces sin cambios; un sustrato para la absorción hepática e intestinal y los transportadores de salida. [e] Se reporta *CL/F* y $t_{½}$ para la dosis oral. [f] Disfunción renal leve. [g] Después de una dosis oral de 60 mg dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Markham A, *et al*. Fexofenadine. *Drugs* **1998**;*55*:269–274; discussion 275–276. Robbins OK, *et al*. Dose proportionality and comparison of single and multiple dose pharmacokinetics of fexofenadine (MDL 16455) and its enantiomers in healthy male volunteers. *Biopharm Drug Dispos* **1998**;*19*:455–463.

Finasterida							
63 ± 21	<1	90	2.3 ± 0.8	1.1 ± 0.2	7.9 ± 2.5	1-2[a]	37 (27-49) ng/mL[a]

[a] Después de una dosis oral única de 5 mg administrada a adultos sanos. La acumulación del medicamento se duplica con una dosis diaria.

Referencia: Sudduth SL, *et al*. Finasteride: the first 5α-reductase inhibitor. *Pharmacotherapy* **1993**;*13*:309–325; discussion 325–329.

Flecainida[a]							
70 ± 11	43 ± 3	61 ± 10	5.6 ± 1.3[b]	4.9 ± 0.4[c]	11 ± 3[b]	~3 (l-6)[d]	458 ± 100 ng/mL[d]
			↓ RD, LD	↑ LD	↑ RD, LD		
			↑ Niño		↓ Niño		

[a] Mezcla racémica; los enantiómeros ejercen efectos electrofisiológicos similares. [b] Metabolizada por CYP2D6 (polimórfico); a excepción de una $t_{½}$ de eliminación acortada y cinética no lineal en metabolizadores extensos, el fenotipo CYP2D6 no tuvo influencia significativa sobre la farmacocinética o la farmacodinámica de la flecainida. [c] Se reporta $V_{área}$. [d] Después de una dosis oral de 100 mg administrada dos veces al día durante 5 días en adultos sanos. Niveles similares para metabolizadores extensos e inadecuados con CYP2D6.

Referencia: Funck-Brentano C, *et al*. Variable disposition kinetics and electrocardiographic effects of flecainide during repeated dosing in humans: contribution of genetic factors, dose-dependent clearance, and interaction with amiodarone. *Clin Pharmacol Ther* **1994**;*55*:256–269.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Fluconazol							
>90	75 ± 9	11 ± 1	0.27 ± 0.07	0.60 ± 0.11	32 ± 5	1.7-4.3[a]	10.6 ± 0.4 µg/mL[a]
			↓ RD, Prem	↑ Prem, Neo	↑ LD, RD, Prem		
					↓ Niño		

[a] Después de una dosis oral de 200 mg administrada dos veces al día durante 4 días a adultos sanos.

Referencias: Debruyne D, *et al*. Clinical pharmacokinetics of fluconazole. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:10–27. Varhe A, *et al*. Effect of fluconazole dose on the extent of fluconazole-triazolam interaction. *Br J Clin Pharmacol* **1996**;*42*:465–470.

Fludarabina[a]							
—	24 ± 3	—	3.7 ± 1.5	2.4 ± 0.6	10-30	—	0.57 µg/mL[b]
			↓ RD				

[a] Datos de pacientes adultos masculinos y femeninos con cáncer después de la administración intravenosa. La fludarabina se defosforila con rapidez a 2-fluoro-arabinósido-A (F-ara-A), es transportada a las células y se fosforila al metabolito trifosfato activo. Se reporta la farmacocinética de F-ara-A. [b] Después de una dosis única de 25 mg/m² de fludarabina (infusión 30 min); sin acumulación después de cinco dosis diarias.

Referencias: Hersh MR, *et al*. Pharmacokinetic study of fludarabine phosphate (NSC 312887). *Cancer Chemother Pharmacol* **1986**;*17*:277–280. *PDR*54, **2000**, p. 764. Plunkett W, *et al*. Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Semin Oncol* **1993**;20:2–12.

Flufenazina[a]							
PO: 2.7 (1.7-4.5)[b]	Insignificante	—	10 ± 7[c]	11 ± 10	IV: 12 ± 4[d]	IR: 2.8 ± 2.1[d]	IR: 2.3 ± 2.1 ng/mL[e]
SC o IM:					IR: 14.4 ± 7.8[d]	DN: 24-48[e]	DN: 1.3 ng/mL[e]
3.4 (2.5-5.0)[b]					SR: 20.3 ± 7.9[d]	EN: 48-72[e]	EN: 1.1 ng/mL[e]

[a] Datos de voluntarios masculinos y femeninos sanos. [b] Disponible en formulaciones orales e IM de liberación inmediata (IR) e inyecciones SC o IM de depósito como ésteres de enantato (EN, *enanthate*) o decanoato (DN, *decanoate*). Media geométrica (intervalo de confianza de 90%). [c] La flufenazina se metaboliza extensamente. [d] Se reporta $t_{½}$ para una sola dosis intravenosa y $t_{½}$ aparente después de la administración oral de formulaciones IR y de liberación lenta (SR). Las $t_{½}$ aparentes más largas con la dosificación oral reflejan una eliminación limitada por la absorción. [e] Después de una sola dosis oral de 12 mg (IR) o inyecciones IM de 5 mg de DN y EN.

Referencias: Jann MW, *et al*. Clinical pharmacokinetics of the depot antipsychotics. *Clin Pharmacokinet* **1985**;*10*:315–333. Koytchev R, *et al*. Absolute bioavailability of oral immediate and slow release fluphenazine in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* **1996**;*51*:183–187.

5-fluorouracilo (5-FU)							
28 (0-80)[a]	<10	8-12	16 ± 7	0.25 ± 0.12	11 ± 4 min[b]	—	11.2 µM[c]

[a] *F* más alta con absorción rápida y *F* más baja con absorción más lenta, debido al efecto de primer paso saturable. [b] Se ha informado de una semivida terminal mucho más prolongada (casi 20 h) que presenta un flujo de salida lento del fármaco desde los tejidos. [c] Concentración de estado de equilibrio después de una administración IV continua de 300 a 500 mg/m^2/día a pacientes con cáncer.

Referencia: Diasio RB, *et al*. Clinical pharmacology of 5-fluorouracil. *Clin Pharmacokinet*, **1989**;*16*:215–237.

Fluoxetina[a]							
—[a]	<2.5	94	9.6 ± 6.9[b,c]	35 ± 21[d]	53 ± 41[e]	F: 6-8[f]	F: 200-531 ng/mL[f]
			↓ LD		↑ LD		NF: 103-465 ng/mL[f]

[a] Es un metabolito activo, norfluoxetina; la $t_{½}$ de norfluoxetina es 6.4 ± 2.5 días (12 ± 2 días en presencia de cirrosis). Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero se absorbe ≥80% de la dosis. [b] *CL* reducida con dosificación repetitiva (~2.6 mL/min/kg) y con dosis cada vez más altas entre 40 y 80 mg. [c] Se reporta *CL/F*; la fluoxetina es un sustrato e inhibidor de CYP2D6 y CYP2C19, pero la eliminación en estado de equilibrio no depende de estas enzimas debido a la autoinhibición. [d] Se reporta $V_{área}/F$. [e] La $t_{½}$ es mayor con dosificación repetitiva y con dosis crecientes. [f] Rango de datos para fluoxetina (F) y norfluoxetina (NF) después de una dosis oral de 60 mg administrada una vez al día durante 1 semana. NF continúa acumulándose durante varias semanas.

Referencias: Altamura AC, *et al*. Clinical pharmacokinetics of fluoxetine. *Clin Pharmacokinet* **1994**;*26*:201–214.

Foscarnet							
9 ± 2	95 ± 5	14-17	1.6 ± 0.2	0.35	5.7 ± 0.2	1.4 ± 0.6[b]	86 ± 36 µM[b]
			↓ RD[a]		↑ RD[a]		

[a] En pacientes con insuficiencia renal moderada a grave. [b] Después de una dosis oral de 8 mg/kg administrada una vez al día durante 8 días a pacientes seropositivos para HIV.

Referencias: Aweeka FT, *et al*. Effect of renal disease and hemodialysis on foscarnet pharmacokinetics and dosing recommendations. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* **1999**;*20*:350–357. Noormohamed FH, *et al*. Pharmacokinetics and absolute bioavailability of oral foscarnet in human immunodeficiency virus-seropositive patients. *Antimicrob Agents Chemother* **1998**;*42*:293–297.

Furosemida[a]							
71 ± 35 (43-73)	71 ± 10 (50-80)	98.6 ± 0.4 (96-99)	1.66 ± 0.58 (1.5-3.0)	0.13 ± 0.06 (0.09-0.17)	1.3 ± 0.8 (0.5-2.0)	1.4 ± 0.8[c]	1.7 ± 0.9 µg/mL[c]
		↓ RD, LD	↓ RD,[b] Neo, Prem	↑ Neo, Prem, LD	↑ RD,[b] Prem, Neo, LD		

[a] Datos de varones adultos saludables. No se describen diferencias de género significativas. Los rangos de valores medios de múltiples estudios se muestran entre paréntesis. [b] La eliminación renal de la furosemida está mediada por transportadores de aniones orgánicos renales (OAT) y proteínas de resistencia a múltiples fármacos (MRP, *multidrug resistance proteins*). *CL/F* se reduce con la disminución de la función renal. [c] Después de una sola dosis oral de 40 mg (tableta). La ototoxicidad ocurre a concentraciones >25 µg/mL.

Referencias: Andreasen F, *et al*. The pharmacokinetics of frusemide are influenced by age. *Br J Clin Pharmacol* **1983**;*16*:391–397. Ponto LL, *et al*. Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/pharmacodynamic review (part I). *Clin Pharmacokinet* **1990**;*18*:381–408. Waller ES, *et al*. Disposition and absolute bioavailability of furosemide in healthy males. *J Pharm Sci* **1982**;*71*:1105–1108.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Gabapentina							
60[a]	64-68	<3	1.6 ± 0.3	0.80 ± 0.09	6.5 ± 1.0	2-3[b]	4 µg/mL[b]
			↓ Anc, RD		↑ RD		

[a] Disminuye con dosis cada vez mayores. Se reporta valor para la dosis de 300-600 mg. [b] Después de una dosis oral de 800 mg administrada tres veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio en adultos sanos. Eficaz en concentraciones >2 µg/mL.

Referencias: Bialer M. Comparative pharmacokinetics of the newer antiepileptic drugs. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:441–452. McLean MJ. Gabapentin. In: Wyllie E (ed.). *The Treatment of Epilepsy: Principles and Practice.* 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; **1997**:884–898.

Galantamina[a]							
100 (91-110)	20 (18-22)	18	5.7 (5.0-6.3)[b]	2.6 (2.4-2.9)	5.7 (5.2-6.3)	2.6 ± 1.0[d]	96 ± 29 ng/mL[d]
			↓ RD,[c] LD[c]				

[a] Metabolizada principalmente por CYP2D6, CYP3A4 y glucuronidación. [b] Los metabolizadores lentos CYP2D6 muestran una *CL* menor, pero no se requiere ajustar la dosis. [c] En pacientes con insuficiencia hepática o renal leve a moderada. [d] Después de una dosis oral de 12 mg administrada dos veces al día durante 7 días en adultos saludables de edad avanzada.

Referencias: Bickel U, *et al*. Pharmacokinetics of galanthamine in humans and corresponding cholinesterase inhibition. *Clin Pharmacol Ther* **1991**;*50*:420–428. Huang F, *et al*. Pharmacokinetic and safety assessments of galantamine and risperidone after the two drugs are administered alone and together. *J Clin Pharmacol* **2002**;*42*:1341–1351. Scott LJ, *et al*. Galantamine: a review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs* **2000**;*60*:1095–1122.

Ganciclovir							
3-5	91 ± 5	1-2	3.4 ± 0.5	1.1 ± 0.2	3.7 ± 0.6	PO: 3.0 ± 0.6[a]	IV: 6.6 ± 1.8 µg/mL[a]
↑ Alimentos			↓ RD		↑ RD		PO: 1.2 ± 0.4 µg/mL[a]

[a] Después de una sola dosis intravenosa de 6 mg/kg (infusión de 1 h) o una dosis oral de 1 000 mg administrada con alimentos tres veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Aweeka FT, *et al*. Foscarnet and ganciclovir pharmacokinetics during concomitant or alternating maintenance therapy for AIDS-related cytomegalovirus retinitis. *Clin Pharmacol Ther* **1995**;*57*:403–412. *PDR*54, **2000**, p. 2624.

Gemcitabina[a]							
—	<10	Insignificante	37.8 ± 19.4[b]	1.4 ± 1.3[c]	0.63 ± 0.48[c]	—	26.9 ± 9 µM[d]
			↓ Anc		↑ Anc		

[a] Datos de pacientes con leucemia. Se metaboliza intracelularmente de forma rápida a productos activos de difosfato y trifosfato; administración intravenosa. [b] La *CL* normalizada por peso es ~25% más lenta en mujeres que en los varones. [c] Se reporta que V_d y $t_{½}$ aumentan con una infusión intravenosa de larga duración. [d] Concentración de estado de equilibrio durante una infusión de 10 mg/m²/min para 120-640 min.

Referencia: Grunewald R, *et al*. Gemcitabine in leukemia: a phase I clinical, plasma, and cellular pharmacology study. *J Clin Oncol* **1992**;*10*:406–413. *PDR*54, **2000**, p. 1586.

Gemfibrozil							
98 ± 1	<1	97	1.7 ± 0.4[a]	0.14 ± 0.03	1.1 ± 0.2	1-2[b]	15-25 µg/mL[b]

[a] El gemfibrozil se elimina principalmente mediante glucuronidación dependiente de UGT2B7. Tanto el gemfibrozil como el gemfibrozil glucurónido inhiben el CYP2C8 y la proteína de transporte de anión orgánico (OATP) 1B1 y OATP1B3. [b] Después de una dosis oral de 600 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencia: Todd PA, *et al*. Gemfibrozil. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in dyslipidaemia. *Drugs* **1988**;*36*:314–339.

Gentamicina							
IM: ~100	>90	<10	0.62 ± 0.16	0.31 ± 0.10	2-3[b]	IV: 1[c]	IV: 4.9 ± 0.5 µg/mL[c]
			↓ RD[a]	↑ Neo		IM: 0.3-0.75[c]	IM: 5.0 ± 0.4 µg/mL[c]

[a] La depuración de la gentamicina disminuye en proporción a una disminución en CL_{cr}. [b] La gentamicina tiene una $t_{½}$ terminal muy prolongada de 53 ± 25 h (liberación lenta desde los tejidos), que explica la excreción en orina hasta por 3 semanas después de una dosis. La mayor parte de la dosis se elimina durante la fase de distribución. [c] Después de una infusión intravenosa única de 100 mg (1 h) o inyección IM administrada a adultos sanos.

Referencias: Schentag JJ, *et al*. Gentamicin disposition and tissue accumulation on multiple dosing. *J Pharmacokinet Biopharm* **1977**;*6*:559–577. Regamey C, *et al*. Comparative pharmacokinetics of tobramycin and gentamicin. *Clin Pharmacol Ther* **1973**;*14*:396–403.

Gliburida							
G: 90-100[a]	Insignificante	99.8	1.3 ± 0.5	0.20 ± 0.11	4 ± 1[b]	G: ~1.5[c]	G: 106 ng/mL[c]
M: 64-90[a]		↓ Anc	↓ LD		↑ LD	M: 2-4[c]	M: 104 ng/mL[c]

[a] Datos para tableta micronizada de Glynase Prestab (G) y tableta de Micronase (M). [b] Se reporta $t_{½}$ para la formulación micronizada. La $t_{½}$ para formulación no micronizada es de 6-10 h, lo que refleja limitación de la tasa de absorción. Se reporta una $t_{½}$ terminal larga (15 h), que refleja la redistribución desde los tejidos. También se reportó $t_{½}$ en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. [c] Después de una tableta de 3 mg de Glynase oral tomada con desayuno o una tableta de Micronase oral de 5 mg administrada a sujetos adultos sanos.

Referencia: Jonsson A, *et al*. Slow elimination of glyburide in NIDDM subjects. *Diabetes Care* **1994**;*17*:142–145. *PDR54,* **2000**, p. 2457.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Glimepirida[a]							
~100	<0.5	>99.5	0.62 ± 0.26	0.18	3.4 ± 2.0	2-3[c]	359 ± 98 ng/mL[c]
			↑ RD[b]	↑ RD[b]			
Glipizida							
95	<5	98.4	0.52 ± 0.18[a]	0.17 ± 0.02[a]	3.4 ± 0.7	2.1 ± 0.9[b]	465 ± 139 ng/mL[b]
Haloperidol[a]							
60 ± 18	1	92 ± 2	11.8 ± 2.9[b]	18 ± 7	18 ± 5[b]	IM: 0.6 ± 0.1[c]	IM: 22 ± 18 ng/mL[c]
		↑ LD	↑ Niño, Tab		↓ Niño	PO: 1.7 ± 3.2[c]	PO: 9.2 ± 4.4 ng/mL[c]
			↓ Anc				
Heparina							
—	Insignificante	Extensivo	1/(0.65 + 0.008D) + 0.1[a]	0.058 ± 0.11[b]	(26 + 0.323D) ± 12 min[a]	3[c]	70 ± 39 ng/mL[c]
			↓ Fem		↓ Tab		
Hidroclorotiazida							
71 ± 15	>95	58 ± 17	4.9 ± 1.1[a]	0.83 ± 0.31[b]	2.5 ± 0.2[c]	SD: 1.9 ± 0.5[d]	SD: 75 ± 17 ng/mL[d]
			↓ RD, Anc	↓ Anc	↑ RD, Anc	MD: 2[d]	MD: 91 ± 0.2 ng/mL[d]
Hidrocodona[a]							
—	EM: 10.2 ± 1.8	—	EM: 11.1 ± 3.57[b]	—	EM: 4.24 ± 0.99[b]	EM: 0.72 ± 0.46[c]	EM: 30 ± 9.4 ng/mL[c]
	PM: 18.1 ± 4.5		PM: 6.54 ± 1.25[b]		PM: 6.16 ± 1.97[b]	PM: 0.93 ± 0.59[c]	PM: 27 ± 5.9 ng/mL[c]

[a] Datos provenientes de varones sanos. No hay diferencias importantes vinculadas con el género. La glimepirida se metaboliza por medio del CYP2C9 hacia un metabolito activo (aproximadamente un tercio de la potencia), MI. [b] Aumento de *CL/F*, V_d/F y $t_{½}$ sin cambios, insuficiencia renal moderada a grave; probablemente mediado a través de un aumento de la fracción libre en plasma. El AUC de MI también aumentó. [c] Después de una dosis oral única de 3 mg.

Referencias: Badian M, *et al*. Determination of the absolute bioavailability of glimepiride (HOE 490), a new sulphonylurea. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* **1992**;*30*:481–482. *PDR*54, **2000**, pp. 1346–1349. Rosenkranz B, *et al*. Pharmacokinetics and safety of glimepiride at clinically effective doses in diabetic patients with renal impairment. *Diabetologia* **1996**;*39*:1617–1624.

[a] Se reporta *CL/F* y V_{ss}/F. [b] Después de una dosis oral única de 5 mg (tableta de liberación inmediata) administrada a adultos jóvenes sanos. Una formulación de liberación prolongada exhibe un $T_{máx}$ retrasado de 6-12 h.

Referencia: Kobayashi KA, *et al*. Glipizide pharmacokinetics in young and elderly volunteers. *Clin Pharm* **1988**;*7*:224–228.

[a] Sufre metabolismo reversible para formar un haloperidol reducido menos activo. [b] Representa la *CL* neta del fármaco original; *CL* del haloperidol reducida = 10 ± 5 mL · min^{-1} · kg^{-1} y $t_{½}$ = 67 ± 51 h. La conversión lenta desde haloperidol reducido a compuesto original probablemente causa la $t_{½}$ terminal prolongada (70 h) para haloperidol observada con el muestreo de 7 días. [c] Después de una sola dosis de 20 mg por vía oral o 10 mg IM. Las concentraciones efectivas son 4-20 ng/mL.

Referencia: Froemming JS, *et al*. Pharmacokinetics of haloperidol. *Clin Pharmacokinet* **1989**;*17*:396–423.

[a] Dosis (D) está en unidades internacionales por kilogramo. *CL* y $t_{1/2}$ son dependientes de la dosis, tal vez debido al metabolismo saturable con inhibición del producto final. [b] Se reportó $V_{área}$. [c] Media de moléculas de longitud por encima de la crítica después de una dosis única de 5 000 IU (no fraccionada) administrada por inyección SC.

Referencias: Bendetowicz AV, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a low molecular weight heparin (enoxaparin) after subcutaneous injection, comparison with unfractionated heparin—a three way cross over study in human volunteers. *Thromb Haemost* **1994**;*71*:305–313. Estes JW. Clinical pharmacokinetics of heparin. *Clin Pharmacokinet* **1980**;*5*:204–220.

[a] Se reportó *CL* renal, que debe aproximarse a la *CL* plasmática total. [b] Se calculó $V_{área}$ a partir de valores individuales de *CL* renal, $t_{½}$ terminal y fracción de fármaco excretado sin cambios; se asumió un peso corporal de 70 kg. [c] Se ha reportado $t_{½}$ terminal más larga de 8 ± 2.8 h conjuntamente con el correspondiente aumento de $V_{área}$ a 2.8 L/kg. [d] Después de una sola dosis (SD) o múltiples dosis (MD) orales de 12.5 mg de hidroclorotiazida; MD administrada una vez al día durante 5 días a adultos sanos.

Referencias: Beermann B, *et al*. Pharmacokinetics of hydrochlorothiazide in man. *Eur J Clin Pharmacol* **1977**;*12*:297–303. Jordo L, *et al*. Bioavailability and disposition of metoprolol and hydrochlorothiazide combined in one tablet and of separate doses of hydrochlorothiazide. *Br J Clin Pharmacol* **1979**;*7*:563–567. O'Grady P, *et al*. Fosinopril/hydrochlorothiazide: single dose and steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* **1999**;*48*:375–381.

[a] Datos provenientes de varones y mujeres sanos. El metabolismo de la hidrocodona hacia hidromorfona (más activa) se cataliza por CYP2D6. Los sujetos se fenotipificaron como metabolizadores rápidos (EM) y metabolizadores lentos (PM). [b] Se reportó *CL/F* y $t_{½}$ para la dosis oral. Después de una dosis oral de 10 mg (jarabe). Las concentraciones máximas de hidromorfona son más altas en EM que en PM (5.2 *vs*. 1.0 ng/mL).

Referencia: Otton SV, *et al*. CYP2D6 phenotype determines the metabolic conversion of hydrocodone to hydromorphone. *Clin Pharmacol Ther* **1993**;*54*:463–472.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Hidromorfona[a]							
PO: 42 ± 23	6	7.1	14.6 ± 7.6	2.90 ± 1.31[b]	2.4 ± 0.6	IV: –[c]	IV: 242 ng/mL[c]
SC: ~80						PO: 1.1 ± 0.2[c]	PO: 11.8 ± 2.6 ng/mL[c]
Hidroxicloroquina[a]							
79 ± 12	27	45 ± 3	11.9 ± 5.4[b]	525 ± 158	1 056 (624-1 512)	3.2 (2-4.5)	46 (34-79) ng/mL[c]
Hidroxiurea[a]							
108 ± 18	35.8 ± 14.2	Insignificante	72 ± 17 mL/min/m^{2b}	19.7 ± 4.6 L/m^2	3.4 ± 0.7	IV: 0.5[c]	IV: 1 007 ± 371 µM[c]
(79-108)			(36.2-72.3)		(2.8-4.5)	PO: 1.2 ± 1.2[c]	PO: 794 ± 241 µM[c]
Hidroxizina[a]							
–	–	–	A: 9.8 ± 3.3[b]	A: 16 ± 3[b]	A: 20 ± 4[b]	A: 2.1 ± 0.4[d]	A: 72 ± 11 ng/mL[d]
			C: 32 ± 11[b]	C: 19 ± 9[b]	C: 7.1 ± 2.3[b,c]	C: 2.0 ± 0.9[d]	C: 47 ± 17 ng/mL[d]
				↑ Anc	↑ Anc, LD		
Ibandronato							
0.63	54 ± 13	85	1.8 ± 0.1[a]	5.8 ± 1.5	37 ± 5	1	11 ± 4 ng/mL[c]
			↓ RD[b]				
Ibuprofeno[a]							
>80	<1	>99[b]	0.75 ± 0.20[b,c]	0.15 ± 0.02[c]	2 ± 0.5[b]	1.6 ± 0.3[d]	61.1 ± 5.5 µg/mL[d]
					↑ LD		

[a] Datos de sujetos masculinos sanos. Se metaboliza de manera extensa. El principal metabolito, 3-glucurónido, se acumula hasta concentraciones mucho más altas (27 veces) que las del fármaco original y puede contribuir a algunos efectos secundarios (no antinociceptivos). [b] Se reportó $V_{área}$. [c] Después de una dosis única de 2 mg (bolo, muestra a los 3 min) o una dosis oral de 4 mg.

Referencias: Hagen N, *et al*. Steady-state pharmacokinetics of hydromorphone and hydromorphone-3-glucuronide in cancer patients after immediate and controlled-release hydromorphone. *J Clin Pharmacol* **1995**;*35*:37–44. Moulin DE, *et al*. Comparison of continuous subcutaneous and intravenous hydromorphone infusions for management of cancer pain. *Lancet* **1991**;*337*:465–468. Parab PV, *et al*. Pharmacokinetics of hydromorphone after intravenous, peroral and rectal administration to human subjects. *Biopharm Drug Dispos* **1988**;*9*:187–199.

[a] La hidroxicloroquina se comercializa como una mezcla racémica de *R*- y *S*-hidroxicloroquina. Se reportan los datos para la mezcla racémica. [b] Se reporta la eliminación plasmática. La hidroxicloroquina se acumula en los glóbulos rojos con una proporción promedio de sangre-plasma de 7.2. La eliminación de hidroxicloroquina de la sangre es 1.3 mL/min/kg. [c] Después de la administración oral de una sola tableta de 155 mg.

Referencias: Tett SE, *et al*. A dose-ranging study of the pharmacokinetics of hydroxychloroquine following intravenous administration to healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **1988**;*26*:303–313. Tett SE, *et al*. Bioavailability of hydroxychloroquine tablets in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **1989**;*27*:771–779.

[a] Datos de pacientes masculinos y femeninos tratados por tumores sólidos. El rango de valores medios derivados de múltiples estudios se muestra entre paréntesis. [b] Se cree que la eliminación no renal de hidroxiurea muestra una cinética saturable a través de un rango de dosis de 10-80 mg/kg. [c] Después de una sola infusión IV de 2 g durante 30 minutos o una dosis oral.

Referencias: Gwilt PR, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyurea. *Clin Pharmacokinet* **1998**;*34*:347–358. Rodriguez GI, *et al*. A bioavailability and pharmacokinetic study of oral and intravenous hydroxyurea. *Blood* **1998**;*91*:1533–1541.

[a] La hidroxizina se metaboliza a un metabolito activo, la cetirizina. Las concentraciones plasmáticas de cetirizina superan a las del fármaco original; su $t_{½}$ es similar a la de la hidroxizina cuando se forma a partir del fármaco original. Se reportan los datos de hidroxizina para adultos (A) y niños (C). [b] Se informa *CL/F*, V_d/F y $t_{½}$ después de la dosis oral. [c] La $t_{½}$ se incrementa conforme aumenta la edad (1-15) años). [d] Después de una dosis oral única de 0.7 mg/kg administrada a adultos y niños sanos.

Referencias: Paton DM, *et al*. Clinical pharmacokinetics of H1-receptor antagonists (the antihistamines). *Clin Pharmacokinet* **1985**;*10*:477–497. Simons FE, *et al*. Pharmacokinetics and antipruritic effects of hydroxyzine in children with atopic dermatitis. *J Pediatr* **1984**;*104*:123–127. Simons FE, *et al*. The pharmacokinetics and antihistaminic of the HI receptor antagonist hydroxyzine. *J Allergy Clin Immunol* **1984**;*73*(pt 1):69–75. Simons FE, *et al*. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of hydroxyzine in patients with primary biliary cirrhosis. *J Clin Pharmacol* **1989**;*29*:809–815. Simons KJ, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic studies of the H1-receptor antagonist hydroxyzine in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* **1989**;*45*:9–14.

[a] Eliminado principalmente por el riñón. [b] La exposición aumenta de 50-100% en pacientes con insuficiencia renal moderada y grave. [c] Después de una sola dosis oral de 50 mg.

Referencias: Barrett J, *et al*. Ibandronate: a clinical pharmacological and pharmacokinetic update. *J Clin Pharmacol* **2004**;*44*:951–965. Bergner R, *et al*. Renal safety and pharmacokinetics of ibandronate in multiple myeloma patients with or without impaired renal function. *J Clin Pharmacol* **2007**;*47*:942–950.

[a] Mezcla racémica. Los parámetros cinéticos para el enantiómero S-(+) activo no difieren de los del enantiómero R-(–) inactivo cuando se administran por separado; 63 ± 6% del enantiómero R-(–) experimenta inversión al isómero activo. [b] El porcentaje no unido de ibuprofeno S-(+) (0.77 ± 0.20%) es significativamente mayor que el de ibuprofeno R-(–) (0.45 ± 0.06%). La unión de cada enantiómero depende de la concentración y está influida por la presencia del antípoda óptico, lo que conduce a una cinética de eliminación no lineal. [c] Se reporta *CL/F* y V_{ss}/F. [d] Después de una sola dosis de 800 mg de racemato. Una concentración de 10 µg/mL tiene efecto antipirético en niños con fiebre.

Referencias: Lee EJ, *et al*. Stereoselective disposition of ibuprofen enantiomers in man. *Br J Clin Pharmacol* **1985**;*19*:669–674. Lockwood GF, *et al*. Pharmacokinetics of ibuprofen in man. I. Free and total area/dose relationships. *Clin Pharmacol Ther* **1983**;*34*:97–103.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Idarrubicina[a]							
I: 28 ± 4	<5	I: 97	29 ± 10	24.7 ± 5.9	I: 15.2 ± 3.7	I: 5.4 ± 2.4[c]	I: 6.9 ± 0.1 ng/mL[c]
		IL: 94	↓ RD[b]		IL: 41 ± 10 IL: ↑ RD[b]	IL: 7.9 ± 2.3[c]	IL: 22 ± 4 ng/mL[c]
Ifosfamida[a]							
92	Bajo: 12-18 Alto: 53.1 ± 9.6	Insignificante	Bajo: 63 mL/min/m²[b] Alto: 6.6 ± 1.9 mL/min/m²	Bajo:— Alta: 12.5 ± 3.6 L/m² ↑ Anc	Bajo: 5.6 Alto: 15.2 ± 3.6 ↑ Anc	Oral: 0.5-1.0[c]	IV: 203 (168-232) μM[c] Oral: 200 (163-245) μM[c]
Imatinib							
98 (87-111)	5	95	3.3 ± 1.2[a]	6.2 ± 2.2	22 ± 4	3.3 ± 1.1[b]	2.6 ± 0.8 μg/mL[b]
Imipenem/cilastatina[a]							
Imipenem	69 ± 15	<20	2.9 ± 0.3	0.23 ± 0.05	0.9 ± 0.1	IM: 1-2[b]	IV: 60-70 μg/mL[b]
—	↓ Neo		↑ Niño	↑ Neo, Niño, Prem			IM: 8.2-12 μg/mL[b]
			↓ RD				
Cilastatina	70 ± 3	~35	3.0 ± 0.3	0.20 ± 0.03	0.8 ± 0.1		
—	↓ Neo		↑ Niño				
			↓ Neo, RD, Prem	↑ Prem	↑ Neo, Prem		
Indometacina							
~100	15 ± 8	90	1.4 ± 0.2[a]	0.29 ± 0.04	2.4 ± 0.2[a]	~1.3[b]	~2.4 μg/mL[b]
			↓ Prem, Neo, Anc		↑ Neo, Prem, Anc		
Interferón alfa[a]							
I-SC: 90	—[b]	—	I: 2.8 ± 0.6[c]	I: 0.40 ± 0.19[c]	I: 0.67[d]	I: 7.3[e]	I: 1.7 (1.2-2.3) ng/mL[e]
			PI_{12kD}: 0.17	PI_{12kD}: 0.44-1.04	PI_{12kD}: 37 (22-60)	PI_{12kD}: 22[f]	
			PI_{40kD}: 0.014-0.024	PI_{40kD}: 0.11-0.17	PI_{40kD}: 65	PI_{40kD}: 80[g]	PI_{12kD}: 0.91 ± 0.33 ng/mL[f]
							PI_{40kD}: 26 ± 8.8 ng/mL[g]

[a] Datos de pacientes masculinos y femeninos con cáncer. La idarrubicina (I) se metaboliza rápidamente a un importante metabolito activo (equipotente), idarrubicinol (IL). [b] Insuficiencia renal leve a moderada. [c] Después de una dosis oral única de 30-35 mg/m².

Referencias: Camaggi CM, *et al*. Idarubicin metabolism and pharmacokinetics after intravenous and oral administration in cancer patients: a crossover study. *Cancer Chemother Pharmacol* **1992**;*30*:307–316. Robert J. Clinical pharmacokinetics of idarubicin. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:275–288. Tamassia V, *et al*. Pharmacokinetic study of intravenous and oral idarubicin in cancer patients. *Int J Clin Pharmacol Res* **1987**;*7*:419–426.

[a] Datos de pacientes masculinos y femeninos tratados por cánceres avanzados. Administrado por vía intravenosa con mesna para evitar la cistitis hemorrágica. Exhibe una cinética dependiente de la dosis, con aparente saturación del metabolismo hepático. Se reportan los parámetros para una dosis intravenosa de 1.5 g/m² (baja) o 5 g/m² (alta) y una dosis oral de 1.5 g/m². [b] Se informa *CL* que aumenta con la dosificación diaria. [c] Media geométrica (rango) después de una sola infusión intravenosa de 1.5 g/m² (30-60 min).

Referencias: Allen LM, Creaven PJ. Pharmacokinetics of ifosfamide. *Clin Pharmacol Ther* **1975**;*17*:492–498. Kurowski V, *et al*. Metabolism and pharmacokinetics of oral and intravenous ifosfamide. *J Cancer Res Clin Oncol* **1991**;*117*:S148–S153. Lind MJ, *et al*. The effect of age on the pharmacokinetics of ifosfamide. *Br J Clin Pharmacol* **1990**;*30*:140–143. *PDR*54, **2000**, p. 866–867.

[a] Se elimina por metabolismo principalmente por CYP3A4. [b] Después de una dosis oral de 400 mg administrada una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Peng B, *et al*. Absolute bioavailability of imatinib (Glivec) orally versus intravenous infusion. *J Clin Pharmacol* **2004**;*44*:158–162. Peng B, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of imatinib in a phase I trial with chronic myeloid leukemia patients. *J Clin Oncol* **2004**;*22*:935–942. Product information: Gleevec (imatinib mesylate). Novartis, Basel, Switzerland, **2004**.

[a] Formulado como una mezcla 1:1 (mg/mg) para administración por vía parenteral; la cilastatina inhibe el metabolismo del imipenem por el riñón, lo que aumenta las concentraciones de imipenem en la orina; la cilastatina no altera las concentraciones plasmáticas de imipenem de manera apreciable. [b] $C_{máx}$ plasmática de imipenem después de una infusión intravenosa única de 1 g durante 30 min o 750 mg de inyección IM.

Referencia: Buckley MM, *et al*. Imipenem/cilastatin. A reappraisal of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* **1992**;*44*:408–444.

[a] Experimenta reciclado enterohepático significativo (~50% después de una dosis intravenosa). [b] Luego de una sola dosis oral de 50 mg administrada después de un desayuno estándar. Efectivo a concentraciones de 0.3-3 μg/mL y tóxico a >5 μg/mL.

Referencia: Oberbauer R, *et al*. Pharmacokinetics of indomethacin in the elderly. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:428–434.

[a] Se reportan los valores para interferón alfa-2a recombinante (I) y su forma pegilada de 40 kDa (PI_{40kD}) y la forma pegilada de 12 kDa de interferón alfa-2b (P_{I12kD}). [b] El interferón sufre filtración renal, reabsorción tubular y degradación proteolítica en las células epiteliales tubulares. La eliminación renal de las formas PI es mucho menos importante que la del I, aunque no insignificante. [c] Los valores de *CL* en cuatro pacientes con leucemia se redujeron a menos de la mitad (1.1 ± 0.3 mL/min/kg), mientras que V_{ss} aumentó más de 20 veces (9.5 ± 3.5 L/kg) y la $t_{½}$ terminal cambió sólo mínimamente (7.3 ± 2.4 h). [d] Una $t_{1/2}$ terminal de 5.1 ± 1.6 h representa 23% de la *CL* de I. [e] Después de una sola dosis SC de 36 × 10^6 unidades de I. [f] Después de 4 semanas de dosificación SC múltiple de 1 μg de PI_{12kD}. [g] Después de 48 dosis SC semanales de 180 μg/kg de PI_{40kD}.

Referencias: Glue P, *et al*. Pegylated interferon-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and preliminary efficacy data. Hepatitis C Intervention Therapy Group. *Clin Pharmacol Ther* **2000**;*68*:556–567. Harris JM, *et al*. Pegylation: a novel process for modifying pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **2001**;*40*:539–551. *PDR* 54, **2000**, p. 2654. Wills RJ. Clinical pharmacokinetics of interferons. *Clin Pharmacokinet* **1990**;*19*:390–399.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Interferón beta							
SC: 51 ± 17	—[a]	—	13 ± 5[a]	2.9 ± 1.8	4.3 ± 2.3	SC: 1-8[b]	IV: 1 491 ± 659 IU/mL
							SC: 40 ± 20 IU/mL[b]

[a] Sufre filtración renal, reabsorción tubular y catabolismo renal, pero se cree que la captación y el catabolismo hepáticos dominan la *CL* sistémica. [b] Concentración a los 5 minutos siguientes a una sola dosis IV de 90 × 10^6 IU o después de una sola dosis SC de 90 × 10^6 IU de interferón beta-1b recombinante.

Referencia: Chiang J, *et al*. Pharmacokinetics of recombinant human interferon-β_{ser} in healthy volunteers and its effect on serum neopterin. *Pharm Res* **1993**;*10*:567–572.

Irbesartán[a]							
60-80	2.2 ± 0.9	90	2.12 ± 0.54[b]	0.72 ± 0.20	13 ± 6.2	1.2 (0.7-2)[d]	1.3 ± 0.4 µg/mL[d]
			↓ Anc[c]				

[a] Datos de varones saludables. Sin diferencias de género significativas. [b] Eliminado por metabolismo mediante UGT y CYP2C9. [c] *CL/F* reducida; no se requiere ajuste de dosis. [d] Después de una sola dosis oral de 50 mg (cápsula).

Referencias: Gillis JC, *et al*. Irbesartan. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in the management of hypertension. *Drugs* **1997**;*54*:885–902. *PDR*54, **2000**, p. 818. Vachharajani NN, *et al*. Oral bioavailability and disposition characteristics of irbesartan, an angiotensin antagonist, in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **1998**;*38*:702–707.

Irinotecán[a]							
—	I: 16.7 ± 1.0	I: 30-68 SN-38: 95	I: 14.8 ± 4 L/h/m²	I: 150 ± 49 L/m²	I: 10.8 ± 0.5 SN-38: 10.4 ± 3.1	I: 0.5[b] SN-38: ≤1[b]	I: 1.7 ± 0.8 µg/mL[b] SN-38: 26 ± 12 ng/mL[b]

[a] Datos de pacientes masculinos y femeninos con tumores sólidos malignos. No hay diferencias significativas vinculadas con el género. El irinotecán (I) se metaboliza hacia un metabolito activo, SN-38 (100 veces más potente, pero con concentraciones sanguíneas más bajas). [b] Después de una infusión IV de 125 mg/m² durante 30 min.

Referencias: Chabot GG, *et al*. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of irinotecan (CPT-11) and active metabolite SN-38 during phase I trials. *Ann Oncol* **1995**;*6*:141–151. *PDR*54, **2000**, pp. 2412–2413.

Isoniazida[a]							
—[b]	RA: 7 ± 2[c]	~0	RA: 7.4 ± 2.0[d]	0.67 ± 0.15[d]	RA: 1.1 ± 0.1	RA: 1.1 ± 0.5[f]	RA: 5.4 ± 2.0 µg/mL[f]
↓ Alimentos	SA: 29 ± 5[c]		SA: 3.7 ± 1.1[d]		SA: 3.1 ± 1.1	SA: 1.1 ± 0.6[f]	SA: 7.1 ± 1.9 µg/mL[f]
			↓ RD[e]		↑ LD, Neo, RD		

[a] Metabolizada por NAT 2 (polimórfica). Se reportaron datos para acetiladores lentos (SA, *slow acetylators*) y acetiladores rápidos (RA, *rapid acetylators*). [b] Se suele afirmar que la isoniazida se absorbe por completo; sin embargo, no se dispone de estimados satisfactorios de la posible pérdida debida al metabolismo de primer paso. La absorción disminuye con los alimentos y los antiácidos. [c] Recuperación después de la administración oral; el ensayo incluye el fármaco no modificado y las hidrazonas acidolábiles. Se han observado porcentajes más elevados después de la administración intravenosa, lo que sugiere un metabolismo de primer paso importante. [d] Se reporta *CL/F* y V_{ss}/F. [e] Disminución en CL_{NR}/F y CL_R. [f] Después de una sola dosis oral de 400 mg para RA y SA sanos.

Referencia: Kim YG, *et al*. Decreased acetylation of isoniazid in chronic renal failure. *Clin Pharmacol Ther* **1993**;*54*:612–620.

Isosorbida, dinitrato[a]							
PO: 22 ± 14[b]	<1	28 ± 12	46 (38-59)[c]	3.1 (2.2-8.6)	0.7 (0.6-2.0)[c]	IR[d]	IR[d]
↑ LD			↓ LD			ISDN: 0.3 (0.2-0.5)	ISDN: 42 (59-166) nM
SL: 45 ± 16[b]						IS-2-MN: 0.6 (0.2-1.6)	IS-2-MN: 207 (197-335) nM
PC: 33 ± 17[b]						IS-5-MN: 0.7 (0.3-1.9)	IS-5-MN: 900 (790-1 080) nM
						SR[d]	SR[d]
						ISDN: ~0	ISDN: ~0
						IS-2-MN: 2.8 (2.7-3.7)	IS-2-MN: 28 (23-33) nM
						IS-5-MN: 5.1 (4.2-6.6)	IS-5-MN: 175 (154-267) nM

[a] El dinitrato de isosorbida (ISDN) se metaboliza a 2- y 5-mononitratos (IS-2-MN e IS-5-MN). Se cree que tanto los metabolitos como el compuesto original son activos. Se reportan los datos para el dinitrato, excepto donde se indica lo contrario. [b] Cálculos de la biodisponibilidad a partir de una sola dosis. SL: sublingual; PC: percutáneo. [c] La *CL* puede disminuir y la $t_{½}$ prolongarse después de la dosificación crónica. [d] Media (rango) para ISDN, IS-2-MN e IS-5-MN después de una dosis oral única de 20 mg de liberación inmediata (IR) y de liberación sostenida (SR).

Referencias: Abshagen U, *et al*. Pharmacokinetics and metabolism of isosorbide-dinitrate after intravenous and oral administration. *Eur J Clin Pharmacol* **1985**;*27*:637–644. Fung HL. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of organic nitrates. *Am J Cardiol* **1987**;*60*:4H–9H.

Isosorbida, 5-mononitrato (nitrato de isosorbida)[a]							
93 ± 13	<5	0	1.80 ± 0.24	0.73 ± 0.09	4.9 ± 0.8	1-1.5[b]	314-2 093 nM[b]

[a] Metabolito activo del dinitrato de isosorbida. [b] Después de una dosis oral de 20 mg administrada por dosificación asimétrica (0 y 7 h) durante 4 días.

Referencia: Abshagen UW. Pharmacokinetics of isosorbide mononitrate. *Am J Cardiol* **1992**;*70*:61G–66G.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Isotretinoína[a]							
40[b]	Insignificante	>99	5.5 (0.9-11.1)[c]	5 (1-32)[c]	17 (5-167)[d]	I: 4.5 ± 3.4[e]	I: 208 ± 92 ng/mL[e]
↑ Alimentos						4-oxo: 6.8 ± 6.5[e]	4-oxo: 473 ± 171 ng/mL[e]
Itraconazol[a]							
55	<1	99.8	5.1[c]	10.7[d]	21 ± 6[e]	3-5[f]	649 ± 289 ng/mL[f]
↑ Alimentos[b]							
Ivermectina[a]							
—	<1	93.1 ± 0.2	2.06 ± 0.81[b,c]	9.91 ± 2.67[c]	56.5 ± 7.5[c]	4.7 ± 0.5[d]	38.2 ± 5.8 ng/mL[d]
Labetalol[a]							
30-65[b] ↑ LD	—	50	23 ± 5.3[c] ↑ Emb	9.9 ± 1.5	8.3-1.4[d]	1.5-2[e]	274 ± 99 ng/mL[e]
Lamivudina[a]							
86 ± 17	49-85	<36	4.95 ± 0.75	1.30 ± 0.36	9.11 ± 5.09	0.5-1.5[d]	1.0 (0.86-1.2) µg/mL[d]
			↓ RD[b] ↑ Niño[c]		↓ RD[b] ↑ Niño[c]		
Lamotrigina[a]							
97.6 ± 4.8	10	56	0.38-0.61[b,c,d]	0.87-1.2	24-35[c]	2.2 ± 1.2[g]	2.5 ± 0.4 µg/mL[g]
			↓ LD[e] , RD[f]		↑ LD[e] , RD[f]		

[a] La isotretinoína (I) se elimina a través de oxidaciones metabólicas catalizadas por múltiples CYP (2C8, 2C9, 3A4 y 2B6). El metabolito 4-oxo-isotretinoína (4-oxo) es activo y se encuentra en concentraciones más elevadas que el fármaco original en estado de equilibrio. [b] Se reporta la biodisponibilidad cuando se toma con alimentos. [c] Se reportan *CL/F* y *V/F*. [d] 4-oxo tiene una $t_{½}$ aparente de 29 ± 6 h. [e] Los valores para I y 4-oxo después de una dosis oral de 30 mg administrada una vez al día hasta alcanzar un estado de equilibrio.

Referencias: Larsen FG, *et al*. Pharmacokinetics and therapeutic efficacy of retinoids in skin diseases. *Clin Pharmacokinet* **1992**;*23*:42–61. Nulman I, *et al*. Steady-state pharmacokinetics of isotretinoin and its 4-oxo metabolite: Implications for fetal safety. *J Clin Pharmacol* **1998**;*38*:926–930. Wiegand UW, *et al*. Pharmacokinetics of oral isotretinoin. *J Am Acad Dermatol* **1998**;*39*:S8–S12.

[a] Metabolizado predominantemente por CYP3A4 para formar un metabolito activo, el hidroxiitraconazol, y otros metabolitos sucesivos. [b] Relativo a la dosificación oral con alimentos. [c] La *CL* sanguínea es de 9.4 mL/min/kg. La *CL* depende de la concentración; el valor dado es un rango no saturable. K_m = 330 ± 200 ng/mL, $V_{máx}$ = 2.2 ± 0.8 pg · mL^{-1} · min^{-1} · kg^{-1}. Se reporta que la *CL/F* aparente en estado de equilibrio es de 5.4 mL · min^{-1} · kg^{-1}. [d] Se reporta $V_{área}$. Se apega a la cinética de múltiples compartimentos. No parece depender de la concentración. [e] $t_{½}$ para el rango de concentración no saturable. Se comunica que la $t_{½}$ en estado de equilibrio es de 64 h. [f] Después de una dosis oral de 200 mg administrada diariamente durante 4 días a adultos.

Referencias: Heykants J, *et al*. The pharmacokinetics of itraconazole in animals and man. An overview. In: Fromtling RA (ed.). *Recent Trends in the Discovery, Development and Evaluation of Antifungal Agents.* Barcelona: Prous Science; **1987**:223–249. Jalava KM, *et al*. Itraconazole greatly increases plasma concentrations and effects of felodipine. *Clin Pharmacol Ther* **1997**;*61*:410–415.

[a] Datos provenientes de varones y mujeres tratados por oncocercosis. [b] Se metaboliza mediante enzimas hepáticas y se excreta hacia la bilis. [c] Se reporta *CL/F*, $V_{área}/F$ y $t_{½}$ para la dosis oral. Se reporta $t_{½}$ terminal. [d] Después de una sola dosis oral de 150 µg/kg (tabletas).

Referencias: Okonkwo PO, *et al*. Protein binding and ivermectin estimations in patients with onchocerciasis. *Clin Pharmacol Ther* **1993**;*53*:426–430. *PDR*54, **2000**, p. 1886.

[a] La formulación clínica de labetalol consiste en proporciones iguales de cuatro isómeros ópticos. [b] La biodisponibilidad se correlaciona con la edad y aumenta con esta. La biodisponibilidad parece aumentar con dosis múltiples. [c] El labetalol se elimina principalmente por glucuronidación. [d] El labetalol muestra una cinética de distribución multicompartimental con una $t_{½}$ inicial de 1.4 h. [e] Después de una dosis de 200 mg de labetalol cada 12 h durante cinco dosis.

Referencias: Lalonde RL, *et al*. Labetalol pharmacokinetics and pharmacodynamics: evidence of stereoselective disposition. *Clin Pharmacol. Ther* **1990**;*48*:509–519. McNeil JJ, Louis WJ. Clinical pharmacokinetics of labetalol. *Clin Pharmacokinet* **1984**;*9*:157–167.

[a] Datos de sujetos masculinos sanos. Sin diferencias de género significativas. [b] Disminución de *CL/F*, insuficiencia renal moderada y grave. [c] Aumento de *CL/F* en peso normalizado, niños <12 años de edad. [d] Después de una sola dosis oral de 100 mg (tableta).

Referencias: Yuen GJ, *et al*. Pharmacokinetics, absolute bioavailability, and absorption characteristics of lamivudine. *J Clin Pharmacol* **1995**;*35*:1174–1180. Heald AE, *et al*. Pharmacokinetics of lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients with renal dysfunction. *Antimicrob Agents Chemother* **1996**;*40*:1514–1519. Johnson MA, *et al*. Clinical pharmacokinetics of lamivudine. *Clin Pharmacokinet* **1999**;*36*:41–66. *PDR* 54, **2000**, p. 1172.

[a] Datos de adultos sanos y pacientes con epilepsia. Se reporta rango de valores medios provenientes de múltiples estudios. [b] La lamotrigina se elimina principalmente por glucuronidación. El par de metabolito original puede someterse a reciclado enterohepático. [c] *CL/F* aumenta ligeramente con la terapia de dosis múltiple. [d] La *CL/F* aumentó y la $t_{½}$ disminuyó en pacientes que recibieron medicamentos anticonvulsivos inductores de enzimas. [e] Reducción de *CL/F*, insuficiencia hepática moderada a grave. [f] Reducción de *CL/F*, RD grave. [g] Después de administrar una sola dosis oral de 200 mg a adultos sanos.

Referencias: Chen C, *et al*. Pharmacokinetics of lamotrigine in children in the absence of other antiepileptic drugs. *Pharmacotherapy* **1999**;*19*:437–441. Garnett WR. Lamotrigine: pharmacokinetics. *J Child Neurol* **1997**;12:suppl 1:S10–S15. *PDR* 54, **2000**, p. 1209. Wootton R, *et al*. Comparison of the pharmacokinetics of lamotrigine in patients with chronic renal failure and healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **1997**;*43*:23–27.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Leflunomida[a]							
—[b]	Insignificante	99.4	0.012[c]	0.18 (0.09-0.44)[c]	377 (336-432)[d]	6-12[e]	35 μg/mL[e]
		↓ RD	↑ RD	↑ RD			
Levetiracetam[a]							
~100	66	<10	0.96	0.5-0.7	7 ± 1	0.5-1.0[e]	~10 μg/mL[e]
			↓ RD[b] , Anc, LD[c]		↑ RD,[b] Anc		
			↑ Niño[d]				
Levodopa[a]							
41 ± 16	<1	—	23 ± 4	1.7 ± 0.4	1.4 ± 0.4		
↑ Anc			↓ Anc	↓ Anc			
86 ± 19[b]			9 ± 1[b]	0.9 ± 0.2[b]	1.5 ± 0.3[b]	Y: 1.4 ± 0.7[c]	Y: 1.7 ± 0.8 μg/mL[c]
			↓ Anc	↓ Anc		E: 1.4 ± 0.7[c]	E: 1.9 ± 0.6 μg/mL[c]
Levofloxacino[a]							
99 ± 10	61-87	24-38	2.52 ± 0.45	1.36 ± 0.21	7 ± 1	1.6 ± 0.8[c]	4.5 ± 0.9 μg/mL[c]
			↓ RD[b]		↑ RD[b]		
Lidocaína[a]							
37 ± 9	2 ± 1	69 ± 2	13.5 ± 3.1[b]	2.3 ± 0.6	2.6 ± 4	0.78 ± 0.4	9.8 ± 3.3 μmol/L[c]
			↓ LD		↑ LD		
Linezolida							
100	35	31	2.1 ± 0.8	0.57-0.71	5.2 ± 1.7	PO: 1.4 ± 0.5[a]	PO: 16 ± 4 μg/mL[a]
			↑ Niño		↓ Niño		IV: 15 ± 3 μg/mL[b]
Lisinoprilo							
25 ± 20	88-100	0	4.2 ± 2.2[a]	2.4 ± 1.4[a]	12[b]	~7[c]	50 (6.4-343) ng/mL[c]
			↓ RD, Anc		↑ RD, Anc		

[a] La leflunomida es un profármaco que se convierte casi por completo (~95%) en un metabolito activo A77-1726 [2-ciano-3-hidroxi-N-(4-trifluorometilfenil)-crotonamida]. Todos los datos farmacocinéticos reportados son del metabolito activo. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; fármaco original/metabolito se absorben bien. [c] Se reporta *CL/F* y *V/F* aparente en voluntarios sanos. Ambos parámetros están en función de la biodisponibilidad de leflunomida y su grado de conversión a A77-1 726. [d] En pacientes con RA. [e] Después de una dosis oral de 20 mg administrada una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio en pacientes con RA.

Referencia: Rozman B. Clinical pharmacokinetics of lefunomide. *Clin Pharmacokinet* **2002**;*41*:421–430.

[a] Datos de adultos sanos y pacientes con epilepsia. Sin diferencias de género significativas. [b] Reducción de *CL*/F, insuficiencia renal leve (depurado por hemodiálisis). [c] Reducción de *CL/F*, insuficiencia hepática grave. [d] Aumento de *CL/F*, 6-12 años de edad. [e] Después de una dosis única de 500 mg administrada a adultos sanos.

*Referencia: PDR*55, **2001**, pp. 3206–3207.

[a] Precursor natural de la dopamina. [b] Valores obtenidos con la administración concomitante de carbidopa (inhibidor de la descarboxilasa de dopa). [c] Después de una sola dosis oral de 125 mg de levodopa administrada con carbidopa (100 mg 1 h antes y 50 mg 6 h después de la levodopa) en sujetos jóvenes (Y, *young*) y ancianos (E, *elderly*).

Referencia: Robertson DR, *et al*. The effect of age on the pharmacokinetics of levodopa administered alone and in the presence of carbidopa. *Br J Clin Pharmacol* **1989**;*28*:61–69.

[a] Datos de varones adultos sanos. Diferencias de género y edad relacionadas con la función renal. [b] Reducción de *CL/F*, insuficiencia renal leve a grave (no se elimina por hemodiálisis). [c] Después de una sola dosis oral de 500 mg. Sin acumulación significativa con la dosificación de una vez al día.

Referencias: Chien SC, *et al*. Pharmacokinetic profile of levofloxacin following once-daily 500-milligram oral or intravenous doses. *Antimicrob Agents Chemother* **1997**;41: 2256–2260. Fish DN, *et al*. The clinical pharmacokinetics of levofloxacin. *Clin Pharmacokinet* **1997**;*32*:101–119. *PDR*54, **2000**, p. 2157.

[a] La lidocaína tiene un metabolito activo, monoetilglicilxilidida MEGX, que tiene un 33-83% de la actividad antiarrítmica de la lidocaína y también puede causar convulsiones. [b] La lidocaína es eliminada principalmente por metabolismo dependiente de CYP1A2 y CYP3A4. [c] Después de una dosis oral única de 750 mg administrada dos veces al día en estado de equilibrio en pacientes con cáncer.

Referencias: Olkkola KT, *et al*. The effect of erythromycin and fluvoxamine on the pharmacokinetics of intravenous lidocaine. *Anesth Analg* **2005**;*100*:1352–1356. Perucca E, Richens A. Reduction of oral bioavailability of lignocaine by induction of first pass metabolism in epileptic patients. *Br J Clin Pharmacol* **1979**;*8*:21–31. O'Byrne S, *et al*. Plasma protein binding of lidocaine and warfarin in insulin-dependent and non-insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:183–186.

[a] Después de una dosis oral de 600 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio. [b] Luego de una infusión intravenosa de 30 minutos de una dosis de 600 mg administrada dos veces al día hasta lograr el estado de equilibrio en pacientes con infección por grampositivos.

Referencias: MacGowan AP. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of linezolid in healthy volunteers and patients with gram-positive infections. *J Antimicrob Chemother* **2003**;*51*:suppl 2:ii17–ii25. Stalker DJ, *et al*. Clinical pharmacokinetics of linezolid, a novel oxazolidinone antibacterial. *Clin Pharmacokinet* **2003**;*42*:1129–1140.

[a] Se reporta *CL/F* y $V_{área}/F$. [b] $t_{½}$ efectiva para predecir la acumulación en estado de equilibrio en dosis múltiples; se reporta una $t_{½}$ terminal de 30 h. [c] Después de una dosis oral de 2.5-40 mg administrada diariamente hasta alcanzar el estado de equilibrio en pacientes ancianos con hipertensión y grados variables de función renal. La EC_{90} para la inhibición de la ACE es de 27 ± 10 ng/mL.

Referencia: Thomson AH, *et al*. Lisinopril population pharmacokinetics in elderly and renal disease patients with hypertension. *Br J Clin Pharmacol* **1989**;*27*:57–65.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Litio							
100[a]	95 ± 15	0	0.35 ± 0.11[b]	0.66 ± 0.16	22 ± 8[c]	IR: 0.5-3[d]	IR: 1-2 mM[d]
			↓ RD, Anc	↓ Obes	↑ RD, Anc	SR: 2-6[d]	SR: 0.7-1.2 mM[d]
			↑ Emb		↓ Obes		
Lopinavir[a]							
—[b]	<3	98-99	1.2[c]	0.6[c]	5.3 ± 2.5	4.4 ± 2.4[d]	9.8 ± 3.7 µg/mL[d]
↑ Alimentos							
Loratadina[a]							
L: —[b]	L: insignificante	L: 97	L: 142 ± 57[d]	L: 120 ± 80[d]	L: 8 ± 6	L (L): 2.0 ± 2.0[e]	L (L): 3.4 ± 3.4 ng/mL[e]
			↓ LD		↑ LD	DL (L): 2.6 ± 2.9[e]	DL (L): 4.1 ± 2.6 ng mL[e]
DL: —[b]	DL: —	DL: 82-87[c]	DL: 14-18[d]	DL: 26[d]	DL: 21-24	DL (DL): 3.2 ± 1.8[f]	DL (DL): 4.0 ± 2.1 ng/mL[f]
						HDL (DL): 4.8 ± 1.9[f]	HDL (DL): 2.0 ± 0.6 ng/mL[f]
			↓ RD, LD				
Lorazepam							
93 ± 10	<1	91 ± 2	0.61 ± 0.01[a]	1.3 ± 0.2[b]	14 ± 5	IM: 1.2[c]	IV: ~75 ng/mL[c]
		↓ LD, RD		↑ LD, RD	↑ LD, Neo, RD	PO: 1.2-2.6[c]	IM: ~30 ng/mL[c] PO: ~28 ng/mL[c]
Losartán[a]							
L: 35.8 ± 15.5	L: 12 ± 2.8	L: 98.7	L: 8.1 ± 1.8	L: 0.45 ± 0.24	L: 2.5 ± 1.0	L: 1.0 ± 0.5[d]	L: 296 ± 217 ng/mL[d]
		LA: 99.8	↓ RD,[b] LD[c]		LA: 5.4 ± 2.3	LA: 4.1 ± 1.6[d]	LA: 249 ± 74 ng/mL[d]

[a] Se reportan valores tan bajos como 80% para algunas preparaciones de liberación prolongada. [b] La *CL* renal de Li^+ es equivalente a la de Na^+. La relación de *CL* de Li^+ y creatinina es ~0.2 ± 0.03. [c] La $t_{½}$ de distribución es 5.6 ± 0.5 h; esto influye en las concentraciones de los fármacos durante, al menos, 12 h. [d] Después de una sola dosis oral de tabletas de 0.7 mmol/kg de carbonato de litio de liberación inmediata (IR) y de liberación sostenida (SR).

Referencia: Ward ME, *et al*. Clinical pharmacokinetics of lithium. *J Clin Pharmacol* **1994**;*34*:280–285.

[a] En la actualidad se formula en combinación con ritonavir (kaletra). El ritonavir inhibe el metabolismo de lopinavir dependiente de CYP3A y aumenta su biodisponibilidad, incrementa sus concentraciones en plasma (50 a 100 veces) y prolonga su $t_{½}$. Se reporta la información farmacocinética de pacientes masculinos y femeninos con HIV. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; la biodisponibilidad relativa aumenta con una comida abundante en grasas. [c] Se reporta *CL/F* y $V_{área}/F$ calculados a partir de datos del AUC en estado de equilibrio. [d] Después de una dosis oral de 400/100 mg de lopinavir/ritonavir administrada dos veces al día en combinación con estavudina y lamivudina hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Boffito M, *et al*. Lopinavir protein binding in vivo through the 12-hour dosing interval. *Ther Drug Monit* **2004**;*26*:35–39. Corbett AH, *et al*. Kaletra (lopinavir/ritonavir). *Ann Pharmacother* **2002**;*36*:1193–1203. Eron JJ, *et al*. Once-daily versus twice-daily lopinavir/ritonavir in antiretroviral-naive HIV-positive patients: a 48-week randomized clinitrial. *J Infect Dis* **2004**;*189*:265–272. King JR, *et al*. Pharmacokinetic enhancement of protease inhibitor therapy. *Clin Pharmacokinet* **2004**;*43*:291–310.

[a] La loratadina (L) se convierte en un metabolito activo principal, la desloratadina (DL). Casi todos los pacientes logran mayores concentraciones plasmáticas de DL que de L. La DL (Clarinex) está aprobada para indicaciones clínicas similares a L. La DL se elimina por metabolismo en un metabolito activo, 3-hidroxidesloratidina (HDL). ~7-20% de los pacientes fueron metabolizadores lentos de DL; la frecuencia varía con la etnia. [b] Se desconoce la biodisponibilidad de L y DL; la de L es probablemente baja debido al extenso metabolismo de primer paso. [c] La unión de HDL a proteínas del plasma es de 85-89%. [d] Se reporta *CL/F* y $V_{área}/F$. Para la DL, se calculó *CL/F* oral a partir de los datos del AUC después de una dosis oral única de 5-20 mg administrada a adultos sanos. [e] Media para L y DL después de una dosis oral de 10 mg de L (Claritin-D 24 h) administrada una vez al día durante 7 días a adultos sanos. [f] Media para DL y HDL después de una dosis oral de 5 mg de DL (Clarinex) administrada una vez al día durante 10 días a adultos sanos.

Referencias: Affrime M, *et al*. A pharmacokinetic profile of desloratadine in healthy adults, including elderly. *Clin Pharmacokinet* **2002**;*41*:suppl:13–19. Gupta S, *et al*. Desloratadine demonstrates dose proportionality in healthy adults after single doses. *Clin Pharmacokinet* **2002**;*41*:suppl:1–6. Haria M, *et al*. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* **1994**;*48*:617–637. Kosoglou T, *et al*. Pharmacokinetics of loratadine and pseudoephedrine following single and multiple doses of once- versus twice-daily combination tablet formulations in healthy adult males. *Clin Ther* **1997**;*19*:1002–1012. *PDR*58, **2004**, p. 3044.

[a] Eliminado principalmente mediante glucuronidación por UGT2B7 y UGT2B15. [b] Se reporta $V_{área}$. [c] Después de una dosis única de bolo IV de 2 mg, una dosis IM o una dosis oral administrada a adultos sanos.

Referencias: Chung J-Y, *et al*. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to *UGT2B7* genetic polymorphism in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* **2007**;*83*:595–600. Greenblatt DJ. Clinical pharmacokinetics of oxazepam and lorazepam. *Clin Pharmacokinet* **1981**;*6*:89–105.

[a] Datos de sujetos masculinos sanos. El losartán (L) se metaboliza de manera primaria por medio de CYP2C9 hacia un metabolito activo, el ácido 5-carboxílico (LA). [b] Disminución de *CL/F* para L, pero no para LA en insuficiencia renal grave (L/LA no se elimina mediante hemodiálisis). No se requiere ajuste de dosis. [c] Reducción de *CL/F* para L en insuficiencia hepática leve a moderada. El AUC también aumentó. [d] Después de una sola dosis oral de 50 mg (tableta). Niveles plasmáticos de L (pero no de LA) más altos en mujeres que en hombres.

Referencias: Lo MW, *et al*. Pharmacokinetics of losartan, an angiotensin II receptor antagonist, and its active metabolite EXP3174 in humans. *Clin Pharmacol Ther* **1995**;*58*:641–649. *PDR*54, **2000**, pp. 1809–1812.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Lovastatina[a]							
≤5	10	>95	4.3-18.3[b]	—	1-4	AI: 2.0 ± 0.9[c]	AI: 41 ± 6 ng-Eq/mL[c]
↑ Alimentos			↓ RD			TI: 3.1 ± 2.9[c]	TI: 50 ± 8 ng-Eq/mL[c]
Mefloquina[a]							
—[b]	<1	98.2	0.43 ± 0.14[c]	19 ± 6[c]	20 ± 4 días	SD: 7-19.6[d]	SD: 800-1 020 ng/mL[d]
			↑ Emb		↓ Emb	MD: 12 ± 8[d]	MD: 420 ± 141 ng/mL[d]
Meperidina[a]							
52 ± 3	~5 (1-25)[b]	58 ± 9[c]	17 ± 5	4.4 ± 0.9	3.2 ± 0.8[d]	IM: <1[e]	IV: 0.67 µg/mL[e]
↑ LD		↓ Anc, RD	↓ LD, RD, Prem, Neo	↑ Anc, Prem	↑ LD, Prem, Neo, Anc, RD		IM: ~0.7 µg/mL[e]
Mercaptopurina[a]							
12 ± 7[b]	22 ± 12	19	11 ± 4[c]	0.56 ± 0.38	0.90 ± 0.37		IV: 6.9 µM[d]
						PO (–): 2.4 ± 0.4[d]	PO (–): 0.74 ± 0.28 µM[d]
						PO (+): 2.8 ± 0.4[d]	PO (+): 3.7 ± 0.6 µM[d]
Metadona[a]							
92 ± 21	24 ± 10[b]	89 ± 2.9[c]	1.7 ± 0.9[b]	3.6 ± 1.2[d]	27 ± 12[e]	~3[f]	IV: 450-550 ng/mL[f]
			↓ Niño ↑ Emb		↓ Niño		PO: 69-980 ng/mL[f]
Metformina[a]							
52 ± 5 (40-55)	99.9 ± 0.5 (79-100)	Insignificante	7.62 ± 0.30[b] (6.3-10.1)	1.12 ± 0.08 (0.9-3.94)	1.74 ± 0.20 (1.5-4.5)	1.9 ± 0.4[d] (1.5-3.5)[d]	1.6 ± 0.2 µg/mL[d]
			↓ RD,[c] Anc ↑ Preg		↓ RD[c] Anc		(1.0–3.1 µg/mL)[d]

[a] La lovastatina es una lactona inactiva que se metaboliza al ácido betahidroxi activo correspondiente. Los valores farmacocinéticos se basan en la suma de la actividad inhibidora de la 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (HMG-CoA) reductasa por el ácido betahidroxi y otros metabolitos menos potentes. [b] La lactona (en equilibrio con el metabolito ácido betahidroxi) es metabolizada por CYP3A. [c] Después de una dosis oral de 80 mg administrada una vez al día durante 17 días. Las concentraciones máximas representan inhibidores activos totales (AI) e inhibidores totales (TI) de la HMG-CoA reductasa.

Referencias: Corsini A, *et al*. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* **1999**;*84*:413–428. Desager JP, *et al*. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* **1996**;*31*:348–371. McKenney JM. Lovastatin: a new cholesterol-lowering agent. *Clin Pharm* **1988**;*7*:21–36.

[a] Mezcla racémica; no hay información sobre la cinética relativa de los enantiómeros. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; los valores reportados >85% representan una comparación entre tabletas orales y solución. [c] Se reporta CL/F y V_{ss}/F. [d] Rango de los valores medios provenientes de diferentes estudios después de una dosis oral única de 1 000 mg (SD) y la media después de una dosis oral de 250 mg administrada una vez a la semana por 4 semanas (MD).

Referencia: Karbwang J, *et al*. Clinical pharmacokinetics of mefloquine. *Clin Pharmacokinet* **1990**;*19*:264–279.

[a] La meperidina se convierte en normeperidina mediante *N*-desmetilación dependiente del citocromo P450. El metabolito no es un analgésico, pero es un potente agente excitador del sistema nervioso central y se asocia con los efectos secundarios adversos de la meperidina. [b] La meperidina es una base débil (pK_a = 8.6) y se excreta, en mayor medida, en la orina a un pH urinario bajo y, en menor grado, a un pH urinario alto. [c] Se correlaciona con la concentración de glucoproteína α_1 ácida. [d] También se observa una $t_{½}$ (7 h) más larga. [e] Después de una infusión intravenosa continua de 24 mg/h o una inyección IM de 100 mg cada 4 h hasta alcanzar el estado de equilibrio. La analgesia posoperatoria ocurre a 0.4-0.7 µg/mL.

Referencia: Edwards DJ, *et al*. Clinical pharmacokinetics of pethidine: 1982. *Clin Pharmacokinet* **1982**;7:421–433.

[a] El profármaco inactivo se metaboliza en el interior de las células a 6-tioinosinato. Se reportan los valores farmacocinéticos de la mercaptopurina. [b] Aumenta a 60% cuando el metabolismo de primer paso es inhibido por el alopurinol (100 mg tres veces al día). [c] Eliminado metabólicamente por la xantina oxidasa y la tiopurina metiltransferasa (polimórfica). A pesar de la inhibición de la *CL* intrínseca por el alopurinol, el metabolismo hepático está limitado por el flujo sanguíneo y, por consiguiente, el alopurinol no produce muchos cambios en la *CL*. [d] Después de una infusión intravenosa de 50 mg/m²/h hasta alcanzar el estado de equilibrio en niños con cáncer refractario, o una dosis oral única de 75 mg/m² con (+) o sin (–) tratamiento preliminar con alopurinol.

Referencias: Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* **1992**;*43*:329–339. *PDR*54, **2000**, p. 1255.

[a]Datos correspondientes a la mezcla racémica. La actividad opioide reside en el enantiómero *R*. La disposición *in vivo* es estereoselectiva. La *N*-desmetilación está mediada por CYP3A4 y CYP2B6. [b] Se correlaciona inversamente con el pH de la orina. [c] La metadona *d* se une en un porcentaje un poco más alto. [d] Se reportó $V_{área}$. [e] Se correlaciona directamente con el pH urinario. [f] Después de una sola dosis de bolo IV de 10 mg en pacientes con dolor crónico, o una dosis oral de 0.12-1.9 mg/kg una vez al día durante al menos 2 meses en sujetos con dependencia de opiáceos. Los niveles >100 ng/mL previenen los síntomas de abstinencia; la EC_{50} para el alivio del dolor y la sedación en pacientes con cáncer es de 350 ± 180 ng/mL.

Referencias: Dyer KR, *et al*. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin Pharmacol Ther* **1999**;*65*:685–694. Inturrisi CE, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* **1987**;*41*:392–401.

[a] Datos provenientes de varones y mujeres saludables. Sin diferencias de género significativas. Se muestran entre paréntesis los valores medios derivados de diferentes estudios. [b] La eliminación de la metformina está mediada en parte por los transportadores de cationes orgánicos (OCT) en el riñón. [c] Reducción de *CL/F*, insuficiencia renal leve a grave. [d] Después de una sola dosis oral de 0.5 g (comprimido) y un rango de 0.5-1.5 g para dosis oral.

Referencias: Harrower AD. Pharmacokinetics of oral antihyperglycaemic agents in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* **1996**;*37*:111–119. Pentikainen PJ, *et al*. Pharmacokinetics of metformin after intravenous and oral administration to man. *Eur J Clin Pharmacol* **1979**;*16*:195–202. *PDR*54, **2000**, pp. 831–835. Scheen AJ. Clinical pharmacokinetics of metformin. *Clin Pharmacokinet* **1996**;*30*:359–371.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Metilfenidato[a]							
(+): 22 ± 8	(+): 1.3 ± 0.5	(+/–): 15-16	(+): 6.7 ± 2.0[b]	(+): 2.7 ± 1.1	(+): 6.0 ± 1.7[c]	(+): 2.4 ± 0.8[c,d]	(+): 18 ± 4.3 ng/mL[d]
(–): 5 ± 3	(–): 0.6 ± 0.3		(–): 12 ± 4.7[b]	(–): 1.8 ± 0.9	(–): 3.6 ± 1.1	(–): 2.1 ± 0.6[d]	(–): 3.0 ± 0.9 ng/mL[d]

[a] El metilfenidato está disponible como racemato y como el dextroenantiómero (+) activo, dexmetilfenidato. El metilfenidato y el dexmetilfenidato se metabolizan de forma amplia, principalmente a través de hidrólisis éster en ácido ritalínico. Los datos son de los enantiómeros individuales después de administrar el racemato a sujetos masculinos adultos sanos. No hay diferencias por género importantes. [b] El enantiómero (+) muestra una cinética dependiente de la dosis a altas dosis de racemato, con una reducción de ~50% en *CL/F* entre una dosis de 10 y 40 mg. [c] Cuando el dexmetilfenidato se administra solo, su $t_{½}$ es 2.2 h y su $T_{máx}$ es 1-1.5 h. [d] Después de una sola dosis oral de 40 mg (liberación inmediata). Se reporta mayor $T_{máx}$ (3-5 h) y menor $C_{máx}$ para formulación oral de liberación sostenida.

Referencias: Aoyama T, *et al*. Nonlinear kinetics of threo-methylphenidate enantiomers in a patient with narcolepsy and in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* **1993**;*44*:79–84. Keating GM, *et al*. Dexmethylphenidate. *Drugs* **2002**;*62*:1899–1904; discussion 1905–1908. Kimko HC, *et al*. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet* **1999**;*37*:457–470. *PDR*58, **2004**, pp. 2265, 2297–2298. Srinivas NR, *et al*. Enantioselective pharmacokinetics of dl-threo-methyl-phenidate in humans. *Pharm Res* **1993**;*10*:14–21.

Metilprednisolona							
82 ± 13[a]	4.9 ± 2.3	78 ± 3	6.2 ± 0.9	1.2 ± 0.2	2.3 ± 0.5		IV: 225 ± 44 ng/mL[b]
						PO: 1.64 ± 0.64[c]	PO: 178 ± 44 ng/mL[c]
		↓ LD	↓ Obes	↓ Obes, Fem	↑ Obes		
			↑ Fem		↓ Fem		

[a] Puede reducirse a 50-60% con dosis altas. [b] Media a 1 h después de una infusión intravenosa (20 min) de 28 mg administrada dos veces al día por 6 ± 4 días durante el periodo perioperatorio posterior al trasplante de riñón. [c] Datos medios después de una dosis oral de 24 mg administrada dos veces al día durante 3 días en sujetos masculinos adultos sanos.

Referencias: Lew KH, *et al*. Gender-based effects on methylprednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* **1993**;*54*:402–414. Rohatagi S, *et al*. Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple oral administration. *J Clin Pharmacol* **1997**;*37*:916–925. Tornatore KM, *et al*. Methylprednisolone and cortisol metabolism during the early post-renal transplant period. *Clin Transplant* **1995**;*9*:427–432.

Metoclopramida							
76 ± 38	20 ± 9	40 ± 4	6.2 ± 1.3	3.4 ± 1.3	5.0 ± 1.4	A: ≤1[a]	A: 80 ng/mL[a]
			↓ RD, LD		↑ RD, LD	I: 2.5 ± 0.7[a]	I: 18 ± 6.2 ng/mL[a]
			↓ Neo	↓ Neo			

[a] Después de una dosis única de 20 mg administrada por vía oral a adultos (A) sanos, o una dosis oral (nasogástrica) de 0.10-0.15 mg/kg administrada cuatro veces al día hasta alcanzar estado de equilibrio en prematuros (I, *premature infants*), de 1-7 semanas de nacidos (26-36 semanas posparto).

Referencias: Kearns GL, *et al*. Pharmacokinetics of metoclopramide in neonates. *J Clin Pharmacol* **1998;***38*:122–128. Lauritsen K, *et al*. Clinical pharmacokinetics of drugs used in the treatment of gastrointestinal diseases (part I). *Clin Pharmacokinet* **1990**;*19*:11–31. Rotmensch HH, *et al*. Comparative central nervous system effects and pharmacokinetics of neu-metoclopramide and metoclopramide in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **1997**;*37*:222–228.

Metoprolol[a]							
38 ± 14[b]	10 ± 3[b]	11 ± 1	15 ± 3[b]	4.2 ± 0.7	3.2 ± 0.2[b]	EM: ~2[c]	EM: 99 ± 53 ng/mL[c]
↑ LD			↑ Emb	↑ Fem	↑ LD, Neo	PM: ~3[c]	PM: 262 ± 29 ng/mL[c]
↓ Emb			↑ Fem				

[a] Datos reportados para mezcla racémica. El metabolismo del enantiómero R-(+) menos activo (*CL/F* = 28 mL/min/kg; $V_{área}/F$ = 7.6 L/kg; $t_{½}$ = 2.7 h) es ligeramente más rápido que el de los enantiómeros S-(–) más activos (*CL/F* = 20 mL/min/kg; $V_{área}/F$ = 5.5 L/kg; $t_{½}$ = 3 h). [b] Eliminado metabólicamente por CYP2D6 (polimórfico). En comparación con los metabolizadores extensos (EM, *extensive metabolizers*), los individuos que son metabolizadores lentos (PM, *poor metabolizers*), tendrán menor *CL/F* y una $t_{½}$ más prolongada (7.6 ± 1.5 contra 2.8 ± 1.2 h) y excretan más fármaco sin cambios en la orina (15% ± 7% *vs*. 3.2% ± 3%) debido a la reducción del metabolismo hepático. [c] $C_{3\,h}$ después de una dosis oral única de 100 mg en pacientes con hipertensión EM y PM con CYP2D6. Las concentraciones plasmáticas del enantiómero S más activo son ~35% más altas que las de la antípoda R en EM con CYP2D6. No se observó diferencia estereoquímica en sujetos PM. EC_{50} para disminución de la frecuencia cardiaca durante la prueba de ejercicio submáximo pico fue de 16 ± 7 ng/mL; EC_{50} para la disminución de la presión arterial sistólica durante la prueba de esfuerzo fue de 25 ± 18 ng/mL.

Referencias: Dayer P, *et al*. Interindividual variation of beta-adrenoceptor blocking drugs, plasma concentration and effect: influence of genetic status on behaviour of atenolol, bopindolol and metoprolol. *Eur J Clin Pharmacol* **1985**;*28*:149–153. Lennard MS, *et al*. Oxidation phenotype—a major determinant of metoprolol metabolism and response. *N Engl J Med* **1982**;*307*:1558–1560. McGourty JC, *et al*. Metoprolol metabolism and debrisoquine oxidation polymorphism—population and family studies. *Br J Clin Pharmacol* **1985**;*20*:555–566.

Metotrexato[a]							
70 ± 27[b,c]	81 ± 9	46 ± 11	2.1 ± 0.8[d]	0.55 ± 0.19	7.2 ± 2.1[e]	SC: 0.9 ± 0.2[f]	SC: 1.1 ± 0.2 μM[f]
			↓ RD				IV: 37-99 μM[f]

[a] Las concentraciones plasmáticas del metabolito 7-hidroxi se acercan a las del fármaco original. El metabolito puede tener efectos tanto terapéuticos como tóxicos. [b] La biodisponibilidad depende de la dosis y puede ser tan baja como 20% cuando las dosis son >80 mg/m². [c] La biodisponibilidad intramuscular es sólo un poco más alta. [d] La eliminación de metotrexato está mediada por varios transportadores, incluidos transportadores de aniones orgánicos (OAT). [e] Exhibe una cinética de eliminación triexponencial. Se observa inicialmente una $t_{½}$ (2 h) más breve y se ha observado una $t_{½}$ terminal más larga (52 h) con el aumento de la sensibilidad del ensayo. [f] Después de una dosis SC de 15 mg administrada una vez a la semana hasta alcanzar el estado de equilibrio en pacientes adultos con enfermedad inflamatoria intestinal. Concentraciones iniciales en estado de equilibrio en pacientes jóvenes (1.5-22 años) con leucemia que reciben una dosis de carga de 500 mg/m² administrada durante 1 h seguida de una infusión de 196 mg/m²/h durante 5 h.

Referencias: Egan LJ, *et al*. Systemic and intestinal pharmacokinetics of methotrexate in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Pharmacol Ther* **1999**;*65*:29–39. Tracy TS, *et al*. Methotrexate disposition following concomitant administration of ketoprofen, piroxicam and flurbiprofen in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol* **1994**;*37*:453–456. Wall AM, *et al*. Individualized methotrexate dosing in children with relapsed acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* **2000**;*14*:221–225.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Metronidazol[a]							
99 ± 8[b]	10 ± 2	11 ± 3	1.3 ± 0.3	0.74 ± 0.10	8.5 ± 2.9		IV: 27 (11-41) μg/mL[c]
			↓ LD, Neo		↑ Neo, LD	PO: 2.8[c]	PO: 19.8 μg/mL[c]
						VA: 11 ± 2[c]	VA: 1.9 ± 0.2 μg/mL[c]

[a] El metabolito activo hidroxilado se acumula en la insuficiencia renal. [b] La biodisponibilidad es 67-82% para supositorios rectales y 53% ± 16% para el gel intravaginal. [c] Después de una dosis única de 100 mg de la crema vaginal (VA), una infusión intravenosa de 100 mg durante 20 min tres veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio o una dosis oral de 100 mg tres veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencia: Lau AM, *et al*. Clinical pharmacokinetics of metronidazole and other nitroimidazole anti-infectives. *Clin Pharmacokinet* **1992**;*23*:328–364.

Micafungina							
–	<1	99	0.14 ± 0.03[a]	0.20 ± 0.03	14.6 ± 3.0	–	8.8 ± 1.8 μg/mL[b]

[a] Sometido a metabolismo dependiente de la arilsulfatasa y de la excreción biliar. [b] Después de una infusión intravenosa de 100 mg administrada durante 1 h.

Referencias: Hebert MF, *et al*. Pharmacokinetics of micafungin in healthy volunteers, volunteers with moderate liver disease and volunteers with renal dysfunction. *J Clin Pharmacol* **2005**;*45*:1145–1152.

Micofenolato[a]							
MM: ~0	MPA: <1	MPA: 97.5	MM: 120-163	MPA: 3.6-4[c]	MM: <0.033	MPA: 1.1-2.2[d]	MPA: 8-19 μg/mL[d]
MPA: 94		↓ RD[b]	MPA: 2.5 ± 0.4[c]		MPA: 16.6 ± 5.8		
			↓ RD[b]				

[a] Datos de sujetos masculinos y femeninos adultos sanos y pacientes de trasplante de órganos. Sin diferencias de género significativas. El micofenolato de mofetilo (MM, *mycophenolate mofetil*) se convierte rápidamente en ácido micofenólico activo (MPA, *active mycophenolic acid*) después de la administración de dosis intravenosa y oral. Los parámetros cinéticos se refieren a MM y MPA después de una dosis de MM. El MPA se metaboliza por UGT a MPA-glucurónido (MPAG, *MPA-glucuronide*). El MPA se somete a reciclaje enterohepático; el MPAG se excreta en la bilis y presumiblemente es hidrolizado por la microflora intestinal y reabsorbido como MPA. [b] Acumulación de MPA y MPAG y aumento del MPA libre; insuficiencia renal grave. Se reporta CL/F y $V_{área}/F$ para MPA. [c] Rango de la media de $C_{máx}$ y $T_{máx}$ de MPA de diferentes estudios después de una dosis oral de 1-1.75 g administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio en pacientes con trasplante renal.

Referencias: Bullingham R, *et al*. Effects of food and antacid on the pharmacokinetics of single doses of mycophenolate mofetil in rheumatoid arthritis patients. *Br J Clin Pharmacol* **1996**;*47*:513–516. Bullingham RE, *et al*. Clinical pharmacokinetics of mycophenolate mofetil. *Clin Pharmacokinet* **1998**;*34*:429–455. Kriesche HUM, *et al*. MPA protein binding in uremic plasma: prediction of free fraction. *Clin Pharmacol Ther* **1999**;*65*:184. *PDR*54, **2000**, pp. 2617–2618.

Midazolam							
44 ± 17[a]	<1%	98	6.6 ± 1.8[b]	1.1 ± 0.6	1.9 ± 0.6		IV: 113 ± 16 ng/mL[d]
↑ LD		↓ Anc, RD	↑ RD[c]	↑ Obes	↑ Anc, Obes, LD	PO: 0.67 ± 0.45[d]	PO: 78 ± 27 ng/mL[d]
			↓ LD, Neo	↓ Neo			

[a] Experimenta un considerable metabolismo de primer paso por CYP3A intestinal y hepático. La biodisponibilidad parece ser dependiente de la dosis; 35-67% a 15 mg, 28-36% a 7.5 mg y 12-47% a dosis orales de 2 mg, posiblemente debido al metabolismo intestinal de primer paso saturable. [b] Eliminado metabólicamente por CYP3A. [c] Incremento de la CL debido al aumento de la fracción libre plasmática; la CL libre no se modifica. [d] Después de una sola carga IV de 5 mg o una dosis oral de 10 mg.

Referencias: Garzone PD, *et al*. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* **1989**;*76*:337–364. Thummel KE, *et al*. Oral first-pass elimination of midazolam involves both gastrointestinal and hepatic CYP3A-mediated metabolism. *Clin Pharmacol Ther* **1996**;*59*:491–502.

Minociclina							
95-100	11 ± 2	76	1.0 ± 0.3[b]	1.3 ± 0.2[b]	16 ± 2		IV: 3.5 μg/mL[a]
						PO: 2-4[c]	PO: 2.3-3.5 μg/mL[c]

[a] Depuración principal por metabolismo oxidativo en el hígado. [b] Se reportó $V_{área}$. [c] Después de una sola infusión intravenosa de 200 mg (1 h) o rango de valores después de una dosis oral de 100 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencia: Saivin S, *et al*. Clinical pharmacokinetics of doxycycline and minocycline. *Clin Pharmacokinet* **1988**;*15*:355–366.

Mirtazapina							
50 ± 10	–	85	9.12 ± 1.14[b]	4.5 ± 1.7	16.3 ± 4.6[b,e]	1.5 ± 0.7[f]	41.8 ± 7.7 ng/mL[f]
			↓ LD,[c] RD[d]		↑ LD,[c] RD[d]		

[a] Datos de adultos sanos. Metabolizada por CYP2D6 y CYP1A2 (8-hidroxi) y CYP3A (*N*-desmetil, *N*-óxido). [b] Las mujeres de todas las edades exhiben un CL/F menor y una $t_{½}$ más prolongada que los hombres. [c] Reducción de CL/F, insuficiencia hepática. [d] Reducción de CL/F, insuficiencia renal moderada a grave. [e] La $t_{½}$ del enantiómero (–) es aproximadamente dos veces más prolongada que la de la antípoda (+). Se alcanzan concentraciones en sangre aproximadamente tres veces mayores (+ *vs.* –). [f] Después de una dosis oral de 15 mg administrada una vez al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Fawcett J, *et al*. Review of the results from clinical studies on the efficacy, safety and tolerability of mirtazapine for the treatment of patients with major depression. *J Affect Disord* **1998**;*51*:267–285. *PDR*54; **2000**, p. 2109.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Montelukast[a]							
62	<0.2	>99	0.70 ± 0.17[b]	0.15 ± 0.02	4.9 ± 0.6	3.0 ± 1.0[d]	542 ± 173 ng/mL[d]
			↓ LD[c]		↑ LD[c]		
Morfina[a]							
PO: 24 ± 12	4 ± 5	35 ± 2	24 ± 10	3.3 ± 0.9	1.9 ± 0.5	IM: 0.2-0.3[b]	IV: 200-400 ng/L[b]
IM: ~100		↓ LD	↓ RD, Prem	↓ RD	↑ Neo, Prem	PO-IR: 0.5-1.5[b]	IM: ~70 ng/mL[b]
						PO-SR: 3-8[b]	PO-IR: 10 ng/mL[b]
							PO-SR: 7.4 ng/mL[b]
Moxifloxacino[a]							
86 ± 1	21.9 ± 3.6	39.4 ± 2.4	2.27 ± 0.24[b]	2.05 ± 1.15	15.4 ± 1.2	2.0 (0.5-6.0)[c]	2.5 ± 1.3 µg/mL[c]
Naltrexona[a]							
20 ± 5	2	21	18.3 ± 1.4	16.1 ± 5.2	10.3 ± 3.3[c]	1[d]	15-64 ng/mL[d]
			↓ LD[b]				
Naproxeno							
99[a]	5-6	99.7 ± 0.1[b] ↑ RD, Anc,[c] LD	0.13 ± 0.02[d,e] ↓ RD	0.16 ± 0.02 ↑ RD, Niños	14 ± 1 ↑ Anc[c]	T-IR: 2-4[f] T-CR: 5[f] S: 2.2 ± 2.1[f]	T-IR: 37 µg/mL[f] T-CR: 94 µg/mL[f] S: 55 ± 14 µg/mL[f]
Nevirapina[a]							
93 ± 9	<3	60	SD: 0.23-0.77[b] MD: 0.89[b]	SD: 1.2 ± 0.09 MD: 1.2	SD: 45[b] MD:25-35[b]	2-4[d]	SD: 2 ± 0.4 µg/mL[d] MD: 4.5 ± 1.9 µg/mL[d]
			↑ Niños[c]				

[a] Datos de adultos sanos. Sin diferencias de género significativas. [b] Las CYP3A4 y CYP2C9 metabolizan el montelukast. [c] El *CL/F* se reduce en 41%, insuficiencia hepática leve a moderada con cirrosis. [d] Después de una sola dosis oral de 10 mg.

*Referencias: PDR*54, **2000**, p. 1882. Zhao JJ, *et al*. Pharmacokinetics and bioavailability of montelukast sodium (MK-0476) in healthy young and elderly volunteers. *Biopharm Drug Dispos* **1997;***18*:769–777.

[a] Depurado principalmente por glucuronidación dependiente de UGT2B7 a morfina-3-glucurónido y a un metabolito activo, morfina-6-glucurónido; la última excreción urinaria = 14% ± 7% y $t_{½}$ = 4.0 ± 1.5 h. Relación de estado de equilibrio del metabolito activo con respecto al fármaco original después de la dosificación oral = 4.9 ± 3.8. En la insuficiencia renal, la $t_{½}$ aumenta a 50 ± 37 h, lo que resulta en una acumulación de metabolito glucurónido activo. [b] Después de una dosis intravenosa única de 10 mg (carga con muestra de sangre de 5 minutos), una dosis IM de 10 mg/70 kg, una dosis oral de liberación inmediata de 10 mg/70 kg (PO-IR), o una dosis oral de liberación sostenida de 50 mg (PO-SR). La concentración mínima de analgésico es de 15 ng/mL.

Referencias: Berkowitz BA. The relationship of pharmacokinetics to pharmacological activity: morphine, methadone and naloxone. *Clin Pharmacokinet* **1976**;*1*:219–230. Glare PA, *et al*. Clinical pharmacokinetics of morphine. *Ther Drug Monit* **1991**;*13*:1–23.

[a]Datos de varones adultos sanos. [b] El moxifloxacino se elimina metabólicamente mediante ST y UGT. [c] Después de una sola dosis oral de 400 mg.

Referencia: Stass H, *et al*. Pharmacokinetics and elimination of moxifloxacin after oral and intravenous administration in man. *J Antimicrob Chemother* **1999;***43*(suppl B):83–90.

[a] La naltrexona tiene un metabolito activo, el 6β-naltrexol, que circula a mayores concentraciones que la naltrexona y tiene un AUC 10 veces mayor que esta después de su administración oral. [b] El AUC oral de naltrexona aumentó significativamente en pacientes con insuficiencia hepática, mientras que el AUC de 6β-naltrexol no se modificó. [c] También se reportó una $t_{½}$ de 2.7 h después la administración intravenosa. [d] Después de una sola dosis oral de 100 mg.

Referencias: Bertolotti M, *et al*. Effect of liver cirrhosis on the systemic availability of naltrexone in humans. *J Hepatol* **1997**;*27*:505–511. Bullingham RES, *et al*. Clinical pharmacokinetics of narcotic agonist-antagonist drugs. *Clin Pharmacokinet* **1983**;*8*:332–343.

[a] Biodisponibilidad estimada. [b] La unión a proteínas plasmáticas saturables produce una cinética de eliminación no lineal aparente. [c] Sin cambios en la *CL* total, pero sí disminución significativa (50%) en la *CL* del medicamento libre; por tanto, se sugiere disminuir la tasa de dosificación. Un segundo estudio en pacientes de edad avanzada encontró disminución de la *CL* y aumento de $t_{½}$ sin cambio en el límite de porcentaje. [d] Eliminado metabólicamente por CYP2C9 (polimórfico) y CYP1A2. [e] Se reporta *CL/F* y $V_{área}/F$. [e] Después de una sola dosis de 250 mg en suspensión (S) administrada por vía oral a pacientes pediátricos, o en tableta de liberación inmediata de 250 mg (T-IR) o una tableta de liberación controlada de 500 mg (T-CR) administrada a adultos.

Referencia: Wells TG, *et al*. Comparison of the pharmacokinetics of naproxen tablets and suspension in children. *J Clin Pharmacol* **1994**;*34*:30–33.

[a] Datos de adultos sanos y sujetos infectados por HIV. Sin diferencias de género significativas. [b] Se reporta rango de *CL/F* y *V/F*. Metabolizada por CYP3A. Al parecer, la nevirapina autoinduce su propio metabolismo. Incremento de *CL/F* y la $t_{½}$ disminuye de una dosis única (SD) a dosis múltiples (MD). [c] Pacientes <8 años. [d] Después de una sola dosis oral de 200 mg (SD) y 200 mg, dos veces al día, hasta alcanzar el estado de equilibrio (MD).

Referencias: Cheeseman SH, *et al*. Pharmacokinetics of nevirapine: initial single-rising-dose study in humans. *Antimicrob Agents Chemother* **1993**;*37*:178–182. Luzuriaga K, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and activity of nevirapine in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *J Infect Dis* **1996**;*174*:713–721. Zhou XJ, *et al*. Population pharmacokinetics of nevirapine, zidovudine, and didanosine in human immunodeficiency virus-infected patients. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group Protocol 241 Investigators. *Antimicrob Agents Chemother* **1999;***43*:121–128. *PDR*54, **2000**, p. 2721.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Nifedipina							
50 ± 13	~0	96 ± 1	7.0 ± 1.8[a]	0.78 ± 0.22	1.8 ± 0.4[c]	IR: 0.5 ± 0.2[c]	IR: 79 ± 44 ng/mL[c]
↑ LD, Anc		↓ LD, RD	↓ LD, Anc	↑ LD, RD, Anc	↑ LD, RD, Anc	ER: ~6[c]	ER: 35-49 ng/mL[c]
Nitrofurantoína							
87 ± 13	47 ± 13	62 ± 4	9.9 ± 0.9	0.58 ± 0.12	1.0 ± 0.2	2.3 ± 1.4[a]	428 ± 146 ng/mL[a]
			↑ Orina alcalina				
Nitroglicerina[a]							
PO: <1	<1	–	195 ± 86[c]	3.3 ± 1.2[c,d]	2.3 ± 0.6 min	SL: 0.09 ± 0.03[e]	IV: 3.4 ± 1.7 ng/mL[e]
SL: 38 ± 26[b]						Superior: 3-4[e]	SL: 1.9 ± 1.6 ng/mL[e]
Superior: 72 ± 20						TD: 2[e]	
Olanzapina[a]							
~60[b]	7.3	93	6.2 ± 2.9[c,d]	16.4 ± 5.1[d]	33.1 ± 10.3	6.1 ± 1.9[e]	12.9 ± 7.5 ng/mL[e]
					↑ Anc		
Olmesartán[a]							
26	35-50	99	0.31 ± 0.05	0.36 ± 0.18	13.7 ± 5.6	1.5 (1-2.5)[b]	1 083 ± 283 ng/mL[b]
Oxaliplatino[a]							
–[b]	–[c]	90[d]	49 (41-64)[e]	1.5 (1.1-2.1)	0.32 (0.27-0.46)[f]	–	Ox: 0.33 (0.28-0.38) µg Pt/mL
							PtDC: 0.008 (0.004-0.014) µg Pt/mL[g]

[a] Eliminada metabólicamente por CYP3A; sufre un importante metabolismo de primer paso. [b] Mayor $t_{½}$ aparente después de la administración oral debido a la limitación de la absorción, particularmente para formulaciones de liberación prolongada (ER). [c] Media después de la administración de una sola cápsula de liberación inmediata de 10 mg (IR) a adultos masculinos sanos o a un rango de concentraciones en estado de equilibrio después de una tableta de ER de 60 mg administrada diariamente a adultos masculinos. Se reportó que las concentraciones de 47 ± 20 ng/mL disminuyen la presión diastólica en pacientes hipertensos.

Referencias: Glasser SP, *et al*. The efficacy and safety of once-daily nifedipine: the coat-core formulation compared with the gastrointestinal therapeutic system formulation in patients with mild-to-moderate diastolic hypertension. Nifedipine Study Group. *Clin Ther* **1995**;*17*:12–29. Renwick AG, *et al*. The pharmacokinetics of oral nifedipine—a population study. *Br J Clin Pharmacol* **1988**;*25*:701–708. Soons PA, *et al*. Intraindividual variability in nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* **1992;***32*:324–331.

[a] Después de una sola dosis oral de 50 mg (comprimido) administrada a adultos sanos en ayunas. Sin cambios cuando se toma con alimentos.

Referencia: Hoener B, *et al*. Nitrofurantoin disposition. *Clin Pharmacol Ther* **1981**;*29*:808–816.

[a] Los metabolitos dinitrato tienen una actividad débil en comparación con la nitroglicerina (<10%) pero, debido a una prolongada $t_{½}$ (~40 min), pueden acumularse durante la administración de preparaciones de liberación sostenida para producir concentraciones en plasma de 10 a 20 veces mayores que el fármaco original. [b] Enjuague bucal 8 minutos después de la administración de la dosis sublingual (SL). El enjuague contenía 31 ± 19% de la dosis. [c] Después de una infusión intravenosa de 40-100 minutos. [d] Se reportó $V_{área}$. [e] Concentración de estado de equilibrio después de una infusión IV de 20-54 µg/min durante 40-100 min o a dosis de 0.4 mg de SL. Niveles de 1.2-11 ng/mL asociados con una caída de 25% en la presión capilar en cuña en pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. También se reportó $T_{máx}$ para preparaciones tópicas (Top) y transdérmicas (TD).

Referencias: Noonan PK, *et al*. Incomplete and delayed bioavailability of sublingual nitroglycerin. *Am J Cardiol* **1985;***55*:184–187. *PDR*54, **2000**, p. 1474. Thadani U, *et al*. Relationship of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of the organic nitrates. *Clin Pharmacokinet* **1988;***15*:32–43.

[a] Datos de pacientes esquizofrénicos masculinos y femeninos. [b] Biodisponibilidad calculada a partir de los datos de recuperación de fármaco original y metabolitos. [c] Metabolizada principalmente por UGT, CYP1A2 y monooxigenasa que contiene flavina. [d] Resumen de *CL/F* y $V_{área}/F$ para 491 sujetos que recibieron una dosis oral. Segregación de *CL/F* por sexo (F/M: F [*female*]: mujeres; M [*male*]: varones) y estado en cuanto a tabaquismo (NS/S: NS [*non smoking*]: no fumadores; S [*smoking*]: fumadores): M, S> F, S> M, NS> F, NS. [e] Después de una sola dosis oral de 9.5 ± 4 mg para sujetos masculinos sanos; $C_{máx,ss}$ ~20 ng/mL después de una dosis oral de 10 mg administrada una vez al día.

Referencias: Callaghan JT, *et al*. Olanzapine. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clin Pharmacokinet* **1999;***37*:177–193. Kassahun K, *et al*. Disposition and biotransformation of the antipsychotic agent olanzapine in humans. *Drug Metab Dispos* **1997**;*25*:81–93. *PDR*54, **2000**, p. 1649.

[a] El olmesartán se administra como un profármaco, olmesartán medoxomilo. Se reportan los datos farmacocinéticos para el olmesartán. [b] Después la administración de 40 mg/d de olmesartán medoxomilo durante 10 días.

Referencias: Rohatgi S, *et al*. Pharmacokinetics of amlodipine and olmesartan after administration of amlodipine besylate and olmesartan medoxomil in separate dosage forms and as a fixed-dose combination. *J Clin Pharmacol*, **2008**,*48*:1309–1322. Drugs@FDA. Benicar label approved on July 13, 2005. Available at: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Accessed May 17, 2010.

[a] El oxaliplatino es un complejo de organoplatino; el Pt se coordina con diaminociclohexano (DACH, *diaminocyclohexane*) y un ligando de oxalato como grupo saliente. El oxaliplatino (Ox, *oxaliplatin*) se somete a biotransformación no enzimática que da lugar a derivados reactivos, notablemente $Pt(DACH)C_{l2}$ (PtDC). Se cree que la actividad antitumoral y la toxicidad se relacionan con la concentración de oxaliplatino y PtDC en ultrafiltrado plasmático (es decir, concentración libre). Para administración intravenosa solamente. [c] ~54% del platino eliminado se recupera en la orina. [d] La unión a proteínas plasmáticas es irreversible. [e] La *CL* del platino total es mucho menor; ~2-4 mL/min/kg. [f] La eliminación de especies de platino en plasma sigue un patrón triexponencial. La $t_{½}$ citada indica la de la primera fase, que es la clínicamente relevante. La $t_{½}$ para las dos fases más lentas es de 17 y 391 h. [g] Concentración estable de ultrafiltrado plasmático de Ox y PtDC después de una infusión intravenosa de 85 mg/m² durante 2 h en el transcurso de los ciclos 1 y 2.

*Referencias: PDR*58, **2004**, pp. 3024–3025. Shord SS, *et al*. Oxaliplatin biotransformation and pharmacokinetics: a pilot study to determine the possible relationship to neurotoxicity. *Anticancer Res* **2002**;*22*:2301–2309.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Oxcarbazepina[a]							
–	O: <1	–	O: 67.4[b]	–	O: ~2	HC: 2-4[e]	HC: 8.5 ± 2.0 µg/mL[e]
	– HC: 27	HC: 45	HC:↓ RD,[c] Anc		HC: 8-15		
			HC: ↑ Niños[d]		HC:↑ RD, Anc		
Oxibutinina[a]							
1.6-10.9	<1	–	8.1 ± 2.3[b]	1.3 ± 0.4[b]	IV: 1.9 ± 0.35[b,c]	IR: 5.0 ± 4.2[d]	IR: 12.4 ± 4.1 ng/mL[d]
						XL: 5.2 ± 3.7[d]	XL: 4.2 ± 1.6 ng/mL[d]
Oxicodona[a]							
CR: 60-87[b]	–[c]	45	12.4 (9.2-15.4)	2.0 (1.1-2.9)	2.6 (2.1-3.1)[d]	CR: 3.2 ± 2.2[e]	CR: 15.1 ± 4.7 ng/mL[e]
IR: 42 ± 7[b]						IR: 1.6 ± 0.8[e]	IR: 15.5 ± 4.5 ng/mL[e]
Paclitaxel							
Bajo	5 ± 2	88-98[a]	5.5 ± 3.5[b]	2.01 ± 1.2	31 ± 1[c]	–	0.85 ± 0.21 µM[d]
Paliperidona[a]							
28 (ER oral)[b,c]	59 (51-67) (ER oral)	74	3.70 ± 1.04[d]	9.1[d] (ER oral)	28.4 ± 5.1[d] (ER oral)	22 (2.0-24) [d] (ER oral)	10.7 ± 3.3 ng/mL[d] (ER oral)
		↓ LD	↑ LD[e]				
					25-49 días (IM PP)[f]	13 días (IM PP)	

[a] Datos de sujetos masculinos adultos sanos. Sin diferencias de género significativas. La oxcarbazepina (O, *oxcarbazepine*) experimenta un extenso metabolismo de primer paso dando lugar a un metabolito activo, 10-hidroxicarbamazepina (HC, *hydroxycarbamazepine*). La reducción por enzimas citosólicas es estereoselectiva (80% de enantiómero S, 20% de enantiómero R), pero ambos muestran actividad farmacológica similar. [b] Se reporta *CL/F* para O. La HC se elimina por glucuronidación. [c] Aumento de AUC para HC, insuficiencia renal moderada a grave. [d] La AUC para HC disminuyó, niños <6 años de edad. [e] Después de una dosis de 300 mg de oxcarbazepina por vía oral dos veces al día durante 12 días.

Referencias: Battino D, *et al*. Clinical pharmacokinetics of antiepileptic drugs in paediatric patients. Part II. Phenytoin, carbamazepine, sulthiame, lamotrigine, vigabatrin, oxcarbazepine and felbamate. *Clin Pharmacokinet* **1995;***29*:341–369. Lloyd P, *et al*. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Epilepsia* **1994;***35*(suppl 3):S10–S13. Rouan MC, *et al*. The effect of renal impairment on the pharmacokinetics of oxcarbazepine and its metabolites. *Eur J Clin Pharmacol* **1994**;*47*:161–167. Van Heiningen PN, *et al*. The influence of age on the pharmacokinetics of the antiepileptic agent oxcarbazepine. *Clin Pharmacol Ther* **1991**;*50*:410–419.

[a] Datos de sujetos femeninos sanos. Sin significativas diferencias de género. Mezcla racémica; la actividad anticolinérgica reside predominantemente en enantiómero R; no muestra estereoselectividad para la actividad antiespasmódica. La oxibutinina experimenta un extenso metabolismo de primer paso a *N*-desetiloxibutinina (DEO, N-*desethyloxybutynin*), un metabolito anticolinérgico activo. Metabolizada principalmente por CYP3A intestinal y hepático. Se reportan parámetros cinéticos de oxibutinina racémica. [b] Datos para una dosis IV de 1 mg, suponiendo un peso corporal de 70 kg. Se reporta un volumen mayor (2.8 L/kg) y $t_{½}$ (5.3 h) más prolongada para una dosis intravenosa de 5 mg. [c] Exhibe una $t_{½}$ aparente más prolongada después de la dosificación oral debido a una cinética de absorción limitada para el ritmo: $t_{½}$ de liberación inmediata (IR) = 9 ± 2 h; $t_{½}$ de liberación prolongada (XL) = 14 ± 3 h. La $t_{½}$ aparente para DEO fue de 4.0 ± 1.4 h y 8.3 ± 2.5 h para las formulaciones IR y XL, respectivamente. [d] Después de una dosis de 5 mg IR administrada tres veces al día o 15 mg XL administrada una vez al día durante 4 días. Las concentraciones máximas de DEO en estado de equilibrio fueron de 45 y 23 ng/mL para IR y XL, respectivamente.

Referencias: Gupta SK, *et al*. Pharmacokinetics of an oral once-a-day controlled-release oxybutynin formulation compared with immediate-release oxybutynin. *J Clin Pharmacol* **1999**;*39*:289–296. *PDR*54, **2000**, p. 507.

[a] La oxicodona se metaboliza principalmente por CYP3A4/5, con una contribución menor de CYP2D6. La oximorfina es un metabolito activo producido por *O*-desalquilación mediada por CYP2D6. Las concentraciones circulantes de oximorfina son demasiado bajas para contribuir significativamente a los efectos opioides de la oxicodona. Se reportan los datos de sujetos masculinos y femeninos sanos. [b] Se reportan valores para OXYCONTIN [liberación controlada de oxicodona (CR)] y tabletas de liberación inmediata (IR). [c] Hasta 19% se excreta sin cambios después de una dosis oral. [d] La $t_{½}$ aparente para la formulación oral de CR es ~5 h, lo que muy probablemente refleja una cinética de eliminación terminal limitada por la absorción. [e] Después de administrar 10 mg de OXYCONTIN (CR) dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio o una tableta IR de 5 mg administrada cada 6 h hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Benziger DP, *et al*. Differential effects of food on the bioavailability of controlled-release oxycodone tablets and immediate-release oxycodone solution. *J Pharm Sci* **1996;***85*:407–410. *PDR*58, **2004**, pp. 2854–2855. Takala A, *et al*. Pharmacokinetic comparison of intravenous and intranasal administration of oxycodone. *Acta Anaesthesiol Scand* **1997;***47*:309–312.

[a] La unión del fármaco a los dispositivos de filtración de diálisis puede conducir a una sobrestimación de la fracción de unión a proteínas (88% sugerido). [b] Metabolizado por CYP2C8 y CYP3A, y sustrato para P-glucoproteína. [c] $t_{½}$ de la acumulación promedio; se reportan $t_{½}$ terminales más prolongadas de hasta 50 h. [d] Concentración de estado de equilibrio durante una infusión intravenosa de 250 mg/m² administrada durante 24 horas a pacientes adultos con cáncer.

Referencia: Sonnichsen DS, *et al*. Clinical pharmacokinetics of paclitaxel. *Clin Pharmacokinet* **1994;***27*:256–269.

[a] La paliperidona, también conocida como el metabolito activo 9-hidroxi de la risperidona, se comercializa como una tableta oral de liberación prolongada (Invega) o en forma de éster de palmitato insoluble en agua como inyección IM de acción prolongada una vez al mes (Invega Sustenna). La paliperidona es un racemato, y sus enantiómeros tienen perfiles farmacológicos similares. Los enantiómeros (+) y (–) de la paliperidona se interconvierten, alcanzando una relación AUC (+) a (–) de ~1.6 en el estado de equilibrio. [b] La comida rica en grasa/alta en calorías aumentó la $C_{máx}$ y el AUC en un 60 y 54%, respectivamente. [c] No se dispone de datos sobre la biodisponibilidad absoluta del palmitato de paliperidona IM (IM PP). El régimen de inicio para Invega Sustenna (234 mg/156 mg en el músculo deltoides el día 1/día 8) produce concentraciones de paliperidona que coinciden con el rango observado con la paliperidona oral ER de 6-12 mg. [d] En estado de equilibrio durante dosis de 3 mg una vez al día, asumiendo un peso corporal promedio de 73 kg. V_z se estima a partir de *CL/F* y $t_{½}$. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada mostraron un aumento modesto en la eliminación y la fracción libre en plasma con ningún cambio significativo en el AUC libre. La aparente $t½$ terminal prolongada de la paliperidona después de la inyección IM de depósito refleja la lenta disolución del palmitato de paliperidona y la liberación de paliperidona activa.

Referencias: Boom S, *et al*. Single- and multiple-dose pharmacokinetics and dose proportionality of the psychotropic agent paliperidone extended release. *J Clin Pharmacol* **2009;***49*:1318–1330. Drugs@FDA [Internet]. Invega label approved on April 27, 2007; Invega Sustenna label approved on July 31, 2009 [citado 1 ene 2010]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Pantoprazol[a]							
77 (67-89)	—[b]	98	2.8 ± 0.9	0.17 ± 0.04	1.1 ± 0.4	2.6 ± 0.9	2.5 ± 0.7 μg/mL[c]
			↓ LD		↑ LD		
Paroxetina							
Dependiente de la dosis[a]	<2	95	8.6 ± 3.2[a,b]	17 ± 10[c]	17 ± 3[d]	5.2 ± 0.5[e]	EM: ~130 nM[e]
			↓ LD, Anc	↑ LD, Anc			PM: ~220 nM[e]
Pioglitazona[a]							
—	Insignificante	>99	1.2 ± 1.7[b]	0.63 ± 0.41[b]	11 ± 6[c]	P: 3.5 (1-4)[d]	P: 1.6 ± 0.2 μg/ mL[d]
						M-III: 11 (2-48)[d]	M-III: 0.4 ± 0.2 μg/ mL[d]
						M-IV: 11 (4-16)[d]	M-IV: 1.4 ± 0.5 μg/ mL[d]
Pirazinamida[a]							
—[b]	4-14[c]	10	1.1 (0.2-2.3)[d]	0.57 (0.13-1.04)[c]	6 (2-23)	1-2[e]	35 (19-103) μg/mL[e]
			↑ Niños		↓ Niños		
Posaconazol							
—[a]	—	98	11.7 ± 6.4[b]	11.9[b]	21.6 ± 8.4	4 (3-12)	324 ± 161 ng/mL[c]
Pramipexol[a]							
>90[b]	~90	15	8.2 ± 1.4[b]	7.3 ± 1.7[b]	11.6 ± 2.57	1-2	M: 1.6 ± 0.23 ng/mL[e]
			↓ Anc, RD,[c] PD[d]		↑ Anc, RD		F: 2.1 ± 0.25 ng/mL[e]

[a] El pantoprazol está disponible como una mezcla racémica de isómeros (+) y (–). El pantoprazol se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP2C19 (polimórfico). Los metabolizadores pobres (PM) muestran profundas diferencias en la *CL* (menor) y la $t_{½}$ (mayor) en comparación con los metabolizadores extensos (EM). En los EM de CYP2C19 no se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de pantoprazol (+) y (–), mientras que en los PM de CYP2C19, la *CL* de pantoprazol (–) fue significativamente mayor que la de pantoprazol (+). [b] No se recuperó medicamento sin cambios en la orina. [c] Después de una sola dosis oral de 40 mg.

Referencias: Drugs@FDA [Internet]. Protonix label approved on November 12, 2009 [citado 26 dic 2009]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Huber R, *et al*. Pharmacokinetics of lansoprazole in man. *Int J Clin Pharmacol Ther* **1996**;*34*:185–194. Pue MA, *et al*. Pharmacokinetics of pantoprazole following single intravenous and oral administration to healthy male subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **1993**;*44*:575–578. Tanaka M, *et al*. Stereoselective pharmacokinetics of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in extensive and poor metabolizers of S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* **2001**;*69*:108–113.

[a] Metabolizado por CYP2D6 (polimórfico); en metabolizadores extensos (EM) se somete a una autoinhibición de la *CL* metabólica dependiente del tiempo y de la dosis. [b] Se reporta *CL/F* para dosificación múltiple en EM. Los datos de dosis única son significativamente mayores. En los metabolizadores lentos (PM) de CYP2D6, *CL/F* = 5.0 ± 2.1 mL/min/kg para dosis múltiples. [c] Se reporta $V_{área}/F$. [d] Se reportan datos para dosis múltiples en EM. En PM, la $t_{½}$ = 41 ± 8 h. [e] $C_{máx}$ media estimada después de una dosis oral de 30 mg administrada una vez al día durante 14 días a adultos fenotipados como EM y PM de CYP2D6. Hay una significativa acumulación desproporcionada de fármaco en la sangre cuando se pasa de la dosificación única a la múltiple debido a la autoinactivación de CYP2D6.

*Referencias: PDR*54, **2000**, p. 3028. Sindrup SH, *et al*. The relationship between paroxetine and the sparteine oxidation polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* **1992;***51*:278–287.

[a] Datos de sujetos masculinos y femeninos sanos y de pacientes con diabetes tipo 2. La pioglitazona (P, *pioglitazone*) se metaboliza de manera extensa por CYP2C8, CYP3A4 y otras isoenzimas CYP. Dos los principales metabolitos (M-III y M-IV) se acumulan en la sangre y contribuyen al efecto farmacológico. [b] Se reportó *CL/F* y $V_{área}/F$. La *CL/F* es más baja en mujeres que en hombres. [c] La $t_{½}$ de M-III y M-IV en estado de equilibrio es de 29 y 27 h, respectivamente. [d] Después de una dosis oral de 45 mg administrada una vez al día durante 10 días.

Referencias: Budde K, *et al*. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* **2003;***55*:368–374. *PDR*58, **2004**, p. 3186.

[a] La pirazinamida se hidroliza en el hígado a un metabolito activo, el ácido 2-pirazinoico. Las concentraciones máximas de ácido 2-pirazinoico reportadas oscilan entre 0.1 y 1 veces la concentración del fármaco original. Los datos de pirazinamida que se reportan corresponden a adultos masculinos y femeninos con tuberculosis. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, pero la droga se absorbe bien con base en la recuperación del fármaco original y los metabolitos (70%). [c] Recuperación del fármaco sin cambios después de una dosis oral; la recuperación de ácido pirazinoico es del 37 ± 5%. [c] Se reporta *CL/F* y $V_{área}/F$. [e] Después de una dosis oral diaria de 15-53 mg/kg hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Bareggi SR, *et al*. Clinical pharmacokinetics and metabolism of pyrazinamide in healthy volunteers. *Arzneimittelforschung* **1987;***37*:849–854. Lacroix C, *et al*. Pharmacokinetics of pyrazinamide and its metabolites in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **1989**;*36*:395–400. *PDR*58, **2004**, p. 766. Zhu M, *et al*. Population pharmacokinetic modeling of pyrazinamide in children and adults with tuberculosis. *Pharmacotherapy* **2002**;*22*:686–695.

[a] ~66% de una dosis oral de posaconazol se excreta sin cambios en las heces. No está claro si esto representa una excreción biliar significativa o una dosis no absorbida. [b] Se reportó *CL/F* y V_d/F. [c] Después de una sola dosis de 400 mg de una suspensión oral.

Referencias: Courtney R, *et al*. Posaconazole pharmacokinetics, safety, and tolerability in subjects with varying degrees of chronic renal disease. *J Clin Pharmacol* **2005;***45*:185–192. Dodds Ashley ES, *et al*. Pharmacokinetics of posaconazole administered orally or by nasogastric tube in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* **2009**;*53*:2960–2964.

[a] Datos de adultos sanos de ambos sexos. Sin significativas diferencias de género. [b] Biodisponibilidad estimada a partir de la recuperación urinaria de fármaco sin cambios. Se reportó *CL/F* y $V_{área}$. [c] Reducción de *CL/F*, insuficiencia renal moderada a grave. [d] Enfermedad de Parkinson (PD, *Parkinson disease*); *CL/F* reducido con disminución de la función renal. [e] Después de una dosis oral de 0.5 mg administrada tres veces al día durante 4 días a adultos masculinos (M) y femeninos (F).

Referencias: Lam YW. Clinical pharmacology of dopamine agonists. *Pharmacotherapy* **2000;***20*:17S–25S. *PDR*54, **2000**, p. 2468. Wright CE, *et al*. Steady-state pharmacokinetic properties of pramipexole in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* **1997;***37*:520–525.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Pramlintida[a]							
30–40%[b]	—	~60[c]	Baja: 14.9 ± 3.9[d]	0.43	IV: 0.4-0.75	0.32-0.35[e]	Baja: 21 ± 3 pmol/L[e]
			Alta: 14.5 ± 4.0[d]	0.71	SC: 0.5-0.83		Alta: 77 ± 22 pmol/L[e]
Pravastatina							
18 ± 8	47 ± 7	43-48	13.5 ± 2.4	0.46 ± 0.04	0.8 ± 0.2[b]	1-1.4[c]	28-38 ng/mL[c]
			↓ LD		↔ Anc, RD[a]		
			↔Anc, RD[a]				
Praziquantel[a]							
—[b]	Insignificante	80-85	5 mg/kg: 467[c]	50 mg/kg: 9.55 ± 2.86	5 mg/kg: 0.8-1.5[c]	1.5-1.8[e]	0.8-6.3 µg/mL[e]
			40-60 mg/kg: 57-222[c]		40-60 mg/kg: 1.7-3.0[c]		
			↓ LD[d]		↑ LD		
Prednisolona							
82 ± 13	26 ± 9[a]	90-95 (<200 ng/mL)[b]	1.0 ± 0.16[c]	0.42 ± 0.11[e]	2.2 ± 0.5	1.5 ± 0.5[f]	458 ± 150 ng/mL[f]
	↑ Anc	~70 (>1 µg/mL)	↓ Anc,[d] LD[d]	↓ Anc, Obes[d]	↑ Anc[d]		
		↓ Anc, LD					
Prednisona							
80 ± 11[a]	3 ± 2[b]	75 ± 2[c]	3.6 ± 0.8[d]	0.97 ± 0.11[d]	3.6 ± 0.4[d]	P: 2.1-3.1[e]	P: 62-81 ng/mL[e]
						PL: 1.2-2.6[e]	PL: 198-239 ng/mL[e]

[a] La pramlintida es un péptido sintético análogo de la amilina para el tratamiento de la diabetes tipo 1 y tipo 2. Se metaboliza en los riñones a por lo menos un metabolito activo primario: des-lys(1)pramlintida (2-37 pramlintida) con una $t_{½}$ similar a la del fármaco original. [b] La administración SC tiene mayor variabilidad en la respuesta cuando la inyección se realiza en el brazo en comparación con la del abdomen o el muslo. [c] No está muy unido a las células sanguíneas o la albúmina. [d] Basado en la infusión intravenosa de una dosis baja de 30 µg para la diabetes tipo 1 y una dosis alta de 100 µg para la diabetes tipo 2. [e] Después de una baja dosis SC de 30 µg y una dosis alta SC de 100 µg.

Referencias: Colburn WA, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of AC137 (25,28,29 triproamylin, human) after intravenous bolus and infusion doses in patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Pharmacol* **1996;***36*:13–24. Drugs@FDA [Internet]. SymLin label approved on September 25, 2007 [citado 1 ago 2009]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/DrugsatFDA/. Kolterman OG, *et al*. Effect of 14 days' subcutaneous administration of the human amylin analogue, pramlintide (AC137), on an intravenous insulin challenge and response to a standard liquid meal in patients with IDDM. *Diabetologia* **1996;***39*:492–499.

[a] Aunque la *CL* renal disminuye con la reducción de la función renal, no se observan cambios significativos en *CL/F* o $t_{½}$ después de la administración oral como resultado de la biodisponibilidad baja y muy variable. [b] Para la administración oral se reportó una $t_{½}$ = 1.8 ± 0.8 h, probablemente con una tasa limitada por la absorción. [c] Rango de los valores medios de diferentes estudios después de una sola dosis oral de 20 mg.

Referencias: Corsini A, *et al*. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* **1999**;*84*:413–428. Desager JP, *et al*. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* **1996;***31*:348–371. Quion JA, *et al*. Clinical pharmacokinetics of pravastatin. *Clin Pharmacokinet* **1994;***27*:94–103.

[a] Datos de pacientes masculinos y femeninos con esquistosomiasis. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. El praziquantel se absorbe bien (80%) pero se somete a un metabolismo significativo de primer paso (hidroxilación), cuya extensión parece ser dependiente de la dosis. [c] Se reporta *CL/F* y V_{ss}/F; *CL/F* y $t_{½}$ dependen de la dosis. [d] Reducción de *CL/F*, insuficiencia hepática moderada a grave. [e] Rango de los valores medios de diferentes estudios después de una sola dosis oral de 40-60 mg/kg.

Referencias: Edwards G, *et al*. Clinical pharmacokinetics of anthelmintic drugs. *Clin Pharmacokinet* **1988;***15*:67–93. el Guiniady MA, *et al*. Clinical and pharmacokinetic study of praziquantel in Egyptian schistosomiasis patients with and without liver cell failure. *Am J Trop Med Hyg* **1994;***51*:809–818. Jung H, *et al*. Clinical pharmacokinetics of praziquantel. *Proc West Pharmacol Soc* **1991;***34*:335–340. Sotelo J, *et al*. Pharmacokinetic optimisation of the treatment of neurocysticercosis. *Clin Pharmacokinet* **1998;***34*:503–515. Watt G, *et al*. Praziquantel pharmacokinetics and side effects in *Schistosoma japonicum*-infected patients with liver disease. *J Infect Dis* **1988;***157*:530–535.

[a] La prednisolona y la prednisona son interconvertibles; un 3 ± 2% adicional se excreta como prednisona. [b] La extensión de la unión a proteínas plasmáticas depende de la concentración sobre el rango encontrado. [b] La *CL* total aumenta a medida que se satura la unión a proteínas. La *CL* del fármaco libre aumenta leve pero significativamente al aumentar la dosis. [c] Los cambios son para el medicamento libre. [e] *V* aumenta con la dosis debido a la unión a proteínas saturables. [d] Después de una dosis oral de 30 mg administrada dos veces al día durante 3 días a adultos masculinos sanos. La proporción de prednisolona/prednisona es dependiente de la dosis y puede variar de 3 a 26 en un rango de concentración de prednisolona de 50-800 ng/mL.

Referencias: Frey BM, *et al*. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet* **1990;***19*:126–146. Rohatagi S, *et al*. Pharmacokinetics of methylprednisolone and prednisolone after single and multiple oral administration. *J Clin Pharmacol* **1997;***37*:916–925.

[a] Mediciones comparadas con la dosis intravenosa equivalente de prednisolona (PL, *prednisolone*). [b] 15 ± 5% adicional excretado como PL. [c] En contraste con la PL, no hay dependencia de la concentración. [d] Los valores cinéticos para la prednisona (P, *prednisone*) a menudo se reportan en términos de valores para la PL, su metabolito activo. Sin embargo, los valores citados aquí pertenecen a P. [e] Rango de datos medios para P y PL después de una dosis oral única de 10 mg administrada a adultos sanos como diferentes formulaciones patentadas.

Referencias: Gustavson LE, *et al*. The macromolecular binding of prednisone in plasma of healthy volunteers including pregnant women and oral contraceptive users. *J Pharmacokinet Biopharm* **1985;***13*:561–569. Pickup ME. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet* **1979**;*4*:111–128. Sullivan TJ, *et al*. Comparative bioavailability: eight commercial prednisone tablets. *J Pharmacokinet Biopharm* **1976**;*4*:157–172.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Pregabalina							
≥90[a]	90-99	0	0.96-1.2[b,c]	0.5	5-6.5	1[a]	8.5 μg/mL[e]
			↓ RD[d]				

[a] La biodisponibilidad no varía con dosis de hasta 600 mg. La $T_{máx}$ se retrasa de 1-3 h y la $C_{máx}$ disminuye en un 25-30% cuando se administra pregabalina con alimentos. No se observan cambios en la AUC o el grado de absorción. [b] La pregabalina experimenta un metabolismo mínimo; se ha identificado un metabolito *N*-metilado en la orina y representa 0.9% de la dosis oral. [c] La eliminación renal media en sujetos jóvenes sanos oscila entre 67 y 81 mL/min y supone un peso corporal de 70 kg. La farmacocinética de pregabalina es independiente de la dosis y predecible a partir de dosis únicas a múltiples. [d] La eliminación de pregabalina es proporcional a CL_{cr}; por tanto, la dosificación se puede ajustar de acuerdo con CL_{cr} en la disfunción renal. La pregabalina plasmática disminuyó en ~50% después de 4 h de hemodiálisis. [e] Concentración de estado de equilibrio en sujetos sanos que reciben 200 mg de pregabalina cada 8 h.

Referencias: Bialer M, *et al*. Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the fifth Eilat conference (Eilat V). *Epilepsy Res* **2001;***43*:11–58. Brodie MJ, *et al*. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia* **2005;***46*:1407–1413. *Physicians' Desk Reference,* 63rd ed. Montvale, NJ: Physicians' Desk Reference Inc; **2008**. p. 2527–2534.

Procainamida[a]							
83 ± 16	67 ± 8	16 ± 5	CL = 2.7 CL_{cr} + 1.7	1.9 ± 0.3	3.0 ± 0.6	M: 3.6[d]	M: 2.2 μg/mL[d]
	↓ LD		+ 3.2 (rápido)[b] o + 1.1 (lento)[b]	↓ Obes	↑ RD[c]	F: 3.8[d]	F: 2.9 μg/mL[d]
			↑ Niños		↓ Niños, Neo		

[a] Metabolito activo, *N*-acetilprocainamida (NAPA, *N-acetylprocainamide*); CL = 3.1 ± 0.4 mL/min/kg, V = 1.4 ± 0.2 L/kg, y $t_{½}$ = 6.0 ± 0.2 h. [b] CL calculado usando unidades de mL/min/kg para CL_{cr}. La CL depende del fenotipo de acetilación NAT2. Se utilizará un valor medio de 2.2 si el fenotipo es desconocido. [c] La $t_{½}$ para la procainamida y la NAPA aumentó en pacientes con RD. [d] Valores medios de cuadrados mínimos después de una dosis oral de 1 000 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio en adultos hombres (M) y mujeres (F). La media de las concentraciones máximas de NAPA fue de 2.0 y 2.2 μg/mL para adultos varones y mujeres, respectivamente; $T_{máx}$ = 4.1 y 4.2 h, respectivamente.

Referencias: Benet LZ, *et al*. Die renale Elimination von Procainamide: Pharmacokinetik bei Niereninsuffizienz. En: Braun J, *et al*., ed. *Die Behandlung von Herzrhythmusstorungen bei Nierenkranken.* Basel: Karger; **1984**, 96–111. Koup JR, *et al*. Effect of age, gender, and race on steady state procainamide pharmacokinetics after administration of Procanbid sustained-release tablets. *Ther Drug Monit* **1998**;*20*:73–77.

Propofol[a]							
—[b]	—	98.3-98.8[c]	27 ± 5	1.7 ± 0.7[f]	3.5 ± 1.2[f]	—	SS: 3.5 ± 0.06 μg/mL[g]
			↑ Niños[d]	↑ Niños[d]			
			↓ Anc[e]	↓ Anc[e]			E: 1.1 ± 0.4 μg/mL[g]

[a] Datos de pacientes sometidos a cirugía electiva y de voluntarios sanos. El propofol se metaboliza de manera extensa por UGT. [b] Para administración intravenosa solamente. [c] Fracción ligada a sangre total. Dependiente de la concentración: 98.8% a 0.5 μg/mL y 98.3 a 32 μg/mL. [d] Aumento de CL y volumen central en niños de 1-3 años de edad. [e] Disminución de la CL y volumen central en pacientes ancianos. [e] $V_{área}$ es mucho más grande que V_{ss}. Se reportó una $t_{½}$ terminal mucho más larga después de una infusión intravenosa prolongada. [e] Concentración que produce anestesia después de una infusión hasta alcanzar el estado de equilibrio (SS) y al salir (E) de la anestesia.

Referencias: Mazoit JX, *et al*. Binding of propofol to blood components: implications for pharmacokinetics and for pharmacodynamics. *Br J Clin Pharmacol* **1999;***47*:35–42. Murat I, *et al*. Pharmacokinetics of propofol after a single dose in children aged 1–3 years with minor burns. Comparison of three data analysis approaches. *Anesthesiology* **1996;***84*:526–532. Servin F, *et al*. Pharmacokinetics of propofol infusions in patients with cirrhosis. *Br J Anaesth* **1990;***65*:177–183.

Propranolol[a]							
26 ± 10	<0.5	87 ± 6[b]	16 ± 5[c,d]	4.3 ± 0.6[c]	3.9 ± 0.4[c]	P: 1.5[e]	P: 49 ± 8 ng/mL[e]
↑ LD		↑ Emb, Obes	↑ LD	↑ Obes, Fem	↓ LD	HP: 1.0[e]	HP: 37 ± 9 ng/mL[e]
		↓ LD	↓ LD, Obes, Fem				

[a] Mezcla racémica. Para el enantiómero S-(–) (100 veces más activo) que el enantiómero R-(+), la CL es 19% más baja y el $V_{área}$ es 15% más bajo debido a un mayor grado de unión a proteínas (18% más bajo que la fracción libre); por tanto, no hay diferencia en la $t_{½}$. Metabolito activo, 4-hidroxipropranolol (HP). [b] El fármaco está unido principalmente a la glucoproteína ácida α_1, que aumenta en una serie de condiciones inflamatorias. [c] Basado en mediciones de sangre; relación de concentración sangre-plasma = 0.89 ± 0.03. [d] CYP2D6 cataliza la formación de HP; CYP1A2 es responsable de la mayor parte del metabolito *N*-desisopropilo; UGT cataliza la principal vía de eliminación por conjugación. [e] Propranolol (P) y HP después de una sola dosis oral de 80 mg administrada a adultos sanos. El factor de acumulación plasmática fue de 3.6 veces después de que se administraran 80 mg cuatro veces al día en estado de equilibrio. Una concentración de 20 ng/mL dio una disminución de 50% en cardioaceleración inducida por ejercicio. Los efectos antianginosos se manifiestan a 15-90 ng/mL. Se puede requerir una concentración de hasta 1 000 ng/mL para controlar las arritmias ventriculares.

Referencias: Colangelo PM, *et al*. Age and propranolol stereoselective disposition in humans. *Clin Pharmacol Ther* **1992**;*57*:489–494. Walle T, *et al*. 4-Hydroxypropranolol and its glucuronide after single and long-term doses of propranolol. *Clin Pharmacol Ther* **1980;***27*:22–31.

Pseudoefedrina[a]							
~100	43-96[b]	—	7.33[b,c]	2.64-3.51[c]	4.3-8[b,c]	IR: 1.4-2[d]	IR: 177-360 ng/mL[d]
						CR: 3.8-6.1[d]	CR: 265-314 ng/mL[d]

[a] Datos de individuos de ambos sexos adultos sanos. [b] A un pH urinario alto (>7.0), la pseudoefedrina se reabsorbe de manera extensa; la $t_{½}$ aumenta y CL disminuye. [c] Se reporta CL/F, V/F y $t_{½}$ para la dosis oral. [d] Rango de los valores medios de diferentes estudios después de la administración de una dosis única de comprimido o de jarabe de liberación inmediata (IR) de 60 mg o cápsula de liberación controlada (CR) de 120 mg.

Referencia: Kanfer I, *et al*. Pharmacokinetics of oral decongestants. *Pharmacotherapy* **1993;***13*:116S–128S.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Quetiapina[a]							
9	<1%	83	19[b]	10 ± 4	6	1-1.8	278 ng/mL[c]
↑ Alimentos			↓ Anc, LD				
Quinapril[a]							
QT (Q): 52 ± 15[b]	Q (Q): 3.1 ± 1.2[c]	QT: 97	QT (QT): 0.98 ± 0.22[d]	QT (QT): 0.19 ± 0.04[d]	Q (Q): 0.8-0.9[c]	Q (Q): 1.4 ± 0.8[e]	Q (Q): 207 ± 89 ng/mL[e]
	QT (QT): 96[c]				QT (QT): 2.1-2.9[d]	QT (Q): 2.3 ± 0.9[e]	QT (Q): 923 ± 277 ng/mL[e]
			↓ RD		↑ RD		
Quinina[a]							
76 ± 11	N-A: 12-20	N-A: ~85-90[b]	N-A: 1.9 ± 0.5	N-A: 1.8 ± 0.4	N-A: 11 ± 2	PO: 3.5-8.4[d]	Adultos
	M-A: 33 ± 18	M-A: 93-95[b]	M-A: 0.9-1.4	M-A: 1.0-1.7	M-A: 11-18		IV: 11 ± 2 µg/mL[d]
		↓ Neo	M-C: 0.4-1.4	M-C: 1.2-1.7	M-C: 12-16		PO: 7.3-9.4 µg/mL[d]
			↑ Tab	↓ Emb[c]	↓ Emb,[c] Tab		Niños
							IV: 8.7-9.4 µg/mL[d]
			↓ Anc		↑ LD, Anc		PO: 7.3 ± 1.1 µg/mL[d]
Raloxifeno[a]							
2[b]	<0.2	>95	735 ± 338[c]	2 348 ± 1 220[c]	28 (11-273)	6[d]	0.5 ± 0.3 ng/mL[d]
			↓ LD				
Raltegravir							
≥31.8 ± 9.4[a]	8.8 ± 4.7	83	16.1 (11.4, 22.6[b])[c]	—	α: 0.92 ± 0.21[d]	1.0[e]	4.5 (2.0, 10.2) µM[e]
					β: 12.5 ± 4.6[d]		

[a] Hidrolizado a su metabolito activo, quinaprilato. Se presentan los datos farmacocinéticos para quinapril (Q, *quinapril*) y quinaprilato (QT, *quinaprilat*) después de la administración oral de Q e intravenosa de QT. [b] Biodisponibilidad absoluta basada en las concentraciones plasmáticas de QT. [c] Datos para Q después de una dosis oral de 2.5-80 mg. [d] Datos para QT después de una dosis IV de QT de 2.5 mg. La $t_{½}$ de QT después la dosificación de Q es similar. [e] Después de una sola dosis oral de 40 mg. Sin acumulación de QT con dosificación múltiple.

Referencias: Breslin E, et al. A pharmacodynamic and pharmacokinetic comparison of intravenous quinaprilat and oral quinapril. *J Clin Pharmacol*, **1996**,*36*:414–421. Olson SC, *et al*. The clinical pharmacokinetics of quinapril. *Angiology*, **1989**,*40*:351–359. *PDR58*, **2004**, p. 2516.

[a] Se reportaron datos de adultos normales (N-A, *normal adults*) y una variedad de medias de diferentes estudios de adultos (M-A) o niños (M-C) con malaria. [b] Se correlaciona con las concentraciones séricas de glucoproteína ácida α_1. La unión aumenta en la malaria grave. [c] Datos de pacientes con malaria. [d] Después de una dosis única de 10 mg/kg administrada como infusión IV de 0.5-4 h, o por vía oral (PO) a niños o adultos con malaria. Una concentración >0.2 µg/mL para el fármaco libre se dirige al tratamiento del paludismo por *Plasmodium falciparum*. La oculotoxicidad y pérdida de audición/tinnitus asociados con concentraciones libres >2 µg/mL.

Referencias: Edwards G, *et al*. Clinical pharmacokinetics in the treatment of tropical diseases. Some applications and limitations. *Clin Pharmacokinet* **1994;***27*:150–165. Krishna S, *et al*. Pharmacokinetics of quinine, chloroquine and amodiaquine. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet* **1996;***30*:263–299.

[a] Datos de mujeres posmenopáusicas. Se somete a un metabolismo extenso de primer paso (catalizado por UGT) y reciclaje enterohepático. [b] ~60% de absorción del tracto gastrointestinal; sin afectación significativa producida por alimentos. [c] Se reporta *CL/F* y *V/F* para una dosis oral. [d] Después de una dosis oral única de 1 mg/kg.

Referencias: Hochner-Celnikier D. Pharmacokinetics of raloxifene and its clinical application. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* **1999;***85*:23–29. *PDR*54, **2000**, p. 1583.

[a] No se ha determinado la biodisponibilidad oral absoluta del raltegravir. Este grado mínimo de absorción oral se basa en la recuperación de radiactividad en la orina después de la administración oral de raltegravir marcado con ^{14}C en personas sanas. [b] Raltegravir se somete a *O*-glucuronidación mediada mayoritariamente por UGT1A1 y en menor medida por UGT1A3 y UGT1A9. El AUC de raltegravir es sólo modestamente elevado en individuos con el genotipo UGT1A1 *28/*28 en comparación con el genotipo *1/*1. [c] Media geométrica (intervalo de confianza de 95%) de los parámetros farmacocinéticos después de una sola dosis oral de 400 mg. Se registra eliminación oral aparente (*CL/F*). [d] La cronología de la concentración plasmática del raltegravir exhibe cinética de lavado multifásico. Se reportan las $t_{½}$ iniciales (α) y terminales (β) porque la fase precoz representa una gran parte del AUC desde el tiempo 0 hasta ∞. [e] Mediana para $T_{máx}$ y media geométrica (intervalo de confianza de 95%) para $C_{máx}$ después de un régimen de monoterapia de 400 mg dos veces al día durante 10 días en pacientes sin tratamiento previo infectados por VIH-1.

Referencias: Drugs@FDA [Internet]. Isentress label approved on July 8, 2009 [citado 22 ago 2009]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/Scripts/cder/Drugsat-FDA/. Kassahun K, *et al*. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab Dispos* **2007;***35*:1657–1663. Wenning LA, *et al*. Lack of a significant drug interaction between raltegravir and tenofovir. *Antimicrob Agents Chemother* **2008;***52*:3253–3258. Wenning LA, *et al*. Pharmacokinetics of raltegravir in individuals with UGT1A1 polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* **2009;***85*:623–627.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Ramelteon[a]							
1.8[b]	<0.1%	82	13.1[c]	1.05	P: 1.3 ± 0.5[e]	P: 1.6 ± 0.5	P: 6.9 ± 7.8 ng/mL[e,f]
			↓ Anc, LD[d]		M: 2.3 ± 0.5[e]		M: 110 ± 29 ng/mL[e,f]
					↑ Anc		
Ramiprilo[a]							
R (R): 28[b]	R (R): <2[c]	R: 73 ± 2	R (R): 23[d]	—	R (R): 5 ± 2	R (R): 1.2 ± 0.3[g]	R (R): 43.3 ± 10.2 ng/mL[g] RT (R): 24.1 ± 5.6 ng/mL[g]
RT (R): 48[b]	RT (R): 13 ± 6[c]	RT: 56 ± 2	RT: —[e]		RT (R): 9-18[f] ↑ RD	RT (R): 3.0 ± 0.7[g]	
Ranitidina							
52 ± 11	69 ± 6	15 ± 3	10.4 ± 1.1	1.3 ± 0.4	2.1 ± 0.2	2.1 ± 0.31[a]	462 ± 54 ng/mL[a]
↑ LD	↓ RD		↓ RD, Anc		↑ RD, LD, Anc		
Regorafenib[a]							
—[b] ↑ Alimentos	—	99.5	0.54[c]	—	R: 28 (14-28)[d] M2: 20-30[d] M5: 50-60[d]	4	R: 3.9 (35-44) μg/mL[e] M2: 3.2 μg/mL[e] M5: 4.0 μg/mL[e]
Remifentanilo[a]							
—[b]	Insignificante	92	40-60	0.3-0.4 ↓ Envej[e]	0.13-0.33	—	~20 ng mL[d]
			↓ Envej[e]				

[a] El ramelteon experimenta metabolismo oxidativo primario seguido de glucuronidación como metabolismo secundario. El CYP1A2 es la principal enzima involucrada en el metabolismo oxidativo; CYP3A y CYP2C9 también están involucrados como enzimas menores. Se observó una elevación notable en $C_{máx}$ y AUC con la administración simultánea del potente inhibidor CYP1A2 de fluvoxamina. El metabolito M-II contribuye a los efectos hipnóticos del ramelteon. M-II tiene 1/5 a 1/10 de la afinidad de ramelteon como agonista de los receptores de melatonina (MT-1 y MT-2); sin embargo, circula a concentraciones de 20 a 100 veces mayores en relación con ramelteon. [b] La poca disponibilidad sistémica de ramelteon se debe al extenso metabolismo de primer paso. Una comida rica en grasas produce una elevación de $C_{máx}$ y AUC; $T_{máx}$ está ligeramente retrasado. [c] Calculado asumiendo un peso corporal de 70 kg. Aunque no se muestra, la variabilidad interindividual es notablemente grande. [d] Elevación de cuatro y 10 veces en el AUC en insuficiencia hepática leve y moderada. [e] P = medicamento principal; M = metabolito M-II. [f] $C_{máx}$ después de una dosis oral única de 16 mg de ramelteon en sujetos adultos jóvenes. No existe una acumulación mensurable de fármaco original o metabolito activo debido a su corta $t_{½}$ de eliminación.

Referencias: Drugs@FDA [Internet]. Rozerem label approved on October 20, 2008 [citado 23 ago 2008]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Greenblatt DJ, *et al*. Age and gender effects on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ramelteon, a hypnotic agent acting via melatonin receptors MT 1 and MT2. *J Clin Pharmacol* **2006;***47*:485–496. McGechan A, *et al*. Ramelteon. *CNS Drugs* **2005**;*19*:1057–1065.

[a] Hidrolizado a su metabolito activo, raniprilato (RT, *ramiprilat*). Se presentan los datos de farmacocinética para raniprilo (R, *ramipril*) y RT después de la administración de R oral e intravenosa. [b] De acuerdo con AUC plasmático de R y RT después de la administración intravenosa y oral de R. [c] Después de una dosis oral de R. [d] *CL/F* de R calculada a partir de los datos de AUC reportados. [e] No hay datos disponibles; la *CL* renal de RT es ~1.1 mL/min/kg. [f] Se reporta $t_{½}$ para la fase de eliminación. Una $t_{½}$ terminal más prolongada de ~120 h muy probablemente corresponda a la liberación de fármaco de ACE; contribuye a la duración del efecto, pero no a la acumulación sistémica del fármaco. [g] Después de una sola dosis oral de 10 mg.

Referencias: Eckert HG, *et al*. Pharmacokinetics and biotransformation of 2-[N-[(S)-l-ethoxycarbonyl-3-phenylpropyl]-L-alanyl]-(lS,3S,5S)-2-azabicyclo [3.3.0]octane-3-carboxylic acid (Hoe 498) in rat, dog and man. *Arzneimittelforschung* **1984**;*34*:1435–1447. Meisel S, *et al*. Clinical pharmacokinetics of ramipril. *Clin Pharmacokinet* **1994;***26*:7–15. *PDR*58, **2004**, p. 2142. Song JC, *et al*. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet* **2002;***41*:207–224. Thuillez C, *et al*. Pharmacokinetics, converting enzyme inhibition and peripheral arterial hemodynamics of ramipril in healthy volunteers. *Am J Cardiol* **1987;***59*:38D–44D.

[a] Después de una sola dosis oral de 150 mg administrada a adultos sanos. IC_{50} para la inhibición de la secreción de ácido gástrico es 100 ng/mL.

Referencia: Gladziwa U, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of H2-receptor antagonists in patients with renal insufficiency. *Clin Pharmacokinet* **1993;***24*:319–332.

[a] El regorafenib se elimina mediante procesos múltiples, que incluyen la excreción biliar y el metabolismo dependiente de CYP3A y UGT1A9; dos metabolitos activos (M2 y M5) se encuentran en plasma en concentraciones similares al fármaco original. El regorafenib se somete a ciclos enterohepáticos. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; se recomienda la administración con una comida baja en grasa. [c] *CL/F* calculado después de una sola dosis oral de 160 mg, asumiendo un peso corporal de 70 kg. [d] $t_{½}$ promedio (rango) de regorafenib (R), M2 y M5 después de una sola dosis oral de 160 mg. [e] Concentración media (rango) de R y concentraciones medias de M2 y M5 después de una dosis oral de 160 mg, administrada una vez al día durante 21 días a pacientes con cáncer.

Referencias: Shirley M, Keating G. Regorafenib: a review of its use in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours. *Drugs* **2015;***75*:1009–17. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. Disponible en: (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Regorafenib (Stivarga).

[a] Datos de hombres adultos sanos y de pacientes sometidos a cirugía electiva. Sufre inactivación rápida por hidrólisis mediada por esterasa; el metabolito carboxi resultante tiene poca actividad. [b] Sólo para administración IV. [c] Ligera disminución de *CL* y *V* en ancianos. [d] $CL_{mín}$ media después de una dosis IV de 5 μg/kg (infusión de 1 min). La Cp_{50} para incisión cutánea es 2 ng/mL (determinada en presencia de óxido nitroso).

Referencias: Egan TD, *et al*. Remifentanil pharmacokinetics in obese versus lean patients. *Anesthesiology* **1998;***89*:562–573. Glass PS, *et al*. A review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of remifentanil. *Anesth Analg* **1999;***89*:S7–S14.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Repaglinida[a]							
56 ± 7	0.3-2.6	97.4	9.3 ± 6.8[b]	0.52 ± 0.17	0.8 ± 0.2	0.25-0.75[e]	47 ± 24 ng/mL[e]
			↓ RD,[c] LD[d]		↑ LD		
Ribavirina[a]							
45 ± 5	35 ± 8	0[b]	5.0 ± 1.0[c]	9.3 ± 1.5	28 ± 7[c]	RT: 3 ± 1.8[d]	R: 11.1 ± 1.2 μM[d]
							RT: 15.1 ± 12.8 μM[d]
Rifampicina[a]							
—[b]	7 ± 3	60-90	3.5 ± 1.6[c]	0.97 ± 0.36	3.5 ± 0.8[c]	1-3[e]	6.5 ± 3.5 μg/mL[e]
	↑ Neo		↑ Neo, ↓ RD[d]	↑ Neo	↑ LD, RD[d]		
Riluzol							
64 (30-100)	<1	98	5.5 ± 0.9[b]	3.4 ± 0.6	14 ± 6	0.8 ± 0.5[c]	173 ± 72 ng/mL[c]
↓ Alimentos[a]			↓ LD				
Risperidona[a]							
PO: 66 ± 28[b]	3 ± 2[b]	89[c]	5.4 ± 1.4[b]	1.1 ± 0.2	3.2 ± 0.8[a,b]	R: ~1[e]	R: 10 ng/mL[e]
IM: 103 ± 13			↓ RD[c] , Anc[d]		↑ RD[c] , Anc[d]		TA: 45 ng/mL[e]

[a] Datos de hombres adultos sanos. [b] Pasa por un metabolismo oxidativo y conjugativo extenso. El CYP2C8 y el CYP3A4 en menor grado han sido implicados en el metabolismo de la repaglinida. La repaglinida también es un sustrato de proteína de transporte de anión orgánico (OATP, *organic anion transport protein*) 1B1, que se cree que contribuye a la captación hepática de repaglinida. [c] Reducción de *CL/F*, insuficiencia renal grave. [d] Reducción de *CL/F*, LD moderada a grave. [e] Después de una sola dosis oral de 4 mg (tableta).

Referencias: Hatorp V, *et al*. Unavailability of repaglinide, a novel antidiabetic agent, administered orally in tablet or solution form or intravenously in healthy male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* **1998;***36*:636–641. Hatorp V, *et al*. Single-dose pharmacokinetics of repaglinide in subjects with chronic liver disease. *J Clin Pharmacol* **2000;***40*:142–152. Marbury TC, *et al*. Pharmacokinetics of repaglinide in subjects with renal impairment. *Clin Pharmacol Ther* **2000;***67*:7–15. Van Heiningen PN, *et al*. Absorption, metabolism and excretion of a single oral dose of 14C-repaglinide during repaglinide multiple dosing. *Eur J Clin Pharmacol* **1999;***55*:521–525.

[a] Valores reportados para estudios realizados en hombres asintomáticos con HIV. [b] En estado de equilibrio, la relación de concentración de glóbulos rojos-plasma es ~60. [c] Después de la administración oral múltiple, el *CL/F* disminuye en >50%, y se observa una $t_{½}$ terminal prolongada de 150 ± 50 h. [d] Después de una cápsula de ribavirina oral de 1 200 mg (R) administrada diariamente durante 7 días a sujetos adultos seropositivos a HIV, o una dosis de Rebetron oral de 600 mg administrada dos veces al día en estado de equilibrio a adultos con infección por hepatitis C.

Referencias: Morse GD, *et al*. Single-dose pharmacokinetics of delavirdine mesylate and didanosine in patients with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* **1997;***47*:169–174. *PDR*54, **2000**, p. 2836. Roberts RB, *et al*. Ribavirin pharmacodynamics in high-risk patients for acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Pharmacol Ther* **1987;***42*:365–373.

[a] Metabolito desacetil activo. [b] Se desconoce su biodisponibilidad absoluta, aunque algunos estudios indican una absorción completa. Es probable que dichos informes se refieran a la rifampicina más su metabolito desacetil debido a que se espera un considerable metabolismo de primer paso. [c] $t_{½}$ es más corta (1.7 ± 0.5) y *CL/F* es más alto después de la administración repetida. La rifampicina es un potente inductor de enzimas (CYP3A y otras) y parece autoinducir su propio metabolismo. [d] No se observó con dosis de 300 mg, pero sí se observan diferencias pronunciadas con dosis de 900 mg. La $t_{½}$ es más larga con altas dosis únicas. [e] Después de una dosis de 600 mg administrada una vez al día durante 15-18 días a pacientes con tuberculosis.

Referencia: Israili ZH, *et al*. Pharmacokinetics of antituberculosis drugs in patients. *J Clin Pharmacol* **1987**;*27*:78–83.

[a] Alimentos ricos en grasa. [b] Eliminado principalmente por metabolismo dependiente de CYP1A2; los metabolitos son inactivos. La participación de CYP1A2 puede contribuir a las diferencias étnicas (menor *CL/F* en japoneses), de género (menor *CL* en las mujeres) y a los efectos inductivos del tabaquismo (mayor *CL* en fumadores). [c] Después de una dosis oral de 50 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Bruno R, *et al*. Population pharmacokinetics of riluzole in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* **1997;***62*:518–526. Le Liboux A, *et al*. Single-and multiple-dose pharmacokinetics of riluzole in white subjects. *J Clin Pharmacol* **1997;***37*:820–827. *PDR*58, **2004**, p. 769. Wokke J. Riluzole. *Lancet* **1996**;*348*:795–799.

[a] El metabolito activo, 9-hidroxirisperidona, es la especie circulante predominante en los metabolizadores extensos y es equipotente al fármaco original. 9-hidroxirisperidona tiene una $t_{½}$ de 20 ± 3 h. En metabolizadores extensos, 35 ± 7% de la dosis intravenosa se excreta como este metabolito; su eliminación es principalmente renal y, por tanto, se correlaciona con la función renal. La formación de 9-hidroxirisperidona es catalizada por CYP2D6. [b] Parámetros reportados para metabolizadores extensos. En metabolizadores lentos, F es más alto; ~20% de una dosis intravenosa se excreta sin cambios, 10% como metabolito 9-hidroxi; *CL* es ligeramente <1 mL/min/kg, y $t_{½}$ es similar a la del metabolito activo, ~20 h.[c] 77% para 9-hidroxirisperidona. [d] Cambios en ancianos debido a función renal disminuida que afecta la eliminación del metabolito activo. [e] La $C_{mín}$ media en estado de equilibrio para risperidona (R, *risperidone*) y fármaco activo total (TA, *total active*), risperidona + 9-OH-risperidona, después de una dosis oral de 3 mg administrada dos veces al día a pacientes con esquizofrenia crónica. No hay diferencia en las concentraciones totales del fármaco activo entre metabolizadores de CYP2D6 extensos y pobres.

Referencias: Cohen LJ. Risperidone. *Pharmacotherapy* **1994;***14*:253–265. Heykants J, *et al*. The pharmacokinetics of risperidone in humans: z summary. *J Clin Psychiatry* **1994;***55*(suppl):13–17.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Ritonavir							
—[a]	3.5 ± 1.8	98-99	SD: 1.2 ± 0.4[b,c]	0.41 ± 0.25[c]	3-5[c]	2-4[e]	11 ± 4 µg/mL[e]
↑ Alimentos			MD: 2.1 ± 0.8[c]		↑ LD[d]		
			↓ Niños, LD[d]				

[a] Biodisponibilidad absoluta desconocida (>60% absorbido); los alimentos provocan un aumento de 15% en el AUC oral para la formulación en cápsula. [b] El ritonavir se metaboliza de forma extensa principalmente por CYP3A4. También parece inducir su propia *CL* con la administración de dosis única (SD) a dosis múltiples (MD). [c] Se reporta *CL/F*, $V_{área}/F$ y $t_{½}$ para la dosis oral. [d] *CL/F* se reduce ligeramente y $t_{½}$ tiene un aumento leve, insuficiencia hepática moderada. [e] Después de una dosis oral de 600 mg administrada dos veces al día en estado de equilibrio.

Referencias: Hsu A, *et al*. Ritonavir. Clinical pharmacokinetics and interactions with other anti-HIV agents. *Clin Pharmacokinet* **1998**;*35*:275–291. *PDR*54, **2000**, p. 465.

Rivaroxabán							
80-100[a]	~40	92-95	2.33[b] ↓ RD	0.62	5-9 ↑ Anc	2.5 (1-4)[c]	138 (77-251) ng/mL[c]

[a] La biodisponibilidad oral es menor (~60%) a dosis >10 mg; el alimento aumenta la fracción absorbida en esas dosis más altas. [b] El rivaroxabán se elimina de la sangre tanto por vía renal como por múltiples rutas de biotransformación, incluido el metabolismo dependiente de CYP3A. [c] Media (rango) después de una sola dosis oral de 10 mg en ayunas.

Referencias: Mueck W, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics profile of rivaroxaban. *Clin Pharmacokinet* **2014**;*53*:1–16. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. Disponible en: (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Rivaroxaban (Xarelto).

Rivastigmina							
72 (22-119)[a]	Insignificante	40	13 ± 4[b,c]	1.5 ± 0.6[c]	1.4 ± 0.4[c,d]	1.2 ± 1.0[e]	26 ± 10 ng/mL[e]
↑ Alimentos, dosis							

[a]Después de una dosis oral de 6 mg. La biodisponibilidad aumenta con la dosis; después de una dosis de 3 mg, la biodisponibilidad media es de 36%. [b] La colinesterasa metaboliza la rivastigmina. No hay diferencias de género aparentes. [c] Dosis intravenosa de 2 mg. [d] La $t_{½}$ farmacodinámica es ~10 h debido a la fuerte unión a la acetilcolinesterasa. [e] Después de la administración oral de una cápsula de 6 mg. La $C_{máx}$ aumenta más que proporcionalmente en dosis >3 mg.

Referencias: Hossain M, *et al*. Estimation of the absolute bioavailability of rivastigmine in patients with mild to moderate dementia of the Alzheimer's type. *Clin Pharmacokinet* **2002**;*41*:225–234. Williams BR, *et al*. A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor. *Clin Ther* **2003;***25*:1634–1653.

Rizatriptán[a]							
47	F: 28 ± 9[b]	14	F: 12.3 ± 1.4[b]	F: 1.5 ± 0.2	F: 2.2	SD: 0.9 ± 0.4[e]	SD: 20 ± 4.9 ng/mL[e]
	M: 29[b]		M: 18.9 ± 2.8[b]	M: 2.2 ± 0.4	M: 2.4	MD: 4.8 ± 0.7[e]	MD: 37 ± 13 ng/mL[e]
			↓ LD,[c] RD[d]				

[a] Datos de sujetos masculinos (M) y femeninos (F) adultos sanos. La desaminación oxidativa catalizada por MAO-A es la ruta primaria de eliminación. *N*-desmetilrizatriptán (DMR, *desmethyl rizatriptan*) es un metabolito menor (~14%) activo y se acumula en la sangre. [b] Evidencia de *CL* metabólica dependiente de la dosis y la excreción urinaria. [c] Reducción de *CL/F*, insuficiencia hepática moderada. [d] Reducción de *CL/F*, insuficiencia renal grave. [e] Después de una dosis oral única de 10 mg (SD) y múltiple (DM) (10 mg cada 2 h × 3 dosis × 4 días). DMR tiene una $C_{máx}$ de 8.5 y 26.2 ng/mL con SD y MD, respectivamente.

Referencias: Goldberg MR, *et al*. Rizatriptan, a novel 5-HT1B/1D agonist for migraine: single-and multiple-dose tolerability and pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* **2000;***40*:74–83. Lee Y, *et al*. Pharmacokinetics and tolerability of intravenous rizatriptan in healthy females. *Biopharm Drug Dispos* **1998**;*19*:577–581. *PDR*54, **2000**, p. 1912. Vyas KP, *et al*. Disposition and pharmacokinetics of the antimigraine drug, rizatriptan, in humans. *Drug Metab Dispos* **2000;***28*:89–95.

Ropinirol[a]							
55	<10	~40	11.2 ± 5.0[b]	7.5 ± 2.4[b]	6[b]	1.0 (0.5-6.0)[d]	7.4 (2.4-13) ng/mL[d]
			↓ Anc[c]				

[a] Datos de pacientes masculinos y femeninos con enfermedad de Parkinson. Metabolizado principalmente por CYP1A2 a metabolitos *N*-deisopropilo e hidroxiinactivos. [b] Se reportó *CL/F*, V_d/F y $t_{½}$ para dosis oral. [c] Reducción de *CL/F* pero se cuantifica la dosis hasta el efecto deseado. [d] Después de una dosis oral de 2 mg administrada tres veces al día hasta alcanzar estado de equilibrio. Los alimentos incrementan $T_{máx}$ y disminuyen la $C_{máx}$.

Referencias: Bloomer JC, *et al*. *In vitro* identification of the P450 enzymes responsible for the metabolism of ropinirole. *Drug Metab Dispos* **1997**;*25*:840–844. *PDR*54, **2000**, p. 3037. Taylor AC, *et al*. Lack of a pharmacokinetic interaction at steady state between ropinirole and L-dopa in patients with Parkinson's disease. *Pharmacotherapy* **1999**;*79*:150–156.

Rosuvastatina[a]							
20 (17-23)	30 ± 7	88	10.5 ± 4.7[b]	1.7 ± 0.5	20 ± 6	3 (1-6)[d]	4.6 ± 2.1 ng/mL[d]
			↓ RD[c]				

[a] Se reportan datos de hombres sanos; sin diferencias significativas de sexo o edad. [b] Eliminada principalmente por excreción biliar; también parece ser transportada activamente al hígado por una proteína de transporte de aniones orgánicos (OATP1B1 polimórfico [*organic anion transport protein*], entre otros). [c] Reducción de *CL/F* en pacientes con insuficiencia renal grave. [d] Después de una dosis oral de 10 mg tomada una vez al día durante 10 días.

Referencias: Martin PD, *et al*. Pharmacodynamic effects and pharmacokinetics of a new HMG-CoA reductase inhibitor, rosuvastatin, after morning or evening administration in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **2002;***54*:472–477. Martin PD, *et al*. Absolute oral bioavailability of rosuvastatin in healthy white adult male volunteers. *Clin Ther* **2003**;*25*:2553–2563. Product labeling: Crestor® tablets (rosuvastatin calcium). Wilmington, DE: Astra-Zeneca Pharmaceuticals LP; 2003. Schneck DW, *et al*. The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther* **2004**;*75*:455–463.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Selegilina[a]							
Insignificante[b]	Insignificante	94[c]	~1 500[b]	1.9	1.91 ± 1.0[e]	S: 0.7 ± 0.4[f]	S: 1.1 ± 0.4 ng/mL[f]
			160[d]			DS: ~1 h	DS: ~15 ng/mL[f]
Sertralina							
—[a]	<1	98-99	38 ± 14[b]	—	23	M: 6.9 ± 1.0[c]	M: 118 ± 22 ng/mL[c]
			↓ Anc, LD		↑ Anc, LD	F: 6.7 ± 1.8[c]	F: 166 ± 65 ng/mL[c]
Sildenafil[a]							
38	0	96	6.0 ± 1.1	1.2 ± 0.3	2.4 ± 1.0	1.2 ± 0.3[d]	212 ± 59 ng/mL[d]
			↓ LD,[b] RD,[c] Anc				
Simvastatina[a]							
≤5	Insignificante	94	7.6[b]	—	2-3	AI: 1.4 ± 1.0[c]	AI: 46 ± 20 ngEq/mL[c]
						TI: 1.4 ± 1.0[c]	TI: 56 ± 25 ngEq/mL[c]
Sirolimús[a]							
~15[b]	—	40[c]	3.47 ± 1.58[d]	12 ± 4.6[d]	62.3 ± 16.2[d]	DE: 0.81 ± 0.17[e]	SD: 67 ± 23 ng/mL[e]
↑ Alimentos[b]						MD: 1.4 ± 1.2[e]	MD: 94-210 ng/mL[e]
Sitagliptina							
87 ± 5.2	73.1 ± 15.9	38	4.42[a]	—	13.9 ± 2.0	1.5 ± 1.3	1 046 ± 286 nM[c]
			↓ RD[b]				

[a] Metabolito activo MAO-B: l-(–)-desmetilselegilina. [b] Excelente metabolismo de primer paso; se reporta estimado de *CL/F*. [c] Proporción entre concentración sanguínea y plasmática = 1.3-2.2 para el fármaco original y ~0.55 para el metabolito *N*-desmetilo. [d] *CL/F* para *N*-desmetilselegilina, suponiendo la conversión cuantitativa del fármaco original a este metabolito. [e] Para medicamento original y metabolito *N*-desmetilo. La $t_{½}$ para metanfetamina (principales especies plasmáticas) y anfetaminas es de 21 h y 18 h, respectivamente. [f] Datos medios para la selegilina (S, *selegiline*) y su metabolito activo, *N*-desmetilselegilina (DS, *desmethylselegiline*), después de una dosis oral única de 10 mg administrada a adultos.

Referencia: Heinonen EH, *et al*. Pharmacokinetic aspects of *l*-deprenyl (selegiline) and its metabolites. *Clin Pharmacol Ther* **1994**;*56*:742–749.

[a] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta (>44% se absorbe); sufre un extenso metabolismo de primer paso a metabolitos esencialmente inactivos; catalizada por múltiples isoformas CYP. [b] Se reporta *CL/F*. [c] Después de una cuantificación de la dosis de hasta 200 mg administrada una vez al día durante 30 días a adultos masculinos (M) y femeninos (F) sanos.

Referencias: Van Harten J. Clinical pharmacokinetics of selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:203–220. Warrington SJ. Clinical implications of the pharmacology of sertraline. *Int Clin Psychopharmaco* **1994**;*6*(suppl 2):11–21.

[a] Datos de hombres sanos. El sildenafil se metaboliza principalmente por CYP3A y de forma secundaria por CYP2C9. El metabolito *N*-desmetilpiperazina es activo (~50% de los originales) y se acumula en el plasma (~40% de los originales). [b] Reducción de *CL/F*, insuficiencia hepática leve a moderada. [c] Reducción de *CL/F*, insuficiencia renal grave. Aumento de las concentraciones no consolidadas. [d] Después de una sola dosis oral de 50 mg (solución).

*Referencias: PDR*54, **2000**, p. 2382. Walker DK, *et al*. Pharmacokinetics and metabolism of sildenafil in mouse, rat, rabbit, dog and man. *Xenobiotica* **1999;***29*:297–310.

[a] La simvastatina es un profármaco de lactona que se hidroliza al betahidroxiácido activo correspondiente. Los valores reportados son para la disposición del ácido. [b] El betahidroxiácido puede reconvertirse de nuevo a lactona; los metabolitos oxidativos irreversibles son generados por CYP3A. [c] Datos para inhibidores activos (AI [*active inhibitors*], molécula de anillo abierto) e inhibidores totales (TI, *total inhibitors*) después de una dosis oral de 40 mg administrada una vez al día durante 17 días a adultos sanos.

Referencias: Corsini A, *et al*. New insights into the pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of statins. *Pharmacol Ther* **1999;***84*:413–428. Desager JP, *et al*. Clinical pharmacokinetics of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors. *Clin Pharmacokinet* **1996;***31*:348–371. Mauro VF. Clinical pharmacokinetics and practical applications of simvastatin. *Clin Pharmacokinet* **1993**;*24*:195–202.

[a] Datos de varones y mujeres con trasplante renal. Todos los pacientes estaban en un régimen de ciclosporina estable. El sirolimús se metaboliza principalmente por CYP3A y es un sustrato para P-glucoproteína. Varios metabolitos de sirolimús son farmacológicamente activos. [b] La coadministración de ciclosporina aumenta la biodisponibilidad de sirolimús. Aumento de *F* producido por alimentos ricos en grasas. [c] Concentrados en células sanguíneas; relación entre concentración sanguínea y plasmática ~38 ± 13. [d] Se reporta *CL/F* en sangre, V_{ss}/F y $t_{½}$ para la dosis oral. [e] Después de una sola dosis oral de 15 mg (SD) en personas sanas y dosis orales de 4-6.5 mg/m² (con ciclosporina) administradas dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio (MD) en pacientes con trasplante renal.

Referencias: Kelly PA, *et al*. Conversion from liquid to solid rapamycin formulations in stable renal allograft transplant recipients. *Biopharm Drug Dispos* **1999**;*20*:249–253. Zimmerman JJ, *et al*. Pharmacokinetics of sirolimus in stable renal transplant patients after multiple oral dose administration. *J Clin Pharmacol* **1997;***37*:405–415. Zimmerman JJ, *et al*. The effect of a high-fat meal on the oral bioavailability of the immunosuppressant sirolimus (rapamycin). *J Clin Pharmacol* **1999;***39*:1155–1161.

[a] Eliminada principalmente por el riñón. La depuración renal es ~350 mL/min, lo que indica secreción tubular activa, posiblemente mediada por el transportador de aniones orgánicos humanos-3 (OAT3) y P-glucoproteína (ABCB1). [b] La eliminación oral evidente se incrementó un 2.3, 3.8 y 4.5 veces respectivamente en pacientes con insuficiencia renal moderada (CL_{cr} = 30-50 mL/min) y grave (<30 mL/min) y en pacientes con RD en etapa final que requieren hemodiálisis. [c] Después de una sola dosis oral de 100 mg. El AUC en plasma aumentó en ~14% después de dosis diarias de 100 mg en estado de equilibrio en comparación con la primera dosis.

Referencias: Bergman A, *et al*. Absolute bioavailability of sitagliptin, an oral dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, in healthy volunteers. *Biopharm Drug Dispos* **2007;***28*:315–22. Bergman AJ, *et al*. Effect of renal insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor. *Diabetes Care* **2007;***30*:1862–1864. Drugs@FDA [Internet]. Januvia label approved on July 22, 2008 [citado 26 dic 2009]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Migoya EM, *et al*. Effect of moderate hepatic insufficiency on the pharmacokinetics of sitagliptin. *Can J Clin Pharmacol* **2009**;*16*:e165–e170. Vincent SH, *et al*. Metabolism and excretion of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor [$_{14}$C]sitagliptin in humans. *Drug Metab Dispos* **2007;***35*:533–538.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Sofosbuvir[a]							
—[b]	—[c]	~82[d]	—	—	0.68 (0.53-1.00)[e]	1.00 (0.50-1.50)[e]	1 356 (63.0) ng/mL
			↓ RD[f]				
Solifenacina[a]							
90	3-6	98[b]	9.39 ± 2.68	671 ± 118	52.4 ± 13.9	4.2 ± 1.8[c]	40.6 ± 8.5 ng/mL[d]
			↓ LD, RD[c]		↑ LD, RD[c]		
Sorafenib							
—[a]	—	99.5	1.31[b,c]	3.19[c]	25.6 (20)[c]	3	7.7 (65.3) μg/mL[d]
Sotalol[a]							
60-100	70 ± 15	Insignificante	2.20 ± 0.67	1.21 ± 0.17	7.18 ± 1.30	3.1 ± 0.6	1.0 ± 0.5 μg/mL[b]
			↓ RD		↑ RD		
Sulfametoxazol							
~100	14 ± 2	53 ± 5	0.31 ± 0.07[a,b]	0.26 ± 0.04[a]	10.1 ± 2.6[a]	4[b]	37.1 μg/mL[b]
		↓ RD		↑ RD	↑ RD		
Sumatriptán							
PO: 14 ± 5	22 ± 4	14-21	22 ± 5.4	2.0 ± 0.34	1.0 ± 0.3[a]	SC: 0.2 (0.1-0.3)[b]	SC: 72 (55-108) ng/mL[b]
SC: 97 ± 16						PO: ~1.5[b]	PO: 54 (27-137) ng/mL[b]

[a] El sofosbuvir se metaboliza secuencialmente a un trifosfato nucleósido análogo farmacológicamente activo; el metabolito activo no se detecta en el plasma. El primer paso hidrolítico parece ser rápido (gran parte puede ocurrir durante el primer paso), y produce el metabolito intermedio GS-566500, que puede ser activado completamente por las cinasas a GS-461203 o inactivado a GS-331007 por actividad de fosfatasa. [b] Se desconoce la biodisponibilidad oral absoluta del sofosbuvir en los humanos. La administración con una comida rica en grasas aumenta la exposición sistémica a sofosbuvir en 67-91%, aunque no se cree que ésta sea clínicamente significativa. [c] 3.5% de la dosis oral se recupera como sofosbuvir sin cambios en la orina; la verdadera fracción excretada sin cambios puede ser mucho mayor, en dependencia de la biodisponibilidad absoluta. También se reportó que fue de 62-65% con base en experimentos de ultrafiltración *in vitro*. [e] Se reportaron medias (25 y 75º cuartiles o CV%) después de la administración oral de 400 mg de sofosbuvir una vez al día durante 27 días. [f] La exposición sistémica (AUC) de sofosbuvir y GS-566500 aumentó 171 y 244%, respectivamente, en pacientes con insuficiencia renal grave; se observan aumentos más pequeños con enfermedad menos grave.

Referencias: Kirby BJ *et al*, Pharmacokinetic, pharmacodynamics and drug interaction profile of the hepatitis C virus NS5B polymerase inhibitor sofosbuvir. *Clin Pharmacokinet* **2015;***54*:677–90. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. Disponible en: (http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Sofosbuvir (Sovaldi).

[a] La solifenacina se metaboliza de manera amplia por CYP3A. El metabolito 4R-hidroxi-solifenacina es farmacológicamente activo pero es probable que no contribuya a la eficacia terapéutica de la solifenacina debido a las bajas concentraciones circulantes. [b] Unido principalmente a la glucoproteína α_1-ácida. [c] Se recomienda la reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave (CL_{cr} <30 mL/min), en quienes se espera que la eliminación se reduzca en dos veces, con prolongación de $t_{½}$. [d] En estado de equilibrio después de 21 días de dosificación con 10 mg una vez al día.

Referencias: Drugs@FDA [Internet]. VESIcare label approved on 11/18/08 [citado 27 dic 2009]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Kuipers ME, *et al*. Solifenacin demonstrates high absolute bioavailability in healthy men. *Drugs* **2004;***5*:73–81. Kuipers M, *et al*. Open-label study of the safety and pharmacokinetics of solifenacin in subjects with hepatic impairment. *J Pharmacol Sci* **2006;***102*:405–412. Smulders RA, *et al*. Pharmacokinetics and safety of solifenacin succinate in healthy young men. *J Clin Pharmacol* **2004;***44*:1023–1033. Smulders RA, *et al*. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of solifenacin in patients with renal insufficiency. *J Pharmacol Sci* **2007;***103*:67–74.

[a] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta, y una fracción significativa de la dosis oral se recupera en las heces como fármaco sin cambios, lo que sugiere una absorción deficiente o una excreción biliar significativa. [b] Sorafenib se elimina por metabolismo dependiente de CYP3A4 y UGT1A9. [c] *CL/F*, V^{β}/F y $t_{½}$ calculados después de una sola dosis oral de 400 mg donde se asume un peso corporal de 70 kg. [d] Media (CV%) después de una dosis oral de 400 mg administrada dos veces al día hasta alcanzar el estado de equilibrio en pacientes con cáncer.

Referencias: Van Erp NP, *et al*. Clinical pharmacokinetics of tyrosine kinase inhibitors. *Cancer Treat Rev* **2009;***35*:692–706. Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products [Internet]. Disponible en: (http://www. accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/), Sorafenib (Nexavar).

[a] El sotalol está disponible como un racemato. Los enantiómeros contribuyen igualmente a la acción antiarrítmica del sotalol; por ello, aquí se reportan los parámetros farmacocinéticos para la mezcla enantiomérica total. El bloqueo del betaadrenorreceptor se da únicamente con el isómero S-(–). [b] Después de una dosificación de 80 mg dos veces al día hasta alcanzar estado de equilibrio.

Referencias: Berglund G, *et al*. Pharmacokinetics of sotalol after chronic administration to patients with renal insufficiency. *Eur J Clin Pharmacol* **1980;***18*:321–326. Kimura M, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of (+)-sotalol in healthy male volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **1996;***42*:583–588. Poirier JM, *et al*. The pharmacokinetics of d-sotalol and d,l-sotalol in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* **1990;***38*:579–582.

[a] Los estudios incluyen la administración simultánea de trimetoprim y la variación en el pH urinario; estos factores no tuvieron un efecto marcado en la *CL* del sulfametoxazol. Se depura metabólicamente por N_4-acetilación principalmente. [b] Después de una dosis oral única de 1 000 mg administrada a adultos sanos.

Referencias: Hutabarat RM, *et al*. Disposition of drugs in cystic fibrosis. I. Sulfamethoxazole and trimethoprim. *Clin Pharmacol Ther* **1991;***49*:402–409. Welling PO, *et al*. Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure. *J Infect Dis* **1973;***128*(suppl):556–566.

[a] Se observó una $t_{½}$ aparente de ~2 h para las dosis SC y orales. [b] Después de una sola dosis oral de 6 mg o 100 mg administrada a adultos jóvenes sanos.

Referencias: Scott AK, *et al*. Sumatriptan and cerebral perfusion in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **1992;***33*:401–404. Scott AK. Sumatriptan clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **1994;***27*:337–344.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Tacrolimús							
25 ± 10[a,b]	<1	75-99[c]	0.90 ± 0.29[a]	0.91 ± 0.29[a,d]	12 ± 5[a]	1.4 ± 0.5[e]	31.2 ± 10.1 ng/mL[e]
↓ Alimentos				↑ LD	↑ LD		

[a] Los parámetros de disposición del fármaco se calcularon a partir de las concentraciones en sangre. Se reportan datos de pacientes con trasplante de hígado. Metabolizado por CYP3A; también es un sustrato para P-glucoproteína. [b] Se reportó una biodisponibilidad similar (F = 21 ± 19%) para pacientes con trasplante de riñón; F = 16 ± 7% para sujetos normales. Baja biodisponibilidad oral probablemente debido a disponibilidad intestinal incompleta. [c] Se reportaron valores diferentes para la unión a proteínas plasmáticas. Concentrados en células sanguíneas; relación de la concentración sangre-plasma = 35 (12-67). [d] En los pacientes con trasplante de riñón se reportaron valores de V_{ss} y $t_{½}$ ligeramente más altos. Debido a que la relación entre concentración sanguínea y plasmática es muy alta y variable, se reportan valores de V_{ss} marcadamente diferentes para los parámetros basados en las concentraciones plasmáticas. [e] Después de una sola dosis oral de 7 mg administrada a adultos sanos. La $C_{mín}$ blanco por consenso en estado de equilibrio es de 5-20 ng/mL.

Referencias: Bekersky I, *et al*. Dose linearity after oral administration of tacrolimus 1-mg capsules at doses of 3, 7, and 10 mg. *Clin Ther* **1999**;*27*:2058–2064. Jusko WJ, *et al*. Pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* **1995;***57*:281–290. *PDR*54, **2000**, pp. 1098–1099.

Tadalafil							
–	–	94	0.59[a,b]	0.89[b]	17.5	2[d]	378 ng/mL[d]
			↓ RD[c]				

[a] Se elimina principalmente por metabolismo dependiente de CYP3A4. [b] Se reporta *CL/F* y *V/F*. [c] Aumento de AUC en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (dos veces) y grave (cuatro veces). [d] Después de una sola dosis oral de 20 mg.

Referencias: Curran M, *et al*. Tadalafil. *Drugs* **2003;***63*:2203–2212; discussion 2213–2214. Product labeling: Cialis® (tadalafil tablets). Bothell, WA: Lilly Icos; **2004**.

Talidomida[a]							
–[b]	<1	–	2.2 ± 0.4[c]	1.1 ± 0.3[c]	6.2 ± 2.6[c]	3.2 ± 1.4[d]	2.0 ± 0.6 µg/mL[d]
						↑ HD, Alimentos	↑ HD

[a] Datos de hombres sanos. Se reportan datos similares para pacientes asintomáticos con HIV. Sin diferencias de edad o sexo. La talidomida se hidroliza espontáneamente en sangre a múltiples metabolitos. [b] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta. Tasa y grado de absorción alterados, enfermedad de Hansen (HD). [c] Se reporta *CL/F*, $V_{área}/F$ y $t_{½}$ para la dosis oral. [d] Después de una dosis única de 200 mg por vía oral.

Referencias: Noormohamed FH, *et al*. Pharmacokinetics and hemodynamic effects of single oral doses of thalidomide in asymptomatic human immunodeficiency virus-infected subjects. *AIDS Res Hum Retrovir* **1999**;*15*:1047–1052. *PDR*54, **2000**, p. 912. Teo SK, *et al*. Single-dose oral pharmacokinetics of three formulations of thalidomide in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol* **1999;***39*:1162–1168.

Tamoxifeno[a]							
–	<1	>98	1.4[b,c]	50-60[b]	4-11 días[d]	5 (3-7)[e]	120 (67-183) ng/mL[e]

[a] Tiene metabolitos activos; 4-hidroxitamoxifeno y 4-hidroxi-*N*-desmetiltamoxifeno (endoxifeno) son metabolitos menores que muestran afinidad por el receptor de estrógeno mayor que la del *trans*tamoxifeno parental. La $t_{½}$ de todos los metabolitos está limitada por la eliminación del tamoxifeno. [b] Se reporta *CL/F* y $V_{área}/F$. [c] La principal vía de eliminación, *N*-desmetilación, se cataliza por CYP3A. El CYP2D6 polimórfico cataliza la clave del paso de 4-hidroxilación para la actividad del metabolito. [d] La $t_{½}$ se corresponde con la acumulación y el enfoque para estado de equilibrio. Se observan $t_{½}$ terminales significativamente más prolongadas. [e] C_{ss} promedio después de una dosis oral de 10 mg administrada dos veces al día en estado de equilibrio.

Referencias: Lønning PE, *et al*. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast Cancer Res Treat* **1998**;*49*(suppl 1):S53–S57. *PDR*54, **2000**, p. 557.

Tamsulosina[a]							
100	12.7 ± 3.0	99 ± 1	0.62 ± 0.31[b]	0.20 ± 0.06	6.8 ± 3.5[d]	5.3 ± 0.7[e]	16 ± 5 ng/mL[e]
↓ Alimentos		↑ RD	↓ RD[c] , Anc		↑ RD, Anc		

[a] Datos de sujetos masculinos sanos. [b] Metabolizado principalmente por CYP3A y CYP2D6. [c] Reducción de *CL/F*, insuficiencia renal moderada. El AUC sin consolidar permanece relativamente sin cambios. [d] La $t_{½}$ después de la dosis oral a los pacientes es ~14-15 h, lo que refleja la liberación controlada desde los gránulos de liberación modificada. [e] Después de una sola dosis oral de 0.4 mg de liberación modificada en sujetos sanos.

Referencias: Matsushima H, *et al*. Plasma protein binding of tamsulosin hydrochloride in renal disease: role of α_1-acid glycoprotein and possibility of binding interactions. *Eur J Clin Pharmacol* **1999;***55*:437–443. Van Hoogdalem EJ, *et al*. Disposition of the selective α_{1A}-adrenoceptor antagonist tamsulosin in humans: comparison with data from interspecies scaling. *J Pharm Sci* **1997;***86*:1156–1161. Wolzt M, *et al*. Pharmacokinetics of tamsulosin in subjects with normal and varying degrees of impaired renal function: an open-label single-dose and multiple-dose study. *Eur J Clin Pharmacol* **1998;***4*:367–373.

Telitromicina							
57 (41-112)	23 (19-27)	70	14 (12-16)[a]	3.0 (2.1-4.5)	12 (7-23)	1.0 (0.5-3.0)[c]	2.23 µg/mL[c]
			↓ RD[b]				

[a] ~35% de la dosis es metabolizada por CYP3A4. [b] Reducción de *CL/F* en pacientes con insuficiencia renal grave. [c] Después de una dosis oral de 800 mg administrada una vez al día durante 7 días.

Referencias: Ferret C, *et al*. Pharmacokinetics and absolute oral bioavailability of an 800-mg oral dose of telithromycin in healthy young and elderly volunteers. *Chemotherapy* **2002**;*48*:217–223. Namour F, *et al*. Pharmacokinetics of the new ketolide telithromycin (HMR 3647) administered in ascending single and multiple doses. *Antimicrob Agents Chemother* **2001;***45*:170–175. Zhanel GG, *et al*. The ketolides: a critical review. *Drugs* **2002;***62*:1771–1804.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Temsirolimús[a]							
–	4.6[b]	–[c]	3.8 ± 0.6[d]	3.3 ± 0.5[d]	12.8 ± 1.1	–	595 ± 102 ng/mL[e]

[a] Temsirolimús, un éster hidrosoluble análogo del sirolimús o la rapamicina, está disponible para uso intravenoso. Después de la administración intravenosa, temsirolimús se convierte a sirolimús; el AUC de sirolimús en sangre es tres veces mayor que el de temsirolimús a la dosis recomendada de 25 mg para el tratamiento del carcinoma de células renales en estado avanzado. Tanto el temsirolimús como el sirolimús inhiben la actividad de la cinasa mTOR y experimentan un metabolismo oxidativo mediado por CYP3A. [b] Recuperación de la radiactividad después de una sola dosis intravenosa de [^{14}C]-temsirolimús. [c] Tanto el temsirolimús como el sirolimús se dividen extensamente en las células sanguíneas; una fracción importante de temsirolimús y sirolimús en plasma se une a proteínas plasmáticas. [d] Sobre la base de un *CL* de 16.1 ± 2.5 L/h y V_{ss} de 232 ± 36 L en una dosis de 25 mg, asumiendo un peso corporal medio de 70 kg. Todas las evaluaciones farmacocinéticas se basan en las concentraciones de sangre total. [e] Después de la primera dosis de un régimen de 25 mg/semana.

Referencias: Atkins MB, *et al*. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* **2004;***22*:909–918. Drugs@FDA [Internet]. Torisel label approved on May 30, 2007 [citado 31 dic 2010]. Disponible en: http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ drugsatfda/index.cfm.

Tenofovir[a]							
25[b]	82 ± 13	<1	2.6 ± 0.9[c]	0.6 ± 0.1[c]	8.1 ± 1.8[c,d]	2.3[e]	326 ng/mL[e]
↑ Alimentos			↓ RD		↑ RD		

[a] El tenofovir está formulado como un profármaco éster, VIREAD (tenofovir disoproxil fumarato), para administración oral. [b] Se reporta biodisponibilidad en estado de ayuno, aumentada a 39% con alimento rico en grasas. [c] Se reportan datos para una dosis intravenosa constante de 3 mg/kg administrada una vez al día durante 2 semanas a adultos masculinos y femeninos infectados con HIV-1. La *CL* es ligeramente más alta con una sola dosis intravenosa. [d] Se reporta una $t_{½}$ plasmática aparente más prolongada (17 h) para la dosis oral en estado de equilibrio, lo cual puede reflejar una mayor duración del muestreo de sangre. También, el metabolito "activo" fosforilado exhibe una $t_{½}$ intracelular más larga (60 h). [e] Después de una dosis oral de 300 mg administrada una vez al día con una comida hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Barditch-Crovo P, *et al*. Phase I/II trial of the pharmacokinetics, safety, and antiretroviral activity of tenofovir disoproxil fumarate in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* **2001**;*45*:2733–2739. Deeks SG, *et al*. Safety, pharmacokinetics, and antiretroviral activity of intravenous 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy) propyl]adenine, a novel anti-human immunodeficiency virus (HIV) therapy, in HIV-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother* **1998;***42*: 2380–2384. Kearney BP, *et al*. Tenofovir disoproxil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* **2004**;*43*:595–612.

Terazosina							
82	11-14	90-94	1.1-1.2[a]	1.1	9-12	1.7[b]	16 ng/mL[b]

[a] La *CL* plasmática, según los reportes, se redujo en los pacientes con hipertensión. [b] Después de una dosis oral de 1 mg (comprimido) administrada a voluntarios sanos.

Referencias: Senders RC. Pharmacokinetics of terazosin. *Am J Med* **1986;***80*:20–24. Sennello LT, *et al*. Effect of age on the pharmacokinetics of orally and intravenously administered terazosin. *Clin Ther* **1988;***10*:600–607.

Tetraciclina							
77	58 ± 8	65 ± 3	1.67 ± 0.24	1.5 ± 0.1[a]	10.6 ± 1.5	Oral: 4	IV: 16.4 ± 1.2 µg/mL[b] Oral: 2.3 ± 0.2 µg/mL[b]

[a] Se reportó $V_{área}$. [b] Después de una dosis intravenosa única de 10 mg/kg o una dosis oral única de 250 mg (tomada después de un ayuno y con una oblea).

Referencias: Raghuram TC, Krishnaswamy K. Pharmacokinetics of tetracycline in nutritional edema. *Chemotherapy* **1982**;*28*:428–433. Garty M, Hurwitz A. Effect of cimetidine and antacids on gastrointestinal absorption of tetracycline. *Clin Pharmacol Ther* **1980;***28*:203–207.

Tolterodina[a]							
EM: 26 ± 18	EM: Insignificante	T: 96.3	EM: 9.6 ± 2.8	EM: 1.7 ± 0.4	EM: 2.3 ± 0.3	EM: 1.2 ± 0.5[c]	EM: 5.2 ± 5.7 ng/mL
PM: 91 ± 40	PM: <2.5	5-HM: 64	PM: 2.0 ± 0.3	PM: 1.5 ± 0.4	PM: 9.2 ± 1.2	PM: 1.9 ± 1.0[c]	PM: 38 ± 15 ng/mL
EM: ↑ Alimentos			↓ LD[b]		↑ LD		

[a] Datos de varones adultos sanos. No hay significativas diferencias de género. La tolterodina (T) se metaboliza principalmente por CYP2D6 a un metabolito activo (100% potencia), 5-hidroximetiltolterodina (5-HM), en los metabolizadores extensos (EM); 5-HM tiene una $t_{½}$ = 2.9 ± 0.4 h. También es metabolizada por CYP3A a un producto de *N*-desalquilo, particularmente en los metabolizadores pobres (PM). [b] Reducción de *CL/F* y aumento de AUC en 5-HM sin unir, cirrosis hepática. [c] Después de una dosis oral de 4 mg diarios durante 8 días. La $C_{máx}$ de 5-HM fue de 5 ± 3 ng/mL para EM.

Referencias: Brynne N, *et al*. Influence of CYP2D6 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tolterodine. *Clin Pharmacol Ther* **1998;***63*:529–539. Hills CJ, *et al*. Tolterodine. *Drugs* **1998;***55*:813–820. *PDR*54, **2000**, p. 2439.

Topiramato[a]							
>70[b]	70-97	13-17	0.31-0.51[c]	0.6-0.8[c]	19-23[c]	1.7 ± 0.6[f]	5.5 ± 0.6 µg/mL[f]
			↑ Niños[d]		↑ RD		
			↓ RD[e]				

[a] Datos de hombres y mujeres adultos sanos y de pacientes con epilepsia parcial. [b] La biodisponibilidad se estima con base en la recuperación urinaria del fármaco sin cambios. [c] Se reporta *CL/F*, $V_{área}/F$ y $t_{½}$ para la dosis oral. Los pacientes que reciben terapia concomitante con fármacos anticonvulsivos inductores de enzimas muestran un aumento de *CL/F* y una disminución de la $t_{½}$. [d] Aumento de *CL/F*, <4 años de edad (sustancialmente) y 4-17 años de edad. [e] Reducción de *CL/F*, insuficiencia renal moderada a grave (fármaco eliminado por hemodiálisis). [f] Después de una dosis oral de 400 mg dos veces al día en estado de equilibrio en pacientes con epilepsia.

Referencias: Glauser TA, *et al*. Topiramate pharmacokinetics in infants. *Epilepsia* **1999;***40*:788–791. *PDR*54, **2000**, p. 2209. Rosenfeld WE. Topiramate: a review of preclinical, pharmacokinetic, and clinical data. *Clin Ther* **1997;***19*:1294–1308. Sachdeo RC, *et al*. Steady-state pharmacokinetics of topiramate and carbamazepine in patients with epilepsy during monotherapy and concomitant therapy. *Epilepsia* **1996;***37*:774–780.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Tramadol[a]							
70-75	10-30[b]	20	8 (6-12)	2.7 (2.3-3.9)	5.5 (4.5-7.5)	T: 2.3 ± 1.4[c]	T: 592 ± 178 ng/mL[c]
			↓ LD, RD		↑ LD, RD	ML: 2.4 ± 1.1[c]	ML: 110 ± 32 ng/mL[c]
Trazodona[a]							
81 ± 6	<1	93	2.1 ± 0.1	1.0 ± 0.1[d] ↑ Anc, Obes	5.9 ± 0.4	2.0 ± 1.5[e]	1.5 ± 0.2 µg/mL[e]
			↓ Anc,[b] Obes[c]		↑ Anc, Obes		
Trimetoprim							
>63	63 ± 10	37 ± 5	1.9 ± 0.3[a]	1.6 ± 0.2[a]	10 ± 2[a]	2[b]	1.2 µg/mL[b]
			↓ RD		↑ RD		
			↑ Niños	↑ Neo, Niños	↓ Niños		
Valaciclovir[a]							
V: muy bajo	V: <1	V: 13.5-17.9	V: —	—	V: —	V: 1.5	V: ≤0.56 µg/mL[e]
A: 54 (42-73)[b]	A: 44 ± 10[c]	A: 22-33	A: ↓ RD[d]		A: 2.5 ± 0.3	A: 1.9 ± 0.6[e]	A: 4.8 ± 1.5 µg/mL[e]
					A: ↑ RD		
Valganciclovir[a]							
G (V): 61 ± 9[b]	—	—	—	—	V (V): 0.5 ± 0.2	V (V): 0.5 ± 0.3[d]	V (V): 0.20 ± 0.07 µg/mL[d]
↑ Alimentos					G (V): 3.7 ± 0.6	G (V): 1-3[e]	G (V): 5.6 ± 1.5 µg/mL[e]
					↑ RD[c]		

[a] El tramadol (T) está disponible como una mezcla racémica. En estado de equilibrio, la concentración plasmática de tramadol (+) (*1R, 2R*) es ~30% más alta que la de tramadol (–) (*1S, 2S*). Ambos isómeros contribuyen a la analgesia. Los datos reportados son para el T total (+ y –). El T se metaboliza por CYP2D6 a un metabolito activo de *O*-desmetilo (M1); hay otros metabolitos catalizados por CYP. [b] Se reportó recuperación después de una dosis oral. [c] Después de la administración de una tableta de liberación inmediata de 100 mg cada 6 h durante 7 días.

Referencias: Klotz U. Tramadol—the impact of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties on the clinical management of pain. *Arzneimittelforschung* **2003**;*53*:681–687. *PDR*58, **2004**, p. 2494.

[a] El metabolito activo, *m*-clorofenilpiperazina, es un agonista triptaminérgico; la formación se cataliza por CYP3A. [b] Significativo sólo para varones. [c] Sin diferencia cuando la *CL* se normaliza al peso corporal ideal. [d] Se reportó $V_{área}$. [e] Después de una dosis oral única de 100 mg (cápsula) administrada con un desayuno estándar a adultos sanos.

Referencias: Greenblatt DJ, *et al*. Trazodone kinetics: effect of age, gender, and obesity. *Clin Pharmacol Ther* **1987**;*42*:193–200. Nilsen OG, *et al*. Single dose pharmacokinetics of trazodone in healthy subjects. *Pharmacol Toxicol* **1992**;*71*:150–153.

[a] Los estudios incluyeron la administración concurrente de sulfametoxazol y la variación en el pH urinario. Estos factores no tuvieron un efecto marcado en la *CL*, $V_{área}$ y $t_{½}$ del trimetoprim. [b] Después de una dosis oral única de 160 mg administrada a adultos sanos.

Referencias: Hutabarat RM, *et al*. Disposition of drugs in cystic fibrosis. I. Sulfamethoxazole and trimethoprim. *Clin Pharmacol Ther* **1991;***49*:402–409. Welling PO, *et al*. Pharmacokinetics of trimethoprim and sulfamethoxazole in normal subjects and in patients with renal failure. *J Infect Dis* **1973**;*128*(suppl):556–566.

[a] Datos de adultos masculinos y femeninos sanos. El valaciclovir es un profármaco de L-valina de aciclovir. Sometido a extensa conversión de primer paso por las enzimas intestinales (pared intestinal y luminal) y hepáticas. Los parámetros se refieren a aciclovir (A) y valaciclovir (V) después de la administración de V. Véase aciclovir para sus parámetros de disposición sistémica. [b] Biodisponibilidad de A con base en la AUC de A después de la administración intravenosa de A y una dosis oral de 1 g de V. La recuperación urinaria de A depende de la dosis (76 y 44% después de dosis orales de 100 mg y 1 000 mg de V, y 87% después de la administración intravenosa de A). [c] Reducción de *CL/F*, RD de etapa final (fármaco eliminado por hemodiálisis). [e] Después de una sola dosis oral de 1 g de V.

Referencias: Perry CM, *et al*. Valaciclovir. A review of its antiviral activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in herpesvirus infections. *Drugs* **1996;***52*:754–772. Soul-Lawton J, *et al*. Absolute bioavailability and metabolic disposition of valaciclovir, the L-valyl ester of acyclovir, following oral administration to humans. *Antimicrob Agents Chemother* **1995;***39*:2759–2764. Weller S, *et al*. Pharmacokinetics of the acyclovir pro-drug valaciclovir after escalating single- and multiple-dose administration to normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther* **1993**;*54*:595–605.

[a] El valganciclovir (V) es un profármaco éster de ganciclovir (G). Se hidroliza rápidamente y tiene una $t_{½}$ = 0.5 h en plasma. Se reportan los datos de G y V después de la dosificación de V oral a pacientes masculinos y femeninos con infecciones virales. Véase ganciclovir para sus parámetros de disposición sistémica. [b] La biodisponibilidad de G aumenta y es más predecible cuando V se toma con una comida rica en grasas. [c] La $t_{½}$ aparente de G aumenta en pacientes con insuficiencia renal. [d] Después de una sola dosis oral de 360 mg tomada sin alimentos. [e] Después de una dosis oral de 900 mg de V una vez al día con comida a estado de equilibrio.

Referencias: Cocohoba JM, *et al*. Valganciclovir: an advance in cytomegalovirus therapeutics. *Ann Pharmacother*, **2002**,*36*:1075–1079. Jung D, *et al*. Single-dose pharmacokinetics of valganciclovir in HIV- and CMV-seropositive subjects. *J Clin Pharmacol*, **1999**,*39*:800–804. PDR58, **2004**, pp. 2895, 2971.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Valsartán[a]							
23 ± 7	29.0 ± 5.8	95	0.49 ± 0.09[b]	0.23 ± 0.09	9.4 ± 3.8	2 (1.5-3)[d]	1.6 ± 0.6 μg/mL[d]
↓ Alimentos			↓ Anc, LDc		↑ Anc		
Vancomicina							
—[a]	79 ± 11	30 ± 11	CL = 0.79 CL_{cr} + 0.22	0.39 ± 0.06	5.6 ± 1.8	—	18.5 (15-25) μg/mL[b]
			↓ RD, Anc, Neo	↓ Obes	↑ RD, Anc ↓ Obes		
Vardenafilo[a]							
15 (8-25)	2-6	93-95 (original y M1)	56	3.0[b]	4-5 (original y M1)	0.7 (0.25-3)[c]	19.3 ± 1.7 ng/mL[c]
Vareniclina							
≥87%[a]	86.2 ± 6.2	≤20	2.27 ± 0.34[b,c]	6.2[c]	31.5 ± 7.7[c]	2.0 (1.0-4.0)[d]	10.2 ± 1.0 ng/mL[d]
Venlafaxina,[a] **desvenlafaxina**[b]							
10-45	V: 4.6 ± 3.0	V: 27 ± 2	22 ± 10[d]	7.5 ± 3.7[d]	4.9 ± 2.4	V: 2.0 ± 0.4	V: 167 ± 55 ng/mL[e]
	ODV: 29 ± 7[c]	ODV: 30 ± 12[c]			10.3 ± 4.3[c]	ODV: 2.8 ± 0.8[c]	ODV: 397 ± 81 ng/mL[e]
			↓ LD, RD		↑ LD, RD		

[a] Datos de varones adultos sanos. Sin significativas diferencias de género. [b] El valsartán se elimina principalmente por excreción biliar. [c] Reducción de *CL/F*, insuficiencia hepática leve a moderada y obstrucción biliar. [d] Después de una sola dosis oral de 80 mg (cápsula).

Referencias: Brookman LJ, *et al*. Pharmacokinetics of valsartan in patients with liver disease. *Clin Pharmacol Ther* **1997;***62*:272–278. Flesch G, *et al*. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *Eur J Clin Pharmacol* **1997;***52*:115–120. Muller P, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamic effects of the angiotensin II antagonist valsartan at steady state in healthy, normotensive subjects. *Eur J Clin Pharmacol* **1997;***52*:441–449. *PDR*54, **2000**, p. 2015.

[a] Absorción deficiente después de la administración oral, pero se utiliza por esta vía para tratar *Clostridium difficile* y la enterocolitis por estafilococos. [b] Después de una dosis IV de 1 000 mg (infusión de 1 h) administrada dos veces al día o una dosis intravenosa de 7.5 mg/kg (infusión de 1 h) administrada cuatro veces al día a pacientes adultos con infecciones por estafilococos o estreptococos. Las concentraciones de 37-152 μg/mL se han asociado con la ototoxicidad.

Referencia: Leader WG, *et al*. Pharmacokinetic optimisation of vancomycin therapy. *Clin Pharmacokinet* **1995**;*28*:327–342.

[a] El vardenafilo se metaboliza principalmente por CYP3A, con una participación menor de CYP2C9. El principal metabolito oxidativo (M1), un producto de la *N*-desmetilación en el anillo de piperazina, es un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) cinco menos potente y circula a una concentración que alcanza 28% del nivel de circulación del fármaco original. Su contribución a la actividad *in vivo* del vardenafilo es de sólo 7%. [b] Se observa una V_{ss} de 208 L, asumiendo un peso corporal de 70 kg. [c] Después de una sola dosis de 20 mg. No hay cambios en la farmacocinética entre la dosificación única y múltiple.

Referencias: Drugs@FDA [Internet]. Levitra label approved on March 19, 2008 [citado 31 dic 2008]. Disponible en: http://www.access-data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Gupta M, *et al*. The clinical pharmacokinetics of phosphodiesterase-5 inhibitors for erectile dysfunction. *J Clin Pharmacol* **2005**;*45*:987–1003.

[a] 87.1 ± 5.5% de la radiactividad se excreta en la orina después de una dosis oral de [^{14}C]-vareniclina. Se espera un metabolismo mínimo de primer paso. [b] La vareniclina se elimina principalmente por excreción renal con un metabolismo mínimo. El transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2, *organic cation transporter*) participa en la secreción tubular renal, como lo demuestra la inhibición de la eliminación renal de vareniclina por la cimetidina, un inhibidor OCT2 conocido. [c] Los valores de CL/F y V_z/F se estimaron a partir del AUC en estado de equilibrio y la $t_{½}$ durante la administración de 1 mg de vareniclina dos veces al día en fumadores adultos sanos y asumiendo un peso corporal promedio de 70 kg. [d] Después de la primera dosis de un régimen de dosificación múltiple. Se reportó un factor de acumulación de 2.85 ± 0.73.

Referencias: Drugs@FDA [Internet]. Chantix label approved on July 1, 2009 [31 dic 2009]. Disponible en: http://www.access-data.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm. Faessel HM, *et al*. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol* **2006**;*46*:1439–1448. Obach RS, *et al*. Metabolism and disposition of varenicline, a selective α4β2 acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos* **2006**;*34*:121–130.

[a] La venlafaxina (V) se formula como una mezcla racémica; su actividad antidepresiva se debe al enantiomerol-(−) y su metabolito equipotente *O*-desmetil (el CYP2D6-polimorfo cataliza la formación). Se incluyen las variables de la *O*-desmetilvenlafaxina (ODV). [b] El metabolito *O*-desmetil se comercializa como desvenlafaxina en una formulación de liberación prolongada como un sucesor de V. Tiene una biodisponibilidad oral más alta (80%), con un $T_{máx}$ de 7.5 h. La desvenlafaxina tiene una *CL* mucho más baja (3.5 mL/min/kg) y un V_{ss} más bajo (3.4 L/kg). Su $t_{1/2}$ coincide con la observada para el metabolito derivado de V. [c] Valores para ODV después de la administración de V. [d] Se informan CL/F y V_{ss}/F. [e] Media de datos para V y ODV, después de una dosis oral de 75 mg (comprimido de liberación inmediata) que se administra tres veces al día durante tres días a adultos sanos. El $T_{máx}$ para una formulación de liberación prolongada es 5.5 (V) y 9 (DV) h.

Referencias: Klamerus KJ, *et al*. Introduction of a composite parameter to the pharmacokinetics of venlafaxine and its active O-desmethyl metabolite. *J Clin Pharmacol* **1992**;*32*:716–724. PDR54, **2000**, p. 3237.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Verapamilo[a,b]							
Oral: 22 ± 8	<3	90 ± 2	15 ± 6[c,d]	5.0 ± 2.1	4.0 ± 1.5[c]	IR: 1.1[e]	IR: 272 ng/mL[e]
SL: 35 ± 13		↓ LD	↓ LD	↑ LD	↑ LD	XR: 5.6-7.7[e]	XR: 118-165 ng/mL[e]
↑ LD							
Vincristina[a]							
—	10-20	Baja	4.92 ± 3.01 L/h/m²	96.9 ± 55.7 L/m² [d]	22.6 ± 16.7[d]	—	~250-425 nM[e]
			↓ LD[c]		↑ LD[c]		
Vinorelbina							
27 ± 12[a]	11	87 (80-91)	21 ± 7	76 ± 41[b]	42 ± 21[b]	1.5 ± 1.0[c]	114 ± 43 ng/mL[c]
			↓ LD				1 130 ± 636 ng/mL [d]
Voriconazol							
96	<2	58	3.8[a,b]	1.6[b]	6.7[b]	PO: 1.1[d]	PO: 2 356 ng/mL[d]
↓ Alimentos			↓ LD[c]				IV: 3 621 ng/mL[e]
Warfarina[a]							
93 ± 8	<2	99 ±1[b]	0.045 ± 0.024[c,d,e]	0.14 ± 0.06[b,d]	37 ± 15[f]	<4[g]	R: 0.9 ± 0.4 µg/mL[g]
		↓ RD					S: 0.5 ± 0.2 µg/mL[g]

[a] Mezcla racémica; el enantiómero (–) es más activo. La biodisponibilidad de verapamilo (+) es 2.5 veces mayor que la de verapamilo (–) debido a una *CL* (10 ± 2 *vs.* 18 ± 3 mL/min/kg) menor. La concentración relativa de los enantiómeros varía como una función de la vía de administración. El metabolito activo, norverapamilo, es un vasodilatador pero no tiene un efecto directo sobre la frecuencia cardiaca o intervalo P-R. En estado de equilibrio (dosificación oral), el AUC es equivalente al del fármaco original ($t_{½}$ = 9 ± 3 h). [b] La dosificación múltiple disminuye la *CL/F* en más de dos veces y prolonga la $t_{½}$ en algunos estudios, pero no produce cambios en la $t_{½}$ en otros. [c] El verapamilo es un sustrato para CYP3A4, CYP2C9 y otros CYP y para la P-glucoproteína transportadora de salida. [e] Datos medios después de la administración oral de una tableta convencional de 120 mg (IR) dos veces al día o rango de datos después de una dosis oral de 240 mg de liberación prolongada (XR) administrada una vez al día, ambas para 7-10 días a adultos saludables. EC_{50} para la prolongación del intervalo P-R después de una dosis oral de racemato es de 120 ± 20 ng/mL; el valor para la administración intravenosa es de 40 ± 25 ng/mL. Después de la administración oral, las concentraciones de racemato >100 ng/mL causan una reducción >25% en la frecuencia cardiaca en presencia de fibrilación auricular, una prolongación del intervalo P-R >10% y un aumento >50% en la duración del ejercicio en pacientes con angina. Se observó que una concentración de 120 ± 40 ng/mL (después de la administración intravenosa) terminaba las taquicardias supraventriculares reentrantes.

Referencia: McTavish D, *et al*. Verapamil. An updated review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension. *Drugs* **1989**;*38*:19–76.

[a] Datos de pacientes masculinos y femeninos adultos con cáncer. [b] Se metaboliza por CYP3A y se excreta sin cambios en la bilis (sustrato para P-glucoproteína). [c] Reducción de *CL*, enfermedad hepática colestásica. [d] $t_{½}$ y V_z para la fase terminal. También se reportó una $t_{½}$ (~85 ± 69 h) más prolongada. [e] Después de una dosis IV en bolo de 2 mg.

Referencias: Gelmon KA, *et al*. Phase I study of liposomal vincristine. *J Clin Oncol* **1999;***17*:697–705. Rahmani R, *et al*. Pharmacokinetics and metabolism of vinca alkaloids. *Cancer Surv* **1993;***17*:269–281. Sethi VS, *et al*. Pharmacokinetics of vincristine sulfate in adult cancer patients. *Cancer Res* **1981;***41*:3551–3555. Sethi VS, *et al*. Pharmacokinetics of vincristine sulfate in children. *Cancer Chemother Pharmacol* **1981;***6*:111–115. Van den Berg HW, *et al*. The pharmacokinetics of vincristine in man: reduced drug clearance associated with raised serum alkaline phosphatase and dose-limited elimination. *Cancer Chemother Pharmacol* **1982;***8*:215–219.

[a] Para cápsulas de gelatina llenas de líquido. [b] La cinética de eliminación de la vinorelbina sigue un modelo de tres compartimentos con una amplia distribución tisular. Se reportan los valores para la fase terminal de la eliminación. [c] Después de una dosis oral única de 100 mg/m² (cápsula de gel). [d] Después de una sola infusión intravenosa de 30 mg/g durante 15 min.

Referencia: Leveque D, *et al*. Clinical pharmacokinetics of vinorelbine. *Clin Pharmacokinet* **1996**;*37*:184–197.

[a] Metabolizado principalmente a un *N*-óxido inactivo por CYP2C19 (mayor), CYP3A4 y CYP2C9. [b] La eliminación depende de la dosis y el tiempo. Se reportan los parámetros farmacocinéticos determinados a estado de equilibrio. La *CL* media se redujo (64%), el V_{ss} se redujo (32%) y la $t_{½}$ aumentó (16%) con la administración IV durante 12 días de 3 mg/kg dos veces al día. Además, la *CL* disminuyó 41% cuando la dosis se incrementó de 200-300 mg dos veces al día. [c] Reducción de la *CL* en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada. [d] Después de una dosis oral de 3 mg/kg dos veces al día por 12 días. [e] Después de una infusión intravenosa de 3 mg/kg durante 1 hora administrada dos veces al día por 12 días.

Referencias: Boucher HW, *et al*. Newer systemic antifungal agents: pharmacokinetics, safety and efficacy. *Drugs* **2004**;*64*:1997–2020. Purkins L, *et al*. The pharmacokinetics and safety of intravenous voriconazole–a novel wide-spectrum antifungal agent. *Br J Clin Pharmacol* **2003**; *56*(suppl):2–9. Purkins L, *et al*. Voriconazole, a novel wide-spectrum triazole: oral pharmacokinetics and safety. *Br J Clin Pharmacol* **2003;***56*(suppl):10–16.

[a] Los valores son para la warfarina racémica. El enantiómero S-(–) es de tres a cinco veces más potente que el enantiómero R-(+). [b] Sin diferencia entre enantiómeros en la unión a proteínas plasmáticas o $V_{área}$. [c] La *CL* del enantiómero R es ~70% la de la antípoda (0.043 *vs.* 0.059 mL · min^{-1} · kg^{-1}). [d] Las condiciones que conducen a la disminución de la unión (p. ej., uremia) presumiblemente aumentan la *CL* y el *V*. [e] El enantiómero S es eliminado metabólicamente por CYP2C9 (polimórfico). [e] La $t_{½}$ del enantiómero R es más larga que la del enantiómero S (43 ± 14 *vs.* 32 ± 12 h). [f] Estado de equilibrio medio, concentraciones de enantiómeros de warfarina durante 12 horas después de la dosis oral diaria de 6.1 ± 2.3 mg de warfarina racémica administrada a pacientes con terapia anticoagulante estabilizada (1-5 meses).

Referencia: Chan E, *et al*. Disposition of warfarin enantiomers and metabolites in patients during multiple dosing with rac-warfarin. *Br J Clin Pharmacol* **1994;***37*:563–569.

(*continúa*)

TABLA AII-1 Datos farmacocinéticos (*continuación*)

BIODISPONIBILIDAD (ORAL) (%)	EXCRECIÓN URINARIA (%)	UNIÓN EN PLASMA (%)	DEPURACIÓN (mL/min/kg)	VOL. DIST. (L/kg)	VIDA MEDIA (horas)	TIEMPO MÁXIMO (h)	CONCENTRACIÓN MÁXIMA
Zidovudina							
63 ± 10	18 ± 5	<25	26 ± 6[a]	1.4 ± 0.4	1.1 ± 0.2	0.5-1[c]	IV: 2.6 μg/mL[c]
↑ Neo			↓ RD,[b] Neo, LD	↓ RD,[b] LD	↑ Neo, LD		PO: 1.6 μg/mL[c]

[a] La formación de 5-*O*-glucurónido es la principal vía de eliminación (68%). [b] Se reportó un cambio en *CL/F* y $V_{área}/F$. [c] Después de una dosis intravenosa u oral de 5 mg/kg administrada cada 4 horas hasta alcanzar el estado de equilibrio.

Referencias: Blum MR, *et al*. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine in humans. *Am J Med* **1988;***85*:189–194. Morse GD, *et al*. Comparative pharmacokinetics of antiviral nucleoside analogues. *Clin Pharmacokinet* **1993;***24*:101–123.

Ziprasidona							
PO: 59	<1[a]	99.9 ± 0.08	11.7[b]	2.3	2.9[c]	PO: 4 ± 1[d]	PO: 68 ± 20 ng/mL[d]
↑ Alimentos						IM: 0.7[e]	IM: 156 ng/mL[e]
IM: 100							

[a] Recuperación después de la administración oral. [b] Aproximadamente un tercio de la dosis es oxidada por CYP3A4, y el resto experimenta una reducción. [c] La $t_{½}$ más larga después de la dosificación oral es limitada por la absorción; los alimentos disminuyen la $t_{½}$ aparente. En los ancianos, la $t_{½}$ es ligeramente más prolongada. [d] Después de una dosis oral de 20 mg administrada dos veces al día durante 8 días. [e] Después de una sola dosis IM de 10 mg.

Referencias: Gunasekara NS, *et al*. Ziprasidone: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Drugs* **2002;***62*:1217–1251. Miceli JJ, *et al*. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone under nonfasting conditions in healthy male volunteers. Single- and multiple-dose pharmacokinetics of ziprasidone in healthy young and elderly volunteers. *Br J Clin Pharmacol* **2000**;*49*(suppl):15S–20S.

Zolpidem							
72 ± 7	<1	92	4.5 ± 0.7[a]	0.68 ± 0.06	1.9 ± 0.2	1.0-2.6[b]	76-139 ng/mL[b]
		↓ RD, LD	↓ LD, Anc	↑ RD	↑ Anc, LD		
			↑ Niños		↓ Niños		

[a] Eliminado metabólicamente de forma predominante por CYP3A4. [b] Después de una dosis oral única de 10 mg administrada a adultos jóvenes. Sin acumulación de medicamento con una dosis diaria.

Referencias: Greenblatt DJ, *et al*. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem, and placebo. *Clin Pharmacol Ther* **1998**,*64*:553–561. Patat A, *et al*. EEG profile of intravenous zolpidem in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* **1994;***114*:138–146. Salva P, *et al*. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem. Therapeutic implications. *Clin Pharmacokinet* **1995;***29*:142–153.

Zonisamida							
—[a]	29-48[b]	38-40[c]	0.13[d,e]	1.2-1.8[f]	63 ± 14	1.8 ± 0.4[g]	28 ± 4 μg/mL[g]

[a] Se desconoce la biodisponibilidad absoluta; la mínima es igual a la recuperación de orina después de una dosis oral. [b] Recuperación después de una dosis oral. [c] Se concentra en los eritrocitos hasta ocho veces. [d] Las rutas primarias del metabolismo implican la segmentación reductiva del anillo de isoxazol (CYP3A4) y *N*-acetilación. [e] Se reportó *CL/F* en estado de equilibrio para una dosis de 400 mg una vez al día. El AUC aumenta desproporcionadamente cuando la dosis se incrementa de 400-800 mg. [e] Se reporta *V/F* para una dosis única, disminuyendo a medida que la dosis se incrementa de 20-800 mg. [f] Después de una dosis oral de 400 mg administrada una vez al día hasta alcanzar estado de equilibrio en adultos sanos.

Referencias: Kochak GM, *et al*. Steady-state pharmacokinetics of zonisamide, an antiepileptic agent for treatment of refractory complex partial seizures. *J Clin Pharmacol* **1998;***38*:166–171. Peters DH, *et al*. Zonisamide. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in epilepsy. *Drugs* **1993;***45*:760–787. *PDR*58, **2004**, p. 1232.

Índice

Nota: Los números de las páginas seguidas por *f, t* o *c* se refieren a la localización de la página de las figuras, tablas o cuadros, respectivamente.

A
AA (ácido araquidónico), 262, 673, 675*f*
AAADC (L-aminoácido aromático descarboxilasa), 133*t*, 134*f*
Abacavir, 1140*t*, 1141*f*, 1142*t*, 1143, 1154*t*
Abaloparatida, 899, 901, 904*t*
Abarelix, 1240*t*
Abatacept, 641*f*, 646*f*, 649, 652*t*
ABC Superfamilia transportadora. *Véase también* Miembros específicos de la familia 73, 75*t*
  distribución tisular de, 73, 75*t*
  enfermedades asociadas con, 75*t*
  estructura de, 70
  mecanismos de, 70, 71*f*, 72, 72*f*
  resumen de, 65
  sustratos de medicamentos de, 75*t*, 76
ABCA1, 608
ABCB1. *Véase* MDR1 (Pgp)
Abciximab, 504*t*, 598, 598*t*, 602*t*, 661*t*
Abemaciclib, 1212*f*, 1213, 1232*t*
Abetalipoproteinemia, 606
Abiraterona, 835, 1244, 1246*t*
AbobotulinumtoxinaA, 183, 189*t*, 1265
Aborto, 680-681, 816, 821
Abridores de canales K_{ATP}, 519-520
Absorción, de drogas, 15-18, 16*t*
  en envenenamiento/sobredosis, 56
  grado de, 24-25
  interacciones medicamentosas y, 58
  tasa de, 25
  transportadores de membrana en, 75*t*, 76. *Véase también* Transporte/Transportadores de membrana
Abuso de sustancias. *Véase* Trastornos por uso de drogas
Acalabrutinib, 1213
Acamprosato, 429*t*, 430, 430*t*, 436
Acanthamoeba, 1258
Acarbosa, 879, 883*t*, 884*t*
ACAT-2, 605
Acción de drogas
  factores que modifican, 38, 38*f*
  mecanismos de, 38-49, 52-53*t*. *Véase también* Receptor(es)
  objetivos de, 4-5
ACE inhibidores. *Véase* Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE)
ACE. *Véase* Enzima convertidora de angiotensina (ACE)
Acebutolol, 97*t*, 212*t*, 217, 221*t*, 559
Aceite de gaulteria (salicilato de metilo), 694
Aceite de ricino, 929
Aceite mineral, 928, 940*t*
Aceites de silicona, 1265*t*
Aceptadores, 31
Acetaminofén, 685*c*, 686, 693*t*, 696, 696*f*, 706*t*, 1330*t*
  como anestésico adjunto, 403*t*
  efectos adversos de, 696
  envenenamiento/sobredosis, 57*t*,58*f*, 63*t*, 696-697
  las interacciones medicamentosas de, 58, 1074*t*
  metabolismo de, 58, 58*f*, 95
Acetato de calcio, 896, 903*t*
Acetato de ciproterona, 840, 1243
Acetato de cortisona, 856
Acetato de eslicarbazepina, 310*t*, 314, 323*t*
Acetato de fluocinolona, 860*t*
Acetato de glatiramer, 650, 650*t*, 652*t*
Acetato de hidroxiprogesterona, 824
Acetato de medroxiprogesterona (MPA), 814, 814*f*, 815, 819-820, 829*t*
  para la quimioterapia contra el cáncer, 1243, 1245*t*
  para la terapia hormonal de la menopausia, 826
  para la transición de mujer a hombre, 828
Acetato de megestrol, 813, 815, 829*t*, 1243, 1245*t*
Acetazolamida, 450*t*, 451, 468*t*
  como estimulante ventilatorio, 744
  para las convulsiones, 315
  para uso oftálmico, 1259
Acetilcolina (ACh), 120*c*, 129*c*, 151*f*, 163, 164-166, 165*f*
  como neurotransmisor, 118, 119*f*, 144-145, 255
  deficiencia, 333
  efectos de, 128-129
  efectos respiratorios de, 735
  en el control de la frecuencia cardiaca, 551
  liberación de, 128, 141
  para uso oftálmico, 1260*t*, 1261
  receptores. *Véanse* Receptores ACh muscarínicos; Receptores ACh nicotínicos
  síntesis y almacenamiento de, 126-128, 127*f*, 141
  transportador vesicular (VAChT), 127*f*, 128
Acetilcolinesterasa (AChE), 128, 163-164, 165*f*
  inhibidores, 144, 163*c*, 165-169, 166*f*, 167*t*, 171-173-174*t*
  envenenamiento/sobredosis, 158, 169-171
  organofósforo. *Véase* Organofosforados
  para el íleo paralítico, 171
  para la atonía de la vejiga urinaria, 171
  para la enfermedad de Alzheimer, 172-173, 333,
  para la miastenia grave, 172
  para la profilaxis en colinesterasa inhibidor del envenenamiento, 172
  para uso oftálmico, 171-172, 1259, 1260*t*
Acetónido de fluocinolona, 1263*t*
Acetónido de triamcinolona, 740, 853*t*, 857, 859*t*, 860*t*, 1263*t*
Aciclovir, 1105-1110, 1108*f*, 1108*t*, 1109*f*, 1116*t*, 1330*t*
  interacciones medicamentosas de, 644
  para trastornos dermatológicos, 1281, 1292*t*
  para uso oftálmico, 1258*t*
Acidificación urinaria, 889
Ácido acetilsalicílico. *Véase* Aspirina
Ácido aminosalicílico *Véase* Ácido para-aminosalicílico
Ácido araquidónico (AA), 262, 673, 675*f*
Ácido ascórbico. *Véase* Vitamina C (ácido ascórbico)
Ácido azelaico, 1290, 1291*t*
Ácido benzoico-salicílico, 1101, 1283*t*
Ácido clavulánico, 1036
Ácido cólico, 939*f*
Ácido desoxicólico, 939*f*
Ácido etacrínico, 452-455, 452*t*, 469*t*
Ácido flufenámico, 700
Ácido fólico
  deficiencia de, 765-766, 1267*t*
  descubrimiento de, 761*c*
  efectos adversos de, 766
  en el embarazo, 765, 766
  en salud humana, 764-765, 765*f*
  estructura de, 765*f*, 1178*f*
  sulfonamidas y metabolismo de, 975, 1011, 1013*f*
  terapia con, 766
  vitamina B_{12} y, 761-762, 761*f*
Ácido folínico. *Véase* Leucovorín (ácido folínico)
Ácido glicirrícico, 851
Ácido glicólico, 1290, 1293*t*
Ácido glucurónico, 370
Ácido glutámico, 253*f*
Ácido hialurónico-dextranómero, 93
Ácido homovanílico (HVA), 235

Ácido láctico, 1293*t*
Ácido litocólico, 939*f*
Ácido mandélico de vanillin (VMA), 136*f*, 137
Ácido mefenámico, 699*t*, 700, 707*t*
Ácido micofenólico, 1285, 1292*t*
Ácido nalidíxico, 1017
Ácido nicotínico (niacina), 613, 617*t*, 689
Ácido obeticólico, 939
Ácido *para*aminobenzoico (PABA), 744, 975, 1011, 1012*f*
Ácido *para*aminosalicílico (PAS), 97*t*, 1070*t*, 1077, 1077*f*, 1083*t*
Ácido quenodesoxicólico, 939, 939*f*
Ácido retinoico, 1268*f*, 1269
Ácido ricinoleico, 929, 941*t*
Ácido salicílico, 685*c*, 694, 1289, 1293*t*
Ácido tranexámico, 596, 601*t*
Ácido undecilénico, 1101, 1283*t*
Ácido úrico, 695, 702, 703*f*
Ácido úrico 1 (URAT1) transportador de, 66, 78*f*, 79, 705
Ácido ursodesoxicólico (ursodiol), 939, 939*f*,942*t*
Ácido valproico/valproato, 310*t*, 319-320, 319*f*, 324*t*, 1375*t*
  como estabilizador del estado de ánimo, 294*t*, 296, 300*t*
  efectos adversos de, 319
  envenenamiento/sobredosis, 57*c*, 57*t*, 63*t*
  interacciones medicamentosas de, 1140
  para convulsiones, 319, 321-322
Ácido γ-aminobutírico (GABA)
  captación de, 79
  como neurotransmisor inhibidor, 251
  en la función de los ganglios basales, 330, 330*f*
  liberación de dopamina y, 238
  medicamentos anticonvulsivos y, 303, 306, 308*f*, 324*t*
Ácido δ-aminolevulínico (δ-ALA), 1278*f*
Ácido ε aminocaproico, 596, 601*t*
Ácido(s) biliar(es), 939, 939*f*
Ácidos enólicos (oxicams), 700, 701*t*, 707*t*
Ácidos grasos omega-3
  epóxidos de, 91, 91*f*
  para hipertrigliceridemia, 615, 618*t*
Acidosis láctica
  con estavudina, 1141
  con metformina, 876
Acinetobacter baumannii, 1041*t*
Acitretina, 1275*t*, 1276
Aclaramiento, 21-22, 1326-1327, 1328-1329
  hepático, 22, 80-82, 81*f*
  renal, 22-23, 81*f*
Aclidinium, 155-156, 159*t*, 736, 745*t*
Aclidinium/formoterol, 736
Acné vulgar, 1275, 1279-1280
Acoplamiento de excitación-contracción, 537, 539*f*, 922
Acotiamida, 917, 934
Acrivastina, 717*t*, 719, 724*t*
Acromegalia, 776
ACS. *Véase* Síndrome coronario agudo (ACS)
ACTH. *Véase* Adrenocorticotrópica, hormona
Actinomicina D (dactinomicina), 1190-1191, 1199*t*
Actinomicosis, 1028
Activador de plasminógeno de urocinasa (u-PA), 586-587
Activador del plasminógeno tisular (*t*-PA), 586-587, 596, 596*t*
Activina, 807
Adalimumab, 641*f*, 648, 652*t*, 661*t*
  efectos adversos de, 950
  para la enfermedad inflamatoria intestinal, 950, 953*t*
  para la psoriasis, 1286*t*, 1287
Adapaleno, 1275, 1275*t*
Adaptadores SNAP, 124, 125*f*, 126*f*
Adefovir, 67, 1121*f*, 1124-1125, 1133*t*
Adenohipófisis (glándula hipofisaria anterior), 772-773, 772*f*, 773*t*
Adenoma, hipofisaria, 776
Adenosina, 561, 561*f*, 562*t*, 571*t*, 733*f*
  acciones antiarrítmicas de, 553, 558*t*, 560*t*
  contraindicaciones para, 561
  en la neurotransmisión autónoma, 145
  en la vía de la mácula densa,
ADH (alcohol deshidrogenasa), 422, 428-429
ADH (hormona antidiurética). *Véase* Vasopresina (hormona antidiurética, ADH)
Adhesivo de tejido de cianoacrilato, 1264
Adicción, 362, 433. *Véase también* Trastornos del uso de drogas
ADME. *Véanse* Absorción; Distribución; Metabolismo; Eliminación
Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), Estados Unidos, 5-6
Administración intraarterial, 17
Administración intratecal
  absorción con, 17
  de anestesia, 417
  de opioides, 378, 378*t*
Administración parenteral, 16*t*, 17
Administración rectal, de opiáceos, 378-379
Administración transdérmica
  absorción con, 18
  de estrógenos, 809-810, 816, 819, 826
  de fentanilo, 369*t*, 379, 381*t*
Administración transmucosal oral, de opioides, 379
Administración transnasal, de opioides, 379
Ado- trastuzumab emtansina, 661*t*, 1229
Adrenalina. *Véase* Epinefrina (EPI, adrenalina)
Afatinib, 1207, 1207*f*, 1231*t*
Afinidad de maduración de, 628
Afinidad, 34
Aflatoxina B_1, 1301-1302, 1302*f*
Aflibercept, 1219, 1233*t*, 1266, 1266*t*
Agentes anticolinesterasa. *Véase* Inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), 128, 163-164, 165*f*
Agentes alquilantes, 1169-1172, 1169*c*, 1169*f*, 1170*f*, 1197*t*
  efectos adversos de, 1171-1172, 1172*t*
  para trastornos dermatológicos, 1284
Agentes anticolinérgicos. *Véase* Receptores de ACh muscarínicos, antagonistas
Agentes antieméticos, 935-938, 942*t*
  antipsicóticos como, 290
  clasificación de, 935*t*
  con quimioterapia para el cáncer, 935-936, 936*t*
Agentes antifúngicos
  interacciones medicamentosas de, 1093*t*, 1094*t*
  para uso oftálmico, 1258, 1259*t*
  sistémico, 1087-1098, 1088*f*, 1101-1102*t*
  tópico, 1098-1101, 1102*t*, 1280-1281, 1281*t*, 1282-1283*t*
Agentes antiherpesvirus, 1105-1112, 1107*f*, 1108*t*, 1116*t*
Agentes antiinfluenza, 1108*t*, 1112-1115, 1116*t*
Agentes antiintegrina. *Véase* Inhibidores glucoproteína IIb/IIIa
Agentes antipalúdicos, 970-981, 983-985*t*, 1283. *Véase también* Malaria
  atovaquona, 974
  clasificación de, 970
  diaminopirimidinas, 974-975
  proguanil, 975
  quinolonas y compuestos relacionados, 975-980
  sulfonamidas y sulfonas, 980, 1013
  tetraciclina y clindamicina, 980-981
Agentes antiTNF. *Véase* Factor de necrosis tumoral (TNF), inhibidores
Agentes bloqueadores neuromusculares, 178-184, 178*c*, 180*f*, 181*f*, 181*t*, 182*t*, 188-189*t*
  como adjuntos de anestesia, 396-397, 403*t*
  competitivo frente despolarizante, 180-181, 181*t*, 183
  efectos adversos de, 183-184
  interacciones medicamentosas de, 183
  en poblaciones pediátricas y geriátricas, 185
Agentes de bloqueo ganglionar, 186-187, 186*f*, 187*t*
Agentes de contraste, contenido de yodo, 798*t*
Agentes de gas nervioso
  envenenamiento con, 169-172
  profilaxis para, 173
  relaciones estructura-actividad de, 166-168, 167*t*
Agentes estimulantes ganglionares, 185. *Véase también* Nicotina
Agentes humectantes de heces, 928, 940*t*
Agentes inotrópicos, 537, 539*f*, 540-541, 544*t*, *Véase también* Drogas específicas
Agentes mióticos, tópicos, 1259, 1260*t*
Agentes procinéticos, 922-925, 929-930, 940*t*
Agentes psicodélicos, 441-442
Agentes uricosúricos, 705-706, 707*t*
Agin. Envejecimiento. *Véase* Poblaciones geriátricas
Agomelatina, 350
Agonismo sesgado, 140, 360, 361*f*
Agonista alostérico, 36
Agonista del receptor de motilina, 925, 940*t*
Agonista inverso, 31, 33*f*
Agonista parcial, 31, 33*f*, 35
Agonistas colinérgicos. *Véase* Receptores muscarínico ACh, agonistas
Agonistas del receptor de la grelina, 925
Agonistas del receptor de serotonina. *Véase* 5HT receptores, agonistas
Agonistas del receptor de trombopoyetina, 756
Agonistas del receptor del sabor amargo (TAS2R), 737
Agonistas TAS2R (receptor de sabor amargo), 737
Agonistas/agonismo, 31, 33*f*, 34-35, 34*f*, 49. Véase *también* Receptores específicos
Agresión, 5HT y, 230

AhpC, 1073
AhR (receptor de hidrocarburo de arilo), 98-99, 98*t*
AID, 660
AIP (proteínas inducidas por aldosterona), 456
Acatisia, 290*t*, 291
Akt, 792, 866, 1217*f*
Akt2, 866
δ-ALA (δ-ácido aminolevulínico), 1278*f*
Alamandina, 476
Albendazol, 1001-1003, 1008*t*, 1098, 1102*t*, 1330*t*
Albiglutida, 874*t*, 877-878, 883*t*, 885*t*
Albuterol, 193*t*, 200, 219*t*, 731, 732, 745*t*, 1330*t*
Albuterol/ipratropio, 745*t*
Alcaftadina, 717*t*, 725*t*
Alcalinización urinaria, 63*t*
Alcaloides de vinca, 1186-1187, 1186*f*, 1188*f*, 1199*t*
Alcaloides ergot, 211, 233-234, 233*t*, 239, 241*t*
Alcohol bencílico, 1283, 1292*t*
Alcohol deshidrogenasa (ADH), 422, 428-429
Alcohol. *Véanse* Etanol; Metanol
Aldehído deshidrogenasa (ALDH), 422-423, 428-429
Aldesleukin, 1223
Aldicarb, 174*t*
Aldosterona, 849, 849*t*, 850, 851*f*, 1242*f*
  angiotensina II y, 478-479
  efectos cardiovasculares de, 851
  en el embarazo, 853
  en el equilibrio de líquidos y electrolitos, 851
  en el sistema de conductos colectores, 446
  inhibidores de la ACE y, 482
Alectinib, 1215, 1232*t*
Alefacept, 648, 652*t*
Alemtuzumab, 652*t*, 661*t*, 1228, 1235*t*
  efectos adversos de, 1228
  para el linfoma cutáneo de células T, 1288
  para la esclerosis múltiple, 650, 650*t*
Alendronato, 898, 898*f*, 901, 901*f*, 904*t*, 1330*t*
Aleteo auricular, 552*t*, 553, 554*t*, 556*f*
Alfacalcidol, 897, 903*t*
Alfentanil, 378*t*, 383*t*, 403*t*, 1331*t*
Alfuzosina, 209, 221*t*, 523*t*, 1331*t*
Alirocumab, 109, 615, 618*t*, 661*t*
Aliskireno, 25*c*, 481*f*, 486, 486*t*, 1331*t*
  para la hipertensión, 517-518, 524*t*
  para la insuficiencia cardiaca, 542
Alitretinoína, 1275-1276, 1275*t*
ALK. *Véase* Linfoma anaplásica cinasa (ALK)
Alkilsulfonatos. *Véase* Busulfán
ALL (leucemia linfoblástica aguda), 1179, 1185, 1192-1195, 1214-1215, 1229
Almitrina, 744
Almotriptán, 233, 240*t*
Alodinia, 363, 364*f*
Alogliptina, 874*t*, 879, 883*t*, 884*t*
Alojamiento, 1253
Alopecia androgenética, 1289-1290, 1294*t*
Alopurinol, 82, 643, 703-704, 703*f*, 707*t*, 1331*t*
Alosetron, 240*t*, 924*f*, 934, 941*t*, 1331*t*
Alprazolam, 342, 343*t*, 344*t*, 351*t*, 938, 1331*t*
Alprostadil, 681, 683*t*
Alquilaminas, 717*t*, 719
Alquitrán de hulla, 1290
ALS (esclerosis lateral amiotrófica), 327, 335-336, 337*t*
Alteplasa, 601*t*
Altretamina, 1170, 1173-1174
Alucinógeno(s), 441-442
Aluminio (Al^{3+}), 914
Aluminum, en vacunas, 669
Alvimopan, 377, 385t, 930, 940*t*
Amalgama dental, 1305
Amanita muscaria, 152*c*
Amantadina, 1113*t*, 1116
  efectos adversos de, 1114
  para enfermedad de Parkinson, 331, 337*t*
  para influenza, 1108*t*, 1113
  para síntomas extrapiramidales, 291
Ambenonio, 171-172, 171*f*, 173*t*
Ambrisentán, 580, 583*t*
Amebiasis, 987, 989, 992, 994, 996*t*
Amifostina, 1176
Amikacina, 1039*c*, 1041*t*, 1045, 1046*t*, 1075, 1081
Amilina (IAPP), 864, 880
Amiloide β (Aβ), 327, 333
Amilorida, 297, 455-456, 456*t*, 466, 469*t*, 512, 537*t*
Aminas aromáticas, 1300*t*
Aminofilina, 733-734, 746*t*
Aminoglucósidos, 962, 1039-1043, 1039*c*, 1040*f*, 1041*t*, 1042*f*, 1046*t*
  efectos adversos de, 1043-1044
  para enfermedades micobacterianas, 1075
Aminoglutetimida, 97*t*, 813, 1241*f*
Aminopenicilina, 1024, 1029, 1036*t*
Amiodarona, 31, 555, 561, 562*t*, 564, 564*f*, 571*t*, 1331*t*
  contenido de yodo de, 798*t*
  contraindicaciones a, 560*t*, 561
  efectos adversos de, 552*t*, 564, 1265
  interacciones medicamentosas de, 611
Amisulprida, 283*t*, 284*t*, 300*t*
Amitriptilina, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*, 933
AML (leucemia mieloide aguda), 1183, 1191, 1218
Amlodipino, 497-498, 498*f*, 503*t*, 1331*t*
  interacciones medicamentosas de, 611
  para la enfermedad cardiaca isquémica, 495-498, 495*t*, 497*f*, 498*f*
  para la hipertensión, 516, 524*t*
  para la hipertensión arterial pulmonar, 580f, 582,583*t*
Amobarbital, 347*t*, 352*t*
Amodiaquina, 973
Amoxapina, 270*t*, 271, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*
Amoxicilina, 917*t*, 1026*t*, 1029, 1036*t*, 1331*t*
Amoxicilina/ácido clavulánico, 951, 1036, 1036*t*
AMP cíclico (cAMP), 40-42, 578*f*, 733*f*
AMPA, 253*f*
Ampicilina, 1029, 1036*t*
Ampicilina/sulbactam, 1036*t*
AMPK (proteína cinasa activada por AMP), 50*f*, 875, 1217*f*
Amprenavir, 1140*t*, 1150
Amrinona, 97*t*
Anakinra, 648, 652*t*
Analgesia controlada por el paciente (PCA), 377-378
Analgesia epidural, 378, 378*t*, 417
Analgesia, 363. *Véase también* Manejo del dolor
Análogo de la amilina. *Véase* Pramlintide
Análogos de 6-tiopurina, 1184-1185, 1184*f*
Análogos de ácido fólico, 1177-1180, 1177*c*, 1178*f*, 1198*t*
Análogos de camptotecina, 1189-1190, 1189*f*,1199*t*
Análogos de citidina, 1182-1184, 1198*t*
Análogos de pirimidina, 1180-1182, 1180*f*, 1181*f*, 1198*t*
Análogos de prostaglandina $F_{2\alpha}$, 680-681, 683*t*, 1259, 1261*t*
Análogos de purina, 1184-1186, 1184*f*, 1198-1199*t*
Análogos de rapamicina (inhibidores de mTOR), 642, 1216, 1217*f*, 1285, 1293*t*
Anandamida, 262, 262*f*, 263*f*
Anastrozol, 813, 813*f*, 829*t*, 835, 1239*t*,1241-1242, 1241*f*, 1245*t*
Ancylostoma duodenale, 1005
Andexanet alfa, 595, 601*t*
Andrógenos(s), 836-839, 841-842*t*. *Véase también* Testosterona
Androstenediol, 834
Androstenediona, 779, 834*f*, 838-839, 1241*f*
Androsterona, 834, 835*f*
Anemia
  asociada a quimioterapia, 755
  ácido fólico para, 766
  con cloranfenicol, 1053
  con ribavirina, 1129
  deficiencia de hierro, 759
  en insuficiencia cardiaca, 543
  en insuficiencia renal crónica, 754
  inducida por zidovudina, 754
  perioperatorio, 755
  vitamina B_{12} para, 764
Anemia drepanocítica, 1195
Anemia hemolítica
  con dapsona, 1079
  con metildopa, 515
  con primaquina, 980
  con quinina, 979
  con sulfonamidas, 1013-1014
  corticosteroides para, 858
Anemia sideroblástica, 761
Anergia clonal, 628
Anestesia con bloqueo nervioso, 414-415, 418*t*
Anestesia de bloque de campo, 414
Anestesia de infiltración, 413-414, 418*t*
Anestesia epidural, 416-417, 418*t*
Anestesia espinal, 415-416, 418*t*
Anestesia general/anestésicos. *Véase también* Agentes específicos
  adjuntos a, 371, 396-397, 402-403*t*
  citoprotección por, 397
  efectos fisiológicos de, 387-388
  inhalatorio, 389, 392-396, 393*f*, 393*t*, 394*f*, 402*t*
  mecanismos de acción de, 388-389
  objetivos de, 387
  parenteral, 389-392, 390*t*, 391*f*, 402*t*
  toxicidad de, 397
Anestesia regional intravenosa (bloque Bier), 415
Anestesia tópica, 413, 418*t*

Anestesia/anestesia local, 405-410, 406*f*, 407*f*, 408*f*, 409*t*, 418*t*
con baja solubilidad acuosa, 412-413
efectos adversos/toxicidad de, 410-411
para inyección, 412
para uso oftálmico, 413, 1252*f*, 1266-1267
para uso tópico, 412
usos clínicos de, 413-417
Anestesia/anestésicos
general. *Véase* Anestesia/anestesia general
local. *Véase* Anestesia/anestesia local
Anestésicos parenterales, 389-392, 390*t*, 391*f*, 402*t*. *Véase también* Agentes específicos
Anestésicos por inhalación, 389, 392-396, 393*f*, 393*t*, 394*f*, 402*t*. *Véase también* Agentes específicos
Aneurisma aórtico, betabloqueadores para, 215
Anexinas, 674
Anfetamina, 193*t*, 204, 207, 220*t*, 235-238, 241*t*
dependencia y tolerancia, 204, 440
efectos adversos de, 204
envenenamiento/sobredosis, 204
Anfotericina B, 1087-1090, 1087*f*, 1090*f*, 1090*t*, 1101*t*, 1331*t*
interacciones medicamentosas de, 454
para infecciones por protozoos, 990, 996*t*
para uso oftálmico, 1259*t*
Anfotericina B liposomal, 989, 1088, 1101*t*
Angina de Prinzmetal (variante), 495, 498
Angina inestable *Véase* Síndrome coronario agudo (ACS)
Angina variante (Prinzmetal), 495, 498
Angina. *Véase también* Cardiopatía isquémica (enfermedad de la arteria coronaria)
ejercicio, 494, 498, 499
farmacoterapia de, 494-495, 498, 500-501
fisiopatología de, 489-490
inestable. *Véase* Síndrome coronario agudo (ACS)
variante, 495, 498
Angioedema
con inhibidores de la ACE 483, 517, 533, 723
con penicilinas, 1030
hereditario, 723, 839
inducido por yodo, 798
Angioedema hereditario, 723, 839
Angiotensina (1-7), 476
Angiotensina (1-9), 476
Angiotensina A, 476
Angiotensina II
biosíntesis de, 475
efectos fisiológicos de, 477-479, 478*f*, 479*f*, 721f
vasopresina
Angiotensina III, 476
Angiotensina IV, 476
Angiotensinógeno, 473-474
Anidulafungina, 1097-1098, 1097*t*, 1102*t*
Anillo fenólico A, 803
Anomalía de Ebstein, 298
ANP (péptido natriurético auricular), 46, 458
Antagonismo competitivo, 35*f*, 36
Antagonismo no competitivo, 35*f*, 36
Antagonista alostérico, 35*f*, 36
Antagonistas CXCR2, 742
Antagonistas de CCR3, 742
Antagonistas de la aldosterona, 456-458, 456*t*, 457*f*, 469*t*
Antagonistas del receptor ATP, 744
Antagonistas del receptor de la endotelina (ERA), 542, 580, 583*t*
Antagonistas del receptor de neurocinina, 937, 942*t*
Antagonistas del receptor de quimiocinas, 742
Antagonistas del receptor de serotonina. *Véase* 5HT receptores, antagonistas
Antagonistas/antagonismo, 31, 33*f*, 35-36, 35f, 58-59. *Véase también* Receptores específicos
Anterior, segmento, ojo, 1251-1254, 1254*f*, 1264, 1265-1266
Anthralin (ditranol), 1290
Antiácidos, 644, 914, 918*t*
Antiandrógenos, 839-840, 842*t*
Antibióticos de ketolida, 1053-1056, 1063*t*
Antibióticos macrólidos, 924-925, 1053-1056, 1054*f*, 1063*t*, 1069*f*, 1078
Antibióticos β-lactámicos, 1036-1037*t*
carbapenémicos, 1035
cefalosporinas. *Véase* Cefalosporinas
inhibidores, 1024, 1035-1036, 1036*t*
lactamasa, 1024, 1025*f*
monobactámicos, 1035
para la tuberculosis, 1078
penicilinas. *Véase* Penicilina(s)
resistencia bacteriana a, 1023-1024, 1025*f*
Antibióticos. *Véase* Medicamentos específicos y clases de drogas
Anticitocinas, 742
Anticoagulantes
agentes de inversión para, 591, 595, 601*t*
oral, 592-595, 600*t*
para el síndrome coronario agudo, 499-500
parenteral, 588-592, 600*t*
Anticoncepción
hormonal, 816-817, 817*c*. *Véase también* Anticonceptivos orales
poscoital, 816, 820-821
tasas de falla con, 819*t*
Anticoncepción de emergencia (poscoital), 816,820-821
Anticonceptivos orales, 816-817, 817*c*, 818*t*, 819*t*
beneficios para la salud no anticonceptivos de, 820
contraindicaciones para, 820
efectos adversos de, 817, 819-820
interacciones medicamentosas de, 99, 322, 342, 1132, 1151
Anticonvulsivos
benzodiazepinas como, 341
para el dolor, 382*t*
para la manía, 294, 294*t*
Anticuerpo JCV, natalizumab y, 650
Anticuerpos monoclonales. *Véase también* Drogas específicas
aprobado en Unión Europea y EE. UU., 661-662*t*
cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6, 1208*f*, 1212-1213, 1212*f*, 1232*t*
combinación antiPD-1 y antiCTLA-4, 1222
como inmunosupresores, 638, 641*f*, 644-646, 646*f*, 652*t*
congénero de CTLA-4-Ig, 647, 647*f*
dirigidos a antígenos de superficie celular, 1228-1229, 1235*t*
endotelial, 1218-1219, 1266, 1266*t*
inhibidor de CD 52. *Véase* Alemtuzumab
inhibidor de integrina α_4, 629, 650, 650*t*, 652*t*
inhibidor de PI3Kδ, 1215-1216, 1232*t*
inhibidores anaplásicos del linfoma cinasa, 1215, 1232*t*
inhibidores antiangiogénicos de pequeñas moléculas de cinasa, 1219-1220, 1233
inhibidores CD2, 648, 652*t*
inhibidores CD20, 649, 652*t*, 1227-1228, 1235*t*
inhibidores de antígeno asociado a la función de linfocito, 648
inhibidores de BRAF cinasa, 1210-1211, 1231*t*, 1289
inhibidores de CD 25 (receptor de IL-2), 646-647, 652*t*
inhibidores de CD3, 645-646, 652*t*
inhibidores de CTLA-4, 1221, 1234*t*, 1289
inhibidores de IL-1, 645, 65
inhibidores de IL-12/23, 648, 1287
inhibidores de IL-17, 1287-1288
inhibidores de IL-4, 1288
inhibidores de IL-6R, 648
inhibidores de la cinasa BCR-ABL, 1213-1215, 1213*c*, 1232*t*
inhibidores de la vía *hedgehog*, 1210
inhibidores de MEK, 1211-1212
inhibidores de multicinasa, 1216, 1218, 1233*t*
inhibidores de PARP1, 1224-1225, 1234*t*
inhibidores de PD-1, 1221-1222, 1221*f*, 128
inhibidores de proteína cinasa cinasa activada por mitógeno, 1211-1212, 1232*t*, 1289
inhibidores de tirosina cinasa Bruton, 1213,1232t
inhibidores del factor de crecimiento derivado de plaquetas, 1208*f*, 1210, 1231*t*
inhibidores del factor de necrosis tumoral, 648, 652*t*
inhibidores del proteasoma, 1227, 1235*t*
inhibidores del punto de control inmune, 1220-1221, 1220*c*, 1221*f*, 1234*t*
inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, 1207-1208, 1231*t*
inhibidores del factor de crecimiento vascular, 1218 -1219, 1266, 1266*t*
inhibidores HER2/neu, 1208-1209, 1231
inhibidores Jak1/2, 1208*f*, 1212, 1232*t*, 1288
inhibidores PD-L1, 1222
inhibidores, 1208f, 1212-1213, 1212*f*, 1232*t*
mamíferos blanco de los inhibidores de la rapamicina, 642, 1216, 1217*f*, 1233*t*, 1285
nomenclatura para, 633*f*, 634*f*
para enfermedades autoinmunes, 647-64
para la enfermedad inflamatoria intestinal, 629, 950-951, 953*t*
para la esclerosis múltiple, 629, 650-651, 650*t*
producción de, 644, 645*f*
señalización de células T y, 628-629, 629*f*, 638*t*
usos terapéuticos de, 660

Anticuerpos. *Véase también* Inmunoglobulina(s)
  activación de células B y, 628
  acciones de interleucina-2 y, 1223-1224, 1223*f*
  activación de células T, 628-629, 629*f*
  eliminación de patógenos, 628
  para diapedesis de leucocitos, 629, 630*f*
Antidepresivos tricíclicos, 270*t*, 271-272, 272*t*
  efectos adversos de, 270*t*, 273
  efectos anticolinérgicos de, 173
  efectos antimuscarínicos de, 158
  interacciones medicamentosas de, 274
  para el dolor, 382*t*
  para el síndrome del intestino irritable, 933
Antidepresivos, 267-272, 269*f*, 270*t*, 271*t*, 272*t*
  antipsicóticos como, 270
  efectos adversos de, 270*t*, 272-274
  interacciones medicamentosas de, 274
Antídotos, 63, 63*t*
Antiespasmódicos
  agentes anti-influenza, 1108*t*, 1112-1115, 1116*t*
  para el síndrome del intestino irritable, 934, 942*t*
  para la esclerosis lateral amiotrófica, 336, 337*t*
Antiestrógenos, 811-813, 811*f*, 817*t*, 1238-1240, 1239*f*, 1239*t*, 245*t*
Antifúngicos azoles, 1091-1096, 1092*f*, 1092*t*
  interacciones medicamentosas de, 1092, 1093*t*, 1094*t*
Antígeno asociado a la función de linfocitos (LFA), 648
Antígeno leucocitario humano. *Véase* HLA
Antígeno(s)
  procesamiento y presentación de, 626*f*, 627, 632*f*
  tolerancia inmunológica y, 649
Antileucotrienos, 740-741, 741*f*, 746*t*
Antilewisita británica (BAL), 1312
Antimetabolitos, 1283-1284
Antioxidantes, para el asma, 742
α_2-Antiplasmina, 587
Antiprogestinas, 815-816, 821, 829*t*
Antipsicóticos, 280-282, 281*f*, 283t, 285, 285*f*, 286*f*, 299-300
  como antieméticos, 290
  efectos adversos de, 158-159, 283*t*, 290-293, 290*t*
  en poblaciones geriátricas, 293-294
  en poblaciones pediátricas, 293
  envenenamiento/sobredosis, 293
  formulaciones de depósito de, 284*t*
  interacciones medicamentosas de, 293
  para la depresión, 271
  para la manía, 281, 294
  para trastornos neurológicos no psicóticos, 286, 290, 334
  receptores de dopamina y, 239-240
  receptores de neurotransmisores y, 284*t*, 285
Antisépticos, tracto urinario, 1018-1019, 1020*t*
Antitransportadores, 15, 69, 78
  en el transporte epitelial renal, 448f, 449*f*
  Na^+-H^+, 451
Antitrombina, 588
Antitusivos, 377, 384*t*, 743-744
AntiVEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) agentes, 1218-1219, 1266, 1266*t*
Antiveneno(s), 658, 658*t*
Antivirales
  agentes antiherpesvirus, 1105-1112, 1107*f*, 1108*t*, 1116*t*
  desarrollo de, 1105
  mecanismos de acción de, 1105, 1106*t*
  para uso cutáneo, 1281
Antracenediona, 1191-1192, 1200*t*
Antraciclina liposomal, 1284
Antraciclinas, 1191-1192, 1191*f*, 1200*t*
Ántrax, 1028, 1051
AP-1, 809
APC (células presentadoras de antígeno), 626*f*, 627, 632*f*, 641*f*, 646*f*
Apetito, 5HT y, 230
Apixabán, 601*t*, 1332*t*
APL (leucemia promielocítica aguda), 1196
APOE, 333
Apoferritina, 757
Apolipoproteína E (apo E), 327, 333, 606, 608*t*
Apolipoproteína(s) (apoproteínas), 605, 608, 608*t*
Apomorfina, 239, 241*t*, 332, 336*t*, 369
Apoptosis, 47, 49*f*, 733
  BH_3 miméticos y, 1225, 1225*f*
APP (proteína precursora de amiloide), 327, 333
Apraclonidina, 203, 220*t*, 1259, 1260*t*
Apremilast, 1288
Aprepitant, 936*t*, 937, 942*t*
Aprobarbital, 347
Aprotinina, 723
APTT (tiempo de tromboplastina parcial activada), 588
Aquaporinas, 462, 464*f*
Arabinósido de citosina. *Véase* Citarabina (citosina arabinósido, Ara-C)
Ara-C. *Véase* Citarabina (citosina arabinósido, Ara-C)
ARAF, 1210*c*
2-Araquidonilglicerol, 262, 262*f*
ARB. *Véase* Bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB)
Arcos reflejos, 115
ARE (elemento de respuesta antioxidante), 1300
Arecolina, 152
Arformoterol, 201, 220*t*, 731, 745*t*
Argatrobán, 592, 600*t*
Arginina vasopresina (AVP). *Véase* Vasopresina (hormona antidiurética, ADH, AVP)
Aripiprazol, 240*f*, 283*t*, 285, 285*f*, 287*t*, 300*t*, 1332*t*
  antagonista del receptor de la dopamina, 240, 241*t*
  para el trastorno de Tourette, 290
  para la depresión, 271, 276*t*
  para la irritabilidad en el autismo, 290
  potencias formuladas de, 284*t*
Aromatasa (CYP19), 803-804, 835, 1241, 1242*f*
  inhibidores, 821, 829t, 1241-1242, 1241*f*
Aromático L-aminoácido descarboxilasa (AAADC), 133*t*, 134*f*
Arrestina(s), 49
Arritmia cardiaca. *Véase* Arritmias
Arritmias, 551-553, 553*f*, 560
  con antipsicóticos, 292-293
  con betabloqueadores, 214
  con diuréticos tiazídicos, 512
  con epinefrina, 196
  con etanol, 426
  con macrólidos, 1056
  inducido por drogas, 552*t*, 560
  medicamentos simpaticomiméticos para, 206
  principios de tratamiento para, 559-561, 560*t*. *Véase también* Drogas antiarrítmicas
β-Arrestina, 140, 361*f*, 485
Arsénico, 63*t*, 1303*t*, 1307-1310, 1308*f*, 1309*f*
Arsfenamina, 3
Artemeter, 972-973
Artemeter-lumefantrina, 973, 978*t*, 983*t*
Artemisininas, 972-973, 973*f*, 974*t*
Arteritis de células gigantes, 857, 1255
Artesunato, 972-973, 983*t*
Articaine, 412, 418*t*
AS03, 669
5-ASA (mesalamina), 694, 706*t*, 945-946, 948*f*, 952*t*
Asa de Henle, 445, 447*f*
Ascariasis, 1007
Asenapina, 283*t*, 284*t*, 287*t*, 299*t*
Asma, 727-728, 729*f*
  antagonistas mediadores para, 740-741, 746*t*
  antagonistas muscarínicos para, 735-736, 745*t*
  antitusivos para, 743-744
  broncodilatadores para, 201, 730-733, 745*t*
  corticosteroides para, 737-740, 737*f*, 738*f*, 745-746*t*
  cromones para, 740
  drogas en desarrollo para, 742-743
  inhibidores de PDE4 para, 740, 746*t*
  teofilina para, 734-735, 746*t*
  terapias inmunomoduladoras para, 741-742, 741*f*, 746*t*
Aspartato, 253
Aspergillus (aspergilosis), 961, 1089*t*, 1090,1093, 1095, 1096
Aspirina (ácido acetilsalicílico), 685*c*, 691-696, 692*f*, 693*t*, 706*t*
  como agente quimiopreventivo, 1301, 1301*t*
  como medicamento antiplaquetario, 596, 597*f*, 602*t*, 687, 695
  depuración renal de, 23
  efectos adversos de, 689*t*, 691, 694-695
  efectos cardioprotectores de, 688-689, 694
  en poblaciones pediátricas, 691
  envenenamiento/sobredosis, 56, 57*t*, 62*t*, 63, 695-696
  inhibición de la COX por, 687, 692
  interacciones medicamentosas de, 58, 691, 696
  para el síndrome coronario agudo, 499
  para la enfermedad arterial periférica, 502
  para la enfermedad cardiaca isquémica, 491, 504*t*
  resistencia
Astemizol, 716
Ataluren, 50
Ataques de ausencia, 306-307, 307*f*, 312, 314
Ataques de ausencia generalizada, 304*t*, 322

Ataques mioclónicos, 322
Ataques tónico-clónicos, 304*t*, 316, 321
Atazanavir, 93, 1140*t*, 1148*t*, 1150, 1155*t*, 1332*t*
Atenolol, 212*t*, 216, 221*t*, 503*t*, 523*t*, 797, 1332*t*
Aterosclerosis, 489. *Véase también* Enfermedad isquémica del corazón (enfermedad de la arteria coronaria)
Atezolizumab, 661*t*, 1222, 1234*t*
ATGAM (ATG, globulina antitimocítica), 638, 644, 652*t*
ATG, 49
Atletas, uso de andrógenos en, 838-839
ATO (trióxido de arsénico), 1186, 1196*f*, 1200*t*
Atomoxetina, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 1333*t*
Atorvastatina, 611, 612, 612*t*, 617*t*, 1333*t*
Atosibán, 784
Atovaquona, 974, 974*t*, 1333*t*
  efectos adversos de, 1265
  interacciones medicamentosas de, 1140
  para babesiosis, 989, 997*t*
Atovaquona/proguanil, 974, 974*t*, 977*t*, 978*t*, 983*t*
ATP, 115, 133, 144, 472
ATP casete vinculante a la superfamilia. *Véase* Transportador de la superfamilia ABC
ATP receptor antagonista, 744
ATP4A, 910
ATPasa, 123, 126*f*, 127*f*, 128
ATRA (tretinoína), 1195-1196, 1196*f*, 1200*t*, 1275, 1275*t*
Atracurio, 180*f*, 182, 182*t*, 188*t*, 403*t*
Atrapamiento de iones, 14
Atrofia muscular espinal y bulbar (enfermedad Kennedy), 835
Atropina, 153-154, 153*t*, 154*f*, 159*t*, 170, 174*t*
  efectos adversos de, 159*t*
  para uso oftálmico, 1260*t*, 1261
AUD (trastorno por consumo de alcohol), 421-430, 429*t*, 436
Aumento de peso
  con antipsicóticos, 292, 297
  con metformina, 875
  con tiazolidinedionas, 876
α-Aurora cinasa, 1188
Autofagia, 48-49, 50f
Autoinmunidad, 632
Automatismo, 551-552, 553*f*
Autorreceptores, 124
Avanafil, 841*t*, 842*t*
Avance del ácido nocturno, 915
Avelumab, 661*t*, 1222
Avibactam, 1036
AVONEX, 648. *Véase también* Interferones (IFN)
AVP (arginina vasopresina). *Véase* Vasopresina (hormona antidiurética, ADH, AVP)
Axitinib, 1220, 1233*t*
5-Azacitidine, 1180*f*, 1181*f*, 1183, 1198*t*
Azatioprina, 638*t*, 640*f*, 641*f*, 643, 651*t*, 1184*f*, 1284*t*, 1333*t*
  efectos adversos de, 643, 949
  interacciones medicamentosas, 643, 704
  para la enfermedad inflamatoria intestinal, 949, 949*f*, 952*t*
  para trastornos dermatológicos, 1284, 1292*t*
Azelastina, 717*t*, 725*t*, 740
Azilsartán, 485, 486*t*, 524*t*
Azitromicina, 1053-1056, 1054*f*, 1063*t*, 1333*t*
  para babesiosis, 989, 997*t*
  para diarrea aguda, 931, 941*t*
  para la infección por *M. avium complex* (complejo aviario), 1080-1081
  para uso oftálmico, 1257
Azosemida, 452*t*
Aztreonam, 1035, 1037*t*
Azufre, 1289, 1291*t*, 1293*t*
Azufre precipitado, 1283, 1292*t*
Azul de Prusia, 62
Azul tripán, 1261
Aβ (β amiloide), 327, 333

B

Babesiosis, 989, 997*t*
Bacillus anthracis, 668
Bacitracina, 1061-1062, 1064*t*, 1257*t*, 1280, 1291*t*
Baclofeno, 253*f*, 336, 337*t*, 430, 430*t*, 1333*t*
Bacterias Gram-negativas
  resistencia a la penicilina en, 1023-1024,1025*f*
  susceptibilidad a los aminoglucósidos en, 1040, 1041*t*
  terapia combinada para, 1043
Bacterias Gram positivas, 1023-1024, 1025*f*
Bacteroides fragilis, 1026, 1056
BAL (anti-Lewisita británica), 1312
Balantidiasis, 989, 997*t*
Balsalazida, 694, 706*t*, 946, 948*f*, 952*t*
Bambuterol, 731
Barbitúricos, 346-348, 346*f*, 347*t*, 390*t*, 392
  adversos de, 348-349, 392
  envenenamiento/sobredosis, 349
  interacciones medicamentosas de, 349
  nervios periféricos y, 348
  para las convulsiones, 312-313
  potencial de abuso de, 348
  receptor $GABA_A$ y, 254*f*, 341
  retirada de, 437
Barrera hematoencefálica (BBB), 19, 80, 245, 958
Basiliximab, 638*t*, 641*f*, 646-647, 652*t*, 661*t*
Batracrotoxina, 123
Bax, 48, 49*f*
Bazo, 622
BBB (barrera hematoencefálica), 19, 80, 245, 958
BCL2, 48, 49*f*, 1225, 1225*f*
  inhibidores, 1225, 1225*f*, 1234*t*
BCNU. *Véase* Carmustina (BCNU)
BCR, 73*t*
BCR (receptores de células B), 660. *Véase también* Inmunoglobulina(s)
BCRP (ABCG2), 66, 73, 75*t*, 76, 79, 82
BEC (concentración de etanol en sangre), 422
Bedaquilina, 1069*f*, 1070*t*, 1076-1077, 1083*t*
Belatacept, 638*t*, 641*f*, *646f*, 647, 647*f*, 651*t*, 652*t*
Belimumab, 649, 652*t*
Belladona, 153
Benazepril, 482, 486*t*, 524*t*, 543*t*
Bendamustina, 1170, 1170*f*, 1173, 1197*t*
Bendroflumetiazida, 454*t*
Benserazida, 330
Bentoquatam, 1290
Benzbromarona, 705-706
Benzilisoquinolinas, 368
Benzimidazoles, 1001-1003, 1002*f*, 1008*t*
  en poblaciones pediátricas, 1003
Benznidazol, 989, 993, 997*t*
Benzo[a] pireno, 1299, 1300*t*
Benzocaína, 97*t*, 413
Benzodiazepina(s), 340*f*, 341-343, 343*t*, 344*t*
  agonistas del receptor (compuestos Z), 345, 352*t*
  antagonista (flumazenil), 339, 341, 346, 352t
  como complemento anestésico, 396
  desintoxicación, 437
  disminuyendo, 345-346
  efectos adversos de, 275, 312, 343-345
  envenenamiento/sobredosis, 63*t*
  interacciones medicamentosas de, 342, 345, 436
  para convulsiones, 311-312
  para el insomnio, 351
  para la abstinencia de alcohol, 429, 436
  para la agitación en la enfermedad de Alzheimer, 334
  para los trastornos de ansiedad, 274-275
  potencial de abuso de, 275, 345
  receptor $GABA_A$ y, 340-341
  retirada de, 345, 436-437, 437*t*
Benzonatato, 377, 743-744
Benztropina, 158, 160*t*
  para la enfermedad de Parkinson, 332, 337*t*
  para síntomas extrapiramidales, 291
Bepotastina, 717*t*, 725*t*
Bepridil, 559
Beraprost, 579
Berberina, 933
Berilio, 1303*t*
Besifloxacina, 1257*t*
Betametasona, 853*t*, 859*t*, 948, 1263*t*
Betanecol, 151*f*, 152, 152*t*, 159*t*
Betaseron, 648. *Véase también* Interferones (IFN)
Betaxolol, 212*t*, 217, 221*t*, 1260*t*
Bevacizumab, 661*t*, 1218-1219, 1233*t*, 1266, 1266*t*
Bexaroteno, 1275t, 1276
Bezafibrato, 617*t*
Bezlotoxumab, 661*t*
BGT1, 79
BH3, 1225, 1225*f*
Bicalutamida, 839, 842*t*, 1244, 1246*t*
Bicuculina, 253*f*, 341
Biguanidas. *Véase* Metformina
Bimatoprost, 681, 683*t*, 1259, 1261*t*, 1290, 1294*t*
Binimetinib, 1212
Biodisponibilidad, 16, 24-25, 25*c*, 1326
Bioequivalencia, 18
Biopelícula, 959
Biológicos, terapéuticos, 31
Biomarcadores, de exposiciones tóxicas, 1298
Biopsias líquidas, 1165
Biosimilaridad, 9
Bisacodil, 928-929, 940*t*
Bisfenol A, 805f, 828t
Bisfosfonatos, 896, 898, 898*f*, 901, 904*t*
Bisoprolol, 212*t*, 217, 221*t*
  para insuficiencia cardiaca, 534, 534*t*, 543*t*

para la enfermedad cardiaca isquémica, 503*t*
para la hipertensión, 523*t*
Bitolterol, 219*t*
Bivalirudina, 504*t*, 592, 600*t*
Blastomicosis, 1089*t*, 1090
Blefaritis, 1256
Bleomicina, 1193, 1200*t*
efectos adversos de, 1193
para trastornos dermatológicos, 1284, 1284*t*, 1293
Blinatumomab, 661*t*, 1229, 1235*t*
Bloque Bier (anestesia regional intravenosa), 415
Bloqueadores de canales de Na^+, 450*f*, 570-571*t*
contraindicaciones para, 560*t*
efectos adversos de, 556, 558
efectos antiarrítmicos de, 556, 557*f*, 570-571*t*
mecanismos de acción de, 450*f*, 555, 557*f*
Bloqueadores de canales K^+, 106*f*, 554*t*, 559, 571*t*
Bloqueadores de los canales de Ca^{2+}, 495-498, 495*t*, 497*f*, 498*f*, 503*t*, 571*t*
contraindicaciones para, 522*t*
efectos adversos de, 498, 582
historia de, 495*c*
interacciones medicamentosas de, 183, 642
intoxicación/sobredosis, 62*t*, 63*t*
para arritmias, 559, 571*t*
para el síndrome coronario agudo, 498-499
para la enfermedad cardiaca isquémica, 498-499, 501, 501*t*
para la hipertensión, 516, 524*t*
para la hipertensión arterial pulmonar, 580, 580f,582, 583*t*
para la inhibición del parto pretérmino, 824, 824*f*
para tirotoxicosis, 797
usos terapéuticos de, 499
Bloqueadores de los canales de calcio. *Véase* Bloqueadores canal Ca^{2+}
Bloqueadores de los canales de potasio. *Véase* Bloqueadores de canal K^+
Bloqueadores de los canales de sodio. *Véase* Bloqueadores Na^+
Bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB), 484-485, 486*t*, 543*t*
absorción hepática de, 77
con inhibidores de la ACE, 485
contraindicaciones para, 522*t*
efectos adversos de, 485, 517
efectos sobre el sistema renina-angiotensina, 480*t*
frente a los inhibidores de la ACE, 484
historia de, 484*c*
para insuficiencia cardiaca, 533, 533*t*, 543*t*
para la hipertensión, 517, 524*t*
Bloqueo AV, inducido por drogas, 552*t*
Bloqueo coestimulatorio, 649
Bloqueo neuromuscular
con aminoglucósidos, 1041, 1044
medida de, 183
BLT_1, 677, 677*t*
BLT_2, 677, 677*t*
BNP (péptido natriurético cerebral), 46, 458
Bocio, 796*c*
Bomba de protones (H^+, K^+ -ATPasa), 909-910
activación del profármaco, 911*f*
CYP2C19 y, 108, 912
efectos adversos de, 912
frente a los antagonistas del receptor H_2, 914*f*
inhibidores, 910-912, 918*t*
interacciones medicamentosas de, 912, 1146, 1206
para infección por *H. pylori*, 917*t*
para la enfermedad por reflujo gastroesofágico, 914-915, 915*t*
Bomba de sodio. *Véase* Na^+/K^+ ATPasa (bomba sodio)
Bombas de reflujo, 965, 1067
Bopindolol, 213*t*
Bortezomib, 1227, 1235*t*
Bosentán, 76, 542, 580, 583*t*, 841
Bosutinib, 1214, 1232*t*
Botulismo antitoxina, 658*t*
Botulismo inmunoglobulina, 645t, 658t
BPH (hipertensión prostática benigna), 209, 210, 836
Bradicardia sinusal, inducida por drogas, 552*t*
Bradicardia, inducida por fármacos, 62*t*, 552*t*
Bradicinina, 720, 720*t*, 721*f*, 722*f*, 723
BRAF, 1210-1211, 1210*c*
inhibidores, 1210-1211, 1231*t*, 1289, 1293*t*
mutación V600, 109, 1164*t*, 1210-1211
Bran, 927
BRCA 1/2, 1164*t*, 1224-1225
Bremazocina, 358*t*
Brentuximab vedotin, 661*t*, 1229
Bretilio, 560t, 564
Brexpiprazol, 240, 241*t*, 276*t*, 283*t*, 284*t*, 287*t*, 300*t*
Brimonidina, 203, 220*t*, 1259, 1260*t*, 1291
Brinzolamida, 451, 1259
Brivaracetam, 310*t*, 317, 324*t*
Brodalumab, 661*t*
Bromfenac, 1262
Bromfeniramina, 717*t*, 724*t*
Bromhexina, 743
Bromocriptina, 233, 233*t*, 241*t*
efectos adversos de, 777
para hiperprolactinemia, 239, 777, 785*t*
para la diabetes mellitus, 880
Broncodilatadores, 201, 730-733, 745*t*
Bronquitis eosinofílica, 743
Brucella (brucelosis), 1051, 1071
Brugia spp., 1003
BSEP (ACB11), 67, 73*t*, 75*t*, 77*f*
BuChE (butirilcolinesterasa), 128
Bucindolol, 218, 221*t*
Budesonida, 859*t*, 860*t*
inhalado, 738, 740, 745*t*
para la enfermedad inflamatoria del intestino, 948, 952*t*
Budesonida/formoterol, 732, 746*t*
Bumetanida, 452-455, 452*t*, 469*t*, 523*t*, 537*t*
Bunazosina, 211
Bupivacaína, 406*f*, 411-412, 414-417, 418*t*, 1267
Buprenorfina, 58, 358*t*, 369*t*, 370*f*, 375-376, 384*t*, 439, 1333*t*
Bupropión, 241*t*, 270*t*, 271*t*, 272, 272*t*, 276*t*, 1334*t*
efectos adversos de, 270*t*, 273, 273*t*
interacciones medicamentosas de, 274
para controlar el peso, 377
para dejar de fumar, 437
para la depresión, 271
Buserelina, 780*t*, 829*t*, 842*t*, 1240*t*
Buspirona, 234, 241*t*, 274, 275, 1334*t*
Busulfán, 1170*f*, 1171, 1172*t*, 1174, 1197*t*, 1334*t*
Butabarbital, 347*t*, 352*t*
Butenafina, 1100, 1282*t*
Butirilcolinesterasa (BuChE), 128
Butoconazol, 1100, 1282*t*
Butorfanol, 358*t*, 369*t*, 370*f*, 375, 379, 384*t*

C

Ca^{2+}
cantidad diaria recomendada de, 888*t*
en las células cardiacas, 549
homeostasis de, 887-888, 888*f*, 889*f*
metabolismo anormal de. *Véanse* Hipercalcemia; Hipocalcemia
regulación hormonal de, 889-890, 889*f*
usos terapéuticos de, 896, 902
vías de señalización para, 43
Ca^{2+} canal(es)
en acción opiácea, 364*f*, 365
en el riñón, 449
en la célula cardiaca en reposo, 549, 549*f*
en neurotransmisión, 123, 124*f*, 125, 125*f*, 126*f*, 127*f*
medicamentos anticonvulsivos y, 307, 307*t*, 308*f*, 323*t*
sensible al voltaje, 246*f*
tipo T, 307, 308*f*, 323*t*, 550
$[Ca^{2+}]$ (concentración de Ca^{2+} libre de citosol), 574, 581*f*
Cabazitaxel, 1187-1188
Cabergolina, 239, 241*t*, 777, 785*t*, 858, 860*t*
Cabozantinib, 799, 800*t*, 1216-1217, 1233*t*
CAD (enfermedad de la arteria coronaria). *Véase* Enfermedad isquémica del corazón
Cadmio, 1303*t*, 1310
Cafeína, 97*t*, 416, 440
CAH (hiperplasia suprarrenal congénita), 856
CAI. *Véase* Inhibidores de anhidrasa carbónica (CAI)
Calambres nocturnos en las piernas, 978
Calcifediol, 892, 903*t*
Calcilíticas, 900
Calcimiméticas, 900, 904*t*
Calcio. *Véase* Ca^{2+}
Calcipotrieno (calcipotriol), 897, 903*t*, 1277, 1291*t*
Calcitonina, 787, 893, 893*c*, 894*f*, 896-898, 901*f*, 902, 905*t*
Calcitriol, 890, 890*f*, 892-893, 892*f*, 897, 903*t*, 1334*t*
Cálculos biliares, 939
Calvicie de patrón masculino, 836
Cámaras espaciadoras, 730
Camicinal, 925
Camino extrínseco, 586, 587*f*
cAMP (AMP cíclico), 40-42, 578*f*, 733*f*
cAMP dependiente de inótropos, 537
CAMP-GEF (EPAC), 42
$CaNa_2$ EDTA (edetato de calcio disódico), 1311-1312, 1314*t*
Canagliflozina, 66, 879-880, 883*t*, 884*t*, 1334*t*
Canakinumab, 648, 652*t*, 661*t*
Canal cíclico controlado por nucleótidos (CNG), 247
Canal de GNC (bloqueo nucleotídico cíclico), 247

Canal(es) de calcio. *Véase* Canal(es) de Ca^{2+}
Canal(es) de potasio. *Véase* Canal(es) K^+
Canal(es) de sodio. *Véase* Canal(es) Na^+
Canal(es) K^+
  abridores, 735-736
  en acción opiácea, 365
  en el riñón, 449
  en la célula cardiaca en reposo, 547-548, 548*f*, 549*f*
  en neurotransmisión, 125
  inhibido por ATP, 550
  medicamentos anticonvulsivos y, 303, 324*t*
  regulado por voltaje, 43, 246*f*
Canal(es) Na^+
  anestésicos locales y, 406-408, 408*f*
  codificación de genes, 308
  en la célula cardiaca en reposo, 547-548, 548*f*, 549*f*
  en neurotransmisión, 123, 124*f*, 125
  en riñón, 458, 458*f*
  estructura y función de, 407*f*
  ligando-cerrado, 44, 44*f*
  modulación del medicamento anticonvulsivo de, 303, 306, 307*t*, 308*f*, 323*t*
  regulado por voltaje, 43, 246*f*
Canales CFTR, 247, 247*f*
Canales controlados por ligando, 40*t*, 43-44, 44*f*. *Véase también* Canales específicos
Canales de Cl^-, 125, 247, 247*f*, 448, 550
Canales de cloruro. *Véase* Canales Cl^-
Canales de voltaje activado, 40*t*, 43, 44*f*. *Véase también* Canales específicos
Canales de yodo, 39, 40*t*, 41*f*, 42*f*, 43-44, 44*f*. *Véase también* Canales específicos
  en neurotransmisión, 123, 124*f*, 125
  excitabilidad neuronal y, 245-247, 246*f*, 247*f*
Canales potenciales de receptores transitorios. *Véase* Canales TRP
Canales TRP, 44, 247, 409, 744
  antagonistas, 744
Canales TRPV1, 409, 744, 1290
  inhibidores, 744
Cáncer
  anticonceptivos orales y, 819
  carga mutacional de, 1163, 1163*f*
  consumo de etanol y, 427
  quimioprevención de, 689
Cáncer anal, 1193-1194
Cáncer colorrectal, 1190
  inhibidores de EGFR para, 1207-1208
  inhibidores de PD-1 para, 1222
  inhibidores de VEGF para, 1218-1219
  KRAS en, 1164, 1164*t*, 1208
  régimen de tratamiento de muestra para, 1206*t*
  regorafenib por, 1220
Cáncer de cabeza y cuello
  cetuximab para, 1207-1208
  inhibidores de PD-1 para, 1289
Cáncer de células renales, 1216, 1218, 1219-1220, 1223
Cáncer de cuello uterino
  anticonceptivos orales y, 819
  topotecán para, 1190
Cáncer de endometrio, 819, 820, 826
Cáncer de mama
  anticonceptivos orales y, 819
  topotecán para, 1190
Cáncer de ovarios
  anticonceptivos orales y, 820
  doxorrubicina para, 1191
  inhibidores PARP1 para, 1225
  mutación BRCA en, 1164t, 1224-1225
Cáncer de próstata
  andrógenos y, 835, 836
  sipuleucel-T para, 1224
  terapia hormonal de, 781, 1243-1244, 1245*t*, 1246*t*
Cáncer de pulmón
  célula no pequeña. *Véase* Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)
  célula pequeña. *Véase* Cáncer de pulmón de células pequeñas
  exposición a cadmio y, 1310
  mutaciones *EGFR* y, 109, 1205
Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)
  complejos de coordinación platino para, 1177
  hidroxiurea para, 1195
  inhibidores ALK para, 1215
  inhibidores de EGFR para, 1205-1208, 1207f
  inhibidores de VEGF para, 1218-1219
  pruebas de diagnóstico para guiar el tratamiento de, 1164t
  taxanos para, 1188
  vinorelbina para, 1187
Cáncer de pulmón de células pequeñas
  análogos de camptotecina para, 1189-1190
  complejos de coordinación platino para, 1177
  etopósido para, 1192
Cáncer testicular, 1173, 1176, 1187, 1192
Cáncer urotelial, 1222
Candesartán, 481*f*, 484, 485, 486*t*, 1334*t*
  para insuficiencia cardiaca, 533*t*, 543*t*
  para la hipertensión, 524*t*
Candidiasis, 966, 1089*t*, 1093, 1095, 1096-1099, 1281, 1281*t*
Cangrelor, 499, 504*t*, 598, 602*t*
Cannabinoides, 259, 262, 262*f*, 263*f*. *Véase también* Marihuana
  para náuseas y vómitos, 937–938, 942*t*
Canrenoato de potasio, 456*t*
Canrenona, 456*t*
Capecitabina, 1180*f*, 1181*f*, 1182, 1198*t*, 1335*t*
Capillaria philippinensis, 1002
Capreomicina, 1078
CAPS (síndrome periódico asociado a la criopirina), 648
Capsaicina, 1290
Cápsula de Tenon, 1251
Captopril, 480, 481, 486*t*, 524*t*, 533*t*, 543
CAR (receptor constitutivo de androstano), 98*t*, 99
CAR (receptor de antígeno quimérico) células T, 1224, 1224*f*
Carbachol, 151*f*, 152, 152*t*, 159*t*, 1259, 1260*t*, 1261
Carbamazepina, 312-313, 312*f*, 323*t*, 1335*t*
  como estabilizador del estado de ánimo, 294*t*, 296, 300*t*
  efectos adversos de, 296, 314, 321
  farmacogenética de, 296
  interacciones medicamentosas de, 293, 1074*t*, 1146
  metabolismo de, 91, 91*f*, 310*t*, 313
  para diabetes insípida central, 466
  para la abstinencia de alcohol, 436
  para la depresión en la enfermedad de Huntington, 335
Carbapenems, 1035, 1037*t*, 1078
Carbaril, 174*t*
Carbenicilina, 1029
Carbenoxolona, 914
Carbidopa, 330-331, 1335*t*
Carbidopa/levodopa, 331, 336*t*
Carbidopa/levodopa/entacapona, 336*t*
Carbimazol, 797
Carbocisteína, 743
Carbón activado, 62, 63
Carbonato de calcio, 896, 903*t*, 914
Carbonato de lantano, 897, 903*t*
Carboplatino, 1172*t*, 1176-1177, 1176*f*, 1198*t*, 1335*t*
Carboprost trometamina, 681, 683*t*
Carboxiloesterasas, 91-92
Carboximaltosa férrico, 760-761
Carboximetilcelulosa, 933
Carcinógenos genotóxicos, 1299, 1300*t*
Carcinógenos no genotóxicos, 1299, 1300*t*
Carcinógenos/carcinogénesis, 86, 1299, 1300*f*, 1300*t*
Carcinoma de células basales, 1210, 1288, 1293*t*
Carcinoma de la corteza suprarrenal, 1194
Carcinoma folicular de tiroides, 799
Carcinoma hepatocelular, 1119, 1126, 1127, 1219, 1300-1302
Carcinoma medular de tiroides, 799, 1218
Carcinoma papilar de tiroides, 799
Cardiopatía isquémica (enfermedad de la arteria coronaria)
  etanol y, 426
  evaluación del factor de riesgo para, 608-609, 608t, 609*f*
  farmacoterapia de, 490-491, 490*f*, 501, 501*t*
  fisiopatología de, 489
    agentes antianginosos para, 500-501
    agentes antitrombóticos para, 499-500, 504*t*
    antiplaquetario, antiintegrina y bloqueadores de los canales Ca^{2+} para, 498-499, 501*t*
    nitratos orgánicos para. *Véase* Nitratos orgánicos
    β-bloqueantes para, 213, 215, 499, 501*t*
  terapia hormonal posmenopáusica y, 827
  silente, 490
Carfilzomib, 1227
Caries dental, 900-901
Cariprazina, 240, 241*t*, 283*t*, 284*t*, 287*t*, 300*t*
Carisoprodol, 189*t*
Carmustina (BCNU), 1170, 1171, 1171*f*, 1172*t*, 1174-1175, 1197*t*
  para trastornos dermatológicos, 1284, 1284*t*, 1293*t*
Carniterol, 220*t*
β-caroteno, 1267-1268, 1268*f*, 1277
Carperitida, 458-459
Carteolol, 212*t*, 213*t*, 221*t*, 1260*t*
Carvedilol, 212*t*, 218, 221*t*, 503*t*, 1335*t*
  para insuficiencia cardiaca, 534, 534*t*, 543*t*
  para la hipertensión, 514, 523*t*
Cáscara de *Psyllium*, 927-928, 940*t*
Cáscara sagrada, 929

Caspasas, 48, 49*f*
Caspofungina, 1096-1097, 1097*f*, 1097*t*, 1102*t*, 1335*t*
Casetes de genes, 966
Catárticos, 927
Catechina, 1301*t*
Catecolaminas, 80, 130, 132-137, 140, 191-194, 193*f*, 193*t*, 238. *Véase también* Sustancias específicas
Catecol-*O*-metiltransferasa (COMT),97-98, 110*t*, 135-137, 235
  inhibidores, 136, 144, 332, 336*t*
Catéteres de vejiga, 1045
Catumaxomab, 661*t*
CBG (globulina fijadora de corticosteroides), 852
CCK (colecistocinina), 260*t*, 925, 938
CCNU (lomustina), 1174
CCR5, 1137
CD28, 628, 641*f*, 646*f*, 1220, 1220*c*
CD30, 1229
$CD4^-$ $CD8^-$ DN células T, 627
$CD4^+$ $CD8^+$ DP células T, 627
CD52, 1228
CDK. *Véase* Cinasa dependiente de ciclina (CDK)
CE_{50} (concentración medio máxima efectiva, IC_{50}), 34, 34*f*, 957
Cefaclor, 1031*t*, 1033, 1036*t*
Cefadroxilo, 1032*t*, 1033, 1036
Cefalexina, 22, 1031*t*, 1032*t*, 1033, 1036*t*, 1336*t*
Cefaloridina, 67
Cefalosporinas, 1031-1035, 1031*c*, 1031*t*, 1032*t*, 1036-1037*t*
  efectos adversos de, 1034
  resistencia bacteriana a, 1023-1024, 1025*f*
Cefamicinas, 1033
Cefazolina, 1032*t*, 1033, 1036*t*, 1335*t*
Cefdinir, 1031*t*, 1032*t*, 1034, 1036*t*, 1336*t*
Cefditoren pivoxil, 1032*t*, 1034, 1036*t*
Cefepima, 1032*t*, 1034, 1037*t*, 1336*t*
Cefixima, 1034, 1036*t*
Cefmetazol, 1032*t*, 1033
Cefotaxima, 1032*t*, 1033, 1036*t*
Cefotetán, 1032*t*, 1033, 1035, 1036*t*
Cefoxitina, 1032*t*, 1033, 1035, 1036*t*
Cefpirome, 1034
Cefpodoxima proxetil, 1032*t*, 1034, 1036*t*
Cefprozil, 1032*t*, 1033, 1036*t*
Cefradina, 1032*t*, 1033
Ceftarolina, 1031*t*, 1032*t*, 1034, 1037*t*
Ceftazidima, 1031*t*, 1032*t*, 1034, 1037*t*, 1336*t*
Ceftazidima/avibactam, 1032*t*, 1034, 1037*t*
Ceftibuten, 1032*t*, 1034, 1036*t*
Ceftizoxima, 1032*t*, 1034
Ceftobiprol, 1032*t*, 1034
Ceftolozana, 1034
Ceftolozana/tazobactam, 1032*t*, 1034, 1037*t*
Ceftriaxona, 1032*t*, 1033-1034, 1035, 1036*t*
Cefuroxima, 1032*t*, 1033, 1036*t*
Cefuroxima acetilo, 1032*t*, 1033
Celecoxib, 688, 690, 700-701, 701*t*, 707*t*, 1301,1301*t*, 1336
Celiprolol, 212*t*, 213*t*, 218, 221*t*
Célula(s) B
  activación y producción de anticuerpos, 628
  desarrollo de, 627
  funciones de, 622, 623
  inhibición de, 648-649
  receptores, 660. *Véase también* Inmunoglobulina(s)
Célula(s) T
  activación de, 628, 641*f*, 646*f*, 1220-1221, 1221*f*
  desarrollo de, 627-628
  funciones de, 622, 623
  receptor de antígeno quimérico, 1224, 1224*f*
Células B de memoria, 622
Células $CD4T_H$ (células T $CD4^+$ auxiliares), 628-629, 1137-1138
Células CD8 T_H, 629
Células de Leydig, 833, 834*f*
Células del nodo sinusal, potenciales de acción en, 550, 550*f*
Células dendríticas (DC), 621-622, 628, 632*f*
Células efectoras autonómicas, 127-128
Células enterocromafines, 921, 923*f*
Células enterocromafines (ECL), 909
Células madre hematopoyéticas, 621, 623*f*
Células natural asesina (NK), 621, 625
Células NK (asesinas naturales), 621, 625
Células PP, páncreas, 864
Células presentadoras de antígeno (APC), 626f, 627, 632*f*, 641*f*, 646*f*
Células T ayudante. *Véase* Células T_H
Células T citotóxicas. Véase Células T_C
Células T de memoria, 622
Células T del receptor antigénico quimérico (CAR), 1224, 1224*f*
Células T_C, 622, 632*f*
Células T_H, 622, 628-629, 632*f*
Células yuxtaglomerulares (JG), 472, 474*f*
Células α, páncreas, 864
Células β, páncreas, 863, 864, 869
Células δ, páncreas, 864
Células ε, páncreas, 864
Centros para el Control de Enfermedades (CDC), opiáceo recomendaciones de prescripción, 380, 380*t*
Cerebro
  acción de oxitocina en, 784
  organización celular de, 243-245
  vías de proyección serotoninérgica en, 226, 228*f*
Ceritinib, 1215, 1232*t*
Cerivastatina, 82
Certolizumab pegol, 661*t*
  como inmunosupresor, 648, 652*t*
  efectos adversos de, 950
  para la artritis psoriásica, 1287
  para la enfermedad inflamatoria del intestino, 950, 953*t*
Cesación de fumar
  bupropión para, 437
  cistina para, 188
  terapia de reemplazo de nicotina para, 187-188
  vareniclina para, 188, 188*t*, 437-438, 1375*t*
Cetirizina, 717*t*, 719, 724*t*, 740, 1337*t*
Cetoacidosis, 873
CETP (proteína de transferencia de éster de colesterol), 608
Cetrorelix, 780*t*, 781, 785*t*, 822, 829*t*, 1240*t*, 1245*t*
Cetuximab, 661*t*, 1207-1208, 1207*f*, 1231*t*
Cevimelina, 151*f*, 153, 159*t*
CF. *Véase* Fibrosis quística (FQ)
CFTR (ABCC7), 66, 109
CG (gonadotropina coriónica), 779
cGMP. *Véase* GMP cíclico (cGMP)
CGRP (péptido relacionado con el gen de calcitonina), 115, 144, 897
Chancroide, 1017
CHT1 (transportador de colina), 127, 127*f*
Cianocobalamina. *Véase* Vitamina B_{12}
Ciclesonida, 738, 740, 745*t*, 860*t*
Ciclizina lactato, 717*t*
Ciclo cardiaco, 537, 539*f*
Ciclo celular, 1161-1162, 1163*f*
Ciclo menstrual, 806-808, 806*f*, 807*f*
Ciclofosfamida, 1170*f*, 1172-1173, 1197*t*, 1284*t*, 1340*t*
  como inmunosupresor, 644
  CYP en activación de, 87
  efectos adversos de, 1171, 1172-1173, 1172*t*
  interacciones medicamentosas de, 704
  para trastornos dermatológicos, 1284, 1292*t*
Ciclooxigenasa. *Véase* COX (ciclooxigenasa)
Ciclopentolato, 157, 159*t*, 1260*t*, 1261
Ciclopirox, 1100, 1281, 1282t
Ciclоplejía, 1253
Ciclopropano, 389
Ciclosarín, 174*t*
Cicloserina, 1070*t*, 1078, 1083*t*
Ciclosporina, 640-642, 640*f*, 1284*t*
  como inmunosupresor, 638*t*, 640-642, 641*f*, 651*t*
  efectos adversos de, 642, 950, 1285
  interacciones medicamentosas de, 611, 642, 1132
  para la enfermedad inflamatoria intestinal, 950, 952*t*
  para trastornos dermatológicos, 1285, 1292*t*
  para uso oftálmico, 1263, 1264*t*
Cidofovir, 67, 1108*f*, 1108*t*, 1110, 1116*t*, 1258*t*, 1281, 1337*t*
Cilansetron, 240*t*
Cilastatina, 1035, 1037*t*, 1352*t*
Cilostazol, 502
Cimerismo, célula donante, 649
Cimerismo de células donantes, 649
Cimetidina, 342, 912-913, 912*t*, 915*t*, 918*t*
Cimetropio 934
Cinacalcet, 895, 900, 900*f*, 904*t*, 1338*t*
Cinaciguat, 543
Cinasa dependiente de ciclina (CDK) 4/6 inhibidores, 1208*f*, 1212-1213, 1212*f*, 1232*t*
Cinasa dependiente de ciclina (CDK), 1162, 1212
Cinclonismo, 979
Cinco derechos de medicación segura, 60*c*
Cinética de orden cero, 20, 26*f*, 959
Cinética de primer orden, 20, 26*f*, 959
Cinina(s), 712, 720-721, 722-723
Cininógenos, 586, 720
Cipionato de estradiol, 810, 828, 828*t*
Ciprofibrato, 617*t*
Ciprofloxacina, 1016, 1016*t*, 1019*t*, 1338*t*
  interacciones medicamentosas de, 1144
  para diarrea aguda, 931, 941*t*
  para la enfermedad inflamatoria intestinal, 951, 953*t*
  para uso oftálmico, 1257*t*

Ciproheptadina, 717t, 719, 724t
Ciraparantag, 595, 601*t*
Circulación pulmonar, administración de medicamentos a, 573
Cirrosis, 453, 460, 460*f*, 1119, 1122, 1126, 1127, 1132
Cirugía de revascularización coronaria (CABG), 690
Cirugía oftálmica, 1264-1265, 1265*t*
Cisaprida, 924, 940*t*
Cisatracurio, 182, 182*t*, 188*t*
Cisplatino, 67, 454, 1172*t*, 1176-1177, 1176*f*, 1181, 1197*t*, 1338*t*
Cisteinil-LT(s) (LTC_4, LTD_4, LTE_4), 674, 677, 677*t*. *Véase también* Leucotrienos (LT)
  efectos fisiológicos de, 678-679
  en la función de la vía aérea, 679, 740, 741*f*
  síntesis de, 674
Cistina, 188
Citalopram, 241*t*, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 275*t*, 1345*t*
  efectos adversos de, 270*t*
  para la agitación en la enfermedad de Alzheimer, 334
Citarabina (arabinósido de citosina, Ara-C), 1180*f*, 1181*f*, 1182-1183, 1198*t*, 1265, 1340*t*
Citocinas
  como neurotransmisores, 265
  modificadores, 742
  receptores, 40*t*, 45*f*
Citrato de clomifeno, 811-813, 821, 828*t*
Citrato férrico, 897, 903*t*
CKD. *Véase* Enfermedad renal crónica (CKD)
c-KIT, 1219
CL/F, 1327
Cladribina, 1180*f*, 1185, 1199*t*
Clamidia trachomatis, 1017, 1051, 1055
Claritromicina, 1053-1056, 1054*f*, 1063*t*, 1338*t*
  para infección por *H. pylori*, 917*t*
  para la infección por *M. avium* complex, 1080-1081
Claudicación, 502
Clevidipina, 496, 498, 524*t*
Clinafloxacina, 1015
Clindamicina, 1050*t*, 1056-1057, 1056*f*, 1063*t*, 1338*t*
  para babesiosis, 989, 997*t*
  para la malaria, 980-981, 983*t*
  para trastornos dermatológicos, 1279, 1291*t*
  para la toxoplasmosis, 996*t*
Clioquinol, 798*t*, 990-991
CLL (leucemia linfocítica crónica), 1173, 1185, 1226, 1228
Clobazam, 310*t*, 323*t*, 344*t*, 351*t*
Clodronato, 898, 904*t*
Clofarabina, 1180*f*, 1185-1186, 1199*t*
Clofazimina, 1070*t*, 1075-1076, 1081, 1083*t*
Clofibrato, 613-614
Clometiazol, 349-350
Clomipramina, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*
Clonazepam, 310*t*, 311, 323*t*, 351*t*, 1338*t*
  como antiespasmódico, 336, 337*t*
  como medicamento anticonvulsivo, 311-312
  como relajante muscular, 341
  como sedante-hipnótico, 344*t*
  efectos adversos de, 97*t*
Clonidina, 202-203, 202*c*, 220*t*, 1338*t*
  bloque AV y, 552*t*
  para la desintoxicación opioides, 439
  para la diarrea, 932, 941*t*
  para la hipertensión, 515, 524*t*
Clopidogrel, 597, 597*f*, 602*t*, 1339*t*
  farmacogenética de, 108
  la enfermedad cardiaca isquémica, 491, 504*t*
  metabolismo de, 87
  para el síndrome coronario agudo, 499
Clorambucilo, 692, 1173, 1197t
Cloranfenicol, 1052-1053, 1052*f*, 1063*t*, 1257*t*, 1265
Clorazepato, 312, 342, 343*t*, 344*t*, 351*t*, 1339*t*
Clorciclizina, 716*f*
Clordiazepóxido, 339, 343*t*, 344*t*, 351*t*
Clorfeniramina, 716*f*, 717*t*, 719, 724*t*
Clorhidrato de mecloretamina, 1172, 1197*t*, 1284, 1284*t*, 1293*t*
Clorofilina, 1301*t*, 1302
Cloroprocaína, 412, 417, 418*t*
Cloroquina, 971*f*, 974*t*, 976-977, 976*f*, 977*t*, 983*t*, 1337*t*
  para uso oftálmico, 1265, 1283
Clorotiazida, 454*t*, 469*t*, 509, 523*t*, 543*t*
Clorpirifos, 167*t*, 168, 174*t*
Clorpromazina, 240*f*, 241*t*, 283*t*, 284*t*, 289*t*, 299*t*, 1337*t*
  efectos adversos de, 1265
  historia de, 339
  interacciones medicamentosas de, 373
  para la esquizofrenia, 239
  para náuseas y vómitos, 936, 942*t*
Clorpropamida, 465-466, 874
Clortalidona, 454*t*, 469*t*, 510-511, 523*t*, 537*t*, 543*t*, 1337*t*
Cloruro de calcio, 896
Clostridium difficile, 931, 1057, 1060
Clostridium sordelli, 821
Clotrimazol, 1099, 1102*t*, 1282*t*
Cloxacilina, 1028
Clozapina, 241*t*, 284*t*, 285, 285s, 287*t*, 299*t*, 1339*t*
  como antipsicótico, 280-282
  dosificación de, 283*t*
  efectos adversos de, 159, 282, 283*t*, 292, 293, 293*t*
  paranoia en la enfermedad de Huntington, 335
$C_{máx}$ (concentración máxima), 1328
CML (leucemia mielocítica crónica), 1174, 1213-1215, 1227
CNP (péptido natriurético de tipo C), 46, 458
CNS. *Véase* Sistema nervioso central
CNV (variaciones de número de copia), 102*f*, 103
CO (monóxido de carbono), 262
Coagulación de la sangre, 585-588, 587*f*, 588*f*
Cobalto, 1303*t*
Cobicistat, 1143, 1147, 1153
Cobimetinib, 1212, 1232*t*
Cobre, 761
Cocaína, 235, 241*t*, 405, 406*f*, 418*t*, 439, 439*f*
  como anestésico local, 411, 413
  efectos adversos de, 440
  receptores de dopamina y, 238, 439
  respuesta pupilar a, 1254*t*
  retirada de, 440, 440*t*
  uso y adicción, 434*t*, 439-440
Cocarcinógenos, 1299
Coccidioidomicosis, 1089, 1089*t*, 1093
Codeína, 369, 369*t*, 370*f*, 371, 381*t*, 384*t*, 1339*t*
  farmacogenética de, 108, 371
  para la diarrea, 932
  para la tos, 377, 743
Coenzima Q (ubiquinona), 974
Colchicina, 702-703, 707*t*, 929, 1339*t*
Colecalciferol, 892, 892*f*, 897, 903*t*. *Véase también* Vitamina
Colecistocinina (CCK), 260*t*, 925, 938
Colesevelam, 612-613, 617*t*, 880, 933, 941*t*
Colestasis, 67
Colesterol, en la biosíntesis de corticosteroides, 847, 848*f*
Colestipol, 612-613, 617*t*, 933, 941*t*
Colestiramina, 58, 612-613, 617*t*
  en la enfermedad inflamatoria intestinal, 951
  interacciones medicamentosas de, 644
  para la diarrea, 933, 941*t*
Colina, 126-127, 127*f*
Colina acetiltransferasa, 126-127, 127*f*
Colistina, 967*c*, 1058-1059, 1064*t*
Colitis ulcerosa, 945, 947*f*. *Véase también* Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD)
Coma mixedematoso, 795
Compartimentación, 39
Compartimentos, farmacocinéticos, 959, 959*f*
Competencia del precio de los medicamentos y plazo de la patente. Ley de Restauración, 9
Complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), 626*f*, 627. *Véase también* HLA (antígeno leucocitario humano)
Complejo mioeléctrico migratorio (MMC), 921, 923*f*
Complejo Mycobacterium avium (MAC)
  infección por HIV y, 1056
  mecanismos de resistencia en, 1067
  profilaxis para, 1081
  tratamiento de, 1017, 1056, 1080-1081
Complejo proteico SNARE, 124, 124*f*, 125*f*, 126*f*
Complejos de coordinación platino, 1176-1177, 1197-1198*t*
Compuestos de bismuto, 914, 917*t*, 931, 941*t*
Compuestos Z (agonistas receptores de benzodiazepina), 345, 352*t*
COMT. *Véase* Catecol-*O*-metiltransferasa (COMT)
Concentración alveolar mínima (MAC), 388
Concentración de Ca^{2+} libre de citosol [Ca^{2+}], 574, 581*f*
Concentración de estado estable, 23-24, 25*f*
Concentración de etanol en sangre (BEC), 422
Concentración efectiva mínima (MEC), 961
Concentración inhibitoria mínima (MIC), 960
Concentración máxima ($C_{máx}$), 1328
Concentración media máximamente efectiva (CE 50), 34, 34*f*
Concepto de autorización extendida, 80-82, 81*f*
Concepto de transmisor falso, 194
Condiloma acuminata, 1115
Conducción axonal, 123
Conducto arterioso permeable, 681, 688, 697

Conducto conductor medular interno (IMCD), 458, 458*f*
Congestión nasal, 206-207
Conivaptan, 466, 467*t*, 468, 469*t*
Conjugación, 967
Conjugados de anticuerpo monoclonal-citotoxina, 1229
Conjuntivitis, 1256
Constante de absorción, 959
Constante de asociación de equilibrio, 34
Constante de disociación, 31
Constante de disociación de equilibrio, 34
Constipación, 377, 927-930, 941*t*
Contaminación del agua, 1302
Contaminación del aire, 1302-1303
Contracepción poscoital (emergencia), 816, 820-821
Contractilidad cardiaca, 537-540, 539*f*
Control de drogas terapéuticas, 29, 29*c*
Convulsión febril, 322, 670
Convulsiones, 303
  clasificación de, 304, 304*t*
  con antipsicóticos, 293
  con bupropión, 273
  con opiáceos, 366
  tratamiento de. *Véase* Medicamentos anticonvulsivos (ASD)
Convulsiones focales/epilepsias, 304-306, 304*t*, 305*f*, 312, 316, 321
Convulsiones generalizadas, 304, 304*t*
CoP (correlación de protección), 671
COPD. *Véase* Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)
Córnea, 1251-1252, 1254*f*
Córnea verticilata, 1265
Correlación de protección (CoP), 671
Corriente de rectificador retardada (I_k), 549
Corteza suprarrenal
  compartimentos de, 846-847, 846*f*
  respuesta a la corticotropina, 847
Corticorelina, 848, 860*t*
Corticosteroides(s), 737-738, 737*f*, 738*f*, 849. *Véanse también* Glucocorticoides(s); Mineralocorticoide(s)
  biosíntesis de, 847, 848*f*
  efectos adversos de, 739-740, 739*t*
  efectos fisiológicos de, 849-852
  en inhaladores combinados, 732, 746*t*
  inhalado, 730f, 738-739, 745*t*
  inhibidores, 858-859, 860-861*t*
  para edema cerebral, 858
  para la insuficiencia suprarrenal, 855-856
  para la sarcoidosis, 858
  potencia y dosis equivalentes de, 853*t*
  preparaciones de, 854*t*
  resistencia a, 740
  sistémico, 739, 746*t*
Corticotropina (ACTH), 773*t*, 845-846, 846*f*
  acciones en la corteza suprarrenal, 846-847, 846*f*
  aplicaciones de diagnóstico de, 848-849
  efectos extrasuprarrenales de, 847
  ensayos de, 848-849
  estimulante de, 860*t*
  historia de, 845*c*
  inhibidores, 858-859, 860*t*
  mecanismos de acción de, 847
  regulación de, 847
Cortisol, 849, 849*t*, 850*f*, 1242*f*
Cortisona, 850*f*, 851*f*, 853*t*, 859*t*
Cosintropina, 848, 860
Cotransmitadores, 128, 144-145
Cotransportador. *Véase* Simportador
COX (ciclooxigenasa), 673-674, 675*f*, 676, 680, 687
CPVT (taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica), 549
Crema, 1274*t*
Cretinismo, 792
CRH. *Véase* Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Criptococosis, 1089*t*, 1090, 1091, 1095
Criptorquidismo, 782
Criptosporidiosis, 988, 994, 996*t*
Crisis colinérgica, 172
Crisis renal esclerodérmica, 483
Crizotinib, 1215, 1232t
Crofelemer, 926*f*, 933, 941*t*
Cromakalim, 735-736
Cromo, 1303*t*, 1310-1311
Cromolín sódico, 740, 1263
Cromones, 740
Crotamiton, 1283, 1292*t*
CTCL (linfoma cutáneo de células T), 1229, 1230, 1288, 1292*t*
ctDNA, 1165
CTL1, 127
CTLA-4. *Véase* Linfocitos T citotóxicos proteína asociada 4 (CTLA-4)
CTOP, 359*t*
Cuerpo ciliar, 1253
Cumplimiento, 1321-1322, 1321*t*
Cumplimiento del paciente, 1321-1322, 1321*c*
Curare, 178*c*
Curcumina, 1301*t*
Curva de concentración efecto cuántico, 36, 37*f*
Curva de disociación de la oxihemoglobina, 397, 398*f*
Curva de distribución de frecuencia, 36, 37*f*
Curvas (enfermedad por descompresión), 399
Curvas de dosis-respuesta, 33-34, 34*f*, 55-56, 56*f*, 57*f*
CXCR4, 1137, 1151
Ciclizina, 717*t*, 724*t*, 937, 942*t*
Cyclospora cayetanensis, 989, 997*t*
CYP(s) (superfamilia del citocromo P450)
  antifúngicos azoles y, 1092*t*
  clínicamente significativo, 90, 90 f, 110*t*
  interacciones medicamentosas y, 90-91
  metabolismo antidepresivo y, 271-272, 272*t*
  metabolismo antipsicótico y, 287-289*t*
  metabolismo de los medicamentos anticonvulsivos y, 309-310, 310*t*
  nombramiento de, 90
  reacciones llevadas a cabo por, 87*t*, 88-89, 89*t*
  ubicaciones en la célula, 88, 88f
CYP11B1 (18β-hidroxilasa), 847
CYP11B2 (síntesis aldosterona), 846
CYP17 (17α-hidroxilasa), 847
CYP19. *Véase* Aromatasa (CYP19)
CYP1A2, 734, 734*t*
CYP2C19
  antifúngicos azoles y, 1092*t*, 1095
  clopidogrel y, 108
  inhibidores de la bomba de protones y, 108, 910, 912
  medicamentos afectados, 110*t*
CYP2C9
  fenitoína y, 310
  fluconazol y, 1092*t*
  medicamentos afectados por, 110*t*
  warfarina y, 108, 108*f*, 592*f*, 593, 593*t*
CYP2D6
  antidepresivos y, 272
  β-bloqueadores y, 534
  cloroquina y, 976-977
  codeína y, 108, 371
  fenotipo metabolizador y, 103, 104
  medicamentos afectados, 110*t*
  opiáceos y, 381
  probando, 104
  quinidina y, 569
  tamoxifeno y, 1238
  tolterodina y, 157
CYP2E1, 422
CYP3A4/3A5/3A7
  antifúngicos azoles y, 1092*t*, 1096
  bloqueadores de los canales de Ca^{2+} y, 498
  ciclosporina y, 642
  daclatasvir y, 1127*t*
  estatinas y, 611
  inhibición por jugo de toronja, 90, 98, 642
  inhibidores de EGFR y, 1206-1207
  inhibidores orales del factor Xa y, 595
  macrólidos y, 1056
  medicamentos afectados, 110*t*
  quinupristina/dalfopristina y, 1057
  ritonavir y, 1149
  simeprevir y, 1131
  sirolimús y, 643
  tacrolimús y, 106-107, 107*f*
  taxanos y, 1188
  telitromicina y, 1056
  tolterodina y, 157
  transcriptasa inversa no nucleósida inhibidores y, 1144
  tretinoína y, 1196
Cystoisospora belli, 989-990, 997*t*
$Cytbc_1$, 974

D

DA. *Véase* Dopamina (DA)
Dabigatrán etexilato, 594, 601*t*, 1340*t*
Dabrafenib, 1211, 1231*t*, 1289
Dacarbazina (DTIC), 1170, 1175, 1197*t*
Daclatasvir, 1127*t*, 1130-1131, 1134*t*
Daclizumab, 638*t*, 641*f*, 646-647, 652*t*, 661*t*, 1223*f*
Dacrioadenitis, 1256
Dacriocistitis, 1256
Dactinomicina (Actinomicina D), 1190-1191, 1199*t*
DAD (retraso de la despolarización), 551, 553*f*, 554
Dalbavancina, 1050*t*, 1059-1061, 1064*t*
Dalteparina, 591, 600*t*
DAMGO, 358*t*
Danazol, 827, 839, 842*t*
Dantroleno, 183, 184, 189*t*, 336, 337*t*
Dapagliflozina, 66, 879-880, 883*t*, 884*t*, 1340*t*
Dapsona, 1012*f*, 1070*t*, 1078-1079, 1078*f*, 1083*t*, 1284*t*, 1341*t*
  efectos adversos de, 97*t*, 1079
  para la lepra, 1081
  para trastornos dermatológicos, 1285-1286, 1291*t*, 1293*t*
Daptomicina, 1050*t*, 1061, 1064*t*, 1340*t*

Daratumumab, 661*t*, 1228, 1235*t*
Darbepoetina, 543, 753
Darifenacina, 156-157, 159*t*
Darunavir, 1140*t*, 1148*t*, 1150, 1150*f*, 1155*t*
Dasabuvir, 1132, 1134*t*
Dasatinib, 1213-1214, 1232*t*
DAT (transportador de dopamina), 80, 133-134, 135*t*, 235, 237, 241*t*
Daunorrubicina, 1191, 1191*f*, 1200*t*
DC (células dendríticas), 621-622, 628, 632*f*
DDAVP (desmopresina), 464, 465-468, 465*t*, 469*t*
Decametonio, 178, 181*t*, 348
Decitabina, 1181*f*, 1183
Decoloración de los dientes, con tetraciclinas, 1052
Defectos del tubo neural, 766
Deferasirox, 760, 1313, 1314*t*
Deferiprona, 760, 1313, 1314*t*
Deferoxamina, 760, 1313, 1314*t*
Defibrotida, 1172
Deficiencia de cobre, 761
Deficiencia de G6PD. *Véase* Deficiencia de Glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)
Deficiencia de metahemoglobina reductasa NADH, 980, 1079
Deficiencia de tiamina (vitamina B_1), 425, 1267*t*
Deficiencia de vitamina B_1 (tiamina), 425, 1267*t*
Deficiencia de zinc, 1267*t*
Deficiencia glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)
  efectos adversos antimaláricos en, 976, 980
  efectos adversos de la dapsona en, 1079
  farmacogenética de, 58, 105
Deficiencias inmunes, 632-633. *Véase también* Infección HIV
Degarelix, 780*t*, 781, 785*t*, 1240*t*, 1243, 1245*t*
Degeneración macular, 1218-1219, 1266*t*, 1267, 1269
Degeneración macular relacionada con la edad, 1266, 1266*t*,269
Dehidroepiandrosterona (DHEA), 804, 805*f*, 833, 838-839, 848*f*, 849
Delamanida, 1075, 1083*t*
Delavirdina, 1140*t*, 1146, 1155*t*
Delirium, 279-281
Delirium tremens, 425, 436
Demeclociclina, 463, 466
Demencia, 279-281, 293, 425
Demencia alcohólica, 425
Denileuquina diftitox, 1229, 1288
Denosumab, 661*t*, 901, 905*t*
Deoxiadenosilcobalamina, 761-762. *Véase también* Vitamina B_{12}
Dependencia, 362, 425, 433, 435. *Véase también* Trastornos usos de drogas
Depresión
  antipsicóticos para, 281
  con insomnio, 350
  con reserpina, 516
  litio para, 297
  presentación clínica de, 267
  SSRI para, 234
  tratamiento de, 267-268. *Véase también* Antidepresivos
Depresión mayor. *Véase* Depresión
Derivados de podofilotoxina, 1172-1173
Derivados del ácido acético, 693-694*t*, 696-697,707*t*
Derivados del ácido fíbrico, 613-614, 617*t*
Derivados del ácido propiónico, 698, 699-700*t*, 700, 707*t*
Dermatitis atópica, 1287-1288
Dermatitis seborreica, 1100, 1281
Desajuste ventilación-perfusión, con β_2 agonistas, 732, 732*t*
Desbalance de sueño/vigilia, 207
Descubrimiento de drogas 3-4. *Véase también* Invención de drogas
Desensibilización (*downregulation*), 33, 49
Desensibilización, para la alergia a la penicilina, 1030
Desequilibrio de ligamiento, 103
Desflurano, 393*f*, 394-395, 394*f*, 402*t*
Desintoxicación, 435. *Véase también* Medicamentos específicos
Desipramina, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*, 933
Desirudina, 591-592, 600*t*
Desloratadina, 717*t*, 719, 725*t*
Deslorelina, 780*t*, 1240*t*
Desmopresina (DDAVP), 464, 465-468, 465*t*, 469*t*
Desogestrel, 818*t*
Después de la carga, 493
  reducción, por insuficiencia cardiaca, 536-537, 538*f*
Después de la despolarización, 551-552, 553*f*
Desorden hiperactivo y déficit de atención (ADHD), 207
Desvenlafaxina, 272, 275*t*, 1377*t*
Detrusor atonía muscular, 171
Deutetrabenazina
  para la discinesia tardía, 291
  para la enfermedad de Huntington, 335, 337*t*
Dexametasona, 651*t*, 853*t*, 859*t*, 860*t*
  aplicaciones de diagnóstico de, 856, 860*t*
  en quimioterapia contra el cáncer, 1180, 1237, 1245*t*
  para la insuficiencia suprarrenal, 855-856
  para náuseas y vómitos, 936*t*, 938
  para uso oftálmico, 1261-1262, 1262*t*, 1263*t*
Dexbromfeniramina, 724*t*
Dexclorfeniramina, 724*t*
Dexlansoprazol, 910, 912, 915*t*, 918*t*
Dexmedetomidina, 396, 402*t*
Dexmetilfenidato, 205
Dexrazoxano, 1192
Dextroanfetamina, 207, 1341*t*
Dextrometorfán, 373, 377, 384*t*, 569, 743
DFP (fluorofosfato de diisopropilo), 165, 167*t*, 174*t*
DHEA (dehidroepiandrosterona), 804, 805*f*, 833, 838-839, 849
DHFR (dihidrofolato reductasa), 966, 1177, 1178*f*, 1179
Diabetes de inicio de la madurez de los jóvenes (MODY), 870
Diabetes insípida, 455, 464-466, 467
Diabetes insípida central, 465-466
Diabetes insípida nefrogénica, 466
Diabetes mellitus
  complicaciones de, 870, 1266, 1266*t*
  diagnóstico de, 867-868, 867*t*
  formas de, 868*t*
  inducido por tiazida, 455
  inhibidores ACE en, 483
  monogénico, 868*t*, 870
  proyección para, 868
  tratamiento de, 884-885*t*
    agonistas de GLP-1 para, 874*t*, 877-879, 877*f*
    aspectos no farmacológicos de, 870
    bromocriptina para, 880
    colesevelam para, 880
    componentes de, 870*f*
    costos de, 880-881, 883*t*
    en pacientes hospitalizados, 874
    en poblaciones pediátricas, 873-874
    enfoques combinados para, 880, 881*f*, 882*t*
    inhibidores DDP-4 para, 874*t*, 879
    inhibidores de la α-glucosidasa para, 879
    inhibidores SGLT2 para, 879-880
    insulina para. *Véase* Insulina, terapia con
    meglitinidas para, 874*t*, 875
    metformina para, 875-876
    objetivos de, 870, 871*t*
    pramlintida para, 880
    sulfonilureas para, 874-875, 874*t*
    terapias emergentes para, 881
    tiazolidinedionas para, 874*t*, 876–877
  tipo 1, 868
  tipo 2, 868-870, 869*f*
Diabetes tipo 1, 868. *Véase también* Diabetes mellitus
Diabetes tipo 2, 868-870, 869*f*. *Véase también* Diabetes mellitus
Diagnóstico oftálmico, 1265-1266
Diapédesis, leucocitos, 629, 630*f*
Diarrea del viajero, 931, 1017
Diarrea, 931-934, 941-942*t*
Diazepam, 324*t*, 343*t*, 344*t*, 351*t*, 391*t*, 402*t*, 1341*t*
  efectos cardiovasculares de, 342
  interacciones medicamentosas de, 1074*t*
  para exposición a organofosforados, 170, 174*t*
  para los efectos del agente psicodélico, 441
Diazinon, 167*t*, 168, 174*t*
Diazóxido, 520, 883, 885*t*
Dibenzoxepinas tricíclicas, 717*t*, 718-719
Dibucaína, 412
Diciclomina, 157, 160*t*, 934, 942*t*
Diclofenaco, 690, 694*t*, 697, 707*t*, 1143, 1262
Diclonina, 412
Diclorfenamida, 450*t*, 451, 468*t*
Dicloxacilina, 1028, 1036*t*, 1341*t*
Didanosina, 1140*t*, 1141*f*, 1142*t*, 1144, 1155*t*, 1341*t*
Dietilamida del ácido lisérgico (LSD), 232*t*, 233, 241*t*, 441
Dietilcarbamazina, 1003-1004, 1004*f*, 1008*t*
Dietilstilbestrol, 805*f*, 828*t*
Difenhidramina, 716*f*, 717*t*, 719, 724*t*
  para el insomnio, 350
  para la enfermedad de Parkinson, 332
  para náuseas y vómitos, 937, 942*t*
  para síntomas extrapiramidales, 291
Difenoxilato, 373, 384*t*
  en la enfermedad inflamatoria intestinal, 951
  para la diarrea, 932, 941*t*
Difenoxina, 932, 941*t*
Diflunisal, 692, 693*t*, 706*t*

Difluprednato, 1261-1262, 1262*t*
Difteria, 1028, 1055
Difusión facilitada, 15, 69, 69*f*
Difusión pasiva, 13-14, 15*f*, 69, 69*f*
Digitoxina, 544*t*, 565
Digoxina, 538*c*, 562*t*, 564-565, 564*f*, 571*t*, 1342*t*
  contraindicaciones para, 560*t*
  dosis de carga para, 29*c*
  efectos adversos de, 539-540, 552*t*, 565
  inhibidores de MDR1 y excreción renal de, 76
  interacciones medicamentosas de, 565, 612
  niveles sanguíneos máximos y mínimos de, 28*c*
  para arritmias, 558*t*, 562*t*, 565, 571*t*
  para insuficiencia cardiaca, 28*c*, 538, 544*t*
  volumen de distribución de, 23
Dihidroartemisinina, 972-973
Dihidrofolato reductasa (DHFR), 966, 1177, 1178*f*, 1179
Dihidropiridinas, 503t. *Véase también* Bloqueadores canales de Ca^{2+}
Dihidrotacisterol, 897, 903*t*
Dihidrotestosterona, 833-834, 835*f*, 1242*f*
Diisopropil fluorofosfato (DFP), 165, 167*t*, 174*t*
Diltiazem, 503*t*, 562*t*, 571*t*
  contraindicaciones para, 560*t*
  efectos adversos de, 552*t*, 559
  interacciones medicamentosas, 611
  para arritmias, 558*t*, 559, 562*t*, 571*t*
  para la enfermedad cardiaca isquémica, 495-499, 495*t*, 497*f*
  para la hipertensión, 516, 524*t*
  para la hipertensión arterial pulmonar, 580*f*, 582, 583*t*
  para tirotoxicosis, 797
Dimenhidrinato, 717*t*, 724*t*
Dimercaprol, 1312, 1314*t*
Dimetil fumarato, 650, 650*t*
Diminazeno, 994
Dimpilato, 167*t*
Dinitrato de hidralazina-isosorbida, 518, 536-537, 544*t*
Dinitrato de isosorbida, 492, 492*t*, 503*t*, 1353*t*
Dinoprostona, 680, 683*t*, 825
Dinorfina, 356, 358*t*
Dinutuximab, 661*t*, 1228, 1235*t*
Dióxido de carbono, 400, 403*t*
Dioxinas, 803-804
Diphyllobothrium latum, 1005
Dipiridamol, 596-597, 602*t*
Diprenorfina, 359*t*
Dipropionato de beclometasona (BDP), 738, 740, 745*t*, 859*t*, 860*t*
Disbetalipoproteinemia, 614
Diseño del régimen de dosificación, 26-28, 27*f*, 28*c*, 29*c*, 1325-1329
Disestesias, 363, 364*f*
Disfunción eréctil, 840-841, 840*f*, 841*t*
  alprostadil para, 681
  con diuréticos tiazídicos, 512
Disfunción sexual. *Véase también* Disfunción eréctil
  etanol y, 425
  5HT y, 234
Dislipidemia. *Véase también* Hipertrigliceridemia
  causas secundarias de, 610*t*
  clasificación de, 610*t*
  con antipsicóticos, 292
  evaluación del factor de riesgo cardiovascular en, 608-609, 609*f*, 609*t*
  tratamiento de, 617-618*t*
    ácidos grasos omega-3 para, 615
    derivados del ácido fíbrico para, 613-614
    estatinas para. *Véase* Estatinas
    guías clínicas para, 605, 607*t*, 609, 612
    inhibidor de la absorción del colesterol para, 7, 613-614, 614-615
    inhibidor de la síntesis de la apolipoproteína B-100, 617
    inhibidor de MTP para, 615, 617
    inhibidores PCSK9 para, 615
    secuestrantes de ácidos biliares para, 612-613
Dismenorrea, 688, 820
Disnea, 382, 744
Disopiramida, 552*t*, 558*t*, 560*t*, 561, 562*t*, 565-566, 570*t*
Dispepsia funcional, 917
Disponibilidad fraccional (F), 1326
Dispositivo intrauterino de cobre, 817, 820
Dispositivos intrauterinos, 817, 820
Disquinesia tardía, 290*t*, 291
Distonía, inducida por fármacos, 63*t*
Distribución, de drogas
  redistribución y, 19-20, 19*f*
  tasas de, 23, 24*f*
  tipos de tejidos y, 18*t*, 19, 19*f*
  transferencia placentaria y, 20
  transportadores de membrana en, 75*t*, 76. *Véase también* Transporte/transportadores de membrana
  unión a proteínas plasmáticas y, 18
  unión de tejidos y, 19
  volumen de, 23, 23*c*, 24*f*
  volúmenes multicompartimentales y, 23
Distrofia muscular de Duchenne, 50
Disulfiram, 423 f, 429, 429t, 430t, 436, 992
Ditranol (antralina), 1290
Diurético(s). *Véase también* Tipos específicos
  acciones de, 449, 449*f*, 450*f*, 450*t*, 459, 459*f*
  algoritmo de Brater para terapia con, 460, 460*f*
  contraindicaciones para, 522*t*
  efectos sobre el sistema renina-angiotensina, 480*t*
  interacciones medicamentosas de, 297
  para la hipertensión, 508-512, 510*f*, 511*t*, 523*t*
  para la insuficiencia cardiaca, 535-536, 536*f*, 536*t*, 537*t*, 540, 543-544*t*
  resistencia a, 460
Diuréticos ahorradores de K^+, 455-456, 456*t*, 469*t*
  para la hipertensión, 512
  para la insuficiencia cardiaca, 536, 537*t*
Diuréticos ahorradores de potasio *Véase* K^+ diuréticos moderados
Diuréticos de asa, 450*f*, 452*t*, 469*t*, 523*t*, 544*t*
  efectos adversos de, 453-454
  frente a los diuréticos tiazídicos para la hipertensión, 51
  interacciones medicamentosas de, 45
  liberación de renina y, 473
para insuficiencia cardiaca, 535-536, 537*t*, 543*t*, 544*t*
  resistencia a, 460-461
Diuréticos de techo alto, 452-454, 469*t*
Diuréticos osmóticos, 451-452, 451*t*, 468*t*
Diuréticos tiazidicos, 450*f*, 454-455, 454*t*, 469*t*, 543*t*
  contraindicaciones para, 522*t*
  efectos adversos de, 455, 511-512
  interacciones medicamentosas, 454
  para diabetes insípida, 466
  para hipercalciuria, 902, 905*t*
  para insuficiencia cardiaca, 536, 537*t*, 543*t*
  para la hipertensión, 509-511, 510*f*, 511*t*, 523*t*
Diuréticos tipo tiazida, 454-455, 454*t*, 469*t*
Divalproex, 296. *Véase también* Ácido valproico/valproato DMARD (medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), 701, 702*t*
DMPP, 143
DMPS, 1312
DNA girasa, 1015, 1016*f*
DNA polimerasa, 1105, 1109*f*, 1139
DNAsa (dornasa alfa), 743
Dobutamina, 193*t*, 199-200, 219*t*, 540-541, 544*t*
Docetaxel, 1187-1188, 1187*f*, 1199*t*, 1342*t*
Docosanol, 1112, 1116*t*, 1281, 1292*t*
Docusato, 928, 940*t*
Dofetilida, 552*t*, 558*t*, 560*t*, 562*t*, 566, 571*t*
Dolasetrón, 240*t*, 935-936, 936*t*
Dolor, 363-364, 364*f*, 379, 381, 680, 687
Dolor de cabeza por punción dural, 416, 467
Dolutegravir, 1140*t*, 1153-1154, 1156*t*, 1342*t*
DOMA, 136*f*, 137
Dominio de la muerte, 46
Domperidona, 923-924, 940*t*
Donadores de óxido nítrico (NO), 824, 824*f*
Donepezil, 165, 172-173, 173*t*, 333, 334*t*, 337*t*, 1342*t*
Dopamina (DA), 193*t*, 198, 220*t*, 234f, 241*t*, 544*t*
  almacenamiento, lanzamiento y recaptura de, 80, 132-135, 134*f*
  como neurotransmisor, 255-256
  efectos adversos de, 198
  efectos fisiológicos de, 198, 237-238, 238*f*, 772*t*
  en la enfermedad de Parkinson, 329-330, 330*f*
  historia de, 234
  para la insuficiencia cardiaca, 541, 544*t*
  síntesis y metabolismo de, 132*f*, 234-235, 235*f*, 236*f*, 329, 329*f*
  transportador (DAT), 80, 133-134, 135*t*, 235, 237, 241*t*
DOPEG, 136*f*, 137
Dopexamina, 199
DOPGAL, 136*f*, 137
DOR (receptor opioide δ), 357*c*, 358*t*, 359*t*, 360, 360*f*
Doripenem, 1035, 1037*t*
Dornasa alfa (DNAsa), 743
Dorzolamida, 451, 1259
Dosificación intermitente, 27-28, 28*f*
Dosis de carga, 28, 29*c*
Dosis de mantenimiento, 27, 28*c*
Dosis letal media (DL_{50}), 36, 37*f*
Dosis media efectiva (DE_{50}), 36, 36*f*
Dotiepina, 271*t*
Doxacurio, 182*t*, 188*t*
Doxapram, 744

Doxazosina, 209, 221*t*, 513-514, 523*t*, 1342*t*
Doxepina, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*
  como antagonista del receptor H_1, 717*t*, 718-719, 724*t*, 1279
  como sedante-hipnótico, 350, 352*t*
  efectos adversos de, 270*t*
Doxercalciferol, 897, 903*t*
Doxiciclina, 1049-1051, 1049*f*, 1062*t*, 1343*t*
  efectos adversos de, 1051-1052
  para el acné vulgar, 1280
  para el tratamiento de la malaria, 983*t*
  para infecciones por helmintos, 1004
  para la profilaxis del paludismo, 977*t*
Doxilamina, 350, 938, 942*t*
Doxofilina, 733
Doxorrubicina, 1191-1192, 1191*f*, 1200*t*, 1284,1292*t*, 1343*t*
DP_1. *Véase* Receptores de prostaglandina D_2
DP_2/CRTH 2. *Véase* Receptores de prostaglandina D_2
DPDPE, 358*t*
Droga(s)
  definición de, 3
  desarrollo de. *Véase* Invención de drogas
  especificidad de, 31-33
  estándares y clasificaciones, 1320-1321
  paso a través de barreras de membrana, 13-15, 15*f*
  precios de, 8-9, 8*c*
  problemas de responsabilidad para, 10
  promoción de, 9-10
  reacciones alérgicas a. Véase Reacciones alérgicas
  toxicidad de, 56-59, 58*f*, 59*f*. *Véase también* Respuestas adversas a medicamentos (ADR)
  vías de administración de, 16-18, 16*t*
Drogas fibrinolíticas, 596, 596*t*, 601*t*
Drogas simpaticolíticas centrales, 514-516, 524*t*
Drogorresistencia
  a agentes antimicrobianos, 960-961, 960*f*, 965-966
  base evolutiva de, 966-967, 967*c*
  en quimioterapia contra el cáncer, 1163*f*, 1164
  mecanismos de, 33
  transportadores de membrana en, 66, 67
Dronabinol, 262, 937-938, 942*t*, 1343*t*
Dronedarona, 558*t*, 562*t*, 566, 571*t*
Drospirenona, 818*t*
Droxidopa, 193*t*, 198
DTaP vacuna (difteria, tétanos y acelular tosferina), 657*t*, 663
DTIC (dacarbazina), 1170, 1175, 1197*t*
d-Tubocurarina, 179-180, 180*f*, 181*t*, 182*t*, 188, 348
Duelas del hígado, 1005
Dulaglutida, 874*t*, 877-878, 883*t*, 885*t*
Duloxetina, 269, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 275*t*, 1343*t*
DUOPA (gel intestinal de carbidopa-levodopa), 331, 336*t*
Dupilumab, 661*t*, 1288
Durvalumab, 661t, 1222
Dutasterida, 210, 840, 842*t*, 1290, 1294*t*, 1343*t*
DβH, 132, 133*t*, 134*f*, 143

E

4EBP, 1217*f*
Ecabet, 914
Ecalantida, 723
ECFV (volumen de líquido extracelular), 459*f*
ECG. *Véase* Electrocardiograma (ECG)
Echinococcus, 1002
ECL (célula de tipo enterocromafín), 909
Econazol, 1099, 1282*t*
Ecotiofato, 167*t*, 168, 174*t*, 798*t*, 1259, 1260*t*, 1261
ECS (sistema cannabinoide endógeno), 262, 263*f*
Ecuación de Michaelis-Menten, 69
Ecuación Henderson-Hasselbalch, 14
Eculizumab, 661*t*
ED_{50} (dosis efectiva media), 36, 36*f*
Edaravona, 335-336, 337*t*
Edema
  cerebral, 452
  con tiazolidinedionas, 876
  córnea, 1267
  diuréticos de asa para, 453
  diuréticos tiazida para, 455
  fisiopatología de, 459*f*
Edema cerebral, 452
Edema corneal, 1267
Edema macular, diabético, 1266, 1266*t*
Edema pulmonar, 453
Edetato de calcio disódico ($CaNa_2$ EDTA),1311-1312, 1314*t*
Edoxaban, 594-595, 601*t*
Edrofonio, 165, 173*t*, 183, 184
EEAT, 251, 252*f*
EET, 674, 677
Efalizumab, 648, 652*t*, 661*t*
Efavirenz, 1140*t*, 1145-1146, 1145*f*, 1145*t*, 1150, 1155*t*, 1343*t*
Efecto de primer paso, 16
Efecto Incretin, 864
Efecto máximo ($E_{máx}$), 957, 958*f*, 960, 960*f*
Efecto posantibiótico, 1039
Efecto Wolff-Chaikoff, 798
Efedrina, 193*t*, 205, 220*t*
Eficacia, 34
Efinaconazol, 1099, 1281, 1282*t*
Eflornitina, 827, 989, 990, 990*f*, 997*t*, 1290, 1294*t*
EGFR. *Véase* Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
EH (epóxido hidrolasa), 87*t*, 91, 91*f*
Eicosanoides(s), 673-675, 673*c*, 675*f*, 676*f*
  acciones fisiológicas y farmacológicas efectos de, 677-680
  receptores, 40*t*, 677, 677*t*
  usos terapéuticos de, 680-681
Eje hipotalámico-hipofisario-gonadal, 779*f*,780-781
Eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal, 847, 849*f*
Eje hipotálamo-hipofisario-endocrino, 771, 772*f*, 772*t*
El algoritmo de Brater, para terapia diurética, 460, 460*f*
Electrocardiograma (ECG)
  arritmias en, 556*f*
  en el diagnóstico de envenenamiento, 62*t*
  epinefrina y, 196
  propagación de impulsos y, 550, 550*f*
  ritmo normal, 556*f*
Electrofisiología cardiaca, 547-551, 548*f*, 549*f*, 551*f*
Elemento de respuesta antioxidante (ARE), 1300
Elemento de respuesta estimulado por interferón (ISRE), 625*c*
Elementos de respuesta hormonal (HRE), 47-48
Eletriptán, 232, 233, 240*t*, 1344*t*
Eliminación de drogas
  biliar y fecal, 20-21
  en la leche materna, 21
  mejora, en envenenamiento/sobredosis,62-63
  pH y, 14, 15*f*
  renal, 20, 21*f*
  transportadores de membrana en, 75*t*, 76. *Véase también* Transporte/transportadores de membrana
Eliminación de patógenos, 624-625
Eliminación de plasma, 21-22, 1326-1329
Elotuzumab, 661*t*, 1228, 1235*t*
Eltrombopag, 756
Eluxadolina, 934, 941*t*
Elvitegravir, 1140*t*, 1153, 1156*t*
$E_{máx}$ (efecto máximo), 957, 958*f*, 960, 960*f*
EMB, 1074
Embarazo ectópico, 820
Embarazo. *Véase también* Labor
  agentes antipalúdicos en, 973, 979, 980, 981
  aminoglucósidos en, 1041
  antagonistas de H_1 en, 718
  antipsicóticos en, 294
  benzimidazoles en, 1003
  categorías de medicamentos de la FDA para, 1320-1321
  con dispositivo intrauterino, 820
  consumo de pescado durante, 1307
  diuréticos tiazídicos en, 512
  enfermedad inflamatoria intestinal en, 951
  enfermedad por reflujo gastroesofágico en, 915
  estatinas en, 612
  fibratos en, 614
  fluconazol en, 1095
  hipercortisolismo en, 852
  hipertensión en, 514, 823
  hipertiroidismo en, 797
  hipotiroidismo en, 795
  inhibidores ACE en, 484, 517
  inmunización antes, durante y después 667, 667*t*
  litio en, 298
  medicamentos anticonvulsivos en, 322
  niacina en, 613
  niveles de aldosterona en, 853
  NSAID en, 690
  prolactina en, 774, 774*f*
  requisitos de hierro en, 758
  retinoides en, 1276
  salicilatos en, 695
  sulfonamidas en, 1014
  suplementos de ácido fólico en, 765, 766
  telavancina en, 1061
  terapia de yodo radiactivo en, 799
  terminación de, 680-681, 816, 821
  triptanos en, 233
  voriconazol en, 1095
  warfarina en, 594
Emedastina, 717*t*, 725*t*
Emergencia hipertensiva
  labetalol para, 217
  nitroprusiato de sodio para, 520

EMLA (mezcla eutéctica de anestésicos locales), 411, 413, 418*t*
Empagliflozina, 66, 879-880, 883*t*, 884*t*
Emprofilina, 733
Emtricitabina, 1140*t*, 1141*f*, 1142*t*, 1143-1144, 1155*t*
Enalapril, 481, 481*f*, 486*t*, 524*t*, 533*t*, 543*t*, 1344*t*
Enalaprilat, 481-482, 486*t*
Encefalinas, 115, 356, 357*c*, 358*t*, 932
Encefalitis, HSV, 1108
Encefalopatía hepática, 928
Encefalopatía, plomo, 1304
Encorafenib, 1212
Encuadernación de tejido, 19
Endocarditis infecciosa
  terapia antimicrobiana profiláctica en, 963
  tratamiento de, 1043, 1071
  vancomicina para, 1060
  estreptococos viridans, 1027, 1060
Endocrinología, 769
Endoftalmitis, 1257
Endometrio, 807*f*, 808, 814
Endometriosis, 827
Endomorfinas, 358, 358*t*
Endoperóxido de prostaglandina G/H sintasa. *Véase* COX (ciclooxigenasa)
Endorfinas, 355, 358*t*
Endotelina 1 (ET-1), 145, 574, 575*t*, 579-580, 579*f*
Enemas, 929, 941*t*
Enfermedad cardiovascular
  hipertensión. *Véase* Hipertensión isquémica
  inhibidores ACE para, 483
  β bloqueadores para, 215
  Véase Enfermedad cardiaca isquémica (enfermedad de la arteria coronaria)
Enfermedad de Addison, 851, 852
Enfermedad de altura, 451
Enfermedad de Alzheimer, 172-173, 327, 333-334, 337*t*, 827
"Enfermedad de Blackfoot", 1309
Enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana), 989, 993, 997*t*
Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, 4 777
Enfermedad de Crohn, 945, 947*f*. *Véase también* Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD)
Enfermedad de Graves, 793, 797. *Véase también* Hipertiroidismo
Enfermedad de Huntington (HD), 290, 327, 334-335, 334*f*, 337*t*
Enfermedad de Kawasaki, 691
Enfermedad de Kennedy (atrofia muscular espinal y bulbar) 835
Enfermedad de la arteria coronaria (CAD). *Véase* Enfermedad isquémica del corazón
Enfermedad de las arterias periféricas, 502
Enfermedad de Lou Gehrig. *Véase* Esclerosis lateral amiotrófica (ALS)
Enfermedad de Lyme, 1013, 1028
Enfermedad de montaña aguda, 399
Enfermedad de Paget, 895, 902
Enfermedad de Parkinson (PD), 158, 331*f*, 332, 336*t*, 337*t*
  acciones de dopamina en, 238
  factores ambientales en, 327
  factores genéticos en, 327
  fisiopatología de, 327, 328-329, 328*f*
  presentación clínica de, 328-329
  psicosis en, 279-281
  tratamiento de, 158, 239, 330-333, 336*t*, 337*t*
Enfermedad de Raynaud, 499
Enfermedad de úlcera péptica, 854, 916, 916*t*
Enfermedad de Von Willebrand, 467
Enfermedad del suero, 57-58
Enfermedad hepática alcohólica, 427
Enfermedad hidatídica quística, 1002
Enfermedad inflamatoria intestinal (IBD), 945, 947*f*
  agentes inmunomoduladores para, 948-950, 949*f*, 952*t*
  en el embarazo, 951
  en poblaciones pediátricas, 951
  glucocorticoides para, 946-948, 952*t*
  terapia basada en mesalamina para, 694, 945-946, 948*f*, 952*t*
  terapia de apoyo para, 951, 953*t*
  terapias biológicas para, 950-951, 953*t*
Enfermedad por descompresión (dobleces), 399
Enfermedad por reflujo gastroesofágico, 914-916, 914*f*, 915*t*
  en poblaciones pediátricas, 915-916
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD)
  antagonistas muscarínicos para, 735-736
  broncodilatadores para, 732
  corticosteroides para, 739
  disnea en, 744
  mecanismos de, 728, 729*f*
  teofilina para, 735
Enfermedad renal crónica (CKD)
  anemia en, 754
  enfermedad ósea en, 895-896, 897
  terapia diurética para, 460, 460*f*
Enfermedad venooclusiva del hígado (VOD), 1172, 1172*t*, 1174
Enfermedades de transmisión sexual. *Véase* Enfermedades específicas
Enflurano, 393*f*, 393*t*, 395, 402*t*, 1074*t*
Enfuvirtida, 1140*t*, 1152, 1156*t*
Enlace proteico
  distribución de drogas y, 18, 1327, 1328
  interacciones medicamentosas y, 58
  saturable, 25
Enoxaparina, 591, 600*t*, 1344*t*
Enoximona, 541, 544*t*
Ensayos clínicos, 5-7, 6*t*, 7*f*, 59, 82
Entacapona, 332, 336*t*
Entamoeba. *Véase* Amebiasis
Entecavir, 1121*f*, 1123-1124, 1133*t*
  en poblaciones pediátricas y geriátricas, 1124
Enterobacter spp., 1041*t*, 1051
Enterococcus faecalis, 1050*t*
Enterococcus faecium, 1050*t*, 1057, 1059
Enterococcus spp.
  resistencia a la dalbavancina en, 1060
  resistencia a la vancomicina en, 966, 1059-1060
  resistencia a los aminoglucósidos en, 1041
  susceptibilidad antimicrobiana en, 1050*t*
ENTRESTO (sacubitril-valsartán), 485, 535, 543*t*
Enuresis nocturna, 467
env(gp160), 1137
Envenenamiento por cianuro, 63*t*
Envenenamiento por cobre, 63*t*
Envenenamiento por etilenglicol, 63*t*
Envenenamiento por mariscos paralítico, 413
Envenenamiento por monóxido de carbono (CO), 63*t*
Envenenamiento/sobredosis, 56-64. *Véase también* Drogas específicas
Enzalutamida, 839, 842*t*, 1244, 1246*t*
Enzima convertidora de angiotensina (ACE), 474
Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2),475, 475*f*
Enzimas hidrolíticas, 91-92, 91*f*, 92*f*
Enzimas intracelulares, 40*t*
Enzimas pancreáticas, 938, 942*t*
EP_{1-4}. *Véase* Receptores de prostaglandina E_2
EPAC (cAMP-GEF), 42
Epididimitis, 1051
Epilepsia mioclónica juvenil, 304, 317, 322
Epinastina, 717*t*, 725*t*
Epinefrina (EPI, adrenalina), 120*c*, 193*t*, 194-197, 195*t*, 544*t*
  almacenamiento, liberación y recaptura de, 132-135, 134*f*
  anestésicos locales y, 206-207, 409-410, 413-414, 416, 417
  contraindicaciones para, 197
  efectos adversos de, 197
  en neuronas, 257
  frente norepinefrina, 195*f*, 195*t*
  interacciones medicamentosas de, 513
  metabolismo de, 136-137, 136*f*
  para la insuficiencia cardiaca, 541, 544*t*
  síntesis de, 132, 132*f*
Epipodofilotoxinas, 1172-1173, 1200*t*
Epirrubicina, 1191*f*, 1192
Eplerenona, 456-458, 456*t*, 457*f*, 469*t*, 1344*t*
  contra espironolactona, 512
  para insuficiencia cardiaca, 535, 537*t*, 543*t*
EPO. *Véase* Eeritropoyetina (EPO)
Epoetina alfa, 753-755
Epoetina beta, 753
Epoetina omega, 753
Epoetina zeta, 753
Epoprostenol, 578, 582*t*, 681, 683*t*
Epotilones, 1188-1189
Epóxido hidrolasa (EH), 87*t*, 91, 91*f*
Eprobemida, 271
Eprosartán, 484, 486*t*, 524*t*, 543*t*
Eptifibatida, 504*t*, 598-599, 598*t*, 602*t*
Equilina, 805*f*, 810, 828*t*
Equinocandinas, 966, 1096-1098, 1096*f*, 1096*t*
ERA (antagonistas del receptor de endotelina), 542, 580, 583*t*
Erdosteína, 7433
Ergocalciferol, 892, 897, 903*t*
Ergonovina, 233*t*, 241*t*
Ergosina, 233*t*
Ergosterol, 892
Ergostina, 233*t*
Ergotamina, 232*t*
Eribulina, 1187, 1377*t*
Erisipeloide, 1028
Eritromicina, 1050*t*, 1053-1056, 1054*f*, 1063*t*, 1345*t*
  efectos adversos de, 1056
  interacciones medicamentosas de, 611
  para trastornos de la motilidad gastrointestinal, 924-925, 940*t*

Eritromicina (*cont.*)
para trastornos dermatológicos, 1279-1280, 1282*t*
para uso oftálmico, 1257*t*
Eritropoyesis, 757
Eritropoyetina (EPO), 752-755, 753*f*, 754*t*
Erlotiniba, 1205-1206, 1207, 1207*f*, 1231*t*, 1344*t*
ERP (periodo refractario efectivo), 551
Errores de medicación, reducción de, 60, 60*c*, 61*f*, 61*t*, 1322, 1322*c*
Ertapenem, 1035, 1037*t*, 1078
ERα/ERβ. *Véase* Receptores de estrógeno
Escape de ACTH, 846
Escherichia coli, 931, 1029, 1041*t*
Escitalopram, 241*t*, 270*t*, 275*t*, 1345*t*
Esclerosis lateral amiotrófica (ELA), 327, 335-336, 337*t*
Esclerosis múltiple (MS), 649-651, 650*t*, 1192
Esclerótica, 1254-1255
Escopolamina, 153*c*, 154*f*, 155-158, 159*t*
para el mareo, 718, 937, 942*t*
para uso oftálmico, 1260*t*, 1261
Esmolol, 212*t*, 216-217, 221*t*, 559, 562*t*, 566
Esomeprazol, 10*c*, 910, 912, 915*t*, 916-917, 916*t*, 917*t*, 918*t*, 345*t*
Esotropia, 1261
Esparfloxacina, 1015
Espasmos infantiles, 320, 322
Espasticidad, 336
Especificidad, del medicamento, 31-33
Espiramicina, 988, 996t
Espironolactona, 456-458, 456*t*, 469*t*, 1372*t*
como inhibidor del receptor de andrógenos, 839
efectos adversos de, 458, 512, 839
para insuficiencia cardiaca, 535, 537*t*, 543*t*
para la hipertensión, 512
para trastornos dermatológicos, 827, 1290, 1294*t*
Esporotricosis, 1089*t*, 1090, 1093
Esquistosomiasis, 1005
Esquizofrenia, 239-240, 279-282. *Véase también* Antipsicóticos
ESR1/2, 809. *Véase también* Receptores de estrógeno
Estabilizadores del estado de ánimo, 294*t*, 300*t*
Estado epiléptico, 312, 322
Estados de dolor agudo, 363-364, 364*f*, 379, 381 *Véase también* Manejo del dolor
Estados de dolor crónico, 379, 381. *Véase también* Manejo del dolor
Estafilococos coagulasa negativos, 1060
Estanozolol, 842*t*
Estatinas, 609-610, 611*f*, 616*f*, 617*t*
captación hepática de, 76, 610
contraindicaciones para, 612
efectos adversos de, 610-611
efectos terapéuticos de, 610-611, 612*t*
en poblaciones pediátricas, 612
farmacogenética de, 66, 82
guías clínicas, 607*t*, 609, 612*t*
interacciones medicamentosas de, 611, 612
Estavudina, 1140-1142, 1140*t*, 1141*f*, 1142*t*, 1154*t*
Estazolam, 342, 343*t*, 344*t*, 351*t*
Esteatorrea, 938
Estenosis aórtica, 560*t*
Estent de la arteria coronaria, 491, 502-503
Estents intracoronarios, 491, 502-503
Estent liberador de fármacos, 18
Ésteres de forbol, 1300*t*
Ésteres esterificados, 810
Esteroides adrenocorticales. *Véanse* Andrógeno(s); Corticosteroide(s)
Estibogluconato de sodio, 989, 995, 996*t*
Estimulante(s), 434*t*
Estimulantes de ventilación, 744
Estiripentol, 310*t*, 318, 324*t*
Estrabismo, 1261
17β-Estradiol, 779, 803-804, 805*f*, 809-810, 828*t*, 833-835, 835*f*, 1242*f* 263, 264*f*, 268
en el ciclo menstrual, 807-808, 807*f*
en la transición de hombre a mujer, 828
por falla del desarrollo ovárico, 821
secreción de oxitocina y, 783
Estramustina, 1188
Estranes, 813, 814*f*, 829*t*
Estreptococos viridans, 1027
Estreptograminas. *Véase* Quinupristina/dalfopristina
Estreptomicina, 1041, 1044, 1045, 1046*t*
para infecciones por micobacterias, 1069*f*, 1075, 1081
Estreptozocina, 1175, 1197*t*
Estricnina, 253*f*
Estriol, 803
Estrógeno(s), 803-804, 804*c*, 805*f*, 808-811, 817*t*. *Véase también* Estrógenos específicos
efectos de desarrollo de, 804, 806
en el ciclo menstrual, 804*c*, 806-808, 806*f*, 807*f*
para anticoncepción. *Véase* Anticonceptivos orales
para el cáncer de próstata, 1244
para la terapia hormonal para la menopausia, 825-827
por falla del desarrollo ovárico, 821
Estrógenos equinos conjugados, 804, 810, 825, 826
Estrona, 803, 805*f*, 828*t*
Estrongiloidiasis, 1004
Estropipato, 810
Estudio de asociación de genoma amplio (GWAS), 105
Estudio del gen candidato, 104, 105*t*
Estudios epidemiológicos, 1297-1298
Eszopiclona, 345, 352*t*, 1345*t*
ET-1 (endotelina 1), 145, 574, 575*t*, 579-580, 579*f*
Etabonato de loteprednol, 1261-1262, 1262*t*
Etambutol, 1070*t*, 1074, 1080, 1083*t*, 1265, 1345*t*
Etanercept
como inmunosupresor, 641*f*, 648, 652*t*
para insuficiencia cardiaca (refutación), 542, 542*t*
para la psoriasis, 1286*t*, 1287
Etanol, 422-428, 423*f*, 424*t*
adicción, tolerancia y dependencia, 424-425, 434*t*, 436. *Véase también* Trastorno por consumo de alcohol (AUD)
como carcinógeno, 1299, 1300*t*
consumo de, 421-422
desintoxicación, 436
interacciones medicamentosas de, 58, 428, 436
intoxicación aguda, 424
para ojos ciegos y dolorosos, 1265
síndrome de abstinencia, 425, 436, 436*t*
usos clínicos de, 428
Etanolaminas, 717*t*, 719
Etapas de sueño
acciones de 5HT en, 229-230
barbitúricos y, 348
benzodiazepinas y, 341
Etidronato, 25*c*, 898, 904*t*
Etilenediaminas, 717*t*, 719
Etileniminas, 1170, 1173-1174
Etinilestradiol, 805*f*, 810-811, 816, 818*t*, 819, 821, 828*t*
Etinodiol, 818*t*
Etiocolanolona, 835*f*
Etionamida, 1069*f*, 1070*t*, 1077, 1083*t*
Etodolac, 693*t*, 698, 707*t*
Etomidato, 349, 389, 390*t*, 391, 391*f*, 402*t*, 859, 860*t*
Etomoxir, 542*t*
Etopósido, 1192, 1200*t*, 1346*t*
Etorfina, 358*t*
Etoricoxib, 688, 700, 701
Etosuximida, 310*t*, 314-315, 322, 323*t*, 1074
Etravirina, 1140*t*, 1145*t*, 1146, 1155*t*
Etretinato, 1275*t*
Evaluación y gestión de riesgos ambientales, 1297-1299
Everolimús, 638*t*, 643, 651*t*, 1216, 1217*f*, 1233*t*
Evolocumab, 109, 615, 618*t*
Excreción urinaria, 1326
Excreción, de drogas. *Véase* Eliminación, de drogas
Exemestano, 813, 813*f*, 829*t*, 1239*t*, 1241, 1241*f*, 1245*t*
Exenatida, 874*t*, 877-878, 883*t*, 885*t*, 1346*t*
Exocitosis, 124, 125*f*
Expansión clonal, 628
Expectorantes, 743
Éxtasis (MDMA), 441
EXTAVIA, 648. *Véase también* Interferones (IFN)
Extracto de sopa de malta, 928
Ezetimiba, 7, 605, 613-614, 618*t*, 1346*t*
Ezogabina, 310*t*, 315, 324*t*

F

F (disponibilidad fraccional), 1326
Factor 23 de crecimiento fibroblástico (FGF23), 890-891, 891f
Factor activador plaquetario (PAF), 681-682, 681*f*
antagonistas del receptor, 682
Factor de células madre (SCF), *753f*, 754*t*, 755
Factor de colina (*H*), 957
Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), 1208*f*, 1218
inhibidores, 1218-1219, 1266, 1266*t*
receptores, 1208*f*, 1218
Factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), 774,775
recombinante. *Véase* Mecasermin
Factor de estimulación de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), 753*f*, 754*t*, 755-756
Factor de estimulación de colonias de monocitos/macrófagos (M-CSF, CSF-1), 754*t*
Factor de necrosis tumoral (TNF), 48, 49*f*
inhibidores, 648, 652*t*
Factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)
inhibidores, 1287, 1293*t*
receptores, 46

Factor de tejido (TF), 585, 586
  inhibidor de la vía, 588
Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), 753*f*, 754*t*, 755*f*, 756
Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), 753*f*, 754*t*
Factor IIa (trombina), 585
Factor inducible por hipoxia (HIF-1α, HIF-1β), 752-753, 1217*f*
Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), 263, 264*f*, 268
Factor nuclear de linfocitos T activados (NFAT), 639, 640, 641*f*
Factor nuclear kappa B. *Véase* NF-κB (factor nuclear kappa B)
Factor V, 586
Factor VIII, 586
Factor Von Willebrand, 463
Factor Xa, 586
Factor XII, 586
Factores de coagulación, 586
Factores de crecimiento hematopoyéticos, 751-752, 752*c*, 753*f*, 754*t*, 1229-1230. *Véase también* Factores de crecimiento específicos
Factores de crecimiento mieloides, 754-755, 754*f*
Fagocitos mononucleares, 621
Fallo de conducción, 550-551, 551*f*
Famciclovir, 1108*t*, 1110-1111, 1116*t*, 1258*t*, 1281, 1292*t*
Familia de nuevo transportador de cationes orgánicos (OCTN), 78, 110*t*
Familia de OAT (transportador de aniones orgánicos), 67, 78-79, 78*f*
  en el túbulo proximal, 448, 449*f*
  en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, 80
  polimorfismos en, 110*t*
Familia de transportadores de aniones orgánicos (OAT). *Véase* Familia OAT (transportador de aniones orgánicos)
Familia de transportadores de cationes orgánicos (OCT). *Véase* Familia OCT (transportadores de cationes orgánico)
Familia OCT (transportador de cationes orgánicos), 66-67, 77-78, 77*f*, 110*t*
Familia somatotrópica de hormonas, 772, 773*t*. *Véase también* Hormonas específicas
Famotidina, 912-913, 912*t*, 915*t*, 918*t*, 1346*t*
Farmacocinética poblacional, 959-960
Farmacocinética. *Véanse también* Absorción; Distribución; Metabolismo; Excreción
  bioequivalencia, 18
  concentración en estado estacionario, 23-24, 25*f*
  despeje. *Véase* Liquidación
  diseño del régimen de dosificación y, 26-28, 27*f*, 28*c*,29*c*, 1325-1329
  frente toxicocinética, 56-59
  modelado basado en fisiología para, 81*f*, 82
  modelo multicompartimental de, 959, 959*f*
  no lineal, 25-26, 26*c*, 26*f*
  población, 959-960
  resumen de, 14, 15*f*
  transportadores en, 65, 67*f*
  vida media, 24, 1327, 1329
Farmacodinámica, 31-38, 65-66
Farmacogenética, 101-103, 102f, 103*f*
  bases de datos para, 105*t*
  consideraciones de diseño del estudio, 104-109, 104*f*,106*f*, 107*f*, 108*f*
  en la práctica clínica, 109-110
  respuesta farmacológica y, 58, 82, 101, 110-111*t*. *Véase también* Drogas específicas
Farmacogenómica, 20, 101
Farmacología dermatológica, 1271-1272, 1273*f*, 1274*t*
Fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), 382*t*, 685, 686*f*, 687-689. *Véase también* Drogas específicas
  efectos adversos de, 689-691, 689*t*
  en el embarazo y la lactancia, 690
  en poblaciones geriátricas, 691
  interacciones medicamentosas de, 297, 454, 691
  liberación de renina y, 473
  para uso oftálmico, 1262
  poblaciones pediátricas, 691
  respuesta vasopresina y, 463
  úlceras pépticas y, 916, 916*t*, 917
Farmacóforo, 957
Faropenem, 1078
Fas (Apo-1), 48, 49*f*
Fasciculinas, 143, 165, 173*t*
Fasciola hepática (fascioliasis), 1001, 1003
Fascitis necrotizante, 1027
FDA (Administración de Medicamentos y Alimentos), EE.UU., 5-6
FdUMP, 1178*f*, 1181
Febuxostat, 704-705, 707*t*
Felbamato, 310*t*, 315, 322
Felodipina, 497*f*, 503*t*, 524*t*, 1346*t*
Fenamatos, 699*t*, 700, 707*t*
Fenantrenes, 368
Fenciclidina (PCP), 441-442
Fenelzina, 97*t*, 270*t*, 276*t*
Fenetil isotiocianato, 1301*t*
Fenfluramina, 230
Fenilcetonuria (PKU), 234
Fenilefrina, 193*t*, 202, 220*t*, 1260*t*, 1261
β-feniletilamina, 192, 193*t*
Fenilpropanolamina, 205
Feniramina, 1263
Fenitoína, 26*c*, 309-311, 323*t*, 1364*t*
  efectos adversos de, 310-311
  efectos antiarrítmicos de, 558*t*
  interacciones medicamentosas de, 565, 569-570, 1074*t*, 1146
  metabolismo de, 86, 86*f*, 87, 309, 310*t*
  para la epilepsia, 311
Fenobarbital, 308-309, 310*t*, 312-313, 324*t*, 347, 347*t*, 352*t*, 1363*t*
Fenofibrato, 99, 613-614, 617*t*, 1346*t*
Fenoldopam, 198-199
Fenolftaleína, 929
Fenómeno de encendido/apagado, 331
Fenómeno de escape de aldosterona, 512
Fenómeno del amanecer, 873
Fenoprofeno, 699*t*, 707*t*
Fenoterol, 200, 219*t*, 731, 733
Fenotiazinas, 717*t*, 719, 936-937, 942*t*, 1265
Fenotipos Mutador (Mut), 966
Fenoxibenzamina, 208, 210-211, 221*t*, 514
Fentanilo, 358*t*, 373-374, 383*t*, 1347*t*
  administración transdérmica de, 369*t*, 379, 381*t*
  administración transmucosal oral de, 379
  como adjunto anestésico, 396, 403*t*
  para la analgesia epidural/intratecal, 378*t*, 417
Fentermina, 230
Fentolamina, 208, 210-211, 221*t*
Feocromocitoma, 210-211, 514, 515
Ferritina, 757
Ferroportina, 758
Fertilización *in vitro* (IVF), 822-823, 822*f*
Fesoterodina, 154*f*, 156-157, 159t
Fexofenadina, 717*t*, 719, 725t, 1347*t*
Fibra y suplementos dietéticos, 927-928, 928*t*, 940*t*
Fibras aferentes, 115
Fibras aferentes viscerales, 115
Fibras A, anestésicos locales y, 409*t*
Fibras B, anestésicos locales y, 409*t*
Fibras C, anestésicos locales y, 409*t*
Fibras nerviosas
  en nocicepción, 364
  susceptibilidad a los anestésicos locales, 409, 409*t*
Fibras posganglionares, 117*f*, 118
Fibras preganglionares, 117*f*, 118-119
Fibrilación auricular, 553, 554*t*, 556*f*
Fibrilación ventricular, 552*t*, 553, 554*t*, 556*f*
Fibrina, 586
Fibrinógeno, 585-586
Fibrinólisis, 586-587, 587*f*
Fibrosis pulmonar
  con agentes alquilantes, 1172
  con amiodarona, 561, 564
  con bleomicina, 1193
  con mitomicina, 1194
Fibrosis quística (FQ)
  amilorida para, 456
  aminoglucósidos para, 1043
  enzimas pancreáticas para, 938
  farmacogenética de, 109
  fluoroquinolonas para, 1017
  ivacaftor para, 66
Fiebre, 687, 688, 692
"Fiebre de Blackwater", 979
Fiebre de mordedura de rata, 1028
Fiebre entérica, 1017
Fiebre manchada de las Montañas Rocosas, 1051, 1053
Fiebre reumática aguda, 692, 1028
Fiebre tifoidea, 1053
Filariasis linfática, 1003, 1004
Filgrastim, 756
Filoquinona (vitamina K_1), 599, 599*f*
Filtración glomerular, 445
Finasterida, 210, 827, 840, 842*t*, 1290, 1294*t*, 1347*t*
Fingolimod, 640*f*, 644, 650, 650*t*, 652*t*
Fisostigmina, 163*c*, 166, 169, 171-173, 173*t*
Fitoalexinas, 85
Fitonadiona (vitamina K_1), 599, 599*f*
FLAP (proteína activadora 5-LOX), 674, 675, 676*f*
Flatulencia, 939
Flavonoides, 1301, 1301*t*
Flecainida, 552*t*, 554, 555, 558*t*, 560*t*, 562*t*, 566-567, 570*t*, 1347*t*
Flibanserina, 234, 241*t*

Florbetaben, 333
Florbetapir, 333
Flosequinan, 542*t*
Floxacina, 931, 941*t*, 1016, 1257*t*
Floxuridina, 1181*f*, 1182
Flucitosina, 1090-1091, 1090*f*, 1091*f*, 1101*t*
Fluconazol, 1091*f*, 1092*t*, 1094-1095, 1102*t*, 1347*t*
  interacciones medicamentosas, 1093*t*, 1094*t*, 1140
  para uso cutáneo, 1281, 1281*t*
  para uso oftálmico, 1259*t*
Fludrocortisona, 853*t*, 856, 859*t*
Flufenazina, 283*t*, 284*t*, 299*t*, 1348*t*
Flujo sanguíneo, distribución de, 18*t*
Flujo transendotelial, 72*f*
Flujo transepitelial, 72*f*
Flumazenilo (antagonista de la benzodiazepina), 315, 339, 341, 346, 352*t*, 437
Flunisolida, 860*t*
Flunitrazepam, 345
Fluoresceína, 1265-1266, 1266*f*
Fluorexón, 1266
Fluoroborato, 797
Fluorometolona, 1261-1262, 1262*t*
Fluoroquinolonas, 1015-1016, 1016*f*, 1016*t*, 1019*t*
  efectos adversos de, 1015, 1017
  interacciones medicamentosas de, 1018
  para diarrea aguda, 931, 941*t*
  para infecciones por micobacterias, 1069*f*, 1076
Fluorosis dental, 901
5-Fluorouracilo, 1180*f*, 1181-1182, 1181*f*, 1198*t*, 1284*t*, 1347*t*
  para trastornos dermatológicos, 1284, 1293*t*
  para uso oftálmico, 1264, 1264*t*
Fluoruro, 900-901, 905*t*
Fluoruro de sodio, 900-901, 905*t*
Fluoxetina, 241*t*, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 275*t*, 1348*t*
  efectos adversos de, 270*t*, 273, 273*t*
  para la enfermedad de Huntington, 335
Flurazepam, 342, 343, 343*t*, 344, 344t, 352*t*
Flurbiprofeno, 699*t*, 707*t*, 12628
Flutamida, 827, 839, 842*t*, 1244, 1246*t*
Flutemetamol, 333
Fluticasona, 860*t*
Fluticasona/salmeterol, 732
Fluvastatina, 611, 612*t*, 617*t*
Fluvoxamina, 241*t*, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 275*t*
FMO (monooxigenasas que contienen flavina), 87*t*, 91
Folcodina, 377, 743
FOLFIRINOX, 1181, 1182
FOLFOX, 1181, 1182
Folistatina, 807
Folitropina alfa/beta, 782, 829*t*
Fomepizol, 423, 423*f*
Fomivirsen, 50, 1108*t*, 1112, 1116*t*
Fondaparinux, 589-590, 589*t*, 590*f*, 591, 600*t*
  para el síndrome coronario agudo, 499-500, 504*t*
Formestano, 813, 829*t*, 1241*f*
Formoterol, 201, 220*t*, 731-732, 745*t*
Formoterol/bromuro de aclidinio, 736
Formoterol/budesonida, 732, 746*t*
Formoterol/glicopirronio, 736
Fosamprenavir, 1140*t*, 1148*t*, 1149, 1155*t*
Fosaprepitant, 937
Foscarnet, 1108*f*, 1108*t*, 1111-1112, 1116*t*, 1258*t*, 1348*t*
Fosfato, 888-889, 895
Fosfato de fludarabina, 1180-1181, 1180*f*, 1185, 1185*f*, 1198*t*, 1347*t*
Fosfenitoína, 310, 1074*t*
Fosfodiesterasa(s) (PDE), 42
  inhibidores, 541, 542t, 733
Fosfolipasa A_2 (PLA_2), 139, 674
Fosfolipasa C (PLC), 579, 579*f*
Fosfolipasa D (PLD), 139
Fosfomicina, 1018-1019, 1020*t*
Fosinopril, 482, 486*t*, 524*t*, 543*t*
Fospropofol, 390-391
Fotoféresis extracorpórea (ECP), 1277*t*, 1278
Fotoforesis, 1277*t*, 1278
Fotoquimioterapia, 1277-1279, 1277*t*
Fotorreceptores, 1268, 1268*f*
Fotosensibilidad, con tetraciclinas, 1052
FP. *Véase* Receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$ (FP)
Fragmentos de antidigoxina Fab, 565
Frenos diuréticos, 449
Frovatriptán, 240*t*
FSH. *Véase* Hormona foliculoestimulante (FSH)
5FU. *Véase* 5-Fluorouracilo
FUdR, 1181. *Véase también* 5-Fluorouracilo
Fulvestrant, 811-812, 811*f*, 828*t*, 1239*t*, 1240-1241, 1245*t*
Fumagilina, 1098, 1102*t*
Fumar, 293, 434*t*, 820, 1299, 1310
Fumarato de clemastina, 717*t*, 724*t*
β-Funaltrexarnina, 359*t*
Furoato de fluticasona, 740, 860*t*
Furoato de fluticasona/vilanterol, 746*t*
Furoato de vilanterol/fluticasona, 746*t*
Furosemida, 452-455, 452*t*, 469*t*, 523*t*, 1348*t*
  interacciones medicamentosas de, 612
  para insuficiencia cardiaca, 536, 537*t*, 540
FXR (receptor farnesoide X), 47, 98*t*

G

GABA. *Véase* Ácido γ-aminobutírico (GABA)
Gabapentina, 310*t*, 315-316, 323*t*, 1348*t*
  para el trastorno por consumo de alcohol, 430, 430t, 436
  para la tos idiopática crónica, 744
  para las convulsiones, 315-316
Galantamina, 173, 173*t*, 333, 334*t*, 337*t*, 1348*t*
Ganaxolona, 322
Ganciclovir, 1108*t*, 1111, 1349*t*
  interacciones medicamentosas de, 644
  para uso oftálmico, 1258*t*
Ganglios basales, 329-330, 330*f*
Ganirelix, 780*t*, 781, 785*t*, 822, 829*t*, 1240*t*
Gantacurio, 180*f*, 182, 182*t*, 183, 189*t*
Gas arsina, 1309
Gases de perfluoropropano, 1264, 1265*t*
Gases perfluorocarbonados, 1264, 1265*t*
Gases terapéuticos, 403*t*
  dióxido de carbono, 400
  helio, 401
  óxido nítrico. *Véase* Óxido nítrico (NO)
  oxígeno, 397-400, 398*f*, 398*t*
  sulfuro de hidrógeno, 401
Gastrina, 909
GAT1/2/3, 79
Gatifloxacina, 1015, 1017, 1076, 1257*t*
G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos), 753*f*, 754*t*, 755*f*, 756
Gefitinib, 109, 1206-1207, 1207*f*, 1231*t*
Gel, 1274*t*
Gel de mebutato ingenol, 1284, 1293*t*
Gemcitabina, 1180*f*, 1181*f*, 1183-1184, 1198*t*, 1349*t*
Gemeprost, 816
Gemfibrozilo, 76, 99, 613-614, 617*t*, 1349*t*
  las interacciones medicamentosas de, 82, 614
Gemifloxacina, 1017
Gemtuzumab ozogamicina, 661*t*, 1229
Generador de impulsos hipotalámico GnRH, 806- 807, 806f
GENGRAF, 641. *Véase también* Ciclosporina
Genisteína, 805*f*, 810, 828*t*
Genotipado, 104
Gentamicina, 1039*c*, 1041, 1041*t*, 1042*f*, 1043, 1044-1045, 1046*t*, 1349*t*
  para infecciones de piel y tejidos blandos, 1280, 1291*t*
  para uso oftálmico, 1257*t*
Gestrinona, 827
GH. *Véase* Crecimiento, hormona del (GH)
Giardiasis, 987-988, 992, 994, 996*t*
Gigantismo, 776
Ginecomastia, 839
Gingivostomatitis, 1028
GIP, 863, 877
Glándula hipofisaria
  acciones de dopamina en, 238
  adenoma, 776
  anterior, 772-773, 772f, 773t
  posterior, 772*f*, 773
Glándula mamaria, 814
Glaucoma, 1258-1261, 1260*t*, 1261*t*, 1262*t*
  con ipratropio, 736
  inhibidores de AChE para, 171-172
  inhibidores de la anhidrasa carbónica para, 451
  prostanoides para, 681
  tipos de, 1252
  β bloqueadores para, 215
Glaucoma de ángulo abierto, 1252. *Véase también* Glaucoma
Glaucoma de ángulo cerrado, 1252
Glia (neuroglia), 244-245
Glibenclamida, 874, 884
Gliburida, 874-875, 874*t*, 883*t*, 884*t*, 1349*t*
Glicerina, 451-452, 451*t*
  para uso oftálmico, 1267
  supositorio, 929, 941*t*
Gliciliclinas, 1049-1051, 1062*t*
Glicina, 252, 253*f*
Glicopéptidos, 1059-1061, 1059*f*
Glicopirrolato, 157, 160*t*, 745*t*, 934, 942*t*
Glicopirrolato/indacaterol, 745*t*
Glicopirronio, 736
Glicopirronio/formoterol, 736
Glimepirida, 874-875, 874*t*, 883*t*, 1349*t*
Glioblastoma, 1218
Glipizida, 874-875, 874*t*, 883*t*, 884*t*, 1349*t*
Globulina antilinfocítica, 638, 644, 652*t*
Globulina antitimocítica (ATG), 638, 644, 652*t*
Globulina de unión a corticosteroides (CBG), 852
Globulina fijadora de tiroxina, 790, 790*t*

Globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), 833
Glucagón, 864, 865, 865f, 882-883, 885*t*
Glucarpidasa, 1180
Gluceptato de calcio, 896
Glucocorticoide(s), 846, 849-853, 852*t*. *Véase también* Corticosteroide(s)
como inmunosupresores, 638*t*, 639, 651*t*
efectos adversos de, 639, 853-855, 1237
en la quimioterapia contra el cáncer, 1237, 1245*t*
en trabajo de parto prematuro, 857
inhibición de eicosanoides por, 674
interacciones medicamentosas de, 642, 856
para enfermedad endocrina, 855-856
para enfermedad renal, 857
para enfermedades alérgicas, 857
para enfermedades reumáticas, 856-857
para la enfermedad inflamatoria del intestino, 946-948, 952*t*
para la hipercalcemia, 896
para náuseas y vómitos, 938
para uso oftálmico, 1261-1262, 1262*t*
retirada de, 853
secreción de corticotropina y, 847
tópico, 857, 1273-1274, 1275*t*, 1291*t*
uso empírico de, 855
Gluconato de calcio, 896
Gluconato férrico de sodio, 760
Glucósidos cardiacos, 538-540, 539*f*
Glucuronidación, 86f, 92, 92f. *Véase también* UGT (UDP-glucuronosiltransferasas)
GLUT1, 864-865, 866*f*
GLUT4, 866-867
Glutamato, 253, 255, 256f, 328
Glutatión-S-transferasas (GST), 87*t*, 95-96, 95*f*, 96*f*, 10*t*
GM-CSF (factor estimulante de la colonia de granulocitos y macrófagos), 753*f*, 754*t*, 755-756
GMP cíclico (cGMP)
en señalización y disfunción eréctil, 840, 840*f*
modificadores de señalización de, 575-577, 577*f*, 582*t*
vías de señalización de, 46-47, 47*f*
GnRH. *Véase* Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)
Golimumab, 648, 652*t*, 661*t*, 1287
Golpe de suerte del pulmón, 1005
Gonadotropina(s), 779-782, 779*f*, 806, 806*f*, 821-823, 822*f*, 829t. *Véase también* Hormonas específicas
Gonadotropina coriónica (CG), 779
Gonadotropina coriónica humana (hCG), 773*t*, 782, 784*t*, 808, 829*t*
para la inducción de la ovulación, 822-823, 822*f*
Gonanes, 813, 814*f*, 829*t*
Gonorrea (*Neisseria gonorrhoeae*), 1051
Goserelina, 780*t*, 781, 785*t*, 829*t*, 842*t*, 1245*t*, 1246*t*
para el cáncer de mama, 1240*t*, 1242-1243
para la endometriosis, 827
Gota, 512, 702-706, 707*t*
gp160 (env), 1137
G_q -PLC-DAG/IP 3 -Ca^{2+} vía, 43
Granisetron, 240*t*, 935-936, 936*t*
Granulocito(s), 621
Grazoprevir/elbasvir, 1132-1133, 1134*t*
Grelina, 774, 864
Grepafloxacina, 1015
GRH (péptido liberador de gastrina), 155, 909
Griseofulvina, 1098, 1102*t*, 1281, 1281*t*
GRK2, 732
GRPP, 877*f*
Grupo ergotoxina, 233*t*
GSTM1, 103
GST (glutatión-S-transferasas), 87*t*, 95-96, 95*f*, 96*f*, 110*t*
GSTT1, 96
GTN (trinitrato de glicerilo). *Véase* Nitroglicerina
Guaifenesina, 743, 744
Guanabenz, 203, 220*t*
Guanfacina, 203, 220*t*, 524*t*
Guanilil ciclasa, 46-47
GWAS (estudio de asociación de genoma amplio), 105

H

H (factor de colina), 957
H^+, K^+ -ATPasa. *Véase* Bomba de protones (H^+, K^+-ATPasa)
Haemophilus ducreyi, 1017
Haemophilus influenzae tipo B (Hib) vacuna, 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*
Haemophilus influenzae, 857, 1029, 1053, 1070
Haloperidol, 283*t*, 284*t*, 289*t*, 299*t*, 1350*t*
como antagonista del receptor de la dopamina, 240*f*, 241*t*
para la agresión en la enfermedad de Alzheimer, 334
Haloprogina, 1100
Halotano, 393*f*, 394*f*, 395, 402*t*
Haplotipo, 103
HAV. *Véase* Virus de la hepatitis A (VHA)
HBPM (heparina de bajo peso molecular), 504*t*, 588-591, 589*t*, 590*f*, 591, 600*t*
hCG. *Véase* Gonadotropina coriónica humana (hCG)
HCV. *Véase* Virus de la hepatitis C (HCV)
HD. *Véase* Enfermedad de Huntington (HD)
HDAC. *Véase* Histona deacetilasa (HDAC)
HDL (lipoproteína de alta densidad), 607*t*, 608, 808, 819. *Véase también* Dislipidemia
HDV (virus de la hepatitis D), 1119
Hefaestina, 758
Helio, 401, 403*t*
Hemangioma infantil, 1291
Hematopoyesis, 621, 623*f*, 751, 763
Heme, 1278*f*, 1305, 1305*f*
Hemicolinio, 141
Hemihidrato, 740
Hemodiálisis
por envenenamiento/sobredosis, 63
terapia con epoetina alfa en, 754
Hemoglobina, contenido de hierro de, 757, 757*t*
Hemorragia posparto, 234, 784
Hemosiderina, 757
Hemostasia, 585-588, 587*f*, 588*f*
Heparán sulfato, 588
Heparina, 504*t*, 588-591, 589*f*, 589*t*, 590*f*, 600*t*, 1350*t*
las interacciones medicamentosas de, 58
para la angina inestable, 499-500
Heparina de bajo peso molecular (LMWH), 504*t*, 588-591, 589*t*, 590*f*, 591, 600*t*
Hepatitis de Halotano, 395
Hepatitis viral. *Véanse* Virus de la hepatitis A (HAV); Virus de la hepatitis B (HBV); Hepatitis virus C (HCV)
Hepatotoxicidad
de diclofenaco, 697
de isoniazida, 1073
de itraconazol, 1094
de macrólidos, 1056
de maraviroc, 1152
de metildopa, 514
de NSAID, 690-691
de paracetamol, 696
de pazopanib, 1220
de pirazinamida, 1072
de salicilatos, 694-695
de telitromicina, 1054, 1056
de tetraciclinas, 1052
de tipranavir, 1151
HER1. *Véase* Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
HER2, 109, 1164*t*, 1209*c*
Heroína, 370*f*, 371, 438-439, 438f, 439*t*
Herpes zóster oftálmico, 1257
Heterorreceptores, 124
Heterorresistencia, 966
HETE, 674, 675f, 677, 679, 680
HEV (virus de la hepatitis E), 1119
Hexafluoruro de azufre, 1264, 1265*t*
Hexametonio, 178, 186-187, 186*f*, 189*t*
HFE, 758
HGPRT, 1184
HI-6, 170, 171, 174*t*
Hidantoínas. *Véase* Fenitoína
Hidralazina, 97, 97*t*, 518-519, 524*t*, 823
Hidrato de cloral, 274, 339, 349
Hidrocarburos aromáticos policíclicos, 1300*t*
Hidroclorotiazida, 454*t*, 455, 469*t*, 1350*t*
para insuficiencia cardiaca, 537*t*, 543*t*
para la hipertensión, 509-510, 523*t*
para la osteoporosis, 902, 905*t*
Hidrocodona, 369*t*, 370*f*, 371, 381*t*, 383*t*, 1350*t*
Hidrocortisona, 851*f*, 852-853, 853*t*, 859*t*, 860*t*
para el asma, 739, 746*t*
para la enfermedad inflamatoria intestinal, 948, 952*t*
para la insuficiencia suprarrenal, 855-856
Hidromorfona, 358*t*, 369*t*, 370*f*, 371, 378*t*, 381*t*, 383*t*, 1350*t*
Hidroquinona, 1290
α-hidroxiácidos, 1289, 1293*t*
Hidroxianfetamina, 1254*t*, 1261
Hidroxicina, 274, 717*t*, 719, 724*t*, 1351*t*
Hidroxicloroquina, 976-977, 977*t*, 984*t*, 1265, 1283, 1350*t*
Hidróxido de aluminio, 33
Hidróxido de magnesio, 33, 914
11β-hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD), 850, 850*f*, 853
18β-hidroxilasa (CYP11B1), 847
17α-hidroxilasa (CYP17), 847
8-Hidroxiquinolonas, 798*t*, 990-991, 996*t*
5-Hidroxitriptamina. *Véase* 5HT (5-hidroxitriptamina, serotonina)
Hidroxiurea, 1195, 1200*t*, 1351*t*

Hierba. *Véase* Marihuana
Hierro, 756-760, 757*c*, 757*f*, 757*t*, 758*t*, 760*t*
  efectos adversos de, 759-760
  envenenamiento/sobredosis, 63*t*, 760, 1313, 1314*t*
Hierro dextrán de, 760
Hierro sacarosa, 760
HIF (factor inducible por la hipoxia) -1α/β, 752-753, 1217
Hígado
  degradación de la hormona tiroidea en, 790-791
  metabolismo del etanol en, 422
  receptores de estrógenos en, 809
  metabolismo de los medicamentos en, 87
  limpieza de medicamentos en, 22
  excreción de drogas en, 20-21, 76-77, 77*f*
Hiosciamina, 157, 160*t*, 934, 942*t*
Hiperaldosteronismo, 851
Hiperalgesia, 363, 366
Hiperbilirrubinemia
  con atazanavir, 1150
  con indinavir, 1151
  transportadores de membrana y, 67
  factores genéticos en, 93
Hipercalcemia, 453, 894, 896
Hipercolesterolemia familiar (HF)
  inhibidores PCSK9 para, 615
  mipomersen para, 50, 607, 617
  mutaciones PCSK9 en, 109
Hipercolesterolemia *Véase también* Dislipidemia
  en el hipotiroidismo, 793
  homocigoto familiar *Véase* Familiar hipercolesterolemia (FH)
  con glucocorticoides, 854
  drogas que causan, 870*t*
  en pacientes hospitalizados, 874
Hipercortisolismo, 858
Hiperfosfatemia, 895
Hiperglucemia
  con antipsicóticos, 292
Hipermetropía, 1261
Hiperparatiroidismo, 894
Hiperpigmentación, 1290
Hiperplasia gingival, con fenitoína, 311
Hiperplasia suprarrenal congénita (CAH), 856
Hiperpotasemia
  con diuréticos ahorradores de K^+, 456
  con inhibidores de la ACE, 483
  con receptor mineralocorticoide antagonistas, 458
Hiperprolactinemia
  con antipsicóticos, 291
  diagnóstico de, 776
  fisiopatología de, 776
  tratamiento de, 239, 777, 785*t*
Hipertensión
  anticonceptivos orales y, 819
  clasificación de, 507, 508*t*
  complicaciones de, 507
  epidemiología de, 507
  fisiopatología de, 51, 510*f*
  inducido por el embarazo, 823
  NSAID y, 690
  resistente, 457, 523
  tratamiento de agonistas del receptor adrenérgico α_2 para, 206, 515
  agudo, 522-523
  algoritmo para, 509*f*
  antagonistas del receptor α adrenérgico para, 210, 513-514
  ARB para, 485, 517
  bloqueadores de canales de Ca^{2+} para, 516
  clases de drogas para, 511*t*
  contraindicaciones de medicamentos en, 522*t*
  diuréticos para, 453, 508-512, 511*t*
  inhibidores de la ACE para, 481-483, 516-517
  inhibidores directos de renina para, 517-518
  no farmacológico, 521
  principios de, 508, 510*f*
  selección de medicamentos para, 521-522, 521*t*
  simpatolíticos de acción central para, 514-516
  vasodilatadores para, 518-520
  β-bloqueadores para, 216, 512-513
Hipertensión arterial pulmonar
  definición de, 573
  fisiopatología de, 573-574, 575*f*, 575*t*, 581, 581*f*
  tratamiento de
    agonistas del receptor de prostaciclina para, 578-579, 578*f*, 681
    endotelina y receptor de endotelina antagonistas para, 579-580, 579*f*
    bloqueadores de canales de Ca^{2+} para, 580, 580*f*, 582
    consideraciones clínicas en, 574-575, 576*f*
    drogas en desarrollo para, 582*t*
    estimuladores de señalización de cGMP y PKG, 575 -578, 577*f*
    inhibidores del receptor de tirosina cinasa para, 580
    integración de señal y, 581*f*, 582
    para, 575-578, 577*f*
Hipertensión prostática benigna (HPB), 209, 210, 836
Hipertensión pulmonar, 573
Hipertermia maligna, 63*t*, 184
Hipertiroidismo, 788*c*, 793, 797
Hipertricosis, 520
Hipertrigliceridemia. *Véase también* Dislipidemia
  causas secundarias de, 610*t*
  clasificación de, 610*t*
  con antipsicóticos, 292
  riesgo de pancreatitis y, 612
  tratamiento de, 610, 613-615
Hiperuricemia, 702
  con diuréticos de asa, 454
  con pirazinamida, 1072
Hipervitaminosis D, 894, 895
Hipnóticos, 339
  en poblaciones geriátricas, 351
Hipocalcemia, 894-895, 896
Hipocarbia, 400
Hipofosfatemia, 895
Hipofosfatemia ligada a X (XLH), 895
Hipoglucemia
  drogas que causan, 870*t*
  fisiopatología de, 881-882
  tratamiento de, 882-883, 885*t*
Hipogonadismo, 838
Hipogonadismo femenino, 838
Hipogonadismo hipergonadotrópico, 780
Hipogonadismo hipogonadotrópico, 780
Hipogonadismo masculino, 838
Hipomanía, 294
Hiponatremia, 453, 46
Hipoparatiroidismo, 895, 897
Hipopotasemia
  con agonistas β_2, 732, 732*t*
  con diuréticos tiazídicos, 455, 511-512
Hipoprotrombinemia, 600
Hipotensión
  agonistas de vasopresina para, 467
  con inhibidores de ACE, 483
  medicamentos simpaticomiméticos para, 206
  respuesta de vasopresina a, 462
Hipotensión ortostática, 206
Hipótesis de la dopamina, 239, 279, 281*f*
Hipotiroidismo, 788*c*, 792-795
Hipotiroxinemia, 795
Hipotricosis, de pestañas, 1290, 1294*t*
Hipovolemia, 462, 46
Hipoxemia, 397
Hipoxia, 397-399
Hipoxia difusa, 395
Hirsutismo, 827, 1294*t*
Histamina, 257, 711-715, 711*c*, 712*f*, 713*f*, 1279
Histona deacetilasa (HDAC), 733
  inhibidores, 1230, 1288, 1293*t*
Histoplasmosis, 1089*t*, 1090, 1093, 1095
Histrelina, 780*t*, 781, 785*t*, 842*t*, 1240*t*, 1245*t*
HLA (antígeno leucocitario humano), 632, 649
HLA-B*1502, 296
HLA-B*5701, 109, 1143
Homatropina, 157, 158, 159*t*, 1260*t*
Homeostasis de la glucosa/metabolismo, 863-867,
  anticonceptivos orales y, 819
  diagnóstico de diabetes y, 866-867, 866*t*
  en hipotiroidismo, 793
Homocisteinemia, 109
Hormona adrenocorticotrópica. *Véase* Corticotropina
  ADRβ2, 732
Hormona antidiurética (ADH). *Véase* Vasopresina (hormona antidiurética, ADH)
Hormona del crecimiento (GH), 773-776, 773*f*, 773*t*, 775*f*
  deficiencia de, 776, 777-778
  desarrollo de, 4
  exceso de, 776-777
  para estatura baja en el síndrome de Turner, 821
  recombinante. *Véase* Somatotropina
Hormona estimulante de la tiroides (TSH), 773, 773*f*, 773*t*, 799
Hormona estimulante de melanocitos α, 773*t*
Hormona foliculoestimulante (FSH), 773*t*, 779, 782, 829*t*
  en el ciclo menstrual, 806-808, 806*f*, 807*f*
  para la inducción de la ovulación, 822
Hormona liberadora de corticotropina (CRH), 772*t*, 847
  prueba de estimulación, 848
  receptores, 847

Hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), 772*t*, 779, 779*f*, 780*t*, 806, 806*f*, 833, 1240*t*
Hormona liberadora de la hormona del crecimiento (GH) (GHRH), 772*t*, 774
recombinante. *Véase* Tesamorelin
Hormona liberadora de tirotropina (TRH), 772*t*, 791, 791*f*
Hormona luteinizante (LH), 773*t*, 779, 782, 829*t*
en el ciclo menstrual, 806-808, 806*f*, 807*f*
secreción de testosterona y, 833
Hormona paratiroidea (PTH), 890, 899-900, 904*t*
calcitonina y, 893, 894*f*
efectos adversos de, 899
en la regulación de calcio y fosfato, 889-890, 889*f*
historia de, 890*c*
recombinante (rhPTH), 899, 904*t*
Hormona(s) tiroidea
degradación y excreción de, 790-791, 791*f*
efectos clínicos de, 792-793
efectos no genómicos de, 792
envenenamiento/sobredosis, 57*t*
historia de, 788*c*
química de, 787, 789*f*
receptores nucleares y, 792
regulación de, 791, 791*f*
síntesis y secreción de, 787-789, 789*f*, 790*f*
transporte dentro y fuera de las células, 791-792
transporte en sangre, 790
usos terapéuticos de, 794-795, 794*t*, 800*t*
Hormona(s), 769. *Véase también* Hormonas específicas
Hormonas glucoproteicas, 772, 773*t*. *Véase también* Hormonas específicas
Hormonas hipofisarias, 772-773, 772*f*, 773*t*. *Véase también* Hormonas específicas
HPV. *Véase* Virus del papiloma humano (HPV)
HRAS, 1210*c*
HRE (elementos de respuesta hormonal), 47-48 11β-HSD. *Véase* Hidroxiesteroide deshidrogenasa (11β-HSD)
Hsp, 1143
HSV (virus del herpes simple), 1107-1112, 1107*f*, 1257, 1281
5HT (5-hidroxitriptamina, serotonina), 225, 226*f*, 228-230, 230*f*, 231*f*, 231*t*
5HT (5-hidroxitriptamina, serotonina) receptores, 226-228, 230*t*
HTT, 335
Hueso
distribución de drogas en, 19
etanol y, 425-42
fisiología de, 893-894, 894*f*
hormona paratiroidea y, 89
masa, 808, 893
remodelación, 808, 893-894, 894*f*
Humor acuoso, 1252-1253
HVA (ácido homovanílico), 235
Hymenolepsis nana, 1005
HZV (virus del herpes zóster), 1111, 1115

I

^{131}I, 798-799, 800*t*
IAPP (amilina), 864, 888
Ibandronato, 899, 904*t*, 1351*t*
IBD. *Véase* Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
Ibritumomab tiuxetan, 661*t*, 1229
Ibrutinib, 1213, 1232*t*
IBS (síndrome del intestino irritable), 933-934
Ibuprofeno, 698, 699*t*, 707*t*, 1351*t*
Ibutilida, 552*t*, 558*t*, 560*t*, 562*t*, 567, 571*t*
IC_{50} (concentración media máximamente efectiva, EC_{50}), 34, 34f, 957
Icatibant, 723
Idarrubicina, 1191, 1191*f*, 1351*t*
Idarrucizumab, 595, 601*t*, 661*t*
Idelalisib, 1215-1216, 1232*t*
IDL (lipoproteína de densidad intermedia), 606, 607*t*
Idoxuridina, 798*t*, 1108*t*, 1112, 1116*t*
IFN. *Véase* Interferones (IFN)
Ifosfamida, 1171, 1172, 1172*t*, 1173, 1197*t*, 1351*t*
IGF-1. *Véase* Factor de crecimiento insulínico 1 (IGF-1)
I_k (corriente rectificadora retardada), 549
Íleo paralítico, 170
Íleo posoperatorio, 930
Iloperidona, 284*t*, 288*t*, 293*t*, 299*t*
Iloprost, 579, 583*t*, 683*t*
IL. *Véase* Interleucinas (IL)
Imatinib, 1213-1214, 1213*c*, 1232*t*, 1352*t*
para la hipertensión arterial pulmonar, 580
IMCD (conducto conductor medular interno), 458, 458*f*
Imidazoles
para uso oftálmico, 1259t
sistémico, 1091-1096
tópico, 1099-110
Imipenem/cilastatina, 1035, 1037*t*, 1352*t*
Imipramina, 270*t*, 271*t*, 273t, 276*t*, 933
Imiquimod, 1108*t*, 1284*t*, 1285, 1293*t*
Impulsividad, 5HT y, 230
Impulsos, propagación, 550, 550*f*
Inactivación de suicidio, 1106
Inclisiran, 615
Incobotulina, 183, 189*t*
Incretina(s), 863, 877, 877*f*
Indacaterol, 201, 220*t*, 731, 732
Indacaterol/glicopirrolato, 745*t*
Indacaterol/glicopirronio, 736
Indapamida, 454*t*, 455, 469*t*, 523*t*, 543*t*
Indel (inserciones/deleciones), 101-102, 102*f*
Índice terapéutico, 36, 37*f*
Índice terapéutico clínico, 38
Indinavir, 1140*t*, 1144, 1148*t*, 1150-1151, 1156*t*
Indometacina, 693*t*, 697, 707*t*, 1352*t*
para diabetes insípida, 466
para trabajo de parto prematuro, 824
para uso oftálmico, 1265
respuesta vasopresina y, 463
Indoramina, 211
Industria farmacéutica, 8-10. *Véase también* Droga, invención
Infantilismo sexual, 780
Infarto agudo de miocardio, 483. *Véase también* Síndrome coronario agudo (ACS)
Infarto de miocardio con elevación del ST, 502
Infección por *Helicobacter pylori*, 916-917, 917*t*, 1056
Infección por HIV
anemia en, 754-755
fisiopatología de, 1137-1138, 1139f
infecciones por complejo *M. avium* en, 1056
principios de tratamiento para, 1138-1139, 1139*f*, 1154
profilaxis posexposición para, 963
pruebas de sensibilidad antimicrobiana en, 961
resistencia a los antimicrobianos en, 965, 1138, 1139
retinitis por CMV en, 1110
terapia antirretroviral para, 1139-1154, 1140*t*, 1154-1156*t*. *Véase también* Drogas específicas y clases de drogas
Infección por *Pasteurella multocida*, 1028
Infecciones clostridiales, 1028
Infecciones de MRSA. *Véase* Infecciones *Staphylococcus aureus* (MRSA) resistente a la meticilina
Infecciones de piel y tejidos blandos
clindamicina para, 1057, 1280
glucopéptidos para, 1060
macrólidos para, 1055
oxazolidinonas para, 1058
quinupristina/dalfopristina para, 1057
terapia sistémica para, 1280
terapia tópica para, 1280
tetraciclinas para, 1051
Infecciones de tejidos blandos *Véase* Infecciones piel y tejidos blandos
Infecciones del tracto respiratorio. *Véase también* Infecciones específicas
clindamicina para, 1057
macrólidos para, 1054
oxazolidinonas para, 1058
telitromicina para, 1054
tetraciclinas para, 1051
Infecciones estreptocócicas β-hemolíticas, 1027
Infecciones fúngicas, 1087, 1089*t*. *Véase también* Infecciones específicas
pruebas de sensibilidad antimicrobiana en, 960-961
oftálmico, 1258
Infecciones intraabdominales, 1017, 1051
Infecciones meningocócicas, 1027-1028, 1070
Infecciones neumocócicas, 1026, 1027
Infecciones por cestodos, 1005
Infecciones por citomegalovirus (CMV), 1110, 1111, 1112
Infecciones por CMV (citomegalovirus), 1110, 1111, 1112
Infecciones por dermatofitos, 1280-1281, 1281*t*
Infecciones por estreptococos, 1027, 1028
Infecciones por helmintos, 1001-1007, 1002*f*, 1008t
Infecciones por *Microsporidia*, 1089*t*, 1097-1098
Infecciones por nematodos, 1002-1004, 1006
Infecciones por protozoos, 987-990, 1258. *Véase también* Infecciones específicas
Infecciones por *Rickettsias*
cloranfenicol por, 1053
tetraciclinas para, 1051

Infecciones por *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA)
mecanismos de resistencia en, 1023
tratamiento de, 1015, 1032*t*, 1033, 1034, 1037*t*
Infertilidad, 780
clomifeno para, 812-813, 821
gonadotropinas para, 821-823, 822*f*
hombre, 782
inhibidores de la aromatasa para, 821
Infertilidad masculina, 782
Inflamación, 630, 685-686
aguda, 630-631
crónica, 631
eicosanoides en, 679
glucocorticoides en la supresión de, 852, 852*t*
5HT en, 229
Inflamación crónica, 631
Infliximab, 542, 542*t*, 661*t*
como inmunosupresor, 641*f*, 648, 652*t*
efectos adversos de, 648, 950
para la enfermedad inflamatoria intestinal, 950, 953*t*
para la psoriasis, 1286*t*, 1287
Influenza, 963, 1107*f*, 1112-1115
Ingesta de Na^+, presión arterial y, 479, 479*f*
INH. *Véase* Isoniazida (INH)
Inhalación, para administración de medicamentos, 17, 728-730, 730*f*
Inhaladores combinados, 732, 736, 745-746*t*
Inhaladores de polvo seco, 730
Inhaladores presurizados de dosis medidas, 730
Inhalantes, abuso de, 434*t*
Inhibición competitiva, 70
Inhibición de prepulso (PPI), 285
Inhibición no competitiva, 70
Inhibidor CD52. *Véase* Alemtuzumab
Inhibidor de la absorción de colesterol, 7, 605, 613-614, 618*t*, 1346*t*
Inhibidor de PI3Kδ, 1215-1216, 1232*t*
Inhibidor del activador del plasminógeno (PAI), 587
Inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina, 485, 535, 543*t*
Inhibidor directo de la trombina oral, 594, 601*t*
Inhibidores antiangiogénica de molécula cinasa pequeña, 1219-1220, 1233*t*
Inhibidores CD20, 1227-1228, 1235*t* CD25, 628
Inhibidores de anhidrasa carbónica (CAI), 449-451, 450*f*, 450*t*, 468*t*
actividad anticonvulsiva de, 307*t*
efectos adversos de, 451
para uso oftálmico, 1259, 1262*t*
Inhibidores de Bruton tirosina cinasa (BTK), 1213, 1232*t*
Inhibidores de calcineurina, 639-642, 641*f*, 1285,1293*t*
Inhibidores de COX-1, 596, 597*f*, 674-675, 685, 687, 824, 824*f*
Inhibidores de COX-2, 382t, 674-675, 685, 687-688, 690, 700- 701, 701*t*, 707*t*
Inhibidores de DDP-4 (dipeptidil peptidasa IV), 874t, 878f, 879, 882*t*, 883*t*, 884*t*
Inhibidores de entrada, 1140*t*, 1151-1152, 1152*f*, 1156*t*
Inhibidores de HMG-CoA reductasa. *Véase* Estatinas
Inhibidores de la colinesterasa. *Véase* Acetilcolinesterasa (AChE), inhibidores
Inhibidores de la dipeptidil peptidasa IV (DDP-4), 874*t*, 878*f*, 879, 882*t*, 883*t*, 884*t*
Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) 480-483, 486*t*, 543*t*
efectos adversos de, 483-484, 517, 533
interacciones medicamentosas de, 297, 484, 691
para insuficiencia cardiaca, 532-533, 533*t*, 543*t*
para la hipertensión, 516-517, 524*t*
Inhibidores de la fibrinólisis, 596, 601*t*
Inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4), 740, 746*t*, 1288, 1293*t*
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5), 582*t*, 840, 840*f*, 841*t*, 842*t*
efectos adversos de, 840-841, 1265
interacciones medicamentosas de, 494, 841
para la disfunción eréctil, 840, 842*t*
para la hipertensión arterial pulmonar, 577-578,582*t*
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, 499, 598-599, 598*t*, 601*t*
Inhibidores de la integrasa, 1140*t*, 1152-1154, 1153*f*, 1156*t*
Inhibidores de la proteasa, 1140*t*, 1146-1151, 1147*f*, 1148*t*, 1155-1156*t*
interacciones medicamentosas de, 611, 642
para enfermedades de las vías respiratorias, 742
Inhibidores de la proteína cinasa. *Véase* Cinasas específicas
Inhibidores de la cinasa BCR-ABL, 1213-1215, 1213*c*, 1232*t*
Inhibidores de la RAF cinasa, 1210-1211
Inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (SNRI), 268-269, 269*f*, 272, 272*t*
efectos adversos de, 234, 273
interacciones medicamentosas de, 274
Inhibidores de la ruta Hedgehog, 1210
Inhibidores de la síntesis de apolipoproteína B-100 (apo B-100), 50, 607, 617, 618*t*
Inhibidores de la síntesis de estrógenos, 813, 813*f*, 829*t*
Inhibidores de la síntesis de la pared celular bacteriana, 058-1061, 1059*f*, 1064*t*
Inhibidores de la síntesis proteica bacteriana, 1049-1058, 1050*f*, 1050*t*, 1052*f*, 1054*f*, 1062-1063*t*
Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósida, 1140*t*, 1144-1146, 1145*f*, 1145*t*, 1155*t*
Inhibidores de la vía p38 MAP cinasa, 743
Inhibidores de la α-glucosidasa, 879, 882*t*, 883*t*, 884*t*
Inhibidores de MEK. *Véase* Activado por mitógeno inhibidores proteína cinasa cinasa (MKK, MEK)
Inhibidores de microtúbulos, 1186-1189, 1199*t*
para trastornos dermatológicos, 1284
Inhibidores de MKK. *Véase* Inhibidores de proteína cinasa (MKK, MEK) activada por mitógeno
Inhibidores de multicinasa, 1216, 1218, 1233*t*
Inhibidores de proteína cinasa activada por mitógeno (MKK, MEK), 1211-1212, 1232*t*, 1289, 1293*t*
Inhibidores de transportadores 2 (SGLT2), de glucosa Na^+, 879-880, 882*t*, 883*t*, 884*t*
Inhibidores de xantina oxidasa, 703-705, 707*t*
Inhibidores del proteasoma, 1227, 1235*t*
Inhibidores del punto de control inmunológico, 1220-1222, 220*c*, 1221*f*, 1234*t*
Inhibidores directos de la renina, 480*t*, 485-486, 486*c*, 486*t*, 517-518, 524*t*
Inhibidores directos del factor Xa oral, 594-595, 601*t*
Inhibidores HER2/neu, 1209-1210, 1231*t*
Inhibidores iónicos, 797
Inhibidores Jak1/2, 1208*f*, 1212, 1232*t*, 1288, 1293*t*
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), 80, 232*t*, 234, 241*t*, 268, 269*f*, 270*t*, 272, 272*t*, 274-275
efectos adversos de, 234, 270*t*, 272-273
interacciones medicamentosas de, 274
para el síndrome del intestino irritable, 933-934
Inhibidores SGLT2 (transportador 2 de Na^+–glucosa), 879-880, 882*t*, 883*t*, 884*t*
Inhibidores suavizados, 1287, 1293*t*
Inhibinas, 779, 807
Inmunidad activa, 658
Inmunidad adaptativa, 625-630, 637
Inmunidad innata, 623-625, 637
Inmunidad pasiva, 658
Inmunización. *Véase también* Vacunas(s)
esquema para adultos por condición médica
esquema para adultos por grupo de edad, 664*t*
esquema para niños y adolescentes, 657*t*
estrategias para, 658
éxito de, 656, 671
y otras indicaciones, 665*t*
Inmunización pasiva artificial, 658
Inmunodeficiencia adquirida, 633. *Véase también* Infección por HIV
Inmunodeficiencia primaria, 632
Inmunoglobulina(s)
cambio de isotipo, 628
clases y funciones de, 660-663
en asma, 741-742, 741*f*
estructura de, 626-627, 660
orígenes de, 644*t*
para inmunización, 658, 658*t*
Inmunoglobulina de linfocitos, 638
Inmunoglobulina intravenosa (IVIG), 1288
Inmunosupresores, 637, 638*t*. *Véase también* Medicamentos específicos y clases de drogas
Inmunoterapia
para el cáncer, 633-634, 633f, 634f, 1222-1224. *Véase también* Drogas específicas
para la enfermedad de Graves, 797

Inótropos dependientes de AMP cíclico (cAMP), 537
Inserciones/eliminaciones (indels), 101-102, 102*f*
Insomnio, 350-351
Insuficiencia cardiaca
  agudamente descompensada, 540-541, 544
  con doxorrubicina, 1192
  con fracción de eyección preservada, 530, 530*f*
  con tiazolidinedionas, 876-877
  con trastuzumab, 1209
  epidemiología de, 527
  fisiopatología de, 527-530, 529*f*
  prevención de, 531
  puesta en escena de, 530-531, 531*f*
  tratamiento de, 531-532, 532*c*, 532*t*, 543-544*t*
    agentes inotrópicos para, 537-538, 539*f*, 540
    antagonistas del receptor mineralocorticoide, 535
    ARB para, 533, 533*t*
    bloqueadores α para, 210
    β bloqueadores para, 533-535, 534*t*
    contraindicaciones de medicamentos en, 560*t*
    desarrollos recientes, 542-543
    dinitrato de hidralazina-isosorbida para, 536-537, 537*f*
    diuréticos para, 453, 460, 460*f*, 535-536, 536*f*, 536*t*, 537*t*, 540
    dobutamina para, 199, 540-541
    dopamina para, 198, 541
    epinefrina para, 541
    glucósidos cardiacos para, 28*b*, 538-540, 538*b*, 539*f*
    inhibidor del receptor de la angiotensina-neprilisina
    inhibidores de la ACE para, 481-483, 532-533, 533*t*
    inhibidores de la fosfodiesterasa para, 541
    ivabradina para, 540
    lecciones de drogas fallidas, 541-542, 542*t*
    lecciones de insuficiencia cardiaca aguda, 542
    norepinefrina para, 541
    sensibilizadores de calcio para, 541
    vasodilatadores para, 540
Insuficiencia cardiaca congestiva. *Véase* Insuficiencia cardiaca
Insuficiencia suprarrenal, 855-856
Insulina
  acciones de, 865-866
  en la homeostasis de la glucosa, 863, 865*f*
  epinefrina y, 196
  receptor, 866-867
  resistencia, 869
  secreción pancreática de, 864-865, 866*f*
  secretagogos, 874*t*. *Véase también* Drogas específicas
  sensibilidad, 869
  síntesis y procesamiento de, 864, 865*f*
  terapia con
    costo de, 883*t*
    dosificación y regímenes para, 873, 873*f*
    efectos adversos de, 873
    en poblaciones pediátricas, 873-874
    entrega de, 872-873
    formulaciones de, 871-872, 872*f*, 872*t*, 884*t*
    frente a otros métodos, 882*t*
    para la cetoacidosis, 873
Integrina α_4 inhibidor, 629, 650, 650*t*, 652*t*, 661*t*
Integrons, 966
Interacciones medicamentosas *Véase también* Drogas específicas
  CYP en, 90-91
  mecanismos y clasificación de, 58-59, 59*f*
  seguridad de los medicamentos y, 82
  terapia combinada y, 38
Interferones (IFN), 624, 625*c*
  en poblaciones geriátricas, 1122
  IFN-α, 1122-1123, 1133*t*, 1352*t*
  IFN-α/γ, 648
  IFN-β, 648, 650, 650*t*, 652*t*, 1352*t*
  para infecciones virales, 1115, 1116*t*
Interleucinas (IL)
  antagonistas, 648
  IL-1, 753*f*, 754*t*
  IL-2, 628, 753*f*, 754*t*, 1222-1223
    receptores, 1223, 1223*f*
  IL-3, 753*f*, 754*t*
  IL-4, 742, 753*f*, 754*t*
  inhibidores, 1288
  IL-5, 742, 754*t*
  IL-6, 753*f*, 754*t*
  IL-7, 754*t*
  IL-8, 754*t*
  IL-9, 754*t*
  IL-10, 733, 754*t*
  IL-11, 753*f*, 754*t*, 756
  IL-12, 754*t*
  inhibidores de IL-12/23, 1287, 1293*t*
  inhibidores de IL-17, 1287-1288, 1293*t*
  IL-28B, lipoproteína de densidad intermedia (IDL), 606, 607*t*
Intervalo QRS
  normal, 556*f*
  prolongación, agentes asociados con, 62*t*, 552*t*, 556, 564
Intervalo/esquema de dosificación, 27-28, 28*c*, 961-962, 961*f*
Intoxicación con CO (monóxido de carbono), 63*t*
Intoxicación por agua, 468
Invención de drogas. *Véase también* Industria farmacéutica
  definición de, 3
  economía de, 5, 6*t*, 8-9, 11*f*
  ensayos clínicos en. *Véase* Ensayos clínicos
  fuentes de, 3-4
  historia de, 3
  identificación del objetivo en, 4-5
  investigación preclínica en, 5
  metabolismo de los medicamentos y, 99-100
  "*me too*" drogas y, 10-11, 10*c*
  preocupaciones globales en, 10
  protección de patente para, 9
  relaciones estructura-actividad y, 33
Inyección intravítrea, 1255*t*
Inyección retrobulbar, 1255*t*
Inyecciones intraoculares, 1255*t*
Iodoquinol, 798*t*, 990-991, 996*t*
3-Iodotironamina, 792
IP. *Véase* Prostaciclina (PGI_2), receptor
Ipecac, 63
Ipilimumab, 661*t*, 1221, 1222, 1234*t*, 1289
Ipratropio, 155, 156, 159*t*, 735-736, 745*t*
Irbesartán, 484, 485, 486*t*, 524*t*, 543*t*, 1353*t*
Irinotecán, 1189-1190, 1189*f*, 1199*t*, 1353*t*
  efectos adversos de, 76, 93, 93*t*, 1190
  metabolito SN-38 de, 76, 91-92, 92*f*, 94*f*, 108, 1190
IRIS (síndrome de reconstitución inmune inflamatoria), 1139
Iris, 1253, 1254*f*
Irrigación intestinal completa, 62
Isavuconazol, 1092*t*, 1096, 1102*t*
  interacciones medicamentosas de, 1093*t*, 1094*t*, 1096
Islotes pancreáticos, 865-866, 865*f*, 866*f*
Isobolograma, 36, 37*f*
Isocarboxazida, 276*t*
Isoeicosanoides, 674
Isoetarina, 200, 219t
Isoflurano, 393-394, 393*f*, 393*t*, 394*f*, 402*t*, 1074*t*
Isoniazida (INH), 1069*f*, 1070*t*, 1072-1074, 1072*f*, 1073*f*, 1078-1079, 1082*t*, 1353*t*
  efectos adversos de, 96-97, 97*t*, 1073
  interacciones medicamentosas de, 1074, 1074*t*
  intoxicación/sobredosis, 63*t*, 1073-1074
  resistencia a, 966, 1071-1072
Isoproterenol, 193*t*, 195*f*, 199, 219*t*, 554
Isosorbida 5-mononitrato, 492, 492*t*, 503*t*, 1354*t*
Isospora belli. *Véase Cystoisospora belli*
Isotretinoína, 1265, 1275*t*, 1276, 1354*t*
Isoxazolil penicilinas, 1028-1029
Isquemia miocárdica. *Véase* Enfermedad isquémica del corazón
Isradipina, 496, 498, 524*t*
ISRE (elemento de respuesta estimulada por interferón), 625*c*
Itraconazol, 1092-1094, 1092*t*, 1101*t*, 1354*t*
  interacciones medicamentosas de, 611, 1093*t*, 1094, 1094*t*, 1144
  para uso cutáneo, 1281, 1281*t*
  para uso oftálmico, 1259*t*
Ivabradina, 500, 501, 503*t*, 540, 544*t*
Ivacaftor, 66, 109
Ivermectina, 1004-1005, 1004*c*, 1004*f*, 1008*t*, 1283, 1292*t*, 1354*t*
IVF (fertilización *in vitro*), 822-823, 822*f*
IVIG (inmunoglobulina intravenosa), 1288
Ixabepilona, 1188-1189
Ixazomib, 1227
Ixekizumab, 661*t*

J

Jimson weed, 153*c*, 735*c*
Jugo de pomelo, inhibición de CYP3A4 por, 90, 98, 642

K

Kaínico, ácido (KA), 253*f*, 254*t*
  receptores, 254-255
Kalidina, 720, 720*t*, 721*f*
Kalicreína(s), 720, 722-723
  inhibidores, 723
Kanamicina, 1046*t*, 1075

KatG, 1072-1073
KCNE1, 106f, 109
KCNH2, 549
Kernícterus, 1014
Ketamina, 389, 390*t*, 391-392, 391*f*, 402*t*
Ketanserina, 211
Ketoconazol, 1092, 1100, 1101*t*, 1102*t*
  como inhibidor de corticosteroides, 858, 860*t*
  como inhibidor de la síntesis de andrógenos, 839, 1244
  efectos adversos de, 827, 839
  interacciones medicamentosas de, 90, 1132, 1144
  para uso oftálmico, 1259*t*
  tópico, 1282*t*
Ketoprofeno, 689, 699*t*, 707*t*
Ketorolaco, 693*t*, 698, 707*t*, 1262
Ketotifeno, 717*t*, 725*t*
KISS (KI, solución saturada), 798, 798*t*, 800*t*
Kisspeptin 1, 806
Klebsiella pneumoniae, 1041*t*
Klotho, 891, 891*f*
KOR (receptor opioide κ), 357*c*, 358*t*, 359*t*,360, 360*f*
KRAS, 1164, 1164*t*, 1208, 1210*c*
KRN22, 895

L

Labetalol, 212*t*, 217-218, 221*t*, 523*t*, 1354*t*, 310*t*, 316, 323*t*
  para la hipertensión en el embarazo, 514, 823
β-lactamasa, 1024, 1025*f*
  inhibidores, 1024, 1035–1036, 1036*t*
Lactógeno placentario, 773, 773*t*
Lactulosa, 928, 940*t*
Lágrimas, 1251
Lágrimas sustitutas, 1267
Lamivudina, 1140*t*, 1141*f*, 1142-1143, 1142*t*,1154*t*, 1354*t*
  para el virus de la hepatitis B, 1121*f*, 1122, 1125, 1133*t*
  resistencia a, 966, 1142-1143
Lamotrigina, 294*t*, 300*t*, 310*t*, 315-316, 323*t*, 1354*t*
Lanreótida, 776-777, 785*t*, 885*t*
Lansoprazol, 910, 912, 915*t*, 916*t*, 917, 917*t*, 918*t*
Lapatinib, 1208*f*, 1209-1210, 1231*t*
Larva migrans, cutánea, 1004
L-Asparaginasa, 1194-1195, 1200*t*
LAT1, 80
Latanoprost, 681, 683*t*, 1259, 1261*f*, 1261*t*
Latido ventricular prematuro, 556*f*
Lavado gástrico, 62
Laxantes, 927-930, 927*t*, 940-941*t*
Laxantes de antraquinona, 929
Laxantes estimulantes, 928-929, 940*t*
Laxantes que contienen magnesio, 928, 940*t*
Laxantes salinos, 928, 940*t*
LD_{50} (dosis letal media), 36, 37*f*
LDL (lipoproteína de baja densidad), 5, 606-607, 607*t*, 808, 819. *Véase también* Dislipidemia
L-Dopa. *Véase* Levodopa (L-dopa)
Ledipasvir, 1130, 1134*t*, 1143
Leflunomida, 644, 1355*t*
Leishmaniasis, 989, 990, 994, 995, 996*t*, 1046
Lenalidomida, 1226-1227, 1226*f*, 1235*t*
Lentes, 1254
Lenvatinib, 799, 800*t*, 1220, 1233*t*
Lepirudina, 504*t*, 591-592
Lepra, 1056, 1081
Lepra paucibacilar (tuberculoide), 1081
Lepra tuberculoide (paucibacilar), 1081
Leptina, 5*c*
Leptospirosis, 1013
Lercanidipino, 496, 503*t*, 516, 524*t*
Lesinurad, 66, 706, 707*t*
Lesión tisular, 363
Letrozol
  para el cáncer de mama, 1209, 1239*t*, 1241, 1241*f*, 1245*t*
  para la inducción de la ovulación, 821, 829*t*
Leucemia. *Véase también* Tipos específicos
Leucemia aguda de células T, 1186
Leucemia de células pilosas, 1185, 1186
Leucemia linfoblástica aguda (ALL), 1179, 1185, 1192-1195, 214-1215, 1229
Leucemia linfocítica crónica (LLC), 1173, 1185, 1226, 1228
Leucemia mielocítica crónica (CML), 1174, 1213-1215, 1227
Leucemia mieloide aguda (AML), 1183, 1191, 1218
Leucemia promielocítica aguda (APL), 1196
Leucocitaria, diapedesis, 629, 630*f*
  agente alquilante inducido, 1172
  inducido por cisplatino, 1177
Leucoencefalopatía multifocal progresiva, 650
Leucotrienos (LT), 674, 677, 677*t*, 679. *Véase también* Cisteinil-LT(s) (LTC_4, LTD_4, LTE_4)
Leucovorina (ácido folínico), 765*f*, 766, 1177*c*
  con 5-fluorouracilo, 1181
  para el rescate de metotrexato, 1178, 1178*f*, 1179-1180, 1284
  para la deficiencia de folato, 975
  para toxoplasmosis, 988, 1013, 1057, 1258
Leu-encefalina, 356, 358*t*
Leuprolida, 780*t*, 781, 785*t*, 829*t*, 842*t*, 1245*t*, 1246*t*
  para el cáncer de mama, 1240*t*, 1242-1243
  para la endometriosis, 827
Levalbuterol, 200, 219*t*, 731, 732, 745*t*
Levalorfano, 370*f*
Levamisol, 1007, 1008*t*
Levcromakalim, 735-736
Levetiracetam, 310*t*, 317, 324*t*, 1355*t*
Levobunolol, 1260*t*
Levocetirizina, 717*t*, 724*t*
Levodopa (L-dopa), 239, 330-331, 331*f*, 336*t*, 1355*t*
  efectos adversos de, 330, 331
  interacciones medicamentosas de, 331, 761
Levofloxacina, 958, 1016, 1016*t*, 1019*t*, 1355*t*
  para diarrea aguda, 931, 941*t*
  para infección por *H. pylori*, 917*t*
  para infecciones por micobacterias, 1076, 1081
  para uso oftálmico, 1257*t*
Levomilnacipran, 275*t*
Levonorgestrel, 816, 817, 818*t*, 821
Levorfanol, 358*t*, 369*t*, 370*f*, 372, 384*t*
Levosimendan, 541, 544*t*
Levotiroxina (T_4), 612, 794-795, 794*t*, 800*t*
Ley Bayh-Dole, 9
Ley de tarifa de usuario de medicamentos recetados PDUFA), 6
LFA (antígeno asociado a la función de linfocitos), 648
LH. *Véase* Hormona luteinizante (LH)
Liberación prolongada de carbidopa/levodopa (RYTARY), 331,336*t*
Lidocaína, 418*t*, 570*t*, 1355*t*
  como anestésico local, 406f, 413-417
  efectos adversos de, 410-411, 567
  para arritmias, 555, 556, 558*t*, 562*t*, 567
  para uso oftálmico, 1266-1267
Lifitegrast, 1263, 1264*t*
Ligando *Mpl* (trombopoyetina, TPO), 753*f*, 756
Limbus, 1252
Linaclotida, 926*f*, 929, 930, 941*t*
Linagliptin, 874*t*, 879, 883*t*, 884*t*
Lincosamidas. *Véase* Clindamicina
Lindano, 1281, 1283, 1292*t*
Linezolida, 1050*t*, 1058, 1063*t*, 1074 - 1075, 1355*t*
Linfocitos B. *Véase* Célula(s) B
Linfocitos T. *Véase* Célula(s) T
Linfogranuloma venéreo, 1051
Linfoma cutáneo de células T (CTCL), 1229, 1230, 1288, 1292*t*
Linfoma de Burkitt, 1172
Linfoma de células del manto (MCL), 1213, 1227
Linfoma de Hodgkin, 1175, 1187, 1193, 1221-1222, 1229
Linfoma linfoblástico de células T, 1186
Linfoma no-Hodgkin, 1173, 1191, 227-1228
Linfoma cinasa anaplásico (ALK)
  inhibidores, 1215, 1232*t*
  translocación, 1164
Liotironina (T_3), 794, 800*t*
Lipoatrofia, 1141
Lipopéptidos. *Véase* Daptomicina
Lipoproteína de alta densidad (HDL), 607*t*, 608, 808, 819. *Véase también* Dislipidemia
Lipoproteína lipasa (LPL), 605-606, 606*f*
Lipoproteína(a) (Lp(a)), 607*t*, 608, 808
Lipoproteína(s)
  clases de, 605-608, 607*t*
  estrógenos y, 808-809
  estructura de, 605
  metabolismo de, 605, 606*f*
Lipoproteínas de baja densidad. *Véase* LDL (lipoproteínas de baja densidad)
Lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), 606, 607*t*
Liposarcoma, 1194
Lipooxigenasa (LOX), 674, 676*f*
  inhibidores, 675, 679
Lipoxinas (LX), 674, 676*f*
Liraglutida, 874*t*, 877-878, 883*t*, 885*t*
Lisdexanfetamina, 205, 207
Lisinopril, 481*f*, 482, 486*t*, 524*t*, 533*t*, 543*t*, 1355*t*
Lisamina verde, 1265-1266
Listeria monocytogenes, 1028
Litio, 281*f*, 294*t*, 295-298, 300*t*, 1356*t*
  interacciones medicamentosas de, 454, 691, 797, 992
  en poblaciones pediátricas y geriátricas, 298
  para el síndrome de secreción inapropiada de, 466

hormona diurética, 466
respuesta vasopresina y, 463
Lixisenatida, 874*t*, 878, 883*t*
LNg14, 817, 820
LNg20, 817, 820
Loa loa (loiasis), 1003
LOAEL, 1298, 1299*f*
Loción/solución/espuma, 1274*t*
Lodoxamida trometamina, 1263
Lofexidina, 439
Lomefloxacina, 1015
Lomitapida, 615, 617, 618*t*
Lomustina (CCNU), 1174
Loperamida, 66, 373, 384*t*
para la diarrea, 931-932, 941*t*
en la enfermedad inflamatoria intestinal, 951
Lopinavir, 1140*t*, 1148*t*, 1149-1150, 1155*t*, 1356*t*
Loracarbef, 1033
Loratadina, 716*f*, 717*t*, 719, 725*t*, 1356*t*
Lorazepam, 343*t*, 344*t*, 352*t*, 402*t*, 938, 1356*t*
Lorcaserina, 230, 240*t*
Losartán, 481*f*, 484, 485, 486*t*, 1356*t*
para insuficiencia cardiaca, 533*t*, 543*t*
para la hipertensión, 524*t*
Losmapimod, 743
Lovastatina, 611, 611*f*, 612*t*, 617*t*, 1357*t*
LOX. *Véase* Lipooxigenasa
Loxapina, 281, 283*t*, 299*t*
Lp(a) (lipoproteína (a)), 607*t*, 608, 808
LPL (lipoproteína lipasa), 605-606, 606*f*
LQTS (síndrome de QT largo), 549, 552
LSD (dietilamida del ácido lisérgico), 232*t*, 233, 241*t*, 441
LT. *Véase* Leucotrienos (LT)
Lubiprostona, 926*f*, 929, 930, 941*t*
Luliconazol, 1100, 1282*t*
Lumacaftor, 109
Lumefantrina, 973
Lumiracoxib, 700
Lupus eritematoso cutáneo, 1283
Lurasidona, 276*t*, 281, 284*t*, 288*t*, 293*t*, 299*t*
LXR, 47
LX (lipoxinas), 674, 676*f*

M

MAC (concentración alveolar mínima), 388
MAC. *Véase* Complejo *Mycobacterium avium* (MAC)
Macitentán, 580, 583*t*
Macroglia, 244-245
Mácula densa, 445-446
Mafenida, 1013, 1280, 1292*t*
Magaldrato, 914
Mal de montaña, 451
Malaoxon, 167*t*
Malaria
asintomática, 970
biología de, 969-970
impacto global de, 969, 971-972*f*
presuntivo, autotratamiento de, 978*t*, 981
prevención de, 981
prevención no farmacológica para, 981
quimioprofilaxis para, 977*t*, 981
signos y síntomas de, 970
tratamiento de, 983-985*t*. *Véase también* Agentes antipalúdicos
clasificación de drogas para, 970
durante el embarazo, 981
principio y pauta para, 981, 982*f*
Malassezia, 1281
Malatión, 167*t*, 168, 174*t*, 1283, 1292*t*
Maleato de carbinoxamina, 717*t*, 724*t*
MALT (tejido linfoide asociado a la mucosa), 623
Mamífero blanco de la rapamicina (mTOR)
inhibidores (análogos de la rapamicina), 642, 1216, 1217*f*, 1233*t*, 1285, 1293*t*
complejo multiproteico (mTORC1), 49, 50*f*, 1217*f*
Manejo del dolor
analgesia controlada por el paciente para, 377-378
analgesia epidural/intratecal para, 378, 378*t*, 417
consideraciones terapéuticas en, 379
directrices para el uso de opioides en, 379-380, 379*t*, 380*t*, 381*t*
no opioide para, 383
NSAID para, 688
Manía, 281, 294, 296, 298
Manitol, 33, 451-452, 451*t*, 468*t*, 928, 1267
MAO. *Véase* Monoaminooxidasa (MAO)
MAPB (presión arterial media), 459*f*
Maprotilina, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*
Maraviroc, 960, 1140*t*, 1146, 1151-1152, 1152*f*, 1156*t*
Marea roja, 413
Marihuana, 434*t*, 440-441, 441*t*, 1320. *Véase también* Cannabinoides
Mastocitosis, 689, 712-713
Maxacalcitol, 897, 903*t*
MCL (linfoma de células del manto), 1213, 1227
mcr-1, 967*c*
MCR (receptores de melanocortina), 845-846
M-CSF (factor estimulante de colonias de macrófagos), 753*f*, 754*t*
MCT, 791-792
MDA, 441
MDMA (éxtasis), 441
MDR1 (Pgp), 66, 73, 73*t*, 75*t*, 76
alcaloides de la vinca y, 1186-1187
barrera hematoencefálica y, 80
penetración antimicrobiana y, 958
polimorfismo, 103
taxanos y, 1188
MDS (síndrome mielodisplásico), 1183, 1226
Mebendazol, 1001-1003, 1008*t*
Mebeverina, 934
MEC (concentración efectiva mínima), 961
Mecamilamina, 186*f*
Mecasermin, 778, 784*t*
Meclicina, 717*t*, 724*t*, 937, 942*t*
Meclofenamato, 699*t*, 700, 707*t*
Media vida terminal, 24
Medicamentos antiarrítmicos, 561-570, 570-571*t*
efectos adversos de, 552*t*, 561*t*
clasificación de, 555, 558*t*
contraindicaciones a, 560*t*, 561
farmacocinética y dosificación de, 562-563*t*
mecanismos de acción de, 553-555, 554*t*, 557*f*, 558
monitorización de la concentración plasmática de, 561
selecciones de, 554*t*, 560-561
Medicamentos anticonvulsivos (ASD), 303, 304*t*, 305-309, 307*t*, 308*f*, 323-324*t*
aspectos terapéuticos de, 309, 320-321
en el embarazo, 322
interacciones medicamentosas de, 322
Medicamentos antihelmínticos, 1001-1007, 1002*f*, 1008*t*
Medicamentos antimicóticos, 1068-1080, 1069*f*, 1082-1083*t*
Medicamentos antimuscarínicos *Véase* Muscarínico ACh receptores, antagonistas
Medicamentos antiplaquetarios, 596-599, 597*f*, 602*t*
para la enfermedad arterial periférica, 502
para la enfermedad cardiaca isquémica, 499, 504*t*
Medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (DMARD), 701, 702*t*
Medicamentos antitiroideos, 795-797, 796*c*, 796*f*, 796*t*, 800*t*
Medicamentos simpaticomiméticos/simpaticolíticos, 191-193, 193*t*
Medicina personalizada, 8
Medronato, 898, 898f
Médula espinal
acción opiácea en, 365
lesión, 858
Médula ósea, 622
Mefentermina, 202, 220*t*
Mefloquina, 974*t*, 977*t*, 979, 984*t*, 1357*t*
Mefobarbital, 347*t*, 352*t*
Meglitinidas, 874*t*, 875, 883*t*, 884*t*
Melanoma
mutación BRAF V600E y, 109, 1164*t*,1210-1212
quimioterapia de, 1175, 1210-1212, 1221-1223, 1288-1289, 1293*t*
resistencia a los medicamentos en, 1211
señalización MAPK en, 1210
Melarsoprol, 991, 991*f*, 997*t*
Melatonina, 225, 226*f*, 346
Melfalán, 1171, 1172*t*, 1173, 1197*t*
Meloxicam, 700, 701*t*, 707*t*
Memantina, 333, 337*t*
Membrana plasmática, 13-15, 15*f*. *Véase también* Transporte/transportadores de membrana
Membranas mucosas, 17-18, 155
Memoria inmunológica, 629-630
Menaquinones, 599
Meningitis
bacteriana, 1027, 1029, 1035, 1043, 1053, 1060, 1070
Menopausia, 825
Menotropinas, 782, 829*t*
Menstruación, 757-758, 808. *Véase también* Dismenorrea
Meperidina, 369*t*, 372-373, 383*t*, 1357*t*
como adjunto de anestesia, 396, 403*t*
efectos adversos de, 373, 438
epidural, 378*t*
interacciones medicamentosas de, 373
para escalofríos posanestésicos, 388
Mepivacaína, 412, 414, 415, 418*t*
Mepolizumab, 661*t*, 742
Meprobamato, 339, 349
Mequinol, 1290

Mercaptopurina (6-MP), 1180*f*, 1184-1185, 1184*f*, 1198*t*, 1357*t*
efectos adversos de, 98, 949
interacciones medicamentosas de, 704
para la enfermedad inflamatoria intestinal, 948, 948*f*, 952*t*
Mercurio, 63*t*, 1303*t*, 1305-1307, 1306*f*, 1307*f*
Meropenem, 1035, 1037*t*
Mesalamina (5-ASA), 694, 706*t*, 945-946, 948*f*, 952*t*
MESNA, 1172, 1173
Mestranol, 805*f*, 811, 817*c*, 818*t*, 828*t*
Metabolismo de carbohidratos, 793, 851
Metabolismo de la bilirrubina, 93
Metabolismo del folato, 1078*f*
Metabolismo, de las drogas, 20, 85-92, 87*t*, 89*t*
en el desarrollo de medicamentos, 99-100
inducción de, 98-99, 98*t*
interacciones medicamentosas y, 58
predicción por computadora de, 100
reacciones de fase 1 en, 88-92, 89*t*. *Véase también* CYP(s) (citocromo P450 superfamilia)
reacciones de fase 2 en, 92-98
saturable, 25-26, 26*c*
Metabolómica, 100
Metacolina, 151*f*, 152, 152*t*, 159*t*, 378*t*
Metadona, 358*t*, 374, 383*t*, 438*f*, 439, 1358*t*
dosificación de, 369*t*, 381
efectos adversos de, 374
interacciones medicamentosas de, 1144, 1146
para la tos intratable, 743
Metahemoglobinemia
con dapsona, 1079
con primaquina, 980
óxido nítrico inhalado y, 40
tratamiento de, 63*t*
Metales, tóxicos, 1303, 1303*t*. *Véase también* Metales específicos
Metanfetamina, 193*t*, 204-205, 220*t*, 241*t*, 440
Metanol
envenenamiento, 63t, 4
metabolismo de, 423, 423*f*
Metaproterenol, 200, 219*t*, 731
Metaraminol, 193*t*, 202, 220*t*
Metaxalona, 189*t*
Metazolamida, 450*t*
Metenamina, 1018, 1020*t*
Met-encefalina, 356, 358*t*
Metformina, 875-876, 882*t*, 883*t*, 884*t*, 1357*t*
efectos adversos de, 66-67, 82-83, 876
farmacogenética de, 82
interacciones medicamentosas de, 876
Meticilina, 1026*t*, 1030
Meticlotiazida, 454*t*, 469*t*
Metifenidato, 205, 207, 220*t*, 241*t*, 1358*t*
Metilación, 97-98
Metilcelulosa, 928, 940*t*
Metilcisteína, 743
Metilcobalamina, 761. *Véase también* Vitamina B_{12}
Metildopa, 203, 220*t*, 514-515, 524*t*, 552*t*
para la hipertensión en el embarazo, 514, 823
Metilergonovina, 233*t*, 241*t*
Metilhidrazinas. *Véase* Procarbazina
Metilmelaminas, 1173-1174
Metilnaltrexona, 370*f*, 385*t*, 930, 941*t*
Metilparatión, 168, 174*t*
Metilprednisolona, 651*t*, 853*t*, 859*t*, 860*t*, 1358*t*
para el asma, 739, 746
para la enfermedad inflamatoria intestinal, 947,952*t*
para las exacerbaciones de la esclerosis múltiple, 650
para lesión de la médula espinal, 858
para uso oftálmico, 1263*t*
Metisergida, 233*t*, 234, 241*t*
Metiltetrahidrofolato, 761, 762
α-metiltirosina, 141
Metilxantinas, 733-735, 733*f*, 746*t*
Metimazol, 796-797, 796*f*, 796*t*, 800*t*
Metipranolol, 1260*t*
Metirapona, 858-859, 860*t*
Metocarbamol, 189*t*
Metoclopramida, 923, 924*f*, 940*t*, 1358*t*
Metocurina, 182*t*, 188*t*
Metohexital, 347, 352*t*, 390*t*, 392, 402*t*
Metolazona, 454*t*, 455, 469*t*, 511, 523*t*, 543*t*
Metoprolol, 212*t*, 216, 221*t*, 1359*t*
para insuficiencia cardiaca, 534, 534*t*, 543*t*
para la enfermedad cardiaca isquémica, 499, 503*t*
para la hipertensión, 513, 523*t*
Metotrexato (MTX), 1177-1180, 1178*f*, 1181, 1198*t*, 1284*t*, 1358*t*, 202, 220*t*
como inmunosupresor, 644
efectos adversos de, 949-950, 1180
envenenamiento/sobredosis, 63*t*
farmacogenética de, 9
para la enfermedad inflamatoria intestinal, 949, 952*t*
para la terminación del embarazo, 821
para trastornos dermatológicos, 1180, 1283-1284 1292*t*
Metoxsaleno, 1278
Metrifonato, 1005-1006, 1006*f*, 1008*t*
Metronidazol, 991-992, 991*f*, 1359*t*
para infección por *H. pylori*, 917*t*
para infecciones bacterianas, 1061, 1064*t*
para infecciones parasitarias, 987, 992, 996*t*
para la enfermedad inflamatoria intestinal, 951, 953*t*
para trastornos dermatológicos, 1279, 1291*t*
Metscopolamina, 158, 934, 942*t*
Mexiletina, 558*t*, 560*t*, 562*t*, 568, 570*t*
Mezcla de levotiroxina-liotironina, 794, 800*t*
Mezcla eutéctica de anestésicos locales (EMLA), 411, 413, 418*t*
Mezlocilina, 1029
MGluR, 254*t*, 255
MGMT, 1171
MHC (complejo de histocompatibilidad principal), 626*f*, 627. *Véase también* HLA (antígeno leucocitario humano)
Mianserina, 269, 276*t*
Miastenia grave, 172, 1261
Mibefradilo, 550
MIC (concentración mínima inhibitoria), 960
Micafungina, 1097, 1097*t*, 1102*t*, 1359*t*
Micobacterias, 1067-1068, 1068*t*
mecanismos de resistencia en, 965, 966, 1067-1068, 1069*f*
resistencia a etambutol en, 107
Micofenolato de mofetilo, 638*t*, 640*f*, 641*f*, 643-644, 651*t*, 1360*t*
interacciones medicamentosas de, 644, 1106
para trastornos dermatológicos, 1284-1285, 1292*t*
Miconazol, 1091*f*, 1099-1100, 1102*t*, 1259*t*, 1282*t*
Microglia, 245
Midazolam, 342-343, 343*t*, 344*t*, 352*t*, 1359*t*
como adjunto anestésico, 391*f*, 396, 402*t*
efectos adversos de, 339
para exposición a organofosforados, 171, 174*t*
para las convulsiones, 311, 322
Midodrina, 202, 220*t*
Midostaurin, 1218
Midriasis, 1253, 1254*t*
Mieloma múltiple, 1173, 1191, 1225-1228, 1226*f*
Mielosupresión
con agentes alquilantes, 1171
con análogos de purinas, 1185-1186
con busulfán, 1171
con citarabina, 1183
con cloranfenicol, 1053
con gemcitabina, 118
con mitomicina, 1194
Mifepristona, 680, 815-816, 815*f*, 820, 821, 859, 861*t*
Miglitol, 879, 883*t*, 884*t*
Migraña, 231-234
Milnacipran, 271*t*, 275*t*
Milrinona, 541, 542*t*, 544*t*
Miltefosina, 989, 992-993, 996*tb*
Mímica molecular, 632
Mineralocorticoide(s), 849-851. *Véase también* Corticosteroide(s)
Minociclina, 1049-1052, 1062*t*, 1359*t*
efectos adversos de, 1052, 126
para trastornos dermatológicos, 1280
Minoxidil, 519-520, 524*t*, 1289, 1294*t*
Miocardiopatía con doxorrubicina, 1191-1192
con trastuzumab, 1209
Mioglobina, 757
Miometrio, 808
Miopatía esteroidea, 851
Miopatía
con derivados del ácido fíbrico, 614
con estatinas, 611
con glucocorticoides, 851, 854
Mipomersen, 50, 607, 617, 618*t*
Mirabegron, 202, 841
Mirtazapina, 269, 270*t*, 272, 272*t*, 276*t*, 1359*t*
efectos adversos de, 270*t*, 273, 273
Misoprostol, 683*t*, 816, 913, 918*t*
con diclofenaco, 697
para citoprotección gástrica, 681
para el estreñimiento, 929
para la maduración cervical, 825
para la terminación del embarazo, 680, 821
para úlceras gastroduodenales, 916*t*
Mitomicina, 1193-1194, 1193*f*, 1264, 1264*t*
Mitotano, 859, 859*f*, 861*t*, 1194, 1194*f*
Mitoxantrona, 1192, 1200*t*
Mivacurio, 182*t*, 183, 188*t*
Mixedema, 788*c*, 793. *Véase también* Hipotiroidismo
MMC (complejo mioeléctrico migratorio), 921, 923*f*

Moclobemida, 271
Modafinilo, 440
Modelado farmacocinética basada fisiológicamente (PBPK), 81*f*, 82
Modelo de Kindling, para las convulsiones, 306
Modificador reológico, 502
Modulador alostérico positivo (PAM), 150
Moduladores alostéricos negativos (NAM), 150
Moduladores de canal K_{ATP}, 874-875, 874*t*
Moduladores de canales KCNQ, 315, 324*t*
Moduladores selectivos del receptor de andrógenos, 837-838
Moduladores selectivos del receptor de estradiol (SERM), 811-813, 817*t*
  para el cáncer de mama, 1238-1240, 1239*t*, 1245*t*, 1301
  para la osteoporosis, 902
MODY (diabetes de inicio de madurez joven), 870
Moexiprilo, 482, 486t, 524*t*
Moguisteína, 744
Molindona, 284*t*
Molsidomina, 494, 503*t*
Mometasona, 860*t*
Mometasona furoato, 740, 860*t*
Monoamina(s), 255. *Véase también* Sustancias específicas
Monoaminooxidasa (MAO), 135-137, 136*f*, 226
  efectos adversos de, 194, 273-274
  envenenamiento/sobredosis, 57*t*
  inhibidores, 144, 271, 337*t*
  interacciones medicamentosas de, 136, 271, 274, 331, 332, 373
  para la enfermedad de Parkinson, 33
Monobactams, 1035, 1037*t*
Monobenzona, 1290
Monofosforil lípido A, 669
Monooxigenasas que contienen flavina (FMO), 87*t*, 91
Monóxido de carbono (CO), 262
Montelukast, 675, 740-741, 741*f*, 746*t*, 1360*t*
MOPEG, 136*f*, 137
MOPGAL, 136*f*, 137
MOR (receptor μ opioide), 357*c*, 358*t*, 359*t*, 360, 360*f*, 361-362*f*
  agonistas, 931-932, 941*t*
  antagonistas, 930, 940*t*
Morfina, 367-372, 369*t*, 370*f*, 381*t*, 383*t*, 438, 1360*t*. *Véase también* Opioides
  como adjunto anestésico, 403*t*
  efectos adversos de, 371, 438
  epidural, 378*t*
  intratecal, 378*t*
  para la analgesia epidural/intratecal, 417
  para la disnea, 744
  para la tos intratable, 743
Morfina-3-glucurónido, 371
Morfina-6-glucurónido, 370-371
Mosquitos, edición de genes de, 981
Mostazas de nitrógeno, 1169*f*, 1172-1173, 1197*t*
Motilidad gastrointestinal, 921-922, 923*f*
Motilina 921, 924
Movimiento antivacunación, 671
Movimiento enfermedad, 158, 718
Moxidectina, 1007, 1008*t*
Moxifloxacina, 1016-1017, 1020*t*, 1360*t*
  para la tuberculosis, 1076
  para *M. avium complex*, 1081
  para uso oftálmico, 1257*t*
Moxonidina, 203, 515, 524*t*, 542*t*
6-MP. *Véase* Mercaptopurina (6-MP)
MPA. *Véase* Acetato de medroxiprogesterona (MPA)
MRs. *Véase* Receptores de mineralocorticoides (MR)
MS (esclerosis múltiple), 649-651, 650*t*, 1192
MTHFR, 108-109, 111*t*
MTOR. *Véase* Mamíferos blanco de la rapamicina (mTOR)
MTP. *Véase* Proteína (MTP) de transferencia de triglicéridos microsómicos
MTX. *Véase* Metotrexato (MTX)
MUC5AC, 743
Mucolíticos, 743
Mucorreguladores, 743
Mucormicosis, 1089*t*
Muerte celular programada 1 (PD-1), 1220-1221, 1220*c*, 1221*f*
  inhibidores, 1221-1222, 1221*f*, 1289, 1293*t*
Muerte celular programada 1 ligando 1 (PD-L1), 1220-1221, 1220*c*
  antagonistas, 1222
Mupirocina, 1062, 1064*t*, 1280, 1292*t*
Muromonab-CD3 (OKT3), 638*t*, 641*f*, 644, 645, 652*t*, 661*t*
Muscarina, 152, 152*t*
Muscimol, 253*f*
Mutaciones RET, 799
Mycobacterium abscessus, 1067, 1075, 1082*t*
Mycobacterium fortuitum, 1082*t*
Mycobacterium haemophilum, 1082*t*
Mycobacterium kansasii, 1075, 1082*t*
Mycobacterium leprae, 1079, 1081
Mycobacterium malmoense, 1082*t*
Mycobacterium marinum, 1082*t*
Mycobacterium tuberculosis. *Véase también* Tuberculosis
  resistencia a la estreptomicina en, 1075
  resistencia a la isoniazida en, 1072-1073
  resistencia a la pirazinamida en, 1071
  resistencia a la rifampicina en, 960, 1068
Mycobacterium ulcerans, 1075, 1082*t*

N

N_2O (óxido nitroso), 389, 393*f*, 394*f*, 395-396, 402*t*
Na^+ -Cl^- inhibidores de soporte. *Véase* Diuréticos tiazida
Na^+/K^+ ATPasa (bomba de sodio), 446-448, 448*f*
Na^+/K^+-2Cl-inhibidores de simporta. *Véanse* Diuréticos de techo; Diuréticos de asa
Nabilona, 262, 938, 942*t*
Nabumetona, 694*t*, 698, 707*t*
N-acetilación, 96-97
N-acetilcisteína, 743
N-acetiltransferasas (NAT), 87*t*, 96-97, 97*f*, 110*t*, 1073, 1073*f*
NADH, 422, 427
Nadolol, 212*t*, 216, 221*t*, 503*t*
NADP/NADPH, 88, 88*f*, 422, 476, 803
Nafarolina, 780*t*, 781, 785*t*, 827, 829*t*, 1240*t*, 1245*t*
Nafazolina, 1260*t*, 1263
Nafcilina, 1029, 1036*t*
Naftifina, 1100, 1282*t*
Nalbufina, 369*t*, 370*f*, 375, 384*t*
Naldemedina, 930, 941*t*
Nalmefeno, 370*f*, 377, 384*t*, 430, 430*t*
Nalorfina, 370*f*
Naloxegol, 930, 941*t*
Naloxona benzoilhidrazona, 359*t*
Naloxona, 315, 359*t*, 370*f*, 376-377, 383, 384*t*
Naloxona: oxicodona, 930, 941*t*
Naltrexona, 359*t*, 370*f*, 376-377, 384*t*, 1360*t*
  efectos adversos de, 429-430
  para dependencia de opioides, 377, 439
  para el trastorno por consumo de alcohol, 429, 429*t*, 430*t*, 436
Naltrindol, 359*t*
NAM (moduladores alostéricos negativos), 150
Naproxeno, 698, 699*t*, 700, 707*t*, 1360*t*
Naratriptán, 233, 240*t*
Narcolepsia, 207
Narcótico, 356
Naronaprida, 925
Natalizumab, 629, 650, 650*t*, 652*t*, 661*t*
Natamicina, 1258, 1259*t*
Nateglinida, 77, 874*t*, 875, 883*t*, 884*t*
NAT. *Véase N*-acetiltransferasas (NAT)
Náuseas y vómitos. *Véase también* Agentes antieméticos
  con agentes alquilantes, 1172
  con cisplatino, 1176
  con inhibidores de GLP-1, 878
  con opiáceos, 367
  después de la anestesia general, 387-388
  fisiopatología de, 934-935, 935*f*
NCC, 509
NE. *Véase* Norepinefrina (NE)
Nebivolol, 212*t*, 213*t*, 218, 221*t*
  para insuficiencia cardiaca, 534, 534*t*, 543*t*
  para la enfermedad cardiaca isquémica, 503*t*
  para la hipertensión, 513, 523*t*
Nebulizadores, 730
Necator americanus, 1005
Necitumumab, 661*t*, 1208, 1231*t*
Necrosis de la piel, inducida por warfarina, 594
Nedocromil sódico, 740, 1263
Nefazodona, 269, 270*t*, 272, 272*t*, 273*t*, 276*t*
  interacciones medicamentosas de, 611
Nefrolitiasis, 455, 1151
Nefrona, 445-446, 447*f*
Nefropatía por poliomavirus, 644
Nefropatía por virus BK, 644
Nefrotoxicidad
  de adefovir, 1124
  de aminoglucósidos, 1042, 1044
  de anfotericina B, 1090
  de ciclosporina, 642
  de cidofovir, 1110
  de foscarnet, 1112
  de glucopéptidos, 1061
  de ifosfamida, 1172
  de metformina, 876
  de NSAID, 690
  de pentamidina, 994
  de polimixinas, 1059
  de tetraciclinas, 1052
Neisseria gonorrhoeae (gonorrea), 1051
Neisseria meningitidis, 1053
Nelarabina, 1186, 1199*t*

Nelfinavir, 1140*t*, 1148*t*, 1151, 1156*t*
Neomicina, 1045, 1046*t*, 1280, 1291*t*
Neonato
  diabetes mellitus en, 870
  efectos adversos del cloranfenicol en, 1053
  exposición a los anestésicos en, 397
  hipoprotrombinemia de, 600
NEORAL, 641. *Véase también* Ciclosporina
Neostigmina, 166, 168-169, 171-172, 173*t*
  para la toxicidad del bloqueo neuromuscular, 183, 184
Neovascularización de la retina, 1266, 1266*t*
Nepafenaco, 1262
Neratinib, 1208*f*, 1210, 1231*t*
Nervio óptico, 1255
Nervios craneales, 115
Nervios motores somáticos, 115, 119-120, 119*f*
Nesiritida, 458-459, 469*t*, 540, 544*t*
NET (transportador de norepinefrina), 80, 133-134, 134*f*, 135*t*
Netilmicina, 1039*c*, 1045
Netupitant-Palonosetron, 937
Neumonía
  aminoglucósidos para, 1043
  estreptococo β-hemolítico, 1027
  fluoroquinolonas para, 1017
  glucopéptidos para, 1060
  macrólidos para, 1055
  neumococo, 1027
  oxazolidinonas para, 1058
  telitromicina para, 1055
Neuralgia del trigémino, 313
Neuralgia glosofaríngea, 313
Neuritis/neuropatía óptica, 1074, 1262, 1265
Neuroblastoma, 1228
Neuroesteroides, 263, 265
Neuroglia (glía), 244-245
Neurohipófisis (glándula hipofisaria posterior), 772*f*, 773
Neuronas, 243-244, 245*f*
Neuronas adrenérgicas, 116, 117*f*
Neuronas colinérgicas, 116, 117*f*
Neuropatía
  con bortezomib, 1227
  con didanosina, 1144
  con exposición al arsénico, 1309
  con exposición al plomo, 1304
  con isoniazida, 1073
  con oxaliplatino, 1177
  con paclitaxel, 1188
  con talidomida, 1226
Neuropéptido(s), 258-259, 259*t*
  FF, 260*t*
  receptores, 259, 260*t*
  Y (NPY), 133, 134*f*, 144, 260*t*
Neurotensina, 260*t*
Neurotransmisión
  adrenérgico, 130-137. *Véase también* Receptores α adrenérgicos, Receptores β adrenérgicos
  ATP en, 144
  colinérgico, 126-130, 127f, 130t. *Véase también* Receptores ACh muscarínicos
  conducción axonal en, 123
  consideraciones farmacológicas en, 141-144, 142-143t
  evidencia para, 123
  no adrenérgico, no colinérgico, 145
  péptidos en, 144-145
  receptores ACh nicotínicos
  transmisión de unión en, 123-126, 124*f*, 125*f*, 126*f*
Neurotransmisores
  central, 247-248,251. *Véase también* Tipos específicos
  inactivación de, 248*f*, 250-251, 252*f*
  liberación y acción de, 124, 248-250, 248*f*, 249*f*, 250*f*, 251*t*
Neurotrofinas, 262-263, 264*f*. *Véase también* Sustancias específicas
Neutropenia
  con ganciclovir, 1111
  con topotecán, 1190
  filgrastim para, 756
Nevirapina, 1140*t*, 1144-1145, 1145*t*, 1150, 1155*t*, 1361*t*
NFAT (factor nuclear de T linfocitos activados), 639, 640, 641*f*
NF-κB (factor nuclear kappa B)
  en la inflamación, 737, 737*f*
  en la señalización del factor neurotrófico, 264*f*
  inhibidores, 742-743
  inhibidores del proteasoma y, 1227
  receptor para activar. *Véanse* RANK; RANKL
  supresión de glucocorticoides de, 639
Niacina (ácido nicotínico), 613, 617*t*, 689, 897
Niclosamida, 1006, 1008*t*
Nicorandil, 500, 503*t*
Nicotina, 185-186, 188*t*, 437-438, 437*t*, 438*f*
  terapia de reemplazo, 187-188. *Véase también* Cesación de fumar
Nicotinamida *N*-metiltransferasa (NMNT), 97
Nictalopía, 1269
Nifedipina, 497-498, 498*f*, 503*t*, 1361*t*
  efectos adversos de, 498
  para la enfermedad cardiaca isquémica, 497*f*, 498-499
  para la hipertensión, 516, 524*t*
  para la hipertensión arterial pulmonar, 580*f*, 582, 583*t*
  para la hipertensión en el embarazo, 823
  para la inhibición del parto pretérmino, 824
Nifurtimox, 989, 993, 997*t*
Nilotinib, 1213-1214, 1232*t*
Nilutamida, 839, 842*t*, 1244, 1246*t*
Nimodipina, 499
Nipradilol, 213*t*
Níquel, 1303*t*
NIS (simportador de yoduro de sodio), 788, 797
Nistatina, 1100-1101, 1282*t*
Nitazoxanida, 988, 993-994, 996*t*, 1007, 1008*t*
Nitratos orgánicos, 490*f*, 491-495, 491*c*, 492*t*, 501, 501*t*, 503*t*
  efectos adversos de, 494
  interacciones medicamentosas de, 494, 841
  tolerancia a, 493-494
Nitratos. *Véase* Nitratos orgánicos
Nitrazepam, 97*t*, 341
Nitrendipina, 498, 503*t*, 524*t*
Nitrito de amilo, 491, 491*c*
Nitrofurantoína, 1018, 1020*t*, 1361*t*
Nitroglicerina, 491, 491*c*, 492, 492*t*, 503*t*, 540, 544*t*, 1361*t*. *Véase también* Nitratos orgánicos
Nitroimidazoles bicíclicos, 1069*f*, 1075
Nitroprusiato de sodio, 515, 520, 524*t*, 540, 544*t*
Nitroprusiato. *Véase* Nitroprusiato de sodio
Nitrosaminas, 1300*t*
Nitrosoureas, 1170, 1171*f*, 1174-1175, 1197*t*
Nitrovasodilatadores. *Véase* Nitratos orgánicos
Nivolumab, 646*f*, 661*t*, 1221-1222, 1234*t*, 1289
Nizatidina, 912-913, 915*t*, 918*t*
NMDA, 253*f*, 254*t*
NMNT (nicotinamida *N*-metiltransferasa), 97
NO. *Véase* Óxido nítrico (NO)
NOAEL, 1298, 1299*f*
Nocardia (nocardiosis), 1013, 1015, 1051
Nocicepción, 363, 364*f*
Nodo AV, 550, 550*f*
Nódulos linfáticos, 623
Nomifensina, 271*t*
Nor-binaltorfimina, 359*t*
Norepinefrina (NE), 120*c*, 197-198, 219*t*, 544*t*
  almacenamiento, liberación y recaptura de, 132-135, 134*f*, 143
  cotransmisión con ATP, 144
  efectos adversos de, 198
  estructura y usos clínicos de, 193*t*
  frente a epinefrina e isoproterenol, 195*f*, 195*t*
  inhibidores de recaptación. *Véase* Antidepresivos tricíclicos
  metabolismo de, 136-137, 136*f*
  para la insuficiencia cardiaca, 541, 544*t*
  receptores adrenérgicos y, 119*f*, 139, 257, 257*t*
  síntesis de, 130, 132, 132*f*, 141
  transportador (NET), 80, 133-134, 134*f*, 135*t*
Noretindrona, 814*f*, 818*t*, 820, 829*t*
Norfloxacina, 931, 941*t*, 1016, 1016*t*, 1019*t*
Norgestimato, 814*f*, 818*t*
Norgestrel, 814*f*, 817, 818*t*
19-Nortestosterona, 813, 814*f*, 816
Nortriptilina, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*, 933
Noscapina, 368
NPC1L1, 605, 614
NPT1, 79
NPY (neuropéptido Y), 133, 134*f*, 144, 260*t*
NR5A1, 847
NSAID para, 688
NSAID. *Véase* Medicamento antiinflamatorio no esteroideo (NSAID)
NSCLC. *Véase* Cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC)
NT (OCT3), 133, 135*t*
Núcleo de Edinger Westphal, 366
Nucleósido y nucleótido reverso inhibidores de la transcriptasa, 1139-1144, 1140*t*, 1141*f*, 1142*f*, 1142*t*, 1154-1155*t*

O

OATP1B1
  absorción de estatinas y, 66, 76, 614
  captación de bilirrubina y, 67
  polimorfismos genéticos de, 76, 82
  regulación de, 73*t*
OATP1C1, 792
Obesidad, 5HT y, 230
Obidoxima, 171, 174*t*
Obiltoxaximab, 661*t*
Obinutuzumab, 661*t*, 1228, 1235*t*
Objetivos. *Véase* Receptores

Ocrelizumab, 649, 650, 650*t*, 651, 652*t*, 661*t*
Ocriplasmina, 1266
OCT1, 133, 135*t*
OCT2, 127, 135*t*
OCT3 (ENT), 133, 135*t*
OCTN familia (nuevo transportador de cationes orgánicos), 78, 110*t*
Octreótido, 883, 885*t*, 926*t*, 932-933, 941*t*
  para exceso de hormona de crecimiento, 776-777, 785*t*
  para el síndrome de Zollinger-Ellison, 917
Octreótido LAR, 776
Ocupación fraccional, 34, 36
Ofatumumab, 661*t*, 1228, 1235*t*
OHSS (síndrome de hiperestimulación ovárica), 823
Ojo
  anestésicos locales para, 413
  estructuras extraoculares de, 1251, 1252*f*, 1253*f*
  estructuras oculares de, 1251-1255, 1254*f*
  farmacología autonómica de, 1251, 1253*t*
  glucocorticoides para, 857
  infecciones bacterianas de, 1256-1257, 1257*t*
  infecciones virales de, 1257, 1258*t*
  penetración de drogas en, 958
Ojos secos, 1267
OKT3 (muromonab-CD3), 638*t*, 641*f*, 644, 645, 652*t*, 661*t*
Olanzapina, 276*t*, 283*t*, 284*t*, *288t*, 299*t*, 1361*t*
  efectos adversos de, 159, 293*t*
  en el embarazo, 294
  para la agitación en la enfermedad de Alzheimer, 334
  para la depresión, 271
  para náuseas y vómitos, 937, 942*t*
Olaparib, 1225, 1234*t*
Olaratumab, 662*t*, 1208*f*, 1210, 1231*t*
Olmesartán, 77, 485, 486*t*, 524*t*, 543*t*, 1361*t*
Olodaterol, 201, 732, 745*t*
Olodaterol/tiotropio, 736, 745*t*
Olopatadina, 717*t*, 719, 724*t*
Olsalazina, 694, 706*t*, 946, 948*f*, 952*t*
Oltipraz, 1301*t*, 1302
Omacetaxina, 1227
Omalizumab, 662*t*, 741-742, 741*f*, 746*t*
Omapatrilat, 485, 542, 542*t*
Ombitasvir, potenciado con ritonavir, 1132, 1134*t*
Omeprazol, 99, 108, 910-912, 911*f*, 915-917, 915*t*, 916*t*, 917*t*, 918*t*, 1345*t*
Onabotulina, 183, 189t, 925, 1265
Onchocerca volvulus (oncocercosis), 995, 1004, 1007
Onda P, 550
Ondansetrón, 240*t*, 935-936, 936*t*
Onicomicosis, 1089*t*, 1093, 1098, 1099, 1100, 1281, 1281*t*
OPG (osteoprotegerina), 808, 894, 894*f*
Opiáceos, 355. *Véase también* Opioides
Opio, 368
Opioides, 355, 357*c*, 363-368, 364*f*, 365*f*, 371-372, 377-381, 381*t*, 382*t*, 383-384*t*
  agonistas, 358, 358t, 360, 361-362*f*, 383-384*t*
  agonistas parciales, 375-376, 384*t*
  antagonistas, 359, 359t, 376-377, 384-385*t*
  dosificación de, 369*t*, 379-380, 380*t*, 381*t*
  efectos adversos de, 371, 930, 941*t*
  envenenamiento/sobredosis, 62*t*, 63*t*, 382-383, 438
  péptidos, 356-357, 357*f*, 358*t*
  receptor(es), 357*c*, 358-360, 358*t*, 359*t*, *360f*. *Véase también* MOR (receptor opioide μ)
  retiro de, 439, 439t, 440-441
  nervios periféricos y, 365
  tolerancia, dependencia y adicción, 362-363, 438, 438*f*
  usos terapéuticos de
    como anestésico adjunto, 382, 396, 403t
    para la diarrea, 931-932
    para la disnea, 382
    para la analgesia epidural/intratecal, 417
    para el control del dolor, 369*t*, 379-380, 379*t*, 380*t*, 381*t*, 382*t*
    variables que modifican, 380-382, 382*t*
  vías de administración, 377-379, 378*t*
Oprelvekin, 756
Orexina, 260*t*
Orfenadrina, 189*t*
Organización Mundial de la Salud (WHO), analgésico escalera, 379*t*
Organofosfatos, 166-168, 167*t*, 169-172, 174*t*
Órganos linfoides, 622-623
Oritavancina, 1050*t*, 1059-1061, 1064*t*
ORL_1 (proteína similar al receptor de los opiáceos), 358
Orzuelo, 1256
Oseltamivir, 963, 1108*t*, 1113*t*, 1114, 1116*t*
Osimertinib, 1164, 1207, 1231*t*
Osmolalidad plasmática, 461-462
Osteoclastos, 893-894, 894*f*
Osteomalacia, 311, 895, 896-897
Osteomielitis, 1017, 1057
Osteonecrosis
  con glucocorticoides, 855
  de la mandíbula, 898
Osteoporosis, 895
  con glucocorticoides, 854-855
  raloxifeno para, 812
  terapia hormonal para la menopausia, 825-826
  tratamiento de, 455, 901-902, *901f*
Osteoprotegerina (OPG), 808, 894, 894*f*
Osteosclerosis, 901
OSTα/β, 73*t*
Otitis media aguda, 1029
Ototoxicidad
  de aminoglucósidos, 1042, 1044
  de cisplatino, 1176
  de cloroquina, 976
  de diuréticos de asa, 454
  de salicilatos, 695
Ovario(s), 803-804
Ovulación
  inducción de, 821-823, 822*f*
  predicción de, 782
Oxacilina, 1026*t*, 1028, 1036*t*
Oxaliplatino, 67, 1176-1177, 1176*f*, 1181, 1198*t*, 1361*t*
Oxamniquina, 1006, 1008*t*
Oxantel, 1006, 1008*t*
Oxaprotilina, 271*t*
Oxaprozina, 700*t*, 707*t*
Oxazepam, 342, 343*t*, 344*t*, 352*t*, 436
Oxazolidinonas, 1058, 1063*t*, 1069*f*, 1074-1075
Oxcarbazepina, 310*t*, 314, 323*t*, 1361*t*
Oxibate, 207
Oxibutinina, 156-157, 159*t*, 1361*t*
Oxicams (ácidos enólicos), 700, 701*t*, 707*t*
Oxicodona, 369*t*, 370*f*, 371, 381*t*, 383*t*, 438, 1361*t*
Oxicodona:naloxona, 930, 941*t*
Oxiconazol, 1100, 1282*t*
Óxido nítrico (NO), 400-401, 403*t*, 491*c*, 503*t*, 576
  administración de, 577
  como neurotransmisor, 123, 145, 262
  efectos adversos de, 401, 577
  en señalización y disfunción eréctil, 840, 840*f*
  para la enfermedad cardiaca isquémica, 491-492
  para la hipertensión arterial pulmonar, 492, 574, 575-577, 575*t*, 577*f*
Óxido nítrico síntesis (NOS), 46-47
Óxido nitroso (N_2O), 389, 393*f*, 394*f*, 395-396, 40 2*t*
Oxifenisatina, 929
Oxigenación, 397, 398*f*, 398*t*
Oxígeno, 397-400, 398*f*, 398*t*, 403*t*
Oxigenoterapia hiperbárica, 399-400
Oxihidróxido sucroférrico, 897, 903*t*
Oximorfina, 369*t*, 370*f*, 371, 381*t*
Oxipurinol, 704
Oxitocina, 464, 782*f*, 783-784, 783*f*, 784, 784*t*, 825
  antagonistas del receptor, 824, 824*f*

P

PABA (ácido paraaminobenzoico), 744, 975, 1011, 1012*f*
Paclitaxel, 502-503, 1187-1188, 1187*f*, 1199*t*, 1361*t*
PAF. *Véase* Factor activador de plaquetas (PAF)
PAI (inhibidor del activador del plasminógeno), 587
Palbociclib, 1212-1213, 1212*f*, 1232*t*, 1240
Paliperidona, 284*t*, 288*t*, 293*t*, 299*t*, 1363*t*
Palivizumab, 660, 662*t*
Palonosetrón, 240*t*, 935-936, 936*t*, 942*t*
Palpitaciones, con β_2 agonistas, 732, 732*t*
PAM (modulador alostérico positivo), 150
2-PAM (pralidoxima), 170, 171*f*, 174*t*
Pamabrom, 459
Pamidronato, 896, 898, 904*t*
Pamoato de pirantel, 1006
PAMP (patrones moleculares asociados a patógenos), 624, 625*b*
Pancreatitis
  con didanosina, 1144
  crónico, 938
  etanol y, 427
  octreótido para, 933
  tipos de células endocrinas de, 864
  triglicéridos y, 612
Pancuronio, 180, 180*f*, 182*t*, 188*t*
Panitumumab, 662*t*, 1207*f*, 1208, 1231*t*
Panobinostat, 1230
Panoftalmitis, 1257
Pantoprazol, 910, 912, 915*t*, 916*t*, 917, 917*t*, 918*t*, 1363*t*
Papaverina, 368
Papilomavirus, 1115
PAR (receptor activado por proteasa), 40*t*, 598
Paracetamol. *Véase* Acetaminofén
Parálisis periódica familiar, 451

Parásitos, 961. *Véase también* Parásitos específicos
Paratión, 167*t*, 168, 174*t*
Parche de sangre epidural, 416
Paregórico, 932
Paricalcitol, 897, 903*t*
Paritaprevir, potenciado con ritonavir, 1132, 1134*t*
Parkinsonismo, 328-329
Paromomicina, 994, 996*t*, 1046, 1046*t*
Paroxetina, 241*t*, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273, 275*t*, 1363*t*
  efectos adversos de, 270*t*, 273*t*
  interacciones medicamentosas de, 274
PARP1 inhibidores (poli [ADP-ribosa] polimerasa), 1224-1225, 1234*t*
Parto
  aumento/inducción/inhibición de, 680, 784, 824-825
  pretérmino, 823-824, 824*f*
Parto pretérmino, 823-824, 824*f*, 857
PAS (ácido *para*aminosalicílico), 97*t*, 1070*t*, 1077, 1077*f*, 1083*t*
Pasireótido, 776-777, 858, 860*t*
Patrón de recocimiento del receptor (PRR), 624, 625*c*
Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), 624, 625*c*
Pazopanib, 1220, 1234*t*
PBPK (modelado farmacocinética con base fisiológica), 81*f*, 82
PCA (analgesia controlada por el paciente), 377-378
PCOS (síndrome de ovario poliquístico), 823
PCP (fenciclidina), 441-442
PCSK9
  en la hipercolesterolemia familiar, 109
  inhibidores, 109, 615, 618*t*, 661*t*
  niveles de colesterol LDL y, 5, 616*f*
PCV13 (vacuna antineumocócica conjugada), 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*
PD. *Véase* Enfermedad de Parkinson (PD)
PD-1. *Véase* Muerte celular programada 1 (PD-1)
PDE. *Véase* Fosfodiesterasa(s) (PDE)
PD-L1. *Véase* Ligando de muerte celular programada 1 ligando (1 D-L1)
PDUFA (ley de honorarios del usuario de medicamentos recetados), 6
Pediculosis, 1281, 1283, 1292*t*
PEG (polietilenglicol), 62, 928, 940*t*
Pegamento oftálmico, 1264
Pegaptanib, 1266, 1266*t*
Pegaspargasa, 1194
Pegfilgrastim, 756
PegIFN-2α, 1123
  en poblaciones pediátricas, 1123
PegIFN-2β, 1123
PegIFN-α, 1122-1123, 1133*t*
Peginterferón, 648
Pegloticase, 705, 707*t*
Pegvisomant, 775, 777, 785*t*
Pembrolizumab, 646*f*, 662*t*, 1222, 1234*t*, 1289
Pemetrexed, 1179, 1180, 1198*t*
Pemolina, 205
Penbutolol, 212*t*, 221*t*
Penciclovir, 1108*t*, 1110-1111, 1281, 1281*t*
Pendrin, 788
Pénfigo, 857
Penicilamina, 1312-1313, 1314*t*
Penicilina G, 958, 1025-1028, 1026*t*, 1036*t*
Penicilina V, 1025-1028, 1036*t*
Penicilina(s), 1023-1025, 1024*f*, 1025*f*, 1026*f*, 1026*t*, 1027*c*, 1030-1031, 1036*t*. *Véase también* Drogas específicas y clases de drogas
Penicilinas resistentes a la penicilinasa, 1024, 1028-1029, 1036*t*
Pentamidina, 989, 994-995, 997*t*, 1098-1099,1102*t*
Pentazocina, 375, 384*t*
Pentobarbital, 347*t*, 352*t*
Pentostatina, 1184*f*, 1186, 1199*t*
Pentoxifilina, 502
Péptido intestinal vasoactivo (VIP), 144-145, 574, 575*t*, 737
Péptido liberador de gastrina (GRH), 155, 909
Péptido natriurético auricular (ANP), 46, 458
Péptido natriurético cerebral (BNP), 46, 458
Péptido natriurético de tipo C (CNP), 46, 458
Péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP), 115, 44, 897
Péptido similar al glucagón 1 (GLP-1), 863, 877, 877*f*
  agonistas, 874*t*, 877-879, 877*f*, 882*t*, 883*t*, 885*t*
Péptido similar al glucagón 2 (GLP-2), 877, 877*f*, 939
Péptidos y receptores natriuréticos, 46, 458-459, 469*t*. *Véase también* Péptidos específicos
Peramivir, 1108*t*, 1113*t*, 1114-1115, 1116*t*
Perampanel, 310*t*, 317, 324*t*
Perclorato, 797, 800*t*
Pérdida muscular, 839
Perfenazina, 283*t*, 284*t*, 299*t*
Pergolida, 239
Pericardio, penetración de drogas en, 958
Perindopril, 482, 486*t*, 524*t*, 543*t*
Periodo refractario efectivo (ERP), 551
Peritonitis, 1043
Permetrina, 1281, 1292*t*
Permeabilidad, de la membrana de plasma, 14
Peroxidasa tiroidea, 788
Peróxido de benzoilo, 1279, 1291*t*
Pertuzumab, 662*t*, 1208*f*, 1209, 1231*t*
Pescado, mercurio en, 1305, 1306*f*, 1307
Peste, 1018, 1043
PfMDR1, 979
PfMRP, 976
PGDFR (receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) inhibidores, 1208*f*, 1210, 1231*t*
PGI_2. *Véase* Prostaciclina (PGI_2)
Pgp (P-glucoproteína). *Véase* MDR1 (Pgp)
PGs. *Véase* Debajo de prostaglandina
pH
  anestésicos locales y, 409
  distribución/excreción de drogas y, 14, 15*f*
PI3K, 866, 867*f*, 1215
Picosulfato de sodio, 929, 940*t*
Picrotoxina, 253*f*
Piel, 1271-1272, 1273*f*
Pilocarpina, 151*f*, 152-153, 152*t*, 159*t*, 1254*t*, 1259, 1260*t*
Pilocarpus, 152*c*
Pimavanserina, 279, 281, 286, 286*f*, 300*t*
Pimecrolimús, 1284*t*, 1285, 1293*t*
Pimobendan, 541, 542*t*
Pinacidil, 519
Pindolol, 212*t*, 216, 221*t*
Pioglitazona, 876-877, 883*t*, 885*t*, 1364*t*
Piojos, 1281, 1283, 1292*t*
Pipecuronio, 182*t*, 188*t*
Piperacilina, 1026*t*, 1029, 1030
Piperacilina/tazobactam, 951, 1036, 1036*t*
Piperaquina, 973-974
Piperazinas, 717*t*, 719
Piperidinas, 717*t*, 719
Pirazinamida, 1069*f*, 1070*t*, 1071-1072, 1071*f*, 1080, 1083*t*, 1366*t*
Pirbuterol, 200, 219*t*, 731, 745*t*
Pirenzepina, 154*f*, 155, 157, 159*t*, 914
Piretanida, 452*t*
Piridostigmina, 169, 172, 183
Piridoxina. *Véase* Vitamina B_6 (piridoxina)
Pirilamina, 716*f*, 717*t*, 719, 724*t*
Pirimetamina, 974*t*, 975, 996*t*, 1013
Pirofosfato, 898, 898*f*
Pironaridina, 973-974
Piroxicam, 700, 701*t*, 707*t*
Pitavastatina, 611*f*, 617*t*
Pitiriasis versicolor, 1281
Pitolisant, 257
PKA (proteína cinasa A), 40, 578, 578*f*
PKC (proteína cinasa C), 139
PKG (proteína cinasa G), 40, 42, 47, 575-576, 577*f*
PKU (fenilcetonuria), 234
PLA_2 (fosfolipasa A_2), 139, 674
Placa de extremo del motor, 119, 181*f*
Placebo, 6
Plan B, 821
Plaqueta(s)
  adhesión y agregación de, 585, 587*f*, 679, 682
  aspirina y, 687, 695
  5HT y, 228, 231*f*
Plasmodium spp., 961, 965, 969-970, 973*f*. *Véase también* Malaria
PLC (fosfolipasa C), 579, 579*f*
PLD (fosfolipasa D), 139
Plecanatida, 930, 941*t*
Plerixafor, 1230
Plicamicina, 896
Plomo, 63*t*, 1303-1305, 1303*t*, 1304*f*, 1304*t*, 1305*f*
PML-RARA, 1196
Pneumocystis jiroveci, 857, 994, 1015, 1089*t*, 1098-1099, 1179
PNMT, 132, 132*f*, 133*t*, 134*f*
Población vieja. *Véase* Poblaciones geriátricas
Poblaciones geriátricas. *Véase también* Drogas específicas
  cumplimiento en, 1322
  enfermedades neurodegenerativas en, 328
  uso innecesario de drogas en, 1320
Poblaciones pediátricas. *Véase* Medicamentos específicos y condiciones
Podofilina, 1284, 1293*t*
Podofilox, 1281, 1284, 1293*t*
Poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP1) inhibidores, 1224-1225, 1234*t*
Policarbófilo de calcio, 928
Policitemia vera, 1212
Poliestireno sódico, 62
Polietilenglicol (PEG), 62, 928, 940*t*
Polifenoles del té verde, 1302
Polimixina B, 1058-1059, 1064*t*, 1257*t*, 1280, 1291*t*

Polimorfismos, 102, 102*f*
Polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), 102, 102*f*
Polio, 656
POMC (pro-opiomelanocortina) y derivado hormonas, 258, 260*f*, 356, 772, 845. *Véase también* Hormonas específicas
Ponatinib, 1214-1215, 1232*t*
Porfiria cutánea tardía, 1283
Posaconazol, 1092*t*, 1096, 1102*t*, 1364*t*
  interacciones medicamentosas de, 1093*t*, 1094*t*, 1096
Potencia, 34
Potenciadores, 35f, 68
Potencial de acción
  cardiaco, 548-550, 548*f*, 549*f*, 550*f*, 558-559
  nervio, 124, 124*f*
Potenciales de acción en aurícula, 550, 550*f*
Potenciales postsinápticos, 185-186, 186*f*
Povidona yodada, 798*t*, 1264
PPAR (receptor peroxisoma proliferador activado), 40*t*, 47, 98*t*, 99, 876
PPI (inhibición del prepulso), 285
PPSV23 (vacuna neumocócica de polisacárido), 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*
PR. *Véase* Receptor de progesterona
Pralidoxima (2-PAM), 170, 171*f*, 174*t*
Pramipexol, 239, 241*t*, 331-332, 336*t*, 1364*t*
Pramlintida, 880, 882*t*, 883*t*, 885*t*, 1364*t*
Pramoxina, 406*f*, 412
Pranlukast, 675, 740, 741*f*
Prasugrel, 499, 504*t*, 597, 597*f*, 602*t*
Pravastatina, 82, 611, 611*f*, 617*t*, 1365*t*
Praziquantel, 1005, 1008*t*, 1365*t*
Prazosina, 209, 210, 221*t*, 513-514, 523*t*, 542
Precalicreína, 586
Precarga, 493
Prednisolona, 651*t*, 853*t*, 859*t*, 860*t*, 1365*t*
  para el asma, 739, 746*t*
  para uso oftálmico, 1261-1262, 1262*t*, 1263*t*
Prednisona, 853*t*, 860*t*, 1365*t*
  en el trasplante de órganos, 858
  en la quimioterapia contra el cáncer, 1237, 1245*t*
  para el asma, 739, 746*t*
  para la artritis reumatoide, 857
  para la enfermedad inflamatoria intestinal, 948, 952*t*
  para uso oftálmico, 1263*t*
Preeclampsia, 823
Pregabalina, 310*t*, 315-316, 323*t*, 350, 352*t*, 744, 1365*t*
Pregnano(s), 813, 829*t*
Pregnenolona, 847, 848*f*
Preocupación-anticipación, 425
Pre-POMC, 260*f*, 356, 357*f*
Pre-prodinorfina, 356, 357*f*
Pre-proencefalina, 356, 357*f*
Prescripción electrónica, 1322
Prescripción(es)
  como una mercancía, 1320
  electrónico, 1322
  eliminación de errores en, 1322, 1322*c*
  escribir para, 1317-1319, 1318*f*
  para sustancias controladas, 1319
Presenilinas, 327, 333
Preservantes, en vacunas, 669-670
Presión arterial media (MAPB), 459*f*
Presión intraocular, 452, 1252-1253
Pretomanid, 1075, 1083*t*
Prilocaína, 410, 412
Primaquina, 58, 974*t*, 977*t*, 980, 984*t*
Primidona, 310*t*, 313, 324*t*
PRIS (síndrome de infusión de propofol), 390-391
PRL. *Véase* Prolactina (PRL)
(Pro) renina, 473*f*, 477
Proangiotensina, 476
Probenecid, 705, 707*t*
  interacciones medicamentosas de, 454, 455, 704, 1110, 1140
Probióticos, 931, 951, 953*t*
Procaína, 405, 406*f*, 410, 413
Procainamida, 97*t*, 552*t*, 558*t*, 560*t*, 562*t*, 568, 570*t*, 1366*t*
Procarbazina, 1175, 1197*t*
Procaterol, 200, 219*t*
Proclorperazina, 936, 942*t*
Prodinorfina, 358
Prodrogas, 20
Producto triple, 493
Productos de terapia génica, 31, 50-51
Proencefalina, 356
Profilaxis posexposición, 963
Progesterona, 813-815, 814*f*, 829*t*, 848*f*
  efectos en el tracto reproductivo femenino, 808, 814
  en el ciclo menstrual, 807*f*, 808, 814
  en regímenes de FIV, 823
  para la prevención del parto prematuro, 824
Progestinas, 813-815, 813*c*, 814*f*, 829*t*
  efectos adversos de, 819-820
  para anticoncepción, 817, 818*t*, 819*t*. *Véase también* Anticonceptivos orales
  para la anticoncepción poscoital, 820-821
Proguanilo, 974, 974*t*, 975
Prolactina (PRL), 773-776, 773*t*, 774*f*, 775*f*
  deficiencia de, 776
  dopamina y, 237, 366
  exceso de. *Véase* Hiperprolactinemia
Prolongación del intervalo QTc, agentes asociados con, 62*t*, 556
Prometazina, 716*f*, 717*t*, 718, 719, 724*t*, 937, 942*t*
Promoción, de fármacos, 9-10
Prontosil, 3
Pro-opiomelanocortina (POMC) y derivados hormonas, 258, 260*f*, 356, 772, 845. *Véase también* Hormonas específicas
Propafenona, 552*t*, 554, 558*t*, 560*t*, 563*t*, 568-569, 571*t*
Proparacaína, 413
Propidio, 165, 173*t*
Propilenglicol, 1289, 1294*t*
Propiltiouracilo, 796-797, 796*f*, 796*t*, 800*t*
Propionato de fluticasona, 738, 740, 745*t*, 860*t*
Propionato de fluticasona/salmeterol, 732, 746*t*
Propofol, 350, 352*t*, 389, 390, 390*t*, 391*f*, 402*t*, 1366*t*
Propoxur, 174*t*
Propranolol, 212*t*, 214-216, 221*t*, 563*t*, 1366*t*
  despeje de, 22
  efectos adversos de, 313
  interacciones medicamentosas de, 58, 454, 612
  para arritmias, 558*t*, 559, 563*t*
  para la hipertensión, 512-513, 523*t*
  para tirotoxicosis, 797
  para trastornos dermatológicos, 1291
Prostaciclina (PGI_2)
  efectos fisiológicos de, 678-680
  en la hipertensión arterial pulmonar, 574,575*t*
Prostaglandina D_2, 678
Prostaglandina E_1, 824-825
Prostaglandina E_2
  efectos fisiológicos de, 678-680
  para el ductus arterioso permeable, 681, 688
  para la maduración cervical, 824-825
  supresión del ácido gástrico por, 680, 910, 913
Prostaglandina $F_{2\alpha}$, 677, 677*t*, 680, 824-825, 1259
Prostanoide(s), 673-674, 676*f*, 680-681, 683*t*
Prostatitis, 1017
Protección de patentes, para drogas, 9
Protectores solares, 1279
α2δ-proteína, 315, 323*t*
Proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), 628, 1220*c*
  inhibidores, 1221, 1289, 1293*t*
Proteína activadora de 5-lipooxigenasa (FLAP), 674, 675, 676*f*
Proteína C, 588
Proteína de retinoblastoma (Rb), 1212, 1212*f*
Proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP), 608
Proteína de transferencia de triglicéridos microsómica (MTP), 605, 606
Proteína precursora amiloide (APP), 327, 333
Proteína que se une a la vitamina D, 892
Proteína cinasa A. *Véase* PKA (proteína quinasa A)
Proteína cinasa activada por AMP (AMPK), 50*f*, 875, 1217*f*
Proteína cinasa C. *Véase* PKC (proteína cinasa C)
Proteína cinasa G. *Véase* PKG (proteína cinasa G)
Proteína Rb (retinoblastoma), 1212, 1212*f*
Proteína reguladora aguda esteroidea, 847
Proteína SV2A, 307*t*, 317, 324*t*
Proteína Tau, 327, 333
Proteína tipo receptor de opiáceos (ORL 1), 358
Proteína VHL (Von Hippel-Landau), 752
Proteína Von Hippel-Landau (VHL), 752
Proteína(s) G, 40, 42*f*, 250, 251*t*
Proteínas de fusión, 647, 649
Proteínas inducidas por aldosterona (AIP), 456
Proteus spp., 1029
Protoporfirina IX, 1278, 1278*f*
Protriptilina, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*
Protrombina, 586-588
PRR (receptor de (pro) renina), 477, 477*f*
PRR (receptores de reconocimiento de patrones), 624, 625*c*
Prucaloprida, 924, 924*f*, 929, 930, 940*t*
Prueba de benzoilecgonina, 440
Prueba de edrofonio, 172, 1261
Prueba de embarazo, 782
Prueba de Schilling, 763
Prueba de supresión de dexametasona, 856
Prueba de susceptibilidad, 960-961

Prueba de tolerancia oral a la glucosa, 776
Prurito, 1279, 1289, 1289*t*
PSEN1/2, 333
Pseudalescheriasis, 1089*t*, 1093
Pseudoefedrina, 205, 1366t
Pseudohipoparatiroidismo, 895
Pseudomonas spp.
  amikacina para, 1045
  cefalosporinas para, 1032t, 1033-1035, 1037*t*
  en la fibrosis quística, 1043
  penicilinas para, 1024-1025, 1029-1030, 1036*t*
  polimicina B para, 1059
  resistencia a la neomicina en, 1045
  susceptibilidad a los aminoglucósidos en, 1041, 1041*t*
Psicosis, 279-282. *Véase también* Antipsicóticos
Psilocibina, 233
Psoralenos y UVA (PUVA), 1277*t*, 1278
Psoriasis (soriasis), 1180, 1286-1288, 1286*t*, 1287*f*, 1292*t*, 1293*t*
PSVT (taquicardia supraventricular paroxística), 556*f*
PT (tiempo de protrombina), 588
PTH. *Véase* Hormona paratiroidea (PTH)
PTMA, 143
PTSD (trastorno de estrés postraumático), 428
Pubertad
  estrógenos en, 804, 806
  generador de impulsos de GnRH hipotalámico en, 806-807
  precoz, 780
  testosterona en, 833, 836
Pubertad precoz, 780, 781
Pulmón, entrega de medicamentos a, 728-730, 730*f*
Pulsioximetría, 399
Puntaje MELD, 1119
Punto(s) de control inmunológico, 633, 645, 646*f*, 1220
Puntuación de Child Pugh, 1119
Pupila, 1253, 1254*t*
Pupila de Adie, 1254 t
Purinas, 259
PUVA (psoralenos y UVA), 1277*t*, 1278
PXR (pregnano, receptor(es) X), 72, 73*t*, 98*t*, 99-100, 99*f*

Q

Quazepam, 343*t*, 344*t*, 352*t*
Queratitis, 1256-1258
Queratitis viral, 1257
Queratosis actínicas, 1284, 1293*t*
Quetiapina, 276*t*, 283*t*, 284*t*, 288*t*, 299*t*, 1367*t*
  efectos adversos de, 283*t*
  para la agitación en la enfermedad de Alzheimer, 334
  para la depresión, 271, 281
  paranoia en la enfermedad de Huntington, 335
Quilomicrón(es), 605, 606*f*, 607*t*
Quimioprevención, 1299-1301, 1300*f*, 1301*t*
Quimioterapia
  antimicrobiana. *Véase* Terapia antimicrobiana
  cáncer. *Véase* Quimioterapia contra el cáncer
Quimioterapia con antifolato, 1177-1180, 1177*c*, 1178*f*
Quimioterapia contra el cáncer *Véase también* Cánceres específicos, drogas y clases de drogas
  anemia durante, 755
  complejidad de, 1165
  descubrimiento de drogas en, 1162-1164
  especificidad del ciclo celular de, 1161-1162, 1163*f*
  inmunoterapia, 633-634, 633*f*, 634*f*. *Véase también* Anticuerpos monoclonales
  integración y eficiencia en, 1165
  mecanismos y sitios de acción de, 1161, 1162*f*
  medicamentos dirigidos a la vía para, 1205*c*, 1207*f*, 1208*f*
  náuseas y vómitos con, 935-936, 936*t*
  pruebas moleculares para la selección de, 1164-1165, 1164*t*
  regímenes para, 1205*c*, 1206*t*
  resistencia a los medicamentos en, 1163*f*, 1164
Quinacrina, 1283
Quinagolida, 777, 785*t*
Quinaprilo, 482, 486*t*, 524*t*, 543*t*, 1367*t*
Quinidina, 569-570, 570*t*
  contraindicaciones para, 560*t*
  efectos adversos de, 552*t*, 556, 569, 979
  interacciones medicamentosas de, 66, 569-570
  para arritmias, 556, 558*t*, 563*t*
  para la malaria, 974*t*, 977-979, 984*t*
Quinina, 974*t*, 975-976, 976*f*, 977-979, 984*t*, 1367*t*
Quinolonas, 1015, 1016f, 1016t. *Véase también* Fluoroquinolonas
Quinupristina/dalfopristina, 1050*t*, 1057, 1063*t*

R

Rabdomiosarcoma, 1190
Rabeprazol, 910, 912, 915*t*, 916*t*, 917, 917*t*, 918*t*
Racecadotril, 932, 942*t*
Radioinmunoconjugados, 1229
RAF, 1210*c*
RAG, 627
Raloxifeno, 811-812, 811*f*, 828*t*, 1367*t*
Raltegravir, 1140*t*, 1152-1153, 1153*f*, 1156*t*, 1367*t*
Ramelteon, 346, 352*t*, 1368*t*
Ramiprilo, 482, 486*t*, 517, 524*t*, 533*t*, 543*t*, 1368*t*
Ramos comunicantes, 118
Ramucirumab, 662*t*, 1219, 1233*t*
Ranibizumab, 662*t*, 1266, 1266*t*
Ranitidina, 58, 912-913, 912*t*, 915*t*, 918*t*, 1368*t*
RANK (activador del receptor de NF-κB), 808, 894, 894*f*
RANKL (activador del receptor del ligando NF-κB), 894, 894*f*
Ranolazina, 500, 503*t*
Rapamicina *Véase* Sirolimús (rapamicina)
Raquitismo, 892*c*, 894, 896
RAR (receptor de ácido retinoico), 98*t*, 99*f*, 1195, 1275
Ras, 46
Rasagilina, 332, 337*t*
Rasburicasa, 705, 707*t*
Rasgos farmacogenéticos, 103-104, 104*f*
Rastros de aminas, 258
Raxibacumab, 662*t*
Reacción de Jarisch-Herxheimer, 1028
Reacción de Mazzotti, 995
Reacciones alérgicas
  epinefrina para, 197, 207, 718
  H_1 para antagonistas, 718
  tipos de, 57-58
Reacciones anafilácticas, 57, 715, 1030
Reacciones citolíticas, 57
Reacciones de Arthus, 57-58
Reacciones de hipersensibilidad, 631-632, 632*f*, 715
  a abacavir, 1143
  a las penicilinas, 1030
Reacciones de hipersensibilidad inmediata, 57
Reacciones de hipersensibilidad retardada, 58
Reacciones idiosincráticas, 58
Reacciones reversas en lepra, 1056
Rebamipida, 914
REBIF, 648. *Véase también* Interferones (IFN)
Reboxetina, 271*t*, 272*t*, 273*t*
Receptor (pro) renina (PRR), 477, 477*f*
Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico. *Véase* HER2
Receptor activado de proteasa (PAR), 40*t*, 598
Receptor activado por proliferador de peroxisoma (PPAR), 40*t*, 47, 98*t*, 99, 876
Receptor de ácido retinoico (RAR), 98*t*, 99*f*, 1195, 1275
Receptor de ácido retinoico (RXR), 47, 48*f*, 98*t*, 99*f*, 1275
Receptor de andrógenos, 834-835, 836, 1243-1244
  antagonistas, 839-840
Receptor de androstano constitutivo (CAR), 98*t*, 99
Receptor de hidrocarburo de arilo (AhR), 98-99, 98*t*
Receptor de hormona de crecimiento (GH) (GHR)
  activación de, 775, 775*f*
  antagonistas, 777
Receptor de la hormona tiroidea (TR), 792
Receptor de pregnano X (PXR), 72,73*t*,98*t*, 99-100,99*f*
Receptor de progesterona (PR), 813, 814-815, 1164*t*, 1237-1238
  agonistas, 1243, 1245*t*
  antagonista. *Véase* Mifepristona
  moduladores, 815-816, 829*t*
Receptor de prostaciclina (PGI_2) (IP), 677*t*, 678, 678*f*
Receptor de prostaglandina $F_{2\alpha}$ (FP), 677, 677*f*, 677*t*, 1270
Receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PGDFR) inhibidores, 1208*f*, 1210, 1231*t*
Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), 1164*t*
  activación de, 45*f*
  inhibidores, 1205-1208, 1231*t*

mutación de portero T790 de, 1164, 1164*t*, 1207, 1214
resistencia a gefitinib y, 109, 1207
vías de señalización y, 1205, 1207*f*
Receptor mas, 475*t*, 476
δ receptor opioide. *Véase* DOR (receptor opioide δ)
Receptor opioide κ. *Véase* KOR (receptor opioide κ)
Receptor serina-treonina cinasa, 46
Receptor tirosina cinasa(s), 40*t*, 44-46, 45*f*. *Véase también* Receptores específicos
inhibidores, 580
Receptor vaniloide. *Véase* TRPV1
Receptor(es). *Véase también* Receptores específicos
agentes antiinfecciosos y, 39
desensibilización y regulación de, 49
regulación descendente de, 33
interacciones medicamentosas y, 58
disfunción en, 49-51
ligandos endógenos y, 38
procesos extracelulares y, 39
proteína G acoplada (GPCR), 39-43, 40*t*, 41*f*, 42*f*, 248, 250*f*
vías intracelulares activadas por, 39
canales de iones. *Véase* Canales ion
huérfano, 33
fisiológico, 31, 33f, 40, 40*t*
aspectos cuantitativos de las interacciones medicamentosas con, 33-37
transmembrana, 44-46, 45f
síntesis cGMP y, 46-47, 47*f*
hormona nuclear, 40*t*, 47-48, 48*f*
Receptores ACh muscarínicos, 40*t*, 129-130, 129*c*
agentes actuantes, 141-144, 142*t*
agonistas, 151-153, 152*t*, 159*t*
antagonistas, 153-158, 153*t*, 154*f*, 735*c*, 736*f*
como supresores del ácido gástrico, 914
efectos adversos de, 292, 736
para el asma y la COPD, 735-736,736*f*, 745
para la enfermedad de Parkinson, 332
para náuseas y vómitos, 937, 942*t*
para uso oftálmico, 1259, 1260*t*, 1261
en ojos y estructuras relacionadas, 1253*t*
localización de, 121-122*t*
subtipos de, 130, 131*t*, 149-150, 255, 256*t*
Receptores acoplados a proteína G (GPCR), 39-43, 40*t*, 41*f*, 42*f*, 248, 250*f*. *Véase también* Receptores específicos
Receptores adrenérgicos. *Véanse también* Receptores α adrenérgicos, Receptores β adrenérgicos
agonistas, 191-194, 193*f*
antagonistas, 208
clasificación de, 137, 138*t*
Receptores AMPA, 254, 254*t*
agonistas, 254*t*
antagonistas, 254*t*
medicamentos anticonvulsivos y, 303, 307*t*, 324
Receptores cisteinil-LT(s) (LTC_4, LTD_4, LTE_4), 677, 677*t*, 741*f*
antagonistas, 675, 679, 680, 740
Receptores colinérgicos. *Véanse* Receptores muscarínicos ACh; Receptores nicotínicos ACh
Receptores de ácido γ-aminobutírico (GABA)
anestesia general y, 388-389
barbitúricos y, 347
benzodiazepinas y, 254*f*, 275, 340-341
etanol y, 424, 424*t*
$GABA_A$, 251, 253*f*, 254*f*, 340-341
$GABA_B$, 251-252, 253*f*
medicamentos anticonvulsivos y, 306, 307*t*, 308*f*, 323-324*t*
opioides y, 364-365, 364*f*
Receptores de adenosina, 259, 261*t*
antagonistas, 459, 542, 542*t*, 733
Receptores de angiotensina II, 475-476, 475*t*
Receptores de células T (TCR), 622, 626-628, 629*f*
Receptores de dopamina (DA), 235-237, 237*f*,255-256, 279, 290-291, 329
agonistas, 241*t*
efectos adversos de, 777
experimental, 239*t*
para el síndrome de piernas inquietas, 239
para hiperprolactinemia, 239, 777, 785*t*
para la enfermedad de Parkinson, 239, 331-332, 336*t*
antagonistas, 239-240, 239*t*, 241*t*
para trastornos de la motilidad gastrointestinal, 922-924, 940*t*
para náuseas y vómitos, 936-937, 942*t*
Receptores de estrógeno, 803, 809, 810*f*, 835, 1164*t*, 1237-1238, 1299
Receptores de folato, 1178
Receptores de glicina, 252, 389
agonistas, 253, 253*f*
antagonistas, 253, 253*f*
Receptores de glucocorticoides (GR), 737, 737*f*, 850, 850*f*
Receptores de glutamato, 253-255, 254t. *Véase también* Familias específicas
agonistas, 254*t*
antagonistas, 254*t*, 324*t*, 328, 335
Receptores de H_2, 257, 258*f*, 713*t*, 714, 909
agonistas, 713*f*
antagonistas, 912-913, 912*t*, 914-915, 914*f*, 915*t*, 918*t*, 1146
Receptores de H_3, 257, 258*f*, 713*t*, 714
agonistas, 713f
antagonistas, 719
Receptores de histamina. *Véanse* Receptores H_1; Receptores H_2; Receptores H_3; Receptores H_4
Receptores de hormonas nucleares, 40*t*, 47-48, 48*f*
Receptores de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), 780
agonistas análogos, 780-781, 780*t*, 785*t*, 829*t*, 1245*t*
como antiandrógenos, 839, 842*t*
para el cáncer de mama, 1240*t*, 1242-1243
para el cáncer de próstata, 1243
para la endometriosis, 827
para la inducción de la ovulación, 822-823
antagonistas, 780*t*, 781, 785*t*, 829*t*, 1245*t*
en la inducción de la ovulación, 822-823
para el cáncer de mama, 1240*t*, 1242-1243
para el cáncer de próstata, 1243
Receptores de leucotrienos (LT), 677, 677*t*
para el cáncer de mama, 1240*t*, 1242-1243
para la endometriosis, 827
Receptores de melanocortina (MCR), 845-846
Receptores de mineralocorticoides (MR), 850-851 456-458, 456*t*, 457*f*, 469*t*
antagonistas (MRA)
contraindicaciones para, 522*t*
para insuficiencia cardiaca, 535, 543*t*
para la hipertensión, 51
Receptores de prostaglandina D_2, 675*f*, 677, 677*t*
efectos fisiológicos de, 678-680
para el ductus arterioso permeable, 681, 688
para la maduración cervical, 824-825
supresión del ácido gástrico por, 680, 910, 913
Receptores de prostaglandina, 677, 677*t*
Receptores de prostaglandina E_2, 677, 677*t*, 678*f*
Receptores de trombina, 40*t*
inhibidores, 500, 598, 601t
Receptores de vasopresina, 462, 464*f*, 465*f*
agonistas, 464, 465*t*, 466-468, 467*t*
antagonistas, 468, 469*t*
Receptores H_1, 257, 258*t*, 713*t*, 714
agonistas, 713*f*
antagonistas, 715-719, 715*c*, 716*f*, 717*t*, 724-725*t*
efectos adversos de, 291-292
en poblaciones pediátricas y geriátricas, 718
para el prurito, 1279
para náuseas y vómitos, 937, 942*t*
para uso oftálmico, 1263
Receptores H_4, 257, 258*f*, 713*t*, 714
agonistas, 713*f*
antagonistas, 719-720
Receptores imidazolina I 1, 202
Receptores Kinin, 720, 721-722, 721*f*
agonistas, 720*t*
antagonistas, 720*t*, 723
Receptores nicotínicos de ACh, 129*c*, 177, 178*f*, 179*f*, 249*f*
agentes actuando, 141-144, 142*t*
agonistas, 188t, 389
antagonistas. *Véase* Agentes bloqueo neuromuscular
como canales iónicos activados por ligando, 43-44, 44*f*
subtipos de, 129, 130*t*
Receptores nicotínicos neuronales, 184-185, 185*f*
Receptores NMDA, 252, 254, 254*t*, 255f, 389, 442
agonistas, 254*t*
antagonistas, 254*t*, 255, 307*t*, 337*t*, 377, 396
Receptores orfan, 33
Receptores P2X, 145, 259, 261*t*
antagonistas, 261*t*, 744
Receptores P2Y, 145, 259, 261*t*, 472
antagonistas, 261*t*, 499, 504*t*, 597-598, 601*t*
Receptores presinápticos, 124
Receptores prostanoides, 677, 678*f*
Receptores purinérgicos, 145, 259

Receptores tipo-Toll (TLR), 40*t*, 46, 624, 625*b*
Receptores transmembrana, 40*t*, 44-46, 45*f*
Receptores α adrenérgicos
  agonistas, 193*f*, 202-203, 220*t*
    como adjunto de anestesia, 396, 402*t*
    para la diarrea, 932, 941*t*
    para la hipertensión, 515
    para uso oftálmico, 1259, 1260*t*
  antagonistas, 208, 208*f*
    contraindicaciones para, 522*t*
    efectos adversos de, 292, 514
    no selectivo, 210-211, 221*t*
    para la hipertensión, 514-515, 523*t*
    α-selectivo, 208-210, 221*t*, 514-515
    síndrome de abstinencia, 515
  base molecular de la función, 138*f*, 139
  en el sistema nervioso central, 139, 257, 257*t*
  en ojos y estructuras relacionadas, 1253*t*
  localización de, 121-122*t*, 138*t*, 141
  polimorfismos de, 141
  subtipos de, 137, 138*t*, 139, 140*f*
Receptores β adrenérgicos, 40*t*, 211*c*
  agonistas, 193*f*, 199-202, 219-220*t*, 257*t*
    efectos adversos de, 201, 732, 732*t*
    β_2-selectivo, 193*f*, 200-202, 219*t*
      para el asma, 730-733, 730*f*, 731*f*, 732*t*, 736, 738, 745
    β_3-selectivo, 202
  antagonistas, 193*f*, 211-215, 212*t*, 213*f*, 213*t*, 221*t*, 503*t*, 543*t*
    base molecular de la función, 138*f*, 139-140
    contraindicaciones para, 522*t*, 560*t*
    CYP2D6 y, 534
    efectos adversos de, 214, 513, 552*t*, 559
    efectos sobre el sistema renina-angiotensina, 480*t*
    en el sistema nervioso central, 257, 257*t*
    en ojos y estructuras relacionadas, 1253*t*
    envenenamiento/sobredosis, 63, 63*t*, 214-215
    estructura de, 250*f*
    historia de, 211*c*
    interacciones medicamentosas de, 215, 513
    liberación de renina y, 473
    localización de, 121-122*t*, 138*t*, 141
    no selectivo, 211, 213*t*, 215-216, 221*t*, 514
    para arritmias, 558*t*, 559, 571*t*
    para insuficiencia cardiaca, 533-535, 534*t*, 543*t*
    para la ansiedad de rendimiento, 274
    para la enfermedad cardiaca isquémica, 215, 490, 499,501*t*, 503*t*
    para la hipertensión, 512-513, 523*t*
    para la inhibición del parto pretérmino, 824, 824*f*
    para tirotoxicosis, 797
    para uso oftálmico, 215, 1259, 1260*t*
    polimorfismos de, 141
    selección clínica de, 215
    señalización por, 140
    síndrome de abstinencia, 513, 552*t*
    subtipos de, 137, 138t, 139-140, 140*f*
    tercera generación, 212*t*, 213*t*, 217-218, 221*t*
    variabilidad en respuesta a, 50
    vía, 472
    β1-selectivo, 211, 216-217, 221*t*, 257*t*, 512-513
    β2-selectivo, 257*t*
    β3-selectivo, 257*t*
Rechazo, 639
Rechazo de trasplante, 633
Recolección de células madre de sangre periférica, 755, 756
Reconocimiento de patógenos, 624, 626
Redistribución, 19-20, 19*f*
Reducción de la frecuencia cardiaca, para la insuficiencia cardiaca, 540, 544*t*
Reducción de peso, 207
Reducción de precarga, para insuficiencia cardiaca, 535-536, 536*f*
5α-reductasa, 834
  inhibidor, 840, 842t
Reestenosis intraestent, 14-15
Reflejo peristáltico, 921, 923*f*, 924
Reflejos barorreceptores, 208
Refractariedad, 550-551, 551*f*
Refuerzo, 433. *Véase también* Uso de drogas trastornos
Región gris periacueductal (PAG), 364-365, 364*f*
Región PAG (gris periacueductal), 364-365, 364*f*
Regla de Meyer-Overton, 388
Regorafenib, 1220, 1234*t*, 1368*t*
Regulación de la presión arterial, 510*f*
Regulación descendente (desensibilización), 33, 49
Reingreso, 552-553, 553*f*, 554*f*
Relaciones estructura-actividad, 33
Relamorelina, 925
Relaxina, 783
Relaxina 2, 542
Remifentanil, 374, 383*t*, 396, 403*t*, 1368*t*
Renina, 213, 472-473, 473*f*, 474*f*
Repaglinida, 77, 874*t*, 875, 883*t*, 884*t*, 1369*t*
Reserpina, 133, 335, 515-516, 524*t*
Resfriado común, 718
Resistencia bacteriana
  a aminoglucósidos, 1040-1041
  a glucopéptidos, 1059-1060
  a la clindamicina, 1056
  a la daptomicina, 1061
  a las fluoroquinolonas, 1016
  a las polimixinas, 1059
  a los antibióticos β-lactámicos, 1023-1024, 1025*f*, 1033
  a macrólidos y cetólidos, 1054-1055
  a oxazolidinonas, 1058
  a quinupristina/dalfopristina, 1057
  a sulfonamidas, 1012
  a tetraciclinas y glicilciclinas, 1049-1050
  a trimetoprim-sulfametoxazol, 1014
  al cloranfenicol, 1052-1053
  prueba de sensibilidad para, 960
Resistencia vascular pulmonar (PVR), 573-574, 575*f*
Reslizumab, 662*t*
Respuesta inflamatoria aguda, 630-631
Respuestas adversas a medicamentos (ADR). *Véase también* Drogas específicas
  costos de, 98
  epidemiología de, 59-60, 60*t*
  factores genéticos en, 93, 93*t*
  informes de, 7, 7*c*, 60
  metabolismo xenobiótico y, 98
  reacciones alérgicas, 57-58. *Véase también* Reacciones alérgicas
  reacciones idiosincrásicas, 58
  transportadores de membrana y, 66-67, 68*f*
Respuestas de drogas, 31-33
Restos de quilomicrones, 606, 606*f*, 607*t*
Retapamulina, 1280, 1292*t*
Reteplase, 596, 596*t*, 601*t*
Retina, 1255, 1265
Retinitis, 1257
Retinitis pigmentosa, 1269
Retinitis viral, 1257
Retinoide, 1195-1196, 1267-1268, 1268*f*, 1274-1277, 1274*f*, 1291*t*, 1294*t*, 1301. *Véase también* Drogas específicas
Retinol. *Véase* Vitamina A
Retinopatía
  con cloroquina, 976
  diabética, 1266, 1266*t*
Retraso en la despolarización (DAD), 551, 553*f*, 554
Rho, 46
Rho cinasa, 841
  inhibidores, 841
Rhodopsina, 1268
rhPTH. *Véase* Hormona paratiroidea (PTH), recombinante
Ribavirina, 1108*t*, 1129-1130, 1134*t*, 1369*t*
Ribociclib, 1212*f*, 1213, 1232*t*
Riboflavina, 761
Ribonucleótido reductasa (RNR), 1195
Rifabutina, 1068-1071, 1070*t*, 1081, 1082*t*, 1146, 1265
Rifampicina, 962, 1068-1071, 1070*t*, 1082*t*, 1369*t*
  efectos adversos de, 1071, 1265
  envenenamiento/sobredosis, 1071
  interacciones medicamentosas de, 1071, 1132, 1153
  para infección por *M. avium complex*, 1080
  para la lepra, 1081
  para tuberculosis, 1079-1080
  resistencia a, 960, 1068, 1069*f*
Rifamicinas, 1068-1071, 1069*f*
Rifapentina, 1068-1071, 1070*t*, 1078-1079, 1082*t*
Rifaximina
  para diarrea aguda, 931, 941*t*
  para el síndrome del intestino irritable, 934
  para la enfermedad inflamatoria intestinal, 951, 953*t*
Rilonacept, 648, 652*t*
Rilpivirina, 1140*t*, 1146, 1155*t*
Riluzol, 335, 337*t*, 1369*t*
Rimantadina, 1108*t*, 1113-1114, 1113*t*
Rimexolona, 1261-1262, 1262*t*
Rimiterol, 731
Rimonabant, 262, 262*f*
Riñón
  anatomía y fisiología de, 445-449, 447*f*, 448*f*
  excreción de drogas en, 20, 21*f*, 77-79, 77*f*, 78*f*
  limpieza de medicamentos en, 22-23
Riociguat, 543, 577, 582*t*
Risedronato, 898, 901, 904*t*
Risperidona, 276*t*, 284*t*, 286*f*, 288*t*, 299*t*, 1369*t*
  efectos adversos de, 283*t*
  en el embarazo y la lactancia, 294

en poblaciones pediátricas, 298
para el trastorno bipolar, 296
para la demencia, 281, 334
para la esquizofrenia, 282, 283*t*
para la irritabilidad en el autismo, 290
Ritanserina, 350
Ritmo diurno, de la esteroidogénesis, 847
Ritmos desencadenados, 551-552, 552*f*
Ritodrina, 201, 220*t*, 824
Ritonavir, 1140*t*, 1148*t*, 1149, 1155*t*, 1369*t*
como potenciador farmacocinético, 1132, 1134*t*, 1143, 1147, 1149
Rituximab, 649, 652*t*, 662*t*, 797, 1227-1228, 1235*t*
Rivaroxabán, 594-595, 601*t*, 1370*t*
Rivastigmina, 173, 173*t*, 333, 334*t*, 337*t*, 1370*t*
Rizatriptán, 233, 240*t*, 1370*t*
RNR (ribonucleótido reductasa), 1195
Ro 25-1533, 737
Rocuronio, 180*f*, 182*t*, 188*t*
Rofecoxib, 690, 700
Roflumilast, 741, 746*t*
Rolapitant, 937
Rolofilina, 542, 542*t*
Romidepsina, 1230, 1288
Romiplostim, 756
Ronacaleret, 900
Ropinirol, 239, 241*t*, 331-332, 336*t*, 1370*t*
Ropivacaína, 410, 418*t*
ROS1, 1215
Rosa de Bengala, 1265-1266
Rosácea, 1283, 1290, 1291
Rosiglitazona, 876-877, 883*t*, 885*t*
Rosuvastatina, 82, 542*t*, 611, 611*f*, 612*t*, 617*t*, 1370*t*
Rotigotina, 239, 241*t*, 331-332, 336*t*
Rucaparib, 1225
Rufinamida, 310*t*, 317-318, 323*t*
Ruta ocular, administración de drogas, 1255-1256, 1255*t*, 1256*f*
Ruta percutánea, administración de medicamentos, 17-18, 1255*t*, 1272, 1273*f*
Ruta tópica, administración de drogas, 17-18, 1255*t*, 1272, 1274*t*
Rutas de administración, 16-18, 16*t*
Ruxolitinib, 1212, 1212*f*, 1223*f*, 1232*t*
RXR (receptor de ácido retinoico), 47, 48*f*,98*t*, 99*f*,1275
RyR2, 549
RYTARY (liberación extendida carbidopa-levodopa), 331, 336*t*

S

S6K1, 1217*f*
Sacubitril-valsartán (ENTRESTO), 485, 535, 543*t*
Sal yodada, 791, 791*c*
Sales de fosfato, 928
Salicilato de metilo (aceite de gautelaria), 694
Salicilatos, 691-692, 693t, 694-696. *Véase también* Aspirina
Salmeterol, 200, 201, 220*t*, 731-733, 745*t*
Salmeterol/propionato de fluticasona, 732, 746*t*
Salmonella typhi, 1017
Salsalato, 691, 692, 706*t*
SANDIMMUNE, 641. *Véase también* Ciclosporina
Sangrado varicoso, 466-467, 932
Saquinavir, 1140*t*, 1148*t*, 1149, 1155*t*
Sarcoidosis, 858, 1283
Sarcoma de Kaposi, 1191, 1284, 1292*t*
Sarcoma de tejidos blandos, 1210, 1220
Sargramostim, 755-756
Sarilumab, 662t
Sarín, 167*t*, 168, 169, 173, 174*t*
Sarna, 1004, 1281, 1283, 1292*t*
Saxagliptina, 874*t*, 879, 883*t*, 884*t*
Saxitoxina, 123, 413
SCF (factor de células madre), 753*f*, 754*t*, 755
SCN1A, 308
SCN1B, 308
SCN5A, 549
Secobarbital, 347*t*, 352*t*
Secreción de ácido gástrico, 713, 909-910, 911*f*
Secuencias de inserción, 966
Secuestrantes de ácidos biliares, 612-613, 617*t*, 880, 933, 941*t*
Secukinumab, 648, 662*t*, 1286*t*, 1287-1288
Sedación
con antagonistas de H_1, 718
con antipsicóticos, 291-292
con opiáceos, 366
Sedantes, 339
Segmento posterior, ojo, 1254-1255, 1266
Seguridad de medicamentos, 86, 99-100
Selección clonal, 628
Selegilina, 270*t*, 271, 276*t*, 1370*t*
para la enfermedad de Parkinson, 332, 337*t*
Selexipag, 578*f*, 579, 583*t*
Semustina, 1174
Senescencia masculina, 838
Senna, 929, *940t*
Sensibilización, 435, 435*f*
Sensibilización central, 687
Sensibilización periférica, 687
Sensibilizadores de Ca^{2+}, 537-538, 541
Sequedad vaginal, 826
Serelaxina, 542
SERM. *Véase* Moduladores de receptor selectivo de estradiol (SERM)
Serotonina. *Véase* 5HT
Serratia spp., 1041*t*
SERT (transportador de serotonina), 65, 80, 228, 269
Sertaconazol, 1100, 1282*t*
Sertindol, 283*t*, 284*t*, 293, 300*t*
Sertralina, 241*t*, 270*t*, 271*t*, 272*t*, 273*t*, 275*t*, 1371*t*
Sevelamer, 897, 903*t*
Sevoflurano, 393*f*, 393*t*, 394, 394*f*, 402*t*
Shigelosis, 1015
SIADH (síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética), 466
Sífilis, 1028, 1051
Sildenafilo, 840-841, 841*t*, 842*t*, 1371*t*
efectos adversos de, 1265
interacción con nitratos, 494
para la hipertensión arterial pulmonar, 577-578, 582*t*
Silodosina, 209, 221*t*, 523*t*
Siltuximab, 648, 662*t*
Simeprevir, 1131, 1134*t*
Simeticona, 914, 939, 942*t*
Simportador, 15, 69
en el transporte epitelial renal, 447, 449*f*
Na^+/K^+-$2Cl^-$, 452-453
Na^+-Cl^-, 454-455
Na^+-HCO^3, 451
yoduro de sodio (NIS), 788, 797
Simportador de yoduro de sodio (NIS), 788, 797
Simvastatina, 82, 611, 612*t*, 617*t*, 1371*t*
Sinapsis, 243-244
Sinaptotagminas, 123, 124*f*, 125*f*, 126*f*
Sincalide, 925, 940*t*
Síndrome amotivacional, 441
Síndrome anticolinérgico, 62*t*, 63*t*, 173
Síndrome coronario agudo (ACS), 491, 498-499, 501-503
Síndrome de Allan-Herndon-Dudley, 791-792
Síndrome de aparente exceso de mineralocorticoide, 850-851
Síndrome de Bartter, 680, 689
Síndrome de choque tóxico, 1027
Síndrome de Churg-Straus, 741
Síndrome de Crigler-Najjar, 93
Síndrome de Cushing/enfermedad, 851, 852, 856, 858
Síndrome de desequilibrio de diálisis, 452
Síndrome de desmielinización osmótica, 468
Síndrome de Dravet, 318
Síndrome de dumping, 932
Síndrome de Gilbert, 93, 93*t*, 103
Síndrome de Gitelman, 454
Síndrome de Guillain-Barré, 670
Síndrome de hiperestimulación ovárica (OHSS), 823
Síndrome de hiperPGE, 680
Síndrome de Horner, 1254*t*
Síndrome de infusión de propofol (PRIS), 390-391
Síndrome de la Guerra del Golfo Pérsico, 173
Síndrome de leche álcali, 914
Síndrome de Lennox-Gastaut, 312, 315, 316, 318, 322
Síndrome de Liddle, 456
Síndrome de manos pies, 1182
Síndrome de muerte súbita del lactante (SIDS), 670-671
Síndrome de olor a pescado, 91
Síndrome de ovario poliquístico (SOP), 823
Síndrome de piernas inquietas, 239
Síndrome de QT largo (LQTS), 549, 552
Síndrome de Reye, 691
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), 466
Síndrome de serotonina, 234, 274, 332, 373, 1058
Síndrome de Stevens-Johnson
con alopurinol, 704
con nevirapina, 1145
Síndrome de Turner, 821
Síndrome de Wernicke-Korsakoff, 425
Síndrome de Wolff-Parkinson-White (WPW), 552-553, 553*f*, 554*t*, 560*t*
Síndrome de Zollinger-Ellison, 917
Síndrome del "hombre rojo", 1061, 1079
"Síndrome del ácido retinoico", 1196
Síndrome del bebé gris, 1053

Síndrome del dedo morado, 594
Síndrome del intestino corto, 939
Síndrome del intestino irritable (IBS), 933-934
Síndrome del lupus, inducido por fármacos, 518-519
Síndrome inflamatorio reconstitución inmune (IRIS), 1139
Síndrome mielodisplásico (MDS), 1183, 1226
Síndrome nefrótico, 453, 460, 460f, 857
Síndrome neuroléptico maligno, 63*t*, 290*t*, 291, 331
Síndromes de abstinencia, 435-436. *Véase también* Drogas específicas
Síndromes de epilepsia, 303, 304, 308, 320-322. *Véase también* Antiepilépticos (ASD)
Síndromes periódicos asociados a criopirina (CAPS), 648
Sinecatecinas, 1285, 1293*t*
Sinergismo, 36, 37*f*
Síntesis de aldosterona (CYP11B2), 846
Síntesis de peptidoglucano, 1023, 1024*f*
Síntesis de timidilato, 1178
Síntomas extrapiramidales, 290-291, 290*t*
  con metoclopramida, 923
α-Sinucleína, 327, 328
Sipuleucel-T, 1224
siRNA, 50-51
Sirolimús (rapamicina), 640*f*, 1284*t*, 1371*t*
  como inmunosupresor, 638*t*, 642-643, 651*t*
  en estents intracoronarios, 502-503
  para la quimioterapia contra el cáncer, 1216, 1217*f*
  tolerancia y, 649
Sistema cannabinoide endógeno (ECS), 262, 263*f*
Sistema cardiovascular. *Véase* Clases de drogas y agentes individuales
Sistema CRISPR/Cas9, 51, 981
Sistema de complemento, 624
Sistema inmune, 621-623
Sistema inmune adaptativo, 622
Sistema inmune innato, 621-622
Sistema lagrimal, 1251, 1253*f*
Sistema linfático, 623
Sistema nervioso autónomo. *Véase también* Neurotransmisión
  cotransmisión en, 128, 144-145
  divisiones de, 116-119, 117fq
  frente sistema nervioso somático, 115-116
  funciones de, 120
  respuesta del sistema de órganos a, 120, 121-122t, 123
Sistema nervioso central (CNS). *Véase también* Barrera hematoencefálica (BBB); Droga clases y agentes individuales
  acciones de dopamina en, 238, 238*f*
  comunicación química en, 247. *Véanse también* Canales de iones; Neurotransmisores
  distribución de drogas en, 19
  sustancias reguladoras en, 262-265, 264*f*
  trastornos degenerativos de, 327-328. *Véase también* Trastornos específicos
  vías de proyección serotoninérgica en, 226, 228*f*, 229*f*
Sistema nervioso entérico, 118-119
Sistema nervioso parasimpático, 118-120, 119*f*, 123
Sistema nervioso simpático, 118-120, 119*f*
Sistema renina-angiotensina, 471-472, 721*f*
  componentes de, 472-477, 473*f*, 474*f*
  efecto de agentes antihipertensivos en, 480*t*, 486-487
  efecto farmacológico de reducción de la presión, 486-487
  inhibidores, 480, 480*f*, 480*t*. *Véase también* Medicamentos específicos y clases de drogas
  local, 476
  regulación de la presión arterial y, 479, 479*f*
  sanguínea en, 486-487
Sistemas de reconocimiento de aductos, 1171
Sistemas de reparación de DNA, 1171
Sistemas de segundo mensajero, 39, 40-43
Sitagliptina, 874*t*, 879, 883*t*, 884*t*, 1371*t*
SMAC, 48
Smad, 46
SMSL (síndrome de muerte súbita del lactante), 670-671
SN-38. *Véase* Irinotecán
SNP (polimorfismos de un solo nucleótido), 102, 102*f*
SNRI. *Véase* Serotonina-norepinefrina inhibidores de recaptación (IRSN)
Sobredosis. *Véase* Envenenamiento/sobredosis
Sofosbuvir, 1128-1129, 1128*f*, 1133*t*, 1372*t*
Sofosbuvir/daclatasvir, 1130-1131, 1134*t*
Sofosbuvir/ledipasvir, 1130, 1134*t*
Sofosbuvir/simeprevir, 1131, 1134*t*
Sofosbuvir/velpatasvir, 1131-1132, 1134*t*
Solifenacina, 156-157, 159*t*, 1372*t*
Solución Lugol, 798, 798*t*, 800*t*
Soluciones de carbohidratos fosforados, 938
Soman, 167*t*, 168, 174*t*
Somatostatina (SST), 260*t*, 772*t*, 774, 774*f*, 864, 883, 909
  análogos, 776-777, 883, 885*t*, 932-933, 941*t*
Somatotropina, 777-778, 784*t*
Sonidegib, 1210, 1288
Sorafenib, 799, 800*t*, 1233*t*, 1372*t*
Sorbitol, 928, 940*t*
Sotalol, 31, 552*t*, 558*t*, 559, 560*t*, 563*t*, 570, 571*t*, 1372*t*
Sp1, 809
SSRI. *Véase* Captación selectiva de serotonina inhibidores (SSRI)
SST. *Véase* Somatostatina (SST)
St. John's Wort, 90, 99, 1150, 1153
Staphylococcus aureus
  antibióticos β-lactámicos y, 1023, 1024*f*
  resistente a meticilina. *Véase* Meticilina resistente a infecciones *Staphylococcus aureus* (MRSA)
  sensibilidad y resistencia a la vancomicina en, 1060
  susceptibilidad a los aminoglucósidos en, 1041*t*
  susceptibilidad antimicrobiana en, 1050*t*
Streptococcus pneumoniae
  aminopenicilinas para, 1029
  cloranfenicol por, 1053
  resistencia a los antimicrobianos en, 965
  susceptibilidad antimicrobiana en, 1050*t*
  tetraciclinas para, 1051
Streptococcus pyogenes, 1029, 1034, 1050*t*
Subunidades de vacunas, 659-660, 659*t*
Succímero, 1312, 1314*t*
Succinilcolina, 179-180, 181*t*, 182*t*, 183-184, 188*t*, 403*t*
Sucralfato, 913-914, 918*t*
Sufentanilo, 358*t*, 378*t*, 383*t*, 403*t*
Sugammadex, 184, 397
Sulbactam, 1036
Sulconazol, 1100, 1282*t*
Sulfacetamida, 1013, 1019*t*, 1257*t*, 1279, 1291*t*
Sulfadiazina, 989, 996*t*, 1013, 1019*t*
Sulfadiazina de plata, 1013, 1019*t*, 1280, 1292*t*
Sulfadoxina-pirimetamina, 974, 980
Sulfadoxina, 974*t*, 980, 1013, 1019*t*
Sulfametoxazol, 1012-1013, 1373*t*
Sulfanilamida, 5, 1012*f*
Sulfasalazina, 694, 706*t*, 945-946, 952*t*
Sulfatación, 94-95
Sulfato de magnesio, 558*t*, 567-568, 571*t*
  como broncodilatador, 736
  para la inhibición del parto pretérmino, 824, 824*f*
  para la preeclampsia, 823
Sulfato de protamina, 591
Sulfato ferroso, 759
Sulfisoxazol, 1012, 1019*t*
Sulfonamidas, 1011-1013, 1012*f*, 1013, 1019*t*
  efectos adversos de, 97*t*, 1013-1014
  historia de, 1011*c*
  interacciones medicamentosas de, 1014
  metabolismo de, 97, 1012
  para malaria, 974-975, 980
Sulfonilureas, 873-874, 874*t*, 882*t*, 883*t*, 884*t*
  efectos adversos de, 875
  envenenamiento/sobredosis, 57*t*, 63*t*
Sulfotransferasas (SULT), 87*t*, 94-95
Sulfuro de hidrógeno, 401, 403*t*
Sulfuro de selenio, 1282*t*
Sulindaco, 693*t*, 697, 707*t*
Sulprostona, 816
Sumatriptán, 231, 231*f*, 232, 233, 240*t*, 1373*t*
Sunitinib, 1219, 1233*t*
Superfamilia de casetes de unión a ATP. *Véase* ABC superfamilia de transportadores
Superfamilia de portadores de soluto (SLC). *Véase* SLC superfamilia de transportadores
Superfamilia de transportadores SLC, 65, 70-73, 71*f*, 74*t* *Véase también* Miembros específicos de la familia
  acción de drogas en el cerebro y, 79-80
  en el transporte activo, 15
  enfermedades asociadas con, 74*t*
  familia SLC1, 79
  familia SLC5, 65-66
  familia SLC6, 79-80
  familia SLC8, 15
  sustratos de medicamentos de, 74*t*
Superfamilia del citocromo P450. *Véase* CYP(s)
Superpoblación, 816*c*
Supersensibilidad, 49
Supresión de la médula ósea. *Véase* Mielosupresión
Suramina, 989, 995, 997*t*
Survivina, 1188
Sustancia P, 115

Sustancias controladas, 1319-1320, 1319*c*
Sustancias viscoelásticas, 1264
Sustitutos vítreos, 1264, 1265*t*
Sutezolida, 1075
Suvorexant, 350, 352*t*

T
$t_{1/2}$ (vida media), 24, 1327, 1329
T_3 (liotironina), 794, 800*t*
T_3 (triyodotironina), 787-790, 789*f*, 790*f*, 793
T_4 (levotiroxina), 612, 794-795, 794*t*, 800*t*
T_4 (tiroxina), 787-790, 789*f*, 790*f*
TAAR, 258
Tabún, 167*t*, 168, 174*t*
Tacrina, 165, 173*t*
Tacrolimús, 638*t*, 639-640, 640*f*, 641*f*, 651*t*, 1284*t*, 1373*t*
  efectos adversos de, 639-640
  despeje de, 22
  para trastornos dermatológicos, 1285, 1293*t*
  interacciones medicamentosas de, 640, 1097
  para la enfermedad inflamatoria intestinal, 950, 952*t*
  farmacogenética de, 107, 107*f*
Tadalafil, 840-841, 841*t*, 842*t*, 1371*t*
  efectos adversos de, 1265
  interacción con nitratos, 494
  para la hipertensión arterial pulmonar, 577-578, 582*t*
Taenia spp., 1001, 1005, 1006
TAF. *Véase* Tenofovir alafenamida (TAF)
Tafenoquina, 980
Tafluprost, 681, 683*t*, 1259, 1261*t*
Talidomida, 6, 1225-1226, 1226*f*, 1234*t*, 1374*t*
  efectos adversos de, 1226-1227
  para trastornos dermatológicos, 1284*t*, 1286, 1293*t*
Talimogén laherparepvec, 1224, 1289
Tamoxifeno, 811*f*
  como modulador del receptor de estrógeno, 811-812, 828*t*
  efectos adversos de, 1240, 1265
  para el tratamiento del cáncer de mama, 1238-1240, 1239*f*, 1239*t*, 1245*t*
  para la prevención del cáncer de mama, 1301, 1301*t*
TAM, 1140
Tamsulosina, 208, 209, 210, 221*t*, 523*t*, 1373*t*
Tapentadol, 375, 384*t*
Taquicardia
  agonistas selectivos β_2 y, 201
  con agonistas β_2, 732, 732*t*
  inducida por drogas, 552*t*
Taquicardia auricular multifocal, inducida por drogas, 552*t*
Taquicardia auricular, 552*t*, 554*t*
Taquicardia reentrante AV, 552-553, 553*f*
Taquicardia reentrante nodal AV, 553, 554*t*
Taquicardia sinusal, inducida por fármacos, 552*t*
Taquicardia supraventricular paroxística (PSVT), 556*f*
Taquicardia ventricular, 552*t*, 553, 554*t*, 556*f*
Taquicardia ventricular polimórfica catecolaminérgica (CPVT), 549
Taquicinina, 260*t*
Taquifilaxis, 49, 135
Tasa de asociación, 34
Tasa de disociación, 34
Tasimelteon, 346, 352*t*
Tavaborole, 1100, 1102*t*, 1281, 1282*t*
Taxanes, 1187-1188, 1187*f*, 1188*f*, 1377*t*
Tazaroteno, 1275, 1275*t*
Tazobactam, 1036
TCu380A, 817
Td (vacuna del toxoide tetánico), 663, 667*t*
Tdap (vacuna contra tétano, difteria y tos ferina acelular), 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*, 667*t*
TDF. *Véase* Tenofovir disoproxil fumarato (TDF)
TDP-43, 327, 335
Tebaina, 368, 369
Tecfidera, 652*t*
Tedizolida, 1058, 1063*t*, 1074-1075
Teduglutida, 877, 939, 942*t*
Tegaserod, 924, 924*f*
Teicoplanina, 1059-1061
Tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT), 623
Telavancina, 1050*t*, 1059-1061, 1064*t*
Telbivudina, 1108*t*, 1121*f*, 1125, 1133*t*
Telencepina, 157, 159*t*, 914
Telitromicina, 1054-1056, 1054*f*, 1063*t*, 1373*t*
Telmisartán, 77, 485, 486*t*, 517, 524*t*, 543*t*
Telotristat etil, 933, 942*t*
Temafloxacina, 1015
Temazepam, 343, 343*t*, 344*t*, 352*t*
Temblor
  agonistas selectivos β_2 y, 201
  litio y, 297
Temblor muscular, con agonistas β_2, 732, 732*t*
Temblor perioral, 290*t*
Temblor, posanestesia, 388
Temocapril, 76-77
Temozolomida, 1172, 1175, 1197*t*
Temperatura corporal, 426, 687
Temprano después de la despolarización (EAD), 551-552, 553*f*, 554
Temsirolimús, 643, 651*t*, 1216, 1217*f*, 1233*t*, 1374*t*
Tenecteplasa, 596, 596*t*, 601*t*
Tenipósido, 1192-1193, 1200*t*
Tenofovir alafenamida (TAF), 1125-1126, 1140*t*, 1143
Tenofovir, 1121*f*, 1124, 1374*t*
  en poblaciones geriátricas, 1124
  para infección por HIV, 1139, 1142*t*, 1155*t*
  polimorfismos ABC y, 82
Tenofovir disoproxil fumarato (TDF), 1108*t*, 1124, 1133*t*, 1140*t*, 1141*f*, 1143
Teobromina, 744
Teofilina, 560, 733-735, 733*f*, 734*f*, 734*t*, 746*t*
  efectos adversos de, 552*t*, 735, 735*t*
  interacciones medicamentosas de, 1018, 1074*t*
Terapia antimicrobiana. *Véase también* Drogas específicas y clases de drogas
  base farmacocinética de, 958-960
  clases y acciones de, 957, 958*f*
  definitivo con patógeno conocido, 964-965
  empírico, 963-964
  preventivo, 963
  profiláctico, 962-963
  prueba de sensibilidad en, 960-961
  resistencia a. *Véase* Resistencia a los medicamentos
  selección de dosis y esquema de dosificación, 961-962, 961*f*
  supresivo después del tratamiento, 965
  tipos y objetivos de, 962-965, 962*f*
Terapia antirretroviral. *Véase* Infección por VIH
Terapia de privación de andrógenos, 1243-1244
Terapia de quelación
  para exposición a metales, 1305, 1311-1313, 1311*f*, 1314*t*
  para la reversión del bloqueo neuromuscular, 184
Terapia de reemplazo de estrógenos. *Véase* Terapia hormonal de la menopausia
Terapia de rehidratación oral, 931
Terapia de trasplante de órganos, 637-639
Terapia electrochoque, 183
Terapia fotodinámica, 1278-1279, 1278*f*
Terapia hormonal para la menopausia, 825-827, 901*f*, 902
Terapia preventiva, 963
Terazosina, 209, 221*t*, 513-514, 1374*t*
Terbinafina, 1098, 1100, 1102*t*, 1281, 1281*t*, 1282*t*
Terbutalina, 193*t*, 200, 219*t*, 731, 824
Terconazol, 1100, 1282*t*
Terfenadina, 90, 716, 719
Teriflunomida, 650*t*, 652*t*
Teriparatida, 899, 901, 901*f*, 902, 904*t*
Termogénesis, hormonas tiroideas y, 792-793
Tesamorelina, 778, 784*t*
Testosterona, 833-836, 834*f*, 835*f*, 838-839
  deficiencia de, 836
  efectos adversos de, 838
  en poblaciones geriátricas, 836, 838
  inhibidores, 839
  preparaciones de, 828, 836-838, 837*f*, 837*t*, 841*t*
  síntesis de, 779, 833, 834*f*
Tetrabenazina, 65, 183, 189*t*
  para la discinesia tardía, 291
  para la enfermedad de Huntington, 335, 337*t*
Tetracaína, 406*f*, 412, 413, 416, 418*t*
Tetraciclinas, 1049-1051, 1050*f*, 1050*t*,1062*t*, 1374*t*
  efectos adversos de, 1051-1052, 1265
  para balantidiasis, 989, 997*t*
  para el acné vulgar, 1280
  para la malaria, 974*t*, 980-981, 985*t*
Tetrahidrocannabinol (THC), 259, 262*f*. *Véase también* Cannabinoides
Tetrahidrofolato, 762
Tetrahidrogestrinona (THG), 838-839, 838*f*
Tetrahidrozolina, 1260*t*
Tetrodotoxina, 123, 413
TF. *Véase* Factor de tejido (TF)
6TG (6-tioguanina), 98, 1180*f*, 1184, 1184*f*
TH (tirosina hidrolasa), 132, 132*f*, 133*t*, 134*f*, 143
THC (tetrahidrocannabinol), 259, 262*f*. *Véase también* Cannabinoides
THG (tetrahidrogestrinona), 838-839, 838*f*
THRA, 792
THRB, 792
Tiagabina, 79, 310*t*, 318, 324*t*
Tiamilal, 392

Tiazolidinedionas, 876-877, 882*t*, 883*t*, 885*t*
Tibolona, 826
Ticagrelor, 504*t*, 597-598, 597*f*, 602*t*
Ticarcilina, 1026*t*, 1029-1030
Tiempo de protrombina (PT), 588
Tiempo hasta la concentración máxima ($T_{máx}$), 1327
Tiempo medio sensible al contexto, 389, 391*f*
Tiempo parcial de tromboplastina activada (aPTT), 588
Tierra de Fuller, 62
Tigeciclina, 1049-1051, 1050*t*, 1062*t*
Tiludronato, 899, 904*t*
Timerosal, 669-670, 1305-1306
Timidina cinasa (TK), 1105, 1109*f*
Timo, 622
Timoglobulina (globulina antilinfocítica), 638, 644, 652*t*
Timolol, 212*t*, 216, 221*t*, 1260*t*, 1291
Tinea, 1280-1281, 1281*t*
Tinidazol, 991-992, 996*t*
Tinnitus. *Véase también* Ototoxicidad
  con aminoglucósidos, 1044
  con quinina, 979
Tintura de opio desodorizada, 932
Tinzaparina, 591, 600*t*
Tiña, 1089*t*, 1099
Tiocianato, 520, 797
Tioconazol, 1100, 1282*t*
6-tioguanina (6TG), 98, 1180*f*, 1184, 1184*f*
Tiol endopeptidasas, 788
Tiotepa, 1170, 1172*t*, 1174
Tiopental, 19*f*, 347, 347*t*, 352*t*, 389, 390*t*, 391*f*, 402*t*
Tioperamida, 719
Tiopurina metiltransferasa (TPMT), 98, 110*t*, 1284
Tioridazina, 284*t*, 293, 1265
Tiotixeno, 283*t*, 284*t*, 299*t*
Tiotropio, 154*f*, 155-157, 159*t*, 735-736, 745*t*
Tiotropio/olodaterol, 736, 745*t*
Tipiracil, 1182
Tipranavir, 1140*t*, 1148*t*, 1151, 1156*t*
Tiprolisant, 713*t*, 719
Tiraminas, 194, 1058
Tirofibán, 504*t*, 598*t*, 599, 602*t*
Tiroglobulina, 787
Tiroides
  amiodarona y, 561
  cáncer, 795, 799, 800*t*, 1218, 1220
  inhibidores, 795-799, 796*f*, 796*t*, 797-799, 800*t*
  nódulos, 795
  pruebas de función, 793-794
  yodo y, 791
Tiroides desecada, 800*t*
Tiroiditis de Hashimoto, 793
Tironamina, 792
Tironina, 787, 789*f*
Tirosina fosfatasas, 40*t*
Tirosina hidrolasa (TH), 132, 132*f*, 133*t*, 134*f*, 143
Tirotoxicosis, 793. *Véase también* Hipertiroidismo
Tirotropina α, 799, 800*t*
Tiroxina (T_4), 787-790, 789*f*, 790*f*
Tisagenlecleucel-T, 1224
Tizanidina, 203, 336, 337*t*
TK (timidina cinasa), 1105, 1109*f*
TLK117, 96, 96*f*
TLK286, 96, 96*f*
TLR (receptores tipo toll), 40*t*, 46, 624, 625*c*
TMAO (*N*-óxido de trimetilamina), 91
$T_{máx}$ (tiempo hasta la concentración máxima), 1327
TNF. *Véase* Factor de necrosis tumoral (TNF)
TNF-α. *Véase* Factor de necrosis tumoral-α (TNF-α)
Tobramicina, 1039*c*, 1041, 1041*t*, 1045, 1046*t*, 1257*t*
Tocilizumab, 648, 662*t*
Tocoferol. *Véase* Vitamina E (tocoferol)
Tocólisis, 783*f*, 784, 824, 824*f*
Tofacitinib, 1223*f*, 1288
Tolazamida, 874
Tolazolina, 221*t*
Tolbutamida, 874
Tolcapona, 332, 336*t*
Tolerancia
  a agonistas β_2, 732
  a etanol, 425
  a los opiáceos, 362
  completa, 33
  contra la adicción, 433
  frente a la sensibilización, 435*f*
  inmunológica, 649
  tasas diferenciales de, 363
  tipos de, 434-435
Tolmetina, 693*t*, 698, 707*t*
Tolnaftato, 1100, 1282*t*
Tolterodina, 154*f*, 156-157, 159*t*, 1374*t*
Tolvaptán, 466, 467*t*, 468, 469*t*, 541, 542*t*
Topiramato, 310*t*, 318-319, 324*t*, 440, 1265, 1375*t*
Topoisomerasa I, 1189
Topoisomerasa II, 1189
Topoisomerasa IV, 1015
Topotecán, 1189-1190, 1189*f*, 1199*t*
Torcetrapib, 7*c*
Toremifeno, 811, 812, 828*t*, 1240, 1245*t*
Tormenta tiroidea, 797
Torsades de pointes, 552, 552*t*, 554*t*, 556*f*, 560, 566
Torsemida, 452-455, 452*t*, 469*t*, 523*t*, 537*t*
Tos
  causas de, 743
  con inhibidores de la ECA, 483, 517, 533, 743
  en la enfermedad por reflujo gastroesofágico, 743
  opiáceos para, 367, 743
  tratamiento de, 377, 384*t*, 743-744
Tosferina, 1056
Tositumomab-Ic, 662*t*, 1229
Toxicidad vestibular, 1044
Toxicidad, de drogas, 56-59, 58*f*, 59*f*. *Véanse también* Interacciones medicamentosas; Envenenamiento/sobredosis; Drogas específicas
Toxicocinética, 56
Toxicología, ambiental, 1298-1299, 1299*f*
Toxíndromes, 62*t*
Toxina botulínica, 128, 179, 183, 925
Toxina botulínica A, 141, 1265
Toxina botulínica tipo B, 183, 189*t*
Toxinas biológicas, 413
Toxinas fúngicas, 1300*t*
Toxinas muscarínicas, 143
Toxoplasma gondii (toxoplasmosis), 988, 996*t*, 1013, 1057, 1258
TP. *Véase* Receptor de tromboxano A_2 (TxA_2) (TP)
t-PA (activador del plasminógeno tisular), 586-587, 596, 596*t*
TPH (triptófano hidroxilasa), 225
TPMT (tiopurina metiltransferasa), 98, 110*t*, 1284
TPO (trombopoyetina, ligando Mpl), 753*f*, 756
TR (receptor de la hormona tiroidea), 792
Trabectedina, 1194
Tracto gastrointestinal
  absorción de etanol en, 422
  absorción desde, 16
  acciones 5HT en, 228-229, 231*t*, 924
  flujo de agua y electrolito en, 925, 925*f*, 926*f*
  inervación de, 118-119
Tracto respiratorio. *Véase también* Clases de drogas y agentes individuales
  absorción de drogas desde, 17
  anestesia general y, 388
TRAIL, 48, 49*f*
Trama Eadie-Hofstee, 70, 70*f*
Tramadol, 369*t*, 374-375, 384*t*, 1375*t*
Trametinib, 1211-1212, 1232*t*, 1289
Trandolaprilo, 482, 486*t*, 524*t*, 533*t*, 543*t*
Trandolaprilato, 482
Tranilast, 93
Tranilcipromina, 270*t*, 271, 276*t*
Transcortina. *Véase* Globulina de unión a corticosteroides (CBG)
Transcriptasa inversa del HIV, 1139
Transducción, 966-967
Transferencia horizontal, de resistencia, 966-967
Transferrina, 757
Transformación, 967
Transición de género, 828
Transiciones de hombre a mujer, 828
Transiciones de mujer a hombre, 828
Translocación EML4-ALK, 1207, 1208*f*
Transmisión adrenérgica, 130-137, 141-144, 142*t*
Transmisión colinérgica, 126-130, 127*f*, 130*t*, 141-144, 142- 143*t*
Transmisión de unión, 123-126, 124*f*, 125*f*, 126*f*
Transmisores de aminoácidos, 251, 253*f*. *Véase también* Sustancias específicas
Transportador de colina (CHT1), 127, 127*f*
Transportador vesicular ACh (VAChT), 127*f*, 128
Transportador vesicular de monoaminas (VMAT2)
  anfetamina y, 204
  bupropión y, 271
  en la síntesis de 5HT, 225
  en la síntesis de catecolaminas, 132-133, 134*f*, 137
  en la síntesis de dopamina, 236*f*, 329*f*
  inhibidores, 65, 183, 235, 290, 291, 335, 515
Transportadores de glutamato, 251. *Véase también* Transportadores
Transportadores familiares MRP/ABCC
  distribución de tejidos de, 73, 75*t*, 79
  reacciones adversas a medicamentos y, 67
  regulación de la expresión de, 73*t*
  sustratos de medicamentos de, 75*t*, 76, 79

Transportadores MATE, 67, 78
Transporte activo, 15, 15*f*, 69, 69*f*
Transporte paracelular, 15
Transporte vectorial, 71-72, 72*f*
Transporte/transportadores de membrana, 65-70, 67*f*, 69*f*, 70*f*. *Véase también* Transportadores específicos
  captación de neurotransmisores y, 79-80
  hepático, 76-77, *77f*
  interacciones medicamentosas y, 82
  penetración antimicrobiana y, 958
  regulación de, 73*t*
  renal, 77-79
  respuestas adversas a medicamentos y, 66-67, 68*f*
  variaciones genéticas en, 82
  vectorial, 71-72, 72*f*
Transposones, 966
Transtiretina, 790
Trasplante de hígado, 1119
Trasplante fecal, para enfermedad inflamatoria del intestino, 951
Trastorno bipolar, 281, 294, 296-297, 313
Trastorno de estrés postraumático (TEPT), 428
Trastorno de percepción alucinógeno persistente, 441
Trastorno de Tourette, 290
Trastorno por consumo de alcohol (AUD), 421-430, 429*t*, 436
Trastornos de ansiedad, 267
  agonistas parciales del receptor 5HT para, 234
  antipsicóticos para, 286
  fármacos ansiolíticos para, 274-275, 275-276*t*, 424*t*
  insomnio en, 350-351
Trastornos de pánico, 215
Trastornos del espectro autista, 290, 669, 671
Trastornos del espectro del alcoholismo fetal (FAS) 427-428
Trastornos esofágicos funcionales, 917
Trastornos FAS (espectro de alcohol fetal), 427-428
Trastornos hiperqueratósicos, 1289, 1293-1294*t*
Trastornos por uso de drogas. *Véase también* Sustancias específicas
  fenómenos farmacológicos en, 434-436, 435*f*
  receptores de dopamina en, 238, 240
  terminología de, 433
  variables en, 433-434, 434*t*
Trastornos vasomotores
  con tamoxifeno, 1240
  posmenopáusica, 825
Trastuzumab, 109, 662*t*, 1208*f*, 1209, 1231*t*
Travoprost, 681, 683*t*, 1259, 1261*t*
Trazodona, 269, 270*t*, 271*t*, 272-273, 272*t*, 273*t*, 276*t*, 1375*t*
Trematodos intestinales, 1005
Tremelimumab, 1221, 1234*t*
Treprostinil, 579, 582*t*, 683*t*
Tretinoína (ATRA), 1195-1196, 1196*f*, 1200*t*, 1275, 1275*t*
TRH (hormona liberadora de tirotropina), 772*t*, 791, 791*f*
Triamtereno, 455-456, 456*t*, 469*t*, 512, 537*t*
Triazenes, 1175, 1197*t*
Triazolam, 58, 342-343, 343*t*, 344*t*, 352*t*
Triazoles
  sistémico, 1091-1096
  tópico, 1099-1100
Tribendimidina, 1006, 1006*f*
Trichuris trichiura, 1002, 1006
Triclabendazol, 1001-1003, 1008*t*
Tricomoniasis, 988, 992, 996*t*
Trientina, 1313, 1314*t*
Trifluoperazina, 283*t*, 299*t*
Trifluridina, 1108*f*, 1108*t*, 1112, 1116*t*, 1182, 1258*t*
Triptán, 231-233, 231*f*, 232*t*
Triftorelina, 780*t*, 781, 785*t*, 829*t*, 842*t*, 1240*t*, 1242-1243, 1245*t*
Triglicéridos, 606, 612. *Véase también* Hipertrigliceridemia
Trihexifenidilo, 158, 160*t*, 332, 337*t*
Trimazosina, 221*t*
Trimetafán, 186-187, 186*f*, 189*t*
Trimetazidina, 501, 504*t*
Trimetilamina *N*-óxido (TMAO), 91
Trimetobenzamida, 937
Trimetoprim, 1011, 1013*f*, 1375*t*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 1014-1015, 1019*t*, 1102*t*
  efectos adversos de, 1015
  para balantidiasis, 997*t*
  para la diarrea aguda, 931
Trimetrexato, 1178-1179
Trimipramina, 270*t*, 272*t*, 273*t*, 276*t*
Trinitrato de glicerilo (GTN). *Véase* Nitroglicerina
Trióxido de arsénico (ATO), 1196, 1196*f*, 1200*t*
Tripanosoma brucei gambiense. *Véase* Tripanosomiasis africana del Oeste
Tripanosoma brucei rhodesiense. *Véase* Tripanosomiasis africana del este
Tripanosoma cruzi. *Véase* Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas)
Tripanosomiasis africana. *Véase* África oriental, tripanosomiasis; África occidental, tripanosomiasis
Tripanosomiasis americana (enfermedad de Chagas), 989, 993,997*t*
Tripanosomiasis de África occidental (*T. brucei gambiense*), 988-989, 990, 991, 994, 997*t*
Tripanosomiasis de África oriental *(T. brucei rhodesiense),* 988-989, 991, 995,997*t*
Triple respuesta de Lewis, 714
Triptófano hidroxilasa (TPH), 225
Triyodotironina (T_3), 787-790, 789*f*, 790*f*, 793
Troglitazona, 876
Trombina (factor IIa), 585
Trombocitopenia
  agonistas del receptor de trombopoyetina para, 756
  con cloranfenicol, 1053
  con oxazolidinonas, 1058
  corticosteroides para, 858
  inducido por heparina, 591
Trombocitopenia inducida por heparina, 591
Trombocitopenia inmune, 756
Trombopoyetina (TPO, ligando *Mpl*), 753*f*, 756
Tromboxano A_2 (TxA_2), 574, 575*t*, 679-680
  receptor (TP), 677, 677*t*, 678*f*, 679
Trompa de Falopio, 808
Tropicamida, 157, 159*t*, 1260*t*, 1261
Tropisetrón, 935
Trospio, 156-157, 159*t*
Trovafloxacina, 1015
TRPV5, 449
TRV027, 485
TRα_1, 792, 793
TR$\beta_{1/2}$, 792
TSH (hormona estimulante de la tiroides), 773, 773*f*, 773*t*, 799
Tuberculosis
  resistente a múltiples medicamentos, 1017, 1074-1077, 1080, 1083*t*
  profilaxis para, 1079
  terapia definitiva de, 1079-1080
  tratamiento antituberculoso para, 1043, 1045, 1067*c*, 1068-1079, 1069*f*, 1070*t*, 1082-1083*t*
Tularemia, 1043
Tulobuterol, 731
Tumor de Wilms, 1190
Tumores carcinoides, 933
TxA_2. *Véase* Tromboxano A_2 (TxA_2)
TYMS, 109

U

U50, 488, 358*t*
Ubiquinona (coenzima Q), 974
UGT(s) (UDP-glucuronosiltransferasas)
  en el metabolismo de irinotecán, 1190
  en el metabolismo de los medicamentos, 86*f*, 87*t*, 92, 92*f*, 99
  expresión de, 92-93, 93*f*, 94*f*
  metabolismo del medicamento anticonvulsivo y, 310*t*
UGT1A
  en el metabolismo de los medicamentos, 92-93
  en el síndrome de Gilbert, 93, 93*f*
  metabolismo de la bilirrubina y, 93, 103
Úlceras duodenales, 914*f*, 916, 916*t*
Úlceras por estrés, 917
Ulipristal, 815, 816, 820, 829*t*
ULK1, 1217*f*
Umeclidinio, 155, 156, 159*t*, 736, 745*t*
Umeclidinio/vilanterol, 736, 745*t*
Ungüento, 1274*t*
Unión a proteínas plasmáticas, 18, 1326
Unión gastroesofágica, 910
Unión neuromuscular
  agentes anticolinesterásicos y, 169
  anestésicos locales y, 410
  transmisión colinérgica a, 128
Unión ortostérica, 149-150
u-PA (activador del plasminógeno urocinasa), 586-587
Urapidil, 211
Urea, 446, 451-452, 451*t*, 1289, 1293*t*
Ureidopenicilinas, 1029
Uricasas, 705, 707*t*
Urocortinas, 847
Urodilatina, 458-459
Urofolitropina, 782, 829*t*
Urticaria, 718
Ustekinumab, 648, 662*t*
  para la enfermedad inflamatoria intestinal, 950, 953*t*
  para la psoriasis, 1286*t*, 1287

Útero
acción de oxitocina en, 783-784, 783*f*
acciones de prostaglandina en, 680
Uveítis, 1071, 1261

V
V (volumen de distribución), 23, 23*c*, 24*f*, 1327, 1329
VAChT (transportador de ACh vesicular), 127*f*, 128
Vaciado gástrico, 61, 62
Vacuna (DTaP) Difteria, tétanos y tos ferina acelular, 657*t*, 663
Vacuna (Tdap) tétanos, difteria y tos ferina acelular, 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*, 667*t*
Vacuna antineumocócica conjugada (PCV13), 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*
Vacuna antineumocócica de polisacáridos (PPSV23), 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*
Vacuna BCG (bacilo de Calmette-Guérin), 669
Vacuna contra el ántrax, 668
Vacuna contra el meningococo B, 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*
Vacuna contra el sarampión, las paperas y la rubéola (MMR), 657*t*, 664*t*, 665*t*, 666, 667*t*
Vacuna contra el toxoide tetánico (Td), 663, 667*t*
Vacuna contra el virus de la encefalitis japonesa, 667-668
Vacuna contra el virus de la fiebre amarilla, 668
Vacuna contra el virus de la rabia, 668
Vacuna contra el virus de la rubéola, 666. *Véase también* Sarampión, paperas, rubéola (MMR) vacuna
Vacuna contra el virus de las paperas, 666. *Véase también* Vacuna contra sarampión, paperas, rubéola (MMR) receptor μ opioide. *Véase* MOR (μ opioide receptor)
Vacuna contra el virus del dengue, 668
Vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH), 657*t*, 664*t*, 665*t*, 667, 667*t*
Vacuna contra el virus herpes zóster (HZV), 664*t*, 665*t*
Vacuna contra el virus vaccinia, 668
Vacuna contra el virus varicela zoster (VZV), 657*t*, 664*t*, 665*t*, 666, 667*t*
Vacuna contra la fiebre tifoidea, 668
Vacuna contra la malaria, 669
Vacuna contra la viruela, 655-656, 668
Vacuna de bacilo de Calmette-Guérin (BCG), 669
Vacuna Hib (*Haemophilus influenzae* tipo B), 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*
Vacuna HZV (virus herpes zóster), 664*t*
Vacuna meningocócica ACWY, 657*t*, 663, 664*t*, 665*t*
Vacuna MMR (sarampión, paperas, rubéola), 657*t*, 664*t*, 665*t*, 667*t*
Vacuna Sabin, 656, 666
Vacuna Salk, 656, 666
Vacuna toxoide diftérica, 662
Vacuna(s). *Véanse también* Inmunización; Vacunas específicas
adyuvantes, 669
aprobado en EE. UU., 659*t*
autismo y, 669, 671
cáncer, 1224
conservantes, 669-670
desarrollos futuros en, 669
efectos adversos de, 670-671
en embarazo, 667, 667t
especialidad, 668
historia de, 655-656
internacional, 668-669
licencia y monitorización de, 671-672
mecanismos de acción de, 656, 658
mitos y sus consecuencias, 671
múltiple, 671
para bacterias, 663
para virus, 663, 666-667
seguridad de, 669-670
tipos de, 658-659, 667-668
Vacunas atenuadas vivas, 658-659, 659*t*
Vacunas contra el cáncer, 1224
Vacunas contra el virus de la hepatitis A (HAV), 657*t*, 664*t*, 665*t*, 666, 667*t*
Vacunas contra el virus de la hepatitis B (VHB), 657*t*, 660, 64*t*, 665*t*, 666, 667*t*
Vacunas contra el virus de la influenza, 657*t*, 664*t*, 665*t*, 666-667, 667*t*
Vacunas contra el virus del sarampión, 666
Vacunas contra la tos ferina, 663. *Véase también* Vacuna contra difteria, tétanos y tos ferina acelular (DTaP)
Vacunas contra poliovirus, 656, 657*t*, 664, 666
Vacunas contra rotavirus, 657*t*, 666
Vacunas contra *Streptococcus pneumoniae*, 663. *Véanse también* Conjugado neumocócico vacuna (PCV13); Neumococo vacuna de polisacáridos (PPSV23)
Vacunas de DNA, 660
Vacunas de polisacáridos bacterianos conjugados, 659-660, 659*t*, 663
Vacunas de subunidades de proteínas superficiales, 660
Vacunas de toxoide, 659*t*, 660, 663
Vacunas inactivadas, 659, 659*t*
Valaciclovir, 1105-1110, 1108*t*, 1116*t*, 1375*t*
para trastornos dermatológicos, 1281, 1292*t*
para uso oftálmico, 1258*t*
Valbenazina, 291
Valdecoxib, 690, 700
Valerato de estradiol, 805*f*, 810, 828, 828*t*
Valganciclovir, 1108*t*, 1111, 1116*t*, 1258*t*, 1375*t*
Valrubicina, 1192
Valsartán, 77, 485, 486*t*, 524*t*, 533*t*, 543*t*, 1375*t*
Vancomicina, 1050*t*, 1059-1061, 1059*f*, 1064*t*, 1375*t*
Vandetanib, 799, 800*t*, 1218, 1233*t*
Vardenafilo, 494, 578, 582*t*, 841*t*, 842*t*, 1265, 1375*t*
Vareniclina, 35-36, 188, 188*t*, 430, 430*t*, 437-438, 1375*t*
Variabilidad entre pacientes, 959
Variabilidad interocasional, 959
Variabilidad intrahospitalaria, 959
Variaciones de copias numéricas (CNV), 102*f*, 103
Várices esofágicas, 466-467, 932
Variola (viruela), 655-656, 668
Vasoconstrictores. *Véase también* Drogas específicas
acción anestésica local y, 409-410
Vasodilatadores. *Véase también* Drogas específicas
para la hipertensión, 518-520, 524*t*
para la insuficiencia cardiaca aguda descompensada, 540, 544*t*
Vasopresina (8-L-arginina sintética vasopresina), 466-468, 469*t*
Vasopresina (hormona antidiurética, ADH, AVP), 446, 461-464, 461*f*, 463*f*, 464*f*
estructura de, 782*f*
etanol y, 426
hormona liberadora de corticotropina y, 847
opiáceos y, 366
VDR (receptor de vitamina D), 98*t*
Vectores recombinantes, 660
Vecuronio, 180*f*, 182*t*, 188*t*, 403*t*
Vedolizumab, 629, 662*t*, 950-951, 953*t*
VEGF. *Véase* Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)
Vejiga hiperactiva, 156-157
Velpatasvir, 1131-1132, 1134*t*, 1143
Velusetrag, 925
Vemurafenib, 109, 1210-1211, 1231*t*, 1289
Veneno de serpiente, 143
Venetoclax, 1225, 1225*f*, 1234*t*
Venlafaxina, 270*t*, 271*t*, 272-275, 272*t*, 273*t*, 275*t*, 1377*t*
Ventana terapéutica, 26-27, 27*f*, 36, 38, 38*f*
Ventana terapéutica de la población, 38
Verapamilo, 503*t*, 554, 558*t*, 559, 563*t*, 571*t*, 1377*t*
contraindicaciones para, 560*t*
efectos adversos de, 498, 552*t*, 559
historia de, 495*c*
interacciones medicamentosas de, 498, 611
para la enfermedad cardiaca isquémica, 495-498, 495*t*, 497*f*
para la hipertensión, 516, 524*t*
para la hipertensión arterial pulmonar, 582
Verde de indocianina, 1266
Vernakalant, 570
Verruga vulgar, 1115
Verrugas anogenitales, 1281, 1293*t*
Verrugas genitales, 1281, 1293*t*
Verteporfina, 1266, 1266*t*
Vértigo, 718
Vesamicol, 127*f*, 128, 141
Vesículas sinápticas, 123-124, 124*f*, 125*f*, 126*f*, 128
Vesiculina, 128
Vesnarinona, 542*t*
VHB. *Véase* Virus de hepatitis B (VHB)
Vía de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), 45*f*, 46, 743, 809, 1210
Vía del receptor Jak-STAT, 46
Vía intramuscular, administración de medicamentos, 16*t*, 17
Vía intravenosa, administración de drogas, 16*t*, 17
Vía intrínseca, 586, 587*f*, 588
Vía mácula densa, 472, 474*f*
Vía MAPK. *Véase* Ruta de la proteína cinasa (MAPK) activada por mitógeno

Vía oral, administración de drogas, 16-17, 16*t*
  frente a inhalación, en enfermedad pulmonar, 730
Vía PI3K/Akt/mTOR, 1215, 1217*f*
Vía Ras-MAPK, 45*f*, 46
Vía RAS-RAF-MEK-ERK, 1210*c*
Vía subcutánea, administración de drogas, 16*t*, 17
Vía sublingual, administración de drogas, 17
Vías de proyección serotonérgica, 226, 228*f*, 229*f*
Vías de transducción de señales, 39
Vida media ($t_{1/2}$), 24, 1327, 1329
Vigabatrin, 310*t*, 320, 322, 324*t*
Vilanterol, 201, 731
Vilanterol/umeclidinio, 736, 745*t*
Vilazodona, 234, 241*t*, 275*t*
Vildagliptina, 874*t*, 879, 883*t*, 884*t*
Viloxazina, 271*t*
Vinblastina, 1186-1187, 1199*t*
  para trastornos dermatológicos, 1284, 1284*t*,1292*t*
Vincristina, 1074*t*, 1186-1187, 1199*t*, 1377*t*
Vinorelbina, 1186-1187, 1199*t*, 1377*t*
Violeta de genciana, 1282*t*
VIP (péptido intestinal vasoactivo), 144-145, 574, 575*t*, 737
Virus de DNA, 1105, 1107*f*
Virus de hepatitis C (HCV)
  agentes de investigación para, 1133
  costos de tratamiento de, 8*c*
  epidemiología de, 1126
  farmacoterapia de, 1134*t*
  genoma y ciclo de vida de, 1126-1127, 1126*f*
  heterogeneidad genética de, 1126
  insuficiencia hepática y, 1127
  objetivos farmacológicos y enfoques de tratamiento para, 1127
  resistencia a los medicamentos en, 1127
    daclatasvir para, 1130-1131
    grazoprevir/elbasvir para, 1132-1133
    ledipasvir para, 1130
    ombitasvir para, 1132
    paritaprevir potenciado con ritonavir y ribavirina para, 1127-1128, 1129-1130
    simeprevir para, 1131
    sofosbuvir para, 1127-1128, 1127*f*
    velpatasvir para, 1131-1132
Virus de la hepatitis A (HAV), 1119
Virus de la hepatitis B (VHB)
  aflatoxina y, 1302
  epidemiología de, 1119
  farmacoterapia de, 1121*f*, 1133*t*
  genoma y ciclo de vida de, 1119, 1121*f*
  heterogeneidad genética de, 1119-1120
  insuficiencia hepática y, 1122
  objetivos farmacológicos y enfoque de tratamiento para, 1119-1120
  resistencia a los medicamentos en, 1122
    adefovir para, 1124-1125
    agentes de investigación para, 1126
    entecavir para, 1123-1124
    interferones para, 1122-1123
    lamivudina para, 1125
    telbivudina para, 1125
    tenofovir alafenamida para, 1125-1126
    tenofovir para, 1124
Virus de la hepatitis D (HDV), 1119
Virus de la hepatitis E (HEV), 1119
Virus del herpes simple (HSV), 1107-1112, 1107*f*, 1257, 1281
Virus del herpes zóster (HZV), 1111, 1115
Virus del papiloma humano (VPH), 1281
Virus RNA, 1105, 1107*f*
Virus varicela zóster (VZV), 1107-1112, 1257
Virus. *Véase también* Virus específicos
  análogos de, 897, 903*t*
  cuasiespecie, 966
  deficiencia de, 895
  efectos adversos de, 897
  exceso de, 894, 895
  mecanismos de acción de, 893
  pruebas de sensibilidad antimicrobiana en, 961
  química y ocurrencia de, 892
  receptor (VDR), 98*t*
  replicación de y objetivos de drogas en, 1105, 1106*t*
  requisitos humanos para, 888*t*, 892
  trastornos de, 895-896. *Véase también* Trastornos específicos
Vismodegib, 1210, 1288*t*
Vitamina A, 1267*t*, 1268-1269
Vitamina B_{12}
  ácido fólico y, 761-762, 761*f*
  deficiencia de, 763, 1267*t*
  descubrimiento de, 761*c*
  en salud humana, 762-763, 763*f*
  estructura de, 762*f*
  terapia con, 763-764
Vitamina B_6 (piridoxina), 761, 938, 942*t*, 1077
  deficiencia de, 1267*t*
Vitamina C (ácido ascórbico)
  captación de hierro y, 759
  deficiencia de, 1267*t*
Vitamina D, 892-893, 892*c*, 892*f*, 896-897, 902
  análogos de, 897, 903*t*
  deficiencia de, 895
  efectos adversos de, 897
  exceso de, 894, 895
  mecanismos de acción de, 893
  química y ocurrencia de, 892
  receptor (VDR), 98*t*
  requisitos humanos para, 888*t*, 892
  trastornos de, 895-896. *Véase también* Trastornos específicos
Vitamina E (tocoferol), 1301, 1301*t*
  deficiencia de, 1267*t*
Vitamina K, 599-600, 599*f*, 602*t*
  antagonista. *Véase* Warfarina
  ciclo, 592*f*
  deficiencia de, 1267*t*
Vítreo, 1255
VKORC1, metabolismo de la warfarina y, 108, 108*f*, 592, 592*f*, 593, 593*t*
VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad), 606, 607*t*
VMA (ácido vanililmandélico), 136*f*, 137
VMAT2. *Véase* Monoamina vesicular transportador (VMAT2)
VNUT, 133
Voglibose, 879, 884*t*
Volumen de distribución (V), 23, 23*c*, 24*f*, 1327, 1329
Volumen de fluido extracelular (ECFV), 459*f*
Vomitando. *Véase* Náuseas y vómitos
Vorapaxar, 598, 602*t*
Voriconazol, 1092*t*, 1095-1096, 1102*t*, 1378*t*
  interacciones medicamentosas de, 1093*t*, 1094*t*, 1095-1096
  para uso oftálmico, 1259*t*
Vorinostat, 1230, 1288
Vorozole, 813, 829*t*
Vortioxetina, 269, 271, 276*t*
VX, 167*t*, 168, 174*t*

W

Warfarina, 592-593, 592*f*, 601*t*, 1378*t*
  efectos adversos de, 594
  en el embarazo, 594
  envenenamiento/sobredosis, 57*t*
  farmacogenética de, 58, 108, 108f, 110, 593*t*
  hipersensibilidad a, 594
  interacciones medicamentosas de, 38, 593-594, 612, 691, 1074*t*, 1206, 1207
Wucheria bancrofti, 1003

X

Xantina, 703*f*
Xenobióticos, 85-87, 87*t*
Xenón, 389, 393*f*, 396, 402*t*
Xeroftalmía, 1269
Xerostomía, 152

Y

Yersinia pestis. *Véase* Peste
Yodismo, 798
Yodo radioactivo, 798-799, 800*t*
Yodo/yoduro
  asignaciones diarias para, 791
  captación de, 788
  como inhibidor de tiroides, 797-798
  efectos adversos de, 798*t*
  en drogas y compuestos, 798*t*
  función tiroidea y, 791
  radioactivo, 798-799, 1229
Yodotironina deiodinasas, 789-790
Yohimbina, 208, 210

Z

Zafirlukast, 675, 740-741, 741*f*, 746*t*
Zalcitabina, *1140t*, 1141*f*
Zaleplón, 341, 345, 352*t*
Zanamivir, 1108*t*, 1113*t*, 1114, 1116*t*
Ziconotida, 383
Zidovudina, 754, 1139-1140, 1140*t*, 1141*f*, 1142*t*, 1154*t*, 1378*t*
Zileutón, 675, 740-741, 741*f*, 746*t*
Zimelidina, 271*t*
Ziprasidona, 282, 283*t*, 284*t*, 289*t*, 300*t*, 1378*t*
Zoledronato, 896, 898-899, 898*f*, 904*t*
Zolmitriptán, 233, 240*t*
Zolpidem, 341, 345, 352*t*, 1378*t*
Zonisamida, 310*t*, 320, 323*t*, 1378*t*
Zopiclona, 345, 1345*t*
Zóster. *Véase* Virus herpes zóster (HZV)
Zotepina, 284*t*
Zuclopentixol, 284*t*